

Aus der Klinik für Innere Medizin - Kardiologie und konservative Intensivmedizin
des Vivantes Klinikum Am Urban

DISSERTATION

**Langzeitbeobachtung von Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern
nach Behandlung im Sinn des Hybridmodells:
Bestimmung von Rezidivhäufigkeit und prädiktiven Faktoren**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Ellen Roll aus Cottbus

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. D. Andresen
 2. Prof. Dr. med. St. Behrens
 3. Prof. Dr. med. W. Haverkamp

Datum der Promotion: 18.09.2009

Meinem Vater

Dr. jur. Helmut Keil

* 05.06.1930

† 25.05.2002

Inhalt

1.	Einleitung	X
2.	Methodik	XIII
2.1.	Einschlußkriterien	XIII
2.2.	Klinische und laborchemische Untersuchungen	XIII
2.3.	Unspezifische antiarrhythmische Medikation	XIII
2.4.	Heparinisierung	XIV
2.5.	Nichtinvasive und invasive kardiale Diagnostik	XIV
2.6.	Spezifische antiarrhythmische Medikation	XV
2.7.	Externe elektrische Kardioversion	XV
2.8.	Interne elektrische Kardioversion	
2.9.	Ermittlung symptomatischer Rezidive von Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern unter oraler medikamentöser Therapie mit Flecainid	XVI
2.10.	Elektrophysiologische Untersuchung und Hochfrequenz- Katheterablation	XVII
2.11.	Ermittlung symptomatischer Rezidive von Vorhofflattern unter oraler medikamentöser Therapie mit Flecainid und nach Hochfrequenz-Katheterablation des cavotrikuspiden Isthmus	XX
3.	Patientencharakteristika	XXI
3.1.	Alter und Altersverteilung	XXI
3.2.	Geschlechterverteilung	XXI
3.3.	Grunderkrankungen	XXII
3.3.1.	Koronare Herzerkrankung	XXIII
3.3.2.	Arterieller Hypertonus	XXIII
3.3.3.	Hyperlipoproteinämie	XXIV

3.3.4.	Diabetes mellitus	XXV
3.3.5.	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	XXVI
3.3.6.	Herzinsuffizienz	XXVI
3.4.	Echokardiografische Daten	XXVII
3.4.1.	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	XXVII
3.4.2.	Linksatriale Diameter	XXVIII
3.4.3.	Linksventrikuläre Diameter	XXVIII
3.5.	Vormedikation	XXIX
3.5.1.	β-Blocker	XXIX
3.5.2.	Ca-Antagonisten	XXX
3.5.3.	Digitalis	XXX
3.5.4.	Antiarrhythmika	XXX
3.5.4.1.	Propafenon	XXX
3.5.4.2.	Flecainid	XXX
3.5.4.3.	Sotalol	XXXI
3.5.4.4.	Chinidin	XXXI
3.5.4.5.	Amiodaron	XXXI
3.5.5.	ACE-Hemmer	XXXII
3.5.6.	AT1-Blocker	XXXII
3.6.	Dauer von Vorhofflimmern	XXXII
3.7.	Konversion	XXXII
3.7.1	Spontankonversion	XXXIII
3.7.2.	Externe elektrische Kardioversion	XXXIII
3.7.3.	Interne elektrische Kardioversion	XXXIII
3.8.	Entlassungsmedikation	XXXIV
3.8.1.	Flecainid	XXXIV
3.8.2.	β-Blocker	XXXIV
3.8.3.	Ca-Antagonisten	XXXV
3.8.4.	Digitalis	XXXV
3.8.5.	Kombinationstherapie	XXXV
3.8.6.	ACE-Hemmer	XXXVI
3.8.7.	AT1-Blocker	XXXVI

4.	Bestimmung symptomatischer Frührezidive von Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern unter einer oralen medikamentösen Therapie mit Flecainid	XXXVII
4.1.	Rezidivhäufigkeit	XXXVII
4.2.	Alter und Altersverteilung	XXXVIII
4.3.	Geschlechterverteilung	XXXIX
4.4.	Grunderkrankungen	XL
4.4.1.	Arterieller Hypertonus	XL
4.4.2.	Hyperlipoproteinämie	XLI
4.4.3.	Diabetes mellitus	XLII
4.4.4.	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	XLIII
4.4.5.	Herzinsuffizienz	XLIV
4.5.	Echokardiografische Daten	XLV
4.5.1.	Linksatriale Diameter	XLV
4.5.2.	Linksventrikuläre Diameter	XLVII
4.6.	Dauer von Vorhofflimmern	XLIII
4.7.	Spontankonversion und elektrische Konversion	L
4.8.	Entlassungsmedikation	L
4.8.1.	Flecainid	L
4.8.2.	β-Blocker	LI
4.8.3.	Ca-Antagonisten	LI
4.8.4.	Digitalis	LII
4.8.5.	ACE-Hemmer	LIII
4.8.6.	AT1-Blocker	LIV
5.	Bestimmung symptomatischer Spätrezidive von Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern unter einer oralen medikamentösen Therapie mit Flecainid	LV
5.1.	Rezidivhäufigkeit	LV
5.2.	Alter und Altersverteilung	LVI

5.3.	Geschlechterverteilung	LVII
5.4.	Grunderkrankungen	LVIII
5.4.1.	Arterieller Hypertonus	LVIII
5.4.2.	Hyperlipoproteinämie	LIX
5.4.3.	Diabetes mellitus	LX
5.4.4.	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	LXI
5.4.5.	Herzinsuffizienz	LXII
5.5.	Echokardiografische Daten	LXIII
5.5.1.	Linksatriale Diameter	LXIII
5.5.2.	Linksventrikuläre Diameter	LXV
5.6.	Dauer von Vorhofflimmern	LXVI
5.7.	Spontankonversion und elektrische Konversion	LXVIII
5.8.	Entlassungsmedikation	LXVIII
5.8.1.	Flecainid	LXVIII
5.8.2.	β-Blocker	LXIX
5.8.3.	Ca-Antagonisten	LXIX
5.8.4.	Digitalis	LXX
5.8.5.	ACE-Hemmer	LXX
5.8.6.	AT1-Blocker	LXXI
6.	Bestimmung der Rezidivform: Vorhofflimmern versus Vorhofflattern unter einer oralen medikamentösen Therapie mit Flecainid	LXXIII
6.1.	Rezidivhäufigkeit	LXXIII
6.2.	Alter und Altersverteilung	LXXIII
6.3.	Geschlechterverteilung	LXXV
6.4.	Grunderkrankungen	LXXVI
6.4.1.	Arterieller Hypertonus	LXXVI
6.4.2.	Hyperlipoproteinämie	LXXVII
6.4.3.	Diabetes mellitus	LXXVIII
6.4.4.	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	LXXIX
6.4.5.	Herzinsuffizienz	LXXIX

6.5.	Echokardiografische Daten	LXXX
6.5.1.	Linksatriale Diameter	LXXX
6.5.2.	Linksventrikuläre Diameter	LXXXII
6.6.	Dauer von Vorhofflimmern	LXXXII
6.7.	Spontankonversion und elektrische Konversion	LXXXV
6.8.	Entlassungsmedikation	LXXXV
6.8.1.	Flecainid	LXXXV
6.8.2.	β-Blocker	LXXXVI
6.8.3.	Ca-Antagonisten	LXXXVI
6.8.4.	Digitalis	LXXXVII
6.8.5.	ACE-Hemmer	LXXXVII
6.8.6.	AT1-Blocker	LXXXVIII
7.	Ermittlung symptomatischer Rezidive von Vorhofflattern unter einer oralen medikamentösen Therapie mit Flecainid und nach Hochfrequenz-Ablation des cavotrikuspiden Isthmus	XC
7.1.	Rezidivhäufigkeit	XC
7.2.	Alter und Altersverteilung	XCI
7.3.	Geschlechterverteilung	XCIII
7.4.	Grunderkrankungen	XCIV
7.4.1.	Arterieller Hypertonus	XCIV
7.4.2.	Hyperlipoproteinämie	XCVI
7.4.3.	Diabetes mellitus	XCVII
7.4.4.	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	XCVIII
7.4.5.	Herzinsuffizienz	XCVIII
7.5.	Echokardiografische Daten	XCVIII
7.5.1.	Linksatriale Diameter	XCVIII
7.5.2.	Linksventrikuläre Diameter	C
7.6.	Dauer von Vorhofflimmern	CII
7.7.	Spontankonversion und elektrische Konversion	CIV
7.8.	Entlassungsmedikation	CV

7.8.1.	Flecainid	CV
7.8.2.	β-Blocker	CV
7.8.3.	Ca-Antagonisten	CVI
7.8.4.	Digitalis	CVI
7.8.5.	ACE-Hemmer	CVI
7.8.6.	AT1-Blocker	CVII
8.	Diskussion	CVIII
9.	Zusammenfassung	CXXIX
10.	Literaturliste	CXXXI
11.	Abkürzungen	CXLIX
12.	Danksagung	CL
13.	Lebenslauf	CLI
14.	Selbständigkeitserklärung	CLIV

1. Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste aller supraventrikulären Arrhythmien mit steigender Inzidenz und Prävalenz. Das Auftreten von Vorhofflimmern ist verbunden mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität (**Dries DL et al, J Am Coll Cardiol 1998**). Obwohl Vorhofflimmern vollkommen symptomlos verlaufen kann, berichten mehr als 2/3 der Patienten, dass das Auftreten dieser Rhythmusstörung ihre Lebensqualität negativ beeinträchtigt (**Hamer ME et al, Am J Cardiol 1994**). Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Rhythmusstörung und stellt eine der wichtigsten Ursachen für einen stationären Aufenthalt dar (**Go AS et al, JAMA 2001**). Von allen Arrhythmien verursacht es bei weitem die meisten Krankenhaustage pro Jahr und ist insofern auch ein gesundheitspolitisch relevantes Problem.

Entsprechend der Symptomatik des bestehenden Vorhofflimmerns, der kardialen Grunderkrankung bzw. begleitender Erkrankungen sowie des Alters und der Compliance der Patienten stehen heute unterschiedliche therapeutische Konzepte zur Verfügung. Vorrangige Behandlungsziele sind die Symptomlinderung, die Verbesserung der Hämodynamik und die Vermeidung von Komplikationen, wie z.B. Thromboembolien.

Grundlegende Voraussetzung für die erfolgreiche kausale Behandlung von Vorhofflimmern ist das Wissen um die der Rhythmusstörung zugrunde liegenden elektrophysiologischen und morphologischen Ursachen und deren therapeutische Beeinflussung. Gegenwärtig werden bei der Behandlung von Vorhofflimmern in Abhängigkeit von Symptomatik und Charakter sowie in Abhängigkeit von Alter und bestehenden Grund- bzw. Begleiterkrankungen zwei essentielle Therapieprinzipien verfolgt: zum einen handelt es sich dabei um die Rhythmisierung mit anschließender Stabilisierung des Sinusrhythmus und zum anderen um die Kontrolle der Ventrikelfrequenz bei persistierendem bzw. permanentem Vorhofflimmern.

Ziel der Behandlung von Vorhofflimmern war in den letzten Jahrzehnten primär die Konversion in den Sinusrhythmus und der Erhalt dessen. Dazu standen sowohl die medikamentöse Behandlung und/oder die Behandlung mittels elektrischer Kardioversion zur Verfügung. Allerdings führten vor allem Erkenntnisse über adverse Effekte im Sinne letaler Proarrhythmien sowie über eingeschränkte

Langzeitwirksamkeiten der Antiarrhythmika dazu, alternative Behandlungsverfahren zu evaluieren und zu etablieren.

Mit zunehmendem Erkenntnisgewinn über die der Rhythmusstörung zugrunde liegende komplexe elektrophysiologische Pathologie gelang es, mit Hilfe der Anwendung nichtpharmakologischer Therapieverfahren wie der präventiven Schrittmacherstimulation (**Knight BP et al, Circulation 2005, Healey JS et al, Circulation 2006**), der Pulmonalvenenablation (**Pappone C et al, J Cardiovasc Electrophysiol 2004, Wazni OM et al, JAMA 2005**) und chirurgischer Interventionen wie der Maze-Operation (**Cox JL, J Cardiovasc Electrophysiol 2004, Gillinov AM et al, Cardiol Clin 2004**) für hochsymptomatische, medikamentös nicht behandelbare Patienten alternative therapeutische Optionen zu entwickeln und damit zum Teil deren Lebensqualität zu verbessern. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt weist jedoch keine der drei genannten interventionellen Therapieverfahren eine 100% ige Effektivität auf.

Auf der Suche nach einer wirksamen Behandlungsform von Vorhofflimmern, welche sich durch eine hohe Effektivität bei gleichzeitigem geringen Komplikationsrisiko und Kostenaufwand auszeichnet, kam es zur Etablierung des Hybrid-Modells (**Saksena S et al, J Interv Card Electrophysiol 2003**). Dieses Modell beinhaltet die gleichzeitige Anwendung einer medikamentösen Behandlung in Kombination mit einem interventionellen Therapieverfahren.

Ziel dieser Arbeit war es, innerhalb einer Langzeitverfolgung den Anteil der Patienten zu ermitteln, die sich aufgrund von symptomatischem Vorhofflimmern einer Stufentherapie unterzogen haben, welche sowohl die Behandlung mit dem Antiarrhythmikum Flecainid als auch die antiarrhythmische Behandlung mit Flecainid in Kombination mit einer Hochfrequenz-Ablation beinhaltete.

Dabei war primär von Interesse, wie sich unter der antiarrhythmischen Behandlung mit Flecainid das Verhältnis von Frührezidiven zu Spätrezidiven gestaltete, in welchem Verhältnis die Rezidivform Vorhofflimmern gegenüber der Rezidivform Vorhofflattern auftrat und ob es zwischen diesen Gruppen signifikante Differenzen bezüglich des Alters, des Geschlechts, der Dauer von Vorhofflimmern in der Anamnese, der Konversion, kardialer Grunderkrankungen, bestehender Begleiterkrankungen oder echokardiografischer Parameter gab.

Das sekundäre Interesse galt den Patienten, die ein Rezidiv in Form von Vorhofflattern entwickelten und sich auf der zweiten Behandlungsstufe einer Hochfrequenz-Ablation unterzogen. Für diese Patienten sollte ebenfalls im Rahmen einer Langzeitbeobachtung geklärt werden, inwieweit eine Behandlungsstrategie im Sinne des Hybrid-Modells zur Symptombefreiheit führt und ob sich zwischen den ermittelten Gruppen Unterschiede bezüglich der o.g. Einflussfaktoren ergaben.

Mittels dieser Ergebnisse galt es zu klären, ob sowohl beim Wiederauftreten von Vorhofflimmern als auch beim Wiederauftreten von Vorhofflattern diese Einflussfaktoren als prädiktive Faktoren für das Auftreten von Rezidiven gewertet werden können.

2. Methodik

Im Zeitraum von September 1998 bis November 2001 wurden in der Medizinischen Klinik I des Klinikum Am Urban 766 Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern behandelt und in das Vorhofflimmer-Register aufgenommen. Die Behandlung der Patienten erfolgte entweder nach der notfallmäßiger Aufnahme über die Rettungsstelle des Klinikum oder nach der stationären Aufnahme aufgrund einer Einweisung durch den ambulant behandelnden Arzt.

2.1. Einschlusskriterien

Bei allen Patienten lag zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme eine Dokumentation von Vorhofflimmern im Ruhe-EKG und/oder Langzeit-EKG vor.

2.2. Klinische und laborchemische Untersuchungen

Alle Patienten erhielten einen körperlichen Untersuchungsstatus und es wurde eine umfassende Anamneseerhebung durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgte die laborchemische Bestimmung von Natrium, Kalium, Kreatinin, des kleinen Blutbildes, der Gerinnungsparameter INR und PTT, b.B. von TSH basal sowie gegebenenfalls die Bestimmung des Digoxin- bzw. Digitoxinspiegels.

2.3. Unspezifische antiarrhythmische Medikation

Bei allen Patienten bei denen zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme tachykard übergeleitetes Vorhofflimmern bestand, wurde initial eine Frequenzregularisierung auf ein normofrequentes Niveau mittels einer unspezifischen antiarrhythmischen Medikation bestehend aus Digitalis und/oder einem β -Blocker und/oder einem Ca-Antagonisten durchgeführt.

Im Rahmen der Digitalisierung wurde den Patienten eine Dosierung von max. 0,8 mg Digoxin (Novodigal i.v. Injektionslösung 0,4mg) intravenös appliziert. Zur

Frequenzbegrenzung mit einem β -Blocker erfolgte die Gabe von max. 5 mg Metoprolol (Beloc i.v. Injektionslösung) intravenös. Patienten mit Ausschlusskriterien für eine β -Blockertherapie wie z.B. bei einer anamnestisch bekannten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung bzw. einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit erhielten zur Frequenzregularisierung bis max. 10 mg Verapamil (Isoptin Injektionslösung) intravenös appliziert.

2.4. Heparinisierung

Bei allen Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme keine Antikoagulation durch ein Cumarin-Derivat (z.B. Falithrom, Marcumar) mit einer konsekutiven INR-Wert-Erhöhung auf 2 bis 3 bestand und bei denen zu diesem Zeitpunkt keine Kontraindikationen für eine systemische Heparinisierung bestanden, wurde eine intravenöse systemische Heparinisierung eingeleitet. Das Ziel der systemischen Heparinisierung bestand darin, die Prothrombinzeit (PTT) auf das 2- bis 3-fache zu verlängern.

2.5. Nichtinvasive und invasive kardiale Diagnostik

Vor Durchführung einer spezifischen antiarrhythmischen Therapie bzw. einer elektrischen Kardioversion erhielten alle Patienten zum Ausschluss intrakavitärer Thromben eine transösophageale Echokardiografie. Hierfür war eine Aufklärung mit Einverständniserklärung sowie eine mindestens 6-stündige Nahrungskarenz des einzelnen Patienten erforderlich. Zu Beginn der transösophagealen Echokardiografie wurde eine Prämedikation in Form einer Rachenanästhesie mit Lidocain (Xylocain Pumpspray Lösung) durchgeführt. Bei Intoleranz der Untersuchungssonde wurden die Patienten mit max. 5 mg Midazolam (Dormicum 5/1ml Injektionslösung) sediert. Nach Lagerung der Patienten in Linksseitenlage wurde die multiplane Sonde des Echokardiografiegerätes eingeführt und u.a. linker Vorhof und linkes Herzohr dargestellt und vermessen.

Alle Patienten, bei denen bis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme noch keine Abklärung einer der Rhythmusstörung zugrunde liegenden strukturellen

Herzerkrankung mittels einer transthorakalen Echokardiografie und eines Belastungs-EKGs, einer Stress-Echokardiografie, eines Myokardszintigramms oder einer Linksherzkatheteruntersuchung erfolgt war, erhielten zum Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung eine Koronarangiografie.

Zur Ermittlung der Spontankonversionsrate wurde bei allen Patienten innerhalb eines Beobachtungszeitraums von max. 48 Stunden nach Symptombeginn erneut ein Ruhe-EKG abgeleitet.

2.6. Spezifische antiarrhythmische Medikation

Alle Patienten, bei denen nach Durchführung der o.g. Diagnostik eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen werden konnte, wurden antiarrhythmisch mit 100 - 300mg Flecainid p.o./d behandelt.

2.7. Externe elektrische Kardioversion

Bei allen Patienten, welche innerhalb von 48 Stunden nicht spontan in den Sinusrhythmus konvertierten, wurde primär eine externe elektrische Kardioversion durchgeführt.

Hierfür war eine Aufklärung mit Einverständniserklärung sowie eine mindestens 6-stündige Nahrungskarenz des einzelnen Patienten erforderlich. Die Durchführung der externen elektrischen Kardioversion erfolgte auf der internistischen Intensivstation einschließlich Monitoring von Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung.

Vor Durchführung der externen elektrischen Kardioversion erfolgte die Anlage der Elektroden-Pads (Defib-Pads 2346N von 3 M Medica) in anterior-lateraler Position. Anschließend wurde bei allen Patienten unter kontinuierlicher Sauerstoffzufuhr eine intravenöse Kurznarkose mit Etomidat (Etomidat-Lipuro-Injektionslösung) 0,2 mg/kg Körpergewichtes eingeleitet.

Die Durchführung der externen elektrischen Kardioversion erfolgte nach einem Vier-Stufen-Schema. Unter Verwendung eines Gleichstrom-Defibrillators (Lifepak 9 von Physio-Control) wurde primär versucht, die Patienten mit 200 J (monophasisch) in anterior-lateraler Position synchron zu kardiovertieren. Bei fortbestehendem

Vorhofflimmern wurde auf der zweiten Stufe versucht, die Patienten mit einer gesteigerten Energiedosis von 360 J (monophasisch) in anterior-lateraler Position synchron zu kardiovertieren. Bei weiterhin persistierendem Vorhofflimmern erfolgte auf der dritten Stufe der erneute Versuch, die Patienten nochmals mit einer Energiedosis von 360 J (monophasisch) in selbiger Position synchron zu kardiovertieren. Nach frustanem Verlauf erfolgte auf der vierten Stufe der Wechsel der Elektroden-Pads in die anterior-posteriore Position. Im Anschluss daran wurde einmalig versucht, die Patienten mit 360 J (monophasisch) in dieser Position synchron zu kardiovertieren.

2.8. Interne elektrische Kardioversion

Alle Patienten, welche mittels externer elektrischer Kardioversion nach o.g. Vier-Stufen-Schema nicht in den Sinusrhythmus überführt werden konnten, erhielten eine interne elektrische Kardioversion. Die interne elektrische Kardioversion wurde im elektrophysiologischen Katheterlabor durchgeführt.

Nach einer subcutanen Lokalanästhesie mit Xylocitin 1% Injektionslösung (Lidocain-HCl 10 mg) wurde über die Vena femoralis rechts ein Schrittmacher-Defibrillations-Katheter (RHYTHM Schrittmacher-Defibrillations-Katheter von Rhythm Technologies, Inc., Länge: 135 cm, Polanzahl:2, Durchmesser: 6,5F, Bogentyp: Cournand, Elektrodengröße: 1,5 mm, Elektrodenabstand: 5 mm) zur Kardioversion und R-Zacken-Synchronisation unter biplaner gepulster Röntgendurchleuchtung (EXPOSCOP 8000 von ZIEHM) im rechten Ventrikel platziert. Die Kardioversion erfolgte in Kurznarkose mit Ethomidat (Etomidat-Lipuro-Injektionslösung) 0,2 mg/kg Körpergewicht intravenös mit einem biphasischen Schock über einen extern angeschlossenen Defibrillator (VENTAK ECD 2815 von CPI). Die abgegebene Energie wurde bei ausbleibendem Erfolg von 5 über 10 und 20 bis max. 34 J gesteigert.

2.9. Ermittlung symptomatischer Rezidive von Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern unter oraler medikamentöser Therapie mit Flecainid

Alle Patienten, bei denen nach externer bzw. interner elektrischer Kardioversion ein Sinusrhythmus erzielt werden konnte, wurden unter Fortführung der antiarrhythmischen

Medikation über 6 Monate bzw. 12 Monate nachbeobachtet. Die Nachbeobachtung erfolgte mit Hilfe eines telefonischen Interview, der entsprechenden Anfalls-EKGs und, bei Symptombefreiheit über 12 Monate, mit der Durchführung eines Langzeit-EKG.

Bei allen diesen Patienten wurde im Mittel nach 6 bzw. 12 Monaten primär die symptomatischen Rezidive ermittelt. Sekundär wurde ermittelt, welche Anzahl an Patienten unter der antiarrhythmischen Therapie mit Flecainid als Rezidiv Vorhofflimmern und welche Anzahl an Patienten als Rezidiv Vorhofflattern aufwiesen.

2.10. Elektrophysiologische Untersuchung und Hochfrequenz-Katheterablation

Alle Patienten, welche ein Rezidiv in Form von Vorhofflattern aufwiesen, wurden einer elektrophysiologischen Untersuchung und Hochfrequenz-Katheterablation zugeführt.

Primär erfolgte unter biplaner gepulster Durchleuchtung die Positionierung der Referenz-Elektrode des CARTO-Systems (REFSTARTM Referent-Katheter von BIOSENCE WEBSTER, Länge: 120 cm, Polzahl: 0, Durchmesser: 6F, Hypertronics: 25 Pin) im Zentrum des Herzschatten.

Nach einer lokalen subcutanen Infiltrationsanästhesie mit Xylocitin 1% Injektionslösung (Lidocain-HCl 10 mg) erfolgte die dreimalige Punktion der Vena femoralis rechts und die einmalige Punktion der Vena subclavia links. Mit Hilfe der Seldinger-Technik wurden zwei Schleusen mit je 6 French und eine Schleuse mit 7 French in die Vena femoralis rechts und eine Schleuse mit 6 French in die Vena subclavia eingebracht. Unter biplaner gepulster Röntgendurchleuchtung erfolgte über die entsprechenden Schleusen primär die Positionierung eines 24-poligen Diagnostik-Katheters (WOVEN Diagnostik-Katheter von BARD, Länge: 110 cm, Polanzahl: 24, Durchmesser: 6F, Bogentyp: Orbiter small oder large, Elektrodenabstand: 2-4-2 mm) im rechten Vorhof um den Trikuspidalklappenring zum detaillierten Mapping der Erregungsausbreitung zwischen der lateralen rechtsatrialen Wand und des Isthmusbereiches zwischen Vena cava inferior, Trikuspidalklappe und Ostium des Sinus coronarius. Sekundär erfolgte die Positionierung eines 4-poligen Diagnostik-Katheters (FINDER Diagnostik-Katheter von OSYPKA, Länge: 110 cm, Polanzahl: 4, Durchmesser: 6F, Bogentyp: J-Kurve, Elektrodenabstand: 2-5-2 mm) am His-Bündel zur Ableitung des His-Bündel-EKG. Zusätzlich wurde über den Zugang in der Vena subclavia links ein 10-poliger Diagnostik-Katheter (TORQR Diagnostik-Katheter von MEDTRONIC, Länge: 65 cm,

Polanzahl: 10, Durchmesser: 5F, Bogentyp: CS, Elektrodenabstand: 2-5-2 mm) im Sinus coronarius platziert, wobei sich die proximalen Elektroden am Ostium befanden. Über die intrakardialen Katheter wurden die elektrischen Potentiale aus dem rechten Vorhof, vom His-Bündel und vom Sinus coronarius auf die Computer-Einheit des CARDIO LAB TM von PRUCKA ENGINEERING, INC. und das CARTO-System übertragen.

Bei allen Patienten, die zu Beginn der elektrophysiologischen Untersuchung im Oberflächen-EKG Sinusrhythmus aufwiesen, erfolgte primär eine programmierte Vorhofstimulation über das Elektrodenpaar 7 und 8 des 24-poligen Vorhofkatheters. Diese beinhaltete die Ermittlung des Wenckebach-Punktes und die Ermittlung der Refraktärzeit des AV-Knoten bei Sinusrhythmus mit einem nach 5 Sinusknotenaktionen angekoppelten Extrastimulus von 450 ms, dessen Kopplungsintervall von Stimulus zu Stimulus bis zum Erreichen der Refraktärzeit des AV-Knotens um 10 ms verkürzt wurde. Zusätzlich erfolgte die Ermittlung der Refraktärzeit des AV-Knotens bei fixierter Stimulation mit den Basiszykluslängen von 600 ms und 500 ms über 5 Aktionen und jeweils einem angekoppelten Extrastimulus von 450 ms, dessen Kopplungsintervall von Stimulus zu Stimulus bis zum Erreichen der Refraktärzeit des AV-Knotens um 10 ms verkürzt wurde.

Zur Beurteilung der intraatrialen Leitungszeiten erfolgte eine fixierte Stimulation mit einer Basiszykluslänge von 500 ms über das Elektrodenpaar 1 und 2 des Vorhofkatheters bzw. das proximale Elektrodenpaar des 10-poligen Katheters im Sinus coronarius. Die Ermittlung der intraatrialen Leitungszeit erfolgte bei Stimulation über das Elektrodenpaar 1 und 2 des Vorhofkatheters mit der Messung der Zeit zwischen Stimulus und frühester Vorhoferregung im Coronarsinuskatheter bzw. umgekehrt.

Zur Verifizierung einer retrograden Leitung erfolgt die Positionierung des 4-poligen Katheters vom His-Bündel in die rechtsventrikuläre Spitze bzw. in den rechtsventrikulären Ausflusstrakt. Über diesen Katheter erfolgte eine fixierte Stimulation mit einer Basiszykluslänge von 600 ms und einem angekoppelten Extrastimulus von 450 ms, dessen Kopplungsintervall von Stimulus zu Stimulus um 10 ms verkürzt wurde. Anschließend wurde der Katheter wieder in die Position am His-Bündel gebracht. Bei allen Patienten, welche zu Beginn der Untersuchung Vorhofflattern im Oberflächen-EKG aufwiesen, wurden diese Messungen nach erfolgter Überstimulation bzw. elektrischer Kardioversion durchgeführt.

Bei allen Patienten, bei denen vor Beginn der Messungen kein Vorhofflattern bestand und bei denen durch die vorangegangenen Stimulationen kein Vorhofflattern zu induzieren war, erfolgte über das Elektrodenpaar 7 und 8 des Vorhofkatheters mittels hochfrequenter Stimulation die Induktion von Vorhofflattern. Patienten, bei denen das Vorhofflattern nach der Induktion nicht spontan sistierte bzw. hochfrequent überstimuliert werden konnte, wurden extern elektrisch kardiovertiert.

Zur Beurteilung, ob es sich bei dem induziertem Vorhofflattern um typisches Vorhofflattern oder atypisches Vorhofflattern handelte, wurden folgende Definitionen angewendet: typisches Vorhofflattern wurde als Vorhofflattern definiert, welches um den Trikuspidalklappenring eine entgegengesetzt dem Uhrzeigersinn (counterclockwise) bzw. eine mit dem Uhrzeigersinn (clockwise) verlaufende Erregungsausbreitung aufwies. Typisches Vorhofflattern wies innerhalb des „concealed entrainment“ ein Post-Pacing-Intervall auf, welches mit der Vorhofzykluslänge des Vorhofflatterns bis ± 20 ms übereinstimmte. Atypisches Vorhofflattern wurde definiert als Vorhofflattern, auf welches o.g. Kriterien nicht zutrafen.

Bei allen Patienten wurde zum Zweck der Hochfrequenz-Katheterablation des cavotrikuspiden Isthmus über den 3. Zugang in der Vena femoralis rechts ein Ablationskatheter (NAVISTAR TM DS von BIOSENCE WEBSTER, Länge: 115 cm, Polanzahl: 4, Durchmesser: 7F, Bogentyp: D-oder F-Typ, Elektrodenabstand: 1-7-4 mm) in Position am His-Bündel gebracht. Unter Stimulation über die am Ostium gelegenen Elektrodenpole des Katheters im Sinus coronarius mit einer Basiszykluslänge von 500 ms wurde im CARTO-System die His-Bündel-Region markiert. Anschließend erfolgte bei selbiger Stimulation die Markierung des Startpunktes der Ablationslinie am Trikuspidalklappenring und die Markierung des Endpunktes der Ablationslinie an der Einmündung der unteren Hohlvene. Danach wurde der Ablationskatheter an den Startpunkt zurück geführt und begonnen, durch kontinuierliches Zurückziehen des Ablationskatheters, eine Linie sich überlappender Läsionen zwischen Start-und Endpunkt zu schaffen. Die Ablationspunkte wurden auf dem CARTO-System markiert. Die Hochfrequenz-Energie wurde mit Hilfe des Generators von OSYPKA HAT 300 SMART erzeugt. Bei einer Leistung von max. 60 W wurden Temperaturen von max. 65°C an der Spitze des Ablationskatheters erzielt.

Nach den erforderlichen Hochfrequenz-Strom-Abgaben wurde überprüft, ob durch die Kontinuität der Läsion ein uni-bzw. bidirektionaler Block erreicht werden konnte. Hierzu erfolgte die nochmals die Ermittlung der intraatrialen Leitungszeiten bei Stimulation über

das Elektrodenpaar 1 und 2 des Vorhofkatheters mit der Messung der Zeit zwischen Stimulus und frühester Vorhoferregung im Coronarvenensinuskatheter bzw. umgekehrt. Das Bestehen eines unidirektionalen Blockes wurde definiert mit der Verlängerung der intraatrialen Leitungszeit auf > 130 ms entweder bei Stimulation im Vorhof oder im Sinus coronarius; das Bestehen eines bidirektionalen Blockes wurde definiert mit der Verlängerung der intraatrialen Leitungszeiten sowohl bei Stimulation im Vorhof als auch bei Stimulation im Sinus coronarius auf > 130 ms bei typischer Erregungssequenz im Vorhofkatheter.

2.11. Ermittlung symptomatischer Rezidive von Vorhofflattern unter oraler medikamentöser Therapie mit Flecainid und nach Hochfrequenz-Katheterablation des cavotrikuspiden Isthmus

Nach erfolgter Ablation des cavotrikuspiden Isthmus wurden die Patienten über im Mittel zwei Jahre nachbeobachtet. Patienten, welche innerhalb der ersten 48h nach erfolgter Ablation ein Früh-Rezidiv entwickelten, erhielten eine erneute elektrophysiologische Untersuchung bzw. Hochfrequenz-Katheterablation. Nach der o.g. Nachbeobachtungszeit wurde im Rahmen eines telefonischen Interviews analysiert, in wieweit die Patienten über den Zeitraum asymptomatisch, deutlich weniger symptomatisch oder unverändert symptomatisch waren.

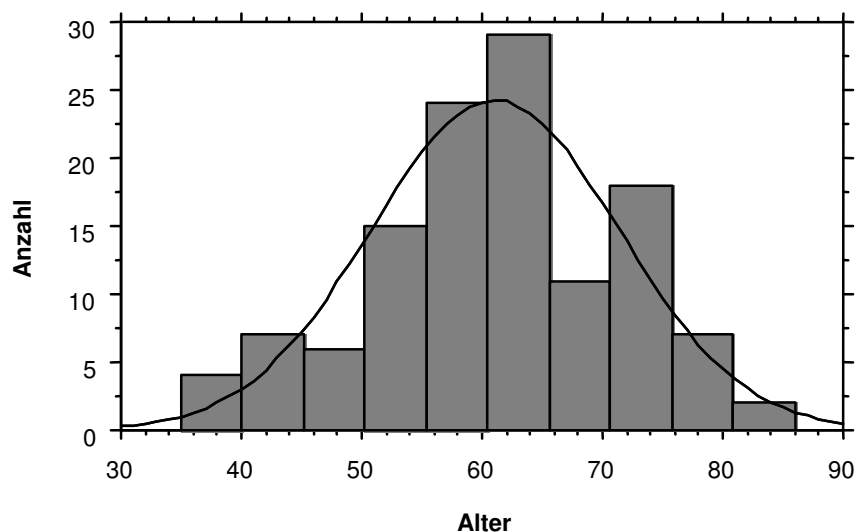
3. Patientencharakteristika

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte für 123/129 (95,34%) Patienten. Bei 3/129 (2,32%) Patienten musste die medikamentöse Therapie mit Flecainid aufgrund intolerabler Nebenwirkungen beendet werden. Weitere 3/129 (2,32%) Patienten lehnten eine Nachbeobachtung ab.

3.1. Alter und Altersverteilung

Der Mittelwert für das Alter der 123 nachbeobachteten Patienten betrug 61,065 Jahre, STABWN 10,321. Der Medianwert belief sich auf 62 Jahre. Der jüngste Patient war 35 Jahre alt, der älteste Patient war 86 Jahre alt. Es ergab sich folgende Altersverteilung (Abb.1):

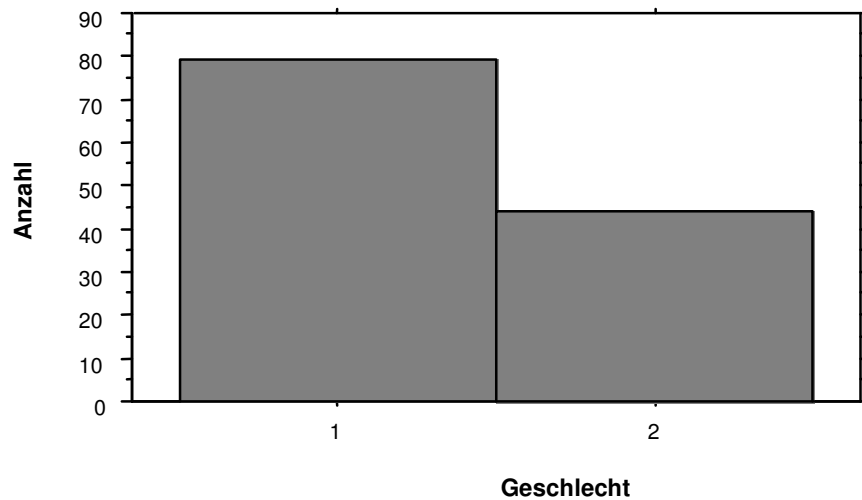
Abb. 1: Häufigkeitsverteilung Alter



3.2. Geschlechterverteilung

Von den 123 nachbeobachteten Patienten waren 79 (64%) männlichen Geschlechts (1), 44 (36%) Patienten weiblichen Geschlechts (2) (Abb.2).

Abb. 2: Häufigkeitsverteilung Geschlecht



3.3. Grunderkrankungen

Bei den insgesamt 123 nachbeobachteten Patienten wurde vor Beginn der Medikation mit Flecainid eine koronare Herzkrankheit ausgeschlossen.

Achtundzwanzig Patienten wiesen keine Grunderkrankung in Form eines arteriellen Hypertonus, einer Herzinsuffizienz, eines D.m., einer COLE und einer HLP auf.

Ein isolierter arterieller Hypertonus bestand bei 35 Patienten, ein isolierter D.m. bei 4 Patienten. Bei einem Patienten lag als alleinige Grunderkrankung eine COLE vor, bei 8 Patienten wurde isoliert eine HLP diagnostiziert.

Zwanzig Patienten wiesen als Grunderkrankung eine Kombination aus arteriellem Hypertonus und HLP, 3 Patienten aus arteriellem Hypertonus und D.m., 7 Patienten aus arteriellem Hypertonus und COLE sowie 4 Patienten aus arteriellem Hypertonus und Herzinsuffizienz auf.

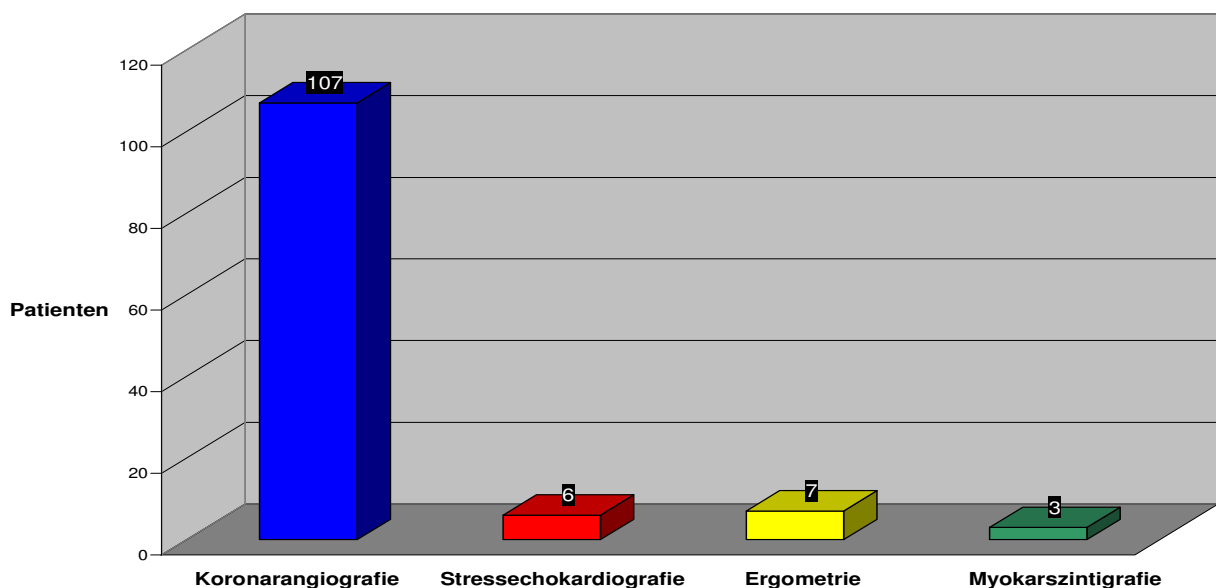
Bei 7 Patienten bestand gleichzeitig ein arterieller Hypertonus, ein D.m. und eine HLP. Zwei Patienten wiesen gleichzeitig einen arteriellen Hypertonus, einen D.m. und eine COLE auf. Bei einem Patient lag sowohl ein D.m., eine COLE und eine HLP vor.

Zwei Patienten wiesen eine Kombination aus 4 Grunderkrankungen bestehend aus arteriellem Hypertonus, D.m., Herzinsuffizienz und HLP auf, bei einem Patient bestand eine Kombination aus arteriellem Hypertonus, Herzinsuffizienz, COLE und HLP.

3.3.1. Koronaren Herzerkrankung

Bei 123/766 (16%) Patienten konnte eine bestehende KHK ausgeschlossen werden. 107/123 (86%) Patienten erhielten zu diesem Zweck eine Linksherzkatheter-Untersuchung, 6/123 (5%) Patienten eine Stress-Echokardiografie, 7/123 (6%) Patienten ein Belastungs-EKG und 2/123 (2%) Patienten eine Myokardszintigrafie. 1/123 (1%) Patient erhielt sowohl ein Belastungs-EKG als auch eine Myokardszintigrafie (Abb.3).

Abb. 3: Ausschluss KHK

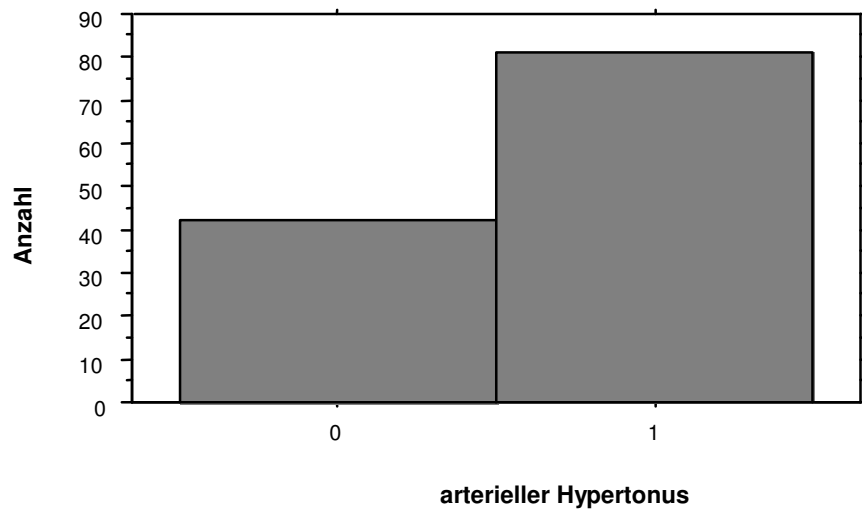


3.3.2. Arterieller Hypertonus

Die Grunderkrankung arterieller Hypertonus trat am häufigsten innerhalb der nachbeobachteten 123 Patienten auf. Insgesamt 81 (66%) Patienten wiesen diese Grunderkrankung auf (1), bei 42 Patienten (34%) trat diese Grunderkrankung nicht auf (0). Davon bestand bei 35 Patienten der arterielle Hypertonus isoliert. Bei 34 Patienten war der arterielle Hypertonus kombiniert mit einer weiteren Grunderkrankung. In 9

Fällen fanden sich neben dem arteriellen Hypertonus 2 weitere Grunderkrankungen und in 3 Fällen bestanden neben dem arteriellen Hypertonus 3 weitere Grunderkrankungen (Abb.4).

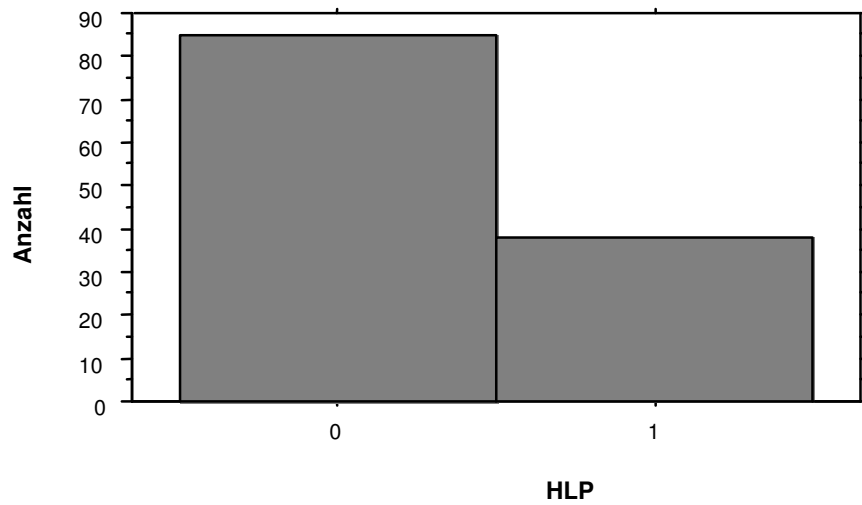
Abb. 4: Häufigkeitsverteilung arterieller Hypertonus



3.3.3. Hyperlipoproteinämie

Die Grunderkrankung HLP trat innerhalb der 123 nachbeobachteten Patienten am zweithäufigsten auf. Insgesamt bei 38 (31%) Patienten lag im Nachbeobachtungszeitraum eine HLP vor (1), bei 85 (69%) Patienten lag keine HLP vor (0). Dabei trat diese Grunderkrankung bei 8 Patienten isoliert auf. In 20 Fällen war die HLP kombiniert mit einer weiteren Grunderkrankung, in 8 Fällen mit zwei weiteren Grunderkrankungen und in 3 Fällen mit drei weiteren Grunderkrankungen (Abb.5).

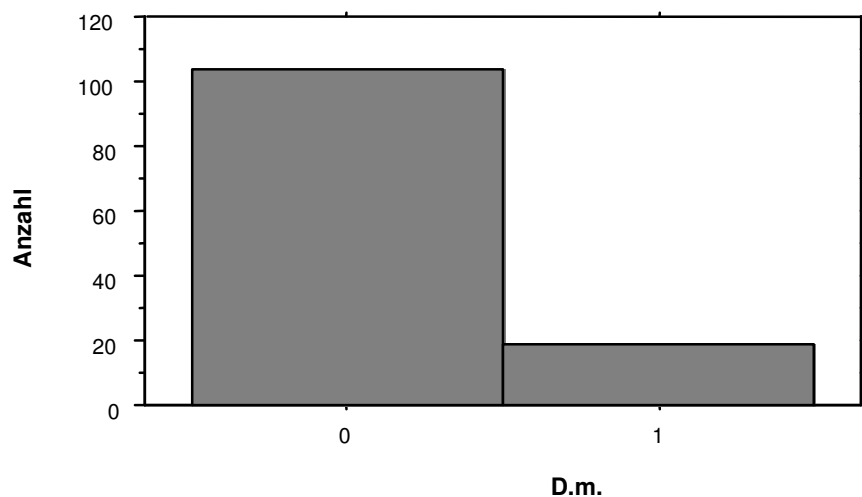
Abb. 5: Häufigkeitsverteilung HLP



3.3.4. Diabetes mellitus

Am dritthäufigsten fand sich innerhalb der 123 nachbeobachteten Patienten die Grunderkrankung D.m.. Insgesamt 19 (15%) Patienten wiesen im Nachbeobachtungszeitraum D.m. auf (1), 104 (85%) Patienten waren frei von dieser Grunderkrankung (0). Davon bestand der D.m. bei 4 Patienten isoliert. In 3 Fällen war D.m. mit einer weiteren Grunderkrankung kombiniert, in 10 Fällen mit zwei weiteren Grunderkrankungen und in 2 Fällen mit drei weiteren Grunderkrankungen (Abb.6).

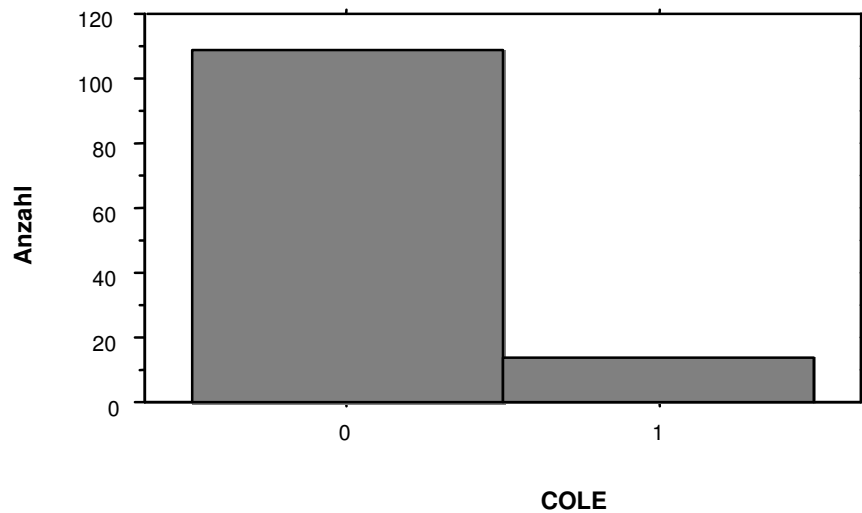
Abb. 6: Häufigkeitsverteilung D.m.



3.3.5. Chronisch obstruktive Lungenkrankheit

Von den 123 nachbeobachteten Patienten wiesen insgesamt 14 (11%) Patienten eine COLE auf (1), bei 109 (89%) Patienten lag keine COLE vor (0). Bei einem Patient trat diese isoliert auf. In 7 Fällen war sie kombiniert mit einer weiteren Grunderkrankung, in 3 Fällen mit zwei weiteren Grunderkrankungen und in einem Fall mit drei weiteren Grunderkrankungen (Abb.7).

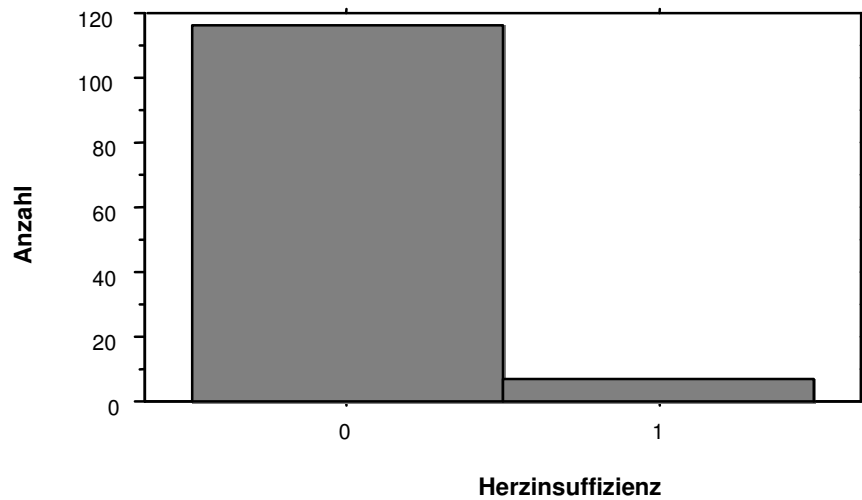
Abb. 7: Häufigkeitsverteilung COLE



3.3.6. Herzinsuffizienz

Bei insgesamt 7 (6%) der nachbeobachteten 123 Patienten lag innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine Herzinsuffizienz vor (1), 116 (94%) Patienten waren frei von Symptomen der Herzinsuffizienz (0). In keinem Fall trat diese isoliert auf. Bei 4 Patienten war das Auftreten der Herzinsuffizienz kombiniert mit einer weiteren Grunderkrankung und in 3 Fällen mit dem gleichzeitigen Vorliegen drei weiterer Grunderkrankungen (Abb.8).

Abb. 8: Häufigkeitsverteilung Herzinsuffizienz

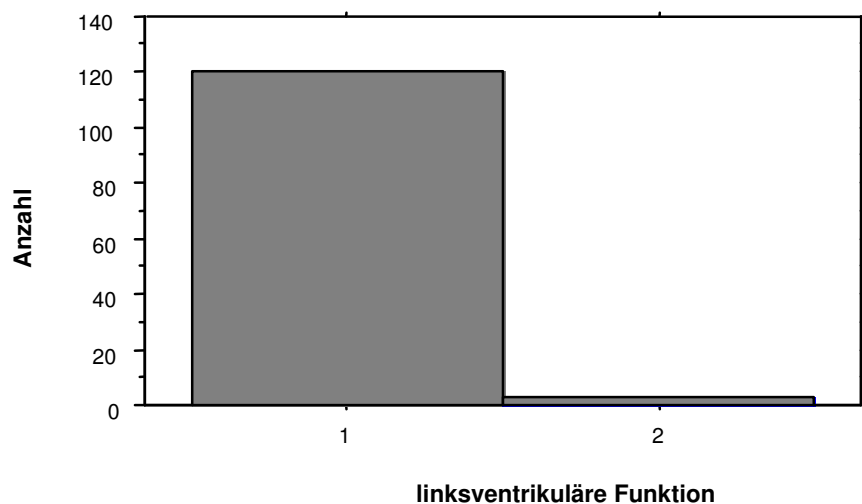


3.4. Echokardiografische Daten

3.4.1. Linksventrikuläre Ejektionsfunktion

Die linksventrikuläre Funktion war bei 120 (98%) von 123 nachbeobachteten Patienten normal, d.h. $\geq 60\%$ (1). In 3 Fällen (2%) war diese zum Zeitpunkt der Untersuchung eingeschränkt, d.h. $< 60\%$ (2) (Abb.9).

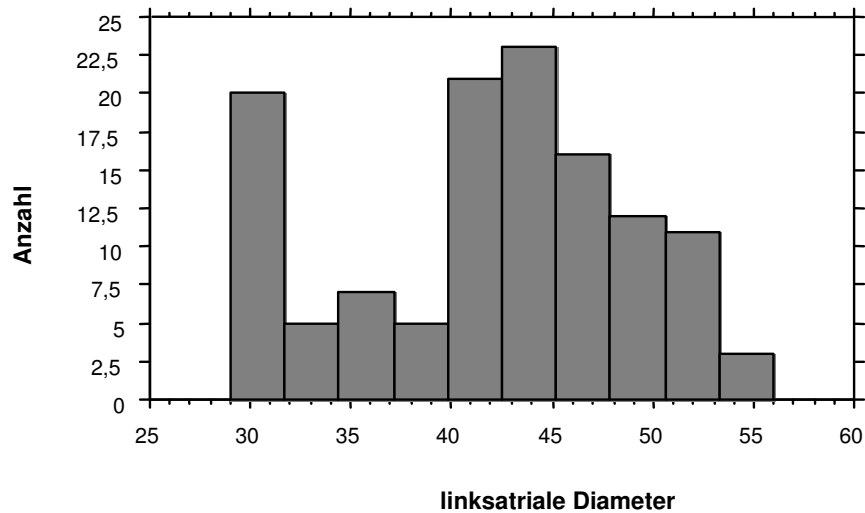
Abb. 9: Häufigkeitsverteilung linksventrikuläre Funktion



3.4.2. Linksatriale Diameter

Die minimale diastolische Vorhofgröße betrug 29 mm, die maximale diastolische Vorhofgröße 56 mm. Der Mittelwert betrug 42,033 mm, der Median lag bei 43 mm. Bei 79 Patienten war der linksatriale Diameter vergrößert, d.h. sie wiesen einen linksatrialen Diameter von > 40 mm auf. In 7 Fällen betrug der linksatriale Diameter 40 mm und bei 37 Patienten war der linksatriale Diameter normal, d.h. kleiner als 40 mm (Abb.10).

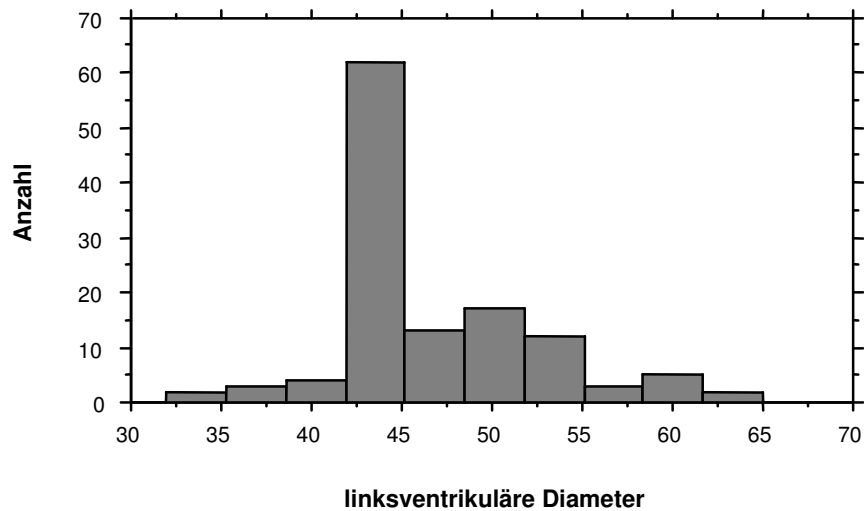
Abb. 10: Häufigkeitsverteilung linksatrialer Diameter



3.4.3. Linksventrikuläre Diameter

Für die 123 nachbeobachteten Patienten betrug der Mittelwert der linksventrikulären diastolischen Größe 47,024 mm, STABWN 5,377. Der Medianwert entsprach 45 mm. Die minimale linksventrikuläre Größe betrug 32 mm, die maximale 65 mm. Es ergab sich folgende Größenverteilung (Abb.11).

Abb. 11: Häufigkeitsverteilung linksventrikulärer Diameter



3.5. Vormedikation

Erfasst wurde die rhythmisierende Vormedikation mit einem β -Blocker, einem Ca-Antagonisten, einem Digitaliskörper und mit einem Antiarrhythmikum sowie die antihypertensive Medikation mit einem ACE-Hemmer und einem AT1-Blocker.

3.5.1. β -Blocker

Von den 123 nachbeobachteten Patienten wurden 38 (31%) Patienten vor der stationären Aufnahme mit einem β -Blocker behandelt. Davon erhielten ihn 23 Patienten als Monotherapie. Bei 7 Patienten bestand eine Kombination aus einem β -Blocker und Digitalis, in einem Fall aus einem β -Blocker und einem Ca-Antagonisten.

In 7 Fällen wurden die Patienten mit einer Kombination aus einem β -Blocker und einem Antiarrhythmikum behandelt.

3.5.2. Ca-Antagonisten

Insgesamt 19 (15%) der 123 nachbeobachteten Patienten wurden mit einem Ca-Antagonisten vorbehandelt. Davon erhielten ihn 4 Patienten als Monotherapie. In 11 Fällen wurde er mit einem Digitaliskörper kombiniert, in einem Fall mit einem β -Blocker. Ein Patient erhielt eine Kombination aus einem Ca-Antagonisten und einem Antiarrhythmikum. Zwei Patienten wurden mit einer Dreifach-Kombination bestehend aus einem Ca-Antagonisten, einem Digitaliskörper und einem Antiarrhythmikum behandelt.

3.5.3. Digitalis

Insgesamt erhielten 41 (33%) der 123 nachbeobachteten Patienten vor der stationären Aufnahme eine Medikation mit einem Digitaliskörper. Dabei bestand bei 8 Patienten die Medikation in Form einer Monotherapie. Sieben Patienten wurden mit einer Kombination aus einem Digitaliskörper und einem β -Blocker behandelt, 11 Patienten mit einer Kombination aus einem Digitaliskörper und einem Ca-Antagonisten und in 13 Fällen mit einer Kombination aus Digitaliskörper und Antiarrhythmikum. Bei 2 Patienten bestand eine Vormedikation aus Digitaliskörper, Ca-Antagonist und Antiarrhythmikum.

3.5.4. Antiarrhythmika

Neunundfünfzig (48%) der 123 nachverfolgten Patienten wurden vor stationärer Aufnahme mit einem Antiarrhythmikum behandelt. Dabei handelte es sich um folgende Antiarrhythmika: Propafenon, Flecainid, Sotalol, Chinidin und Amiodaron.

3.5.4.1. Propafenon

In 4 (3%) Fällen bestand bei stationärer Aufnahme eine Medikation mit Propafenon. In allen 4 Fällen wurde Propafenon als Monotherapie angewandt.

3.5.4.2. Flecainid

Insgesamt wurden 14 (11%) Patienten mit Flecainid vorbehandelt. Sechs Patienten erhielten Flecainid als Monotherapie. In 6 Fällen bestand eine Kombination aus Flecainid und einem β -Blocker, in einem Fall aus Flecainid und Digitalis. Ein Patient war mit einer Kombination aus Flecainid, einem Ca-Antagonisten und einem Digitaliskörper vorbehandelt.

3.5.4.3. Sotalol

In 37 (63%) Fällen bestand bei stationärer Aufnahme eine Medikation mit Sotalol. In allen 37 Fällen wurde Sotalol als Monotherapie angewandt.

3.5.4.4. Chinidin

Mit Chinidin wurden insgesamt 3 (2%) Patienten vorbehandelt. Bei einem Patient bestand eine Kombinationstherapie aus Chinidin und einem Ca-Antagonisten, bei einem weiteren Patient eine Kombinationsbehandlung aus Chinidin und einem Digitaliskörper. Der dritte Patient wies eine Dreifach-Kombination bestehend aus Chinidin, Ca-Antagonist und Digitaliskörper auf.

3.5.4.5. Amiodaron

Bei einem (1%) Patient bestand eine Vormedikation mit Amiodaron in Kombination mit einem β -Blocker.

3.5.5. ACE-Hemmer

Mit einem ACE-Hemmer wurden insgesamt 34 (28%) Patienten behandelt. Dabei wurden 14 (11%) Patienten mit Enalapril, 11 (9%) Patienten mit Ramipril und 9 (7%) Patienten mit Captopril antihypertensiv behandelt.

3.5.6. AT1-Blocker

Mit dem AT1-Blocker Lorsatan wurden insgesamt 4 (3%) Patienten behandelt.

3.6. Dauer von Vorhofflimmern

Die Dauer des symptomatischen Vorhofflimmerns wurde bei den 123 Patienten nach zwei Kriterien beurteilt. Erstens wurde erfasst, ob das symptomatische Vorhofflimmern länger bzw. kürzer als 48 Stunden vor Klinikaufnahme bestand. Zweitens wurde beurteilt, ob es sich anamnestisch um paroxysmales bzw. permanentes Vorhofflimmern handelte. Dabei wurde paroxysmales Vorhofflimmern als weniger als sechs Monate bestehendes Vorhofflimmern definiert und permanentes als länger als sechs Monate anhaltendes Vorhofflimmern. Hieraus ergaben sich drei Gruppen (Tab.1).

Tab. 1: Dauer von Vorhofflimmern

Gruppe	Dauer	Anzahl/ Patienten	Prozent (%)
1	< 48 h	46	37,4
2	> 48 h, < 6 Monate	53	43,1
3	> 48 h, > 6 Monate	24	19,5

3.7. Konversion

3.7.1. Spontankonversion

Während des stationären Aufenthaltes konvertierten 79/123 (64%) Patienten innerhalb von 48h nach Symptombeginn spontan in den Sinusrhythmus (Abb.12).

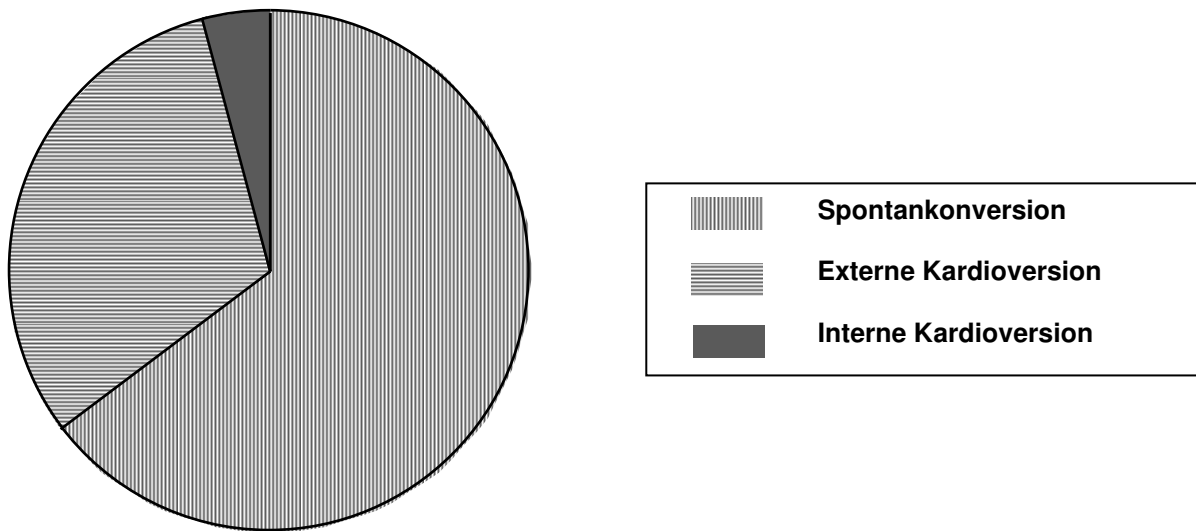
3.7.2. Externe elektrische Kardioversion

Bei 44/123 (36%) nachbeobachteten Patienten kam es während des stationären Aufenthaltes innerhalb von 48h nach Symptombeginn zu keiner Spontankonversion in den Sinusrhythmus. Diese Patienten wurden einer externen elektrischen Kardioversion zugeführt. Von den 44 Patienten konnte bei 39 (89%) Patienten mittels externer elektrischer Kardioversion ein Sinusrhythmus erreicht werden. In 5 (11%) Fällen verlief die externe elektrische Kardioversion frustan (Abb.12).

3.7.3. Interne elektrische Kardioversion

Fünf/123 (4%) Patienten erhielten nach frustaner externer elektrischer Kardioversion eine interne elektrische Kardioversion. Bei allen 5/5 (100%) Patienten verlief diese erfolgreich und es konnte ein anhaltender Sinusrhythmus dokumentiert werden (Abb.12).

Abb. 12: Häufigkeitsverteilung Kardioversion



3.8. Entlassungsmedikation

3.8.1. Flecainid

Alle 123 Patienten bei denen eine KHK ausgeschlossen werden konnte, wurden mit Flecainid behandelt. Die max. Dosierung betrug 300 mg/d, die min. Dosierung betrug 100 mg/d. Die mittlere Dosierung von Flecainid betrug bei 123 Patienten 199,59 mg/d mit einer STABWN von 44,40.

3.8.2. β -Blocker

Zweiundsiebzig/123 (58%) Patienten wurden zusätzlich zur Flecainidmedikation mit einem β -Blocker behandelt. Fünfundsechzig/123 (53%) Patienten erhielten im Mittel 63,94 mg Metoprolol/d mit einer STABWN von 32,78. Die max. Dosierung von Metoprolol betrug 190 mg/d, die min. Dosierung betrug 23,75 mg/d.

Zwei/123 (2%) Patienten wurden mit durchschnittlich 150 mg Selectol/d behandelt. Die max. Dosierung von Selectol betrug 200 mg/d, die min. Dosierung betrug 100 mg/d.

Weitere 2/123 (2%) Patienten wurden im Mittel mit 62,5 mg/d Atenolol mediziert. Die max. Dosierung betrug 100 mg/d, die min. Dosierung betrug 25 mg/d.

Jeweils 1/123 (1%) Patient wurde mit Bisoprolol, Nebivolol und Propanolol behandelt. Die Dosierung für Bisoprolol betrug 5 mg/d, die für Nebivolol 2,5 mg/d und die für Propanolol 40 mg/d.

3.8.3. Ca-Antagonisten

Sechs/123 (5%) Patienten wurden zusätzlich zur Medikation mit Flecainid mit Verapamil behandelt. Im Mittel betrug die Dosierung von Verapamil 320 mg/d. Die max. Dosierung von Verapamil betrug 480 mg/d, die min. Dosierung betrug 240 mg/d.

3.8.4. Digitalis

Zehn/123 (8%) Patienten wurden zusätzlich mit Digitaliskörpern behandelt. Neun/123 (7%) Patienten erhielten im Mittel 0,26 mg Digoxin/d. Die max. Dosierung betrug 0,3 mg Digoxin/d, die min. Dosierung betrug 0,2 mg Digoxin/d. Ein/123 (1%) Patient wurde mit 0,07 mg Digitoxin/d behandelt.

3.8.5. Kombinationstherapie

Achtundsechzig/123 (55%) Patienten erhielten eine Kombinationstherapie bestehend aus Flecainid und einem β -Blocker.

Vier/123 (3%) Patienten wurden mit einer Kombination aus Flecainid, β -Blocker und Digitaliskörper behandelt.

Fünf/123 (4%) Patienten erhielten eine Kombination aus Flecainid und Digitaliskörper.

Sechs/123 (5%) Patienten wurden mit einer Kombination aus Flecainid und Verapamil behandelt.

3.8.6. ACE-Hemmer

Vierunddreißig/123 (28%) Patienten wurden mit einem ACE-Hemmer behandelt. Vierzehn/123 (11%) Patienten erhielten den ACE-Hemmer Enalapril in einer mittleren Dosierung von 11,786 mg/d. Die max. Dosierung betrug 20 mg/d und die min. Dosierung 5 mg/d.

Elf/123 (9%) Patienten wurden mit Ramipril in einer mittleren Dosierung von 6,818 mg/d behandelt. Die max. Dosierung betrug 10 mg/d und die minimale Dosierung 5 mg/d.

Neun/123 (7%) Patienten wurden mit Captopril in einer mittleren Dosierung von 66,667 mg/d behandelt. Die max. Dosierung betrug 100 mg/d und die min. Dosierung 50 mg/d.

3.8.7. AT1-Blocker

Vier/123 (3%) Patienten wurden mit dem AT1-Blocker Lorsatan in einer mittleren Dosierung von 37,5 mg/d behandelt. Die max. Dosierung betrug 50 mg/d und die min. Dosierung 25 mg/d.

4. Bestimmung symptomatischer Frührezidive von Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern unter einer oralen medikamentösen Therapie mit Flecainid

4.1. Rezidivhäufigkeit

Unter Fortführung der Entlassungsmedikation erfolgte bei allen 123 Patienten ein Follow up nach durchschnittlich 6 bzw. 12 Monaten mit Hilfe eines telefonischen Interviews, eines Anfalls-EKG bzw. eines 24 h-Langzeit-EKG.

Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von 4,739 Monaten, STABWN von 1,930 entwickelten 69 Patienten (56%) ein symptomatisches Rezidiv. Vierundfünfzig Patienten (44%) waren innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes sowohl hinsichtlich der klinischen Symptomatik als auch hinsichtlich der EKG-Kontrollen frei von Vorhofrhythmusstörungen (Abb.13),(Abb.14).

Abb. 13: Häufigkeit für symptomatisches Rezidiv nach 6 Monaten

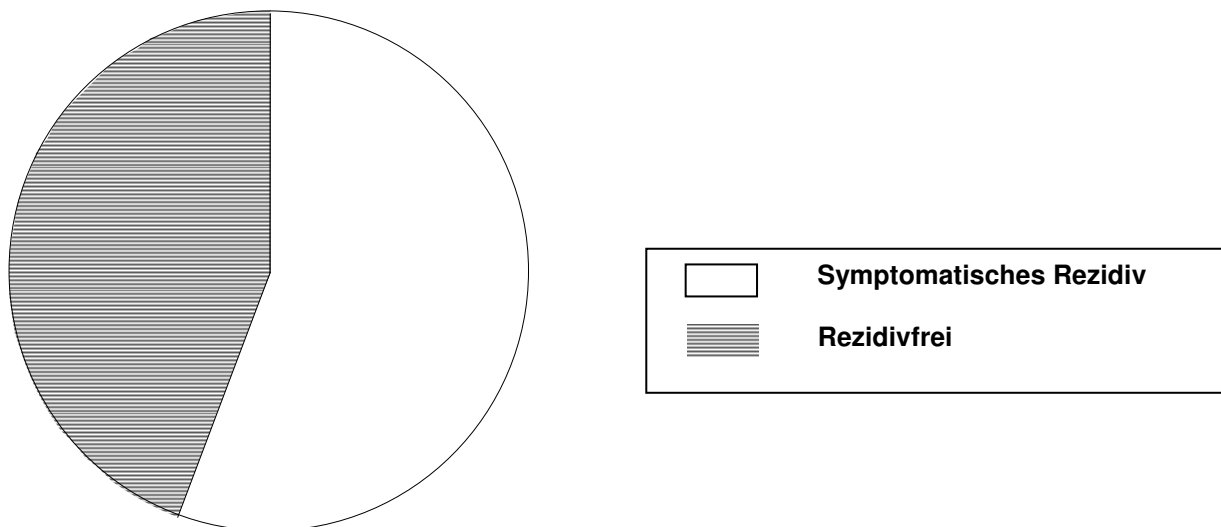
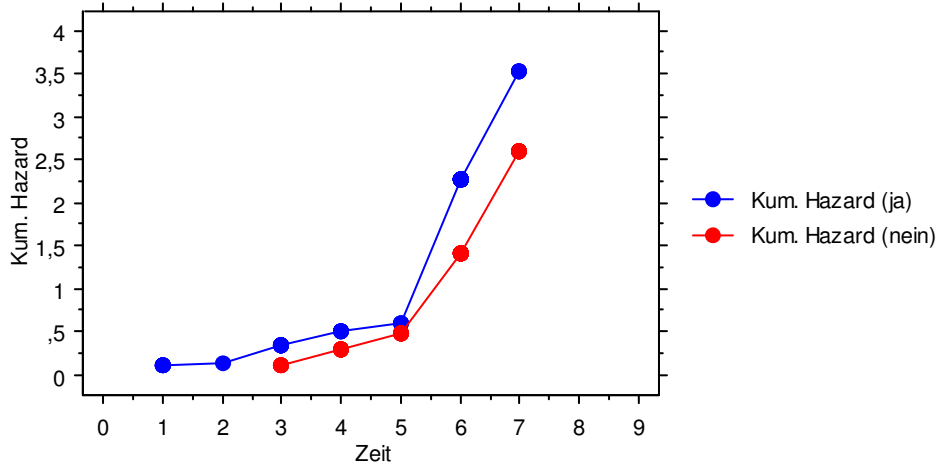


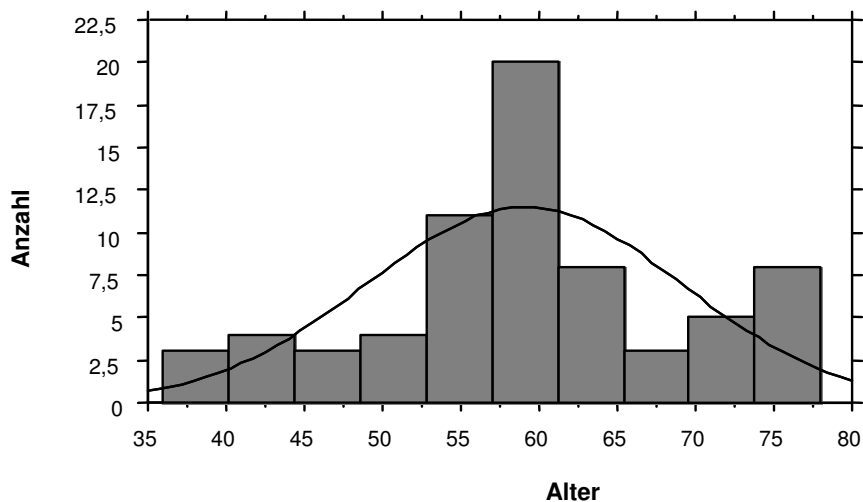
Abb. 14: Kaplan-Meier-Diagramm für Früh-Rezidiv (ja) bzw. Früh-Rezidivfrei (nein) nach 6 Monaten



4.2. Alter und Altersverteilung

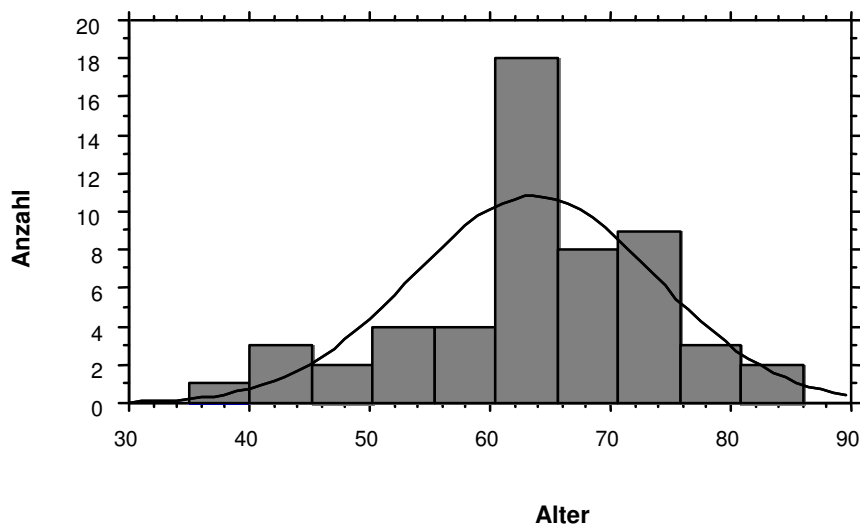
Der Mittelwert für das Alter der 69 nachbeobachteten Patienten mit Rezidiv betrug 59,058 Jahre, STABWN 10,063. Der Medianwert belief sich auf 59 Jahre. Der jüngste Patient war 36 Jahre alt, der älteste Patient war 78 Jahre alt. Es ergab sich folgende Altersverteilung (Abb.15).

Abb. 15: Häufigkeitsverteilung Alter-Rezidiv



Der Mittelwert für das Alter der 54 nachbeobachteten Patienten ohne Rezidiv betrug 63,630 Jahre, STABWN 10,165. Der Medianwert belief sich auf 65 Jahre. Der jüngste Patient war 35 Jahre alt, der älteste Patient war 86 Jahre alt. Es ergab sich folgende Altersverteilung (Abb.16).

Abb. 16: Häufigkeitsverteilung Alter-Rezidivfrei



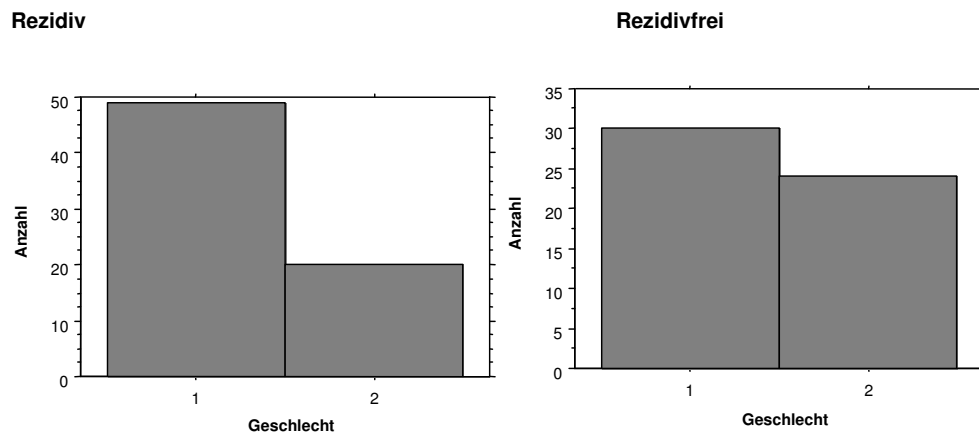
Betreffend des Alters besteht nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung $p = 0,009$. Hinsichtlich der Altersverteilung bestand im Vergleich beider Gruppen unter Anwendung des U-Test nach Mann und Whitney ein signifikanter Unterschied mit $p = 0,0046$.

4.3. Geschlechterverteilung

Von den 69 nachbeobachteten Patienten mit Rezidiv waren 49 (71%) Patienten männlichen Geschlechts (1) und 20 (29%) Patienten weiblichen Geschlechts (2).

Von den nachbeobachteten 54 Patienten ohne Rezidiv waren 30 (56%) Patienten männlichen und 24 (44%) Patienten weiblichen Geschlechts (Abb.17).

Abb. 17: Häufigkeitsverteilung Geschlecht



Hinsichtlich der Korrelation der Geschlechterverteilung zwischen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied, Chiquadrat P-Wert = 0,0759, G-Quadrat P-Wert = 0,0762.

4.4. Grunderkrankungen

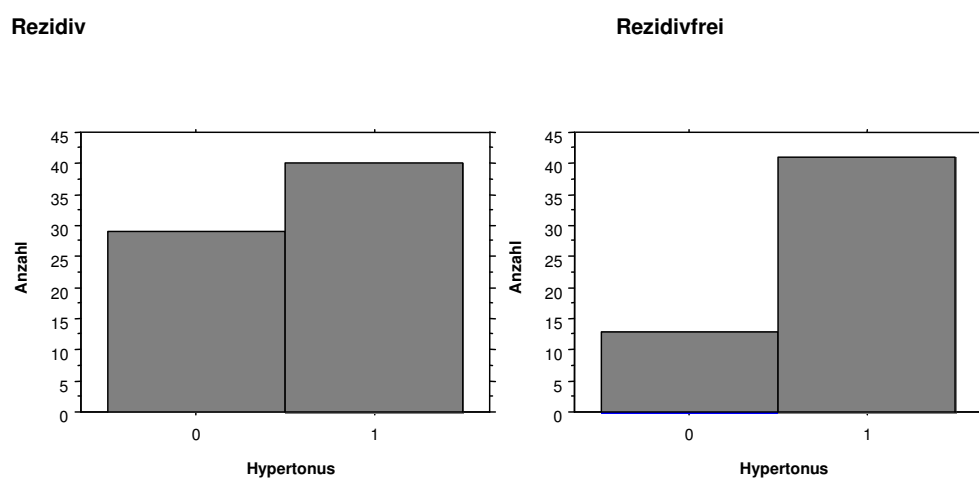
4.4.1. Arterieller Hypertonus

Am häufigsten trat innerhalb der 69 nachbeobachteten Patienten mit Rezidiv die Grunderkrankung arterieller Hypertonus auf. Insgesamt 40 (58%) Patienten wiesen diese Grunderkrankung auf (1), bei 29 (42%) Patienten war kein arterieller Hypertonus vorhanden (0). Davon bestand bei 15 Patienten der arterielle Hypertonus isoliert. Bei 13 Patienten bestand der arterielle Hypertonus kombiniert mit einer HLP, bei 1 Patient kombiniert mit einer Herzinsuffizienz, bei 2 Patienten in Kombination mit einem D.m. und bei 4 Patienten in Kombination mit einer COLE. Fünf Patienten wiesen sowohl einen arteriellen Hypertonus als auch einen D.m. und eine HLP auf.

Auch in der Gruppe der 54 Patienten ohne Rezidiv trat die Grunderkrankung arterieller Hypertonus am häufigsten auf. Insgesamt 41 (76%) Patienten wiesen innerhalb dieser Gruppe einen arteriellen Hypertonus auf (1), bei 13 (24%) Patienten lag kein arterieller Hypertonus vor (0). Bei 20 Patienten davon isoliert. Bei 7 Patienten trat der arterielle Hypertonus in Kombination mit einer HLP auf, bei 1 Patient in Kombination mit einem

D.m., bei 3 Patienten in Kombination mit einer COLE, bei 3 Patienten zusammen mit einer Herzinsuffizienz. Zwei Patienten wiesen innerhalb dieser Gruppe einen arteriellen Hypertonus in Verbindung mit einem D.m. und einer HLP auf, bei 2 weiteren Patienten wurde diese Kombination noch durch eine Herzinsuffizienz ergänzt. Bei 1 Patient bestand neben dem arteriellen Hypertonus gleichzeitig eine Herzinsuffizienz, eine COLE und eine HLP und 2 Patienten wiesen neben dem arteriellen Hypertonus einen D.m. und eine COLE auf (Abb.18).

Abb. 18: Häufigkeitsverteilung arterieller Hypertonus



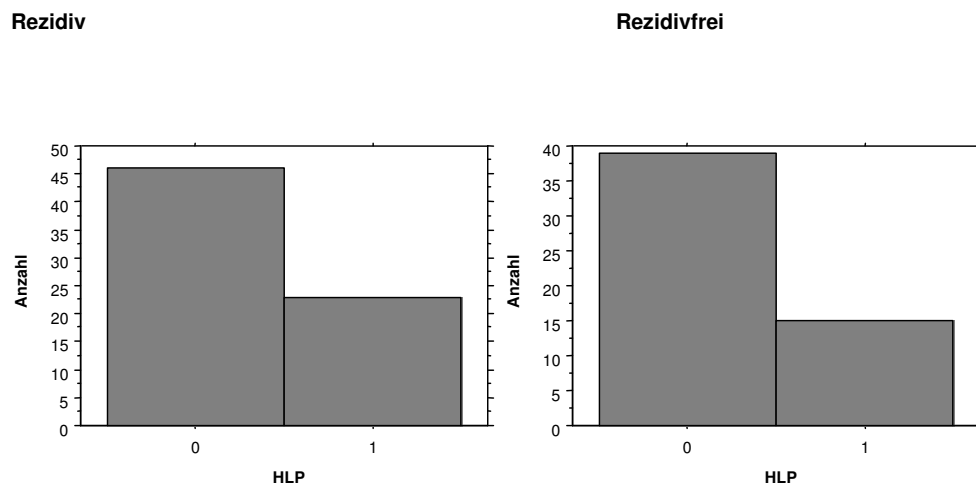
Hinsichtlich der Korrelation der Häufigkeit eines arteriellen Hypertonus in beiden Gruppen zeigt sich ein signifikanter Unterschied mit Chiquadrat P-Wert = 0,0375, G-Quadrat P-Wert = 0,0353.

4.4.2. Hyperlipoproteinämie

Die Grunderkrankung HLP trat innerhalb der 69 nachbeobachteten Patienten mit Rezidiv am zweithäufigsten auf. Diese lag bei insgesamt 23 (33%) Patienten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes vor (1), bei 46 (67%) Patienten lag keine HLP vor (0). Dabei trat die HLP isoliert bei 5 Patienten auf. Dreizehn Patienten wiesen die HLP in Kombination mit einem arteriellen Hypertonus auf, 5 Patienten in Kombination mit einem arteriellem Hypertonus und D. m..

Innerhalb der Gruppe ohne Rezidiv trat die HLP bei insgesamt 15 (28%) Patienten auf, bei 39 (72%) der Patienten lag keine HLP vor (0). Bei 2 Patienten trat die HLP isoliert auf, bei 7 Patienten war die HLP kombiniert mit einem arteriellen Hypertonus. Zwei Patienten wiesen die Kombination einer HLP mit einem arteriellen Hypertonus und einem D.m., ein Patient mit einem D.m. und einer COLE auf. Bei 2 Patienten bestand neben der HLP gleichzeitig ein arterieller Hypertonus, eine Herzinsuffizienz und ein D.m.. Ein Patient wies neben der HLP gleichzeitig einen arteriellen Hypertonus, eine Herzinsuffizienz und eine COLE auf (Abb.19).

Abb. 19: Häufigkeitsverteilung HLP



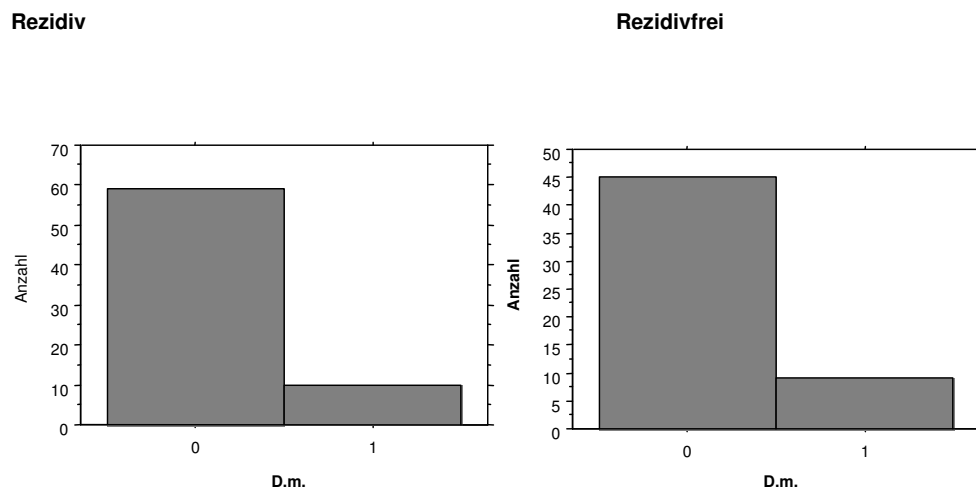
Hinsichtlich der Korrelation des Vorkommen einer HLP in beiden Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied, Chiquadrat P-Wert = 0,5081, G-Quadrat P-Wert = 0,5070.

4.4.3. Diabetes mellitus

Der D.m. trat innerhalb der 69 nachbeobachteten Patienten mit Rezidiv bei insgesamt 10 (15%) Patienten auf (1), bei 59 (85%) der Patienten war kein D.m. nachzuweisen (0). Drei Patienten wiesen D.m. isoliert auf. Bei 2 Patienten war der D.m. kombiniert mit einem arteriellen Hypertonus, bei 5 Patienten mit einem arteriellen Hypertonus und einer HLP.I

n der Gruppe der 54 nachbeobachteten Patienten ohne Rezidiv wiesen 9 (17%) Patienten einen D.m. auf (1), bei 45 (83%) der Patienten bestand kein D.m.. Bei einem Patient trat der D.m. isoliert auf, bei einem weiteren Patient bestand eine Kombination von D.m. und arteriellem Hypertonus. Zwei Patienten zeigten neben dem D.m. das gleichzeitige Vorhandensein von arteriellem Hypertonus und HLP, zwei weitere Patienten von arteriellem Hypertonus und einer COLE. Ein Patient wies neben dem D.m. zusätzlich eine COLE und eine HLP auf und bei zwei weiteren Patienten bestand eine Kombination aus D.m., arteriellem Hypertonus, einer Herzinsuffizienz und einer HLP (Abb.20).

Abb. 20: Häufigkeitsverteilung D.m.



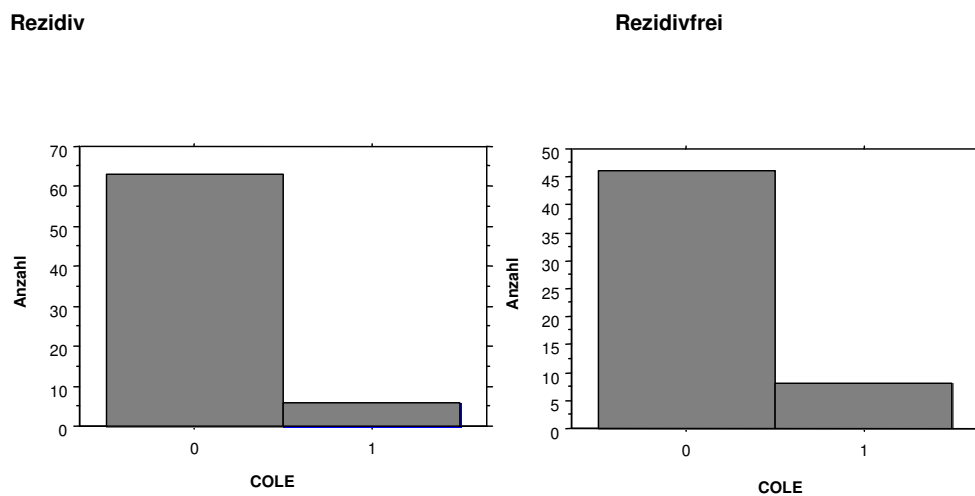
Die Korrelation beider Gruppen bezüglich des Vorhandensein eines D.m. ergab keinen signifikanten Unterschied, Chiquadrat P-Wert = 0,7406, G-Quadrat P-Wert = 0,7411.

4.4.4. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Die COLE trat innerhalb der 69 nachbeobachteten Pat. mit Rezidiv bei insgesamt 6 (9%) Patienten auf (1), bei 63 (91%) Patienten lag keine COLE vor (0). Davon wiesen 2 Patienten die Grunderkrankung isoliert auf, bei 4 Patienten bestand eine Kombination aus COLE und arteriellem Hypertonus.

In der Gruppe der 54 Patienten ohne Rezidiv wiesen insgesamt 8 (15%) Patienten eine COLE auf (1), ein Patient davon isoliert. Bei 46 (85%) Patienten bestand keine COLE (0). In 3 Fällen war die COLE kombiniert mit einem arteriellen Hypertonus, bei 2 Patienten zusätzlich mit einem D.m.. Ein Patient wies eine COLE in Kombination mit einem D.m. und einer HLP auf, bei einem weiteren Patient bestanden gleichzeitig eine COLE, ein arterieller Hypertonus, eine HLP und eine HI. (Abb.21).

Abb. 21: Häufigkeitsverteilung für COLE-Rezidiv



Zwischen beiden Gruppen konnte hinsichtlich der Korrelation des Vorhandensein einer COLE kein signifikanter Unterschied ermittelt werden, Chiquadrat P-Wert = 0,2889, G-Quadrat P-Wert = 0,2910.

4.4.5. Herzinsuffizienz

Ein Patient (1%) aus der Rezidivgruppe wies in Kombination mit einem arteriellen Hypertonus innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes eine Herzinsuffizienz auf (1), 68 (99%) Patienten zeigten keine Symptome einer Herzinsuffizienz (0).

Innerhalb der Gruppe ohne Rezidiv wiesen insgesamt 6 (11%) Patienten eine Herzinsuffizienz auf (1), bei 48 (89%) Patienten bestand keine Herzinsuffizienz (0). Dabei bestand diese bei 3 Patienten in Kombination mit einem arteriellen Hypertonus. In zwei Fällen war die Herzinsuffizienz mit einem arteriellem Hypertonus, einem D.m.

und einer HLP kombiniert. Bei einem Patient bestand neben der Herzinsuffizienz ein arterieller Hypertonus, eine COLE und eine HLP (Abb.22).

Abb. 22: Häufigkeitsverteilung für Herzinsuffizienz



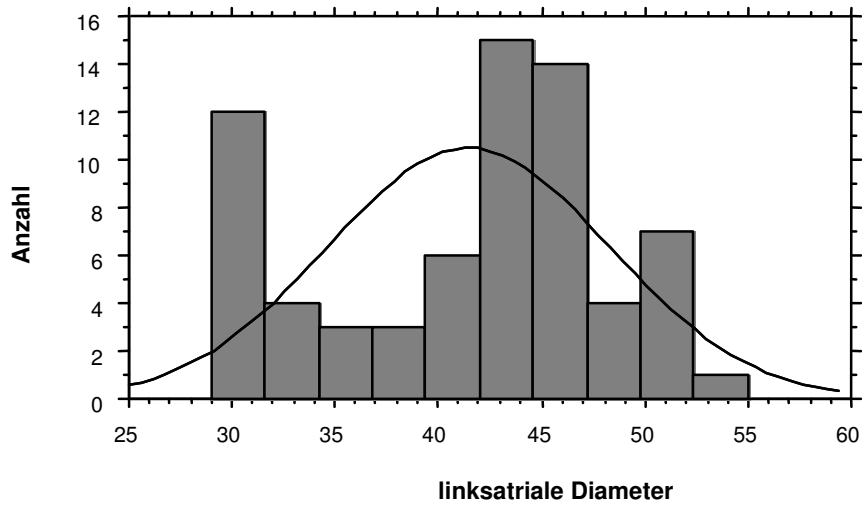
Im Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der Korrelation des Vorkommens einer Herzinsuffizienz bestand ein signifikanter Unterschied mit Chiquadrat P-Wert = 0,0217, G-Quadrat P-Wert = 0,0180.

4.5. Echokardiografische Daten

4.5.1. Linksatriale Diameter

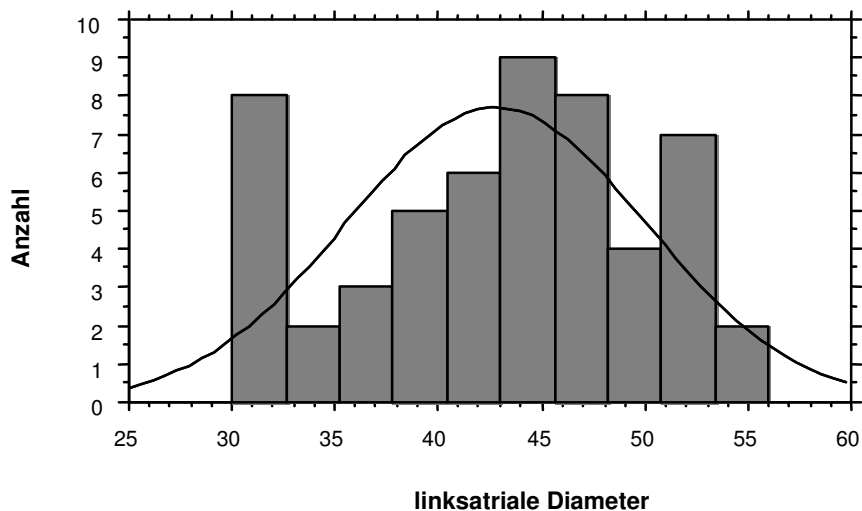
Innerhalb der Gruppe der 69 Patienten mit Rezidiv betrug der Mittelwert der linksatrialen diastolischen Vorhoffgröße 41,449 mm, STABWN 6,827. Der Medianwert entsprach 43 mm. Die minimale Vorhoffgröße betrug 29 mm und die maximale Vorhoffgröße 55 mm. Es ergab sich folgende Größenverteilung (Abb.23).

Abb. 23: Häufigkeitsverteilung linksatrialer Diameter-Rezidiv



In der Gruppe der 54 Patienten ohne Rezidiv betrug der Mittelwert der linksatrialen Vorhofgröße 42,778 mm, STABWN 7,273. Der Medianwert belief sich auf 44 mm. Die minimale Vorhofgröße betrug 30 mm, die maximale Vorhofgröße 56 mm. Es ergab sich folgende Größenverteilung (Abb.24).

Abb. 24: Häufigkeitsverteilung linksatrialer Diameter-Rezidivfrei



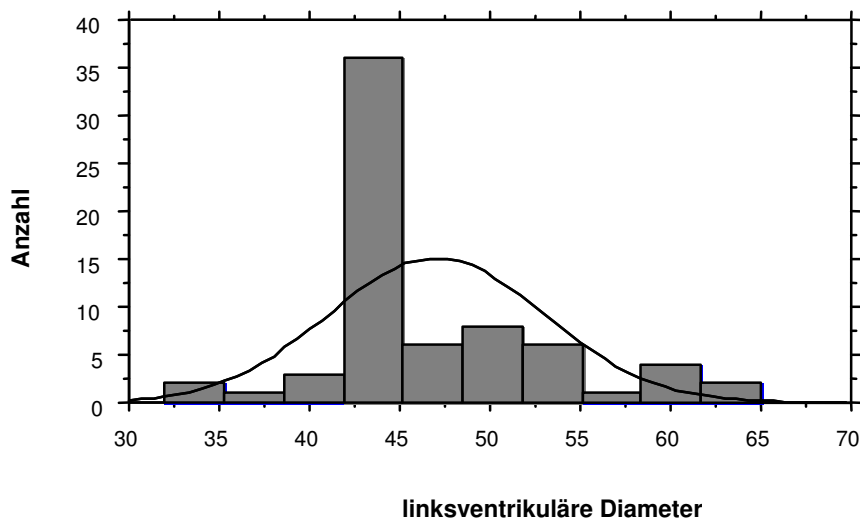
Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Vorhofgröße keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,999$.

Der Vergleich der Vorhofgrößen beider Gruppen zeigte nach der Durchführung des ungepaarten t – Test keinen signifikanten Unterschied, $p = 0,3001$.

4.5.2. Linksventrikuläre Diameter

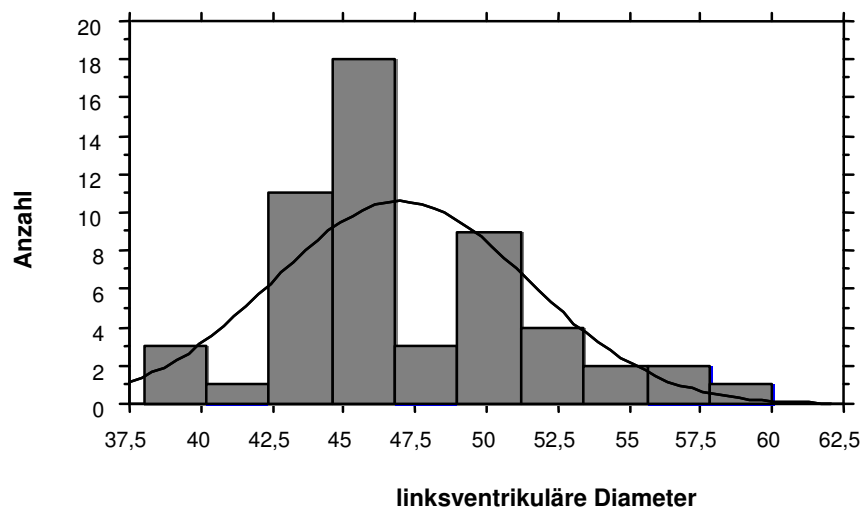
In der Rezidivgruppe betrug der Mittelwert der linksventrikulären diastolischen Größe 47,043 mm, STABWN 6,021. Der Medianwert entsprach 45 mm. Die minimale linksventrikuläre Größe betrug 32 mm, die maximale 65 mm. Es ergab sich folgende Größenverteilung (Abb.25).

Abb. 25: Häufigkeitsverteilung linksventrikuläre Diameter-Rezidiv



In der Gruppe ohne Rezidiv wurde für die linksventrikuläre diastolische Größe ein Mittelwert von 47,000 mm, STABWN 4,476 ermittelt. Der Medianwert belief sich auf 45mm. Die minimale linksventrikuläre Größe betrug 38 mm, die maximale 60 mm. Es ergab sich folgende Größenverteilung (Abb.26).

Abb. 26: Häufigkeitsverteilung linksventrikuläre Diameter-Rezidivfrei



Hinsichtlich des Vergleichs der linksventrikulären Größe konnte nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung ermittelt werden, $p = 0,7410$. Der ungepaarte t -Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der linksventrikulären Größe, $p = 0,9647$.

4.6. Dauer von Vorhofflimmern

Bei 43 (62%) der nachbeobachteten 69 Patienten mit Rezidiv betrug die Dauer des Vorhofflimmerns vor Erfassung im Vorhofflimmer-Register bzw. vor stationärer Aufnahme mehr als 48 h. Davon wiesen 31 Patienten Vorhofflimmern auf, welches weniger als 6 Monate bestand, während bei 12 Patienten das Vorhofflimmern länger als 6 Monate bestand. Bei 26 (38%) Patienten hingegen bestand das Vorhofflimmern weniger als 48 h (Tab.2).

Tab. 2: Dauer von Vorhofflimmern-Rezidiv

Gruppe	Dauer	Anzahl/ Patienten	Prozent (%)
1	< 48 h	26	37,7
2	> 48 h, < 6 Monate	31	44,9
3	> 48 h, > 6 Monate	12	17,4

Innerhalb der Gruppe der 54 Patienten ohne Rezidiv wiesen 20 Patienten (37%) Vorhofflimmern auf, welches weniger als 48 h bestand. Bei 34 Patienten (63%) bestand das Vorhofflimmern mehr als 48 h, davon bei 21 Patienten weniger als 6 Monate, bei 13 Patienten länger als 6 Monate (Tab.3).

Tab. 3: Dauer von Vorhofflimmern-Rezidivfrei

Gruppe	Dauer	Anzahl/ Patienten	Prozent (%)
1	< 48 h	20	37,0
2	> 48 h, < 6 Monate	21	38,9
3	> 48 h, > 6 Monate	13	24,1

Hinsichtlich der Stunden des bestehenden Vorhofflimmern vor stationärer Aufnahme ergab die Auswertung der Korrelation beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chi-Quadrat P-Wert = 0,9416, G-Quadrat P-Wert = 0,9416. Bei der Differenzierung hinsichtlich der Dauer des bestehenden Vorhofflimmerns in Monaten ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied, Chi-Quadrat P-Wert = 0,3607, G-Quadrat P-Wert = 0,3622.

4.7. Spontankonversion und elektrische Kardioversion

Von den 69 Patienten mit Rezidiv konvertierten im Nachbeobachtungszeitraum 47 (68%) Patienten spontan in den Sinusrhythmus. Zweiundzwanzig Patienten erhielten eine externe elektrische Kardioversion, die bei 2 Patienten frustan verlief. Diese 2 Patienten konnten mit Hilfe einer internen elektrischen Kardioversion in den Sinusrhythmus überführt werden.

Innerhalb der Gruppe der 54 Patienten ohne Rezidiv konvertierten 32 (59%) Patienten spontan in den Sinusrhythmus. Zweiundzwanzig Patienten erhielten eine externe elektrische Kardioversion, die bei 19 Patienten erfolgreich verlief. Drei Patienten wurden mittels interner elektrischer Kardioversion in den Sinusrhythmus überführt.

Hinsichtlich der Korrelation von spontaner Konversionsrate, externer elektrischer Kardioversion und interner elektrischer Kardioversion ergaben sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Spontankonversion, Chiquadrat P-Wert = 0,3092, G-Quadrat P-Wert = 0,3098; externe elektrische Kardioversion, Chiquadrat P-Wert = 0,3092, G-Quadrat P-Wert = 0,3098; interne elektrische Kardioversion, Chiquadrat P-Wert = 0,4590, G-Quadrat P-Wert = 0,4609).

4.8. Entlassungsmedikation

4.8.1. Flecainid

In der Gruppe der 69 Patienten mit Rezidiv wurden bei Entlassung im Mittel 197,826 mg/d Flecainid, STABWN 47,306, verabreicht. Der Medianwert betrug 200 mg/d. Die min. Dosierung belief sich auf 100 mg/d, die max. auf 300 mg/d.

Innerhalb der Gruppe der 54 Patienten ohne Rezidiv betrug die Dosierung von Flecainid bei Entlassung 200 mg/d, STABWN 38,851. Der Medianwert betrug 200 mg. Die min. Dosierung entsprach 100 mg/d, die max. Dosierung belief sich auf 300 mg/d.

Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigte sich hinsichtlich der Dosierung von Flecainid keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,9999$. Es konnte nach Anwendung des ungepaarten t - Test zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Entlassungsmedikation mit Flecainid ermittelt werden, $p = 0,7852$.

4.8.2. β -Blocker

Einundvierzig (59%) Patienten aus der Rezidivgruppe wurden mit einem β -Blocker entlassen. Bei 39 Patienten handelte es sich bei dem β -Blocker um Metoprolol, ein Patient erhielt Propranolol und ein weiterer Patient wurde mit Nebivolol entlassen.

Der Mittelwert der Dosierung von Metoprolol betrug in der Rezidivgruppe 62,724 mg/d, STABWN 30,574. Der Medianwert entsprach 47,5 mg/d. Die min. Dosierung betrug 23,75 mg/d, die maximale 142,5 mg/d.

In der Gruppe ohne Rezidiv erhielten 31 (57%) Patienten bei Entlassung eine β -Blockermedikation. Sechszwanzig Patienten wurden mit Metoprolol behandelt, jeweils 2 Patienten mit Atenolol bzw. Selectol und ein Patient erhielt Bisoprolol.

Der Mittelwert der Dosierung von Metoprolol betrug in dieser Gruppe 65,769 mg/d, STABWN 36,982. Der Medianwert entsprach 47,5 mg/d. Die min. Dosierung wurde mit 23,75 mg/d angegeben, die max. mit 190 mg/d.

Hinsichtlich der Entlassungsmedikation mit einem β -Blocker ergab die Auswertung der Korrelation beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chiquadrat P-Wert = 0,8221, G-Quadrat P-Wert = 0,8221.

Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Dosierung von Metoprolol keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,9999$. Es konnte nach Anwendung des ungepaarten t - Test zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Entlassungsmedikation mit Metoprolol ermittelt werden, $p = 0,7157$.

4.8.3. Ca-Antagonisten

Zwei (3%) Patienten aus der Gruppe mit einem Rezidiv erhielten bei Entlassung zusätzlich zu Flecainid Verapamil. Die mittlere Dosierung betrug 300 mg/d. Der Medianwert entsprach 300 mg/d. Die min. Dosierung belief sich auf 240 mg/d, die max. auf 360 mg/d.

In der Gruppe ohne Rezidiv wurden insgesamt 4 (7%) Patienten zusätzlich mit Verapamil behandelt. Die mittlere Dosierung betrug 270 mg/d. Der Medianwert entsprach 240 mg/d. Die min. Dosierung belief sich auf 240 mg/d, die max. auf 360 mg/d.

Hinsichtlich der Medikation mit einem Ca-Antagonisten ergab die Auswertung der Korrelation beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chi-Quadrat P-Wert = 0,2439, G-Quadrat P-Wert = 0,2498.

Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Dosierung von Verapamil keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,9999$. Es konnte nach Anwendung des ungepaarten t - Test zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Entlassungsmedikation mit Verapamil ermittelt werden, $p = 0,6328$.

4.8.4. Digitalis

Innerhalb der Gruppe mit Rezidiv erhielten insgesamt 5 Patienten zur Entlassung eine Medikation mit einem Digitaliskörper. Ein Patient erhielt Digitoxin in einer Dosierung von 0,07 mg/d. Vier Patienten erhielten Digoxin. Der Mittelwert betrug 0,275 mg/d und der Medianwert entsprach 0,3 mg/d. Die min. Dosierung betrug 0,2 mg/d und die max. Dosierung betrug 0,3 mg/d.

In der Gruppe ohne Rezidiv erhielten insgesamt 5 Patienten bei Entlassung Digoxin. Der Mittelwert für die Dosierung mit Digoxin betrug 0,260 mg/d und der Medianwert belief sich auf 0,3 mg/d. Die min. Dosierung entsprach 0,2 mg/d und die max. Dosierung 0,3 mg/d.

Hinsichtlich der Medikation mit einem Digitaliskörper ergab die Auswertung der Korrelation beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chi-Quadrat P-Wert = 0,6852, G-Quadrat P-Wert = 0,6862.

Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Dosierung von Digoxin keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,9999$. Es konnte nach Anwendung des ungepaarten t - Test zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Entlassungsmedikation mit Digoxin ermittelt werden, $p = 0,6845$.

4.8.5. ACE-Hemmer

In der Gruppe mit Rezidiv erhielten insgesamt 15 (22%) Patienten eine Medikation mit einem ACE-Hemmer. Davon erhielten 6 Patienten Enalapril in einer mittleren Dosierung von 10,833 mg/d. Der Medianwert betrug 10 mg/d, die max. Dosierung belief sich auf 20 mg/d und die min. Dosierung auf 5 mg/d. Fünf weitere Patienten wurden im Mittel mit 7 mg/d Ramipril behandelt. Der Medianwert betrug 5 mg/d, die max. Dosierung 10 mg/d und die min. Dosierung 5 mg/d. Vier Patienten wurden mit Captopril behandelt. Sie erhielten im Mittel 62,5 mg/d. Der Medianwert betrug 50 mg/d, die max. Dosierung 100 mg/d und die min. Dosierung 50 mg/d.

Innerhalb der Gruppe ohne Rezidiv erhielten insgesamt 19 (35%) Patienten eine ACE-Hemmer-Medikation. Acht Patienten wurden im Mittel mit 12,5 mg/d Enalapril behandelt. Die max. Dosierung betrug 20 mg/d und die min. Dosierung 10 mg/d. Der Medianwert belief sich auf 10 mg/d. Sechs Patienten erhielten im Mittel 6,667 mg/d Ramipril. Der Medianwert betrug 5 mg/d, die max. Dosierung 10 mg/d und die min. Dosierung 5 mg/d. Mit im Mittel 70 mg/d Captopril wurden 5 Patienten behandelt. Der Medianwert betrug 50 mg/d, die max. Dosierung 100 mg/d und die min. Dosierung 50 mg/d.

Hinsichtlich der Medikation mit einem ACE-Hemmer ergab die Auswertung der Korrelation beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chi-Quadrat P-Wert = 0,0980, G-Quadrat P-Wert = 0,0988.

Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Dosierung von Enalapril keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,9999$. Es konnte nach Anwendung des t - Test zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Entlassungsmedikation mit Enalapril ermittelt werden, $p = 0,7376$.

Für Ramipril zeigte sich nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test hinsichtlich keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,9999$. Es konnte nach Anwendung des t - Test zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Entlassungsmedikation mit Ramipril ermittelt werden, $p = 0,5394$.

Und für Captopril zeigte sich nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test ebenfalls keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,9999$. Es konnte nach Anwendung des t - Test zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Entlassungsmedikation mit Captopril ermittelt werden, $p = 0,3991$.

4.8.6. AT1-Blocker

In der Gruppe mit Rezidiv wurden 2 Patienten mit einer mittleren Dosierung von 25 mg/d Lorsatan behandelt. Der Medianwert, max. und min. Dosierung betragen 25 mg/d. Zwei Patienten ohne Rezidiv wurden im Mittel mit 50 mg/d Lorsatan behandelt. Der Medianwert, die max. und die min. Dosierung betrug 50 mg/d.

Hinsichtlich der Medikation mit einem Lorsatan ergab die Auswertung der Korrelation beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chi-Quadrat P-Wert = 0,8027, G-Quadrat P-Wert = 0,8034.

Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Dosierung von Lorsatan keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,9999$. Es konnte nach Anwendung des t - Test zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Entlassungsmedikation mit Lorsatan ermittelt werden, $p = 0,3812$.

5. Bestimmung symptomatischer Spätrezidive von Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern unter einer oralen medikamentösen Therapie mit Flecainid

5.1. Rezidivhäufigkeit

Alle 54 Patienten, welche nach im Mittel 4,739 Monaten kein Früh-Rezidiv von Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern aufwiesen, wurden im Mittel für insgesamt 15,389 Monate, STABWN 7,803, Median 12 Monate, weiter beobachtet. Innerhalb dieses gesamten Nachbeobachtungszeitraumes wiesen von den 123 Patienten unter Fortführung der Entlassungsmedikation insgesamt 76 (62%) Patienten ein symptomatisches Rezidiv auf, 47 (38%) Patienten blieben rezidivfrei (Abb.27),(28).

Abb. 27: Häufigkeitsverteilung symptomatisches Rezidiv nach 15 Monaten

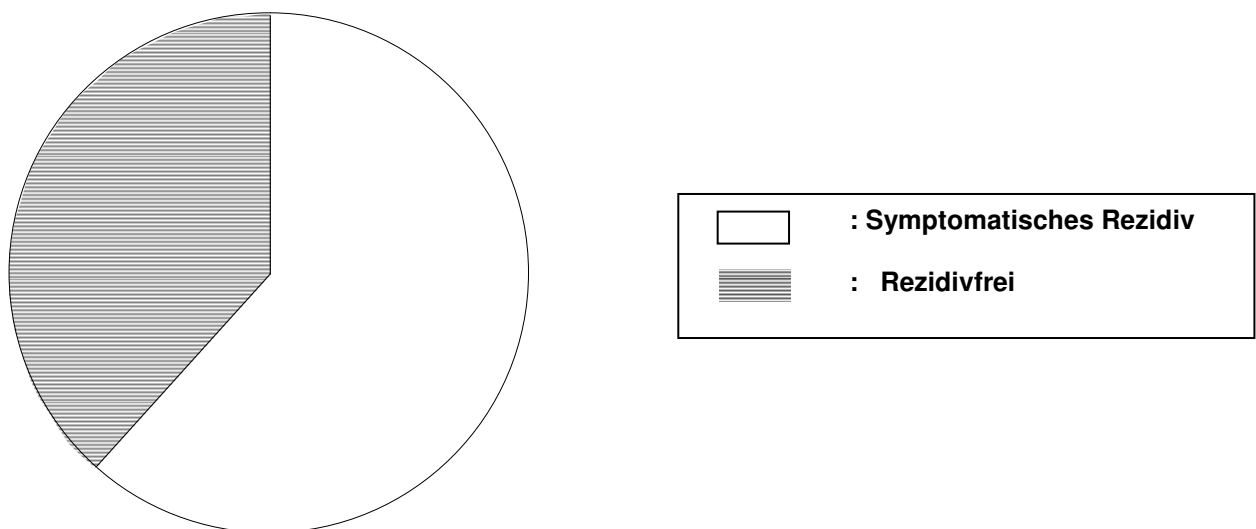
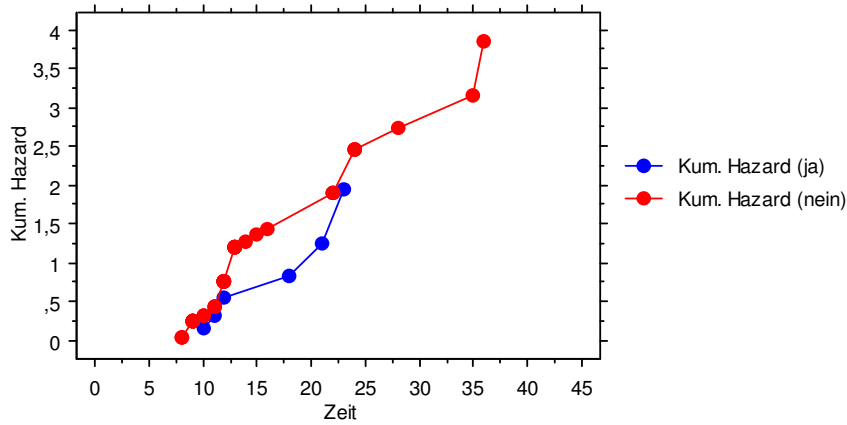


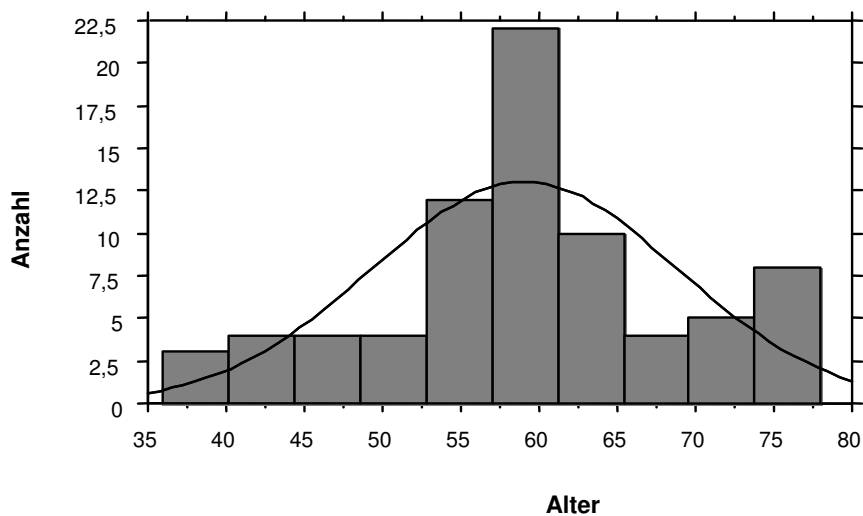
Abb. 28: Kaplan-Meier-Diagramm für Rezidiv (ja) bzw. Rezidivfrei (nein) nach 15 Monaten



5.2. Alter und Altersverteilung

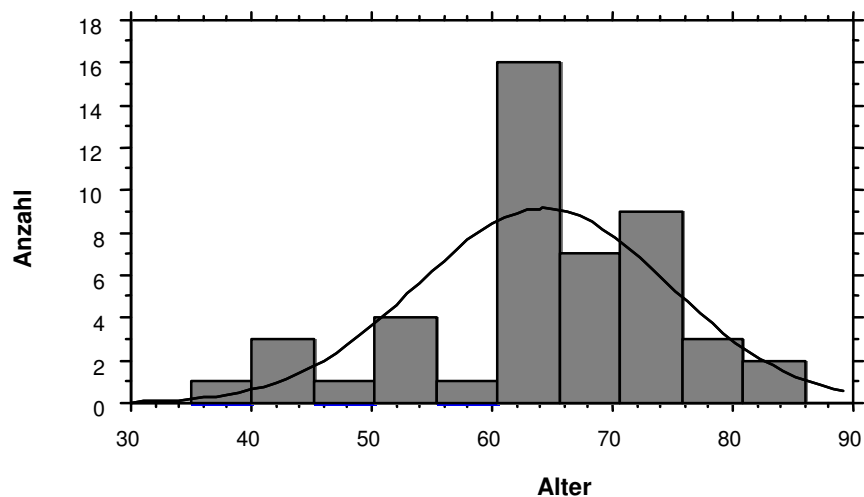
Der Mittelwert für das Alter der 76 nachbeobachteten Patienten mit Rezidiv betrug 59,092 Jahre, STABWN 9,790. Der Medianwert belief sich auf 59 Jahre. Der jüngste Patient war 36 Jahre alt, der älteste Patient war 78 Jahre alt. Es ergab sich folgende Altersverteilung (Abb.29).

Abb. 29: Häufigkeitsverteilung Alter-Rezidiv



Der Mittelwert für das Alter der 47 nachbeobachteten Patienten ohne Rezidiv betrug 64,255 Jahre, STABWN 10,460. Der Medianwert belief sich auf 65 Jahre. Der jüngste Patient war 35 Jahre alt, der älteste Patient war 86 Jahre alt. Es ergab sich folgende Altersverteilung (Abb.30).

Abb. 30: Häufigkeitsverteilung Alter-Rezidivfrei



Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test ergab sich betreffend des Alters eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = 0,0003$.

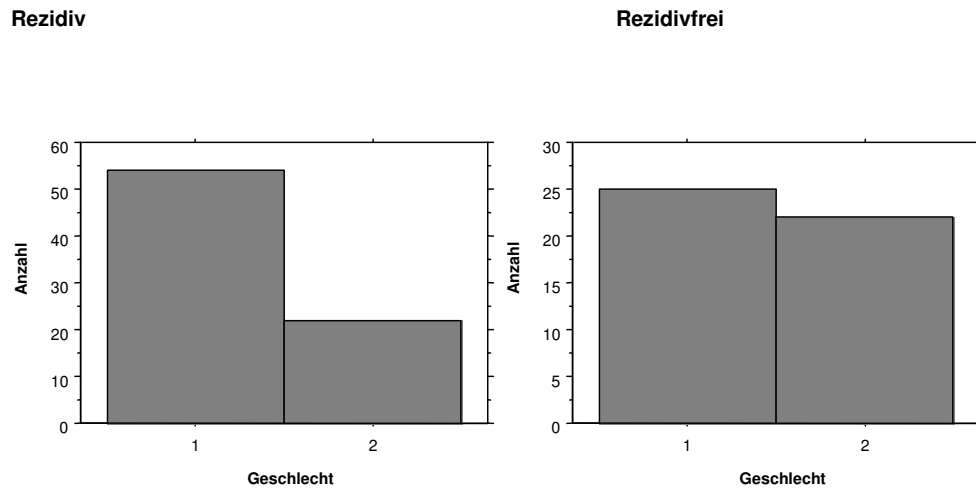
Hinsichtlich der Altersverteilung bestand im Vergleich beider Gruppen nach Anwendung des U-Test nach Mann und Whitney ein signifikanter Unterschied mit $p = 0,0017$.

5.3. Geschlechterverteilung

Von 76 nachbeobachteten Patienten mit Rezidiv waren 54 (71%) Patienten männlichen Geschlechts (1) und 22 (29%) Patienten weiblichen Geschlechts (2).

Von 47 nachbeobachteten Patienten ohne Rezidiv waren 25 (53%) männlichen (1) und 22 (47%) weiblichen Geschlechts (2) (Abb.31).

Abb. 31: Häufigkeitsverteilung Geschlecht



Die Korrelation der Geschlechterverteilung innerhalb beider Gruppen ergab einen signifikanter Unterschied mit Chiquadrat P-Wert = 0,0446, G-Quadrat P-Wert = 0,0456.

5.4. Grunderkrankungen

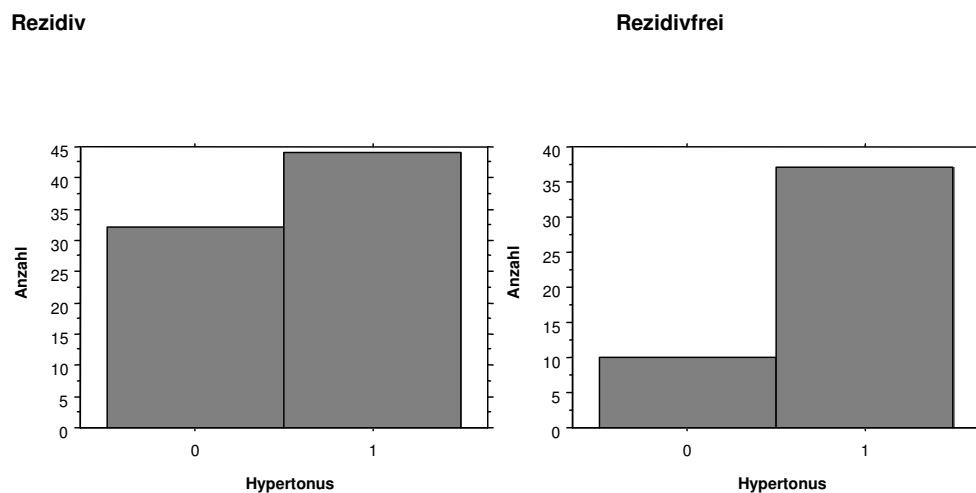
5.4.1. Arterieller Hypertonus

Am häufigsten trat innerhalb der 76 nachbeobachteten Patienten mit Rezidiv die Grunderkrankung arterieller Hypertonus auf. Insgesamt 44 (58%) Patienten wiesen diese Grunderkrankung auf (1), bei 32 (42%) Patienten bestand kein arterieller Hypertonus (0). Davon bestand bei 20 Patienten der arterielle Hypertonus isoliert. Bei 13 Patienten bestand der arterielle Hypertonus kombiniert mit einer HLP, bei 1 Patient kombiniert mit einer Herzinsuffizienz, bei 2 Patienten in Kombination mit einem D.m. und bei 3 Patienten in Kombination mit einer COLE. Fünf Patienten wiesen sowohl einen arteriellen Hypertonus als auch einen D.m. und eine HLP auf.

Auch in der Gruppe der 47 Patienten ohne Rezidiv trat die Grunderkrankung arterieller Hypertonus am häufigsten auf. Insgesamt 37 (79%) Patienten wiesen innerhalb dieser Gruppe einen arteriellen Hypertonus auf (1), 17 Patienten davon isoliert. Bei 10 (21%) Patienten lag kein arterieller Hypertonus vor (0). Bei 7 Patienten trat der arterielle Hypertonus in Kombination mit einer HLP auf, bei jeweils 3 Patienten in Kombination

mit einer Herzinsuffizienz bzw. einer COLE. Zwei Patienten wiesen innerhalb dieser Gruppe einen arteriellen Hypertonus in Verbindung mit einem D.m. und einer HLP auf, bei 2 weiteren Patienten wurde diese Kombination noch durch eine Herzinsuffizienz ergänzt. Bei 1 Patient bestand neben dem arteriellen Hypertonus gleichzeitig eine Herzinsuffizienz, eine COLE und eine HLP und bei 2 Patienten waren neben dem arteriellen Hypertonus ein D.m. und eine COLE zu verzeichnen (Abb.32).

Abb. 32: Häufigkeitsverteilung arterieller Hypertonus



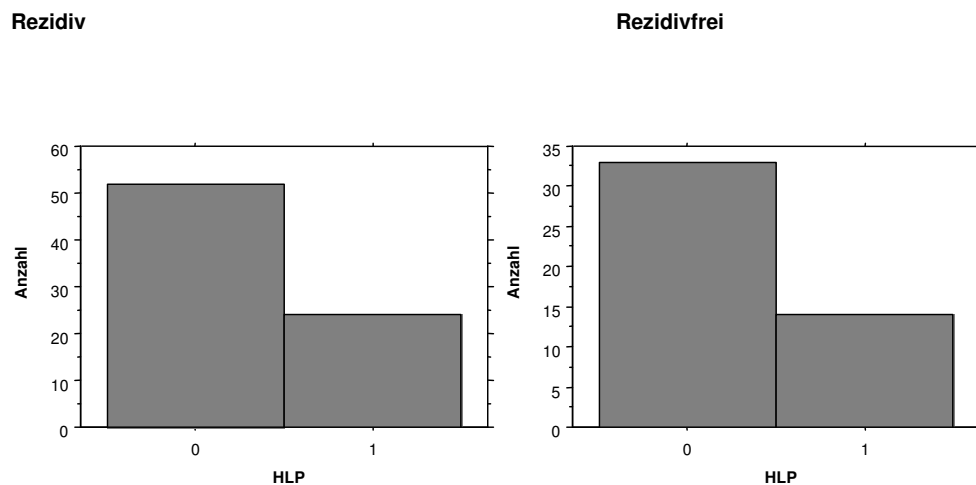
Hinsichtlich der Korrelation des Vorhandenseins eines arteriellen Hypertonus zeigt sich beim Vergleich der Gruppe ein signifikanter Unterschied mit Chiquadrat P-Wert = 0,0179, G-Quadrat P-Wert = 0,0158.

5.4.2. Hyperlipoproteinämie

Die Grunderkrankung HLP trat innerhalb der 76 nachbeobachteten Patienten mit Rezidiv am zweithäufigsten auf. Diese lag bei insgesamt 24 (31%) Patienten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes vor (1), bei 52 (69%) Patienten war keine HLP bekannt (0). Dabei trat die HLP isoliert bei 6 Patienten auf. Dreizehn Patienten wiesen die HLP in Kombination mit einem arteriellen Hypertonus auf, 5 Patienten in Kombination mit einem arteriellem Hypertonus und D. m..

Innerhalb der Gruppe ohne Rezidiv trat die HLP bei insgesamt 14 (30%) Patienten auf (1), bei 1 Patient davon isoliert. Dreiunddreißig (70%) Patienten wiesen keine HLP auf (0). Bei 7 Patienten war die HLP kombiniert mit einem arteriellen Hypertonus. Zwei Patienten wiesen die Kombination einer HLP mit einem arteriellen Hypertonus und einem D.m., ein Patient mit einem D.m. und einer COLE auf. Bei 2 Patienten bestand neben der HLP gleichzeitig ein arterieller Hypertonus, eine Herzinsuffizienz und ein D.m.. Ein Patient wies neben der HLP gleichzeitig einen arteriellen Hypertonus, eine Herzinsuffizienz und eine COLE auf (Abb.33).

Abb. 33: Häufigkeitsverteilung HLP



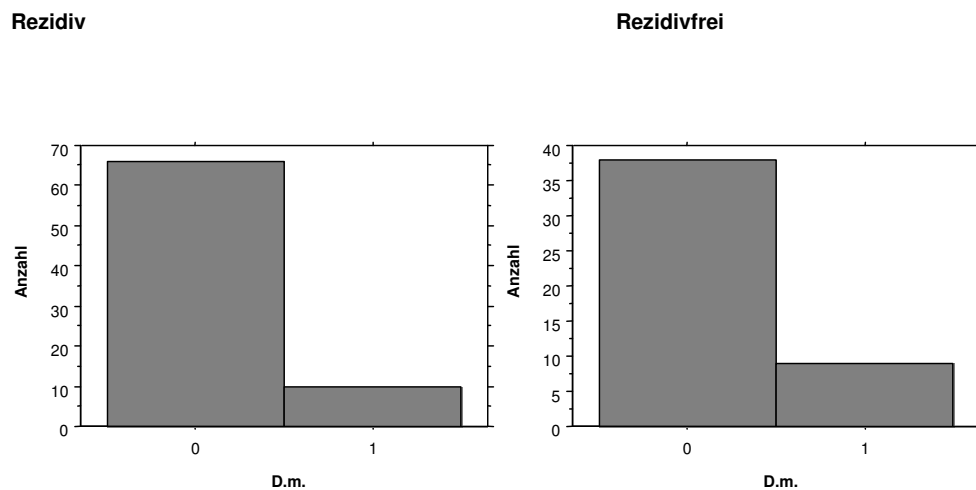
Hinsichtlich des Vergleiches des Vorkommen einer HLP in beiden Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied, Chiquadrat P-Wert = 0,8345, G-Quadrat P-Wert = 0,8343.

5.4.3. Diabetes mellitus

Der D.m. trat innerhalb der 76 nachbeobachteten Patienten mit Rezidiv bei insgesamt 10 (13%) Patienten auf (1), 66 (87%) Patienten wiesen keinen D.m. auf (0). Bei 3 Patienten trat D.m. isoliert auf. Bei 2 Patienten war der D.m. kombiniert mit einem arteriellen Hypertonus, bei 5 Patienten mit einem arteriellen Hypertonus und einer HLP.

In der Gruppe der 47 nachbeobachteten Patienten ohne Rezidiv wiesen 9 (19%) Patienten einen D.m. auf (1), ein Patient davon isoliert. Achtunddreißig (81%) Patienten wiesen keinen D.m. auf (0). Bei einem weiteren Patient bestand eine Kombination von D.m. und arteriellem Hypertonus. Zwei Patienten zeigten neben dem D.m. das gleichzeitige Vorhandensein von arteriellem Hypertonus und HLP, zwei weitere Patienten von arteriellem Hypertonus und einer COLE. Ein Patient wies neben dem D.m. zusätzlich eine COLE und eine HLP auf und bei 2 weiteren Patienten bestand eine Kombination aus D.m., arteriellem Hypertonus, einer Herzinsuffizienz und einer HLP (Abb.34).

Abb. 34: Häufigkeitsverteilung D.m.



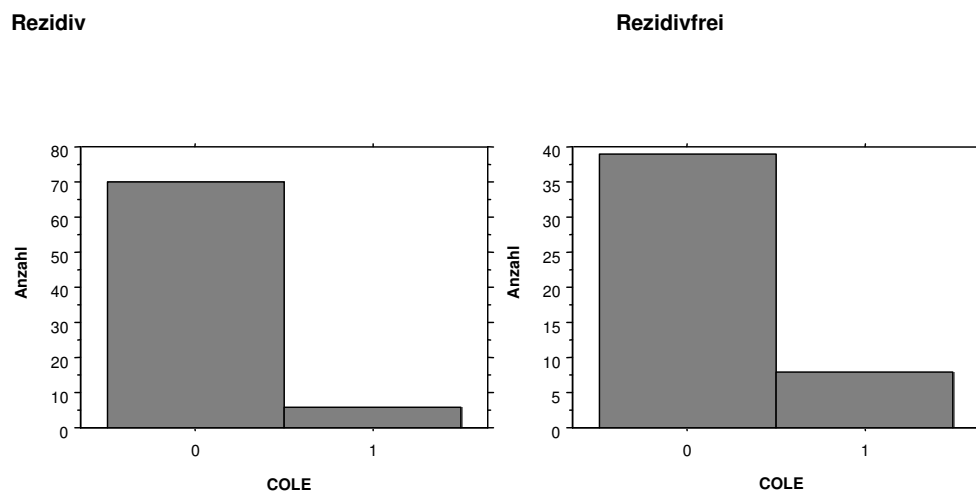
Die Korrelation beider Gruppen bezüglich des Vorhandenseins eines D.m. ergab keinen signifikanten Unterschied, Chi-Quadrat P-Wert = 0,3717, G-Quadrat P-Wert = 0,3763.

5.4.4. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Die COLE trat innerhalb der 76 nachbeobachteten Patienten mit Rezidiv bei insgesamt 6 (8%) Patienten auf (1). Siebzig (92%) Patienten wiesen keine COLE auf (0). Davon wiesen 2 Patienten die Grunderkrankung isoliert auf, bei 4 Patienten bestand eine Kombination aus COLE und arteriellem Hypertonus.

In der Gruppe der 47 Patienten ohne Rezidiv wiesen insgesamt 8 (17%) Patienten eine COLE auf (1), ein Patient davon isoliert. Bei 39 (83%) Patienten bestand keine COLE (0). In 3 Fällen war die COLE kombiniert mit einem arteriellen Hypertonus. Ein Patient wies eine COLE in Kombination mit einem D.m. und einer HLP auf, bei 2 weiteren Patienten bestanden gleichzeitig eine COLE, ein arterieller Hypertonus und ein D.m.. Ein Patient wies eine COLE, einen arteriellen Hypertonus und eine HLP auf (Abb.35).

Abb. 35: Häufigkeitsverteilung COLE



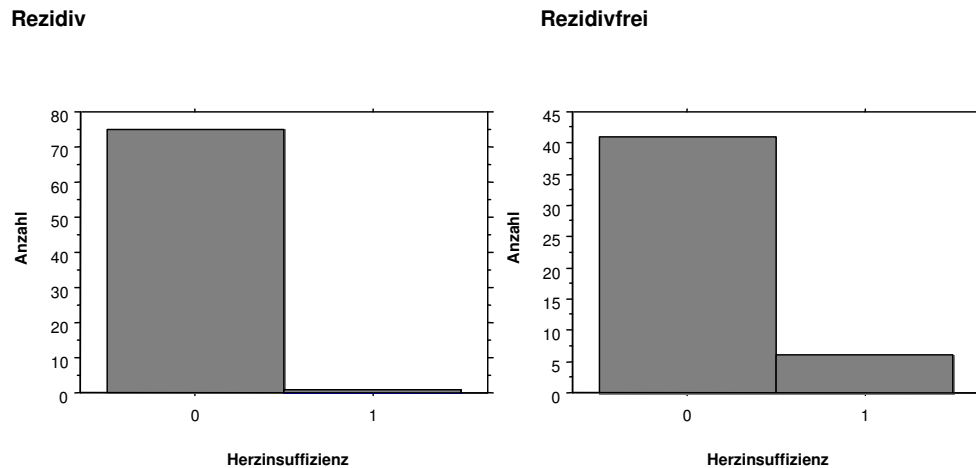
Zwischen beiden Gruppen konnte hinsichtlich der Korrelation des Auftretens einer COLE kein signifikanter Unterschied ermittelt werden, Chi-Quadrat P-Wert = 0,1215, G-Quadrat P-Wert = 0,1274.

5.4.5. Herzinsuffizienz

Ein Patient (1%) aus der Rezidivgruppe wies in Kombination mit einem arteriellen Hypertonus innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes eine Herzinsuffizienz auf. Innerhalb der Gruppe ohne Rezidiv wiesen insgesamt 6 (13%) Patienten eine Herzinsuffizienz auf (1), 41 (87%) Patienten wiesen keine Herzinsuffizienz auf (0). Dabei bestand eine Herzinsuffizienz bei 3 Patienten in Kombination mit einem arteriellen Hypertonus. In zwei Fällen war die Herzinsuffizienz mit einem arteriellem

Hypertonus, einem D.m. und einer HLP kombiniert. Bei einem Patient bestand neben der Herzinsuffizienz ein arterieller Hypertonus, eine COLE und eine HLP (Abb.36).

Abb. 36: Häufigkeitsverteilung Herzinsuffizienz



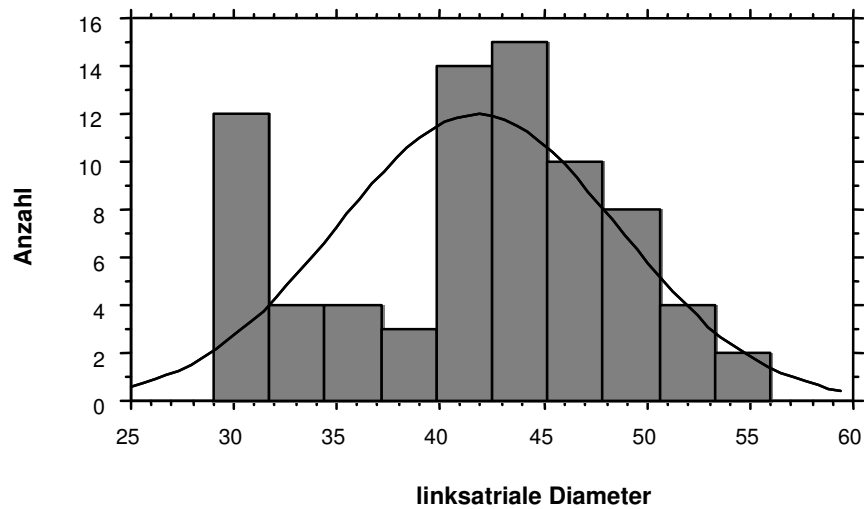
Die Korrelation beider Gruppen hinsichtlich des Vorkommens einer Herzinsuffizienz ergab einen signifikanten Unterschied, Chiquadrat P-Wert = 0,0077, G-Quadrat P-Wert = 0,0074.

5.5. Echokardiografische Daten

5.5.1. Linksatriale Diameter

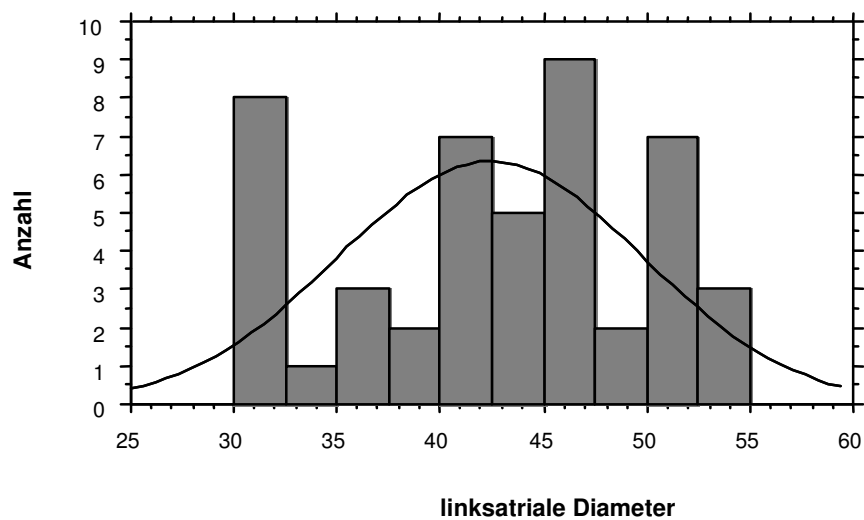
Innerhalb der Gruppe der 76 Patienten mit Rezidiv betrug der Mittelwert der linksatrialen diastolischen Vorhoffgröße 41,789 mm, STABWN 6,834. Der Medianwert entsprach 43 mm. Die min. Vorhofgröße betrug 29 mm und die max. Vorhofgröße 56 mm. Es ergab sich folgende Größenverteilung (Abb.37).

Abb. 37: Häufigkeitsverteilung linksatriale Diameter-Rezidiv



In der Gruppe der 47 Patienten ohne Rezidiv betrug der Mittelwert der linksatrialen Vorhofgröße 42,426 mm, STABWN 7,389. Der Medianwert belief sich auf 44 mm. Die min. Vorhofgröße betrug 30 mm, die max. Vorhofgröße 55 mm. Es ergab sich folgende Größenverteilung (Abb.38).

Abb. 38: Häufigkeitsverteilung linksatriale Diameter-Rezidivfrei



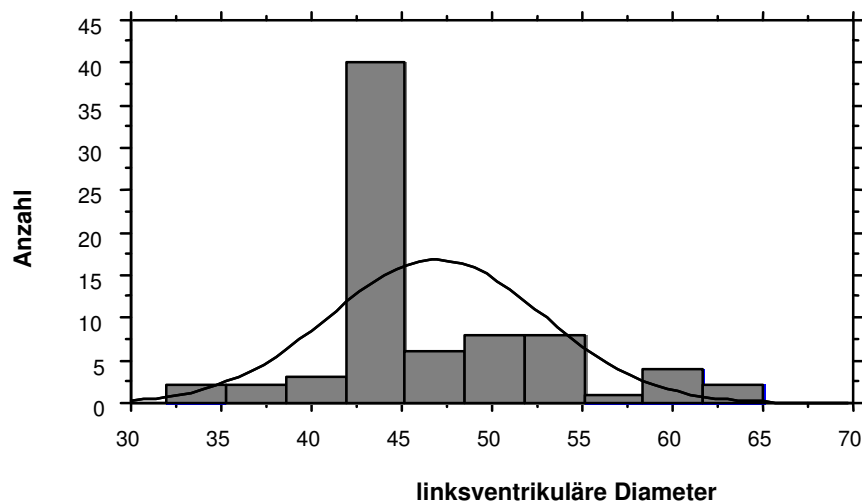
Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Vorhofgröße keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,999$.

Der Vergleich der Vorhofgrößen beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied nach der Durchführung des ungepaarten t - Test, $p = 0,6277$.

5.5.2. Linksventrikuläre Diameter

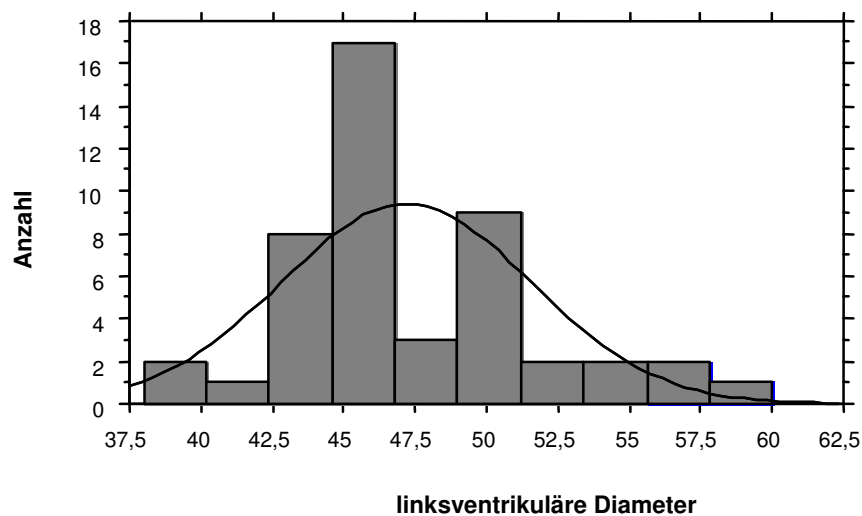
In der Rezidivgruppe betrug der Mittelwert der diastolischen linksventrikulären Größe 46,921 mm, STABWN 5,930. Der Medianwert entsprach 45 mm. Die min. linksventrikuläre Größe betrug 32 mm, die max. 65 mm. Es ergab sich folgende Größenverteilung (Abb.39).

Abb. 39: Häufigkeitsverteilung linksventrikulärer Diameter-Rezidiv



In der Gruppe ohne Rezidiv betrug der Mittelwert der diastolischen linksventrikulären Größe 47,191 mm, STABWN 4,392. Der Medianwert entsprach 45 mm. Die min. linksventrikuläre Größe betrug 38 mm, die max. 60 mm. Es ergab sich folgende Größenverteilung (Abb.40).

Abb. 40: Häufigkeitsverteilung linksventrikulärer Diameter-Rezidivfrei



Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Vorhofgröße keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = 0,2623$.

Der Vergleich der Vorhofgrößen beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied nach der Durchführung des ungepaarten t - Test, $p = 0,7876$.

5.6. Dauer von Vorhofflimmern

Bei 49 (64%) der nachbeobachteten 76 Patienten mit Rezidiv betrug die Dauer des Vorhofflimmerns vor Erfassung im Vorhofflimmer-Register bzw. vor stationärer Aufnahme mehr als 48 h. Davon wiesen 36 Patienten Vorhofflimmern auf, welches weniger als 6 Monate bestand, während bei 13 Patienten das Vorhofflimmern länger als 6 Monate bestand. Bei 27 (36%) Patienten hingegen weniger bestand das Vorhofflimmern weniger als 48 h (Tab.5).

Tab. 5: Dauer von Vorhofflimmern

Gruppe	Dauer	Anzahl/ Patienten	Prozent (%)
1	< 48 h	27	35,5
2	> 48 h, < 6 Monate	36	47,4
3	> 48 h, > 6 Monate	13	17,1

Innerhalb der Gruppe der 47 Patienten ohne Rezidiv wiesen 19 Patienten (40%) Vorhofflimmern auf, welches weniger als 48 h bestand. Bei 28 Patienten (60%) bestand das Vorhofflimmern mehr als 48 h, davon bei 16 Patienten weniger als 6 Monate, bei 12 Patienten länger als 6 Monate (Tab.6).

Tab. 6: Dauer von Vorhofflimmern

Gruppe	Dauer	Anzahl/ Patienten	Prozent (%)
1	< 48 h	19	40,4
2	> 48 h, < 6 Monate	16	34,0
3	> 48 h, > 6 Monate	12	25,6

Hinsichtlich der Stunden des bestehenden Vorhofflimmerns vor stationärer Aufnahme ergab die Auswertung der Korrelation beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chi-Quadrat P-Wert = 0,5853, G-Quadrat P-Wert = 0,5860. Bei der Differenzierung hinsichtlich der Dauer des bestehenden Vorhofflimmerns in Monaten ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied, Chi-Quadrat P-Wert = 0,2591, G-Quadrat P-Wert = 0,2635.

5.7. Spontankonversion und elektrische Kardioversion

Von den 76 Patienten mit Rezidiv konvertierten im Nachbeobachtungszeitraum 51 (67%) Patienten spontan in den Sinusrhythmus. Fünfundzwanzig Patienten erhielten eine externe elektrische Kardioversion, die bei 3 Patienten frustan verlief. Diese 3 Patienten konnten mit Hilfe einer internen elektrischen Kardioversion in den Sinusrhythmus überführt werden.

Innerhalb der Gruppe der 47 Patienten ohne Rezidiv konvertierten 28 (60%) Patienten spontan in den Sinusrhythmus. Neunzehn Patienten erhielten eine externe elektrische Kardioversion, die bei 17 Patienten erfolgreich verlief. Zwei Patienten wurden mittels interner elektrischer Kardioversion in den Sinusrhythmus überführt.

Hinsichtlich des Vergleiches von spontaner Konversionsrate, externer elektrischer Kardioversion und interner elektrischer Kardioversion ergaben sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Spontankonversion, Chiquadrat P-Wert = 0,3972, G-Quadrat P-Wert = 0,3985; externe elektrische Kardioversion, Chiquadrat P-Wert = 0,3972, G-Quadrat P-Wert = 0,3985; interne elektrische Kardioversion, Chiquadrat P-Wert = 0,9330, G-Quadrat P-Wert = 0,9332).

5.8. Entlassungsmedikation

5.8.1. Flecainid

In der Gruppe der 76 Patienten mit Rezidiv wurden bei Entlassung im Mittel 200,658 mg/d Flecainid, STABWN 47,954 verabreicht. Der Medianwert betrug 200 mg/d. Die min. Dosierung belief sich auf 100 mg/d, die max. auf 300 mg/d.

Innerhalb der Gruppe der 47 Patienten ohne Rezidiv betrug die Dosierung von Flecainid bei Entlassung 197,872 mg/d, STABWN 38,950. Der Medianwert betrug 200 mg/d. Die min. Dosierung entsprach 100 mg/d, die max. Dosierung belief sich auf 300 mg/d.

Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Vorhofgröße keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,999$.

Der Vergleich der Vorhofgrößen beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied nach der Durchführung des ungepaarten t - Test, $p = 0,8568$.

5.8.2. β -Blocker

Sechsvierzig (60%) Patienten aus der Rezidivgruppe wurden mit einem β -Blocker entlassen. Bei 43 Patienten handelte es sich bei dem β -Blocker um Metoprolol, 1 Patient erhielt Propranolol, 1 Patient Bisoprolol und ein weiterer Patient wurde mit Nebivolol entlassen.

Der Mittelwert der Dosierung von Metoprolol betrug in der Rezidivgruppe 62,965 mg/d, STABWN 30,610. Der Medianwert entsprach 47,5 mg/d. Die min. Dosierung betrug 23,75 mg/d, die max. 142,5 mg/d.

In der Gruppe ohne Rezidiv erhielten 26 (55%) Patienten bei Entlassung eine β -Blockermedikation. Zweiundzwanzig Patienten wurden mit Metoprolol behandelt, jeweils 2 Patienten mit Atenolol bzw. Selectol.

Der Mittelwert der Dosierung von Metoprolol betrug in dieser Gruppe 65,852 mg/d, STABWN 38,037. Der Medianwert entsprach 47,5 mg/d. Die min. Dosierung wurde mit 23,75 mg/d angegeben, die max. mit 190 mg/d.

Hinsichtlich der Entlassungsmedikation mit einem β -Blocker ergab die Auswertung der Korrelation beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chi-Quadrat P-Wert = 0,5690, G-Quadrat P-Wert = 0,5694.

Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Dosierung von Metoprolol keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,999$.

Der Vergleich der Metoprolol-Dosierungen beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied nach der Durchführung des ungepaarten t - Test, $p = 0,7417$.

5.8.3. Ca-Antagonisten

Drei (4%) Patienten aus der Gruppe mit einem Rezidiv erhielten bei Entlassung zusätzlich zu Flecainid Verapamil. Der Mittelwert für die Dosierung mit Verapamil betrug 280 mg/d. Der Medianwert belief sich auf 240 mg/d. Die min. Dosierung betrug 240 mg/d, die max. 360 mg/d.

In der Gruppe ohne Rezidiv wurden insgesamt 3 (6%) Patienten zusätzlich mit Verapamil behandelt. Die mittlere Dosierung betrug 280 mg/d. Der Medianwert entsprach 240 mg/d. Die min. Dosierung belief sich auf 240 mg/d, die max. auf 360 mg/d.

Hinsichtlich der Medikation mit einem Ca-Antagonisten ergab die Auswertung der Korrelation beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chiquadrat P-Wert = 0,5423, G-Quadrat P-Wert = 0,5478.

Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Dosierung von Verapamil keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,999$.

Der Vergleich der Verapamil-Dosierungen beider Gruppen zeigte keine Mittelwert-Differenz.

5.8.4. Digitalis

Innerhalb der Gruppe mit Rezidiv erhielten insgesamt 5 Patienten zur Entlassung eine Medikation mit einem Digitaliskörper, davon ein Patient Digitoxin in einer Dosierung von 0,07 mg. Der Mittelwert für Digoxin betrug 0,275 mg/d und der Medianwert entsprach 0,3 mg/d. Die min. Dosierung betrug 0,2 mg/d und die max. Dosierung betrug 0,3 mg/d. In der Gruppe ohne Rezidiv erhielten insgesamt 5 Patienten bei Entlassung einen Digitaliskörper. Der Mittelwert für die Dosierung mit Digoxin betrug 0,260 mg/d und der Medianwert belief sich auf 0,3 mg/d. Die min. Dosierung entsprach 0,2 mg/d und die max. Dosierung 0,3 mg/d.

Hinsichtlich der Medikation mit einem Digitaliskörper ergab die Auswertung der Korrelation beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chiquadrat P-Wert = 0,4235, G-Quadrat P-Wert = 0,4235.

Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Dosierung von Digoxin keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,999$.

Der Vergleich der Digoxin-Dosierungen beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied nach der Durchführung des ungepaarten t - Test, $p = 0,6845$.

5.8.5. ACE-Hemmer

Innerhalb der Gruppe mit einem Rezidiv wurden insgesamt 17 (22%) Patienten mit einem ACE-Hemmer behandelt. Davon erhielten 7 Patienten Enalapril in einer mittleren Dosierung von 10,714 mg/d. Der Medianwert betrug 10 mg/d, die max. Dosierung 20 mg/d und die min. 5 mg/d. Sechs Patienten wurden im Mittel mit Ramipril 6,667 mg/d

behandelt. Der Medianwert betrug 5 mg/d. Die max. Dosierung belief sich auf 10 mg/d, die min. auf 5 mg/d. Vier Patienten wurden mit im Mittel 62,5 mg/d Captopril behandelt. Der Medianwert betrug 50 mg/d. die max. Dosierung 100 mg/d und die min. Dosierung 50 mg/d.

In der rezidivfreien Gruppe wurden insgesamt 17 (36%) Patienten mit einem ACE-Hemmer behandelt. Davon erhielten 7 Patienten im Mittel 12,857 mg/d Enalapril. Der Medianwert belief sich auf 10 mg/d. Die max. Dosierung betrug 20 mg/d, die min. 10 mg/d. Fünf Patienten wurden mit einer mittleren Dosierung von 7 mg/d Ramipril behandelt. Der Medianwert betrug 5 mg/d, die max. Dosierung 10 mg/d und die min. Dosierung 5 mg/d. Mit Captopril in einer mittleren Dosierung von 70 mg/d wurden 5 Patienten behandelt. Der Medianwert belief sich auf 50 mg/d, die max. Dosierung auf 100 mg/d und die min. Dosierung auf 50 mg/d.

Hinsichtlich der Medikation mit einem ACE-Hemmer ergab die Auswertung der Korrelation beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chiquadrat P-Wert = 0,0963, G-Quadrat P-Wert = 0,0990.

Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Dosierung von Enalapril keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,999$. Der Vergleich der Enalapril-Dosierungen beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied nach der Durchführung des ungepaarten t - Test, $p = 0,9201$.

Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Dosierung von Ramipril ebenfalls keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,999$. Der Vergleich der Ramipril-Dosierungen beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied nach der Durchführung des ungepaarten t - Test, $p = 0,5742$.

Bei Captopril zeigte sich nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test auch keine Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,9999$. Der Vergleich der Captopril-Dosierungen beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied nach der Durchführung des ungepaarten t - Test, $p = 0,2291$.

5.8.6. AT1-Blocker

Innerhalb der Rezidivgruppe wurden 3 (4%) Patienten mit Lorsatan behandelt. Die mittlere Dosierung betrug 33,333 mg/d. Der Medianwert belief sich auf 25 mg/d, die max. Dosierung auf 50 mg/d und die min. Dosierung auf 25 mg/d.

In der Gruppe ohne Rezidiv wurde ein (2%) Patient mit Lorsatan behandelt in einer Dosierung von 50 mg/d behandelt.

Hinsichtlich der Medikation mit einem Lorsatan ergab die Auswertung der Korrelation beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chi-Quadrat P-Wert = 0,5804, G-Quadrat P-Wert = 0,5692.

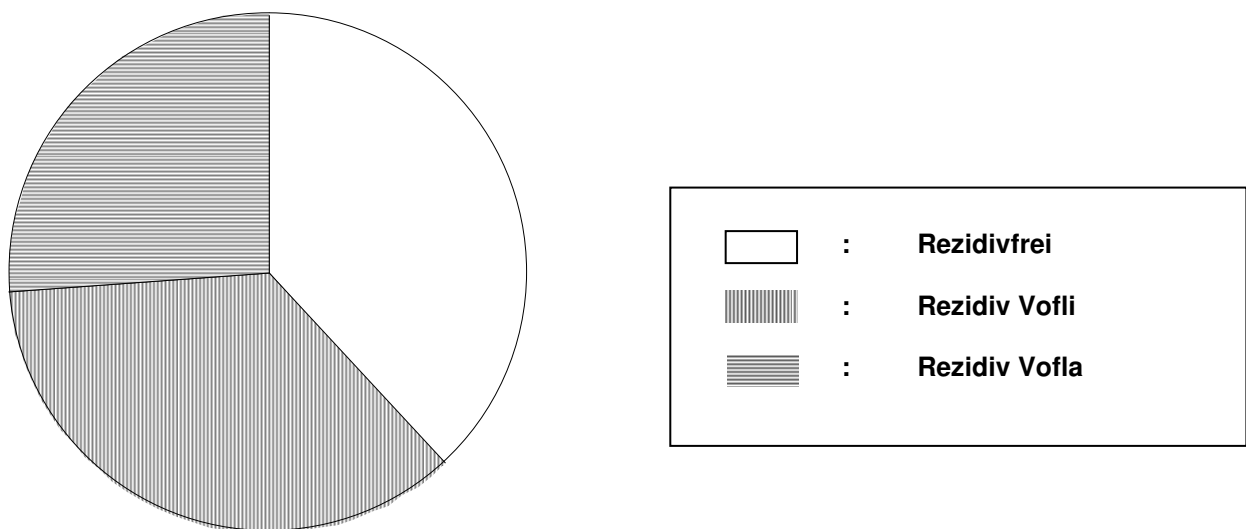
Bei Lorsatan zeigte sich nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test keine Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,9999$. Der Vergleich der Lorsatan-Dosierungen beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied nach der Durchführung des ungepaarten t - Test, $p = 0,8482$.

6. Bestimmung der Rezidivform: Vorhofflimmern versus Vorhofflattern unter einer oralen medikamentösen Therapie mit Flecainid

6.1. Rezidivhäufigkeit

Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes von im Mittel für 15,389 Monaten, STABWN 7,803, Median 12 Monate, wiesen von den insgesamt 123 Patienten unter Fortführung der Entlassungsmedikation 76 (62%) Patienten ein Rezidiv auf. Bei 44/123 (36%) Patienten konnte als Rezidiv Vorhofflimmern nachgewiesen werden. Zweiunddreißig/123 (26%) Patienten wiesen unter Fortführung ihrer Entlassungsmedikation ein Rezidiv in Form von Vorhofflattern auf (Abb.41).

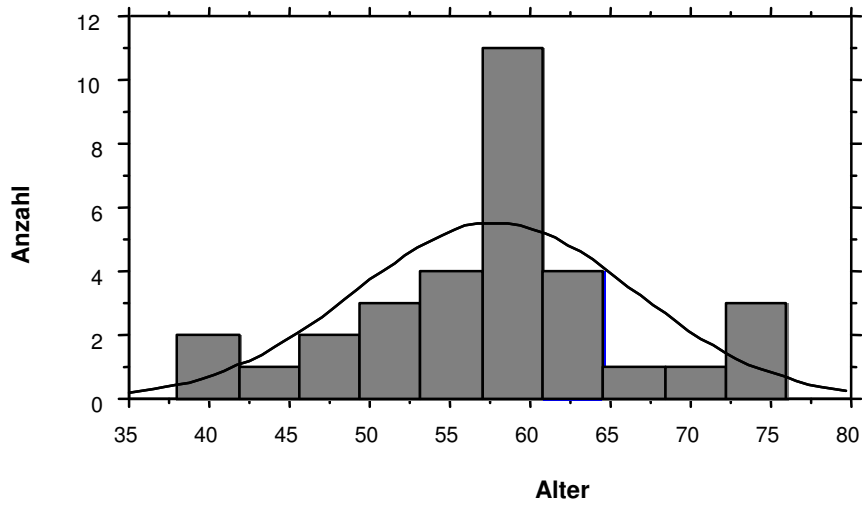
Abb. 41: Häufigkeitsverteilung Rezidiv nach 15 Monaten



6.2. Alter und Altersverteilung

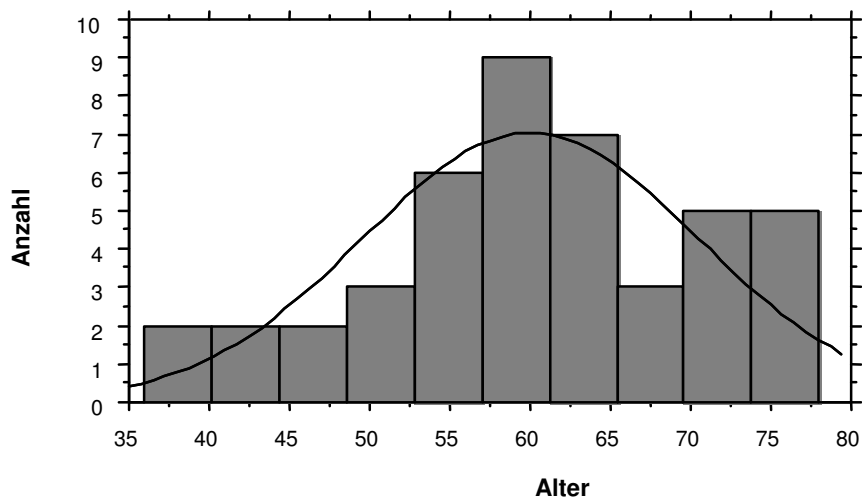
Der Mittelwert für das Alter der 32 nachbeobachteten Patienten mit Vorhofflattern betrug 57,813 Jahre, STABWN 8,771. Der Medianwert belief sich auf 58 Jahre. Der jüngste Patient war 38 Jahre alt, der älteste Patient war 76 Jahre alt. Es ergab sich folgende Altersverteilung (Abb.42).

Abb. 42: Häufigkeitsverteilung Alter-Vofla



Der Mittelwert für das Alter der 44 nachbeobachteten Patienten mit Vorhofflimmern betrug 60,023 Jahre, STABWN 10,469. Der Medianwert belief sich auf 59,5 Jahre. Der jüngste Patient war 36 Jahre alt, der älteste Patient war 78 Jahre alt. Es ergab sich folgende Altersverteilung (Abb.43).

Abb. 43: Häufigkeitsverteilung Alter-Vofli



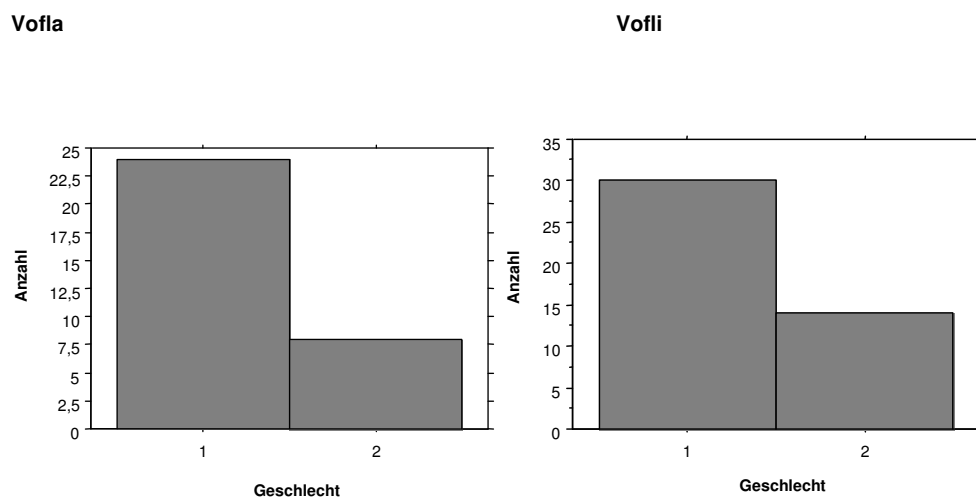
Hinsichtlich des Alters zeigte sich nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,2190$. Nach Anwendung des ungepaarten t – Test zeigte sich betreffend des Alters kein signifikanter Unterschied, $p = 0,3345$.

6.3. Geschlechterverteilung

Von den 32 nachbeobachteten Patienten mit Vorhofflattern waren 24 (75%) Patienten männlichen Geschlechts und 8 (25%) Patienten weiblichen Geschlechts.

Von den 44 nachbeobachteten Patienten mit Vorhofflimmern waren 30 (64%) Patienten männlichen Geschlechts und 14 (36%) Patienten weiblichen Geschlechts (Abb.44).

Abb. 44: Häufigkeitsverteilung Geschlecht



Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung für das Geschlecht ergab der Vergleich beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chiquadrat P-Wert = 0,5176, G-Quadrat P-Wert = 0,5156.

6.4. Grunderkrankungen

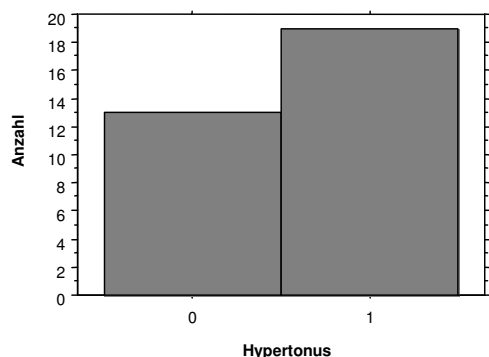
6.4.1. Arterieller Hypertonus

Am häufigsten trat innerhalb der 32 nachbeobachteten Patienten mit Vorhofflattern die Grunderkrankung arterieller Hypertonus auf. Insgesamt 19 (59%) Patienten wiesen diese Grunderkrankung auf (1), bei 13 (41%) Patienten war kein arterieller Hypertonus vorhanden (0). Davon bestand bei 9 Patienten der arterielle Hypertonus isoliert. Bei 8 Patienten bestand der arterielle Hypertonus kombiniert mit einer HLP, bei 1 Patient kombiniert mit einer Herzinsuffizienz. Ein Patient wies sowohl einen arteriellen Hypertonus als auch einen D.m. und eine HLP auf.

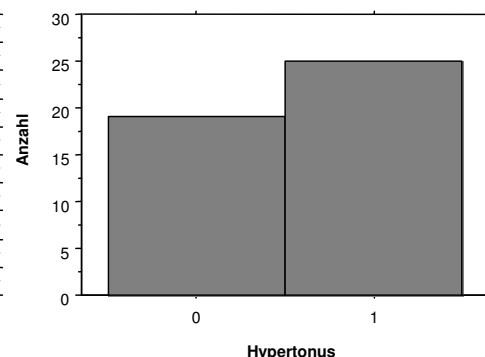
Auch innerhalb der Gruppe der 44 nachbeobachteten Patienten mit Vorhofflimmern trat die Grunderkrankung arterieller Hypertonus am häufigsten auf. Insgesamt 25 (57%) Patienten wiesen diese Grunderkrankung auf (1), bei 19 (43%) Patienten war kein arterieller Hypertonus vorhanden (0). Davon bestand bei 11 Patienten der arterielle Hypertonus isoliert. Bei 5 Patienten bestand der arterielle Hypertonus kombiniert mit einer HLP, bei 2 Patienten kombiniert mit einem D.m. und bei 3 Patienten kombiniert mit einer COLE. Fünf Patienten wiesen sowohl einen arteriellen Hypertonus als auch einen D.m. und eine HLP auf (Abb.45).

Abb. 45: Häufigkeitsverteilung arterieller Hypertonus

Vofla



Vofli



Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung für die Grunderkrankung arterieller Hypertonus ergab der Vergleich beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chiquadrat P-Wert = 0,8236, G-Quadrat P-Wert = 0,8235.

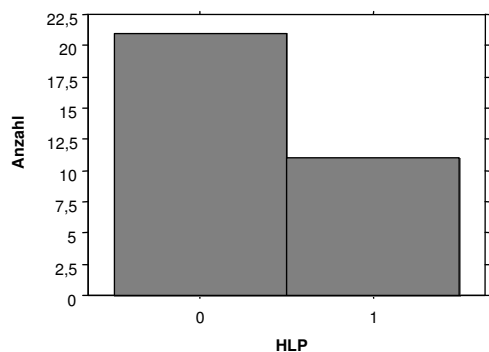
6.4.2. Hyperlipoproteinämie

Die Grunderkrankung HLP trat innerhalb der 32 nachbeobachteten Patienten mit Vorhofflattern am zweithäufigsten auf. Diese lag bei insgesamt 11 (34%) Patienten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes vor (1), bei 21 (66%) Patienten war keine HLP bekannt (0). Dabei trat die HLP isoliert bei 2 Patienten auf. Acht Patienten wiesen die HLP in Kombination mit einem arteriellen Hypertonus auf, 1 Patient in Kombination mit einem arteriellem Hypertonus und D. m..

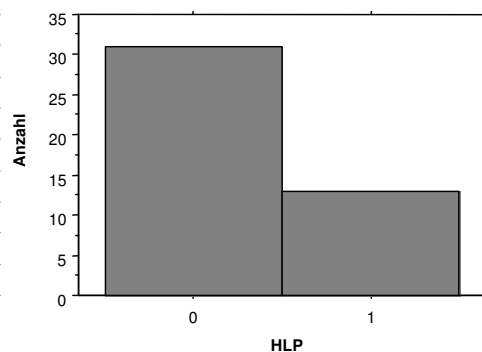
Auch innerhalb der 44 nachbeobachteten Patienten mit Vorhofflimmern trat die Grunderkrankung HLP am zweithäufigsten auf. Diese lag bei insgesamt 13 (29%) Patienten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes vor (1), bei 31 (71%) Patienten war keine HLP bekannt (0). Dabei trat die HLP isoliert bei 4 Patienten auf. Fünf Patienten wiesen die HLP in Kombination mit einem arteriellen Hypertonus auf, 4 Patienten in Kombination mit einem arteriellem Hypertonus und D. m. (Abb.46).

Abb. 46: Häufigkeitsverteilung HLP

Vofla



Vofli



Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung für die Grunderkrankung HLP ergab der Vergleich beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chiquadrat P-Wert = 0,6547, G-Quadrat P-Wert = 0,6553.

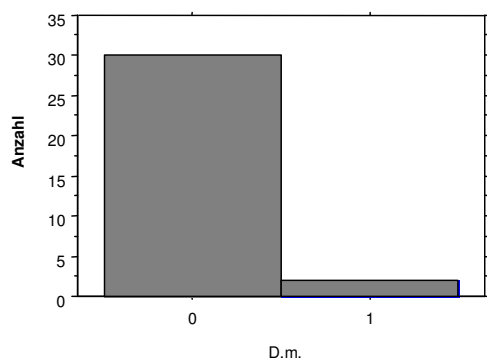
6.4.3. Diabetes mellitus

Der D.m. trat innerhalb der 32 nachbeobachteten Patienten mit Vorhofflattern bei 2 (6%) Patienten auf (1), 30 (94%) Patienten wiesen keinen D.m. auf (0). Bei einem Patient trat D.m. isoliert auf und bei einem weiteren Patient mit einem arteriellen Hypertonus und einer HLP.

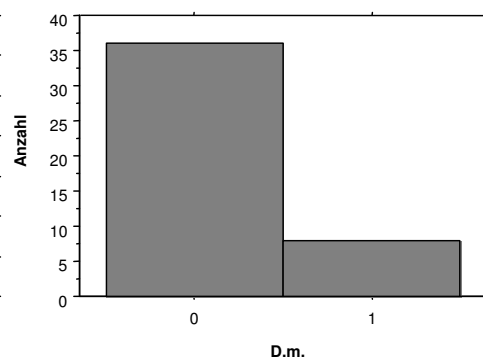
Innerhalb der 44 nachbeobachteten Patienten mit Vorhofflimmern trat D.m. bei insgesamt 8 (18%) Patienten auf (1), 36 (82%) Patienten wiesen kein D.m. auf (0). Bei 2 Patienten trat D.m. isoliert auf. Bei 2 Patienten war der D.m. kombiniert mit einem arteriellen Hypertonus, bei 4 Patienten mit einem arteriellen Hypertonus und einer HLP (Abb.47).

Abb. 47: Häufigkeitsverteilung D.m.

Vofla



Vofli



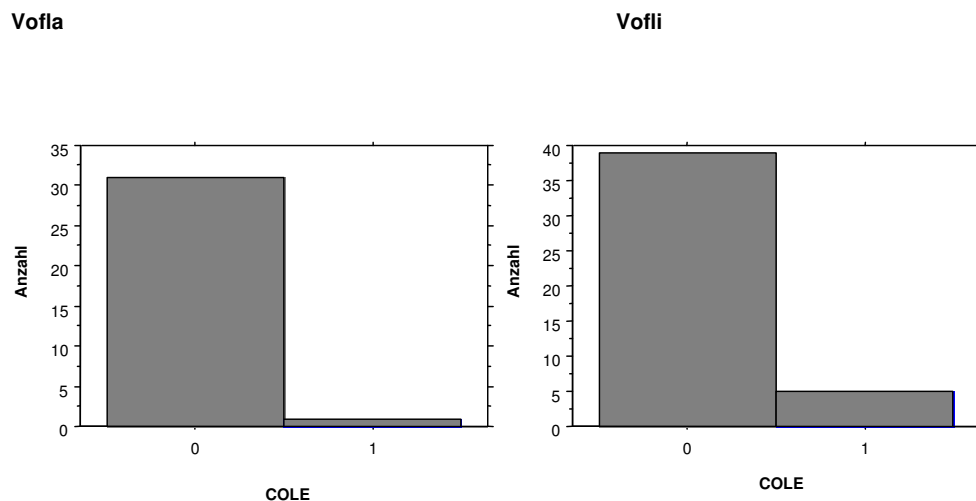
Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung für die Grunderkrankung D.m. ergab der Vergleich beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chiquadrat P-Wert = 0,1287, G-Quadrat P-Wert = 0,1140.

6.4.4. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Die COLE trat innerhalb der 32 nachbeobachteten Patienten mit Vorhofflattern bei insgesamt einem (3%) Patienten auf (1). Einunddreißig (97%) Patienten wiesen keine COLE auf (0). Bei diesem Patient trat die Grunderkrankung isoliert auf.

Die COLE trat innerhalb der 44 nachbeobachteten Patienten mit Vorhofflimmern bei insgesamt 5 (11%) Patienten auf (1). Neununddreißig (89%) Patienten wiesen keine COLE auf (0). Davon wies ein Patient die Grunderkrankung isoliert auf, bei 4 Patienten bestand eine Kombination aus COLE und arteriellem Hypertonus (Abb.48).

Abb. 48: Häufigkeitsverteilung COLE



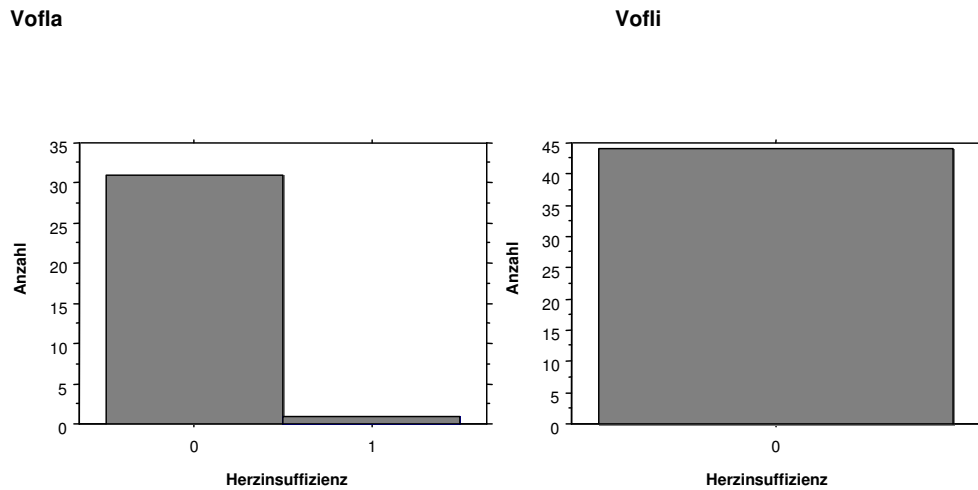
Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung für die Grunderkrankung COLE ergab der Vergleich beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chi-Quadrat P-Wert = 0,1885, G-Quadrat P-Wert = 0,1653.

6.4.5. Herzinsuffizienz

Ein Patient (3%) aus der Gruppe mit Vorhofflattern wies in Kombination mit einem arteriellen Hypertonus innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes eine Herzinsuffizienz auf.

Innerhalb der Gruppe mit Vorhofflimmern wies kein Patient eine Herzinsuffizienz auf (Abb.49).

Abb. 49: Häufigkeitsverteilung Herzinsuffizienz



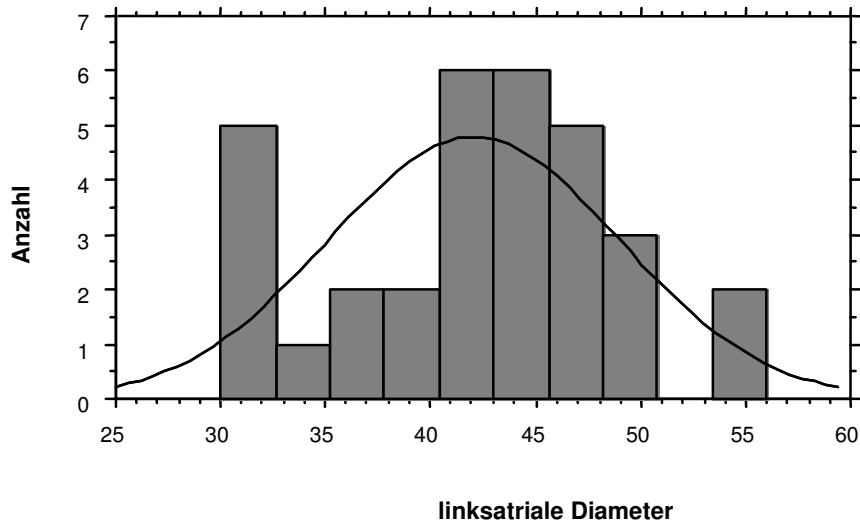
Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung für die Grunderkrankung Herzinsuffizienz ergab der Vergleich beider Gruppen keinen signifikanten Unterschied, Chiquadrat P-Wert = 0,2378.

6.5. Echokardiografische Daten

6.5.1. Linkatriale Diameter

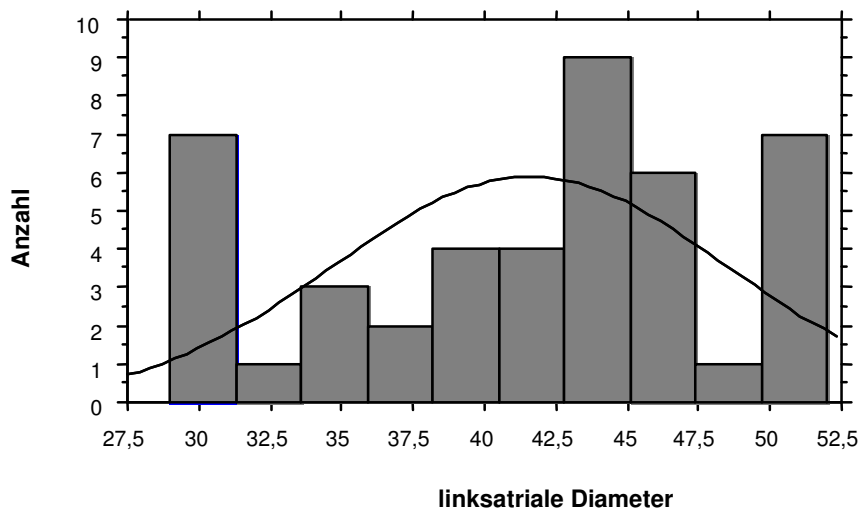
Innerhalb der Gruppe der 32 Patienten mit Vorhofflattern betrug der Mittelwert der linksatrialen diastolischen Vorhoffgröße 42,063 mm, STABWN 6,923. Der Medianwert entsprach 42,5 mm. Die min. Vorhofgröße betrug 30 mm und die max. Vorhofgröße 56 mm. Es ergab sich folgende Größenverteilung (Abb.50).

Abb. 50: Häufigkeitsverteilung linksatrialer Diameter-Vofla



In der Gruppe der 44 Patienten mit Vorhofflimmern betrug der Mittelwert der linksatrialen Vorhofgröße 41,591 mm, STABWN 6,841. Der Medianwert belief sich auf 43,5 mm. Die min. Vorhofgröße betrug 29 mm, die max. Vorhofgröße 52 mm. Es ergab sich folgende Größenverteilung (Abb.51).

Abb. 51: Häufigkeitsverteilung linksatrialer Diameter-Vofli



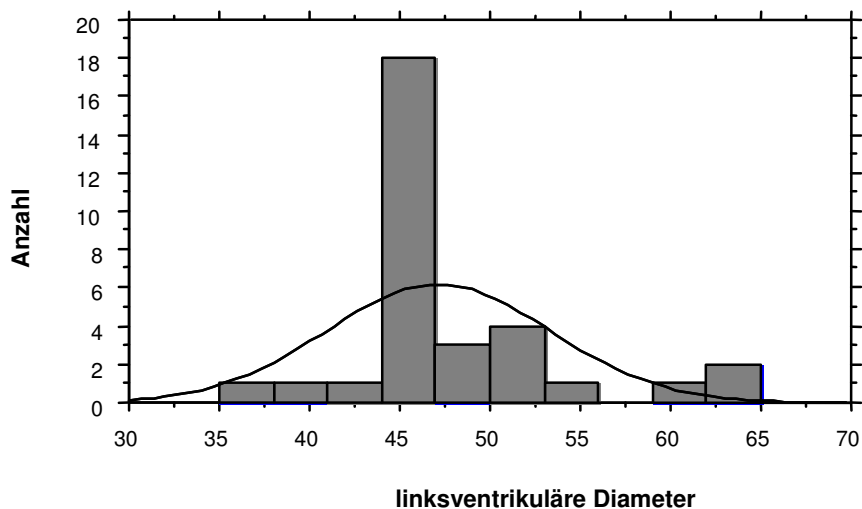
Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Vorhofgröße keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,999$.

Der Vergleich der Vorhofgrößen beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied nach der Durchführung des ungepaarten t - Test, $p = 0,7687$.

6.5.2. Linksventrikuläre Diameter

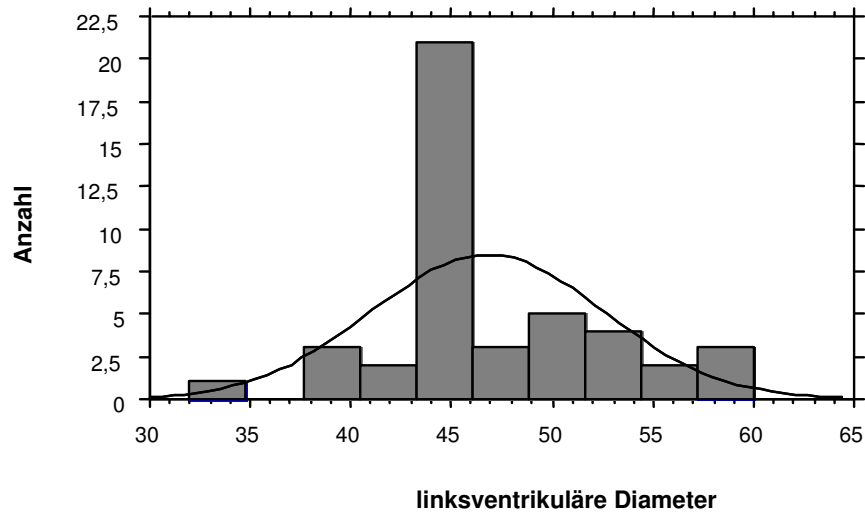
In der Gruppe mit Vorhofflattern betrug der Mittelwert der diastolischen linksventrikulären Größe 47,125 mm, STABWN 6,210. Der Medianwert entsprach 45 mm. Die min. linksventrikuläre Größe betrug 35 mm, die max. 65 mm. Es ergab sich folgende Größenverteilung (Abb.52).

Abb. 52: Häufigkeitsverteilung linksventrikulärer Diameter-Vofla



Innerhalb der Gruppe von Patienten mit Vorhofflimmern betrug der Mittelwert der diastolischen linksventrikulären Größe 46,773 mm, STABWN 5,786. Der Medianwert entsprach 45 mm. Die min. linksventrikuläre Größe betrug 32 mm, die max. 60 mm. Es ergab sich folgende Größenverteilung (Abb.53).

Abb. 53: Häufigkeitsverteilung linksventrikulärer Diameter-Vofli



Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Ventrikelgröße keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,999$. Der Vergleich der Ventrikelgrößen beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied nach der Durchführung des ungepaarten t - Test, $p = 0,8001$.

6.6. Dauer von Vorhofflimmern

Bei 21 (66%) der nachbeobachteten 32 Patienten mit Vorhofflattern betrug die Dauer des Vorhofflimmerns vor Erfassung im Vorhofflimmer-Register bzw. vor stationärer Aufnahme mehr als 48 h. Davon wiesen 18 Patienten Vorhofflimmern auf, welches weniger als 6 Monate bestand, während bei 3 Patienten das Vorhofflimmern länger als 6 Monate bestand. Bei 11 (34%) Patienten hingegen bestand das Vorhofflimmern weniger als 48 h (Tab.7).

Tab. 7: Dauer von Vorhofflimmern-Vofla

Gruppe	Dauer	Anzahl/ Patienten	Prozent (%)
1	< 48 h	11	34,4
2	> 48 h, < 6 Monate	18	56,2
3	> 48 h, > 6 Monate	3	9,4

Innerhalb der Gruppe der 44 Patienten mit Vorhofflimmern wiesen 16 Patienten (36%) Vorhofflimmern auf, welches weniger als 48 h bestand. Bei 28 Patienten (64%) bestand das Vorhofflimmern mehr als 48 h, davon bei 18 Patienten weniger als 6 Monate, bei 10 Patienten länger als 6 Monate (Tab.8).

Tab. 8: Dauer von Vorhofflimmern-Vofli

Gruppe	Dauer	Anzahl/ Patienten	Prozent (%)
1	< 48 h	16	36,4
2	> 48 h, < 6 Monate	18	41,0
3	> 48 h, > 6 Monate	10	22,6

Hinsichtlich der Stunden des bestehenden Vorhofflimmerns vor stationärer Aufnahme ergab die Auswertung der Korrelation beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chi-Quadrat P-Wert = 0,8581, G-Quadrat P-Wert = 0,8580. Bei der Differenzierung hinsichtlich der Dauer des bestehenden Vorhofflimmerns in Monaten ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied, Chi-Quadrat P-Wert = 0,1270, G-Quadrat P-Wert = 0,1160.

6.7. Spontankonversion und elektrische Kardioversion

Von den 32 Patienten mit Vorhofflattern konvertierten im Nachbeobachtungszeitraum 25 (78%) Patienten spontan in den Sinusrhythmus. Sieben Patienten erhielten eine externe elektrische Kardioversion, die bei allen Patienten erfolgreich verlief.

Innerhalb der Gruppe der 44 Patienten mit Vorhofflimmern konvertierten 26 (59%) Patienten spontan in den Sinusrhythmus. Achtzehn Patienten erhielten eine externe elektrische Kardioversion, die bei 15 Patienten erfolgreich verlief. Drei Patienten wurden mittels interner elektrischer Kardioversion in den Sinusrhythmus überführt.

Hinsichtlich des Vergleiches von spontaner Konversionsrate, externer elektrischer Kardioversion und interner elektrischer Kardioversion ergaben sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Spontankonversion, Chiquadrat P-Wert = 0,0812, G-Quadrat P-Wert = 0,0770; externe elektrische Kardioversion, Chiquadrat P-Wert = 0,0812, G-Quadrat P-Wert = 0,0770; interne elektrische Kardioversion, Chiquadrat P-Wert = 0,1318).

6.8. Entlassungsmedikation

6.8.1. Flecainid

In der Gruppe der 32 Patienten mit Vorhofflattern wurden bei Entlassung im Mittel 212,500 mg/d Flecainid, STABWN 49,187, verabreicht. Der Medianwert betrug 200 mg/d. Die min. Dosierung belief sich auf 100 mg/d, die max. auf 300 mg/d.

Innerhalb der Gruppe der 44 Patienten mit Vorhofflimmern betrug die Dosierung von Flecainid bei Entlassung im Mittel 192,045 mg/d, STABWN 45,677. Der Medianwert betrug 200 mg/d. Die min. Dosierung entsprach 100 mg/d, die max. Dosierung belief sich auf 300 mg/d.

Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Dosierung von Flecainid keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,999$. Der Vergleich der Flecainid-Dosierungen beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied nach der Durchführung des ungepaarten t - Test, $p = 0,1095$.

6.8.2. β -Blocker

Zwanzig (62%) Patienten aus der Rezidivgruppe mit Vorhofflattern wurden mit einem β -Blocker entlassen. Bei 17 Patienten handelte es sich bei dem β -Blocker um Metoprolol, 1 Patient erhielt Propanolol, 1 Patient Bisoprolol und ein weiterer Patient wurde mit Nebivolol entlassen.

Der Mittelwert der Dosierung von Metoprolol betrug in der Rezidivgruppe mit Vorhofflattern 64,265 mg/d, STABWN 31,153. Der Medianwert entsprach 47,5 mg/d. Die min. Dosierung betrug 23,75 mg/d, die max. 95 mg/d.

In der Gruppe mit Vorhofflimmern erhielten 26 (59%) Patienten bei Entlassung eine β -Blockermedikation. Alle Patienten wurden mit Metoprolol behandelt.

Der Mittelwert der Dosierung von Metoprolol betrug in dieser Gruppe 62,115 mg/d, STABWN 30,840. Der Medianwert entsprach 47,5 mg/d. Die min. Dosierung wurde mit 23,75 mg/d angegeben, die max. mit 142,5 mg/d.

Hinsichtlich der Entlassungsmedikation mit einem β -Blocker ergab die Auswertung der Korrelation beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chiquadrat P-Wert = 0,7640, G-Quadrat P-Wert = 0,7638.

Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigte sich hinsichtlich der Dosierung von Metoprolol keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,999$. Der Vergleich der Metoprolol-Dosierungen beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied nach der Durchführung des ungepaarten t - Test, $p = 0,8250$.

6.8.3. Ca-Antagonisten

Ein (3%) Patient aus der Gruppe mit einem Rezidiv von Vorhofflattern erhielt bei Entlassung zusätzlich zu Flecainid Verapamil in einer Dosierung von 240 mg/d.

In der Gruppe mit Vorhofflimmer-Rezidiv wurden insgesamt 2 (4%) Patienten zusätzlich mit Verapamil behandelt. Die mittlere Dosierung betrug 300 mg/d. Der Medianwert entsprach 300 mg/d. Die min. Dosierung belief sich auf 240 mg/d, die max. auf 360 mg/d.

Hinsichtlich der Entlassungsmedikation mit einem Ca-Antagonisten ergab die Auswertung der Korrelation beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chiquadrat P-Wert = 0,7535, G-Quadrat P-Wert = 0,7507.

Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Dosierung von Verapamil keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,999$. Der Vergleich der Verapamil-Dosierungen beider Gruppen zeigte eine Differenz von 0 zur Nullhypothese.

6.8.4. Digitalis

Innerhalb der Gruppe mit einem Rezidiv von Vorhofflattern erhielten insgesamt 2 (6%) Patienten zur Entlassung eine Medikation mit einem Digitaliskörper, davon ein Patient Digitoxin in einer Dosierung von 0,07 mg/d und der andere Patient Digoxin in einer Dosierung von 0,3 mg/d.

In der Gruppe mit einem Rezidiv von Vorhofflimmern erhielten insgesamt 3 (7%) Patienten bei Entlassung einen Digitaliskörper. Der Mittelwert für die Dosierung mit Digoxin betrug 0,267 mg/d und der Medianwert belief sich auf 0,3 mg/d. Die min. Dosierung entsprach 0,2 mg/d und die max. Dosierung 0,3 mg/d.

Hinsichtlich der Entlassungsmedikation mit einem Digitaliskörper ergab die Auswertung der Korrelation beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chiquadrat P-Wert = 0,9214, G-Quadrat P-Wert = 0,9212.

Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Dosierung von Verapamil keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,999$. Der Vergleich der Verapamil-Dosierungen beider Gruppen zeigte eine Differenz von 0 zur Nullhypothese.

6.8.5. ACE-Hemmer

Innerhalb der Gruppe mit Vorhofflattern wurden insgesamt 7 (22%) Patienten mit einem ACE-Hemmer behandelt. Davon erhielten 3 Patienten Enalapril in einer mittleren Dosierung von 13,333 mg/d. Der Medianwert betrug 10 mg/d, die max. Dosierung 20 mg/d und die min. 10 mg/d. Vier Patienten wurden im Mittel mit Ramipril 6,25 mg/d behandelt. Der Medianwert betrug 5 mg/d. Die max. Dosierung belief sich auf 10 mg/d, die min. auf 5 mg/d. Kein Patient wurde mit im Captopril behandelt.

In der Gruppe mit Vorhofflimmern wurden insgesamt 10 (22%) Patienten mit einem ACE-Hemmer behandelt. Davon erhielten 4 Patienten im Mittel 8,75 mg/d Enalapril. Der Medianwert belief sich auf 10 mg/d. Die max. Dosierung betrug 10 mg/d, die min. 5 mg/d. Zwei Patienten wurden mit einer mittleren Dosierung von 7,5 mg/d Ramipril behandelt. Der Medianwert betrug 7,5 mg/d, die max. Dosierung 10 mg/d und die min. Dosierung 5 mg/d. Mit Captopril in einer mittleren Dosierung von 62,5 mg/d wurden 4 Patienten behandelt. Der Medianwert belief sich auf 50 mg/d, die max. Dosierung auf 100 mg/d und die min. Dosierung auf 50 mg/d.

Hinsichtlich der Medikation mit einem ACE-Hemmer ergab die Auswertung der Korrelation beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chiquadrat P-Wert = 0,0963, G-Quadrat P-Wert = 0,0990.

Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Dosierung von Enalapril keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,999$. Der Vergleich der Enalapril-Dosierungen beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied nach der Durchführung des ungepaarten t - Test, $p = 0,2827$.

Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Dosierung von Ramipril ebenfalls keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,999$. Der Vergleich der Ramipril-Dosierungen beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied nach der Durchführung des ungepaarten t - Test, $p = 0,3290$.

Bei Captopril zeigte sich nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test auch keine Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,9999$. Der Vergleich der Captopril-Dosierungen beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied nach der Durchführung des ungepaarten t - Test, $p = 0,1013$.

6.8.6. AT1-Blocker

Innerhalb der Rezidivgruppe mit Vorhofflattern wurden 2 (6%) Patienten mit Lorsatan behandelt. Die mittlere Dosierung betrug 37,5 mg/d. Der Medianwert belief sich auf 37,5 mg/d, die max. Dosierung auf 50 mg/d und die min. Dosierung auf 25 mg/d.

In der Gruppe einem Rezidiv von Vorhofflimmern wurde ein (2%) Patient mit Lorsatan behandelt in einer Dosierung von 25 mg/d behandelt.

Hinsichtlich der Medikation mit einem Lorsatan ergab die Auswertung der Korrelation beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chiquadrat P-Wert = 0,5804, G-Quadrat P-Wert = 0,5692.

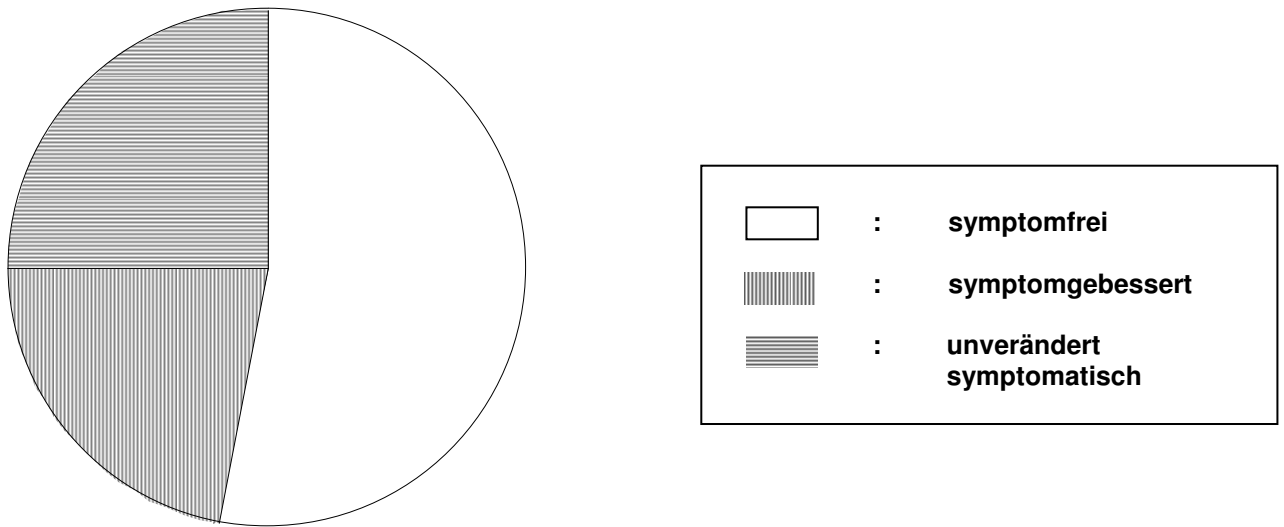
Nach Anwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Test zeigt sich hinsichtlich der Dosierung von Lorsatan keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, $p = > 0,999$. Der Vergleich der Lorsatan-Dosierungen beider Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied nach der Durchführung des ungepaarten t - Test, $p = 0,2741$.

7. Ermittlung symptomatischer Rezidive von Vorhofflattern unter einer oralen medikamentösen Therapie mit Flecainid und nach Hochfrequenz-Ablation des cavotrikuspiden Isthmus

7.1. Rezidivhäufigkeit

Alle 32 Patienten, welche im Rahmen des im Mittel 15,389 Monate dauernden Nachverfolgungszeitraumes elektrokardiografisch ein Rezidiv von Vorhofflattern aufwiesen, erhielten eine elektrophysiologische Untersuchung mit einer Hochfrequenz-Ablation des cavotrikuspiden Isthmus. Bei insgesamt 27 Patienten (84%) konnte nach der Isthmusablation ein bidirektionaler Block nachgewiesen werden, bei 5 (16%) Patienten bestand postinterventionell ein unidirektionaler Block. Von den 5 Patienten mit unidirektionalem Block entwickelten 3 Patienten ein Frührezidiv innerhalb von 48h und erhielten dementsprechend nochmals eine Hochfrequenz-Ablationstherapie des cavotrikuspiden Isthmus. Im Anschluss an die Ablation war bei allen 3 Patienten ein bidirektionaler Block nachweisbar. Alle Patienten wurden anschließend mittels telefonischem Interview im Mittel für insgesamt 22,281 Monate nachbeobachtet, STABWN 9,017, Median 23. Innerhalb dieses Nachbeobachtungszeitraumes waren von den 32 Patienten unter Fortführung der Entlassungsmedikation 17 (53%) Patienten symptomfrei, 7 (22%) Patienten deutlich symptomgemindert und 8 (25%) Patienten unverändert symptomatisch (Abb.54).

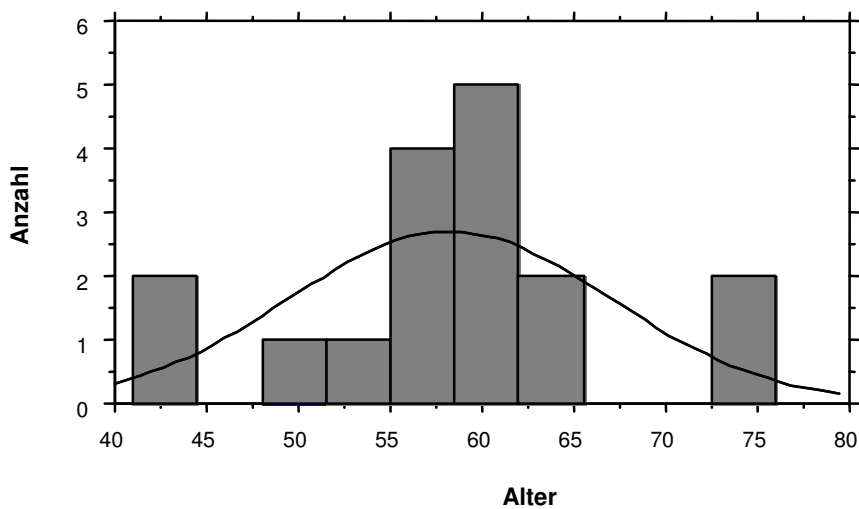
Abb. 54: Häufigkeitsverteilung für Symptomatik nach 22,281 Monaten



7.2. Alter und Altersverteilung

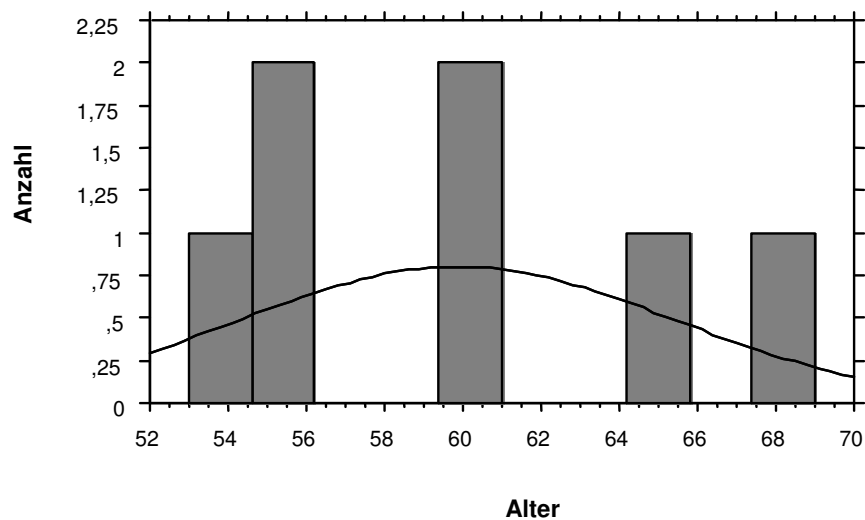
Der Mittelwert für das Alter der 17 nachbeobachteten symptomfreien Patienten betrug 58,235 Jahre. Der Medianwert belief sich auf 59 Jahre. Der jüngste Patient war 41 Jahre alt, der älteste Patient war 76 Jahre alt. Es ergab sich folgende Altersverteilung (Abb.55).

Abb. 55: Häufigkeitsverteilung Alter-symptomfrei



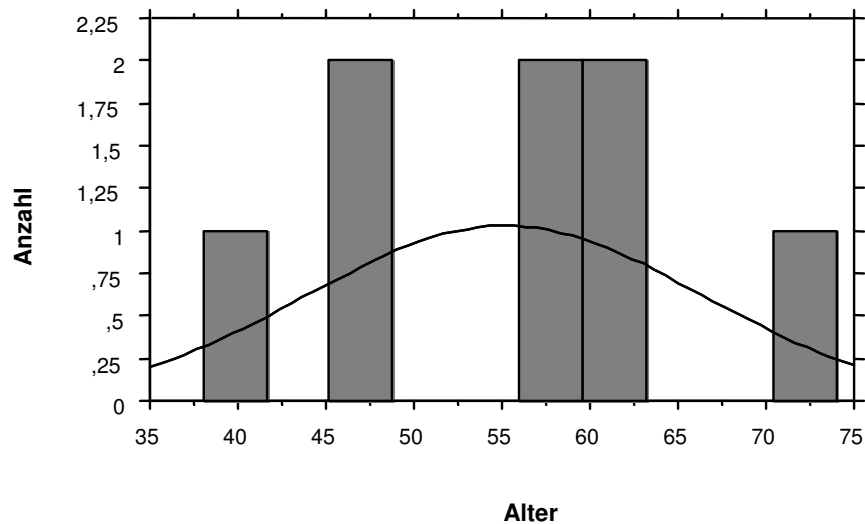
Der Mittelwert für das Alter der 7 nachbeobachteten symptomgebesserten Patienten betrug 59,857 Jahre. Der Medianwert belief sich auf 60 Jahre. Der jüngste Patient war 53 Jahre alt, der älteste Patient war 69 Jahre alt. Es ergab sich folgende Altersverteilung (Abb.56).

Abb. 56: Häufigkeitsverteilung Alter-symptomgebessert



Der Mittelwert für das Alter der 8 nachbeobachteten unverändert symptomatischen Patienten betrug 55,125 Jahre. Der Medianwert belief sich auf 57,5 Jahre. Der jüngste Patient war 38 Jahre alt, der älteste Patient war 74 Jahre alt. Es ergab sich folgende Altersverteilung (Abb.57).

Abb. 57: Häufigkeitsverteilung Alter-unverändert symptomatisch



Der Vergleich der drei Gruppen hinsichtlich der Altersverteilung erbrachte nach Anwendung des H-Test nach Kruskal und Wallis keinen signifikanten Unterschied, $p = 0,7190$.

7.3. Geschlechterverteilung

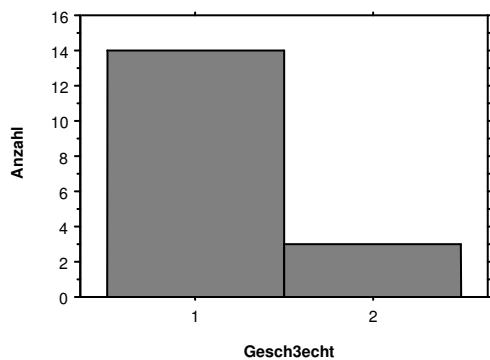
Von den 17 nachbeobachteten symptomfreien Patienten waren 14 (82%) Patienten männlichen Geschlechts und 3 (18%) Patienten weiblichen Geschlechts.

Von den 7 nachbeobachteten symptomgebesserten Patienten waren 3 (43%) Patienten männlichen Geschlechts und 4 (57%) Patienten weiblichen Geschlechts.

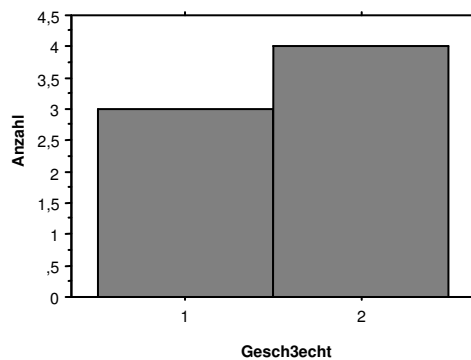
Von den 8 nachbeobachteten unverändert symptomatischen Pat. waren 7 (88%) Patienten männlichen Geschlechts und 1 (12%) Patient weiblichen Geschlechts (Abb.58).

Abb. 58: Häufigkeitsverteilung Geschlecht

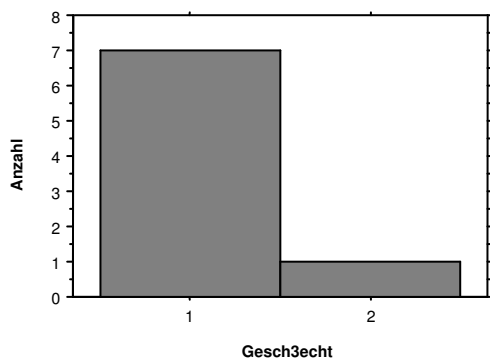
symptomfrei



symptomgebessert



unverändert symptomatisch



Hinsichtlich der Korrelation der Geschlechterverteilung zwischen drei Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied, Chiquadrat P-Wert = 0,0815, G-Quadrat P-Wert = 0,1025.

7.4. Grunderkrankungen

7.4.1. Arterieller Hypertonus

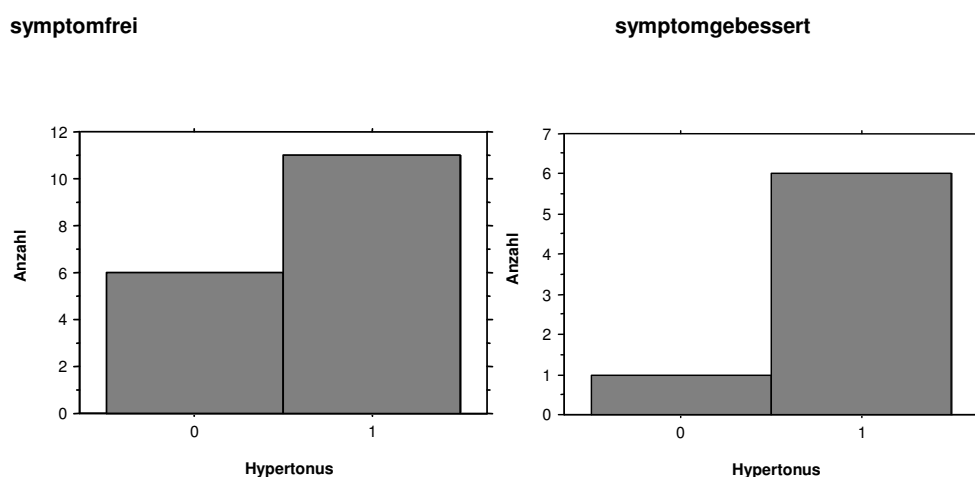
Am häufigsten trat innerhalb der 17 nachbeobachteten Patienten mit Vorhofflattern, welche asymptomatisch waren, die Grunderkrankung arterieller Hypertonus auf.

Insgesamt 11 (65%) Patienten wiesen diese Grunderkrankung auf (1), bei 6 (35%) Patienten war kein arterieller Hypertonus vorhanden (0). Davon bestand bei 10 Patienten der arterielle Hypertonus isoliert. Bei 6 Patienten bestand der arterielle Hypertonus kombiniert mit einer HLP. Ein Patient wies sowohl einen arteriellen Hypertonus als auch einen D.m. und eine HLP auf.

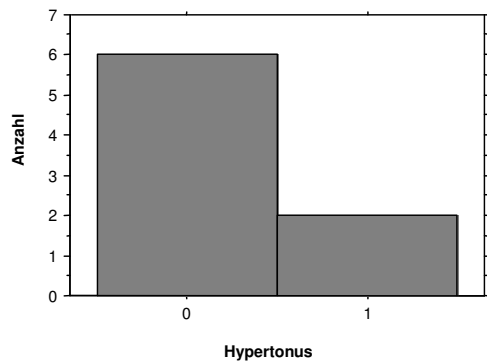
Auch innerhalb der Gruppe der 7 nachbeobachteten Patienten, welche symptomgebessert waren, trat die Grunderkrankung arterieller Hypertonus am häufigsten auf. Insgesamt 6 (86%) Patienten wiesen diese Grunderkrankung auf (1), bei einem (14%) Patient war kein arterieller Hypertonus vorhanden (0). Davon bestand bei 4 Patienten der arterielle Hypertonus isoliert. Bei einem Patient bestand der arterielle Hypertonus kombiniert mit einer HLP, bei einem weiteren Patient kombiniert mit einer Herzinsuffizienz.

In der Gruppe der 8 nachbeobachteten Patienten, welche unverändert symptomatisch waren, trat der arterielle Hypertonus bei 2 (25%) Patienten auf (1), 6 (75%) Patienten wiesen diese Grunderkrankung nicht auf. Bei einem der beiden Patienten trat der arterielle Hypertonus isoliert auf, bei dem anderen Patient in Kombination mit einer HLP (Abb.59).

Abb. 59: Häufigkeitsverteilung arterieller Hypertonus



unverändert symptomatisch



Hinsichtlich der Korrelation des arteriellen Hypertonus zwischen den drei Gruppen bestand ein signifikanter Unterschied, Chi-Quadrat P-Wert = 0,0466, G-Quadrat P-Wert = 0,0404.

7.4.2. Hyperlipoproteinämie

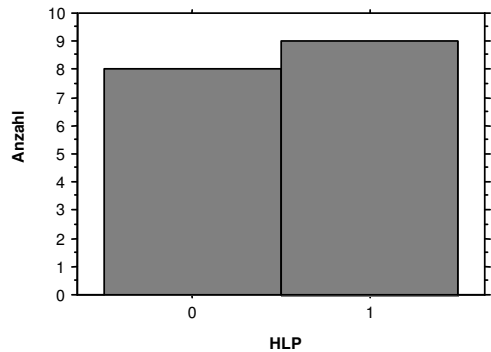
Die Grunderkrankung HLP trat innerhalb der 17 nachbeobachteten symptomfreien Patienten bei insgesamt 9 (53%) Patienten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes auf (1), bei 8 (47%) Patienten war keine HLP bekannt (0). Dabei trat die HLP isoliert bei 2 Patienten auf. Sechs Patienten wiesen die HLP in Kombination mit einem arteriellen Hypertonus auf, ein Patient in Kombination mit einem arteriellem Hypertonus und D. m..

Innerhalb der Gruppe der 7 symptomgebesserten Patienten kam die HLP bei einem Patient (14%) in Kombination mit einem arteriellen Hypertonus vor (1), 6 Patienten (86%) wiesen keine HLP auf (0).

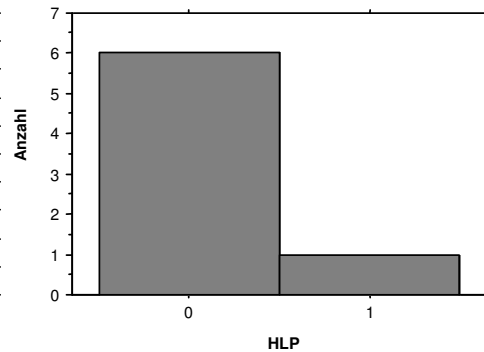
In der Gruppe der 8 unverändert symptomatischen Patienten wies ein Patient (12%) eine HLP in Kombination mit einem arteriellen Hypertonus auf (1), 7 (88%) Patienten wiesen keine HLP auf (Abb.60).

Abb. 60: Häufigkeitsverteilung HLP

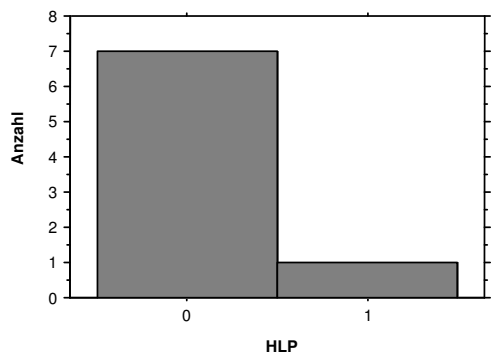
symptomfrei



symptomgebessert



unverändert symptomatisch



Hinsichtlich der Korrelation des Auftretens einer HLP innerhalb der drei Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied, Chiquadrat P-Wert = 0,0624, G-Quadrat P-Wert = 0,0522.

7.4.3. Diabetes mellitus

Der D.m. trat innerhalb der 32 nachbeobachteten Patienten mit Vorhofflattern bei 2 (6%) Patienten auf (1), 30 (94%) Patienten wiesen keinen D.m. auf (0). Bei einem Patient trat D.m. isoliert auf und bei einem weiteren Patient mit einem arteriellen Hypertonus und

einer HLP. Beide Patienten gehörten der Gruppe der 17 asymptotischen Patienten an.

7.4.4. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Eine COLE trat bei 1/32 (3%) Patienten mit Vorhofflattern auf. Dieser Patient befand sich in der Gruppe der unverändert symptomatischen Patienten.

7.4.5. Herzinsuffizienz

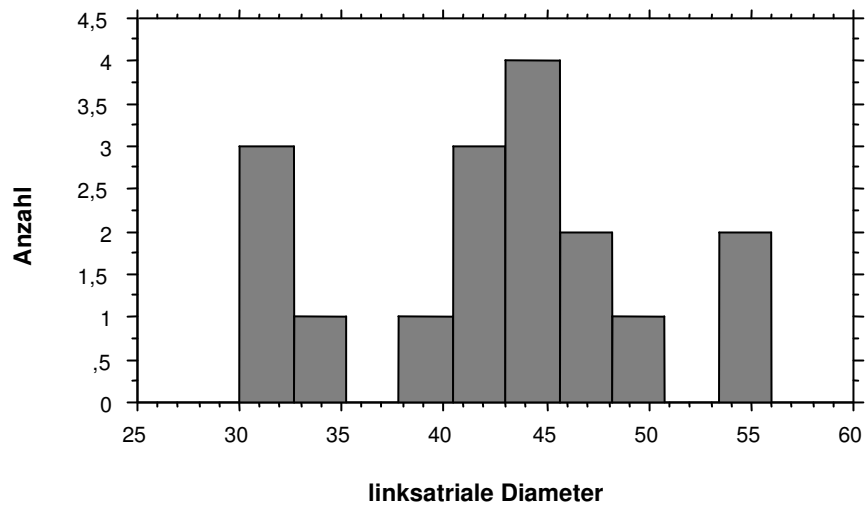
Eine Herzinsuffizienz trat ebenfalls bei 1/32 (3%) Patient mit Vorhofflattern auf. Dieser Patient befand sich in der symptomgebesserten Gruppe der Patienten.

7.5. Echokardiografische Daten

7.5.1. Linksatriale Diameter

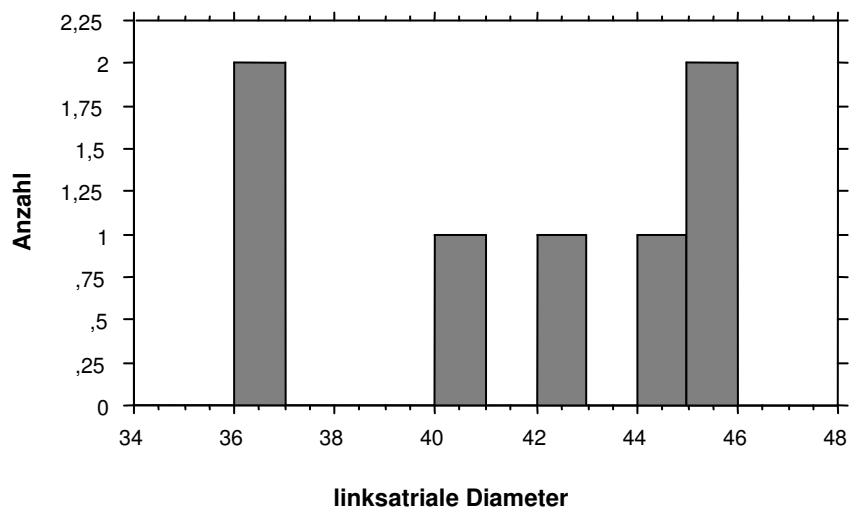
Innerhalb der Gruppe der 17 asymptotischen Patienten betrug der mittlere linksatriale Diameter 42,412 mm, STABWN 7,714. Der Medianwert belief sich auf 43 mm, der min. linksatriale Diameter auf 30 mm und der max. auf 56 mm (Abb.61).

Abb. 61: Häufigkeitsverteilung linksatrialer Diameter-symptomfrei



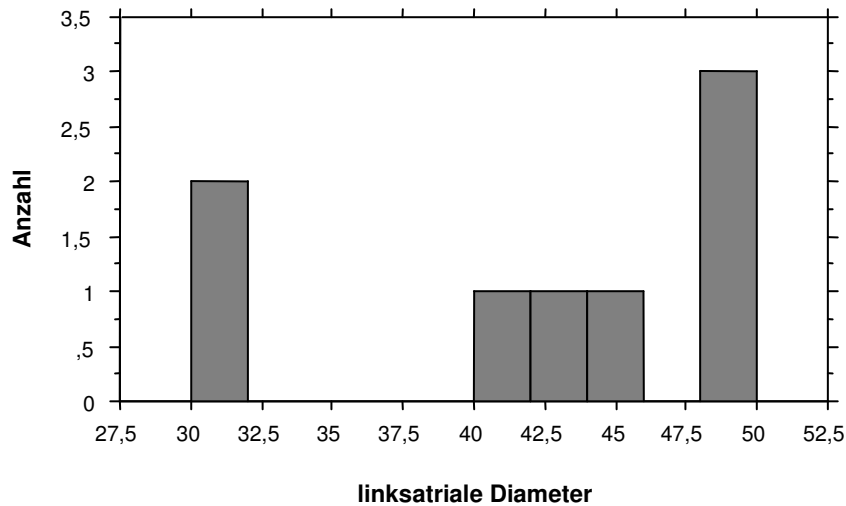
In der Gruppe der 7 symptomgebesserten Patienten betrug der linksatriale Diameter im Mittel 41,429 mm. Der Medianwert wurde mit 42 mm ermittelt. Der min. linksatriale Diameter betrug 36 mm und der max. 46 mm (Abb.62).

Abb. 62: Häufigkeitsverteilung linksatrialer Diameter-symptomgebessert



41,875 mm betrug der mittlere linksatriale Diameter in der Gruppe der 8 unverändert symptomatischen Patienten. Der Medianwert belief sich auf 43 mm, der min. linksatriale Diameter auf 30 mm und der max. auf 50 mm (Abb.63).

Abb. 63: Häufigkeitsverteilung linksatrialer Diameter-unverändert symptomatisch

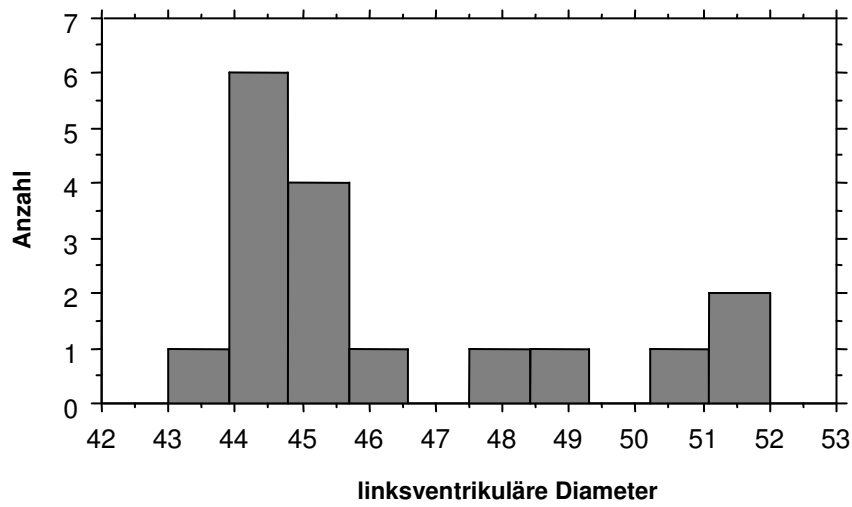


Der Vergleich der drei Gruppen hinsichtlich der linksatrialen Diameter erbrachte nach Anwendung des H-Test nach Kruskal und Wallis keinen signifikanten Unterschied, $p = 0,8918$.

7.5.2. Linksventrikuläre Diameter

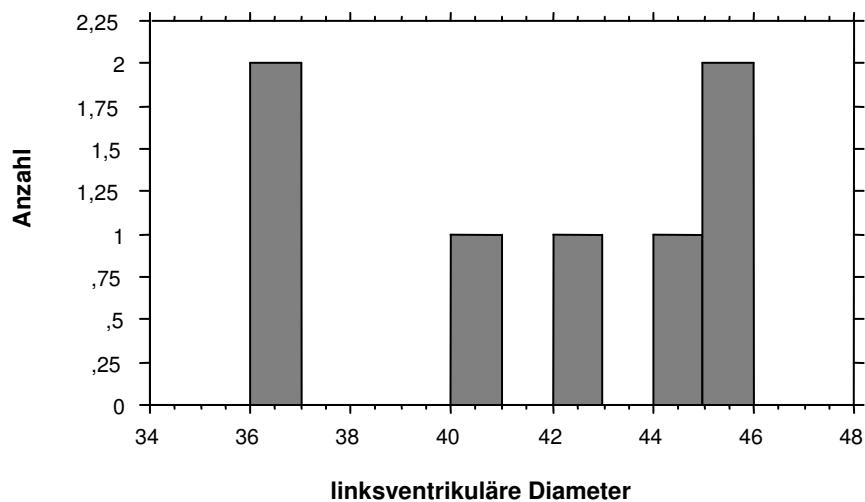
Innerhalb der Gruppe der 17 asymptomatischen Patienten betrug der mittlere linksventrikuläre Diameter 46,176 mm, STABWN 3,026. Der Medianwert belief sich auf 45 mm, der min. linksventrikuläre Diameter auf 43 mm und der max. auf 52 mm (Abb.64).

Abb. 64: Häufigkeitsverteilung linksventrikulärer Diameter-symptomfrei



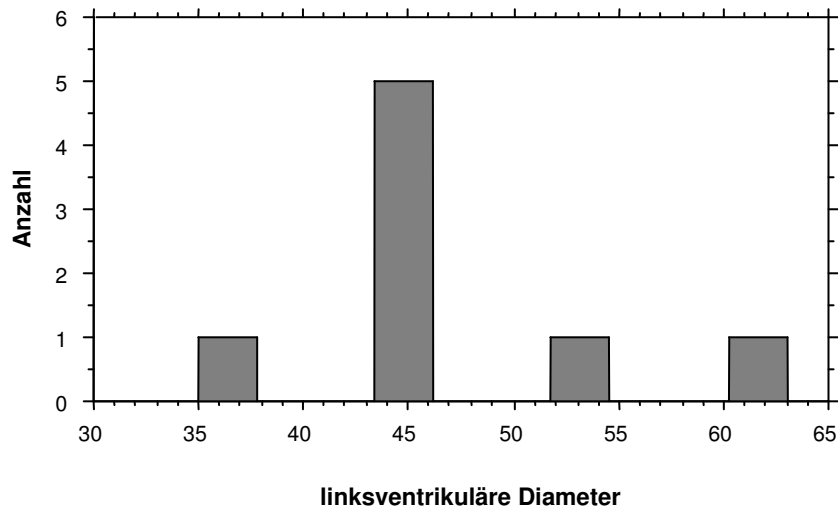
In der Gruppe der 7 symptomgebesserten Patienten betrug der linksventrikuläre Diameter im Mittel 49,857 mm, STABWN 9,263. Der Medianwert wurde mit 48 mm ermittelt. Der min. linksventrikuläre Diameter betrug 38 mm und der max. 65 mm (Abb.65).

Abb. 65: Häufigkeitsverteilung linksventrikulärer Diameter-symptombessert



46,75 mm betrug der mittlere linksventrikuläre Diameter in der Gruppe der 8 unverändert symptomatischen Patienten. Der Medianwert belief sich auf 45 mm, der min. linksventrikuläre Diameter auf 30 mm und der max. auf 50 mm (Abb.66).

Abb. 66: Häufigkeitsverteilung linksventrikulärer Diameter-unverändert symptomatisch



Der Vergleich der drei Gruppen hinsichtlich der linksatrialen Diameter erbrachte nach Anwendung des H-Test nach Kruskal und Wallis keinen signifikanten Unterschied, $p = 0,6455$.

7.6. Dauer von Vorhofflimmern

Bei 9 (53%) der symptomfreien 17 Patienten betrug die Dauer des Vorhofflimmerns vor Erfassung im Vorhofflimmer-Register bzw. vor stationärer Aufnahme mehr als 48 h. Davon wiesen 8 Patienten Vorhofflimmern auf, welches weniger als 6 Monate bestand, während bei einem Patient das Vorhofflimmern länger als 6 Monate bestand. Bei 8 (47%) Patienten hingegen bestand das Vorhofflimmern weniger als 48 h (Tab.9).

Tab. 9: Dauer von Vorhofflimmern

Gruppe	Dauer	Anzahl/ Patienten	Prozent (%)
1	< 48 h	8	47,1
2	> 48 h, < 6 Monate	8	47,1
3	> 48 h, > 6 Monate	1	5,8

Innerhalb der Gruppe der 7 symptomgebesserten Patienten wiesen 2 Patienten (29%) Vorhofflimmern auf, welches weniger als 48 h bestand. Bei 5 Patienten (71%) bestand das Vorhofflimmern mehr als 48 h, davon bei 4 Patienten weniger als 6 Monate, bei einem Patient länger als 6 Monate (Tab.10).

Tab. 10: Dauer von Vorhofflimmern

Gruppe	Dauer	Anzahl/ Patienten	Prozent (%)
1	< 48 h	2	28,6
2	> 48 h, < 6 Monate	4	57,1
3	> 48 h, > 6 Monate	1	14,3

Innerhalb der Gruppe der 8 unverändert symptomatischen Patienten wies ein Patient (12%) Vorhofflimmern auf, welches weniger als 48 h bestand. Bei 7 Patienten (88%) bestand das Vorhofflimmern mehr als 48 h, davon bei 6 Patienten weniger als 6 Monate, bei einem Patient länger als 6 Monate (Tab.11).

Tab. 11: Dauer von Vorhofflimmern

Gruppe	Dauer	Anzahl/ Patienten	Prozent (%)
1	< 48 h	1	12,5
2	> 48 h, < 6 Monate	6	75,0
3	> 48 h, > 6 Monate	1	12,5

Hinsichtlich der Stunden des bestehenden Vorhofflimmerns vor stationärer Aufnahme ergab die Auswertung der Korrelation drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chiquadrat P-Wert = 0,2216, G-Quadrat P-Wert = 0,1948. Bei der Differenzierung hinsichtlich der Dauer des bestehenden Vorhofflimmerns in Monaten ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied, Chiquadrat P-Wert = 0,535, G-Quadrat P-Wert = 0,7649.

7.7. Spontankonversion und elektrische Kardioversion

Von den 17 symptomfreien Patienten konvertierten 14 (82%) Patienten spontan in den Sinusrhythmus. Drei (17%) Patienten erhielten eine externe elektrische Kardioversion, die bei allen Patienten erfolgreich verlief.

Innerhalb der Gruppe der 7 symptomgebesserten Patienten konvertierten 6 (86%) Patienten spontan in den Sinusrhythmus. Ein Patient (14%) erhielt eine externe elektrische Kardioversion, die erfolgreich verlief.

In der Gruppe der 8 unverändert symptomatischen Patienten konvertierten 5 (62%) spontan in den Sinusrhythmus, 3 (28%) Patienten wurden erfolgreich extern kardiovertiert.

In allen Gruppen befand sich kein Patient, welcher intern kardiovertiert werden musste. Hinsichtlich des Vergleiches von spontaner Konversionsrate und externer elektrischer Kardioversion ergaben sich zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Spontankonversion, Chiquadrat P-Wert = 0,4592, G-Quadrat P-Wert =

0,4843; externe elektrische Kardioversion, Chiquadrat P-Wert = 0,4592, G-Quadrat P-Wert = 0,4843).

7.8. Entlassungsmedikation

7.8.1. Flecainid

In der Gruppe der 17 symptomfreien Patienten wurden bei Entlassung im Mittel 217,647 mg/d Flecainid, STABWN 52,859, verabreicht. Der Medianwert betrug 200 mg/d. Die min. Dosierung belief sich auf 100 mg/d, die max. auf 300 mg/d.

Innerhalb der Gruppe der 7 symptomgebesserten Patienten betrug die Dosierung von Flecainid bei Entlassung im Mittel 214,286 mg/d. Der Medianwert betrug 200 mg/d. Die min. Dosierung entsprach 200 mg/d, die max. Dosierung belief sich auf 300 mg/d.

Im Mittel mit 200,000 mg/d Flecainid wurden die 8 unverändert symptomatischen Patienten bei Entlassung behandelt. Der Medianwert betrug 200 mg/d, die min. Dosierung 100 mg/d und die max. Dosierung 300 mg/d.

Nach der Anwendung des H-Test nach Kruskal und Wallis bestand zwischen den drei Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Entlassungsmedikation mit Flecainid, $p = 0,8216$.

7.8.2. β -Blocker

Sieben (41%) Patienten der 17 symptomfreien Patienten wurden mit einem β -Blocker entlassen. Dabei handelte es sich bei dem β -Blocker bei allen Patienten um Metoprolol. Der Mittelwert der Dosierung von Metoprolol betrug 71,250 mg/d. Der Medianwert entsprach 95 mg/d. Die min. Dosierung betrug 23,75 mg/d, die max. 95 mg/d.

In der Gruppe der 7 symptomgebesserten Patienten erhielten 4 (57%) Patienten bei Entlassung eine β -Blockermedikation. Drei Patienten wurden mit Metoprolol behandelt und ein Patient erhielt Propanolol.

Der Mittelwert der Dosierung von Metoprolol betrug in dieser Gruppe 47,5 mg/d. Der Medianwert entsprach 47,5 mg/d. Die min. Dosierung wurde mit 47,5 mg/d angegeben, die max. mit 47,5 mg/d.

Innerhalb der Gruppe mit den 8 unverändert symptomatischen Patienten erhielten 6 (75%) Patienten eine β -Blocker-Medikation. Vier Patienten wurden mit Metoprolol behandelt; ein Patient erhielt Bisoprolol und ein weiterer Patient erhielt Nebivolol.

Der Mittelwert der Dosierung von Metoprolol betrug in dieser Gruppe 59,375 mg/d. Der Medianwert entsprach 59,375 mg/d. Die min. Dosierung wurde mit 23,75 mg/d angegeben, die max. mit 95 mg/d.

Hinsichtlich der Entlassungsmedikation mit einem β -Blocker ergab die Auswertung der Korrelation drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chiquadrat P-Wert = 0,6987, G-Quadrat P-Wert = 0,6883.

Der Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der Medikation mit Metoprolol erbrachte nach Anwendung des H-Test nach Kruskal und Wallis keinen signifikanten Unterschied, $p = 0,6006$.

7.8.3. Ca-Antagonisten

Ein Patient (6%) aus der Gruppe der 17 symptomfreien Patienten erhielt bei Entlassung zusätzlich zu Flecainid Verapamil in einer Dosierung von 240 mg/d.

Sowohl in der Gruppe der 7 symptomgebesserten als auch innerhalb der Gruppe der 8 unverändert symptomatischen Patienten erhielt kein Patient eine zusätzliche Medikation mit Verapamil.

7.8.4. Digitalis

Innerhalb der Gruppe der symptomfreien Patienten erhielt ein Patient (6%) zur Entlassung eine Medikation mit Digoxin in einer Dosierung von 0,07 mg/d.

In der Gruppe der symptomgebesserten Patient erhielt ein Patient (14%) bei Entlassung Digoxin in einer Dosierung von 0,3 mg/d und innerhalb der Gruppe der unverändert symptomatischen Patienten erhielt kein Patient einen Digitaliskörper.

7.8.5. ACE-Hemmer

Innerhalb der Gruppe der symptomfreien Patienten wurden insgesamt 4 Patienten (23%) mit einem ACE-Hemmer behandelt. Davon erhielten 3 Patienten Enalapril in einer mittleren Dosierung von 13,333 mg/d. Der Medianwert betrug 10 mg/d, die max.

Dosierung 20 mg/d und die min. 10 mg/d. Ein Patient wurde mit Ramipril 5 mg/d, behandelt. Kein Patient wurde mit im Captopril behandelt.

In der Gruppe der symptomgebesserten Patienten wurden insgesamt 3 Patienten (43%) mit einem ACE-Hemmer behandelt. Alle 3 Patienten wurden mit einer mittleren Dosierung von 6,667 mg/d Ramipril behandelt. Der Medianwert betrug 5 mg/d, die max. Dosierung 10 mg/d und die min. Dosierung 5 mg/d. Kein Patient erhielt Enalapril und Captopril.

Innerhalb der unverändert symptomatischen Patienten wurde kein Patient antihypertensiv mit einem ACE-Hemmer behandelt.

Hinsichtlich der Medikation mit einem ACE-Hemmer ergab die Auswertung der Korrelation der drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chiquadrat P-Wert = 0,1306.

Der Vergleich der drei Gruppen hinsichtlich der Dosierung von Enalapril und Ramipril erbrachte nach Anwendung des H-Test nach Kruskall und Wallis keine signifikanten Unterschiede, p-Wert = 0,6970; p-Wert = 0,2830.

7.8.6. AT1-Blocker

Innerhalb der Gruppe der symptomfreien Patienten wurde ein Patient (6%) mit Lorsatan in einer Dosierung von 25 mg/d behandelt.

In der Gruppe der symptomgebesserten Patienten wurde ebenfalls ein Patient (14%) mit Lorsatan in einer Dosierung von 50 mg/d behandelt.

Innerhalb der Gruppe der unverändert symptomatischen Patienten wurde kein Patient mit Lorsatan behandelt.

Hinsichtlich der Medikation mit einem Lorsatan ergab die Auswertung der Korrelation der drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede, Chiquadrat P-Wert = 0,5198.

Der Vergleich der drei Gruppen hinsichtlich der Dosierung von Lorsatan erbrachte nach Anwendung des H-Test nach Kruskall und Wallis keinen signifikanten Unterschied p-Wert = 0,239.

8. Diskussion

Vorhofflimmern ist die bedeutendste kardiale Rhythmusstörung innerhalb der Bevölkerung. Sie ist eine der grundlegenden Ursachen für Morbidität und Mortalität. Patienten, die an Vorhofflimmern erkranken, besitzen ein erhöhtes Risiko für Tod, Herzversagen und thrombembolische Ereignisse, einschließlich Schlaganfällen **(Benjamin EJ et al., Circulation 1998; Stewart S et al., Am J Med 2002; Wolf PA et al., Stroke 1991)**.

Die Prävalenz von Vorhofflimmern beträgt in der Bevölkerungsgruppe der 50-59 Jährigen 0,5%. Sie verdoppelt sich mit jeder weiteren Lebensdekade und erreicht in der Bevölkerungsgruppe der 80-89 jährigen ca. 9%. Betrachtet man die Inzidenz von Vorhofflimmern innerhalb der Bevölkerung, die älter als 50 Jahre ist, so zeigt sich eine Verdoppelung mit jeder Lebensdekade **(Feinberg WM et al., Arch Intern Med 1995)**. Die Daten der Framingham-Studie weisen in der Altersgruppe der 25-65 Jährigen eine Inzidenz von 1% nach, in der Altersgruppe der über 70 Jährigen steigt diese auf bis zu 12%. Krahn und Mitarbeiter konnten diese Resultate in einer ausgewählten Population von 3,983 Luftwaffenrekruten nachvollziehen **(Krahn AD et al., Am J Med 1995)**.

Allein in den Vereinigten Staaten von Amerika sind ca. 2,3 Mio Menschen von Vorhofflimmern betroffen **(American Heart Association 2003)**. Miyasaka und Mitarbeiter ermittelten die Inzidenz von Vorhofflimmern in einer amerikanischen Kleinstadt in den Jahren zwischen 1980 und 2000. Der relative Anstieg von Patienten mit dokumentiertem Vorhofflimmern betrug in diesem Zeitraum 12,6% und betraf Männer und Frauen gleich. Setzt sich dieser Trend bis zum Jahr 2050 fort und bezieht man ihn auf die gesamten Vereinigten Staaten von Amerika, wären im Jahr 2050 ca. 16 Mio Amerikaner von Vorhofflimmern betroffen **(Miyasaka Y et al., Circulation 2006)**.

Die heute zur Behandlung von Vorhofflimmern zur Verfügung stehenden nichtinvasiven und invasiven Behandlungsoptionen müssen entsprechend der bestehenden Symptomatik und unter Berücksichtigung bestehender kardialer Grund - sowie Begleiterkrankungen individuell ausgewählt werden.

Sobald man bei der Behandlung von Vorhofflimmern aufgrund einer ausgeprägten Symptomatik gefordert ist, den Sinusrhythmus aktiv wieder herzustellen und zu erhalten, folgt man mit der so genannten Rhythmuskontrolle einer

Behandlungsstrategie, die ein weites Spektrum therapeutischer Möglichkeiten umfasst. Obwohl die Katheterablation des Vorhofflimmerns in Form der Pulmonalvenendiskonnektion oder auch die linksatriale Substratmodifikation in den vergangenen Jahren enorme Fortschritte erlebt haben, stellt die medikamentöse Therapie weiterhin die Behandlung der ersten Wahl dar.

Betrachtet man die Ursachen, die zur Induktion bzw. Unterhaltung von Vorhofflimmern führen, müssen zwei grundlegende Mechanismen unterschieden werden. Zum einen sind für die Initialisierung von Vorhofflimmern so genannte Triggermechanismen verantwortlich, zum anderen benötigt die Rhythmusstörung ein anatomisches Substrat bzw. eine kritische anatomische Masse, welche zu deren Persistenz beiträgt.

Triggermechanismen für die Initialisierung von Vorhofflimmern können die Stimulation des sympathischen bzw. parasympathischen Nervensystems, Bradykardien, supraventrikuläre Extrasystolen oder Tachykardien, akzessorische AV-Leitungsbahnen oder ein akutes Stretching der Vorhofmuskulatur sein (**Alessie MA et al., Circulation 2001**). Von besonderer Bedeutung als Trigger für die Initiation von Vorhofflimmern sind ektope Foci, welche sich innerhalb atrialer Muskelfortsätze, vornehmlich in den proximalen Pulmonalvenen befinden. Die Induktion erfolgt über sogenannte „single beats“ bzw. „repetitive bursts“ (**Haïssaguerre M et al., N Engl J Med 1998**). Weitere Lokalisationen für ektope Foci können z.B. die proximale V. cava superior (**Tsai CF et al., Circulation 2000**) oder das Ligamentum von Marshall (**Hwang C et al., J Cardiovasc Electrophysiol 1999**) sein.

O.g. Triggermechanismen induzieren im atrialen Myokard multipel kreisende Wellen elektrischer Erregung mit entsprechend unterschiedlichen Wellenlängen, den sogenannten Reentry-Mechanismen (**Moe G et al., Arch Int Pharmacodyn Ther 1962**). Diese Erkenntnis wurde durch elektrophysiologische Mapping-Studien sowohl im Tierversuch und als auch am menschlichen Herz untermauert, die den Nachweis von wandernden Erregungswellen unterschiedlicher Größe und Ausbreitungsrichtung erbrachten (**Cox JL et al., J Thorac Cardiovasc Surg 1991; Konings KT et al., Circulation 1994**). Die Initialisierung und die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern ist dabei abhängig von der ununterbrochenen periodischen Aktivität dieser kreisenden Wellenfronten elektrischer Erregung, welche primär im linken Vorhof lokalisiert sind, sich sekundär über beide Vorhöfe ausbreiten und durch die Interaktion mit anatomischen und funktionellen Hindernissen fragmentiert bzw. umformiert werden

können (**Mandapati R et al., Circulation 2000**). Für die Unterhaltung der Rhythmusstörung ist das gleichzeitige Vorhandensein von mindestens drei bis sechs Erregungswellen notwendig. Je langsamer die atriale Leitungsgeschwindigkeit und je kürzer die atriale Refraktorperiode desto wahrscheinlicher ist es, dass Reentry-Mechanismen entstehen. Extrem kurze Wellenlängen fördern komplexere Formen von Reentries, wie z. B. beim Vorhofflimmern im Gegensatz zu den Makro-Reentries bei Vorhofflattern (**Alessie MA et al., In: Zipes DP, Jalife J, eds. 1985**). Die Verkürzung der atrialen Refraktärzeit bildet eine fundamentale elektrophysiologische Grundlage für die Bildung der für die Unterhaltung von Vorhofflimmern notwendigen Erregungswellen und fördert die Stabilität der Rhythmusstörung.

Dabei wird die Anzahl gleichzeitig existierender Erregungswellen neben deren Wellenlänge durch eine weitere Größe, nämlich die der Vorhofoberfläche bzw. der kritische Vorhofmasse, bestimmt (**Rensma PL et al., Circ Res 1988**). Dies wurde u.a. durch die Beobachtung unterlegt, dass im Vergleich unterschiedlicher Tierspezies größere Herzen länger „flimmerten“ als kleine (**Moore EN et al., In: Kulbertus HE, Olsson SB, Schlepper M, eds. 1982**).

Verschiedene Einflüsse wie die Abnahme der Leitungsgeschwindigkeit durch fibrotische oder entzündliche Prozesse, die Verkürzung der Refraktärperioden durch eine erhöhte parasymphatische Aktivität bzw. Thyreotoxikose oder die Beeinflussung beider Größen durch Ischämien kreieren eine elektrophysiologische Heterogenität und begünstigen damit die Entstehung und das Fortbestehen von Vorhofflimmern (**Ravelli F et al., Circulation 1997**).

Eine besondere Rolle spielt dabei der Einfluss einer erhöhten vagalen Aktivität. Sowohl die direkte Stimulation des Parasympathikus als auch die direkte Applikation von Acetylcholin führt zur Induktion und Unterhaltung von Vorhofflimmern (**Schuessler RB et al., Circ Res 1992; Alessie MA et al., Circulation 1984**). Dabei führt die vagale Stimulation zu zwei maßgeblichen Veränderungen der elektrischen Eigenschaften des Vorhofes: erstens kommt es zu einer Verkürzung der Dauer des Aktionspotentials und damit der effektiven Refraktärperiode der atrialen Myozyten und zweitens zu einer zunehmenden Dispersion der Refraktärität (**Hoffmann BF et al., Am J Physiol 1953**). Bedingt durch die inhomogene Innervierung des Atriums kann es bei vagaler Stimulation zu keiner uniformen Beeinflussung der elektrischen Leitungseigenschaften kommen (**Alessie R et al., Am J Physiol 1958**). Die atriale effektive Refraktärperiode der dünnen freien Wand des rechten Vorhofes ist länger als die der dickeren Crista

terminalis. Kommt es zu einem Druckanstieg im Vorhof, so vergrößert sich dieser Unterschied, da die dünnen Segmente des atrialen Myokards stärker gedehnt werden als die dickeren (**Zipes DP, J Cardiovasc Electrophysiol 1997**). Auch adrenerge Faktoren führen zu einer Verkürzung der atrialen Refraktärperiode und begünstigen die Entstehung der dem Vorhofflimmern zugrunde liegenden Mikro-Reentries (**Inoue H et al., Circ Res 1987**). Die adrenerge Modulation des Vorhofes ist nonuniform und besonders stark in erkranktem Gewebe (**Kaseda S et al., J Am Coll Cardiol 1988**).

Sowohl paroxysmales Vorhofflimmern als auch persistierendes Vorhofflimmern sind vergesellschaftet mit einer Verkürzung der atrialen Refraktärzeit (**Misier AR et al., J Am Coll Cardiol 1992**).

Es ist bekannt, dass es beim Vorhofflimmern eine Tendenz zu immer häufigeren Episoden mit immer längerer Dauer bis hin zur Persistenz gibt und dass die Wiederherstellung und der Erhalt des Sinusrhythmus immer schwieriger werden (**Crijns HJ et al., Eur Heart J 1988; Kopecky SL et al., N Eng J Med 1987**). Untersuchungen, welche sich mit den Veränderungen der Elektrophysiologie der Vorhöfe während Vorhofflimmern beschäftigten, zeigen, dass z.B. die Verkürzung der atrialen Refraktärzeit durch das Vorhofflimmern selbst begründet sein kann -„atrial fibrillation begets atrial fibrillation“ (**Wijffels MC et al., Circulation 1995**).

Im Tierexperiment zeigte sich, dass bei Simulation von permanentem Vorhofflimmern schon nach Minuten Veränderungen der Ionenkanalfunktion (**Bosch RF, et al., Cardiovasc Resc 1999**) und eine Verkürzung der atrialen Refraktärzeit nachzuweisen waren und nach 24 Stunden ein Remodeling des Vorhofes stattgefunden hatte, welches die Stabilität der Rhythmusstörung erhöhte.

Basierend auf den pathophysiologischen Erkenntnissen, die der Rhythmusstörung zugrunde liegen, besteht der Ansatz einer adäquaten antiarrhythmischen Therapie in der medikamentösen Verlängerung der effektiven atrialen Refraktärzeit und damit in der Verhinderung von Mikro-Reentries, die der Rhythmusstörung zugrunde liegen. Die Auswahl der geeigneten Medikamente ist dabei abhängig von der kardialen Funktion, der Co-Morbidität und bestehenden Kontraindikationen.

Für Patienten, die mit Digoxin behandelt wurden, konnte kein antiarrhythmischer Effekt sowohl bezüglich der Konversionsrate als auch hinsichtlich der Verhinderung eines Rezidivs von Vorhofflimmern nachgewiesen werden (**The Digitalis in Acute Atrial**

Fibrillation (DAAF) Trial Group, Eur Heart J 1997; Jordaens L et al., Eur Heart J 1997).

Für reine β -Rezeptoren-Blocker wurde ein geringes Potential zur Erhaltung des Sinusrhythmus nachgewiesen und zwar vor allen bei den Patienten die vorher elektrisch kardiovertiert wurden (**Kuhkamp V et al., J Am Coll Cardiol 2000**). Im Vergleich von β -I-Rezeptor-Blockern mit Sotalol zeigte sich kein signifikanter Unterschied nach elektrischer Kardioversion hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit von Vorhofflimmern. Allerdings traten in der mit Sotalol behandelten Gruppe mehr proarrhythmische Ereignisse auf als in der Gruppe, welche mit β -I-Rezeptor-Blockern behandelt wurde (**Steeds RP et al., Heart 1999; Plewan A et al., Eur Heart J 1999**).

Im Vergleich von Sotalol mit dem Klasse IC-Antiarrhythmikum Flecainid und Placebo erwiesen sich Sotalol und Flecainid effektiver bei der Vermeidung von paroxysmalem Vorhofflimmern als Placebo. Allerdings traten auch hier unter Sotalol-Medikation mehr proarrhythmische Ereignisse auf (**Carunchio A et al, G Ital Cardiol 1995**).

Die Klasse IC-Antiarrhythmika Flecainid und Propafenon verhindern stärker rezidivierendes paroxysmales symptomatisches Vorhofflimmern als Placebo (**Connolly SJ et al., Am J Cardiol 1989**).

Hinsichtlich der akuten Behandlung von paroxysmalem Vorhofflimmern ist Flecainid Propafenon als auch Amiodaron überlegen (**Martinez-Marcos FJ et al., Am J Cardiol 2000**). In ihrer Wirksamkeit zur Verhinderung von Vorhofflimmer-Rezidiven sind sie gleichwertig und nach Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung vor Therapiebeginn treten keine signifikanten proarrhythmischen Ereignisse auf (**Chimienti M et al., Eur Heart J 1995; Aliot E et al., Am J Cardiol 1996**). Beide Substanzen sind effektiver als Quinidin (**Lee SH et al., J Intern Med 1996**) und werden besser toleriert als Quinidin und Disopyramid (**Crijns HJ et al., Cardiovasc Drugs Ther 1996; Nacarelli GV et al., Am J Cardiol 1996**).

Die Wirksamkeit der Klasse IC-Antiarrhythmika beruht auf einer Verlängerung der atrialen Refraktärzeit und einer Zunahme der Wellenlänge. Zusätzlich reduzieren Klasse IC-Antiarrhythmika die atriale Vulnerabilität durch eine Zunahme der Wellenlänge der bestehenden Reentries speziell während Perioden mit schnellen Herzfrequenzen (**Matsuo K et al., Cardiology 1998; Biffi M et al., Heart 1999**).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten von insgesamt 123/766 Patienten aus einem Vorhofflimmer-Register ausgewertet, die sich aufgrund von symptomatischem

Vorhofflimmern im Zeitraum von September 1998 bis November 2001 in der Kardiologischen Abteilung des Klinikum am Urban primär behandeln ließen und sich nach dem Ausschluss einer floriden koronaren Herzerkrankung einer rhythmuskontrollierenden Stufentherapie unterzogen haben.

Alle 123 Patienten erhielten zur Rezidivprophylaxe eine tägliche orale Medikation mit dem Klasse IC-Antiarrhythmikum Flecainid von im Mittel 199,59 mg in zwei Tagesdosierungen und wurden zur Erfassung von Früh-Rezidiven über im Mittel 4,7 Monate und zur Erfassung von Spät-Rezidiven im Mittel über 15,4 Monate nachverfolgt. Als Rezidiv galt sowohl die Erfassung des Wiederauftretens von Vorhofflimmern im Ruhe- bzw. Langzeit-EKG als auch die Erfassung von Vorhofflattern in selbigen.

Alle Patienten, welche als Rezidiv typisches Vorhofflattern aufwiesen, wurden im Sinn des Hybrid-Modells zusätzlich einer HF-Ablation des cavotrikuspiden Isthmus unterzogen und über im Mittel weitere 22,281 Monate nachbeobachtet.

Ziel der Datenerfassung und -auswertung war es, die Wirksamkeit von Flecainid bei der Behandlung von symptomatischem Vorhofflimmern im Früh- und Spätverlauf zu erfassen, den Einfluss zusätzlicher Medikamente wie z.B. den von β -Blockern und ACE-Hemmern bzw. AT1-Blockern auf die Anzahl der Rezidive zu untersuchen, prädiktive Faktoren für das Wiederauftreten von Vorhofflimmern wie z.B. eine zusätzlich bestehende hypertensive Herzkrankheit zu analysieren und eine Aussage darüber zu treffen, bei wie vielen Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern durch eine Stufen-Therapie bestehend aus initialer medikamentöser Therapie und auf der zweiten Stufe bestehend aus medikamentöser Therapie kombiniert mit einer HF-Ablation eine Beschwerdefreiheit erreicht werden kann.

Unter den kardiovaskulär wirksamen Substanzen zeichnen sich speziell Antiarrhythmika durch eine geringe therapeutische Breite aus. Das heißt, eine Halbierung einer effektiven Dosis kann zum Wirkverlust führen und eine Verdopplung zu potentiell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen. Zusätzlich zeichnet Antiarrhythmika aus, dass es keine einfach vorhersehbare Beziehung zwischen Dosis und Plasmakonzentration gibt und das schwerwiegende Nebenwirkungen auch im therapeutischen Dosisbereich auftreten können.

Die Absorption von Flecainid ist nach oraler Gabe im Vergleich zur i.v. Gabe fast vollständig; max. Plasmaspiegel werden im Mittel nach 3 Stunden (1 – 6 Stunden) erreicht. Die Plasmaspiegel sind dosisabhängig. Nach Mehrfachdosen steigen sie an;

nach 3 – 5 Tagen ist der Steady-state-Plasmaspiegel erreicht. Eine weitere Kumulation ist auch bei Langzeittherapie nicht mehr feststellbar. Das Verteilungsvolumen beträgt 8,7 Liter/kg (5,0 – 13,4 Liter/kg). Die Plasmaeiweißbindung beträgt ca. 40%. Der therapeutisch notwendige Plasmaspiegel sollte in Abhängigkeit von der Arrhythmie zwischen 200 und 400 ng Flecainid/ml Plasma liegen. Schwere unerwünschte Wirkungen treten erst bei Plasmaspiegeln von mehr als 700 – 1000 ng Flecainid/ml Plasma auf. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt bei ca. 20 Stunden (12 – 27 Stunden).

Die Wirksamkeit der Klasse IC-Antiarrhythmika beruht auf einer Verlängerung der atrialen Refraktärzeit und einer Zunahme der Wellenlänge. Zusätzlich reduzieren Klasse IC-Antiarrhythmika die atriale Vulnerabilität durch eine Zunahme der Wellenlänge der bestehenden Reentries speziell während Perioden mit schnellen Herzfrequenzen (**Matsuo K et al., Cardiology 1998; Biffi M et al., Heart 1999**).

Die Anwendung von Flecainid führte in verschiedenen unkontrollierten Studien zu einer Verzögerung des Wiederauftretens von Vorhofflimmern (**Clementy J et al., Am J Cardiol 1992, van Gelder IC et al., Am J Cardiol 1989**) und zeigte im Vergleich mit Quinidine eine vergleichbare Effizienz bei einer geringeren Anzahl von Nebenwirkungen (**Naccarelli GV et al., Am J Cardiol 1996, van Wijk LM et al., J Cardiovasc Pharmacol 1989**).

In Auswertung der Daten, der 123 Patienten, welche in die Nachbeobachtung eingeschlossen wurden, wiesen schon nach im Mittel von 4,7 Monaten mit 69/123 (56%) Patienten mehr als die Hälfte der Patienten ein Frührezidiv von Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern auf. Im weiteren Nachbeobachtungszeitraum über insgesamt 15,4 Monate entwickelten lediglich weitere 7/123 (6%) Patienten ein symptomatisches Rezidiv, Chi-Quadrat p-Wert = < 0,0001, G-Quadrat p-Wert = < 0,0001.

Siebenundvierzig/123 Patienten wiesen innerhalb dieses Beobachtungszeitraum weder eine Symptomatik für ein Rezidiv auf, noch konnten Rezidive im Ruhe- bzw. L-EKG nachgewiesen werden.

Vergleichbare Daten für die Erfassung von Früh-Rezidiven lieferten Pietersen und Mitarbeiter, die zur Klärung der Frage nach der Rezidivhäufigkeit unter einer oralen

Medikation mit Flecainid von 2x150 mg täglich gegenüber Placebo insgesamt 43 Patienten randomisierten und mit Hilfe eines Event-Rekorders hinsichtlich eines symptomatischen Rezidivs über jeweils 3 Monate und nachfolgendem Cross Over für weitere 3 Monate nachverfolgten. Im Ergebnis dessen konnte Vorhofflimmern bei 35% der Patienten erfolgreich supprimiert werden, die über einen Zeitraum von einer Woche behandelt wurden. Behandelte man Patienten über insgesamt 4 Wochen mit Flecainid, so konnte bei 46% der Patienten Vorhofflimmern erfolgreich unterdrückt werden und behandelte man Patienten mit Vorhofflimmern über insgesamt 3 Monate, so wiesen lediglich 50% der Patienten ein Rezidiv auf (**Pietersen AH et al., Am J Cardiol 1991**). Hinsichtlich der Unterscheidung der Rezidivform und der Begleitmedikation erfolgte keine weiterführende Auswertung.

Eine weitere doppelt-geblindete, cross-over Studie kam zu ähnlichen Ergebnissen mit einer Rezidiv-Suppression von 56%. (**Anderson JL et al., Circulation 1989**).

Im Rahmen der Nachbeobachtung des Klinikum am Urban wurden die Patienten im Mittel mit 199,59 mg Flecainid/d behandelt und wiesen unter dieser Tagesdosis zu 56% Frührezidive auf.

Im Vergleich der Daten aus dem Klinikum am Urban mit denen von Pietersen und Mitarbeitern zeigt sich, dass die Patienten, welche von Pietersen und Mitarbeitern nachverfolgt wurden, im Rahmen der Nachverfolgung nach 3 Monaten Behandlungsdauer weniger häufig Früh-Rezidive aufwiesen als die Patienten aus dem Klinikum am Urban. Allerdings wurden die Patienten von Pietersen und Mitarbeitern mit einer um 100 mg höheren täglichen Dosis von Flecainid behandelt.

Eine mögliche Ursache für den Unterschied in der Anzahl der Frührezidive kann eine nicht ausreichende Aufsättigung bzw. Erhaltungsdosierung der antiarrhythmischen Medikation gewesen sein.

Zur Vermeidung von möglichen unzureichenden Dosierungen der antiarrhythmischen Therapie mit Flecainid sollte die Bestimmung des individuellen Plasmaspiegel von Flecainid und gegebenenfalls eine Dosisanpassung erfolgen. Da eine routinemäßige Kontrolle der Plasmaspiegel v.a. aus gesundheitsökonomischen Gründen nicht praktikabel erscheint, sollte diese jedoch spätestens bei Patienten mit einem symptomatischen Rezidiv von Vorhofflimmern zur Einschätzung der Suffizienz der Therapie durchgeführt werden und bei ungenügender Dosierung entsprechend angepasst werden.

Sollte es aber unter einem im Normbereich befindlichen Flecainid-Spiegel zu einem Rezidiv kommen, so spricht dies gegen die Fortführung der antiarrhythmischen Medikation mit Flecainid. Ausgenommen davon sind Patienten, die als Rezidiv typisches Vorhofflattern entwickeln und aufgrund dessen einer HF-Ablation zugeführt werden können.

Die Medikation mit dem Klasse IC-Antiarrhythmikum Flecainid führte lediglich bei etwas mehr als einem Drittel der nachbeobachteten Patienten zum langfristigen Erhalt des Sinusrhythmus. Eine Frage, die sich hieraus ergab, war die, ob Patienten, die zusätzlich mit einem β -Blocker behandelt wurden, weniger häufig ein Rezidiv entwickelten als die Patienten, die allein mit Flecainid behandelt wurden.

Die Auswertung der Daten aus dem Klinikum am Urban ergab, dass die Mehrzahl der Patienten, die antiarrhythmisch mit Flecainid behandelt wurden, gleichzeitig eine begleitende Medikation mit einem β -Blocker erhielten. Die Behandlung der Patienten mit einer Kombinationstherapie bestehend aus β -Blocker und dem Klasse IC-Antiarrhythmikum Flecainid erfolgte nicht nur deshalb, weil für verschiedene β -Rezeptoren-Blocker ein Potential zum Erhaltung des Sinusrhythmus nachgewiesen wurde und dementsprechend davon ausgegangen wurde, dass eine Kombinationsbehandlung zu einer potenteren Rhythmusstabilisierung führen könnte, sondern weil im Fall eines Rezidivs eine zusätzliche β -Blocker-Medikation zur Reduktion der ventrikulären Frequenz führte (**Plewan A et al., Eur Heart J 2001, Katritsis DG et al., Am J Cardiol 2003, Gronefeld GC et al., Pacing Clin Elektrophysiol 2003**).

Betrachtet man die Daten der Patienten des Klinikum am Urban, so zeigen diese, dass innerhalb der Nachbeobachtungszeiträume die Begleitmedikation in Form eines β -Blockers keinen signifikanten Einfluss sowohl auf das zeitliche Auftreten der Rezidive als auch auf die Anzahl der Rezidive hatte. Zwischen der Früh-Rezidiv-Gruppe und der Spät-Rezidiv-Gruppe trat kein signifikanter Unterschied bezüglich der begleitenden β -Blocker-Medikation auf. In der Früh-Rezidiv-Gruppe bestand bei 41/69 (59%) der Patienten eine begleitende β -Blocker-Medikation und in der Spät-Rezidiv-Gruppe bestand diese bei 3/7 (43%) der Patienten, Chiquadrat P-Wert 0,3977, G-Quadrat P-Wert 0,4012. Bezüglich der β -Blocker-Medikation innerhalb der rezidivfreien Gruppe im

Verhältnis zur Rezidivgruppe bestand mit einem Chi-Quadrat P-Wert von 0,5690 und G-Quadrat P-Wert von 0,5694 ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

Kuhlkamp und Mitarbeiter konnten innerhalb einer placebokontrollierten Studie bei 394 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern unter der Medikation mit Metoprolol CR / XL nachweisen, dass die Anwendung des β -Blockers zu einem geringeren Risiko für das Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach elektrischer Kardioversion bzw. zu einer Reduktion der ventrikulären Frequenz bei einem Rezidiv führte (**Kuhlkamp et al., J Am Coll Cardiol 2000**).

Betrachtet man die Daten des Klinikum am Urban hinsichtlich der Aussage von Kuhlkamp et al. differenzierter, so wurden von den 76 Patienten mit Rezidiv 25 (33%) Patienten elektrisch kardiovertiert. Von diesen 25 Patienten erhielten 14 (56%) Patienten eine zusätzliche β -Blocker-Medikation. Zweiundzwanzig/25 (88%) Patienten entwickelten unter der Kombinationsmedikation ein Früh-Rezidiv und 3/25 Patienten ein Spät-Rezidiv, so dass auch bei den Patienten, die sich einer elektrischen Kardioversion unterzogen hatten, kein rhythmusstabilisierender Effekt durch die zusätzliche β -Blocker-Medikation nachweisbar war.

Der angenommene rhythmusstabilisierende Effekt einer zusätzlichen β -Blocker-Medikation zu der antiarrhythmischen Medikation mit Flecainid ließ sich innerhalb der nachbeobachteten Patienten nicht nachweisen.

Ob ursächlich dafür der ungenügende antiarrhythmische Effekt der β -Blocker-Therapie war oder ob unter o.g. Annahme eine zu niedrige Dosierung des Antiarrhythmikum Flecainid verantwortlich für die hohe Anzahl an Früh- bzw. Gesamt-Rezidiven war, konnte anhand der erfassten Daten nicht differenziert unterschieden werden.

Medikamente, welche das Renin-Angiotensin-System beeinflussen, besitzen ein Potential zur Reduzierung struktureller kardialer Umbauvorgänge (**Klingbeil AU et al., Am J Med 2003**). Die Anwendung eines ACE-Hemmers bei Patienten mit einem arteriellen Hypertonus führte im Vergleich zur Anwendung eines Kalzium-Kanal-Blockers zu einer geringeren Inzidenz von Vorhofflimmern (**L' Allier PL et al., J Am Coll Cardiol 2004**). Eine retrospektive Analyse der Patienten mit einer eingeschränkten LV-Funktion innerhalb der SOLVD-Studie (**Vermes E et al., Circulation 2003**) zeigte,

dass die Anwendung von Enalapril zu einer 78%igen Reduktion der Inzidenz von Vorhofflimmern im Vergleich zu Placebo führte. Innerhalb der CHARM- und Val-HeFT-Studie (**Madrid AH et al., Circulation 2002; Maggioni AP et al., Am Heart J 2005**) kam es bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion unter der Kombinationsmedikation bestehend aus einem ACE-Hemmer und einem AT1-Blocker zu einer deutlichen Reduzierung der Rezidivrate von Vorhofflimmern im Gegensatz zur alleinigen ACE-Hemmer-Medikation.

Aufgrund dessen ergab sich die Frage, ob Patienten, welche im Klinikum am Urban nachbeobachtet wurden und zusätzlich zur Medikation mit Flecainid einen ACE-Hemmer bzw. einen AT1-Blocker erhielten, weniger häufig ein Rezidiv von Vorhofflimmern aufwiesen.

Die Auswertung der Daten der Patienten aus dem Register des Klinikum am Urban ergab, dass zwischen der rezidivfreien und der Rezidiv-Gruppe kein signifikanter unterschied hinsichtlich der Medikation mit einem ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker besteht.

Auch bezüglich des zeitlichen Auftretens besteht zwischen der Früh-Rezidiv-Gruppe und der Spät-Rezidiv-Gruppe kein signifikanter Unterschied sowohl hinsichtlich der ACE-Hemmer-Medikation, Chiquadrat P-Wert = 0,6794, G-Quadrat P-Wert = 0,6872 als auch der AT1-Blocker-Medikation, Chiquadrat P-Wert = 0,1404, G-Quadrat P-Wert = 0,2325.

Die retrospektiv von 8 Mio Patienten gewonnenen Daten von L' Allier und Mitarbeitern konnten, mit Sicherheit aufgrund des wesentlich kleineren Patientenkollektivs, an den hier untersuchten Patienten nicht bestätigt werden. Zusätzlich konnte der positive Effekt hinsichtlich der Verhinderung von Vorhofflimmern, welcher bei Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Funktion unter ACE-Hemmer-Medikation bzw. AT1-Blocker-Medikation innerhalb der SOLVD-, CHARM-und Val-HeFT-Studie bestand nicht nachvollzogen werden, da die Mehrzahl der mit Flecainid behandelten Patienten eine normale linksventrikuläre Funktion aufwies.

Welche pathophysiologischen Veränderungen letztlich unter Anwendung von ACE-Hemmern bzw. AT1-Blockern zur Reduktion der Rezidivrate von Vorhofflimmern führen, z.B. die Senkung des Blutdrucks, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht eindeutig belegt und

bedarf weiterer Studien, um den Effekt von ACE-Hemmern und AT1-Blockern auf den Erhalt des Sinusrhythmus weiter zu klären.

Betrachtet man die Form des Rezidivs, so entwickelten mit 43/69 (62%) Patienten signifikant mehr Patienten ein Früh – Rezidiv in Form von Vorhofflimmern als in Form von Vorhofflattern, Chi-Quadrat p-Wert = < 0,0001, G-Quadrat p-Wert = < 0,0001. Im Gegensatz dazu wiesen im folgenden Beobachtungszeitraum mit 6/76 (8%) Patienten signifikant mehr Patienten ein Rezidiv in Form von Vorhofflattern auf, Chi-Quadrat p-Wert = < 0,0001, G-Quadrat p-Wert = < 0,0001.

Hinsichtlich der Medikation mit Flecainid, einem β -Blocker oder einem ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Es ist festzustellen, dass Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern, welche zur Rezidivprophylaxe eine kontinuierlichen orale Medikation mit Flecainid von im Mittel 199,59 mg täglich erhielten, lediglich zu etwas mehr als einem Drittel im Langzeitverlauf rezidivfrei bleiben. Dabei entwickeln sie unter der o.g. Medikation signifikant häufiger Früh-Rezidive als Spät-Rezidive und im Rahmen der Früh-Rezidive konnte signifikant häufiger Vorhofflimmern im Gegensatz zu Vorhofflattern dokumentiert werden.

Hinsichtlich der Begleitmedikation in Form eines β -Blockers, eines ACE-Hemmers bzw. eines AT1-Blockers traten zwischen Früh-Rezidiv-Gruppe und Spät-Rezidiv-Gruppe sowie zwischen der rezidivfreien Gruppe keine signifikanten Unterschiede auf.

Die Wahrscheinlichkeit, an rezidivierendem Vorhofflimmern zu erkranken, steigt mit zunehmendem Lebensalter (**Alpert JS et al., Annu Rev Med 1988; Diker E et al., Am J Cardiol 1996; Kerr CR, Pacing Clin Electrophysiol 1994**).

Es ist zutreffend, dass Patienten mit höherem Lebensalter aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters zu einem größeren Prozentsatz strukturelle Herzerkrankungen aufweisen als jüngere Patienten. Zusätzlich erhöht sich aufgrund des zunehmenden Alters die Vielfalt der Palette weiterer Erkrankungen im Sinne einer manifesten Co – Morbidität wie z.B. Erkrankungen aus dem Formenkreis des metabolischen Syndroms. Wir wissen heute, dass die „Alterung“ des Vorhofmyokards vergesellschaftet ist mit einer Elastifizierung des Fettgewebes, einer Zunahme von kollagenen Fasern und einer zunehmenden amyloiden Infiltration des Vorhofes (**Falk RH, Am J Cardiol 1998**). Zusätzlich wurde im Rahmen des Alterns aufgrund von Mikrofibrosen ein Verlust der

seitlichen Verbindungen zwischen kleinen Zellgruppen beobachtet (**Spach MS et al., Circ Res 1988**). Diese Veränderungen bedingen u.a. eine inhomogene Erregungsausbreitung und bilden somit eine anatomische Grundlage für die Entstehung von Vorhofflimmern.

Die Mehrzahl der 123 Patienten (80%), welche im Klinikum am Urban nachbeobachtet wurden, war älter als 50 und jünger als 75 Jahre alt. Im Vergleich der beiden Gruppen bezüglich eines Rezidivs zeigte sich sowohl nach im Mittel 4,7 Monaten als auch nach im Mittel 15,4 Monaten ein signifikanter Unterschied mit $p = 0,0046$ bzw. $p = 0,0017$. Im Rahmen des o.g. Alters-Fenster waren die Patienten innerhalb der Rezidivgruppe signifikant jünger als die Patienten innerhalb der Gruppe ohne Rezidiv, welches im Gegensatz zu der Aussage steht, dass Vorhofflimmern v.a. eine Rhythmusstörung des höheren Alters ist. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten, die ein Rezidiv von Vorhofflimmern entwickelten zu denen, die ein Rezidiv von Vorhofflattern entwickelten $p = 0,3573$.

Vergleicht man diese Patienten hinsichtlich einer zugrunde liegenden kardialen Herzerkrankung bzw. einer Co-Morbidität, ist allen gemeinsam, dass eine KHK ausgeschlossen werden konnte. Hinsichtlich des Vorhandensein eines D.m., einer COLE und einer HLP sowie der linksatrialen und der linksventrikulären Größe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Dies gilt auch für den Vergleich der Rezidivformen Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern. Auch die anamnestische Dauer des Vorhofflimmerns und die Art der Konversion in den Sinusrhythmus wiesen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich beider Gruppen auf.

Ändert man die Ausgangssituation, indem man Patienten selektioniert wie z.B. mit dem Ausschluss einer bestehenden KHK oder einer bestehenden Kardiomyopathie, schafft man ein gesünderes Patientenkollektiv und beeinflusst hiermit nicht nur die Anatomopathologie von Vorhofflimmern sondern auch die Variabilität der in Frage kommenden Induktions- bzw. Triggermechanismen. Betrachtet man z.B. den Modus, bei dem das Vorhofflimmern über fokale atriale Tachykardien getriggert wird, so weiß man, dass diese Patienten jünger und oft ohne strukturelle Herzerkrankung sind (**Haissaguerre M et al., J Cardiovasc Electrophysiol 1994; Jais P et al., Circulation 1997; Haissaguerre M et al., N Eng J Med 1998**). Ebenso wurde beobachtet, dass eine Form von vagal induziertem Vorhofflimmern vornehmlich bei jungen Frauen ohne

vorliegende strukturelle Herzerkrankung auftritt (**Coumel P, Arch Mal Coer Vaiss 1994; Coumel P, J Cardiovasc Electrophysiol 1996**) und adrenerg induziertes Vorhofflimmern mehrheitlich bei Patienten mit einer zugrunde liegenden Herzerkrankung vorkommt (**Doshi RN et al., Circulation 1999; Jayachandran JV et al., Circulation 2000**).

Warum v.a. jüngere Patienten ein symptomatisches Rezidiv von Vorhofflimmern entwickelten und ob dies vornehmlich in unterschiedlichen Induktionsmodi begründet ist, war anhand dieser Daten nicht eindeutig zu klären, sondern bedarf Untersuchungen, die die Induktions- und Triggermechanismen von Vorhofflimmern für den einzelnen Patienten eingehender verifizieren.

Nicht nur ein steigendes Lebensalter sondern auch ein manifester arterieller Hypertonus, eine zunehmende Herzinsuffizienz und Erkrankungen der Herzklappen stellen entscheidende Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern dar (**Benjamin EJ et al., JAMA 1994; Kannel WB et al., N Engl J Med 1982; Psaty BM et al., Circulation 1997**). Hypertensive, ischämische, valvuläre und andere Arten struktureller Herzerkrankungen erhöhen die Prävalenz von Vorhofflimmern (**Peters NS et al., Lancet 2002**) und auch die Inzidenz von Vorhofflimmern ist in hohem Maß von der Anwesenheit einer strukturellen Herzerkrankung abhängig (**Psaty BM et al., Circulation 1997**).

Andererseits wiesen bis zu 30% der Personen mit dokumentiertem Vorhofflimmern keine strukturelle Herzerkrankung auf (**Levy S et al., Circulation 1999**).

Betrachtet man die Daten der 123 nachverfolgten Patienten hinsichtlich des Vorhandenseins einer strukturellen Herzerkrankung, so ist allen gemeinsam, dass eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen werden konnte. Bei 42 Patienten (34 %) lag zum Beginn der Nachbeobachtung keine weitere kardiale Grunderkrankung vor. Bei 81 Patienten (66%) bestand ein arterieller Hypertonus.

Vergleicht man nach den Nachbeobachtungszeiträumen von im Mittel 4,7 bzw. 15,4 Monaten die Anzahl der Patienten innerhalb der Rezidivgruppe mit den Patienten ohne Rezidiv bezüglich des Vorhandenseins eines arteriellen Hypertonus, offenbart sich ein signifikanter Unterschied mit $p = 0,0375$ bzw. $p = 0,017$. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit Rezidiv befinden sich weniger Patienten, die einen arteriellen Hypertonus

aufweisen als in der Gruppe ohne Rezidiv. Dieser signifikante Unterschied besteht nicht im Vergleich hinsichtlich der Form des Rezidivs, $p = 0,8236$.

Ein ähnliches Ergebnis ergibt sich für die Patienten, die zu Beginn der Nachverfolgung von einer Herzinsuffizienz betroffen waren. Die Herzinsuffizienz trat bei diesen Patienten allerdings nicht isoliert auf, sondern bei allen 7 betroffenen Patienten in Verbindung mit einem arteriellen Hypertonus. Im Vergleich beider nachbeobachteter Gruppen bezüglich einer Herzinsuffizienz ergab sich zu den beiden Nachbeobachtungszeitpunkten zwischen der Patientengruppe mit Rezidiv und der Patientengruppe ohne Rezidiv ein signifikanter Unterschied mit $p = 0,0217$ bzw. $p = 0,0077$. Innerhalb der Patientengruppe mit Rezidiv befanden sich weniger Patienten mit einer Herzinsuffizienz als in der Patientengruppe ohne Rezidiv. Für den Vergleich hinsichtlich der Rezidivform ergab sich zwischen Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Vorhofflattern kein signifikanter Unterschied, $p = 0,2378$.

Arterieller Hypertonus führt zu Umbauprozessen des atrialen Gewebes. Infolge dessen perpetuiert sich Vorhofflimmern durch elektrische (**Bosch RF et al., Cardiovasc Res 2002**) und morphologische (**Ausma J et al., Cardiovasc Res 2002**) Veränderungen. Eine sich daraus ergebende Verlangsamung der Erregungsleitung, eine Verkürzung der Refraktärzeit und eine Verlängerung der Wegstrecke führen zur Ausbildung und Aufrechterhaltung kreisender Erregungen bei, die den grundlegenden elektrophysiologischen Mechanismus für das Entstehen und Fortbestehen von Vorhofflimmern bilden. Es wird vermutet, dass über eine mechanische Dehnung der Vorhöfe, v.a. im Bereich der Einmündung der Pulmonalvenen, die Erregbarkeit der Vorhofmyokardzellen gesteigert wird (**Nattel S, Nature 2002**).

Die Dehnung der Kardiomyozyten erhöht unspezifisch die Ionenleitfähigkeit der Zellmembran und damit die Erregbarkeit. Makroskopisch verlängert eine Dilatation der Vorhöfe den Weg, den die elektrische Erregung nehmen muss, und erhöht so die Wahrscheinlichkeit kreisender Erregungen. Bei Hypertonie liegt regelmäßig auch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems vor, die dann ihrerseits auf das Vorhofmyokard zurückwirken kann (**Schulz R et al., Clinical Nephrology 2003**).

Die akute elektrophysiologische Wirkung von Angiotensin auf isolierte Vorhofzellen der Ratte besteht in einer Verkürzung der Aktionspotentialdauer. Diese Wirkung wird über den AT1-Rezeptor und eine intrazelluläre Signalkaskade aus G-Proteinen, Inositol-Triphosphat-Kinase und Proteinkinase C vermittelt und kann durch AT1-Blocker und

entsprechende Inhibitoren aufgehoben werden (**Sonoyama K et al., Hypertens Res 2005**). Angiotensin kann darüber hinaus Nachdepolarisationen auslösen (**Chen YJ et al., Br J Pharmacol 2006**). Bei Hunden mit rascher elektrischer Vorhofstimulation entwickelte sich schnell ein elektrisches Remodeling des Vorhofs. Allerdings blieb die physiologische Adaptation der Refraktärzeit an die Herzfrequenz, die bei Vorhofflimmern gestört ist, unter ACE-Hemmer oder AT1-Blocker erhalten (**Nakashima H et al., Nature 2002**).

Obwohl eine bestehende hypertensive Herzerkrankung als prävalentester und potentiell modifizierbarer unanhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Vorhofflimmern einschließlich seiner Komplikationen wie z.B. Thromboembolien gilt (**Peters NS et al., Lancet 2002; Tsang TS et al., J Am Coll Cardiol 2003**) zeigen die hier erhobenen Daten, dass eine hypertensive Herzerkrankung bei diesem Patientenkollektiv nicht als prädiktiver Wert für das Wiederauftreten von Vorhofflimmern verwendet werden kann. Denn anhand der erhobenen Werte zeigte sich, dass der Anteil der Patienten mit einem arteriellen Hypertonus in der rezidivfreien Gruppe signifikant höher war als bei den Patienten, die ein Rezidiv entwickelten.

Obwohl hinsichtlich der Medikation mit einem β -Blocker oder einem ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker keine signifikanten Unterschiede zwischen der Rezidivgruppe und der rezidivfreien Gruppe bestanden, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die geringe Größe des nachbeobachteten Kollektivs zurückzuführen ist, könnte eine mögliche Ursache für die o.g. Daten die optimale Behandlung der bestehenden hypertensiven Herzerkrankung mit o.g. Medikation sein.

Ob es durch die Behandlung mit einem β -Blocker oder ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker bei den Patienten mit einer bestehenden hypertensiven Herzerkrankung zur Optimierung der Blutdruckwerte und damit zu einer möglichen Reduzierung des Potentials als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Vorhofflimmern kam, kann anhand der vorliegenden Daten nicht geklärt werden, da ein Blutdruck-Monitoring nicht durchgeführt wurde.

Inwieweit diese Ergebnisse zur Prävention von Vorhofflimmern neben einer antiarrhythmischen Medikation auch auf eine antihypertensive Medikation mit ACE-Hemmern (**Ueng KC et al., Eur Heart J 2003**) bzw. AT1-Blockern (**Madrid AH et al., Circulation 2002**) zurückzuführen sind, bedarf umfassenderen Untersuchungen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz von Herzrhythmusstörungen sind seit langem bekannt, wurden im klinischen Alltag zumeist aber im kausalen Zusammenhang mit der jeweils zugrunde liegenden Herzerkrankung gesehen. Neuere klinische und experimentelle Befunde legen jedoch die Annahme nah, dass anatomische, funktionelle und elektrophysiologische Unterschiede bei Männern und Frauen einen bisher unterbewerteten Einfluss auf Prävalenz und Erscheinungsbild von Herzrhythmusstörungen besitzen.

Tachykarde Herzrhythmusstörungen lassen in Abhängigkeit von Alter und Grunderkrankung deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede erkennen. Erwachsene Frauen leiden häufiger an Sinustachykardien, dagegen sind Sinusbradykardien und AV-Überleitungsstörungen dreimal seltener (**Krahn AD et al., J Cardiovasc Electrophysiol, 1995; Lee RJ et al., Cardiol Clin, 1997; Manolio TA et al., J Am Coll Cardiol, 1994; Morillo CA et al., Circulation, 1994**). Auch AV-nodale Reentry-Tachykardien, Vorhofflimmern und Torsade de pointes treten bei Frauen häufiger auf als bei Männern. Männer sind dagegen in größerem Umfang von Reentry-Tachykardien auf dem Boden akzessorischer AV-Leitungsbahnen und von ventrikulären Tachyarrhythmien betroffen (**Benjamin EJ et al, JAMA, 1994**)

Die Auswertung der Daten der Framingham-Studie zeigen, dass die altersbezogene Prävalenz von Vorhofflimmern bei Männern höher ist als bei Frauen. Unter Berücksichtigung des Alters und der prädisponierenden Faktoren für Vorhofflimmern zeigte sich innerhalb der Framingham Study, dass Männer zu 50% häufiger Vorhofflimmern entwickeln als Frauen (**Kannel WB, Am J Cardiol, 1998**).

Dem gegenüber steht, dass Frauen nach einer pharmakologischen oder elektrischen Kardioversion eine höhere Rezidivrate aufweisen als Männer (**Suttorp MJ et al., Am J Cardiol, 1993**).

Allerdings scheint bei Frauen das Risiko einer gesteigerten Morbidität und Mortalität, welche mit Vorhofflimmern verbunden ist, erhöht (**Humphries KH et al., Circulation, 2001**). Diese Auffassung wird aber nicht von allen Autoren geteilt (**Davidson E et al., Arch Intern Med, 1989**). Unumstritten ist die Tatsache, dass Frauen bei der Erstdiagnose von Vorhofflimmern mit 65 Jahren durchschnittlich 5 Jahre älter sind, höhere Überleitungsfrequenzen aufweisen und generell häufiger und stärker unter Symptomen des Vorhofflimmern leiden. Als zugrunde liegende Herzerkrankung weisen Frauen nur halb so häufig wie Männer eine koronare Herzerkrankung, allerdings

doppelt so häufig eine arterielle Hypertonie, Schilddrüsenfunktionsstörungen oder Klappenvitien auf (**Humphries KH et al., Circulation, 2001**).

Von den 123 nachverfolgten Patienten waren 79 Patienten (64%) männlichen Geschlechts und 44 Patienten (36%) weiblichen Geschlechts.

Nach im Mittel 4,7 Monaten zeigte sich zwischen der Rezidivgruppe und der rezidivfreien Gruppe noch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Geschlechterverteilung ($p = 0,0759$). Im gesamten Beobachtungszeitraum von im Mittel 15,4 Monaten waren Männer signifikant häufiger von einem Rezidiv betroffen als Frauen, ($p = 0,0446$).

Die im Klinikum Am Urban erhobenen Daten sind vergleichbar mit den Daten aus der Framingham-Studie und zeigen, dass das Geschlecht der Patienten als prädiktiver Wert für das Wiederauftreten von Vorhofflimmern eine signifikante Rolle spielt.

Die Erforschung geschlechtsspezifischer Einflüsse auf das Auftreten und die prognostischen Implikationen von Herzrhythmusstörungen stehen erst am Anfang. Bereits heute wissen wir aber, dass Kenntnis und Verständnis dieser Unterschiede im Bereich der elektrophysiologischen Grundlagen, der Mechanismen der Arrhythmieentstehung und der klinischen Konsequenzen ein entscheidender und damit in der Vergangenheit vernachlässigter Faktor bei der Prävention und Therapie von Rhythmusstörungen darstellen.

Die Klasse IC-Antiarrhythmika Flecainid und Propafenon als auch Amiodaron besitzen die Kapazität Vorhofflimmern in Vorhofflattern zu transformieren (**Huang DT et al., J Cardiovasc Elektrophysiol 1998; Stabile G et al., J am Coll Cardiol 2001**).

Die Hypothese, die der Transformation von Vorhofflimmern zu Vorhofflattern zugrunde liegt, geht davon aus, dass es unter der Medikation mit Klasse IC-Antiarrhythmika bzw. Amiodaron zu einem transversal lokalisiertem Leitungsblock der Crista terminalis, zu einer Verlangsamung der Isthmusleitung und Veränderungen der Wellenlängen der Mikro-Reentries kommt, die eine Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern unmöglich machen.

Dieser Übergang von Vorhofflimmern, als ein primär linksatrial unterhaltenes Phänomen, in Vorhofflattern, welches zu einem großen Teil der Fälle einem isthmusabhängigem rechtsatrial lokalisiertem Makro-Reentry entspricht (**Tai CT et al., J Cardiovasc Elektrophysiol 1999**), ermöglicht durch die transvenöse Katheterablation

des medikamenteninduzierten Vorhofflatterns, die sogenannte „pharmakologische und ablativ Hybridtherapie des Vorhofflatterns“ (**Huang DT et al., J Cardiovasc Elektrophysiol 1998; Reithmann C et al., Eur Heart J 2000; Nabar A et al., Circulation 1999**).

Laut Literatur entwickeln ungefähr 5-20% der Patienten, die mit Klasse IC-Antiarrhythmika behandelt werden, Vorhofflattern. Schumacher und Mitarbeiter berichteten über 187 Patienten eines Vorhofflimmer-Register, die oral mit Klasse IC-Antiarrhythmika behandelt wurden. 12,8 % der Patienten entwickelten Vorhofflattern und erhielten daraufhin eine Isthmusablation. Während des Follow up von 11±4 Monaten wiesen die Patienten, die im Sinne des Hybrid-Modells behandelt wurden, eine signifikant niedrigere Rezidivhäufigkeit für Vorhofflattern auf als die Patienten, welche nur medikamentös behandelt wurden (**Schumacher B et al., Am J Cardiol 1999**).

Diese Ergebnisse werden von Nabar und Mitarbeitern, die aufgrund von Vorhofflattern Patienten intravenös mit Propafenon bzw. Flecainid behandelten (**Nabar et al., Heart 2001**) sowie von Huang und Mitarbeitern unterstützt (**Huang DT et al., J Cardiovasc Elektrophysiol 1998**).

Die Auswertung der Daten der 123 Patienten zeigte, dass unter einer kontinuierlichen oralen Medikation mit im Mittel 199,59 mg Flecainid täglich 32/123 (26%) Patienten ein Rezidiv von Vorhofflattern aufwiesen. Dabei wiesen signifikant weniger Patienten ein Frührezidiv von Vorhofflattern auf als von Vorhofflattern und im Gegensatz dazu entwickelten signifikant mehr Patienten ein Spätrezidiv in Form von Vorhofflattern als in Form von Vorhofflattern.

Alle 32 Patienten mit dokumentiertem Vorhofflattern erhielten im Rahmen der Stufentherapie zusätzlich eine HF-Ablation des cavotrikuspiden Isthmus und wurden hinsichtlich ihrer Symptomatik über im Mittel 22,59 Monate nachverfolgt.

Mit 17/32 (53%) Patienten waren innerhalb der annähernd zweijährigen Nachbeobachtungszeit mehr als die Hälfte der Patienten 17/32 (53%) asymptomatisch im Vergleich zum Behandlungsbeginn. Sieben/32 (22%) Patienten berichteten über eine deutliche Symptomlinderung gegenüber der Symptomatik zu Behandlungsbeginn. Nur 8/32 (25%) Patienten profitierten in keiner Weise von der durchgeführten Stufentherapie bestehend aus antiarrhythmischer Behandlung mit Flecainid und Isthmusablation.

Diese Daten werden von Turco und Mitarbeitern, dessen Patienten im Mittel über 54,1 Monate nachverfolgt wurden und innerhalb dieses Zeitraumes zu 53% frei von

Rezidiven blieben, unterstützt (**Turco P et al., Pacing Clin Electrophysiol 2005**). Ebenso konnten Bandini und Mitarbeiter über einen Zeitraum von im Mittel 20 Monaten beobachten, dass 50% der Patienten rezidivfrei blieben (**Bandini A et al., Ital Heart J 2005**).

Aussagen zur Verbesserung der Symptomatik und zur Steigerung der Lebensqualität von Patienten mit Vorhofflimmern, die bezüglich der Symptomatik den Daten aus dieser Arbeit entsprechen, konnten auch Bielik und Mitarbeiter treffen (**Bielik H et al., Z Cardiol 2005**).

Betrachtet man die Ergebnisse dieses Langzeit-Follow-up bezüglich der bisher bekannten Ergebnisse aus früheren Untersuchungen mit zum Teil identischen Fragestellungen, kann zum einen eine Übereinstimmung und zum anderen eine Differenz festgestellt werden. Mögliche Argumente hierfür wurden innerhalb der vorangegangenen Diskussion erörtert.

In die Diskussion bisher noch nicht eingegangen ist das größte Problem aller Langzeitbeobachtungen bei der Behandlung von Vorhofflimmern: die Limitation durch eine lückenlose Erfassung der asymptomatischen Rezidive.

Innerhalb dieser Langzeitbeobachtung standen für die Erfassung von Rezidiven lediglich die Erfassung der Symptomatik, Ruhe- bzw. L-EKG's über 24 h zur Verfügung. Die Daten der PAFAC-Studie (**Fetsch T et al., Eur Heart J 2004**) haben gezeigt, dass bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern nach elektrischer Kardioversion und unter einer antiarrhythmischen Medikation mittels zu übermittelnder EKG's zwar mehr als 95% der symptomatischen Rezidive erfasst werden konnten, dass es aber zu über 70% zur Übermittlung asymptomatischer Phasen von Vorhofflimmern kam.

Für diese Arbeit wurde angestrebt, alle symptomatischen Rezidive von Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern mit Hilfe eines Anfalls-EKG zu erfassen. Zusätzlich wurden asymptomatische Rezidive im Rahmen des Ruhe-EKG oder der L-EKG-Auswertungen erfasst. Allerdings bleibt unklar, ob die 47 Patienten, die über den o.g. Nachbeobachtungszeitraum rezidivfrei blieben, dies auch wirklich waren. Gerade im Hinblick darauf, dass unter der antiarrhythmischen Medikation aus symptomatischen Vorhofflimmer-Patienten asymptomatische Vorhofflimmer-Patienten wurden und eventuelle asymptomatische Vorhofflimmer-Rezidive in den L-EKG-Kontrollen nicht erfasst wurden. Für diese Patienten besteht ein so genanntes Erfassungs-„Gap“.

Eindeutige Aussagen über eine Rhythmuskontrolle können nur dann getroffen werden, wenn eine lückenlose Rhythmuskontrolle vorliegt. wie sie heute z.B. mit Hilfe der Loop-Recorder durchgeführt werden kann.

Eine Differenzierung hinsichtlich der Patienten mit symptomatischem bzw. asymptomatischem Rezidiv erfolgte innerhalb dieser Auswertung nicht.

Besonders die Auswertung der Langzeitdaten der Patienten, die im Sinn des Hybrid-Modells mit einer HF-Ablation des cavotrikuspiden Isthmus behandelt wurden, weist eine Limitation hinsichtlich der Übereinstimmung von Symptomatik und möglichem EKG-Befund auf. Denn innerhalb dieser Langzeitbeobachtung wurde nur die Symptomatik im Vergleich zur Symptomatik vor der antiarrhythmischen Behandlung mit Flecainid erfasst.

Zwar konnte für 75% der Patienten eine Symptombefreiheit bzw. eine deutlich reduzierte Symptomatik ermittelt werden; es fehlt aber die Korrelation zum entsprechenden EKG-Befund. Somit kann v.a. für die Patienten mit einer unveränderten Symptomatik keine Aussage darüber getroffen werden, ob diese dabei auf Vorhofflattern oder Vorhofflimmern beruht. Unklar ist auch, ob wie bei Reithmann und Mitarbeitern bei Patienten ohne Änderung der Symptomatik vor der HF-Ablation unter der Flecainidtherapie neben Vorhofflattern auch vermehrt Vorhofflimmer-Rezidive aufgetreten sind (**Reithmann C et al., Eur Heart J 2003**).

Aufgrund dessen ist für nachfolgende Beobachtungen zur lückenlosen Erfassung von Rezidiven bei der Behandlung von Vorhofflimmern zum einen eine lückenlose Erfassung des Rhythmus erforderlich, wie es z.B. mit Loop-Recordern möglich wäre und zum anderen sollte mit einheitlichen Score-Systemen eine Bewertung der Symptomatik erfolgen, damit eine annähernde Vergleichbarkeit derartiger erhobener Daten erzielt werden kann.

9. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, innerhalb einer Langzeitbeobachtung Patienten zu verfolgen, die sich aufgrund von symptomatischem Vorhofflimmern einer Stufentherapie unterzogen haben, welche sowohl die Behandlung mit dem Antiarrhythmikum Flecainid als auch die antiarrhythmische Behandlung mit Flecainid in Kombination mit einer Hochfrequenz-Ablation beinhaltet.

Primär erfolgte die Ermittlung von Früh - bzw. Spätrezidiven und inwieweit es zwischen den ermittelten Rezidivgruppen signifikante Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der Dauer von Vorhofflimmern in der Anamnese, der Konversion, kardialer Grunderkrankungen, bestehender Begleiterkrankungen oder echokardiografischer Parameter gab.

Sekundär wurden Patienten, die ein Rezidiv in Form von Vorhofflattern entwickelten und sich auf der zweiten Behandlungsstufe einer Hochfrequenz-Ablation unterzogen haben, bezüglich dessen weiter beobachtet, inwieweit eine Behandlungsstrategie im Sinne des Hybrid-Modells zur Symptombefreiheit führte und ob sich zwischen den ermittelten Gruppen Unterschiede bezüglich der o.g. Einflussfaktoren ergaben.

Die Grundlage der Langzeitbeobachtung bildeten 123 von 766 Patienten aus unserem Vorhofflimmer-Register, bei denen nach Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung eine antiarrhythmische Therapie von im Mittel 200 mg Flecainid/d eingeleitet wurde.

Patienten, die während des stationären Aufenthaltes spontan oder nach elektrischer Kardioversion in den Sinusrhythmus konvertierten, wurden bis im Mittel 15 Monaten nachbeobachtet. Bei Auftreten eines Rezidivs und Nachweis von typischem Vorhofflattern wurde eine Hochfrequenz-Ablation des cavotrikuspiden Isthmus durchgeführt und die Patienten wurden unter Beibehaltung ihrer antiarrhythmischen Medikation für im Mittel weitere 22 Monate nachbeobachtet.

Die Ermittlung der Rezidive erfolgte mittels Ruhe – bzw. Langzeit-EKG und einem telefonischem Interview.

Während der 15 monatigen Nachbeobachtung erlitten insgesamt 76/123 Patienten ein klinisches Rezidiv (Palpitationen, Herzrasen), davon 69/123 Patienten ein Frührezidiv und 7/123 Patienten ein Spätrezidiv. Bei 44/76 Patienten wurde Vorhofflimmern und bei 32/76 Patienten typisches Vorhofflattern dokumentiert. Bei Letzteren wurde eine Hochfrequenz-Ablation des cavotrikuspiden Isthmus durchgeführt.

Innerhalb des weiteren Nachbeobachtungszeitraumes von im Mittel 22 Monaten blieben 17/32 Patienten komplett beschwerdefrei. Bei 7/32 Patienten fand sich eine deutliche Symptomverbesserung und bei 8/32 Patienten blieb die Symptomatik unverändert.

Es ist festzustellen, dass Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern, welche zur Rezidivprophylaxe eine kontinuierlichen orale Medikation mit Flecainid von im Mittel 200 mg/d erhielten, lediglich zu etwas mehr als einem Drittel im Langzeitverlauf rezidivfrei blieben. Dabei entwickelten sie unter der o.g. Medikation signifikant häufiger Früh-Rezidive als Spät-Rezidive und im Rahmen der Früh-Rezidive konnte signifikant häufiger Vorhofflimmern im Gegensatz zu Vorhofflattern dokumentiert werden.

Hinsichtlich der Begleitmedikation in Form eines β -Blockers, eines ACE-Hemmers bzw. eines AT1-Blockers traten zwischen Früh-Rezidiv-Gruppe und Spät-Rezidiv-Gruppe sowie zwischen der rezidivfreien Gruppe keine signifikanten Unterschiede auf.

Allerdings entwickelte ein Viertel aller Patienten unter einer antiarrhythmischen Behandlung mit Flecainid typisches Vorhofflattern. Diese Patienten konnten durch eine zusätzliche Katheterablation zu 75% symptomfrei bzw. deutlich symptomgemindert werden.

Hinsichtlich der Ermittlung prädiktiver Faktoren für das Wiederauftreten von Vorhofflimmern zeigte sich, dass innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs v.a. junge Männer ohne kardiale Grunderkrankung sowie ohne weitere Begleiterkrankungen von Rezidiven betroffen sind.

10. Literaturverzeichnis

1. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al.
Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*.
J Am Coll Cardiol 1998; 32: 695-703

2. Hamer ME, Blumenthal JA, McCarthy EA, et al.
Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia.
Am J Cardiol 1994; 74: 826-829

3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al.
Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study.
JAMA 2001; 285: 2370-2375

4. Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD, et al.
Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias) and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society.
Circulation 2005; 111: 240-243

5. Healey JS, Toff WD, Lamas GA, et al.
Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data [In Process Citation]
Circulation 2006; 114: 11-17

6. Pappone C, Santinelli V.
The who, what, why, and how-to guide for circumferential pulmonary vein ablation.
J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 1226-1230
7. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al.
Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial.
JAMA 2005; 293: 2634-2640
8. Cox JL.
Cardiac surgery for arrhythmias.
J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 250-262
9. Gillinov AM, McCarthy PM.
Advances in the surgical treatment of atrial fibrillation.
Cardiol Clin 2004; 22: 147-157
10. Saksena S, Madan N.
Hybrid therapy of atrial fibrillation: algorithms and outcome.
J Interv Card Electrophysiol 2003; 9: 235-247
11. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al.
Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study.
Circulation 1998; 98: 946-952
12. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al.
A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew / Paisley study.
Am J Med 2002; 113: 359- 364
13. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB.
Atrial fibrillation as an independent risk faktor for stroke: the Framingham study.
Stroke 1991; 22: 983- 988

14. Feinberg WM, Blachshaer JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG.
Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications.
Arch Intern Med 1995; 155: 469-473
15. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, 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
16. American Heart Association.
Heart Disease and Stroke Statistics: 2004 Update.
Dallas, Tex: American Heart Association; 2003.
17. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al.
Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence.
Circulation 2006; 114: 119-125
18. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al.
Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation.
Circulation 2001; 103: 769
19. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al.
Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins.
N Engl J Med 1998; 339: 659-666
20. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, et al.
Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation.
Circulation 2000; 102:67-74

21. Hwang C, Karagueuzian HS, Chen PS.
Idiopathic paroxysmal atrial fibrillation induced by a focal discharge mechanism in the left superior pulmonary vein: possible roles of the ligament of Marshall.
J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10: 636-648
22. Moe G.
On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation.
Arch Int Pharmacodyn Ther 1962; 140: 183-188
23. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al.
The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation.
J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 406-426
24. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, et al.
High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans.
Circulation 1994; 89: 1665-1680
25. Mandapati R, Skanes A, Chen J, et al.
Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart.
Circulation 2000; 101: 194-199
26. Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, et al.
Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation.
In: Zipes DP, Jalife J, eds.
Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias. NY: Grune & Stratton; 1985: 265-275

27. Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJEP, et al.
Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs.
Circ Res. 1988; 62: 395-410
28. Moore EN, Spear JF.
Natural occurrence and experimental initiation of atrial fibrillation in different animal species.
In: Kulbertus HE, Olsson SB, Schlepper M, eds.
Atrial fibrillation. Molndal: Lindgren and Soner, 1982: 33-41
29. Ravelli F, Alessie M.
Effects of atrial dilation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart.
Circulation 1997; 96: 1686-1695
30. Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg TI, Cox JL, Boineau JP.
Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium.
Circ Res 1992; 71: 1254-1267
31. Allessie MA, Lammers W, Bonke F, Hollen J.
Intra-atrial reentry as a mechanism for atrial flutter induced by acetylcholine and rapid pacing in the dog.
Circulation 1984; 70: 123-135
32. Hoffmann BF, Suckling EE.
Cardiac cellular potentials: effect of vagal stimulation and acetylcholine.
Am J Physiol 1953; 173: 312-320
33. Alessi R, Nusynowitz M, Abildskow JA, Moe G.
Nonuniform distribution of vagal effects on the atrial refractory period.
Am J Physiol 1958; 194: 406-410

34. Zipes DP.
The seventh annual Gordon K Moe Lecture.
Atrial fibrillation: from cell to bedside.
J Cardiovasc Electrophysiol 1997; 8: 927-938
35. Inoue H, Zipes DP.
Changes in atrial and ventricular refractoriness and in atrioventricular nodal conduction produced by combinations of vagal and sympathetic stimulation that result in a constant spontaneous sinus cycle length.
Circ Res 1987; 60: 942-951
36. Kaseda S, Zipes DP.
Contraction-excitation feedback in atria: a cause of changes in refractoriness.
J Am Coll Cardiol 1988; 11: 1327-1336
37. Misier AR, Opthof T, van Hemel NM, et al.
Increased dispersion of "refractoriness" in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation.
J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1531-1535
38. Crijns HJ, van Wijk LM, van Gilst WH, Kingma JH, van Gelder IC, Lie KI.
Acute conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: clinical efficacy of flecainid acetate. Comparison of two regimes.
Eur Heart J 1988; 9: 634-638
39. Kopecky SL, Gersh BJ, Mc Goon MD, et al.
The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades.
N Eng J Med 1987; 317: 669-674
40. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA.
Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats.
Circulation 1995; 92: 1954-1968

41. Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, et al.
Ionic mechanism of electrical remodelling in human atrial fibrillation.
Cardiovasc Resc 1999; 44: 121-131
42. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group.
Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation: results of a randomised placebo-controlled multicentre trial in 239 patients.
Eur Heart J 1997; 18: 649-654
43. Jordaens L, Trouerbach J, Calle P, et al.
Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo.
Eur Heart J 1997; 18: 643-648
44. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA.
Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm. A randomised, double-blind, placebo-controlled study.
J Am Coll Cardiol 2000; 36: 139-146
45. Steeds RP, Birchall AS, Smith M, Channer KS.
An open label randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation.
Heart 1999; 82: 170-175
46. Plewan A, Lehmann G, Alt E, Schmitt C.
Maintenance of sinus rhythm after cardioversion of chronic atrial fibrillation: sotalol versus bisoprolol.
Eur Heart J 1999; 20: 223
47. Carunchio A, Fera MS, Mazza A, Burattini M, Greco G, Galati A, Ceci V.
A comparison between flecainide and sotalol in the prevention of recurrences of paroxysmal atrial fibrillation.
G Ital Cardiol 1995; 25: 51-69

48. Connolly SJ, Hoffert DL.
Usefulness of propafenone for recurrent paroxysmal atrial fibrillation.
Am J Cardiol 1989; 63: 817-819
49. Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, et al.
Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm.
Am J Cardiol 2000; 86: 950-953
50. Chimienti M, Cullen MT Jr, Casadei G, for the Flecainide and Propafenone Italian Study (FAPIS) Group.
Safety of flecainide and propafenone for the long-term management of symptomatic paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias.
Eur Heart J 1995; 16: 1943-1951
51. Aliot E, Denjoy I, for the Flecainide atrial fibrillation French Study Group.
Comparison of the safety and efficacy of flecainide versus propafenone in hospital-out patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation/flutter.
Am J Cardiol 1996; 77: 66A-71A
52. Lee SH, Chen SA, Chiang CE, et al.
Comparisons of oral propafenone and quinidine as an initial treatment option in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation : a double-blind, randomized trial.
J Intern Med 1996; 239: 253-260
53. Crijns HJ, Gosselink AT, Lie KI, for the PRODIS Study Group.
Propafenone versus disopyramide for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a randomized, double-blind study.
Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10: 145-152

54. Nacarelli GV, Dorian P, Hohnloser SH, Coumel P, for the Flecainide Multicenter Atrial Fibrillation Study Group.
Prospective comparison of flecainide versus quinidine for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation/flutter.
Am J Cardiol 1996; 77: 53A-59A
55. Matsuo K, Kumagai K, Annoura M, Ideishi M, Arakawa K.
Mechanism of antiarrhythmic effects of class Ic drugs in paroxysmal atrial fibrillation in man.
Cardiology 1998; 89: 119-123
56. Biffi M, Boriani G, Bronzetti G, Capucci A, Branzi A, Magnani B.
Electrophysiological effects of flecainide and propafenone on atrial fibrillation cycle and relation with arrhythmia termination.
Heart 1999; 82: 176-182
57. Clementy J, Dulhoste MN, Laiter C, et al.
Flecainide acetate in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation: a nine-month follow-up of more than 500 patients.
Am J Cardiol 1992; 70: 44A-49A
58. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, et al.
Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter.
Am J Cardiol 1989; 64: 1317-1321
59. Naccarelli GV, Dorian P, Hohnloser SH, et al.
Prospective comparison of flecainide versus quinidine for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation/flutter. The Flecaidine Multicenter Atrial Fibrillation Study Group.
Am J Cardiol 1996; 77: 53A-59A

60. van Wijk LM, den Heijer P, Crijns HJ, et al.
Flecainide versus quinidine in the prevention of paroxysms of atrial fibrillation.
J Cardiovasc Pharmacol 1989; 13: 32-36
61. Pietersen AH, Helleman H
Usefulness of flecainide for prevention of paroxysmal atrial fibrillation and flutter.
Danish-Norwegian Flecainide Multicenter Study Group.
Am J Cardiol 1991; 67: 713-717
62. Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, et al.
Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy. A multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group.
Circulation 1989; 80: 1557-1570
63. Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al.
Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation; sotalol vs bisoprolol.
Eur Heart J 2001; 22: 1504-1510
64. Katritsis DG, Panagiotakos DB, Karvouni E, et al.
Comparison of effectiveness of carvedilol versus bisoprolol for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation.
Am J Cardiol 2003; 92: 1116-1119
65. Gronefeld GC, Hohnloser SH
Beta-blocker therapy in atrial fibrillation.
Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26: 1607-1612
66. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al.
A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension.
Am J Med 2003; 115: 41-46

67. L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF, et al.
Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation.
J Am Coll Cardiol 2004; 44: 159-164
68. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, et al.
Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials.
Circulation 2003; 107: 2926-2931
69. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al.
Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study.
Circulation 2002; 106: 331-336
70. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al.
Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT).
Am Heart J 2005; 149: 548-57
71. Alpert JS, Petersen P, Godtfredsen J
Atrial fibrillation: natural history, complications, and management.
Annu Rev Med 1988; 39: 41-52
72. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, et al.
Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease.
Am J Cardiol 1996; 77: 96-98
73. Kerr CR
Atrial fibrillation: the next frontier.
Pacing Clin Electrophysiol 1994; 17: 1203-1207

74. Falk RH.
Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies.
Am J Cardiol 1998; 82 (8A): 10N-17N
75. Spach MS, Dolber PC, Heidlage JF.
Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle. A model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation.
Circ Res 1988; 62: 811-832
76. Haissaguerre M, Marcus FI, Fischer B, et al.
Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanism of atrial fibrillation : report of three cases.
J Cardiovasc Electrophysiol 1994; 5: 743-751.
77. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al.
A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation.
Circulation 1997; 95: 572-576
78. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al.
Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins.
N Engl J Med 1998; 339: 659-666
79. Coumel P.
Paroxysmal atrial fibrillation: role of autonomic nervous system.
Arch Mal Coer Vaiss 1994; 87: 55-62
80. Coumel P.
Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias.
J Cardiovasc Electrophysiol 1996; 7: 999-1007

81. Doshi RN, Wu TJ, Yashima M, et al.
Relation between ligament of Marshall and adrenergic atrial tachyarrhythmia.
Circulation 1999; 100: 876-883
82. Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W, et al.
Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation.
Circulation 2000; 101: 1185-1191
83. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al.
Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study.
JAMA 1994; 271: 840- 844
84. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al.
Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation : the Framingham Study.
N Engl J Med 1982; 306: 1018- 1022
85. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al.
Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults.
Circulation 1997; 96: 2455-2461
86. Peters NS, Schilling RJ, Kanagaratnam P, Markides V.
Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure.
Lancet 2002; 359: 593-603
87. Levy S, Maarek M, Coumel P,
Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study.
Circulation 1999; 99: 3028-3035
88. Bosch RF, Nattel S
Cellular electrophysiology of atrial fibrillation.
Cardiovasc Res 2002; 54: 259-269

89. Ausma J, Borgers M
Dedifferentiation of atrial cardiomyocytes: from in vivo to in vitro.
Cardiovasc 2002; 55: 9-12
90. Nattel S
New ideas about atrial fibrillation 50 years on.
Nature 2002; 415: 219-226
91. Schulz R, Heusch G
AT1-receptor blockade in experimental myocardial ischemia/reperfusion.
Clinical Nephrology 2003; 60: S67-S74
92. Sonoyama K, Igawa O, Miake J, et al.
Effects of angiotensin II on the action potential durations of atrial myocytes in hypertensive rats.
Hypertens Res 2005; 28: 173-179
93. Chen YJ, Chen YC, Tai CT, et al.
Angiotensin II and angiotensin II receptor blocker modulate the arrhythmogenic activity of pulmonary veins [In Process Citation]
Br J Pharmacol 2006; 147: 12-22
94. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, et al.
Angiotensin II antagonist prevents electrical remodelling in atrial fibrillation.
Circulation 2000; 101: 2612-2617
95. Tsang TS, Petty GW, Barnes ME, et al.
The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades.
J Am Coll Cardiol 2003; 42: 93-100

96. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al.
Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study.
Eur Heart J 2003; 24: 2090-2098
97. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al.
Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study.
Circulation 2002; 106: 331-336
98. Krahn AD, Yee R, Klein GJ, et al.
Inappropriate sinus tachycardia: evaluation and therapy.
J Cardiovasc Electrophysiol 1995; 6: 1124-1128
99. Lee RJ, Shinbane JS
Inappropriate sinus tachycardia. Diagnosis and treatment.
Cardiol Clin 1997; 15: 599-605
100. Manolio TA, Furberg CD, Rautaharju PM, et al.
Cardiac arrhythmias on 24-h ambulatory electrocardiography in older women and men: the Cardiovascular Health Study.
J Am Coll Cardiol 1994; 23: 916-925
101. Morillo CA, Klein GJ, Thakur RK, et al.
Mechanism of 'inappropriate' sinus tachycardia. Role of sympathovagal balance.
Circulation 1994; 90: 873-877
102. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al.
Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study.
JAMA 1994; 271: 840-844

103. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D.
Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates.

Am J Cardiol 1998; 82: 2N.

104. Suttorp MJ, Kingma JH, Koomen, EM, et al.
Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function.

Am J Cardiol 1993; 71: 710-713

105. Humphries KH, Kerr CR, Conolly SJ et al.
New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment and outcome.

Circulation 2001; 103: 2365-2370

106. Davidson E, Weinberger I, Rotenberg Z, et al.
Atrial Fibrillation. Cause and time of onset.

Arch Intern Med 1989; 149: 457-459

107. Huang DT, Monahan KM, Zimetbaum P, Papageorgiou P, Epstein LM, Josephson ME.
Hybrid pharmacologic and ablative therapy: A novel and effective approach for the management of atrial fibrillation.

J Cardiovasc Electrophysiol 1998; 9: 462-469

108. Stabile G, De Simone A, Turco P, La Rocca V, Nocerino P, Astarita C, et al.
Response to flecainide infusion predicts long-term success of hybrid pharmacologic and ablation therapy in patients with atrial fibrillation.

J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1639-1644

109. Tai CT, Chiang CE, Lee SH, Chen YJ, Yu WC, Feng AN, Ding YA, Chang MS, Chen SA.
Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone: Electrophysiologic characteristics, radiofrequency catheter ablation, and risk prediction.
J Cardiovasc Elektrophysiol 1999; 10: 1180-1187
110. Reithmann C, Hoffmann E, Spitzlberger G, et al.
Catheter ablation of atrial flutter due to amiodarone therapy for paroxysmal atrial fibrillation.
Eur Heart J 2000; 21: 565-572
111. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, et al.
Effect of right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation: observations in four patient groups having type I atrial flutter with or without associated atrial fibrillation.
Circulation 1999; 99: 1441-1445
112. Schumacher B, Jung W, Lewalter T, et al.
Radiofrequency ablation of atrial flutter due to administration of class IC antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation.
Am J Cardiol 1999; 83: 710-713
113. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, et al.
Class IC antiarrhythmic drug induced atrial flutter : electrocardiographic and electrophysiological findings and their importance for long-term outcome after right atrial isthmus ablation.
Heart 2001; 85: 424- 429
114. Turco P, De Simone A, La Rocca V, et al.
Long-term results of hybrid therapy in patients with atrial fibrillation who develop atrial flutter during flecainide infusion.
Pacing Clin Electrophysiol 2005; 28 Suppl 1: S124-S1277

115. Bandini A, Golia P, Pantoli D, et al.
Atrial fibrillation recurrence after drug-induced typical atrial flutter ablation.
Ital Heart J 2005; 6: 584-590

116. Bielik H, Schrickel J, Shlevkov N, et al.
Pharmacological and ablative hybrid therapy of atrial fibrillation. Long-term effect
on quality of life and arrhythmia-related symptoms.
Z Kardiol 2005; 94: 564-569

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

118. Reithmann C, Dorwarth U, Dugas M, et al.
Risk factors for recurrence of atrial fibrillation in patients undergoing hybrid
therapy for antiarrhythmic drug-induced atrial flutter.
Eur Heart J 2003; 24: 1264-1272

11. Abkürzungen

COLE	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
D.m.	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogramm
HF	Hochfrequenz
HLP	Hyperlipoproteinämie
KHK	Koronare Herzkrankheit
max.	maximal
min.	minimal
Pat.	Patient /-in /-en
SR	Sinusrhythmus
STABWN	Standardabweichung
Vofla	Vorhofflattern
Vofli	Vorhofflimmern

12. Danksagung

Hiermit möchte ich mich vor allem bei Herrn Professor Andresen nicht nur für die Überlassung des Themas bedanken, sondern auch dafür, dass er die interventionelle Elektrophysiologie in unserer Klinik etabliert hat und damit die Möglichkeit gegeben hat, Kardiologie in ihrem gesamten Spektrum zu erlernen. Gleichzeitig danke ich Herrn Professor Andresen für die Motivation, die nötig war, neben der klinischen Tätigkeit diese Arbeit zu beginnen, fortzuführen und abzuschließen.

Ich danke Herrn Doktor Michael Wiedemann, der mir die Möglichkeit gab, interventionelle Elektrophysiologie in Theorie und Praxis kennenzulernen, zu verstehen und zu praktizieren. Danke für die freundschaftliche Zusammenarbeit und den Zeitaufwand, die kritischen Korrekturen und bereichernden Ratschläge zu dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Doktor Christoph Ehlers für die kollegiale und freundschaftliche Zusammenarbeit bei der Ergründung aller Höhen und Tiefen der Rhythmologie und die Tipps zur Statistik und Form dieser Arbeit.

Ich danke den Schwestern des Rhythmuszentrums für den Fleiß und die Geduld bei der Sammlung der Daten.

Und ich danke meinem Lebensgefährten Doktor Uwe Schuricht, der geduldig mit mir all die Schaffensphasen und – pausen durchlebte und sensibel dafür sorgte, dass Letztere nicht allzu lang anhielten. Ich danke ihm dafür, dass er durch seine unkonventionelle Kreativität, seinen enormen Fleiß und seinen konzentrierten Arbeitsstil Ansporn dafür ist, Unmögliches möglich zu machen.

Ich danke meiner Familie für all die Unterstützung auf meinem persönlichen Weg.

Und last but not least danke ich meiner Tochter Patricia für all die fröhlichen, glücklichen und ernsthaften, zweifelnden Momente zwischen Mutter und Tochter, die unser Leben so bunt und reich gemacht haben.

Ohne ihre uneingeschränkte Liebe wäre ich nicht dort, wo ich heute bin.

Ich bin stolz darauf, Mutter eines so lebenswerten Menschen sein zu dürfen.

13. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

14. Selbständigkeitserklärung

„Ich, Ellen Roll, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Langzeitbeobachtung von Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern nach Behandlung im Sinn des Hybrid-Modells: Bestimmung von Rezidivhäufigkeit und prädiktiver Faktoren selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

12.12.2008

Ellen Roll