

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des Vorhofflimmerns

Trotz intensiver rhythmologischer Forschung stellt Vorhofflimmern bis heute eine große klinische und damit wissenschaftliche Herausforderung dar.

Vorhofflimmern ist die häufigste Tachyarrhythmie. Mit einer Prävalenz von 0,4–0,9 % in der Erwachsenenbevölkerung sind in der Bundesrepublik Deutschland etwa 600 000 Menschen von Vorhofflimmern betroffen. Die Inzidenz dieser Herzrhythmusstörung steigt mit dem Alter, mit den meisten Formen kardialer und einigen Formen pulmonaler Erkrankungen sowie mit einer Vielzahl von metabolischen, toxischen, endokrinen oder genetischen Störungen.¹

Typische Symptome des Vorhofflimmerns sind Palpationen, Schwindelgefühl, Synkope, Dyspnoe, Angstgefühl oder Angina pectoris. Wegen der hohen Vorhoffrequenz von 350-600 Schlägen pro Minute sind im EKG keine P-Wellen, sondern lediglich niedrigamplitudige Flimmerwellen erkennbar. Der AV-Knoten wirkt als Frequenzfilter, so dass die Vorhofaktionen nur in unregelmäßigen Abständen auf den Ventrikel übergeleitet werden. Es resultiert das Bild einer absoluten Arrhythmie. Diese ist durch einen irregulären Pulsrhythmus charakterisiert. Zusätzlich ist auch die Pulsamplitude irregulär, da es als Folge der Frequenzschwankungen zu einer wechselnden diastolischen Ventrikelfüllung kommt.

Man unterscheidet 3 Formen von Vorhofflimmern:

- a) Paroxysmales Vorhofflimmern: Es ist stets spontan terminierend und dauert Minuten bis Stunden (maximal 24-48 Stunden).
- b) Persistierendes Vorhofflimmern: Es endet nicht spontan, lässt sich allerdings durch eine Kardioversion in einen Sinusrhythmus zurückführen.
- c) Permanentes Vorhofflimmern: Es ist chronisch und lässt sich nicht mehr in einen stabilen Sinusrhythmus überführen.

In Abhängigkeit von der Episodendauer neigt auch paroxysmales Vorhofflimmern dazu, persistierend oder permanent zu werden, selbst wenn keine strukturelle Herzerkrankung vorliegt.²

Als Komplikation kann es zur Bildung von Vorhofthromben kommen, da Vorhofflimmern hämodynamisch einen Vorhofstillstand bedeutet. Diese Thromben können vorwiegend in den

großen Kreislauf embolisieren. Die gefürchtetste Komplikation ist eine embolische zerebrale Ischämie. Eine andere schwere Komplikation, vor allem bei tachykardem Vorhofflimmern, ist die akute Linksherzinsuffizienz. Weitere Folgen sind arterielle Hypotension und Myokardischämie.

Vorhofflimmern ist mit einer signifikanten Morbidität verbunden und erhöht in jeder Altersgruppe die Mortalität.^{3,4} In unserer zunehmend älter werdenden Bevölkerungsstruktur ist mit einem Anstieg der Prävalenz von Vorhofflimmern in den nächsten Jahren zu rechnen. Nach Krankenhausstatistiken in den U.S.A. ist Vorhofflimmern für weit mehr Krankenhauseinweisungen und für längere stationäre Aufenthalte verantwortlich als jede andere Herzrhythmusstörung.^{5,6} Damit verbunden ist auch ein Anstieg der medizinischen Kosten, welcher einen exponentiellen Trend zeigt.⁷ Aufgrund der erhöhten Morbidität und Mortalität sowie der sozioökonomischen Zusammenhänge ist es wichtig, eine effektive Therapiestrategie zu entwickeln. Um dies zu ermöglichen stand in den letzten Jahren die Erforschung der pathophysiologischen Abläufe des Vorhofflimmerns im Vordergrund.

1.2 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Störungen der Erregungsbildung und der Erregungsleitung sowie ihre Kombination stellen die pathophysiologischen Grundlagen tachykarder Rhythmusstörungen dar. Im Fall des Vorhofflimmerns liegt im Vorhof eine Mikro-Reentry-Störung (= Wiedereintritt von Erregungen), also eine Erregungsleitungsstörung, vor. Eine ungeordnete, im Vorhof kreisende, Erregungsfront trifft immer wieder auf erregbares Gewebe. Dadurch kommt es zu einer unphysiologisch hohen Vorhofflimmerfrequenz von 350–600 Schlägen pro Minute. Der synzytiale Gewebeverband der Vorhofmyokardzellen garantiert eine allseitige Erregungsausbreitung im Vorhofmyokard und verhindert dadurch das Kreisen von Erregungswellen. Grundvoraussetzung für einen Reentry-Mechanismus ist demnach die Unterbrechung des synzytialen Gewebeverbandes, so dass zirkuläre Erregungswege entstehen, auf denen die Vorhoferregung zur kreisförmigen Ausbreitung gezwungen ist. Auf der Grundlage dieses Konzeptes konnte mittels einer strukturellen Unterbrechung des Gewebeverbandes erstmals das Kreisen einer Erregungswelle im Vorhofmyokard nachgewiesen werden.⁸ Durch atriale Mappinguntersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass Störungen der Erregungsausbreitung auch durch inhomogene elektrophysiologische

Eigenschaften des Vorhofmyokards bedingt sein können.⁹ Kreisende Erregungen können durch erhöhte Leitungsgeschwindigkeiten v oder verkürzte Refraktärzeiten T_R entstehen. Vorhofflimmern verkürzt die atriale effektive Refraktärzeit (AERZ) und prädisponiert zu weiteren Vorhofflimmerepisoden („atriales elektrisches Remodeling“).¹⁰ Somit unterhält sich Vorhofflimmern, je länger es besteht, selbst. Dies beruht zumindest teilweise auf Tachykardie-induzierter intrazellulärer Kalziumüberladung. Mehrere Studien konnten zeigen, dass Kalzium-Kanal-Blocker wie Verapamil zu einer Reduzierung des atrialen Remodelings führen. Verapamil vermindert die durch das Vorhofflimmern induzierte Verkürzung der atrialen Refraktärzeit und kann dadurch nach erfolgreicher Konversion in den Sinusrhythmus die Rückkehr des Vorhofflimmerns verhindern.¹¹⁻¹⁶ Andere Studien zeigen hingegen keine Wirksamkeit von Verapamil.^{17,18}

Auch Extrasystolen spielen bei der Entstehung von kreisenden Erregungen eine wichtige Rolle. Bei Extrasystolen treten Herzschläge außerhalb des regulären Grundrhythmus auf, die ihren Ursprung nicht im Sinusknoten haben. Solch ein ektopter Reiz ist zum Zeitpunkt der vollen Erregung, also während der absoluten Refraktärzeit, wirkungslos. Während der relativen Refraktärzeit ist das Erregungsleitungssystem jedoch sehr vulnerabel, da schon ein Teil der Fasern erregbar ist. Es kann die Erregung aufnehmen und als Aktionspotential mit Verzögerung an die anderen, inzwischen auch wieder erregbaren Fasern weitergeben. Dieser Zeitraum wird auch als vulnerable Periode bezeichnet. Damit ist ein Circulus vitiosus entstanden, der die normale Synchronisation der Erregungsausbreitung aufhebt.

1.3 Therapie des Vorhofflimmerns

1.3.1 Kausale Therapie der Grundkrankheit

Eine Kausaltherapie kann die Inzidenz von Vorhofflimmern senken. Dies kann sowohl durch komplette Revaskularisierung einer koronaren Herzerkrankung als auch durch adäquate Herzinsuffizienztherapie, z. B. mittels ACE-Hemmern, erfolgen.¹⁹

1.3.2 Die Kardioversion

Die wichtigste und effektivste Methode zur Konversion des Vorhofflimmerns ist die elektrische, transthorakale Kardioversion. Diese Methode wurde bereits 1963 von Lown et al. beschrieben.²⁰ Hier erfolgt mittels eines synchronisierten Gleichstromschocks eine elektrische Durchbrechung der supraventrikulären Tachyarrhythmie. Dabei wird eine Energiemenge von 10-400 Wattsekunden (Joule) in etwa 2 Millisekunden über die angelegten Elektroden abgegeben. Es fließen Ströme von 20-40 Ampere bei Spannungen von 100-360 Volt. Der dafür eingesetzte Gleichstromdefibrillator enthält neben Netzteil, Kondensator, Spule, Ladekontrolle und den großflächigen Brustkorbelektroden einen EKG-Verstärker mit Kathodenstrahloszillograph zur EKG-Beobachtung und den Trigger zur Auslösung des Impulses durch das EKG. Im Gegensatz zur Defibrillation wird auf die elektrische Eigenaktion des Patienten Rücksicht genommen, um kein Kammerflimmern zu induzieren. Die Kondensatorentladung ist R-Zacken getriggert: Sie erfolgt ca. 20 Millisekunden nach Erkennung der R-Zacke, das heißt deutlich vor der vulnerablen Phase.

Durch die gleichzeitige komplette Depolarisation des gesamten Myokards wird die Synchronisation der Refraktärzeiten aller Herzmuskelfasern erreicht. Dies ermöglicht dem Sinusknoten seine Schrittmacherfunktion zu übernehmen. Damit kann die Wiederherstellung eines regelmäßigen Herzrhythmus erfolgen. Die Kardioversion bietet den Vorteil einer schnellen und hocheffektiven Konversion in den Sinusrhythmus mit geringen Nebenwirkungen.

Äußerlich kann es, vor allem bei sehr hohen Energien, zu Hautverbrennungen kommen. Zur Prophylaxe von thrombembolischen Ereignissen wird bei Vorhofflimmern eine Antikoagulation 3 Wochen vor und 4-6 Wochen nach Kardioversion empfohlen. Bei kurz aufeinanderfolgenden Schocks mit hoher Energie kann es zu einer funktionellen und morphologischen Myokardschädigung kommen. Eine weitere Komplikation ist das Lungenödem, das sich in 2-3% der Fälle nach der Kardioversion entwickeln kann. Als Ursache hierfür kommt eine Disparität zwischen dem rechts- und dem linksventrikulären Schlagvolumen in Betracht. Eine Prophylaxe ist nicht möglich. Bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom (Bradykardie-Tachykardie-Syndrom) sowie bei Patienten mit langsamer Ventrikelfrequenz (Bradyarrhythmia absoluta) kann es zu kritischen Bradykardien nach der Kardioversion kommen. Bei Bedarf kann ein temporärer transvenöser Schrittmacher

eingesetzt werden. Eine sehr seltene Komplikation ist das Auftreten von Kammerflimmern nach der Kardioversion. Dies ist fast immer Folge eines schlechten Triggersignals (kleine R-Zacke oder hohe T-Welle). Die durch die Kardioversion verursachten Komplikationen treten relativ selten auf. Im Gegensatz dazu stehen die vielfältigen Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie mit oralen Antiarrhythmika. Daher sollte die schonende Methode der Kardioversion insbesondere bei Instabilität des Patienten (Hypotonie, Angina pectoris, Herzinsuffizienz) dem kritisch Kranken nicht vorenthalten werden.

1.3.3 Antiarrhythmische Therapie

Zur Rezidivprophylaxe werden vor allem Klasse I- bzw. Klasse III-Antiarrhythmika wie Chinidin, Disopyramid, Propafenon, Flecainid, Sotalol oder Amiodaron verwendet. Die Behandlung mit oralen Antiarrhythmika ist allerdings häufig ineffektiv, mit Nebenwirkungen assoziiert und es besteht die Gefahr von Proarrhythmien. Die Lebensqualität der Patienten wird durch häufige Rezidive eingeschränkt. Daher stehen in den letzten Jahren alternative Methoden zur Verhinderung des Wiederauftretens der Arrhythmie im Mittelpunkt des Interesses.

1.3.4 Begleitende Antikoagulation

Zur Verhinderung einer thrombembolischen Komplikation sollten alle Patienten mit Vorhofflimmern antikoaguliert werden. Dies geschieht in der Regel mit Phenprocoumonen, bei Patienten mit sehr niedrigem Risiko auch mittels Acetylsalicylsäure.

1.3.5 Alternative Methoden

Es gibt verschiedene neue Strategien zur Therapie des Vorhofflimmerns. Dabei spielt die Rhythmuskontrolle durch ablativ Verfahren eine wichtige Rolle. Anatomische und histologische Studien haben gezeigt, dass linksatriale Muskelfasern in die Pulmonalvenen hineinreichen. Diese Muskelfasern stellen möglicherweise das zugrundeliegende Substrat für die Entstehung hochfrequenter schneller, repetitiver Depolarisationen im Sinne einer Triggerarrhythmie für Vorhofflimmern dar.²¹⁻²⁵ Ein kurativer Therapieansatz liegt daher in

der Elimination dieser arrhythmogenen Trigger durch Radiofrequenz-Katheterablation. Als schwerwiegende Komplikation der Katheterablation innerhalb der Pulmonalvenen wurden Pulmonalvenenstenosen und –verschlüsse beschrieben.²³ Daher ist dieses Verfahren derzeit als experimentelles Therapieverfahren anzusehen, welches nur innerhalb kontrollierter Therapiestudien zur Anwendung kommen sollte.

Ein weiteres alternatives Therapieverfahren stellt das Konzept der präventiven Schrittmachertherapie dar. Ziel ist die Homogenisierung der atrialen Erregungsabläufe durch Überstimulation bzw. Elimination langer Kopplungsintervalle nach atrialen Extrasystolen. Patienten mit häufigen atrialen Extrasystolen, jedoch ohne eindeutig lokalisierbare Foki oder mit anderen Auslösemechanismen für Vorhofflimmern könnten von einer derartigen Stimulationstherapie profitieren.

Beide Verfahren bieten die Möglichkeit des Erhaltes eines Sinusrhythmus. Allerdings sind diese Verfahren im Gegensatz zur elektrischen Kardioversion invasiv und zum Teil mit hohen Rezidivraten und Nebenwirkungen verbunden. Daher sollte, bevor die Entscheidung zu einer solchen invasiven Maßnahme getroffen wird, der Versuch der Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus mittels elektrischer Kardioversion erfolgen. Sie stellt für den Patienten eine schnelle, schonende und effektive Methode dar.

1.4 Frührezidive von Vorhofflimmern nach Kardioversion: IRAF = „immediate recurrence of atrial fibrillation“

Allerdings ist in 7-26 % der Fälle^{26,27} innerhalb der ersten 10 Minuten nach erfolgreicher Kardioversion ein Frührezidiv („immediate recurrence of atrial fibrillation“ = IRAF) zu beobachten. Damit wird der Patient trotz initial erfolgreicher Kardioversion wieder in den Ausgangszustand versetzt. Als Ursache für die Entstehung von Frührezidiven kommen verschiedene Mechanismen in Betracht. Es ist bekannt, dass IRAF teilweise durch die, durch das Vorhofflimmern verursachte, Verkürzung der atrialen Refraktärzeit bedingt ist.^{10,15,28} Eine weitere mögliche Einflussgröße für das Wiederauftreten von Vorhofflimmern ist die Häufigkeit von Vorhofextrasystolen nach der Kardioversion.²⁹

Gegenwärtig existieren keine eindeutigen Therapiestrategien zur Behandlung von IRAF und weitere Kardioversionsversuche werden bei diesen Patienten in der Regel unterlassen.

Zur Wiederherstellung und Aufrechterhaltung eines Sinusrhythmus ist es wichtig, eine geeignete Therapiestrategie zur Behandlung von Vorhofflimmer-Frührezidiven zu entwickeln. Die pathologischen Veränderungen der atrialen Elektrophysiologie sind nach erfolgreicher Kardioversion im Frühstadium reversibel.^{28,30,31} Je länger der Sinusrhythmus anhält, desto höher sind die Chancen, dass eine Rückkehr in den physiologischen Zustand erfolgt. Deshalb ist es wichtig, den Sinusrhythmus ohne Unterbrechung nach erfolgter Kardioversion aufrecht zu erhalten.

Bis heute ist immer noch unklar, welche klinische Relevanz die Behandlung mit Antiarrhythmika bei Patienten mit Frührezidiven nach initial erfolgreicher elektrischer transthorakaler Kardioversion hat. Zur Behandlung kommen hierfür unter anderem die Antiarrhythmika Amiodaron und Verapamil in Betracht. Beide Substanzen werden in der Klinik, vor allem als orale Antiarrhythmika, eingesetzt. Der Wirkungsmechanismus ist unterschiedlich. Der Vergleich zwischen der Wirksamkeit der intravenösen Gabe des Kalziumkanalblockers (KKB) Verapamil und dem Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron nach dem Eintreten von 2 Frührezidiven nach Kardioversion ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Zu beiden Substanzen existieren teilweise sehr unterschiedliche Ergebnisse. Eine vergleichende statistische Untersuchung darüber, ob die Wirksamkeit bei beiden Medikamenten gleich ist oder ob signifikante Abweichungen es rechtfertigen, den Einsatz eines Medikamentes zu empfehlen, wurde bisher noch nicht durchgeführt.

1.5 Studienziel

Das Ziel dieser prospektiven randomisierten Studie ist die Evaluation der Effektivität von intravenösem Amiodaron und Verapamil zur Behandlung von Vorhofflimmer-Frührezidiven nach initial erfolgreicher transthorakaler Kardioversion. Außerdem soll ihr Einfluss auf das Auftreten von Vorhofextrasystolen nach der Kardioversion untersucht werden. Damit soll die beste Therapiestrategie zur akuten Therapie von Vorhofflimmer-Frührezidiven identifiziert werden. Ein sekundäres Studienziel ist es, zu bestimmen, ob Patienten, die ein Frührezidiv hatten und nach medikamentöser Intervention im Sinusrhythmus entlassen wurden, ein höheres Risiko für ein Spätrezidiv haben als Patienten ohne IRAF.