

**Paroxysmales Vorhofflimmern bei Schrittmacherpatienten:
Einfluss präventiver Stimulationsalgorithmen auf das
Verteilungsmuster der Induktionsszenarien**

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

**Susanne Maria Kruse
aus Salzkotten**

2010

**Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn**

1. Gutachter: Prof. Dr. med. T. Lewalter

2. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Welz

Tag der Mündlichen Prüfung: 22.04.2010

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
des Universitätsklinikums Bonn**

Direktor: Prof. Dr. med. G. Nickenig

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	6
I Einleitung	
I.1 Epidemiologie	7
I.2 Definition	7
I.3 Pathophysiologie	9
I.4 Klinik und Komplikationen	10
I.5 Therapie	11
I.5.1 Elektrische Kardioversion	
I.5.2 Pharmakologische Therapie	
I.5.3 Antikoagulationstherapie	
I.5.4 Katheterablation von Vorhofflimmern	
I.5.5 Präventive Stimulation durch Schrittmacher bei Vorhofflimmern	
II Methodik	
II.1 Anwendungsbeobachtung: „Vorhofflimmerprävention durch individualisierte Schrittmacher-Programmierung („VIP““	18
II.1.1 Patienten	
II.1.2 Studienphasen	
II.1.3 Schrittmacheraggregat	
II.1.4 Patientenbegleitbogen	
II.2 Vorhof-Arrhythmie-Aufzeichnung	22
II.2.1 Arrhythmie-Histogramme	
II.2.2 Arrhythmiezähler	
II.2.3 Detailliertes Onset-Protokoll	
II.2.4 Fehlermöglichkeiten	

II.3 Präventionsalgorithmen	27
II.3.1 Klassifizierung von Vorhofereignissen	
II.3.2 Stimulationskonditionierung	
II.3.3 SVES-Unterdrückung	
II.3.4 Post-SVES-Adaption	
II.3.5 Nach-Belastungs-Adaption	
II.4 Statistische Methoden	32
III Ergebnisse	
III.1 Patientenkollektiv	33
III.2 Begleiterkrankungen	34
III.3 Schrittmacherindikation	36
III.4 Dauer der Studienphasen	37
III.5 Schrittmachereinstellungen	38
III.5.1 Modus/untere Grenzfrequenz	
III.5.2 Präventionsalgorithmen	
III.5.3 Anteil Vorhof-/Ventrikelstimulation	
III.6 Flimmertypen	42
III.7 Häufigkeit SVES	45
III.8 Vorhofflimmern	46
III.9 Induktionsszenarien	47
III.9.1 Gesamtkollektiv	
III.9.2 Triggerflimmerer	
III.9.3 Substratflimmerer	
III.10 Unterschiedliche Induktionsszenarien pro Patient	63
III.10.1 Gesamtkollektiv in Diagnostik- und Therapiephase	
III.10.2 Triggerflimmerer in der Diagnostik- und der Therapiephase	
III.10.3 Substratflimmerer in der Diagnostik- und der Therapiephase	
III.10.4 Abhängigkeit von den Präventionsalgorithmen	

IV Diskussion	
IV.1 Patientenkollektiv	71
IV.2 Schrittmacherindikation und Grundeinstellungen	75
IV.3 Flimmertypen und Vorhofflimmern	82
IV.4 Induktionsszenarien	84
IV.5 Varianz der Induktionsszenarien pro Patient	88
V Zusammenfassung	90
VI Literaturverzeichnis	92
VII Danksagung	104
VIII Lebenslauf	105

Abkürzungsverzeichnis

AF	atrial fibrillation
AV	atrioventriculär
CRT	cardiac resynchronization therapy
EKG	Elektrokardiogramm
g	Gramm
INR	International-Normalized-Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
NYHA	New York Heart Association
PAC	Premature atrial contraction (= SVES)
SM	Schrittmacher
SVES	supraventrikuläre Extrasystole
V	Volt
VIP	„Vorhofflimmerprävention durch individualisierte Schrittmacherprogrammierung“
vs.	versus

I EINLEITUNG

I.1 Epidemiologie

Beim Vorhofflimmern handelt es sich um die häufigste andauernde Rhythmusstörung des Herzens. Insgesamt ist es jedoch schwierig, die genaue Prävalenz oder Inzidenz des Vorhofflimmerns anzugeben, da es sich häufig um kurze oder sogar asymptomatische Episoden handelt. Ca. 4,5 Millionen Menschen leiden in der Europäischen Union an paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern (Go et al., 2001). In der Framingham-Studienpopulation wird die Inzidenz in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht folgendermaßen angegeben: In der Altersgruppe von 55 – 64 Jahre: Frauen 3,8 und Männer 6,2 Fälle pro 1000 Personen; in den nachfolgenden Altersgruppen zeigen sich steigende Inzidenzen; in der ältesten Subgruppe (85 – 94 Jahre) sind es bei den Frauen 62,8 und bei den Männern 75,9 Fälle pro 1000 Personen (Benjamin et al., 1994).

In der PAFAC-Studie wurden transtelefonisch übermittelte Elektrokardiogramme hinsichtlich der Häufigkeit des Vorhofflimmerns ausgewertet. Die Inzidenz betrug hier 3,3 %, wobei in 75,4 % der übertragenden Episoden keine begleitenden Symptome vorlagen (Fetsch et al., 1999). Es gibt zahlreiche Grunderkrankungen, die das Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern erhöhen. Auch hier liefert die Framingham-Studienpopulation ausführliche Daten. So sind neben Alter und Geschlecht auch der Diabetes mellitus, die linksventrikuläre Hypertrophie, der arterielle Hypertonus, die kongestive Herzinsuffizienz, die koronare Herzkrankheit und Klappenerkrankungen Risikofaktoren für Vorhofflimmern (Benjamin et al., 1994). Von großer Bedeutung ist auch die Größe des linken Vorhofs einzuschätzen. In einer retrospektiven Studie konnte der direkte Zusammenhang zwischen steigender Vorhofgröße und häufigerem Auftreten von Vorhofflimmern gezeigt werden (Tsang et al., 2001).

I.2 Definition

Beim Vorhofflimmern handelt es sich um eine Mikro-Reentry-Erregungsstörung, in der eine ungeordnete Erregungsfront so langsam in den Vorhöfen kreist, dass sie immer wieder auf erregbares Gewebe trifft.

Durch Vorhofflimmerfrequenzen von 350 – 600/Minute kommt es nicht zu einer hämodynamisch wirksamen Vorhofkontraktion.

Über den als Filter wirkenden AV-Knoten wird nur ein kleiner Teil der Vorhoferregung auf die Ventrikel in unregelmäßigen Abständen übergeleitet. Hierdurch entstehen aufgrund unterschiedlicher diastolischer Füllungsdauern wechselnde Schlagvolumina mit Schwankungen des Blutdrucks und Auftreten eines Pulsdefizits. Mit zunehmender Tachykardie sinkt das Herzzeitvolumen.

Im EKG sieht man typischerweise den Verlust von P-Wellen, Flimmerwellen zwischen den QRS-Komplexen und unterschiedliche RR-Abstände (Abbildungen 1 und 2).

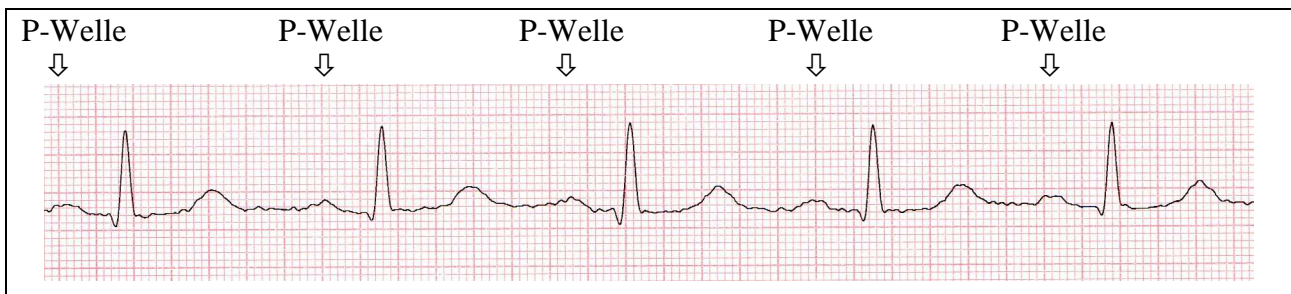


Abbildung 1: Beispiel-EKG Sinusrhythmus

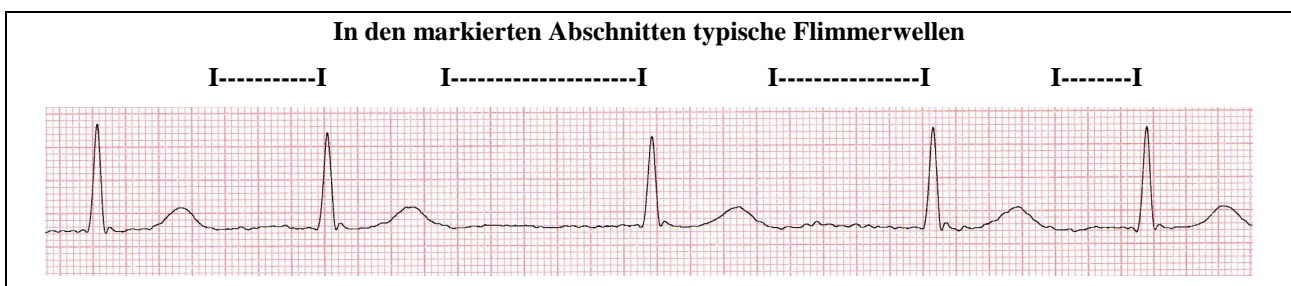


Abbildung 2: Beispiel-EKG Vorhofflimmern

Man unterscheidet akutes von chronischem Vorhofflimmern. Das chronische Vorhofflimmern wird in weitere drei Gruppen eingeteilt: paroxysmal, persistent und permanent (Gallagher und Camm, 1997).

Paroxysmales Vorhofflimmern meint, dass die Rhythmusstörung spontan sistiert, es jedoch zu einem ständigen Wechsel zwischen Vorhofflimmern und Sinusrhythmus kommen kann.

Bei persistierendem Vorhofflimmern dauert die Rhythmusstörung mindestens 48 Stunden an oder wird aktiv (medikamentös oder elektrisch) kardiovertiert.

Wenn sich das Vorhofflimmern nicht kardiovertieren lässt oder kein weiterer Kardioversionsversuch mehr geplant ist, dann spricht man von permanentem Vorhofflimmern.

Man unterscheidet beim paroxysmalen Vorhofflimmern einen vagotonen von einem sympathikotonen Typ. Bei vagoton bedingter Rhythmusstörung sinkt die Herzfrequenz vor Beginn des Vorhofflimmerns ab (z. B. nachts oder in Ruhe). Beim sympathikotonen Typ wird das Vorhofflimmern durch eine Steigerung der Herzfrequenz (z. B. unter Belastung oder Stress) induziert.

I.3 Pathophysiologie

Seit dem Einzug der molekularbiologischen Forschung in der Kardiologie wurden unterschiedliche molekulare und elektrophysiologische Veränderungen im Rahmen des Vorhofflimmerns dokumentiert. Diese werden auch als „atriales Remodeling“ bezeichnet.

Insbesondere die hohen Vorhoffrequenzen während des Vorhofflimmerns begünstigen das atriale Remodeling. Neben einer Verkürzung des Aktionspotentials kommt es zur Abnahme der Refraktärzeit des Myokards (Nattel, 1999). Erstmals konnte in einer Studie von Wijffels et al. 1995 gezeigt werden, dass sich bei Vorhofflimmern die atriale Refraktärzeit verkürzt und sich über diese Mechanismen das Vorhofflimmern selbst unterhält. Es wurde der Satz: „Atrial fibrillation begets atrial fibrillation“ geprägt (Wijffels et al., 1995).

Diese signifikante Verkürzung der Refraktärzeit führt ebenfalls zu einer Verkürzung der Wellenlänge der funktionellen Reentrykreise (Produkt aus Refraktärzeit und Leitungsgeschwindigkeit), wodurch bei gleichzeitigem Auftreten von Reentrykreisen im Vorhof der Erhalt des Vorhofflimmerns begünstigt wird (Gaspo et al., 1997).

Ein weiterer Bestandteil des Remodelings ist die zunehmende Varianz der Refraktärzeiten der Vorhöfe mit der Dauer des Vorhofflimmerns. Dies führt zu einer erhöhten Empfindlichkeit des Myokards gegen Vorhofflimmern (Fareh et al., 1998).

Interessanterweise sind bei kardialen Erkrankungen, die zu einer Volumen- oder Druckbelastung des Vorhofs führen (z. B. Mitralsuffizienz, Herzinsuffizienz), welche ebenfalls das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen, nicht die tachykardieinduzierten elektrophysiologischen Veränderungen des atrialen Remodelings nachzuweisen (Li et al., 1999).

Verantwortlich für das atriale Remodeling scheint insbesondere ein verminderter Calciumeinstrom in die Zelle zu sein, zum einen reaktiv als Folge der hohen intrazellulären

Calciumkonzentration durch die Tachykardie, zum anderen wird die Expression von Calciumkanälen herunterreguliert (Bosch et al., 1999/van Wagoner et al., 1999).

Die Kaliumkanäle werden sehr unterschiedlich beeinflusst. Zum Teil kommt es zu einer gesteigerten Stromdichte, andere Kaliumkanäle werden jedoch weniger häufig exprimiert (Bosch et al., 1999/van Wagoner et al., 1997).

Des Weiteren wurden molekulargenetische Veränderungen der Gap Junctions festgestellt. So kommt es zu einer verminderten Produktion von sogenannten Connexinen, die Bausteine der Gap Junctions sind (van der Velden et al., 1998).

Insgesamt sind jedoch noch zahlreiche Untersuchungen notwendig, um den genauen Einfluss der Ionen und Ionenkanäle auf die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns zu klären.

Beim atrialen Remodeling scheint eine gewisse zeitliche Abhängigkeit zu bestehen, wobei insbesondere die frühen Veränderungen noch vollständig reversibel sind. Hierdurch wird die abnehmende Erfolgsrate der elektrischen Kardioversion bei länger bestehendem Vorhofflimmern erklärt (van Gelder et al., 1991).

I.4 Klinik und Komplikationen

Die klinische Symptomatik im Rahmen des Vorhofflimmerns ist sehr unterschiedlich. Sie wird insbesondere durch die Kammerfrequenz beeinflusst (Olsson et al., 1996). Patienten ohne kardiale Begleiterkrankung können auch höhere Ventrikelfrequenzen ohne Probleme tolerieren („Lone Atrial Fibrillation“). Bei zusätzlich vorliegenden kardialen Begleiterkrankungen bestimmen diese die Klinik, die aus Schwindel, Palpitationen, Angina pectoris, Synkopen, Dyspnoe bis hin zum Lungenödem bestehen können.

Das Herzzeitvolumen nimmt durch die fehlende Vorhofkontraktion um ca. 15 – 20 % ab (Lüderitz, 1998). Zusätzlich kommt es beim Vorhofflimmern zu einer Dilatation der Vorhöfe (Sanfilippo et al., 1990) mit begleitendem atrialen Druckerhöhung (Leistadt et al., 1993).

In den letzten Jahren entstand zur Frage der Therapie des Vorhofflimmerns eine Diskussion über die Vor- und Nachteile einer Frequenzkontrolle im Gegensatz zur Rhythmuskontrolle. Zur Entscheidung dieser Frage wird neben der Prognose insbesondere das Kriterium der Lebensqualität hinzugezogen. In der AFFIRM-Studie konnte gezeigt werden, dass zwischen den Therapiearmen der Frequenzkontrolle und Rhythmuskontrolle kein Unterschied in der Lebensqualität bestand

(Wyse et al., 2002). Ebenso ließ sich bestätigen, dass Patienten ohne wesentliche strukturelle Herzerkrankung nicht von einer Rhythmisierung profitieren (Van Gelder et al., 2002).

Roy et al. zeigten nun 2008, dass auch bei Patienten mit einer relevanten Herzinsuffizienz kein Vorteil hinsichtlich ihrer kardiovaskulären Mortalität durch eine Rhythmuskontrolle erreicht werden kann (Roy et al., 2008).

Vorhofflimmern geht mit einem hohen thrombembolischen Risiko einher. Dies steht in Zusammenhang mit der Bildung von Thromben im linken Vorhof bzw. Herzohr (Wolf et al., 1991). So ist bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern die Häufigkeit von cerebralen embolischen Ereignissen deutlich erhöht (ESPS-Studie, 1987). Es handelt sich bei dieser Rhythmusstörung um einen unabhängigen Risikofaktor für Schlaganfälle. Das Risiko für einen Schlaganfall unter Vorhofflimmern steigt mit dem Alter, so liegt das jährliche Risiko bei den 50- bis 59-Jährigen bei 1,5 % und bei den 80- bis 89-Jährigen bei 23,5 % (Wolf et al., 1991).

Chronisches Vorhofflimmern geht mit einer erhöhten Mortalitätsrate einher. In der Framingham-Studienpopulation konnte unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren (Alter, Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotin, KHK, Apoplex, Klappenerkrankung) ein Mortalitätsfaktor von 1,5 für Männer und 1,9 für Frauen erhoben werden (Benjamin et al., 1998).

I.5 Therapie

Insgesamt ist Vorhofflimmern eine Rhythmusstörung mit hoher Rezidivwahrscheinlichkeit. Bei ca. 20 % der Patienten tritt nach primär erfolgreicher Kardioversion nach wenigen Minuten, Sekunden oder nach nur einer Sinusaktion ein Rezidiv auf: „Early Recurrence of Atrial Fibrillation“ (Timmermans et al., 1998). Nach ca. vierwöchigem bestehendem Sinusrhythmus nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit deutlich ab (Van Gelder et al., 1999).

Hinsichtlich der Erfolgsquote, den Sinusrhythmus zu erhalten, unterscheiden sich die im weiteren Verlauf noch genauer beschriebenen Medikamente kaum. Die Auswahl sollte sich daher im Wesentlichen an der vorliegenden kardialen Grunderkrankung orientieren. Insbesondere unter Berücksichtigung der proarrhythmischen Effekte sollte ein Strategiewechsel auf eine rein frequenzstabilisierende Therapie überdacht werden. So wird ein bis zu 2,5-fach erhöhtes Risiko für den rhythmogenen Herztod unter antiarrhythmischer Therapie beschrieben (Flaker et al., 1992).

Adrenerg induziertes Vorhofflimmern spricht in der Regel gut auf Betablocker oder Sotalol an, während vagotone Flimmerepisoden eher auf Klasse-IC-Antiarrhythmika ansprechen (Sasabe et al., 1993/van den Berg et al., 1995).

I.5.1 Elektrische Kardioversion

Je kürzer die Dauer des Vorhofflimmerns ist, desto größer ist der Erfolg der Kardioversion (Van Gelder et al., 1991). Die elektrische Kardioversion ist bei besserem Erfolg und weniger Komplikationen der pharmakologischen Kardioversion vorzuziehen (Fuster et al., 2006). Mit den üblichen Geräten zur externen Kardioversion wird eine Konversion in den Sinusrhythmus in über 90 % der Fälle erreicht (Mittal et al., 2000).

I.5.2 Pharmakologische Therapie

Bei der medikamentösen Therapie des Vorhofflimmerns steht zu Beginn die Entscheidung zwischen Rhythmuskontrolle und Frequenzkontrolle. Zur Klärung dieser Frage tragen insbesondere die PIAF- und AFFIRM-Studie bei. In der PIAF-Studie wurde gezeigt, dass bzgl. der Symptome bei chronischem Vorhofflimmern in der Rhythmuskontrollgruppe kein Vorteil gegenüber der Frequenzkontrollgruppe besteht (Hohnloser et al., 2000). Dieses Ergebnis wurde in der AFFIRM-Studie mit weitaus größerem Patientenkollektiv bestätigt. Die Studienpopulation war sogar so groß, dass die Mortalität als separater Endpunkt beobachtet werden konnte. Es zeigte sich, dass die Rhythmuskontrolle keinen Überlebensvorteil brachte (Wyse et al., 2002).

Dopplersonographisch konnte gezeigt werden, dass durch eine Reduktion der Herzfrequenz unter 90/Minute kein weiterer Anstieg des Herzzeitvolumens erreicht werden konnte. Ein Abfall des Herzzeitvolumens fand sich ab einer mittleren Frequenz von 140/Minute (Rawles et al., 1990). Hieraus folgt, dass die mittlere Herzfrequenz kleiner 90/Minute und unter Belastung nicht mehr als 140/Minute betragen sollte.

Durch eine Beeinflussung der AV-Knoten-Überleitung erfolgt die Frequenzkontrolle des Vorhofflimmerns. Im Vordergrund steht die pharmakologische Therapie. Digitalisglykoside, Beta-blocker und Calciumantagonisten (Verapamil- und Diltiazemtyp) werden zur Frequenzkontrolle eingesetzt. Da Digitalisglykoside allein häufig keine ausreichende Senkung der Frequenz bringen, werden sie oft mit den anderen Präparaten kombiniert (Farshi et al., 1999).

Bei Therapieversagern wird jedoch auch eine Ablation des AV-Knotens mit begleitender Schrittmacherimplantation durchgeführt.

Digitalisglykoside und Calciumkanalblocker

Weder Digitalisglykoside noch Calciumkanalblocker haben bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern Einfluss auf die Spontankonversion in den Sinusrhythmus. Insbesondere für Digoxin wurde dies in einer placebokontrollierten Studie untersucht (The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation Trial Group, 1997). Ebenso ist Digitalis zur Rezidivprophylaxe nach Kardioversion unwirksam. Bewiesen ist jedoch die Frequenzreduktion um ca. 15 % in Vorhofflimmerepisoden durch Digoxin (Murgatroyd et al., 1999).

Natriumkanalblocker

Chinidin wird wegen der häufig beobachteten proarrhythmischen Effekte nicht mehr zum Kardioversionsversuch empfohlen (Coplen et al., 1990). Es handelt sich zwar bei diesem Klasse-IA-Medikament um ein gutes Präparat zur Rezidivprophylaxe. Aber auch unter dieser Indikation wurden vermehrt maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen beobachtet (Hohnloser et al., 1995). In der PAFAC-Studie wurde Chinidin in fester Kombination mit Verapamil eingesetzt. Hierunter kam es zu weniger malignen Nebenwirkungen (Fetsch et al., 2001).

In zahlreichen Studien wurde der Kardioversionserfolg durch Klasse-IC-Antiarrhythmika gezeigt. Hierbei sind insbesondere die Präparate Propafenon und Flecainid zu nennen (Bellandi et al., 1995/Capucci et al., 1992). Als Rezidivprophylaxe sind diese Präparate nur wenig effektiv. So sind nach 12 Monaten z. B. unter Flecainid nur noch 34 % im Sinusrhythmus (Zarembski et al., 1995).

Betablocker

Betablocker führen aufgrund ihres Wirkmechanismus an den Betarezeptoren zu einer verminderten AV-Überleitungsfrequenz und damit überwiegend zu einer Senkung der Ventrikelfrequenz und eher nicht zur Konversion in den Sinusrhythmus. Hierzu liegen jedoch keine kontrollierten Studien vor. Es besteht jedoch eine rezidivprophylaktische Wirkung bei den Betablockern. Für Metoprolol wurde dies in einer Studie gezeigt (Kühlkamp et al., 2000).

Sotalol

Beim Sotalol überwiegen die Klasse-III-Effekte im Gegensatz zu den Betablockern. Die sog. „Reverse Use Dependence“ sorgt dafür, dass bei hohen Frequenzen die Verlängerung des Aktionspotentials deutlich geringer ausgeprägt ist als bei niedrigen, so dass eine akute Kardio-

version nur in max. 25 % erfolgreich ist (Hohnloser et al., 1995). Über die betablockierenden Eigenschaften kommt es jedoch auch zu einer Verlangsamung der AV-Überleitungszeit.

Sotalol führt jedoch zu einer signifikanten Verringerung von Rezidiven nach Kardioversion (Juul-Moller et al., 1990). Allerdings kann es auch bei diesem Präparat zu malignen ventrikulären Rhythmusstörungen über eine QT-Zeit-Verlängerung kommen (Lehmann et al., 1996).

Amiodaron

Wegen der geringen proarrhythmischen Effekte von Amiodaron gilt dies als ein sicheres Antiarrhythmikum (Hohnloser et al., 1994). Bei oraler Aufsättigung kommt es nur selten zur Konversion in den Sinusrhythmus (Hohnloser et al., 2000). Unter rascher intravenöser Aufsättigung wurden jedoch deutlich bessere Kardioversionsraten gezeigt (Vardas et al., 2000).

Es handelt sich hierbei um das wirksamste Präparat zur Rezidivprophylaxe nach Kardioversion. In der CTAF-Studie wurde gezeigt, dass nach 16 Monaten nur 35 % der Patienten unter Amiodaron ein Rezidiv erlitten hatten. Erkauft wird sich dieser Effekt jedoch mit deutlich erhöhten Nebenwirkungsraten, die in 18 % der Fälle zum Therapieabbruch führten (Roy et al., 2000).

Neue Klasse-III-Antiarrhythmika

Als neues Klasse-III-Antiarrhythmikum wird Dronedaron ca. im Frühjahr 2009 in Deutschland zugelassen. Es handelt sich um ein Medikament mit einem ähnlichen Wirkungsmechanismus wie Amiodaron, jedoch ohne dem hohen Jodanteil, der für viele Nebenwirkungen des Amiodarons verantwortlich ist (Laughlin et al., 2008). Ob es bzgl. der rhythmuserhaltenden Therapie genauso wirksam ist wie Amiodaron ist noch unbekannt, da es bisher nur gegen Placebo getestet wurde. In dieser Studie wurde jedoch gezeigt, dass die Vorhofflimmerrezidivrate bei Patienten ohne relevante Herzinsuffizienz signifikant reduziert werden konnte (Singh et al., 2008).

I.5.3 Antikoagulationstherapie

Da Vorhofflimmern ein großer Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse ist, ist es sehr wichtig, nach entsprechender Risikoeinschätzung des einzelnen Patienten ggf. eine Antikoagulationstherapie durchzuführen (Wolf et al., 1991).

Um das Schlaganfallrisiko für den einzelnen Patienten mit Vorhofflimmern besser abschätzen zu können, wurde ein großes Patientenkollektiv mit Vorhofflimmern ohne Antikoagulationstherapie

beobachtet und mittels dem sogenannten CHADS2-Score (Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke (doppelt)) eingeteilt. Bei diesem werden für einen Schlaganfall in der Eigenanamnese 2 Punkte und je ein Punkt für Alter über 75 Jahre, Herzinsuffizienz, Hypertonie und Diabetes vergeben. Folgende Schlaganfallraten (%/Jahr) wurden festgestellt (van Walraven et al., 2003) (Tabelle 1):

CHADS2-Score	Schlaganfallrate %/Jahr
0	1,9
1	2,8
2	4,0
3	5,9
4	8,5
5	12,5
6	18,2

Tabelle 1: Schlaganfallrisiko von Vorhofflimmerpatienten ohne Antikoagulationstherapie entsprechend dem errechneten CHADS2-Score (je ein Punkt für Alter über 75 Jahre, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes und zwei Punkte für stattgehabten Schlaganfall in der Eigenanamnese)

In den „ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation“ werden nun folgende Empfehlungen bezüglich der antithrombotischen Therapie bei Vorhofflimmerpatienten gegeben. Voraussetzung hierzu ist die Unterteilung in moderate bzw. hohe Risikofaktoren (Tabelle 2):

Moderater Risikofaktor	Hoher Risikofaktor
Alter \geq 75 Jahre	Z. n. Schlaganfall, TIA oder Embolie
Hypertonie	Mitralstenose
Herzinsuffizienz	Kunstklappenersatz
LV-Ejektionsfraktion \leq 35 %	
Diabetes mellitus	

Tabelle 2: Schweregrad-Einteilung der Thrombembolie-Risikofaktoren entsprechend den „ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation“

Patienten ohne Risikofaktor erhalten Acetylsalicylsäure. Vorhofflimmerer mit einem Hochrisikofaktor oder mehr als einem moderaten Risikofaktor sollten mit Phenprocoumon bzw. Coumadin antikoaguliert werden. Beim Vorliegen von nur einem moderaten Risikofaktor sollte im Einzelfall entschieden werden, ob ASS oder Phenprocoumon gewählt wird (Fuster et al., 2006). Der optimale INR-Bereich liegt zwischen 2 und 3 (European Atrial Fibrillation Trial Study Group, 1995/Hylek et al., 2003).

I.5.4 Katheterablation von Vorhofflimmern

Das Ziel einer Katheterablation (Radiofrequenztherapie oder Kryotherapie) ist ein kurativer Therapieversuch, der einen stabilen Sinusrhythmus ohne antiarrhythmische Therapie erreichen will. Es wird hierbei die Triggerelimination von der Substratmodifikation unterschieden. Inzwischen ist die Ablation des Vorhofflimmerns zu einer Klasse-IIa-Empfehlung in den internationalen Empfehlungen zur Vorhofflimmertherapie avanciert.

Primäre Katheterablation

Bei der Triggerelimination werden die Pulmonalvenen isoliert, in denen die Ursprungsorte von Triggerereignissen, wie zum Beispiel supraventrikuläre Extrasystolen oder supraventrikuläre Tachykardien, zu finden sind. Hierbei kommt es jedoch noch in über 30 % der Fälle zu einem Rezidiv (Haïssaguerre et al., 2000).

Bei der Substratmodifikation soll durch die Anlage linearer Läsionen in beiden Vorhöfen die Ausbreitung der zahlreichen Aktivierungsfronten des Vorhofflimmerns unterbrochen werden. Nur bei absolut lückenloser Anlage dieser Läsionen ist eine Heilung des Vorhofflimmerns zu erreichen (Ernst et al., 2000).

Sekundäre Katheterablation

Durch Hochfrequenzstromapplikation werden die Leitungseigenschaften des AV-Knotens so verändert, dass entweder eine komplette Unterbrechung (Ablation) oder eine deutliche Verlangsamung (Modulation) erreicht wird.

Bei der AV-Knoten-Ablation ist die Implantation eines Schrittmachersystems zwingend erforderlich, um eine ausreichende Ventrikelfrequenz zu erreichen. Das Vorhofflimmern besteht dann chronisch weiter, weshalb eine dauerhafte Antikoagulation notwendig ist. Durch dieses

Verfahren wird eine signifikante Verbesserung der Symptome von hochfrequentem Vorhofflimmern und auch der Lebensqualität erreicht (Wood et al., 2000).

Durch die AV-Knoten-Modulation wird eine verzögerte Überleitung erreicht, wobei weiterhin eine unregelmäßige Ventrikelaktion besteht. Als Komplikation kann es natürlich auch bei diesem Verfahren zu einer vollständigen Ablation des AV-Knotens kommen. Leider wird bei diesem Verfahren nicht für alle Patienten eine dauerhafte Frequenzbremsung erreicht, so dass dem Ablationsverfahren Vorzug gegeben werden sollte (Morady et al., 1997).

I.5.5 Präventive Stimulation durch Schrittmacher bei Vorhofflimmern

1983 wurde erstmals gezeigt, dass vagal induziertes Vorhofflimmern durch einen Herzschrittmacher verhindert werden kann, indem die Grundfrequenz auf 90/Minute angehoben wird (Coumel et al., 1983).

Durch unterschiedlichste Stimulationsvarianten, zum Beispiel biatriale oder septale Stimulation, wird derzeit versucht, mit Hilfe von Schrittmachern das elektrophysiologische Substrat so zu verändern, dass Vorhofflimmern unterdrückt wird.

In zahlreichen Studien werden präventive Stimulationsmechanismen durch Schrittmacher untersucht, die die auslösenden Trigger, wie zum Beispiel atriale Extrasystolen oder Salven, verhindern sollen. Sollte daher eine Schrittmacherimplantationsindikation bei symptomatischer Bradykardie mit gleichzeitig vorhandenem intermittierendem Vorhofflimmern bestehen, so sollte nach aktuellen Empfehlungen ein Aggregat gewählt werden, in dem Präventionsmechanismen eingestellt werden können. Außerdem besteht der Vorteil, dass ein großer Diagnostikspeicher vorliegt, in dem ausführliche Daten über detektierte Arrhythmien und die Induktionsszenarien abgespeichert werden.

In dieser Arbeit wird ausführlich über die präventive Schrittmachertherapie bei Vorhofflimmern eingegangen. Als Grundlage dienen die Daten aus dem VIP-Register einschließlich der detaillierten Onset-Protokolle. Die unterschiedlichen Präventionsmechanismen werden genau erklärt.

Des Weiteren werden die Induktionsszenarien der Patienten aus der Diagnostikphase mit denen aus der Therapiephase (= Präventionsmechanismen aktiviert) verglichen. Zusätzlich wird beobachtet, wie sich diese Induktionsszenarien auf Trigger- und Substratpatienten verteilen und im Verlauf der beiden Beobachtungsphasen verändern

II Methodik

II.1 Anwendungsbeobachtung: „Vorhofflimmerprävention durch individualisierte Schrittmacherprogrammierung („VIP““

Grundlage dieser Dissertation sind die Daten, die in der Anwendungsbeobachtung „Vorhofflimmerprävention durch individualisierte Schrittmacher-Programmierung“ (= „VIP“) erhoben wurden. Es handelte sich hierbei um eine multizentrische Studie, deren Leiter Prof. Dr. med. B. Lüderitz der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn war.

Die Datenzentrale lag in der Firma Vitatron in Köln. Hier wurden alle erhobenen Daten der teilnehmenden Patienten einschließlich der Werte der einzelnen Schrittmacherkontrollen in das sogenannte „VIP-Register“ zusammengefügt, welches dann zur Auswertung für diese Dissertation zur Verfügung gestellt wurde.

In dieser Anwendungsbeobachtung wurde untersucht, ob durch eine für den einzelnen Patienten individuell zugeschnittene Programmierung der Präventionsalgorithmen des implantierten Schrittmachers eine Reduktion der Vorhofflimmerbelastung erreicht werden kann. Auf die einzelnen Präventionsalgorithmen wird im Kapitel II.3 näher eingegangen.

Die Patienten-Rekrutierungsphase erfolgte von Mai 2000 bis Dezember 2002.

II.1.1 Patienten

Für die Patienten lagen folgende Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in das „VIP-Register“ zugrunde:

Einschlusskriterien:

- Vorliegen von paroxysmalem Vorhofflimmern (mindestens eine EKG-Dokumentation einer Vorhofflimmerepisode)
- Bipolare atriale Sonde
- Vorhandensein eines Selection DDR-Schrittmacheraggregates (PreventAF, Selection 9000)

Ausschlusskriterien:

- Patienten unter 18 Jahren
- Instabile Angina pectoris, Zustand nach Myokardinfarkt vor weniger als drei Monaten
- NYHA IV
- Schwangerschaft
- Schwere allgemeine Infektion
- Geplanter oder Zustand nach (< 3 Monate) größerem chirurgischem Eingriff

Von den für diese Dissertation eingeschlossenen 194 Patienten wurden 140 weiter bearbeitet. Die übrigen schieden aus folgenden Gründen aus:

- Kein bzw. permanentes Vorhofflimmern während aller Studienphasen
- Im Schrittmacher gespeicherte Daten wurden nach einer Kontrolle nicht gelöscht, so dass keine Differenzierung der einzelnen Studienphasen erfolgen konnte.
- Unmöglichkeit der Auswertung der Onset-Protokolle wegen Farfield-Sensing, 2:1-Block oder Undersensing des Schrittmachers (s. u.)
- Unvollständige Teilnahme an den vorgeschriebenen Schrittmacherkontrollen
- Fehlende Patientenbegleitbögen

II.1.2 Studienphasen

Die teilnehmenden Patienten durchliefen während der Anwendungsbeobachtung mehrere Phasen, die im Folgenden näher erläutert werden:

Phase 1

Bei der Phase 1 handelte es sich um die sogenannte Einheilungsphase, welche mindestens sechs Wochen andauern sollte. Hiermit war die Zeit gemeint, in der insbesondere die Sonden nach Schrittmacherimplantation einheilen sollten. Phase 1 sollte mit einer ersten Schrittmacherkontrolle abgeschlossen werden.

Phase 2

Im Anschluss an die erste Schrittmacherkontrolle folgten drei Monate der konventionellen Therapie- und Diagnostikphase, das heißt, die vorhandenen Präventionsalgorithmen wurden nicht aktiviert. Sollten in dieser Zeit weniger als sechs Vorhofflimmerepisoden registriert worden sein,

dann durfte diese Phase um weitere drei Monate verlängert werden. Wichtig war, dass vor Beginn der nächsten Phase der Therapie-Speicher gelöscht wurde, um die erhobenen Daten eindeutig den unterschiedlichen Phasen zuordnen zu können.

Phase 3

Nach der zweiten Schrittmacherkontrolle wurden nun die Präventionsmechanismen angestellt, so dass es sich um die präventive Therapiephase handelte. Diese Phase wurde durch die Endprogrammierung abgeschlossen (Abbildung 3).

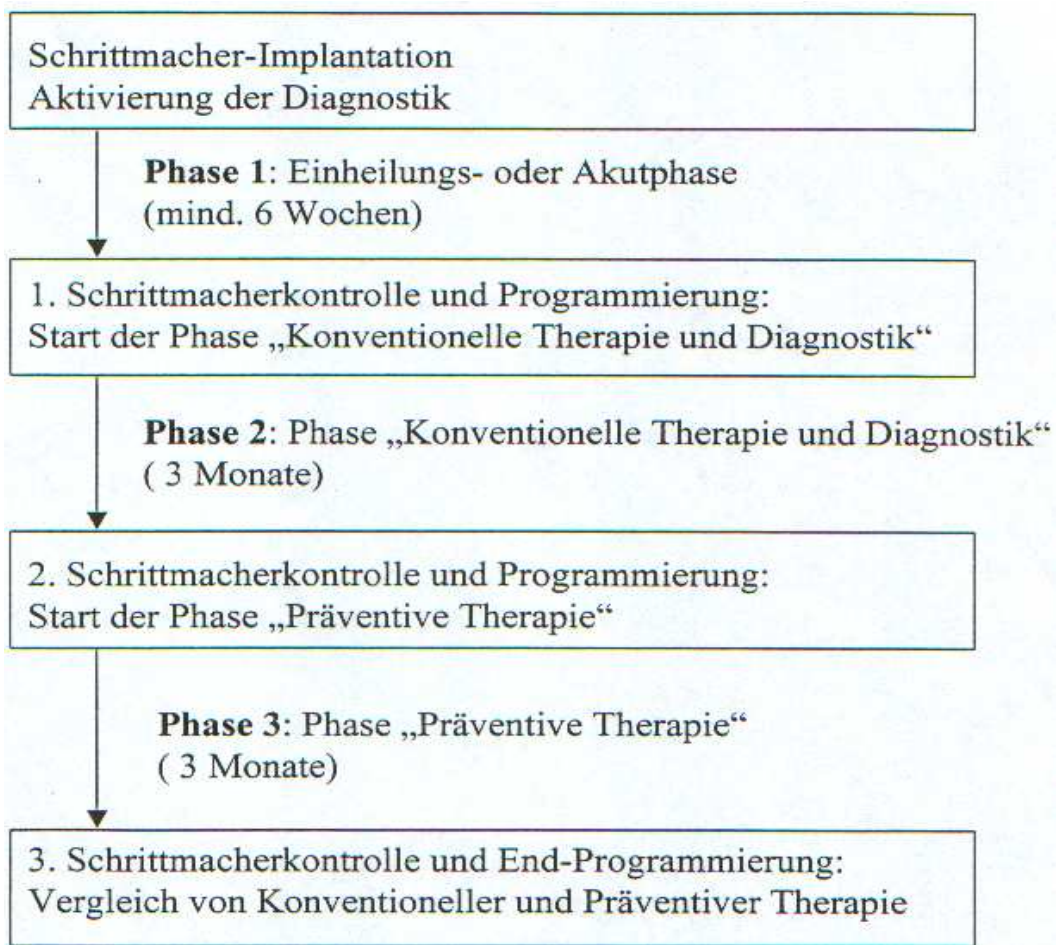


Abbildung 3: Design der „VIP-Anwendungsbeobachtung“

II.1.3 Schrittmacheraggregat

Schrittmacheraggregate werden anhand ihrer möglichen Stimulationsmodi durch einen internationalen Schrittmachercode klassifiziert (Tabelle 3):

1. Buchstabe	2. Buchstabe	3. Buchstabe	4. Buchstabe	5. Buchstabe
Ort der Stimulation	Ort der Wahrnehmung	Betriebsart	Programmierbarkeit	Antitachykarde Funktion
0 Keine	0 Keine	0 Keine	0 Keine	0 Keine
A Atrium	A Atrium	T Getriggert	P Einfachprogrammierbar	P Stimulation
V Ventrikel	V Ventrikel	I Inhibiert	M Multiprogrammierbar	S Defibrillation
D Doppelt (A+V)	D Doppelt (A+V)	D Doppelt (T+I)	C Telemetrie	D Doppelt (P+S)
			R Frequenzadaptation	

Tabelle 3: Internationaler Schrittmachercode

Für die „VIP-Anwendungsbeobachtung“ wurde entweder der „Prevent AF“ oder der „Selection 9000“ der Firma Vitatron als Schrittmacheraggregat gewählt. Es handelt sich jeweils um einen DDDRP-Stimulator, der atriale Arrhythmien speichert und vier Präventionsalgorithmen besitzt. Das Gerät ist 50,5 x 44 x 6,9 mm groß und wiegt 24,7 g. Das Gehäuse besteht aus Titan, wobei die Anschlüsse aus Polyurethan und Silikongummi bestehen.

Formal sind sowohl uni- als auch bipolare Sonden kompatibel. Einschlusskriterium war jedoch zumindest das Vorliegen einer bipolaren atrialen Sonde.

Energetisch betrieben wird der Schrittmacher mit einer 2,8 V Promeon Zeta Lithiumjodid-Batterie. Die maximale Betriebsdauer beträgt 8,2 Jahre bei 100 %iger Stimulation bei 60/Minute, 0,4 ms, 2,5 V, 500 Ohm und DDD-Modus.

II.1.4 Patientenbegleitbogen

Für alle teilnehmenden Patienten sollte bei jeder Schrittmacherkontrolle in den einzelnen Studienphasen ein Begleitbogen ausgefüllt werden.

Neben den Schrittmacherprogrammierungsdaten wurden auch folgende Informationen erfasst:

- Begleitsymptome des Patienten
- Begleiterkrankungen
- Schrittmacherimplantationsindikation

- EKG-Spezifitäten (Rhythmus, Schenkelblock)
- Begleitmedikation

Für diese Dissertation wurden jedoch nur die Daten der Begleiterkrankungen, Schrittmacherindikationen, Schrittmachermodus (DDD oder DDDR) und die untere Grenzfrequenz einbezogen.

Insbesondere die Informationen über Symptome und Begleitmedikation der Patienten waren nur sehr lückenhaft vorhanden, so dass hierauf im Weiteren kein Bezug genommen wird.

II.2 Vorhof-Arrhythmie-Aufzeichnung

Die für diese Anwendungsbeobachtung ausgewählten Schrittmacheraggregate der Firma Vitatron besitzen die Möglichkeit der ausführlichen Vorhof-Arrhythmie-Aufzeichnung. Neben einer Übersicht aller detektierten Arrhythmien in Arrhythmie-Histogramme, Arrhythmiezähler und Arrhythmietagebuch ist für diese Dissertation insbesondere die detaillierte Dokumentation der sogenannten Onset-Protokolle von Relevanz.

Die Arrhythmie-Aufzeichnung ist in den Zweikammermodi (DDD(R), DDI(R), VDD(R)) verfügbar. In Gegenwart des Magneten wird sie automatisch abgeschaltet.

II.2.1 Arrhythmie-Histogramme

In den Histogrammen werden Arrhythmien mit Frequenzen über der Arrhythmie-Erkennungs-Frequenz abgespeichert.

Histogramm Arrhythmie-Onset vs. Tageszeit

Hier werden der prozentuale Anteil und die Anzahl der Vorhofarrhythmien in Abhängigkeit von der Tageszeit abgebildet. Hierzu wurde der Tag in acht Abschnitte mit je drei Stunden aufgeteilt. Die hierbei gewonnenen Daten wurden für diese Arbeit jedoch nicht weiter verwendet.

Histogramm Arrhythmie-Dauer

Dieses Histogramm stellt die Dauer von Vorhofarrhythmien dar. Diese Dauer wird unterteilt in acht Gruppen, wobei die kürzeste zwanzig Sekunden und die längste mehr als fünf Tage dauert. Auch diese Informationen wurden im Weiteren nicht verarbeitet.

Histogramm SVES vor Arrhythmie-Onset

Hier wird die durchschnittliche Anzahl von SVES pro Minute in den letzten fünf Minuten vor dem Onset einer Vorhof-Arrhythmie dargestellt. Auch hierbei erfolgt eine Unterteilung in acht Klassen: weniger als zwei bis mehr als vierzehn SVES pro Minute. Diese Information dient im Weiteren zur Unterscheidung der sogenannten Trigger- und Substratflimmerer, die sich wie folgt definieren:

- Triggerflimmerer = Patienten mit einem prozentualen Anteil von **weniger als 70 %** der Vorhofflimmer-Onsets, in denen in den letzten fünf Minuten vor Vorhofflimmerbeginn zwei oder weniger SVES pro Minute detektiert wurden.
- Substratflimmerer = Patienten mit einem prozentualen Anteil von **mehr als 70 %** der Vorhofflimmer-Onsets, in denen in den letzten fünf Minuten vor Vorhofflimmerbeginn zwei oder weniger SVES pro Minute dokumentiert wurden.

II.2.2 Arrhythmiezähler

Im Arrhythmiezähler werden tabellarisch folgende Daten dargestellt:

- Anzahl aller Arrhythmien über der Erkennungs-Frequenz
- Anzahl der Arrhythmien pro Tag über der Erkennungs-Frequenz
- Gesamtzeitdauer Vorhoffrequenz über der Erkennungs-Frequenz
- Prozentuale Zeitdauer Vorhoffrequenz über der Erkennungs-Frequenz
- Anzahl aller Arrhythmien und Anzahl der Arrhythmien pro Tag bei fakultativ zusätzlich programmierter Erkennungs-Frequenz
- Anzahl aller SVES
- Anzahl SVES pro Stunde

Für diese Dissertation wurden die Informationen der Anzahl der SVES pro Stunde, Anzahl aller Arrhythmien über der Erkennungsfrequenz (entspricht der „Episodenhäufigkeit von Vorhofflimmern“) und der prozentualen Zeitdauer der Vorhoffrequenz über der Erkennungs-Frequenz (entspricht dem „AF-Burden“) verwertet.

II.2.3 Detailliertes Onset-Protokoll

Das detaillierte Onset-Protokoll ermöglicht durch ein Marker-EKG die Untersuchung der Auslöser einer Arrhythmie und der Arrhythmie selbst. Es werden maximal bis zu zwölf Onset-Szenarien gespeichert (die ersten drei und die letzten neun der jeweiligen Studienphase). In

diesen werden ca. die letzten 15 detektierten Aktionen vor Vorhofflimmerbeginn aufgezeichnet. Nach Abschluss der Diagnostikphase musste in der Schrittmacherkontrolle der Speicher des Aggregates geleert werden, damit in der Therapiephase wieder neue Onset-Protokolle gespeichert werden konnten.

Es wird außerdem ein Trend der SVES und der Herzfrequenz in den letzten fünf Minuten vor Arrhythmie-Beginn aufgezeichnet. Zusätzlich werden Datum, Zeit und Dauer der Rhythmusstörung angegeben.

Der Auswertung dieser detaillierten Onset-Protokolle wurde in dieser Dissertation unter Berücksichtigung der Studienphasen und des Flimmertyps (Substrat- versus Triggerflimmerer) besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

Anfänglich war geplant, die einzelnen Onsets durch ein Computerprogramm auswerten und klassifizieren zu lassen. Es zeigte sich jedoch, dass dies sehr fehlerbehaftet war, so dass sämtliche Onset-Protokolle „per Hand“ begutachtet werden mussten.

Bestandteil dieser Dissertation war es also, für jeden teilnehmenden Patienten insgesamt bis zu zwölf detaillierte Onset-Protokolle auszuwerten, und zwar sowohl für die Diagnostikphase als auch für die Therapiephase. Insgesamt wurden neun verschiedene Onset-Szenarien beobachtet:

1. „Sudden Onset“: Es kommt ohne spezielle Ereignisse in den letzten 15 Aktionen vor Onset zum Vorhofflimmern (Abbildung 4).

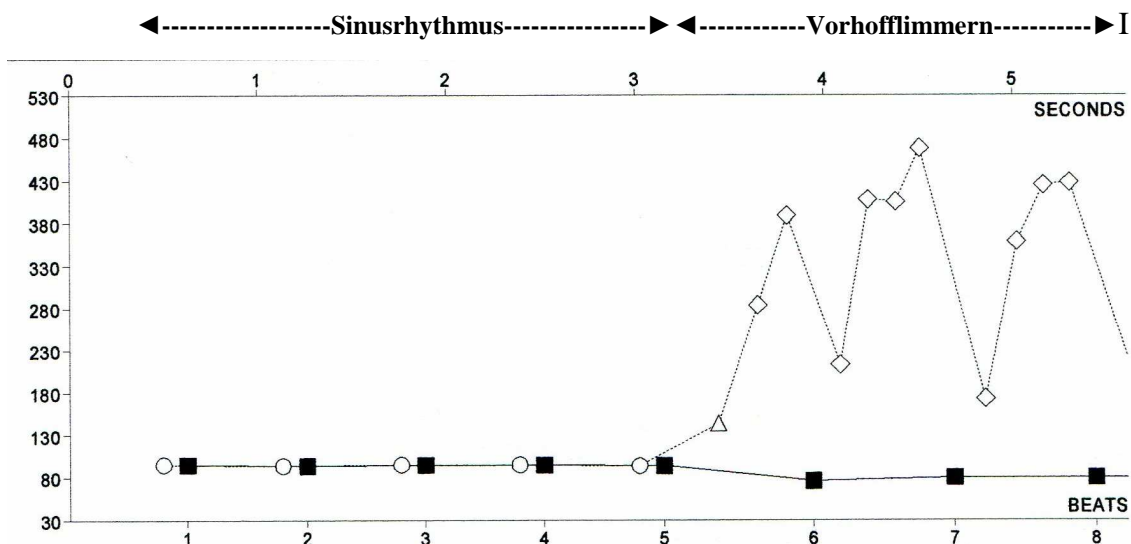


Abbildung 4: Beispiel eines detaillierten Onset-Protokolls mit einem „Sudden Onset“ als Induktionsszenarium für Vorhofflimmern

2. „Multiple PAC“: In der letzten Minute vor Vorhofflimmer-Onset sind mindestens zwei supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) detektiert worden.
3. „Post-PAC“: In den letzten 15 Aktionen vor Vorhofflimmer-Onset sind eine oder mehrere SVES mit kompensatorischer Pause aufgezeichnet worden.
4. „Short Run“: Es wurden eine oder mehrere supraventrikuläre Salven (mindestens drei SVES) vor Vorhofflimmerbeginn dokumentiert (Abbildung 5).

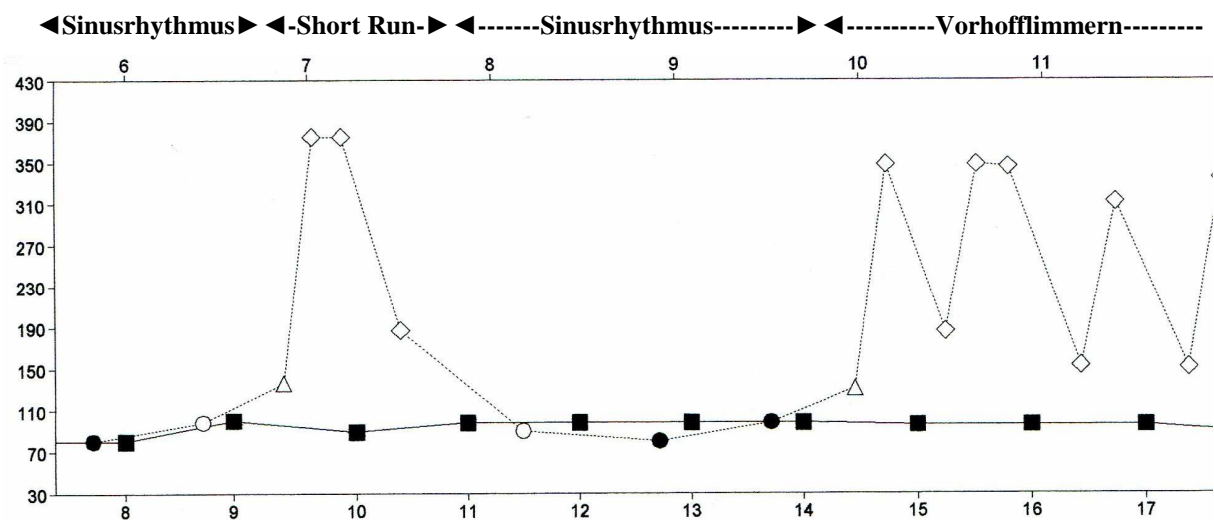


Abbildung 5: Beispiel eines detaillierten Onset-Protokolls mit einem „Short Run“ als Induktionsszenarium für Vorhofflimmern

5. „Bigemini“: Vor Arrhythmie-Onset wurden zwei SVES in Folge detektiert.
6. „Sudden Rate Drop“: In den letzten vier Aktionen vor Vorhofflimmerbeginn kommt es zu einem Frequenzabfall von mindestens 15 Schläge pro Minute.
7. „Sudden Rate Increase“: In den letzten vier Aktionen vor Vorhofflimmerbeginn kommt es zu einem Frequenzanstieg von mindestens 15 Schläge pro Minute.
8. „Bradykardie“: Die Herzfrequenz vor Onset beträgt weniger als 60 Schläge pro Minute.
9. „Brady-Tachy“: In den letzten 15 Aktionen vor Vorhofflimmerbeginn liegt eine Frequenzvariation von mehr als 30 Schläge pro Minute vor.

Insgesamt ist zu beachten, dass theoretisch mehrere Induktionsszenarien pro detailliertes Onset-Protokoll ausgewählt werden konnten. Nur ein „Sudden Onset“ schloss andere Kombinationen definitionsgemäß aus.

II.2.4 Fehlermöglichkeiten

Im Rahmen der Auswertung der detaillierten Onset-Protokolle fiel auf, dass eine gestörte Wahrnehmung des Schrittmachers dazu führte, dass fälschlicherweise atriale Tachykardien erkannt wurden. In diesen Fällen wurden die entsprechenden Onset-Szenarien nicht in der weiteren Datenanalyse berücksichtigt. Hierfür waren insbesondere folgende Mechanismen verantwortlich:

1. „Far Field Sensing“

„Far Field Sensing“ tritt bei einer relativ kurz eingestellten atrialen Blanking-Zeit oder bei zu sensitiv eingestellter Vorhofsonde auf. Bei der atrialen Blanking-Zeit handelt es sich um die Zeitspanne, in der nach einem detektierten bzw. stimulierten ventrikulären Ereignis das Sensing der Vorhofsonde unterdrückt wird.

Es wird beim „Far Field Sensing“ also ein aus dem Ventrikel stammendes Signal fälschlicherweise als Vorhofsignal detektiert und als SVES verarbeitet.

2. 2:1-Block

Beim 2:1-Block sorgt ein unzureichendes Sensing der Vorhofsonde dafür, dass beim Vorhofflimmern nicht jede Vorhofaktion detektiert wird, sondern nur jede zweite. Das heißt, vorhandenes Vorhofflimmern wird nicht als solches erkannt, sondern als Sinusrhythmus gewertet.

Jedes Mal, wenn dann doch einmal mehrere Flimmerwellen in Folge registriert werden, sieht der Schrittmacher einen neuen Vorhofflimmer-Onset, obwohl eigentlich kein Rhythmuswechsel stattgefunden hat. Es kommt somit zu einer falsch niedrigen Vorhofflimmer-Episodendauer und falsch hohen Episodenhäufigkeit.

3. „Undersensing“

Wurde die Wahrnehmungsschwelle der Vorhofsonde zu hoch gewählt, so konnten Vorhofaktionen (insbesondere die Flimmerwellen mit niedriger Amplitude) nicht mehr detektiert werden. Folglich wurden Vorhofflimmerepisoden gar nicht erst erkannt oder vorzeitig für beendet erklärt.

II.3 Präventionsalgorithmen

Die im Rahmen der Anwendungsbeobachtung implantierten Schrittmacher der Firma Vitatron mussten als Voraussetzung vier verschiedene Präventionsalgorithmen besitzen, die das Auftreten von Vorhofflimmern reduzieren sollten. Diese wurden nach Abschluss der Diagnostikphase aktiviert. Es musste wenigstens eine Prävention eingeschaltet werden, theoretisch konnten auch alle vier vorhandenen Algorithmen aktiviert werden.

II.3.1 Klassifizierung von Vorhofereignissen

Um diese Präventionsalgorithmen sinnvoll nutzen zu können, muss der Herzschrittmacher zwischen physiologischen und pathologischen Vorhofereignissen unterscheiden können. Dies macht er mit Hilfe des sogenannten physiologischen Bandes, welches rund um die physiologische Frequenz gebildet wird und sich an normale Schwankungen der Vorhoffrequenz anpasst.

Die obere Grenze des physiologischen Bandes entspricht der physiologischen Vorhoffrequenz plus 15 Schläge pro Minute. Ereignisse oberhalb dieses Bandes werden dann als atriale Tachykardie wahrgenommen, wobei ein einzelnes Ereignis definitionsgemäß supraventrikuläre Extrasystole (SVES) genannt wird und anhaltende Frequenzen oberhalb des physiologischen Bandes supraventrikuläre Tachykardien (Vorhofflimmern/Vorhofflattern) sind (Abbildung 6).

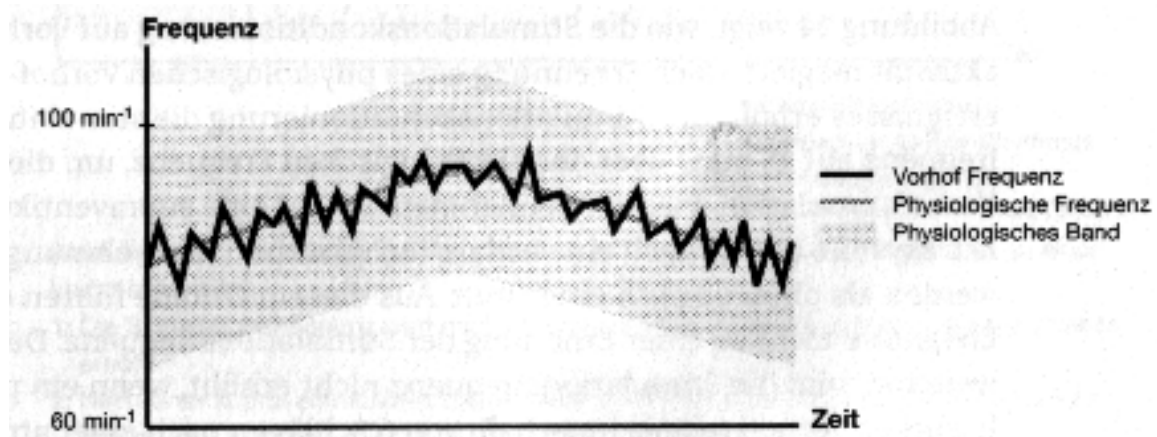


Abbildung 6: Erkennung einer supraventrikulären Tachykardie durch den Herzschrittmacher mittels Bildung eines physiologischen Bandes um die physiologische Frequenz

II.3.2 Stimulationskonditionierung

Mit Hilfe der Stimulationskonditionierung wird die Vorhof-Stimulations-Frequenz so an den Eigenrhythmus angepasst, dass der Vorhof zu mindestens 95 % stimuliert wird (siehe Abbildung 7). Hierdurch sollen stabile Reizleitungswege und Refraktärzeiten im Vorhof erreicht werden. Die obere Grenze dieser Vorhofstimulationsfrequenz wird mit der sogenannten maximalen AF-Therapie-Frequenz im Rahmen der Schrittmacherprogrammierung festgelegt.

1. Nach Erkennung eines physiologischen Vorhofereignisses wird die Stimulationsfrequenz um 15 Schläge pro Minute erhöht. Dann sinkt die Stimulationsfrequenz langsam ab, bis ein erneutes physiologisches Vorhofereignis erkannt wird oder die zuvor festgelegte untere Grenzfrequenz erreicht wird.
2. Atriale Eigenaktionen oberhalb des physiologischen Bandes werden nicht mit einer Erhöhung der Stimulationsfrequenz beantwortet.
3. Bei mehreren physiologischen Vorhofereignissen in rascher Folge ist die Zunahme der Stimulationsfrequenz auf zwei Schläge pro Minute begrenzt.

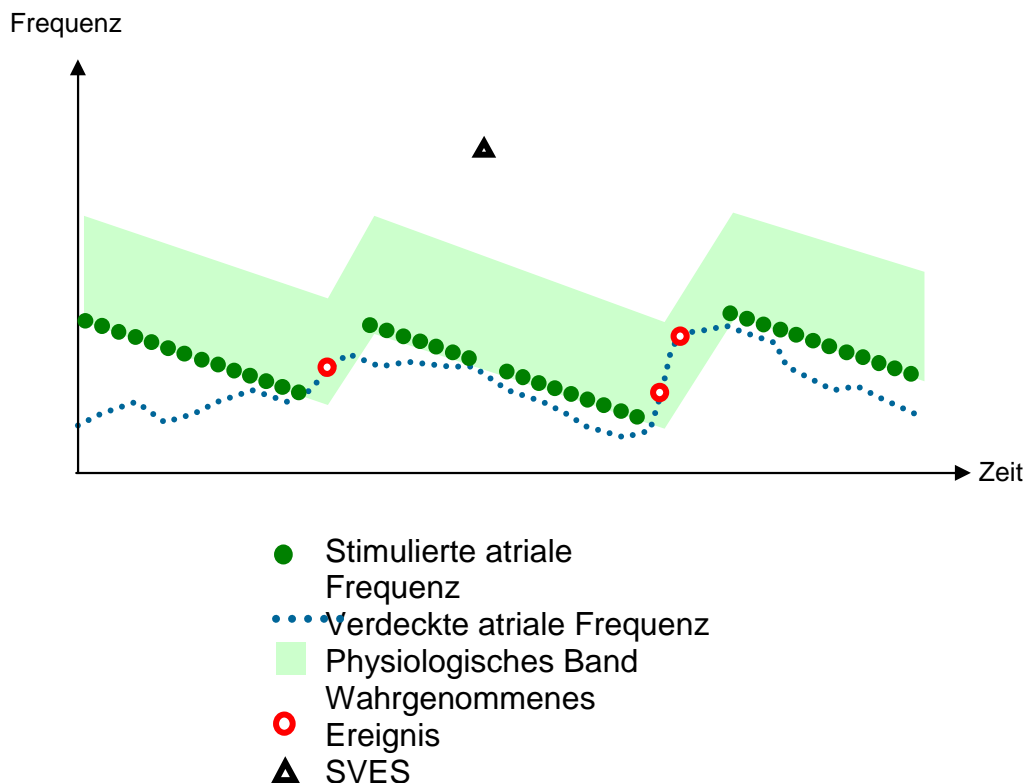


Abbildung 7: Schematische Darstellung des Vorhofflimmer-Präventionsmechanismus „Stimulationskonditionierung“

II.3.3 SVES-Unterdrückung

Nach Wahrnehmung einer SVES wird die Stimulationsfrequenz um 15 pro Minute erhöht. Es folgt anschließend eine Phase, in der die Frequenz stabil gehalten wird. Hierdurch soll das Auftreten von SVES verringert werden. Die Dauer der „stabilen Periode“ ist abhängig von der Frequenz. Je höher die Frequenz, desto kürzer ist die Dauer. SVES innerhalb der stabilen Phase führen nicht zu einer Frequenzanhebung. Am Ende der stabilen Phase sinkt die Stimulationsfrequenz langsam ab. Wenn ein Sinusrhythmus erkannt wird oder die untere Grenzfrequenz erreicht wird, endet die Stimulierung. Ebenso endet diese, wenn Vorhofflimmern erkannt wird (Abbildung 8).

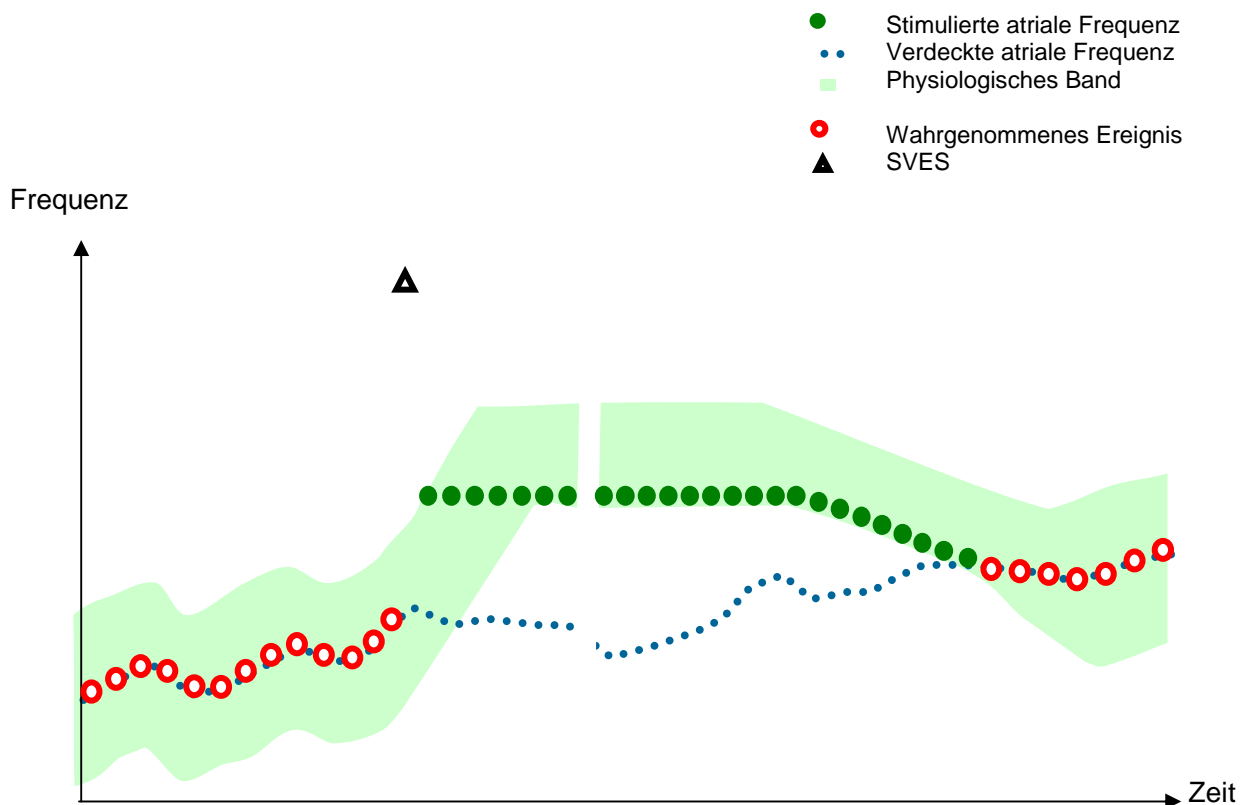


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Vorhofflimmer-Präventionsmechanismus „SVES-Unterdrückung“

II.3.4 Post-SVES-Adaption

Durch diesen Präventionsalgorithmus sollen Pausen nach SVES verhindert werden. Der erste Schlag nach einer atrialen Extrasystole erfolgt mit einer zwischen der physiologischen und Extrasystolenfrequenz gemittelten Auslösefrequenz. Der zweite Schlag nach einer SVES erfolgt mit der physiologischen Frequenz, anschließend erfolgt die Rückkehr zur Frequenz vor der SVES (Abbildung 9).

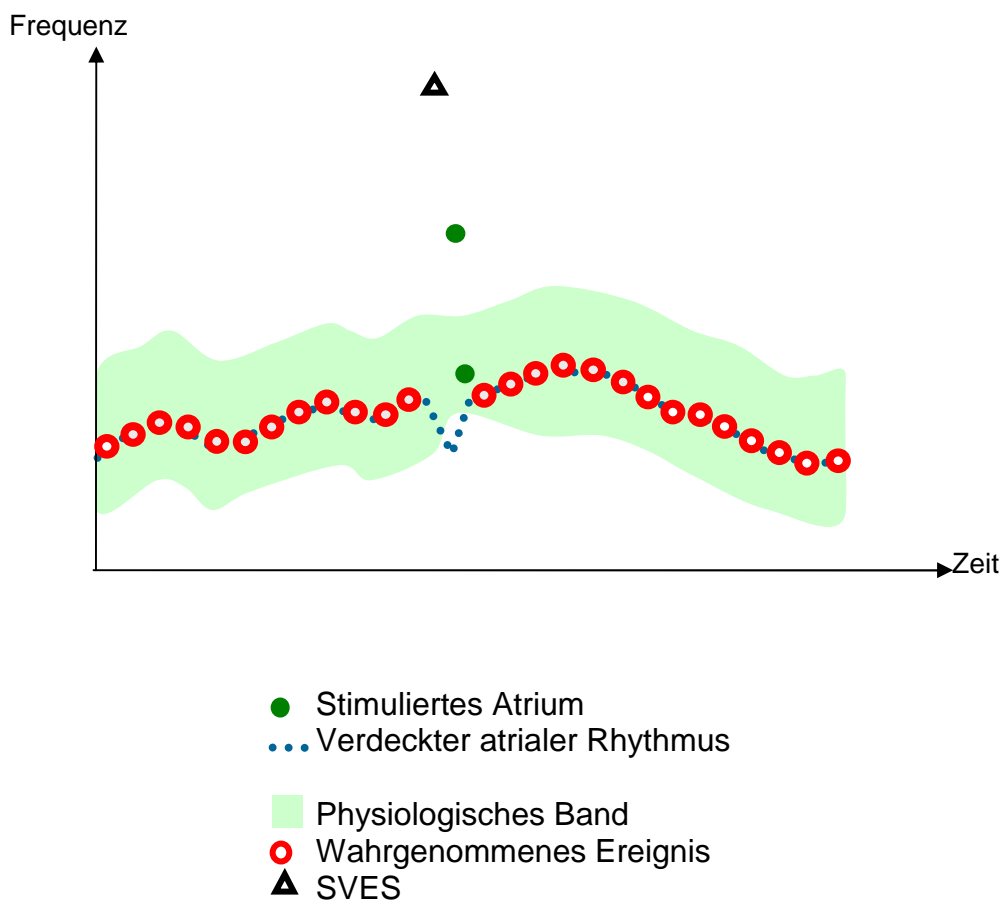


Abbildung 9: Schematische Darstellung des Vorhofflimmer-Präventionsmechanismus „Post-SVES-Adaption“

II.3.5 Nach-Belastungs-Adaption

Dieser Präventionsalgorithmus verhindert eine zu schnelle Frequenzabsenkung nach einer Belastungssituation. Er wird angepasst an Höhe und Dauer der vorausgehenden Belastung. Die Stimulationsfrequenz geht dann so lange zurück, bis entweder eine spontane Vorhofaktivität wahrgenommen wird oder die untere Grenzfrequenz erreicht wird (Abbildung 10).

- Bei einer kurzen und leichten Belastung erfolgt ein langsamer und begrenzter Anstieg der errechneten Nachbelastungsfrequenz.
- Bei einer länger andauernden leichten Belastung erfolgt ein langsamer Anstieg der errechneten Nachbelastungsfrequenz.
- Im Gegensatz dazu erfolgt bei intensiver Belastung ein schneller Anstieg der errechneten Nachbelastungsfrequenz.

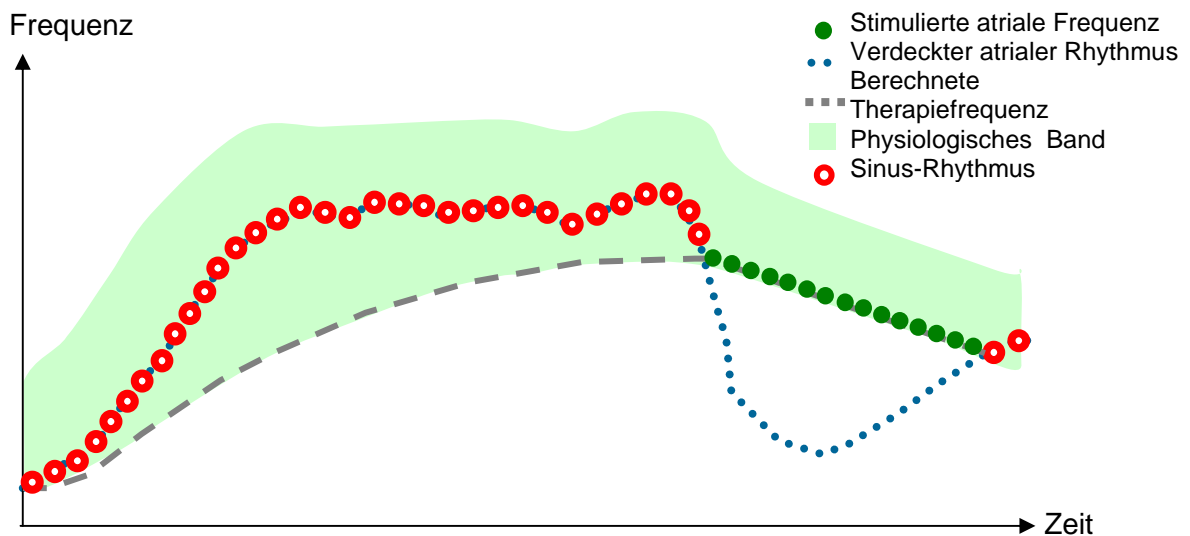


Abbildung 10: Schematische Darstellung des Vorhofflimmer-Präventionsmechanismus „Nach-Belastungs-Adaption“

II.4 Statistische Methoden

Initial wurden die erhobenen Daten in einer Datenbank im Microsoft-Programm Access eingefügt. Es handelte sich hierbei um die Informationen aus dem Patientenbegleitbogen, aus den Schrittmacherkontrollen und aus der Auswertung der detaillierten Onset-Protokolle.

Für die statistische Aufarbeitung der vorhandenen Datenmenge wurde die Access-Datenbank in SPSS für Windows in der 13. Version transferiert.

Für die Berechnung der statistischen Signifikanzen wurden ausschließlich nicht-parametrische (= verteilungsfreie) Tests verwendet, da das für diese Dissertation vorhandene Patientenkollektiv nicht normalverteilt war und es sich um eine relativ kleine Stichprobe (140 Patienten) handelte.

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ gewählt.

Vorzeichenrangtest von Wilcoxon

Um die zentrale Tendenz von zwei abhängigen Stichproben zu vergleichen, wurde der Vorzeichenrangtest von Wilcoxon genutzt. Dieser Test wurde folglich immer dann eingesetzt, wenn das Kollektiv vor und nach Einschalten der Präventionsalgorithmen verglichen wurde.

U-Test von Mann-Whitney

Entsprechend dem Wilcoxon-Test wurde zum Vergleich der zentralen Tendenz von zwei unabhängigen Stichproben der U-Test von Mann-Whitney genutzt. Dies war immer dann der Fall, wenn Untergruppen des Gesamtkollektivs (z. B. Substrat- versus Triggerflimmerer) miteinander verglichen wurden.

H-Test von Kruskal und Wallis

Wurden in dieser Arbeit k unabhängige Stichproben verglichen, so wurde hierzu der H-Test von Kruskal und Wallis durchgeführt. Dieser Test wurde immer dann genutzt, wenn die Einwirkung der verschiedenen Programmierungen der Präventionsalgorithmen gegenübergestellt wurde.

III ERGEBNISSE

III.1 Patientenkollektiv

Geschlecht und Alter

Für diese Dissertation wurden insgesamt 140 Patienten ausgewertet. Von diesen waren 69 (49,3 %) weiblichen und 71 (50,7 %) männlichen Geschlechts (Tabelle 4).

	Häufigkeit	Prozent
Männlich	71	50,7
Weiblich	69	49,3
Gesamt	140	100

Tabelle 4: Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv

Im Mittel waren die Studienteilnehmer 71,6 Jahre alt (Standardabweichung 10,21), wobei die Altersspanne von 36 bis 91 Jahre reichte. Es liegt keine Normalverteilung des Patientenalters im Gesamtkollektiv vor (Abbildung 11).

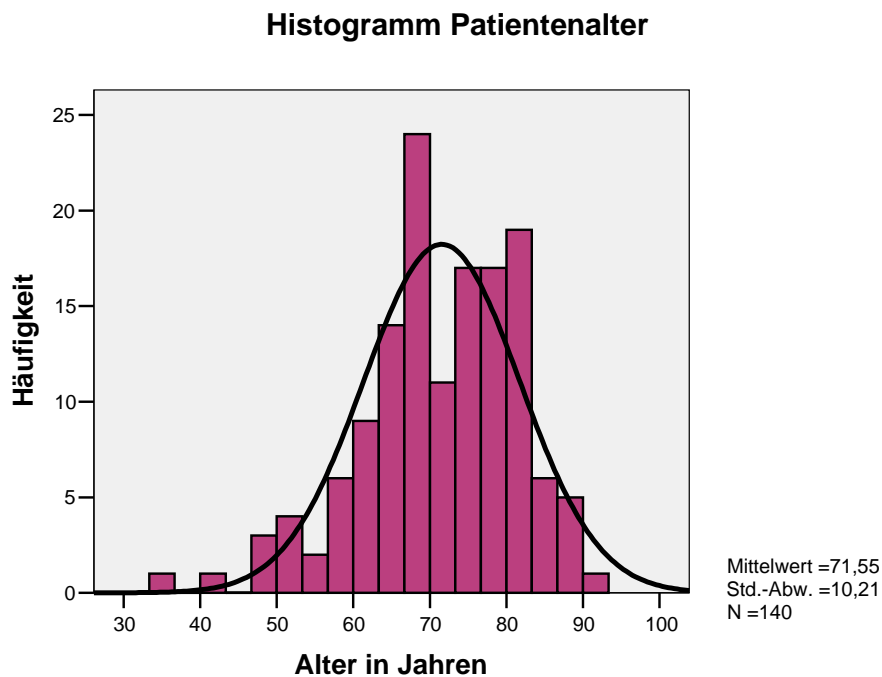


Abbildung 11: Histogramm Patientenalter des Kollektivs mit Normalverteilungskurve

Wird das Alter auf das Geschlecht der Patienten bezogen, so erkennt man, dass die Männer signifikant ($p < 0.05$ im Mann-Whitney-Test) jünger als die Frauen waren. So betrug das Durchschnittsalter der männlichen Patienten 69,2 Jahre, während das der weiblichen bei 74 Jahren lag (Tabelle 5).

	Alter (Jahre)			
Geschlecht	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Männlich	69,2	36	88	10,73
Weiblich	74	41	91	9,1

Tabelle 5: Geschlechtsbezogene Altersverteilung des Patientenkollektivs

III.2 Begleiterkrankungen

Mit Hilfe des Patientenbegleitbogens wurden Angaben über die vorhandenen Begleiterkrankungen der Studienteilnehmer erhoben. Diese Bögen wurden durch die behandelnden Ärzte in den einzelnen teilnehmenden Schrittmacher-Implantations-Zentren nach anamnestischen Angaben der Patienten ausgefüllt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Mehrfachnennungen möglich waren.

Die häufigste Begleiterkrankung war der arterielle Hypertonus, der bei 22,9 % der Patienten vorlag. Mit 13,6 % schon deutlich seltener lag eine nachgewiesene myokardiale Ischämie vor. Am dritthäufigsten war die manifeste Herzinsuffizienz mit 7,9 %. Die übrigen Erkrankungen (Angina pectoris, Post-Infarkt, Kardiomyopathie und Myokarditis) traten in weniger als 4 % der Fälle bei den Patienten auf und sind für die weiteren Ergebnisse zu vernachlässigen (Tabelle 6 und Abbildung 12).

BEGLEITERKRANKUNG	VORHANDEN	NICHT VORHANDEN
Arterieller Hypertonus	32 (22,9 %)	108 (77,1 %)
Myokardiale Ischämie	19 (13,6 %)	121 (86,4 %)
Herzinsuffizienz	11 (7,9 %)	129 (92,1 %)
Angina pectoris	5 (3,6 %)	135 (96,4 %)
Post-Infarkt	5 (3,6 %)	135 (96,4 %)
Myokarditis	5 (3,6 %)	135 (96,4 %)
Kardiomyopathie	1 (0,7 %)	139 (99,3 %)

Tabelle 6: Häufigkeiten der Begleiterkrankungen im Gesamtkollektiv (Prozentangaben). Mehrfachnennungen möglich

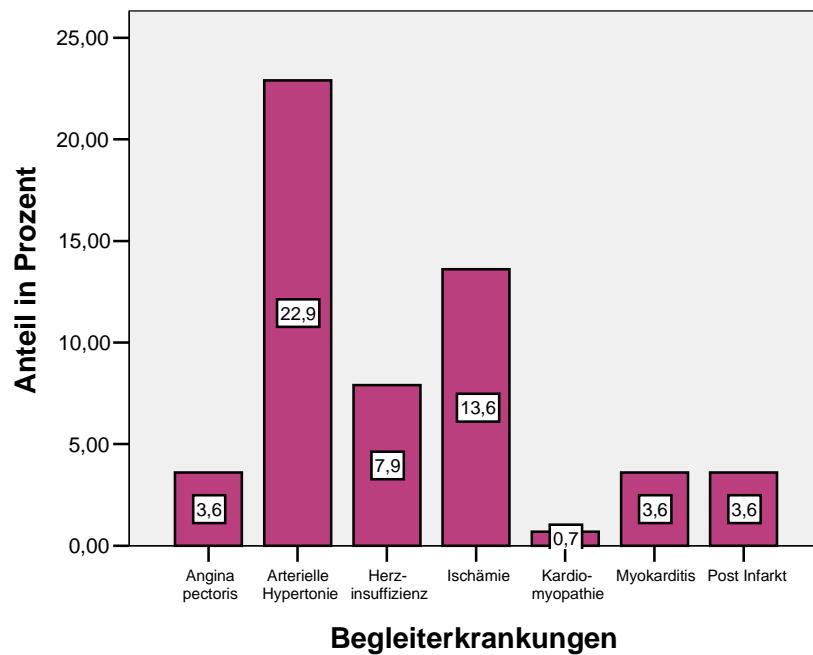


Abbildung 12: Häufigkeiten der Begleiterkrankungen im Gesamtkollektiv in Prozent

III.3 Schrittmacherindikation

In die Anwendungsbeobachtung „Vorhofflimmerprävention durch individualisierte Schrittmacherprogrammierung“ wurden Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eingeschlossen, um dann einen DDDR-Schrittmacher der Firma Vitatron mit den vier Präventionsalgorithmen zu erhalten.

Indikation musste jedoch nicht allein ein therapiebedürftiges Vorhofflimmern sein, sondern es konnten auch andere bradykarde Herzrhythmusstörungen als Grund für die SM-Implantation vorliegen. Theoretisch wären auch Patienten mit Zustand nach AV-Knotenablation zugelassen gewesen.

Häufigste Indikation der Schrittmacherimplantation war das Brady-Tachy-Syndrom mit 57,1 % der Patienten.

Deutlich seltenere Gründe für die Implantation des Schrittmachers waren: in 16,4 % der Fälle ein intermittierend auftretender Sinusarrest und in 15,7 % eine Sinusbradykardie.

Bei fünf Patienten ist die Schrittmacherindikation nicht angegeben worden. Dies entspricht 3,6 % (Abbildung 13).

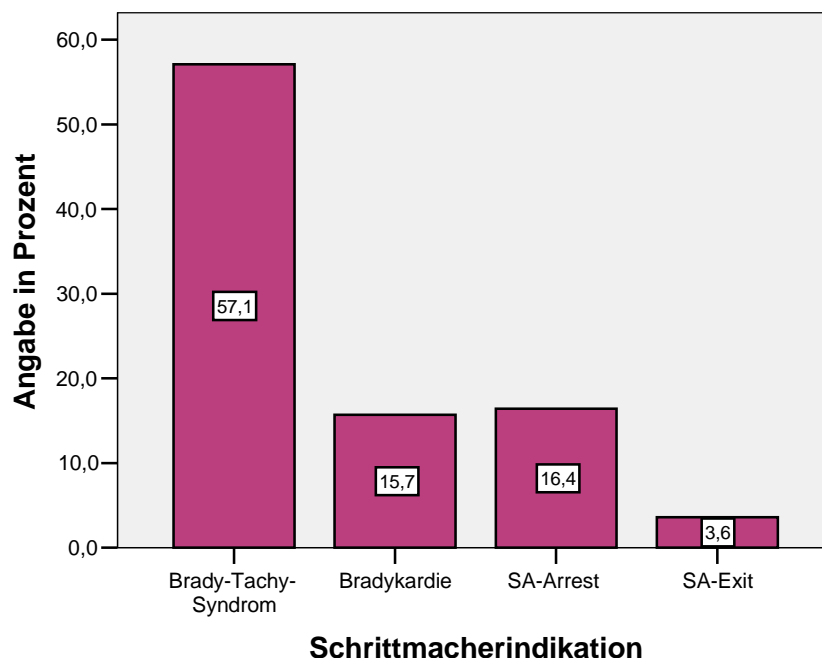


Abbildung 13: Indikation zur Schrittmacherimplantation (Angabe in Prozent), bei 3,6 % der Patienten keine Angabe.

III.4 Dauer der Studienphasen

Entsprechend dem Protokoll der zur Grunde liegenden Anwendungsbeobachtung sollte nach einer dreimonatigen Diagnostikphase, in der alle Präventionsalgorithmen ausgeschaltet waren, eine Schrittmacherkontrolle erfolgen. Hier wurden dann, nach Speicherung auf einem externen Medium, alle bis dahin im Aggregat gespeicherten Daten gelöscht, so dass die nun im weiteren Verlauf dokumentierten Daten der Therapiephase eindeutig als solche identifiziert werden konnten. Wurde der Speicher zwischenzeitlich versehentlich nicht gelöscht, so ließen sich die gewonnenen Informationen nicht mehr den unterschiedlichen Studienphasen zuordnen, so dass diese Patienten für die hier vorliegende Dissertation ausgeschlossen wurden.

Falls in der Diagnostikphase keine Vorhofflimmerepisoden registriert wurden, so konnte diese um drei weitere Monate verlängert werden. Gleiches galt für die Therapiephase.

In der Therapiephase wurden dann die Präventionsalgorithmen eingeschaltet.

Im Mittel dauerte die Diagnostikphase 97 Tage und die Therapiephase 104 Tage. Es handelte sich hierbei im Wilcoxon-Test nicht um einen signifikanten Unterschied, so dass im folgenden Ergebnisteil erhobene Unterschiede nicht auf eine relevante Differenz der Studienphasen zurückzuführen sind.

Minimale Zeitspannen für die einzelnen Studienphasen waren 27 Tage für die Diagnostik- und 23 Tage für die Therapiephase.

Die längste Diagnostikphase dauerte 322 Tage. Für die Therapiephase wurden maximal 391 Tage dokumentiert (Tabelle 7).

	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- abweichung
Diagnostikphase	97	27	322	33,01
Therapiephase	104	23	391	46,19

Tabelle 7: Dauer der Studienphasen (Angabe in Tagen)

III.5 Schrittmachereinstellungen

III.5.1 Schrittmachermodus und untere Grenzfrequenz

Schrittmachermodus

Prinzipiell wurde bei allen Patienten ein DDDRP-Schrittmacher-Aggregat der Firma Vitatron implantiert. Es ist im Rahmen der Schrittmacherkontrollen theoretisch möglich, die R-Funktion (Rate Response) zu (de-)aktivieren, so dass sich die eingestellten Modi im vorliegenden Patientengut nur hinsichtlich der R-Funktion unterscheiden.

In der Diagnostikphase war bei 73 Patienten (52,1 %) der DDDR-Modus aktiviert, bei den übrigen der DDD-Modus. Dies ist im Wilcoxon-Test kein signifikanter Unterschied im Patientenkollektiv.

In der Therapiephase blieb zwar das Verhältnis gleich (DDDR = 52,1 % und DDD = 47,9 %), allerdings wurde bei jeweils sechs Patienten der Modus im Vergleich zur Diagnostikphase geändert.

Untere Grenzfrequenz

Wie der Schrittmachermodus konnte auch die untere Grenzfrequenz im Rahmen der Schrittmacherkontrollen unterschiedlich gewählt werden.

Mit der unteren Grenzfrequenz ist die minimale Herzfrequenz gemeint, ab welcher der Schrittmacher mit der Stimulation beginnt. Im Rahmen der Schrittmacher-Kontrollen war es möglich, diese untere Grenzfrequenz variabel einzustellen.

In der Diagnostikphase betrug diese zwischen 45 und 80 Schläge pro Minute (im Mittel 61,4/Minute), in der Therapiephase lag die Spanne zwischen 50 und 80 (im Mittel 61,8/Minute). Es liegt somit kein signifikanter Unterschied vor ($p > 0,05$ im Wilcoxon-Test).

Bei einem Patienten wurde die untere Grenzfrequenz in der Therapiephase um 10 Schläge pro Minute im Vergleich zur Diagnostikphase reduziert. Erhöht wurde sie im Gegensatz dazu bei sieben Patienten um 5 bis 15 Schläge pro Minute (Tabelle 8).

UGF	Diagnostikphase		Therapiephase	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
45	1	0,7	0	0
50	3	2,1	2	1,4
55	4	2,9	4	2,9
60	103	73,6	102	72,9
65	10	7,1	10	7,1
70	17	12,1	19	13,6
75	0	0	2	1,4
80	2	1,4	1	0,7

Tabelle 8: Häufigkeiten der programmierten unteren Grenzfrequenz (= UGF in Schläge pro Minute) in der Diagnostik- und Therapiephase

III.5.2 Präventionsalgorithmen

In der Diagnostikphase waren laut Protokoll der zugrunde liegenden Anwendungsbeobachtung alle vier Präventionsalgorithmen ausgeschaltet.

In der Therapiephase wurden die Präventionsalgorithmen nach Maßgabe des betreuenden Arztes eingestellt. Es gab zwar eine Programmierungsempfehlung in Abhängigkeit des prozentualen Anteils (>70 % bzw. <70 %) der Vorhofflimmer-Onsets in der Diagnostikphase, in denen in den letzten fünf Minuten vor Vorhofflimmerbeginn zwei oder weniger SVES registriert wurden, aber dieser musste nicht zwangsläufig Folge geleistet werden. So wurde angeraten, bei den sogenannten Substratflimmerern (= mehr als 70 % der Vorhofflimmer-Onsets hatten zwei oder weniger SVES pro Minute in den letzten fünf Minuten vor Vorhofflimmerbeginn) die Stimulationskonditionierung zu aktivieren. Für die Triggerflimmerer (= weniger als 70 % der Vorhofflimmer-Onsets hatten zwei oder weniger SVES pro Minute in den letzten fünf Minuten vor Vorhofflimmerbeginn) wurden die Post-SVES-Adaption und die SVES-Unterdrückung empfohlen. Bei eindeutigen Hinweisen für Beginn von Vorhofflimmern nach körperlicher Belastung sollte die Nachbelastungsadaption zusätzlich aktiviert werden.

Am häufigsten wurde die Post-SVES-Adaption (61,4 %) und am seltensten die Nachbelastungsadaption (15,7 %) gewählt (Tabelle 9).

	Stimulations- konditionierung	SVES-Unter- drückung	Post-SVES- Adaption	Nachbelastungs- adaption
ON (%)	38,6	57,9	61,4	15,7

Tabelle 9: Häufigkeit der Aktivierung der einzelnen Präventionsalgorithmen in der Therapiephase

Bei vier vorliegenden Präventionsalgorithmen, die in unterschiedlichsten Kombinationen theoretisch gemeinsam aktiviert werden konnten, sind maximal 16 (= 4 x 4) Schrittmachereinstellungen denkbar. Definitionsgemäß fällt die Möglichkeit, keinen der Präventionsalgorithmen zu aktivieren, aus, da Voraussetzung der Therapiephase war, mindestens einen anzustellen. Es bleiben somit 15 denkbare Aktivierungskombinationen (Tabelle 10).

	Stimulations- konditionierung	SVES- Unter- drückung	Post- SVES- Adaption	Nachbelastungs- Adaption
1.	ON	ON	ON	ON
2.	OFF	ON	ON	ON
3.	ON	OFF	ON	ON
4.	ON	ON	OFF	ON
5.	ON	ON	ON	OFF
6.	ON	ON	OFF	OFF
7.	OFF	OFF	ON	ON
8.	OFF	ON	OFF	ON
9.	ON	OFF	ON	OFF
10.	ON	OFF	OFF	ON
11.	OFF	ON	ON	OFF
12.	OFF	OFF	OFF	ON
13.	OFF	OFF	ON	OFF
14.	OFF	ON	OFF	OFF
15.	ON	OFF	OFF	OFF

Tabelle 10: Unterschiedliche Kombinationsmöglichkeiten der Präventionsalgorithmus-Programmierungen

Formal hätten folglich in der Therapiephase alle vier Präventionsalgorithmen aktiviert werden können. Dies wurde jedoch bei keinem Patienten durchgeführt. In 49,3 % der Fälle wurden zwei Präventionen eingeschaltet. Nur ein Algorithmus wurde bei 38,6 % der Patienten gewählt. Bei den übrigen (12,1 %) wurden drei verschiedene Präventionsalgorithmen gewählt (Abbildung 14).

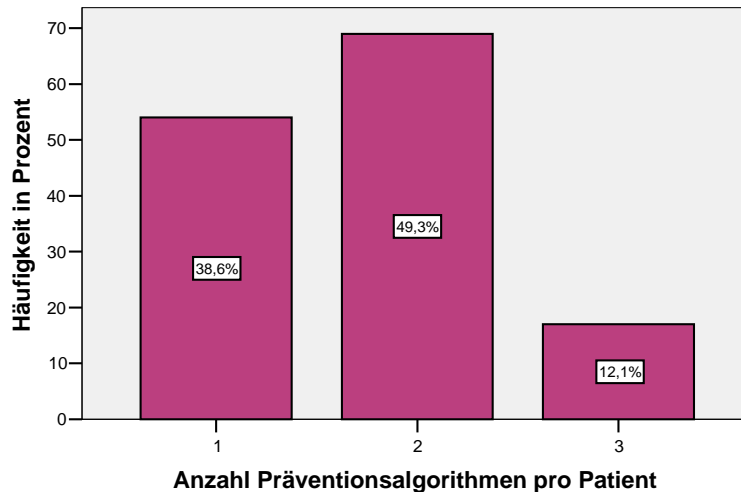


Abbildung 14 Anzahl der aktivierten Präventionsalgorithmen pro Patient

Bei den Patienten, bei denen nur ein Präventionsalgorithmus gewählt wurde, handelte es sich in 90,7 % der Fälle um die Stimulationskonditionierung, in 7,4 % um die Post-SVES-Adaption und in 1,9 % um die SVES-Unterdrückung.

Bei zwei unterschiedlichen Präventionen war einer der beiden zu 94,2 % die Post-SVES-Adaption und zu 91,3 % die SVES-Unterdrückung.

War mehr als eine Prävention aktiviert, so handelte es sich zu 93 % um eine Kombination von Post-SVES-Adaption und SVES-Unterdrückung mit evtl. zugeschalteter Nachbelastungsadaption.

Wenn drei Präventionsalgorithmen aktiviert waren, so handelte es sich zu 100 % um die SVES-Unterdrückung, Post-SVES-Adaption und Nach-Belastungs-Adaption.

III.5.3 Anteil Vorhof- und Ventrikelstimulation

Das Schrittmacheraggregat speicherte auch die Anteile der Vorhof- bzw. Ventrikelstimulation an die Gesamtzeit der jeweiligen Studienphase ab.

In der Diagnostikphase lag der Anteil der Vorhofstimulation im Mittel bei 59,2 %. Währenddessen kam es in der Therapiephase zu einem signifikanten Anstieg auf 74,9 % ($p < 0,05$ im Wilcoxon-Test).

Der Anteil der Ventrikelstimulation betrug in der Diagnostikphase 72,7 % und es kam ebenfalls zu einem signifikanten Anstieg auf 74,8 % ($p < 0,05$ im Wilcoxon-Test).

III.6 Flimmertypen

Wie im Methodikteil erklärt, lassen sich anhand des prozentualen Anteils der Vorhofflimmer-Onsets, in denen in den letzten fünf Minuten vor Vorhofflimmerbeginn zwei oder weniger SVES pro Minute aufgezeichnet wurden, Trigger- von Substratflimmerer unterscheiden. Ist der Anteil kleiner als 70 %, handelt es sich definitionsgemäß um Triggerflimmerer, die übrigen sind Substratflimmerer.

Im Folgenden wird zunächst auf die Häufigkeit der beiden Flimmertypen in den jeweiligen Studienphasen eingegangen.

In der Diagnostikphase sind 53,6 % der Patienten Triggerflimmerer, das heißt, 75 der 140 Studienteilnehmer haben in den letzten fünf Minuten vor Vorhofflimmerbeginn (= Onset) in weniger als 70 % ihrer Onsets zwei oder weniger SVES pro Minute.

Die übrigen 46,4 % des Gesamtkollektivs sind somit Substratflimmerer. Also in mehr als 70 % ihrer Vorhofflimmer-Onsets wurden zwei oder weniger SVES pro Minute in den letzten fünf Minuten zuvor registriert.

In der Therapiephase ist das Verhältnis zwischen Trigger- und Substratflimmerer ähnlich wie in der Diagnostikphase (52,9 % versus 47,1 %) (Abbildung 15).

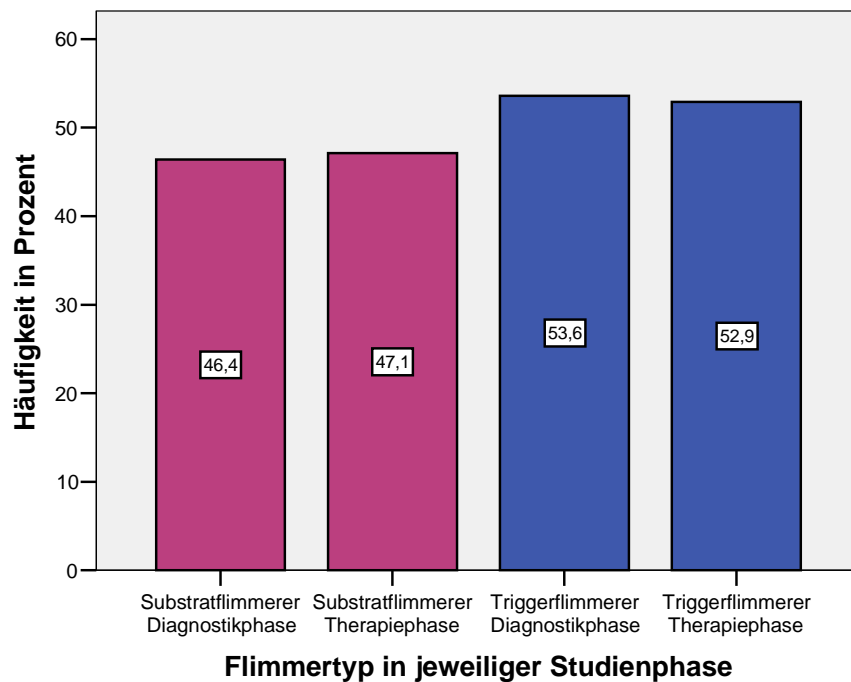


Abbildung 15: Anteil der Flimmertypen in der jeweiligen Studienphase in Prozent

Wenn man das Verhältnis der Substrat- und Triggerflimmerer in der Diagnostik- bzw. Therapiephase betrachtet, so besteht hier kein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$ im Wilcoxon-Test) (siehe Abbildung 15).

Wird jedoch überprüft, ob der jeweilige Flimmertyp aus der Diagnostikphase in der Therapiephase gleich bleibt, stellt man fest, dass im Mittel ca. 26 % der Patienten in der Therapiephase den Flimmertyp wechseln. 25,3 % der ursprünglichen Triggerflimmerer werden zu Substratflimmerern und 27,7 % der Substratflimmerer werden zu Triggerflimmerern (Tabelle 11).

Flimmertyp Diagnostikphase	Flimmertyp Therapiephase	
	Triggerflimmerer	Triggerflimmerer
	Substratflimmerer	19 (25,3 %)
Substratflimmerer	Triggerflimmerer	18 (27,7 %)
	Substratflimmerer	47 (72,3 %)

Tabelle 11: Wechsel des Diagnostikphasen-Flimmertyps nach Eintritt in die Therapiephase (Häufigkeiten (%))

Im Folgenden werden die Studienteilnehmer betrachtet, die nach Eintritt in die Therapiephase (= Aktivierung der Präventionsalgorithmen) den Flimmertyp wechseln, also von Substrat- zu Triggerflimmerer konvertieren oder umgekehrt.

Wie in Kapitel III.5.2 ausführlich erklärt, gibt es insgesamt 15 verschiedene Kombinationsmöglichkeiten, die Präventionsalgorithmen zu aktivieren.

Betrachtet man die Tendenz des Kollektivs, den Flimmertyp zu wechseln, in Abhängigkeit von der Aktivierung der Präventionen, so zeigt sich, dass hier ein signifikanter Zusammenhang besteht ($p < 0,05$ im Kruskal-Wallis-Test). Das heißt: Durch die eingeschalteten Präventionen wird der Flimmertypenwechsel verursacht.

Von den insgesamt 15 Programmierungsmöglichkeiten sind jedoch nur zwei signifikant verantwortlich:

1. Die alleinige Aktivierung der Stimulationskonditionierung führt in der Therapiephase zu einem signifikanten Wechsel der Substratflimmerer in Triggerflimmerer ($p < 0,05$ im Wilcoxon-Test).
2. Die kombinierte Aktivierung der SVES-Unterdrückung und Post-SVES-Adaption führt in der Therapiephase zu einem signifikanten Wechsel der Triggerflimmerer in Substratflimmerer ($p < 0,05$ im Wilcoxon-Test).

III.7 Häufigkeit supraventrikulärer Extrasystolen (SVES)

Das Schrittmacheraggregat speichert ebenfalls die Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen (SVES) für die jeweilige Studienphase.

Die folgenden Werte sind durch eine Umrechnung der Gesamtzahl der SVES je Studienphase auf SVES pro Stunde entstanden.

Es zeigt sich, dass bzgl. der SVES-Zahl im Wilcoxon-Test kein signifikanter Unterschied zwischen der Diagnostikphase und der Therapiephase mit eingeschalteten Präventionsalgorithmen besteht.

So betrug die mittlere SVES-Häufigkeit pro Stunde in der Diagnostikphase 55 (Standardabweichung 117,96) und in der Therapiephase 55,6 (Standardabweichung 127,44).

Betrachtet man auch hier die tendenzielle Entwicklung der SVES-Häufigkeit zwischen Diagnostik- und Therapiephase in Abhängigkeit der 15 verschiedenen Programmiermöglichkeiten bezüglich der Präventionsalgorithmen, so besteht keine signifikante Abhängigkeit ($p > 0,05$ im Kruskal-Wallis-Test).

Untersucht man die SVES-Häufigkeit jedoch unter Berücksichtigung der Flimmertypen, so ergibt sich ein deutlicher Unterschied.

Während in der Diagnostikphase bei den Substratflimmerern im Mittel 15,2 SVES pro Stunde auftraten, wurden für die Triggerflimmerer 89,5 SVES pro Stunde registriert. Hierbei handelt es sich um einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$ im Wilcoxon-Test).

Für die Therapiephase wurde ebenfalls ein signifikanter Unterschied dokumentiert: Es wurden 12,6 SVES pro Stunde bei den Substratflimmerern aufgezeichnet und 94 bei den Triggerflimmerern (Tabelle 12).

	Anzahl SVES pro Stunde	
	Substratflimmerer	Triggerflimmerer
Diagnostikphase	15,2	89,5
Therapiephase	12,6	94,0

Tabelle 12: SVES pro Stunde in Abhängigkeit von Flimmertyp und Studienphase

III.8 Vorhofflimmern

Im Rahmen der zugrunde liegenden Anwendungsbeobachtung wurden sowohl für die Diagnostik- als auch für die Therapiephase die Episodenhäufigkeit von Vorhofflimmern und der prozentuale Anteil von Vorhofflimmern (= AF-Burden) bzgl. der entsprechenden Studienphase dokumentiert.

Hinsichtlich beider Parameter konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienphasen ($p > 0,05$ im Wilcoxon-Test) registriert werden.

Die Episodenhäufigkeit betrug in der Diagnostikphase im Mittel 577 und in der Therapiephase 610.

Der AF-Burden lag entsprechend in der Diagnostik bei 11,9 % und in der anschließenden Therapiephase bei 12,7 % (Tabelle 13).

	Vorhofflimmerepisoden im Mittel	AF-Burden (%) im Mittel
Diagnostikphase	577	11,9
Therapiephase	610	12,7

Tabelle 13: Anzahl der Vorhofflimmerepisoden und Anteil des AF-Burden im Gesamtkollektiv in der Diagnostik- und Therapiephase

Wird das Gesamtkollektiv für jeweils beide Studienphasen, wie oben erklärt, in Substrat- bzw. Triggerflimmerer unterteilt, so zeigt sich auch hier jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen der Vorhofflimmerepisodenhäufigkeit und dem AF-Burden ($p > 0,05$ im Mann-Whitney-Test).

Auch wenn man die Entwicklung der Vorhofflimmerepisodenhäufigkeit und des AF-Burden zwischen Diagnostik- und Therapiephase in Abhängigkeit der 15 verschiedenen Möglichkeiten der Präventionsalgorithmen-Programmierung betrachtet, so kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p > 0,05$ im Kruskal-Wallis-Test).

III.9 Induktionsszenarien

Wie im Methodenteil erläutert, sind theoretisch neun verschiedene Induktionsszenarien (= Onset) vor jeweiligem Beginn des Vorhofflimmerns denkbar. Im folgenden Abschnitt werden die Häufigkeiten der einzelnen Onsets in Bezug auf die Gesamtpopulation und unterteilt in Trigger- und Substratflimmerer jeweils in der Diagnostik- und Therapiephase beleuchtet.

III.9.1 Induktionsszenarien Gesamtkollektiv

Von allen Induktionsszenarien in der Diagnostikphase war der „Sudden Onset“ mit 533-mal der häufigste. Nachfolgend sind folgende SVES-abhängige Onset-Mechanismen von Bedeutung: „Multiple PAC“ (322), „Post PAC“ (207) und „Short Run“ (204). Deutlich seltener sind „Bigemini“ (66), „Bradykardie“ (31) und „Brady-Tachy“ (10) als Auslöser von Vorhofflimmern aufgetreten. Vernachlässigbar sind „Sudden Drop“ (3) und „Sudden Increase“ (2) (Abbildung 16).

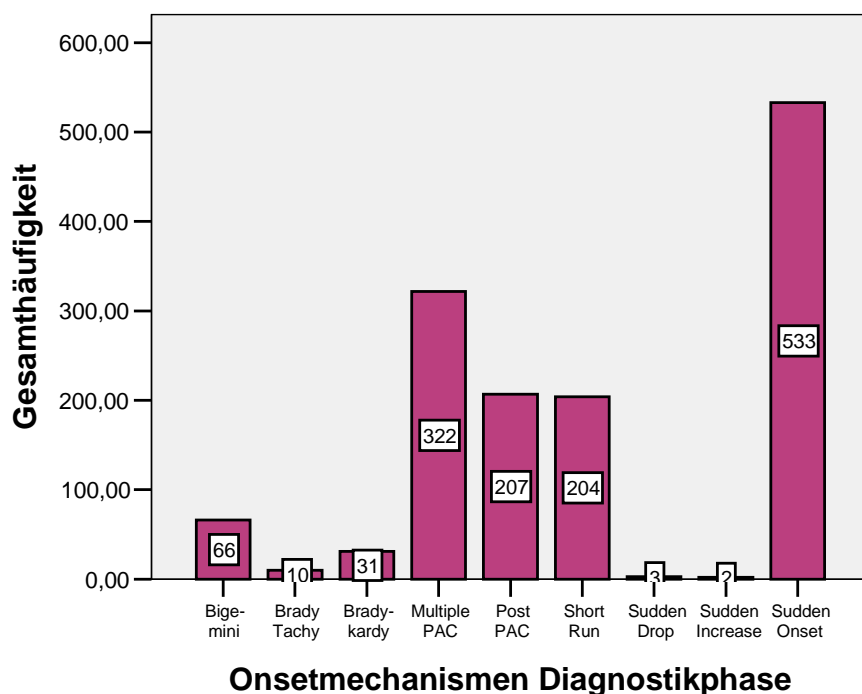


Abbildung 16: Häufigkeit der einzelnen Onset-Mechanismen bezogen auf das Gesamtkollektiv in der Diagnostikphase

Um die zahlreichen Induktionsszenarien etwas besser vergleichen zu können, wurden sie in Gruppen ähnlicher Mechanismen unterteilt. Es entstanden dabei folgende vier Gruppierungen:

1. „Sudden Onset“
2. „PAC-abhängige Onsets“: „Short Run“, „Multiple PAC“, „Post PAC“, „Bigemini“
3. „Bradykardie-abhängige Onsets“: „Sudden Drop“, „Bradykardie“, „Brady-Tachy“
4. „Tachykardie-abhängige Onsets“: „Sudden Increase“.

Es bestätigt sich nun dabei mit 58 % ein deutliches Überwiegen der „PAC-abhängigen“ Onset-Szenarien, gefolgt von dem „Sudden Onset“ mit 38,7 % (Abbildung 17).

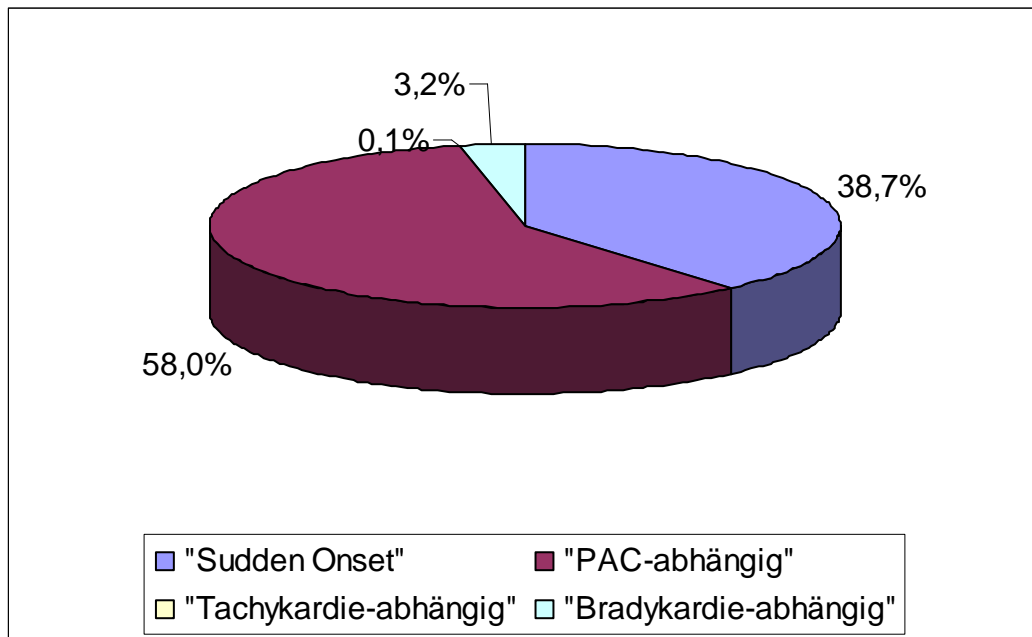


Abbildung 17: Gruppierte Onset-Mechanismen des Gesamtkollektivs in der Diagnostikphase:

- „Sudden Onset“
- „PAC-abhängige Onsets“: „Short Run“, „Multiple PAC“, „Post PAC“, „Bigemini“
- „Bradykardie-abhängige Onsets“: „Sudden Drop“, „Bradykardie“, „Brady-Tachy“
- „Tachykardie-abhängige Onsets“: „Sudden Increase“

Wie in der Diagnostikphase ist der „Sudden Onset“ mit 561-mal auch der häufigste Onset-Mechanismus in der Therapiephase. An zweiter Stelle liegt ebenfalls wie in der Diagnostikphase „Multiple PAC“ (297). „Post PAC“ und „Short Run“ traten deutlich seltener auf (80 bzw. 76). Die übrigen Induktionsszenarien traten noch weniger auf, wobei „Bradykardie“, „Sudden Drop“ und „Sudden Increase“ in der Therapiephase überhaupt nicht mehr dokumentiert wurden (Abbildung 18).

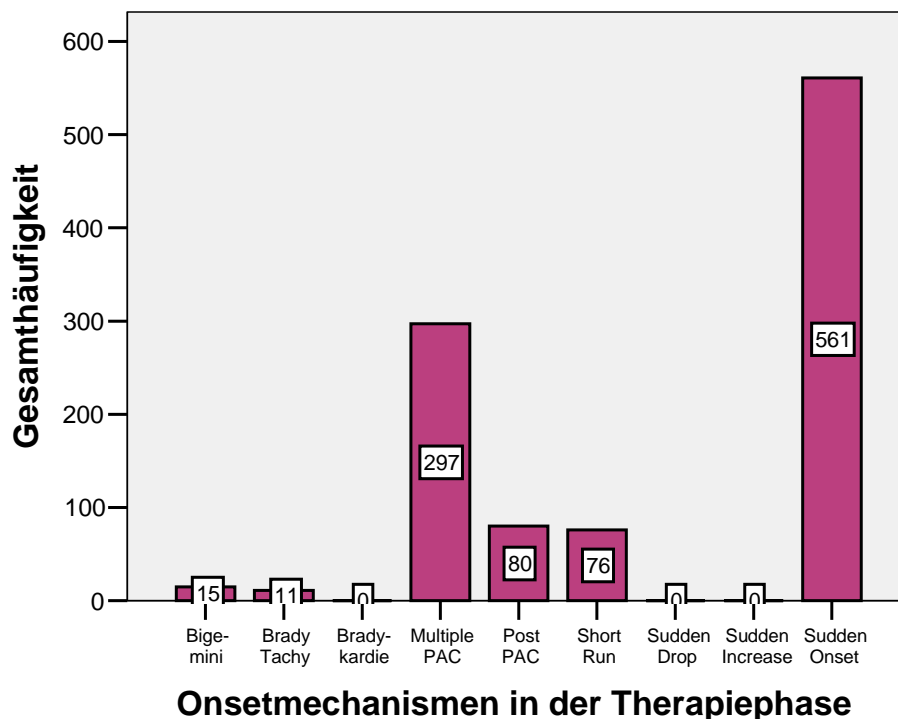


Abbildung 18: Häufigkeiten der einzelnen Onset-Mechanismen bezogen auf das Gesamtkollektiv in der Therapiephase

Betrachtet man die Häufigkeiten der gruppierten Onset-Szenarien, so zeigt sich nun im Gegensatz zur Diagnostikphase ein Überwiegen der „Sudden Onsets“ (53,9 %). Die „PAC-abhängigen“ Induktionen treten nun nur noch am zweithäufigsten auf (45 %) (Abbildung 19).

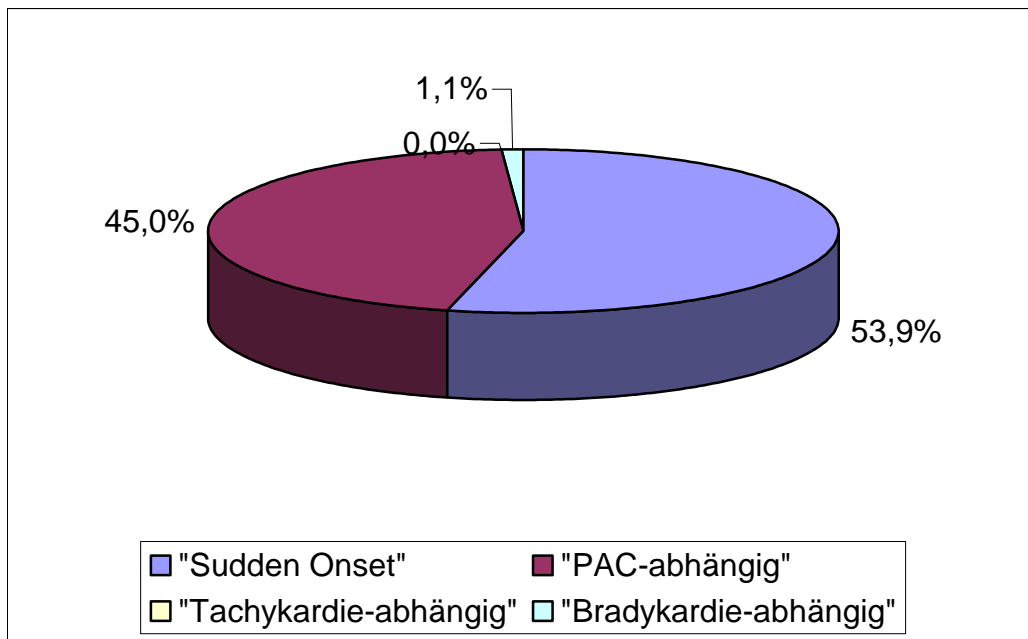


Abbildung 19: Gruppierte Onset-Mechanismen des Gesamtkollektivs in der Therapiephase:

- „Sudden Onset“
- „PAC-abhängige Onsets“: „Short Run“, „Multiple PAC“, „Post PAC“, „Bigemini“
- „Bradykardie-abhängige Onsets“: „Sudden Drop“, „Bradykardie“, „Brady-Tachy“
- „Tachykardie-abhängige Onsets“: „Sudden Increase“

Im Folgenden werden die Veränderungen der einzelnen Induktionsszenarien zwischen Diagnostik- und Therapiephase erläutert.

„Sudden Onset“

Der „Sudden Onset“ ist in beiden Studienphasen das häufigste Induktionsszenarium. Die Gesamthäufigkeit betrug in der Diagnostikphase 533 und in der Therapiephase 561. Hierbei handelt es sich nicht um einen signifikanten Anstieg. Im Mittel trat dieses Szenarium 3,8-mal in der ersten Studienphase und 4-mal pro Patient in der zweiten auf ($p > 0,05$ im Wilcoxon-Test).

In der Diagnostikphase trat bei 15 Patienten (10,7 %) dieser Onset keinmal auf; in der Therapiephase waren dies 18 Patienten (12,9 %). Bei einem Studienteilnehmer (0,7 %) wurde in der Diagnostik die maximale Häufigkeit von elf „Sudden Onsets“ beobachtet; in der Therapie gab es einen Patienten mit sogar 12-mal dem gleichen Induktionsszenarium (Tabelle 14).

Häufigkeit Onset pro Patient	„Sudden Onset“			
	Diagnostikphase		Therapiephase	
	Anzahl Patienten	Prozent Patienten	Anzahl Patienten	Prozent Patienten
0	15	10,7	18	12,9
1	28	20,0	24	17,1
2	12	8,6	25	17,9
3	16	11,4	10	7,1
4	16	11,4	7	5,0
5	14	10,0	13	9,3
6	9	6,4	5	3,6
7	13	9,3	9	6,4
8	6	4,3	11	7,9
9	5	3,6	5	3,6
10	5	3,6	6	4,3
11	1	0,7	6	4,3
12	0	0	1	0,7

Tabelle 14: Häufigkeit des Onset-Mechanismus „Sudden Onset“ pro Patient in der Diagnostik- und der Therapiephase

„Multiple PAC“

Bei „Multiple PAC“ handelt es sich um das zweithäufigste Induktionsszenarium sowohl in der Diagnostik- (322-mal) als auch in der Therapiephase (297-mal). Die beobachtete mittlere Häufigkeit betrug 2,3- bzw. 2,2-mal pro Patient je Studienphase. Dies ist kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$ im Wilcoxon-Test).

Dieser Onset wurde insgesamt bei 102 Patienten in der Diagnostikphase und bei 98 in der Therapiephase dokumentiert. Bei einem Studienteilnehmer (0,7 %) wurde in der Diagnostik die maximale Häufigkeit von zehn „Multiple PACs“ beobachtet; in der Therapie gab es einen Patienten mit 11-mal dem gleichen Induktionsszenarium (Tabelle 15).

Häufigkeit Onset pro Patient	„Multiple PAC“			
	Diagnostikphase		Therapiephase	
	Anzahl Patienten	Prozent Patienten	Anzahl Patienten	Prozent Patienten
0	38	27,1	42	30,0
1	20	14,3	33	23,6
2	30	21,4	19	13,6
3	17	21,1	12	8,6
4	12	8,6	12	8,6
5	12	8,6	10	7,1
6	3	2,1	5	3,6
7	2	1,4	3	2,1
8	4	2,9	0	0
9	1	0,7	0	0
10	1	0,7	3	2,1
11	0	0	1	0,7

Tabelle 15: Häufigkeit des Onset-Mechanismus „Multiple PAC“ pro Patient in der Diagnostik- und der Therapiephase

„Post PAC“

Das dritthäufigste Induktionsszenarium war „Post PAC“. Dieser trat in der Diagnostikphase 207-mal auf und in der Therapiephase 80-mal. Die mittlere Häufigkeit betrug 1,5-mal pro Patient in der Diagnostik- und 0,6-mal in der Therapiephase Dies ist eine signifikante Reduktion ($p < 0,05$ im Wilcoxon-Test).

Insgesamt wurde dieser Onset bei 74 Patienten in der Diagnostik und bei 33 Patienten in der Therapie registriert. Wenn dieses Szenarium bei den Studienteilnehmern verzeichnet wurde, so trat es am häufigsten nur einmal pro Patient auf. Die maximale Häufigkeit pro Patient betrug 7-mal jeweils in beiden Studienphase (Tabelle 16).

Häufigkeit Onset pro Patient	„Post PAC“			
	Diagnostikphase		Therapiephase	
	Anzahl Patienten	Prozent Patienten	Anzahl Patienten	Prozent Patienten
0	66	47,1	107	76,4
1	25	17,9	16	11,4
2	14	10,0	3	2,1
3	9	6,4	7	5,0
4	9	6,4	2	1,4
5	12	8,6	2	1,4
6	4	2,9	2	1,4
7	1	0,7	1	0,7

Tabelle 16: Häufigkeiten des Onset-Mechanismus „Post PAC“ pro Patient in der Diagnostik- und der Therapiephase

„Short Run“

Der „Short Run“ ist das vierthäufigste Induktionsszenarium. Es trat 204-mal in der Diagnostikphase und 76-mal in der Therapiephase auf. Die mittleren Häufigkeiten betragen somit 1,5- bzw. 0,5-mal pro Patient. Auch hierbei handelt es sich um eine signifikante Reduktion ($p < 0,05$ im Wilcoxon-Test).

Bei 47 Patienten in der Diagnostik und 98 Patienten in der Therapie trat dieser Onset überhaupt nicht auf. Die maximale Häufigkeit pro Patient betrug neun „Short Runs“ in der ersten Studienphase und sieben in der zweiten. Dies wurde jedoch jeweils nur bei einem Studienteilnehmer (0,7 %) beobachtet (Tabelle 17).

Häufigkeit Onset pro Patient	„Short Run“			
	Diagnostikphase		Therapiephase	
	Anzahl Patienten	Prozent Patienten	Anzahl Patienten	Prozent Patienten
0	47	33,6	98	70,0
1	42	30,0	23	16,4
2	19	13,6	13	9,3
3	18	12,9	2	1,4
4	6	4,3	2	1,4
5	5	3,6	0	0
6	2	1,4	1	0,7
7	0	0	1	0,7
9	1	0,7	0	0

Tabelle 17: Häufigkeiten des Onset-Mechanismus „Short Run“ pro Patient in der Diagnostik- und der Therapiephase

Übrige Onset-Mechanismen

Auf die tabellarische Einzeldarstellung der übrigen Onset-Mechanismen wird an dieser Stelle verzichtet. Sie werden im folgenden Text näher erläutert.

Bei den Induktionsszenarien „Bigemini“ und „Bradykardie“ bestätigte sich zwischen Diagnostik- und Therapiephase eine signifikante Reduktion ($p < 0,05$ im Wilcoxon-Test). Bei „Bigemini“ sank die absolute Häufigkeit von 66-mal in der Diagnostikphase auf 15-mal in der Therapiephase (im Mittel: $0,5 \rightarrow 0,1$ -mal pro Patient); „Bradykardie“ als Onset-Mechanismus fiel von 31- auf keinmal (im Mittel $0,2 \rightarrow 0$ -mal pro Patient). Es sind jedoch insgesamt nur wenige Patienten von diesen Induktionsszenarien betroffen. 40 Studienteilnehmer in der ersten Studienphase und zehn in der zweiten hatten „Bigemini“-Onsets. Bzgl. „Bradykardie“ waren elf bzw. kein Patient betroffen.

Auf „Brady-Tachy“, „Sudden Drop“ und „Sudden Increase“ wird hier aufgrund der geringen Häufigkeit im Gesamtkollektiv und der fehlenden Signifikanzunterschiede zwischen den beiden Studienphasen nicht weiter eingegangen.

III.9.2 Induktionsszenarien Triggerflimmerer

Im Folgenden wurden die Induktionsszenarien ausschließlich der Triggerflimmerer in der Diagnostik- und der Therapiephase ausgewertet.

Triggerflimmerer Diagnostikphase

Wie auch im Gesamtkollektiv ist der „Sudden Onset“ in der Diagnostikphase mit 226-mal der häufigste Onset-Mechanismus der Triggerflimmerer, dies entspricht 42,2 % aller „Sudden Onsets“. Im Weiteren sind in absteigender Reihenfolge folgende SVES-abhängige Induktionsszenarien aufgetreten: „Multiple PAC“ (218 = 67,7 %), „Short Run“ (148 = 72,5 %) und „Post PAC“ (129 = 62,3 %).

Der insgesamt seltene Onset-Mechanismus „Brady-Tachy“ tritt in der Diagnostik ausschließlich bei den Triggerflimmerern auf (10 = 100 %). Dies gilt ebenfalls für den sehr seltenen „Sudden Drop“ (3 = 100 %).

„Sudden Increase“ trat bei den Triggerflimmerern in der Diagnostikphase überhaupt nicht auf (Abbildung 20 und Tabelle 18).

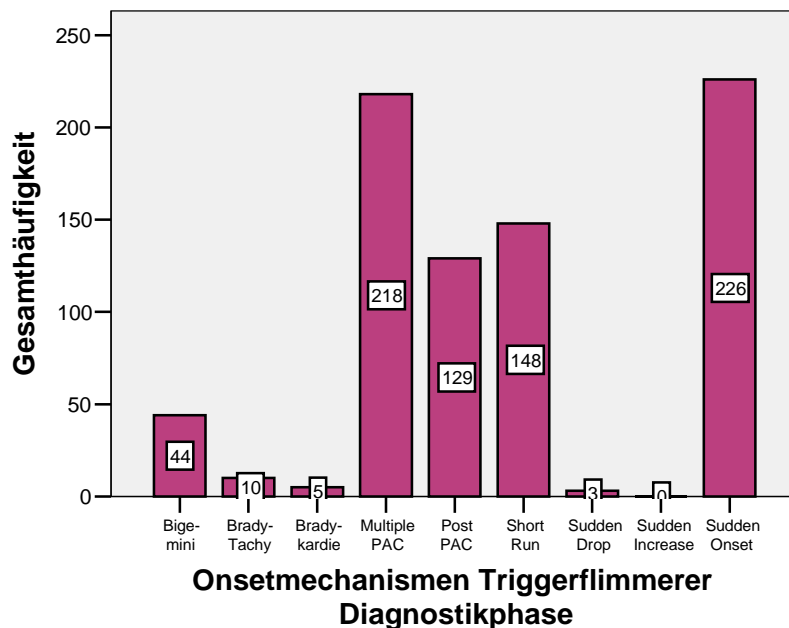


Abbildung 20: Häufigkeit der Onset-Mechanismen bezogen auf die Triggerflimmerer in der Diagnostikphase

	Gesamtkollektiv = 100 %	Triggerflimmerer
„Sudden Onset“	533	226 (42,4 %)
„Multiple PAC“	322	218 (67,7 %)
„Post PAC“	207	129 (62,3 %)
„Short Run“	204	148 (72,5 %)
„Bigemini“	66	44 (66,6 %)
„Bradykardie“	31	5 (16,1 %)
„Brady-Tachy“	10	10 (100 %)
„Sudden Drop“	3	3 (100 %)
„Sudden Increase“	2	0 (0 %)

Tabelle 18: Häufigkeiten der einzelnen Onset-Mechanismen bezogen auf das Gesamtkollektiv und die Triggerflimmerer in der Diagnostikphase

Triggerflimmerer Therapiephase

Die Onset-Verteilung der Triggerflimmerer in der Therapiephase zeigt einige Unterschiede zur Diagnostikphase.

Keine signifikanten Unterschiede wurden für die Häufigkeiten von „Multiple PAC“ (210 = 70,7 %) und „Sudden Onset“ (202 = 36 %) registriert ($p > 0,05$ im Wilcoxon-Test).

Im Vergleich zur Diagnostikphase traten die Induktionsszenarien „Short Run“ (51 = 67,1 %) und „Post PAC“ (45 = 56,3 %) signifikant seltener in der Therapiephase auf ($p < 0,05$ im Wilcoxon-Test).

„Bigemini“ wird nur 9-mal bei den Triggerflimmerern dokumentiert, ebenfalls signifikant weniger als in der Diagnostikphase, dies entspricht 60 % aller „Bigemini“ in der Therapiephase ($p < 0,05$ im Wilcoxon-Test).

Der insgesamt seltene Onset-Mechanismus „Brady-Tachy“ tritt wie in der Diagnostikphase ausschließlich bei den Triggerflimmerern auf (11 = 100 %).

„Bradykardie“, „Sudden Drop“ und „Sudden Increase“ werden, wie schon für das Gesamtkollektiv beschrieben, gar nicht registriert (Abbildung 21 und Tabelle 19).

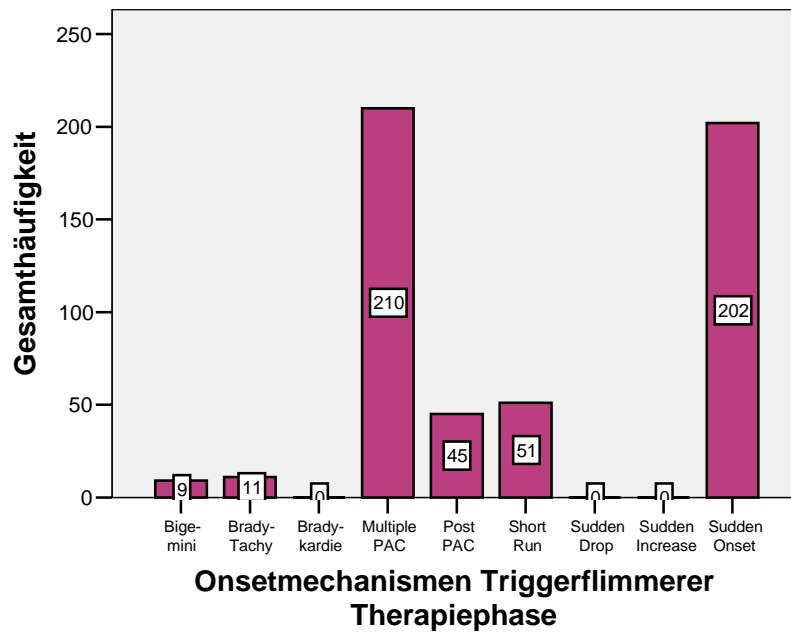


Abbildung 21: Häufigkeiten der Onset-Mechanismen bezogen auf die Triggerflimmerer in der Therapiephase

	Gesamtkollektiv = 100 %	Triggerflimmerer
„Sudden Onset“	561	202 (36 %)
„Multiple PAC“	297	210 (70,7 %)
„Post PAC“	80	45 (56,3 %)
„Short Run“	76	51 (67,1 %)
„Bigemini“	15	9 (60 %)
„Brady-Tachy“	11	11 (100 %)

Tabelle 19: Häufigkeit der einzelnen Onset-Mechanismen bezogen auf das Gesamtkollektiv und die Triggerflimmerer in der Therapiephase

Wie schon für das Gesamtkollektiv erfolgte auch nur für die Triggerflimmerer eine Gruppierung der Onset-Mechanismen. Dabei zeigten sich folgende Verteilungen: Es bestätigt sich in beiden Phasen ein deutliches Überwiegen der „PAC-abhängigen“ Onset-Mechanismen (68,8 % bzw. 59,7 %) (Abbildungen 22 und 23).

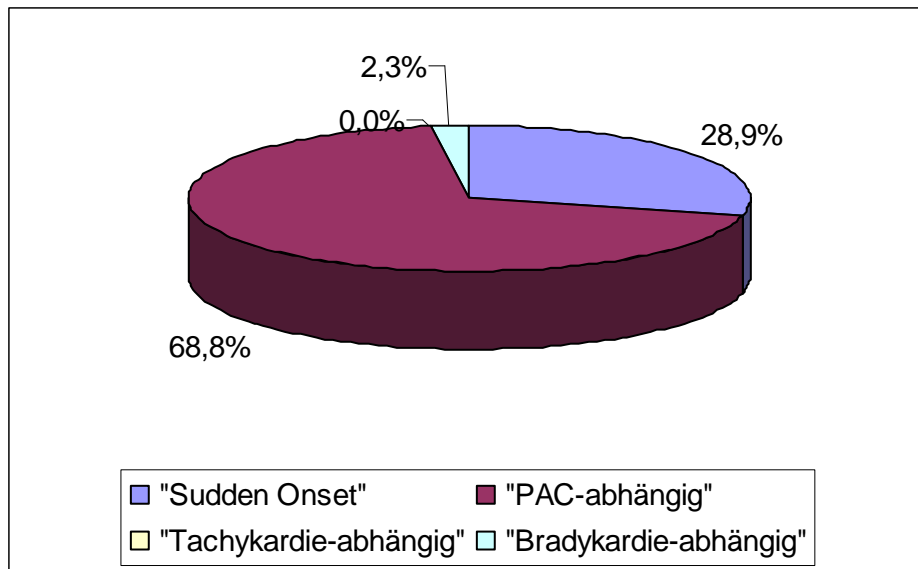


Abbildung 22 : Gruppierte Onset-Mechanismen Triggerflimmerer in der Diagnostikphase

- „Sudden Onset“
- „PAC-abhängige Onsets“: „Short Run“, „Multiple PAC“, „Post PAC“, „Bigemini“
- „Bradykardie-abhängige Onsets“: „Sudden Drop“, „Bradykardie“, „Brady-Tachy“
- „Tachykardie-abhängige Onsets“: „Sudden Increase“

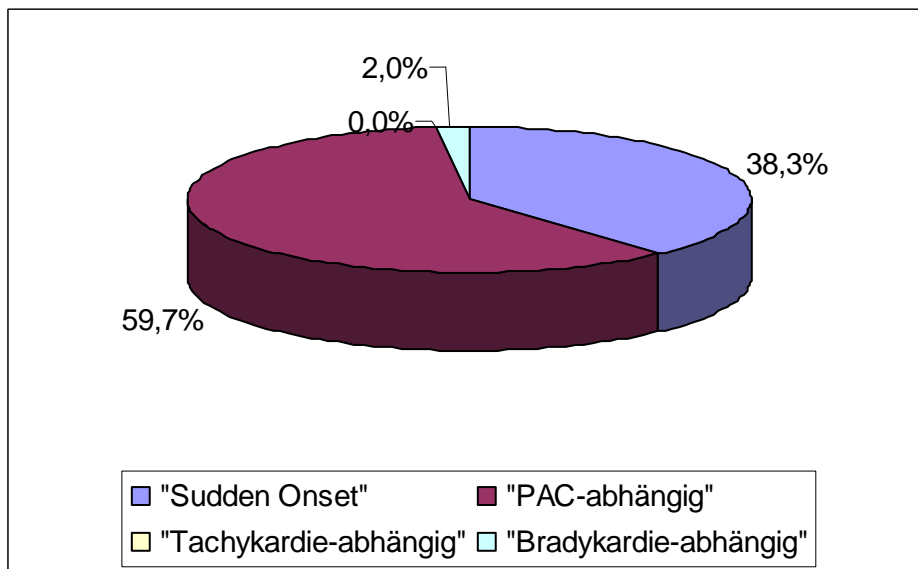


Abbildung 23 : Gruppierte Onset-Mechanismen Triggerflimmerer in der Therapiephase

- „Sudden Onset“
- „PAC-abhängige Onsets“: „Short Run“, „Multiple PAC“, „Post PAC“, „Bigemini“
- „Bradykardie-abhängige Onsets“: „Sudden Drop“, „Bradykardie“, „Brady-Tachy“
- „Tachykardie-abhängige Onsets“: „Sudden Increase“

III.9.3 Induktionsszenarien Substratflimmerer

Im Folgenden wurden die Induktionsszenarien ausschließlich der Substratflimmerer in der Diagnostik- und der Therapiephase ausgewertet.

Substratflimmerer Diagnostikphase

Wie auch im Gesamtkollektiv ist der „Sudden Onset“ in der Diagnostikphase mit 307-mal der häufigste Onset-Mechanismus, dies entspricht 57,6 % aller „Sudden Onsets“. Nachfolgend sind ebenfalls wie im Gesamtkollektiv folgende SVES-abhängige Induktionsszenarien von Bedeutung: „Multiple PAC“ (104 = 32,3 %), „Post PAC“ (78 = 37,7 %) und „Short Run“ (56 = 27,5 %).

Mit einer Häufigkeit von 26 tritt „Bradykardie“ öfter bei den Substrat- als bei den Triggerflimmerern auf; dies entspricht nämlich 83,9 %.

„Bigemini“ wurde in 22 Fällen (= 33,3 %) dokumentiert.

Der insgesamt sehr seltene Onset-Mechanismus „Sudden Increase“ trat in der Diagnostik ausschließlich bei den Substratflimmerern auf (2 = 100 %).

„Sudden Drop“ und „Brady-Tachy“ traten bei den Substratflimmerern in der Diagnostikphase überhaupt nicht auf (Abbildung 24 und Tabelle 20).

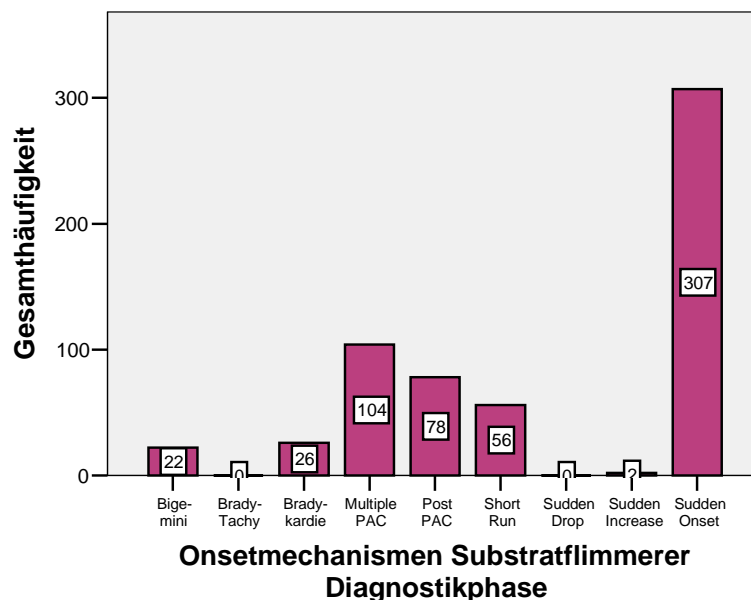


Abbildung 24: Häufigkeiten der Onset-Mechanismen bezogen auf die Substratflimmerer in der Diagnostikphase

	Gesamtkollektiv = 100 %	Substratflimmerer
„Sudden Onset“	533	307 (57,6 %)
„Multiple PAC“	322	104 (32,3 %)
„Post PAC“	207	78 (37,7 %)
„Short Run“	204	56 (27,5 %)
„Bigemini“	66	22 (33,3 %)
„Bradykardie“	31	26 (83,9 %)
„Brady-Tachy“	10	0 (0 %)
„Sudden Drop“	3	0 (0 %)
„Sudden Increase“	2	2 (100 %)

Tabelle 20: Häufigkeit der einzelnen Onset-Mechanismen bezogen auf das Gesamtkollektiv und die Substratflimmerer in der Diagnostikphase

Substratflimmerer in der Therapiephase

Die Onset-Verteilung der Substratflimmerer in der Therapiephase unterscheidet sich in einigen Punkten von der Verteilung der Triggerflimmerer. So ist hier nämlich ein deutlicher Schwerpunkt der Häufigkeit von „Sudden Onset“ (359 = 64 %) registriert worden. Diese Änderung geht auf Kosten des im Vergleich zu den Triggerflimmerern deutlich seltener auftretendem „Multiple PAC“ (87 = 29,3 %). Für diese beiden Onsets besteht jedoch für die Substratflimmerer kein signifikanter Unterschied zwischen Diagnostik- und Therapiephase ($p > 0,05$ im Wilcoxon-Test). „Post PAC“ (35 = 43,8 %) und „Short Run“ (25 = 32,9 %) sind dritt- bzw. vierthäufigstes Induktionsszenarium der Substratflimmerer und sind signifikant seltener als in der Diagnostikphase. „Bigemini“ wird nur 6-mal bei den Substratflimmerern dokumentiert (ebenfalls signifikant weniger als in der Diagnostikphase), dies entspricht 40 % ($p < 0,05$ im Wilcoxon-Test). „Sudden Drop“ und „Sudden Increase“ werden, wie schon für das Gesamtkollektiv beschrieben, gar nicht registriert. Dies gilt bei den Substratflimmerern ebenfalls für „Brady-Tachy“.

„Bradykardie“ tritt in der Therapiephase bei den Substratflimmerern auch gar nicht mehr auf. Dies ist jedoch im Gegensatz zur Diagnostikphase eine signifikante Reduktion ($p > 0,05$ im Wilcoxon-Test) (Abbildung 25 und Tabelle 21).

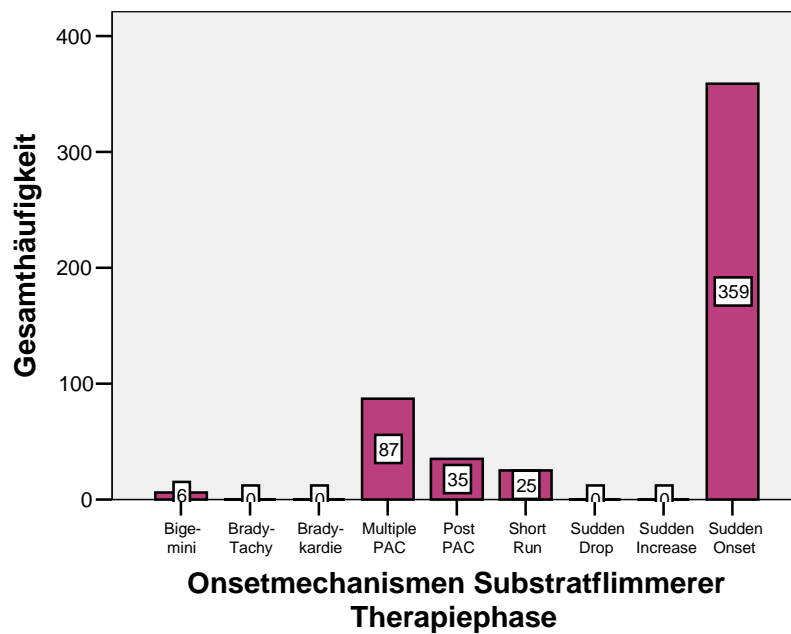


Abbildung 25: Häufigkeiten der einzelnen Onset-Mechanismen bezogen auf die Substratflimmerer in der Therapiephase

	Gesamtkollektiv = 100 %	Substratflimmerer
„Sudden Onset“	561	359 (64 %)
„Multiple PAC“	297	87 (29,3 %)
„Post PAC“	80	35 (43,8 %)
„Short Run“	76	25 (32,9 %)
„Bigemini“	15	6 (40 %)
„Brady-Tachy“	11	0 (0 %)

Tabelle 21: Häufigkeit der einzelnen Onset-Mechanismen im Gesamtkollektiv und bezogen auf die Substratflimmerer in der Therapiephase

Wie schon für das Gesamtkollektiv erfolgte auch nur für die Substratflimmerer eine Gruppierung der Onset-Mechanismen. Dabei zeigten sich folgende Verteilungen: Es bestätigt sich in beiden Phasen ein deutliches Überwiegen des „Sudden Onsets“ (51,6 % bzw. 70,1 %) (Abbildungen 26 und 27).

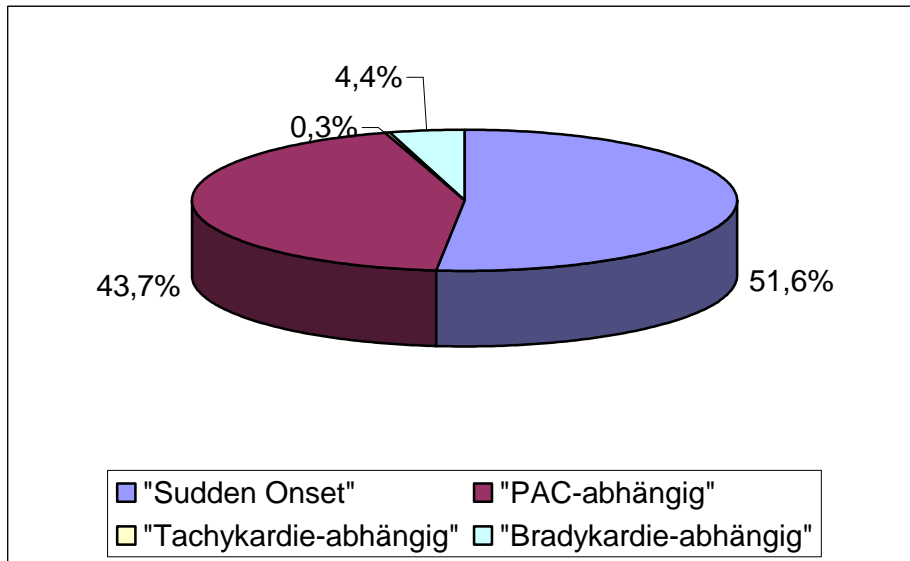


Abbildung 26 : Gruppierte Onset-Mechanismen der Substratflimmerer in der Diagnostikphase

- „Sudden Onset“
- „PAC-abhängige Onsets“: „Short Run“, „Multiple PAC“, „Post PAC“, „Bigemini“
- „Bradykardie-abhängige Onsets“: „Sudden Drop“, „Bradykardie“, „Brady-Tachy“
- „Tachykardie-abhängige Onsets“: „Sudden Increase“

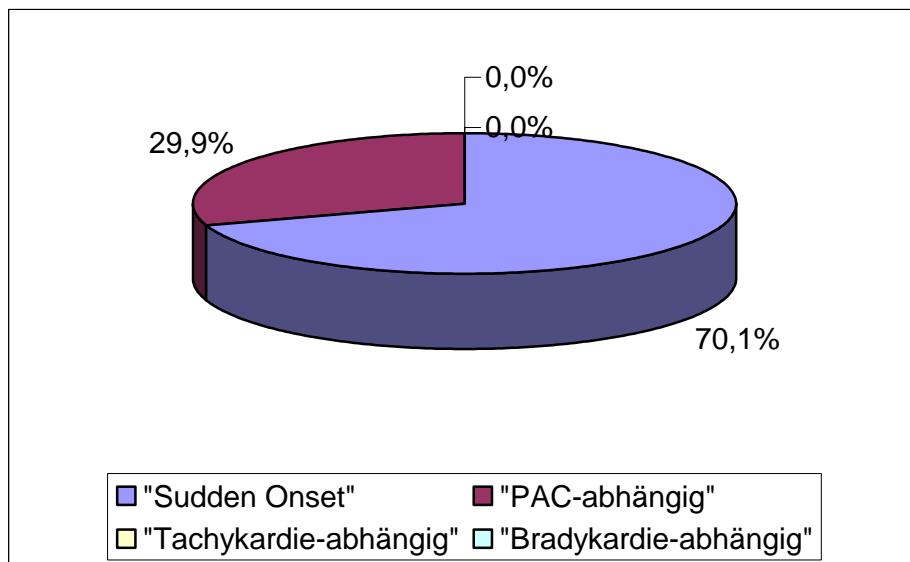


Abbildung 27 : Gruppierte Onset-Mechanismen der Substratflimmerer in der Therapiephase

- „Sudden Onset“
- „PAC-abhängige Onsets“: „Short Run“, „Multiple PAC“, „Post PAC“, „Bigemini“
- „Bradykardie-abhängige Onsets“: „Sudden Drop“, „Bradykardie“, „Brady-Tachy“
- „Tachykardie-abhängige Onsets“: „Sudden Increase“

III.10 Unterschiedliche Induktionsszenarien pro Patient

Im folgenden Kapitel werden die Häufigkeiten unterschiedlicher Onset-Mechanismen bezogen auf den einzelnen Patienten beobachtet. Auch hier erfolgt wieder die Unterteilung in Gesamtpopulation, Trigger- bzw. Substratflimmerer und Diagnostik- versus Therapiephase.

III.10.1 Gesamtkollektiv in der Diagnostik- und der Therapiephase

Diagnostikphase

32,9 % aller Patienten in der Diagnostikphase haben vier verschiedene Induktionsszenarien. Maximal wurden sechs verschiedene Onsets dokumentiert. Dies traf jedoch nur auf 2,1 % der Studienteilnehmer zu. Bei 17,1 % wurde nur ein Onset-Mechanismus beobachtet. Im Mittel beträgt die Anzahl unterschiedlicher Induktionsszenarien pro Patient in der Diagnostikphase 3,2 (Abbildung 28).

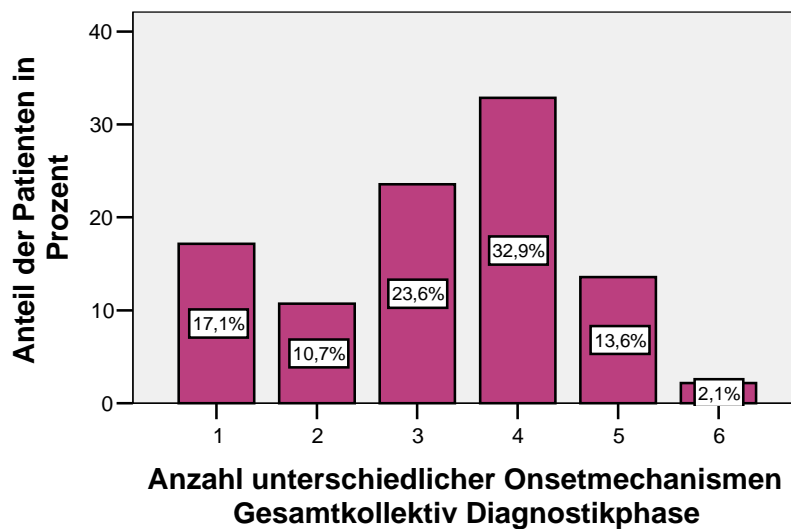


Abbildung 28: Anzahl unterschiedlicher Onset-Mechanismen pro Patient im Gesamtkollektiv in der Diagnostikphase

Therapiephase

In der Therapiephase kommt es zu einer deutlichen Reduktion der Anzahl unterschiedlicher Onset-Mechanismen pro Patient. So sind maximal vier verschiedene Induktionsszenarien bei 7,1 % der Patienten zu verzeichnen. Die meisten Studienteilnehmer haben zwei unterschiedliche Onsets (41,4 %). Nur ein Onset lag bei 23,6 % der Patienten vor. Im Mittel beträgt die Anzahl unterschiedlicher Induktionsszenarien pro Patient in der Therapiephase 2,2. Dies ist signifikant weniger als in der Diagnostikphase ($p < 0,05$ im Wilcoxon-Test) (Abbildung 29).

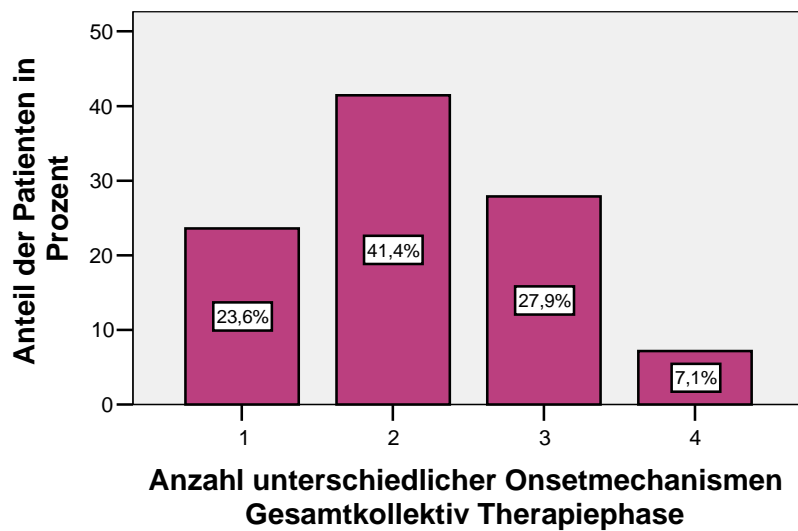


Abbildung 29: Anzahl unterschiedlicher Onset-Mechanismen pro Patient im Gesamtkollektiv in der Therapiephase

III.10.2 Triggerflimmerer in der Diagnostik- und der Therapiephase

Diagnostikphase

Bei den Triggerflimmerern sind bei 1,3 % maximal sechs verschiedene Onset-Mechanismen pro Patient in der Diagnostikphase zu verzeichnen. Die meisten Studienteilnehmer (36 %) haben vier unterschiedliche Induktionsszenarien. Nur ein Onset lässt sich bei 10,7 % der Patienten dokumentieren. Am zweithäufigsten sind drei Arten von Onset-Mechanismen (30,7 %). Es besteht bei einem Mittelwert von 3,4 kein signifikanter Unterschied zu den Substratflimmerern

(siehe unten) in der Anzahl der Onset-Mechanismen in der Diagnostikphase ($p > 0,05$ im Mann-Whitney-Test) (Abbildung 30).

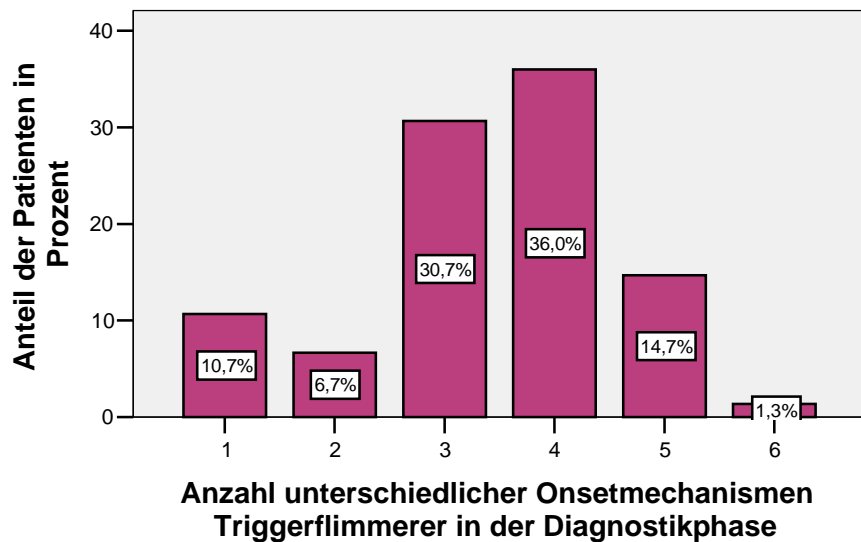


Abbildung 30: Anzahl unterschiedlicher Onset-Mechanismen pro Triggerflimmerer in der Diagnostikphase

Therapiephase

Wie schon für die Gesamtpopulation beobachtet, kommt es auch bei den Triggerflimmerern in der Therapiephase zu einer signifikanten Reduktion der Häufigkeit unterschiedlicher Onset-Mechanismen pro Patient ($p < 0,05$ im Wilcoxon-Test).

So werden maximal vier verschiedene Onsets bei 5,4 % der Patienten dokumentiert. Die meisten Studienteilnehmer (44,6 %) haben zwei Induktionsszenarien; am zweithäufigsten mit 31,1 % sind drei Arten von Onsets. Im Mittel liegt die Anzahl unterschiedlicher Onset-Mechanismen der Triggerflimmerer in der Therapiephase bei 2,2 (Abbildung 31).

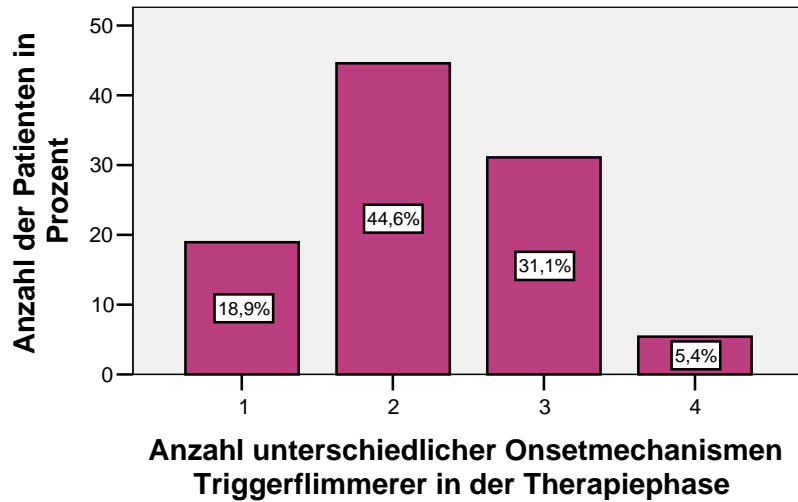


Abbildung 31: Anzahl unterschiedlicher Onset-Mechanismen pro Triggerflimmerer in der Therapiephase

III.10.3 Substratflimmerer in der Diagnostik- und der Therapiephase

Diagnostikphase

Mit den Substratflimmerern verhält es sich ebenso wie mit der Gesamtpopulation bzw. den Triggerflimmerern. In der Diagnostikphase werden bis zu sechs verschiedene Induktionsszenarien bei 3,1 % der Studienteilnehmer beobachtet. Der Schwerpunkt liegt wiederum bei vier unterschiedlichen Onsets (29,2 % der Substratflimmerer). Im Gegensatz zu den Triggerflimmerern lässt sich bei 24,6 % der Substratflimmerer als zweithäufigstes Ereignis nur ein Onset nachweisen. Dennoch besteht bei einem Mittelwert von 3,0 kein signifikanter Unterschied zu den Triggerflimmerern in der Anzahl der Onset-Mechanismen pro Patient in der Diagnostikphase ($p > 0,05$ im Mann-Whitney-Test) (Abbildung 32).

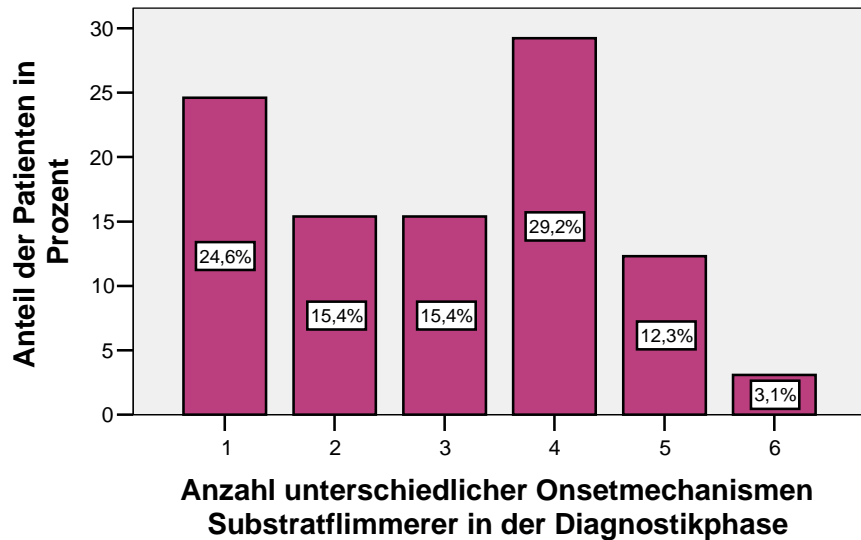


Abbildung 32: Anzahl unterschiedlicher Onset-Mechanismen pro Substratflimmerer in der Diagnostikphase

Therapiephase

Auch bei den Substratflimmerern lässt sich in der Therapiephase eine signifikante Reduktion der Häufigkeit unterschiedlicher Onset-Mechanismen pro Patient erkennen; so lässt sich ein Mittelwert von 2,1 nachweisen ($p < 0,05$ im Wilcoxon-Test).

Maximal sind vier verschiedene Induktionsszenarien bei 9,1 % der Studienteilnehmer zu beobachten. Die meisten Substratflimmerer (37,9 %) haben zwei Onsettypen. Auch in der Therapiephase setzt sich der Trend durch, dass bei den Substratflimmerern am zweithäufigsten nur ein einzelnes Induktionsszenarium beobachtet werden konnte (28,8 %).

Im Mittel haben die Substratflimmerer in der Therapiephase 2,1 verschiedene Onset-Szenarien. Dies ist kein signifikanter Unterschied zu den Triggerflimmerern in der Therapiephase ($p > 0,05$ im Mann-Whitney-Test) (Abbildung 33).

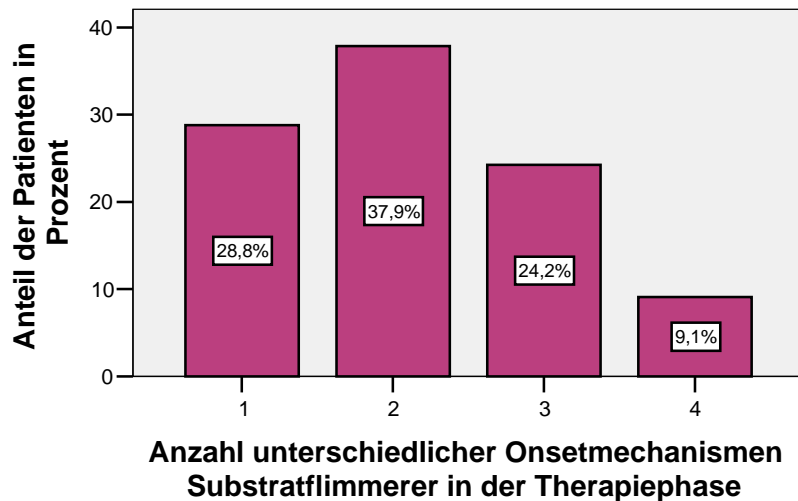


Abbildung 33: Anzahl unterschiedlicher Onset-Mechanismen pro Substratflimmerer in der Therapiephase

III.10.4 Onset-Häufigkeit in Abhängigkeit von den Präventionsalgorithmen

Wie oben ausführlich gezeigt, kommt es beim Eintritt in die Therapiephase nach dem Einschalten der Präventionsalgorithmen zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl unterschiedlicher Onset-Mechanismen pro Person ($p < 0,05$ im Wilcoxon-Test). Dies gilt sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die Substrat- und Triggerflimmerer getrennt beobachtet.

Will man untersuchen, welcher Präventionsalgorithmus für diese signifikante Änderung zuständig ist, so muss berücksichtigt werden, dass in den meisten Fällen nicht nur ein Algorithmus aktiviert wurde, sondern häufig zwei oder drei gleichzeitig.

Wie in Kapitel III.5.2 erklärt, gibt es daher theoretisch 15 verschiedene Möglichkeiten, den Schrittmacher hinsichtlich seiner Präventionen zu programmieren.

Überprüft man nun die Mittelwerte der Häufigkeiten der unterschiedlichen Onset-Mechanismen pro Patient mit dem Kruskal-Wallis-Test, so ergibt sich hierbei keine Signifikanz ($p > 0,05$).

Folglich lässt sich feststellen, dass mit der Aktivierung der Präventionsalgorithmen in der Therapiephase die Häufigkeiten der unterschiedlichen Onset-Mechanismen pro Patient signifikant reduziert werden. Allerdings lässt sich an diesem Patientenkollektiv bei nicht-signifikantem Kruskal-Wallis-Test nicht festlegen, welche der möglichen 15 verschiedenen Präventionsaktivierungen für diese Änderung verantwortlich ist.

IV DISKUSSION

Diese Dissertationsschrift beruht auf Daten von Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern, die im Rahmen der Anwendungsbeobachtung „Vorhofflimmerprävention durch individualisierte Schrittmacherprogrammierung“ („VIP“) unter der Gesamtleitung von Prof. Dr. med. B. Lüderitz in unterschiedlichen Zentren einen DDDR-Schrittmacher der Firma Vitatron erhalten haben.

Die implantierten Schrittmacheraggregate mussten folgende vier Präventionsalgorithmen besitzen: Stimulationskonditionierung, SVES-Unterdrückung, Post-SVES-Adaption und Nach-Belastungs-Adaption.

In dieser Arbeit wurde nun ausführlich auf die präventive Schrittmachertherapie bei Vorhofflimmern eingegangen. Als Grundlage dienten die Daten aus dem sogenannten „VIP-Register“, in dem sämtliche Daten aus den Schrittmacherkontrollen sowie den Patientenbegleitbögen zusammengefasst vorlagen, und insbesondere die Informationen aus den detaillierten Onset-Protokollen, die jeweils manuell ausgewertet wurden.

Ein besonderes Interesse lag hierbei auf den Induktionsszenarien von Vorhofflimmern aus der Diagnostikphase im Vergleich zu denen aus der Therapiephase (= Präventionsmechanismen aktiviert). Zusätzlich wurde beobachtet, wie sich diese Induktionsszenarien auf Trigger- und Substratpatienten verteilten und im Verlauf der beiden Beobachtungsphasen veränderten.

Während früher die Beobachtung und Bewertung von Vorhofflimmern nur mittels Oberflächen-EKG, Langzeit-EKG und während elektrophysiologischer Untersuchungen möglich war, bieten neue Schrittmacheraggregate mit umfangreicher diagnostischer Software die Möglichkeit, Vorhofflimmern einschließlich seiner unterschiedlichen Auslösemechanismen zu registrieren.

In den Anfängen wurde zunächst nur das Auftreten von atrialen Tachykardien durch die Mode-Switch-Funktion registriert (Defaye et al., 1998). Es war nichts über die zugrunde liegenden Induktionsszenarien bekannt.

Durch die Fortschritte in der Schrittmachertechnologie und durch die Erweiterung der Speicherkapazität der Aggregate wurde schließlich eine genaue Erfassung der Herzrhythmusstörungen möglich. Es bestätigte sich schon in mehreren Studien, dass mittels Schrittmacher-Detektion valide Daten bzgl. des Herzrhythmus erhoben werden können (Israel et al., 2001/Yang et al., 2003, Hoffmann et al., 2006).

Mit Hilfe des in dieser Arbeit verwendeten Schrittmacheraggregates gelang eine genaue Dokumentation des paroxysmalen Vorhofflimmerns einschließlich der detaillierten Onset-Protokolle. Es ist somit ein geeignetes Instrument, um die Fragestellung dieser Dissertation hinsichtlich der Induktionsszenarien von Vorhofflimmern zu beantworten.

IV.1 Patientenkollektiv

Von Mai 2000 bis Dezember 2002 erfolgte die Rekrutierung der Patienten in die Anwendungsbeobachtung „Vorhofflimmerprävention durch individualisierte Schrittmacher-Programmierung“ (= „VIP“). Die Daten von 194 Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern lagen für diese Dissertation zugrunde. Die Auswertung erfolgte dann letztendlich an 140 Patienten.

Die übrigen 54 Teilnehmer schieden aus unterschiedlichsten Gründen aus. So lag z. B. entweder kein oder sogar permanentes Vorhofflimmern in allen Studienphasen vor. Auch die vorgeschriebenen Schrittmacherkontrollen waren problematisch. So wurden manchmal die Daten der vorherigen Studienphase im Rahmen der jeweils stattfindenden Schrittmacherkontrolle nicht auf dem Schrittmacheraggregat gelöscht, so dass retrospektiv die erhobenen Daten nicht mehr auf die einzelnen Studienphasen bezogen werden konnten. Auch nahmen nicht alle eingeschlossenen Patienten an den vorgeschriebenen Schrittmacherkontrollen teil.

Bei einem Teil der Studienteilnehmer lag das Problem jedoch auf Seiten des Schrittmacheraggregates. So führte ein gestörtes Sensing dazu, dass atriale Tachykardien fälschlicherweise erkannt bzw. nicht erkannt wurden. Hierfür waren insbesondere Mechanismen wie das „Far Field Sensing“, der „2:1-Block“ und das „Undersensing“ verantwortlich. Auf die Ursache dieser Wahrnehmungsstörungen wurde in dieser Dissertation nicht weiter eingegangen. Es ist jedoch anzunehmen, dass durch eine Änderung bzw. Anpassung der Programmierung der Schrittmacheraggregate ein Großteil dieser Störungen verhindert werden könnte. Auch in der „AFTherapy study“ wurden ca. 50 % der Patienten aufgrund dieser Vorhof-Sensing-Artefakte ausgeschlossen (Camm et al., 2007).

So könnte durch eine Verlängerung der „Atrialen blanking Zeit“ und eine Erniedrigung der P-Wellen-Sensitivität das „Far Field Sensing“ verhindert werden, da ventrikuläre Depolarisationen oder SM-Aktionen nicht mehr im Vorhof registriert würden. Im Gegensatz dazu würde durch eine Verkürzung der „Atrialen Blanking Zeit“ und eine Erhöhung der P-Wellen-Sensitivität der

2:1-Block verhindert. Ebenso ließ sich das „Undersensing“ durch eine Anpassung der P-Wellen-Sensitivität vermindern.

Die im Weiteren diskutierten Ergebnisse beziehen sich also auf die 140 Patienten, bei denen tatsächlich intermittierendes Vorhofflimmern vorlag und dies korrekt vom Schrittmacher erkannt wurde. Darüber hinaus war Voraussetzung, dass sämtliche für diese Dissertation notwendigen Daten vollständig vorlagen.

Die Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv war ausgewogen. So waren 49,3 % weiblichen Geschlechts und folglich die übrigen 50,7 % männlich. Dies deckt sich mit Daten der Framingham-Population: Kannel beschrieb, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern gibt (Kannel et al., 1982). Es gibt jedoch auch gegenteilige Beobachtungen. Meist wurde ein Überwiegen der männlichen Vorhofflimmerer dokumentiert. So wurde z. B. durch Benjamin festgestellt, dass Männer ein 1,5-fach höheres Risiko für Vorhofflimmern haben als Frauen. In allen Altersgruppen gab es jeweils mehr Männer als Frauen mit Vorhofflimmern (Benjamin et al., 1994). Dies ist sicherlich am ehesten dadurch erklärt, dass bei Männern häufiger Herzerkrankungen, die letztlich das Risiko von Vorhofflimmern erhöhen, vorliegen als bei Frauen gleichen Alters: So zeigten z. B. Loehr et al. (2008) bei Frauen eine deutlich niedrigere Inzidenz für Herzinsuffizienz als bei Männern, Tong et al. (2005) ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer KHK für Männer im Vergleich zu Frauen und Barrios et al. (2008), dass Frauen beim Vorliegen eines arteriellen Hypertonus im Mittel älter als Männer sind.

In anderen Studien wurden, bezogen auf spezielle Subgruppen, jedoch auch mehr Frauen als Männer mit Vorhofflimmern beobachtet, so z. B. bei Patienten mit Vorhofflimmerinitiierung durch Ektopien in den Pulmonalvenen (Haïssaguerre et al., 1998).

Das Durchschnittsalter im Gesamtkollektiv betrug 71,6 Jahre, wobei der jüngste 36 und der älteste Studienteilnehmer 91 Jahre war. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Prävalenz von Vorhofflimmern mit dem Alter der Patienten steigt (Wolf et al., 1991/Furbert et al., 1994). Auch Yang et al. (2008) bestätigte nochmals, dass das Alter für Vorhofflimmern ein unabhängiger Risikofaktor ist.

Wenn man sich die Altersstruktur in dem hier untersuchten Kollektiv getrennt für die beiden Geschlechter ansieht, so fällt auf, dass die Männer signifikant jünger waren als die Frauen. So betrug das mittlere Alter der männlichen Patienten 69,2 Jahre, während die Frauen im Mittel 74

Jahre alt waren. Diese Beobachtung bestätigt sich auch in anderen Studien (Benjamin et al., 1998 /Kannel et al., 1982). Die Erklärung liegt (wie schon weiter oben erklärt) a. e. darin, dass die für das Vorhofflimmern verantwortlichen Risiko-Erkrankungen bei Männern früher auftreten als bei Frauen. Aufgrund der höheren Lebenserwartung der Frauen ist die absolute Häufigkeit von weiblichen Vorhofflimmern jedoch gleich oder sogar höher als die der männlichen. Dies wurde z. B. in der „Cardiovascular Health Study“ gezeigt (Furbert et al., 1994). Evtl. liegt hierin das ausgeglichene Geschlechterverhältnis der für diese Dissertation zugrunde liegenden Studienpopulation begründet.

Über 90 % der über 60-Jährigen mit Vorhofflimmern leiden an einer kardiovaskulären Grunderkrankung (Furbert et al., 1994).

Im hier bearbeiteten Patientenkollektiv lagen mit Hilfe des Patientenbegleitbogens Informationen bezüglich der vorhandenen Begleiterkrankungen vor. Diese Bögen wurden durch die Ärzte, die die Schrittmacherkontrollen durchführten, nach Angaben der Patienten ausgefüllt. Mehrfachnennungen waren hierbei möglich.

Als häufigste Begleiterkrankung bestätigte sich der arterielle Hypertonus, welcher bei 22,9 % der Patienten vorlag. Dies entspricht Daten, die auch in anderen Studien beobachtet wurden. So wurde in der Framingham-Untersuchung die hypertensive Herzerkrankung als häufigste (50 %) Grunderkrankung bei Vorhofflimmern gefunden. Einschränkend muss jedoch dazu gesagt werden, dass im Kontrollkollektiv ebenfalls 44 % an einen Hypertonus litten. (Kannel et al., 1983).

Bei 13,6 % der Teilnehmer bestand eine myokardiale Ischämie und bei 7,9 % lag eine manifeste Herzinsuffizienz vor. Die anderen nach Vorgabe des Begleitbogens möglichen Begleiterkrankungen traten wesentlich seltener auf: 3,6 % Angina pectoris, 3,6 % Post-Infarkt, 3,6 % Myokarditis und 0,7 % Kardiomyopathie.

Hierbei ist jedoch kritisch anzumerken, dass eine Unterscheidung zwischen myokardialer Ischämie, Angina pectoris und Post-Infarkt für die meisten Patienten (also medizinische Laien) praktisch nicht möglich ist. Des Weiteren entsprachen die den Begleitbogen ausfüllenden Ärzte nicht den betreuenden Hausärzten, so dass die Bögen letztlich oft nur nach den anamnestischen und daher eingeschränkt zu verwertenden Angaben der Patienten vervollständigt werden konnten. Fasst man Angina pectoris, Ischämie und Post-Infarkt unter dem Oberbegriff KHK zusammen, so litten 17,6 % der Patienten an einer koronaren Herzkrankheit und sie wäre somit die zweit-

häufigste Begleiterkrankung. Benjamin zeigte, dass insbesondere bei Männern die KHK mit dem Vorhofflimmern assoziiert ist (Benjamin et al., 1994). Auch Yang et al. (2008) bestätigten nochmals eine signifikant erhöhte Prävalenz für Vorhofflimmern bei KHK-Patienten.

Unter der Voraussetzung, dass man die in den Begleitbögen einzeln aufgeführten Erkrankungen Angina pectoris, myokardiale Ischämie und Post-Infarkt mit dem Sammelbegriff KHK erfasst, dann ist die Herzinsuffizienz mit 7,9 % die dritthäufigste Begleiterkrankung im vorliegenden Patientenkollektiv. Schon Benjamin et al. (1994) zeigten im Rahmen der „Framingham Heart Study“, dass das Vorliegen einer Herzinsuffizienz das Risiko der Entstehung von Vorhofflimmern steigert (4,5-fach bei Männern und 5,9-fach bei Frauen). Auch Yang et al. (2008) bestätigten nochmals, dass die Herzinsuffizienz ein unabhängiger Risikofaktor für das Entstehen von Vorhofflimmern ist.

Die Begleiterkrankungen Myokarditis (3,6 %) und Kardiomyopathie (0,7 %) wurden insgesamt mit einer absoluten Patientenzahl von 6 nur selten angegeben. Tatsächlich wird im Rahmen einer Myokarditis gehäuft Vorhofflimmern beobachtet (Schultheiss et al., 2006). So bestätigten auch Frustaci et al. (1997), dass bei Patienten mit „Lone atrial fibrillation“ in 66 % der Fälle eine Myokarditis histologisch nachgewiesen werden konnte. Interessanterweise ließ sich beim Vorliegen einer Perikarditis ein noch ein höherer Zusammenhang mit dem Auftreten von Vorhofflimmern nachweisen als bei einer Myokarditis (Ristić et al., 2000).

Es erscheint etwas ungewöhnlich, dass im vorliegenden Patientenkollektiv bei nur einem Patienten als Begleiterkrankung die Kardiomyopathie angegeben wurde. Dies liegt vermutlich daran, dass der Begriff nur sehr allgemein gewählt wurde. So wurde in mehreren Studien Vorhofflimmern als häufige Begleiterscheinung bei Kardiomyopathien unterschiedlichster Genese beobachtet. Z. B. beschreiben Gaita et al. (2007) ein gehäuftes Vorhofflimmern bei Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie, Range et al. (2009) bei Patienten mit einer nicht-ischämisch bedingten dilatativen Kardiomyopathie und Schoppet et Maisch (2001) bei äthyltoxischen Kardiomyopathien.

Interessant wäre auch gewesen, Klappenvitien als Begleiterkrankungen zu erfassen. So wurden schon durch Benjamin Klappenerkrankungen als Risikofaktor für Vorhofflimmern erfasst (Benjamin et al., 1994). Insbesondere die Mitralklappeninsuffizienz, die zu einer Volumenbelastung des linken Vorhofs führt, aber auch die Mitralklappenstenose, die zu einer Druckbelastung des linken Vorhofs führt, sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern korreliert (Yang et al., 2008).

Interessanterweise wurde auch das Zigaretten-Rauchen als unabhängiger Risikofaktor für Vorhofflimmern entdeckt; so steigt bei Rauchern das relative Risiko um 1,5 (Heeringa et al., 2008). Leider wurden hierzu im vorliegenden Patientenkollektiv keine Daten erhoben.

IV.2 Schrittmacherindikation und Grundeinstellungen

Schrittmacherindikation

Sämtliche Patienten, die an der Anwendungsbeobachtung „Vorhofflimmerprävention durch individualisierte Schrittmacherprogrammierung“ teilgenommen haben, erhielten ein DDDR-Schrittmacheraggregat der Firma Vitatron. Hierbei handelte es sich um die Modelle „Prevent AF“ oder „Selection 9000“, welche neben den allgemein üblichen Schrittmacherfunktionen auch einen großen Diagnostik- und Therapiespeicher bzgl. der atrialen Tachykardien und folgende vier Präventionsalgorithmen besitzen: Stimulationskonditionierung, SVES-Unterdrückung, Post-SVES-Adaption und Nach-Belastungs-Adaption.

Mit diesen Präventionsalgorithmen sollen die auslösenden Trigger für das Vorhofflimmern verhindert werden. Als Trigger sind insbesondere atriale Extrasystolen oder Salven zu nennen, aber auch Pausen oder rasche Herzfrequenzabfälle bzw. -anstiege.

Bei allen 140 Patienten lag ein intermittierendes Vorhofflimmern vor. Die eigentlichen Schrittmacherimplantationsindikationen waren jedoch sehr unterschiedlich.

Mit 57,1 % war am häufigsten das Brady-Tachy-Syndrom vertreten. Hierbei handelt es sich um eine Erkrankung des Sinusknotens, die dazu führt, dass es zu einem Wechsel von paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien (Vorhofflattern oder -flimmern) und einem oft bradykarden Sinusrhythmus kommt. Nach Beendigung der tachykarden Phase folgt häufig eine verlängerte asystolische Pause, bevor der Sinusrhythmus wieder einsetzt. Dies führt gelegentlich zu Schwindel oder sogar Synkopen. Ursächlich für das Brady-Tachy-Syndrom liegt häufig eine KHK oder eine Kardiomyopathie anderer Genese vor, z. B. bei Myokarditis. Es sind jedoch auch idiopathische Degenerationen des Leitungssystems beschrieben. Die Genese des Brady-Tachy-Syndroms wurde bei den Studienteilnehmern jedoch nicht weiter berücksichtigt.

Die zweithäufigste Implantationsindikation war mit 16,4 % der Sinusarrest; dies entspricht einem Sinusknotenstillstand bzw. SA-Block 3. Grades. Hierbei handelt es sich um eine totale Leitungsunterbrechung vom Sinusknoten zum Vorhofmyokard. Im Oberflächen-EKG und klinisch lassen sich der Sinusarrest und SA-Block 3. Grades nicht unterscheiden.

Mit 15,7 % nahezu genauso häufig war die Sinusbradykardie Schrittmacherimplantation.

Alle genannten Schrittmacherindikationen können unter dem Begriff des Sick-Sinus-Syndroms bzw. Syndrom des kranken Sinusknotens zusammengefasst werden.

Theoretisch hätten in dieser Anwendungsbeobachtung auch Patienten, die gezielt nur zur Vorhofflimmertherapie (mit oder ohne AV-Knoten-Ablation) einen entsprechenden Schrittmacher erhalten haben, teilnehmen können. In dem für diese Dissertation zugrunde liegendem Kollektiv lagen diese Schrittmacherindikationen jedoch nicht vor. Ebenso gab es keinen Patienten mit einer Erkrankung des AV-Knotens als ursprüngliche Implantationsindikation.

Im „Bericht des Deutschen Herzschrittmacher-Registers“ werden die Schrittmacherindikationen in Deutschland jährlich genau aufgeschlüsselt. Im Jahr 2006 wurden folgende Daten veröffentlicht: in 33,2 % der Fälle lag ein Sick-Sinus-Syndrom vor, in 23,8 % ein AV-Block III. Grades, in 12 % ein AV-Block II. Grades und in 21,2 % ein permanentes bradykardes Vorhofflimmern.

Studienphasen

Entsprechend dem Protokoll der zu Grunde liegenden Anwendungsbeobachtung erfolgte nach der Schrittmacherimplantation zunächst eine mindestens sechswöchige Einheilungsphase, die von allen 140 Patienten auch eingehalten wurde. Diese diente dazu, die Schrittmachersonden einheilen zu lassen, um eine adäquate Funktion zu gewährleisten. Diese Phase wurde mit einer Schrittmacherkontrolle abgeschlossen.

Es folgte die Phase der konventionellen Therapie und Diagnostik, in der alle vier Präventionsmechanismen definitionsgemäß ausgeschaltet blieben. Normalerweise sollte diese Phase drei Monate dauern und nur verlängert werden, wenn weniger als sechs Vorhofflimmerepisoden registriert wurden. Als Abschluss erfolgte wieder eine Schrittmacherkontrolle.

Nun erfolgte die dreimonatige Phase der präventiven Therapie, in der die Präventionsalgorithmen aktiviert wurden und die ebenfalls mit einer Schrittmacherkontrolle mit Endprogrammierung abgeschlossen wurde.

Im Mittel dauerte die Phase der konventionellen Therapie und Diagnostik 97 Tage und die der präventiven Therapie 104 Tage. Somit wurde die im Rahmen der Studienplanung veranschlagte Zeit von drei Monaten gut eingehalten. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Dauer der einzelnen Studienphasen, so dass die im Folgenden diskutierten Ergebnisse nicht auf eine relevante Differenz zurückzuführen sind.

Minimale Zeitspannen für die Diagnostik- und Therapiephase waren 27 bzw. 23 Tage. Warum im Einzelfall die jeweils veranschlagten drei Monate so deutlich unterschritten wurden, bleibt Spekulation, da keine genaue Begründung aus den vorliegenden Daten zu erheben war. Denkbar wäre, dass es in der Diagnostikphase zu häufigen tachyarrhythmischen Episoden kam, so dass für die teilnehmenden Patienten ein großer Leidensdruck entstand und diese sich vorzeitig zur Schrittmacherkontrolle vorstellten. Gleiches gilt für die Therapiephase. Die Patienten, die auch nach der Aktivierung der Präventionsalgorithmen häufig Vorhofflimmern verspürten, stellten sich vermutlich vorzeitig im jeweiligen Zentrum vor, um die Schrittmacherprogrammierung anzupassen.

Maximale Zeitspannen für die Diagnostik- und Therapiephase betragen 322 bzw. 391 Tage. Regulär konnte die geplante Zeitdauer von drei Monaten bei einer fehlenden oder zu geringen Anzahl von Vorhofflimmerepisoden verlängert werden. Die genaue Ursache dieser Zeitüberschreitung lässt sich aus den vorhandenen Daten ebenfalls nicht eruieren und bleibt somit wie auch bei den zu kurzen Studienphasen Spekulation.

Schrittmachermodus

Allen teilnehmenden Patienten wurde ein DDDRP-Schrittmacheraggregat der Firma Vitatron implantiert. Bzgl. der Modi unterschieden sich die Einstellungen nur hinsichtlich der R-Funktion (Rate Response).

Diese Funktion ermöglicht eine belastungsabhängige Herzfrequenzadaption. Das heißt, es soll der physiologische Herzfrequenzanstieg unter körperlicher Belastung nachgeahmt werden. Um den

Aktivitätsgrad zu erfassen, wurden unterschiedliche Sensoren entwickelt: u. a. piezoelektrische, akzelerometrische und Zweisensor-Systeme (akzelerometrisch und Atemminutenvolumen). Shukla et al. (2005) konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der klinischen Endpunkte der oben genannten Sensortypen (Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und dem kombinierten Endpunkt Mortalität und Schlaganfall) finden, allerdings schnitt der Mischsensor hinsichtlich der Lebensqualität schlechter ab. Hierzu gibt es jedoch unterschiedliche Daten. So legten Coman et al. (2008) dar, dass keine Lebensqualitäts-Unterschiede bei den beiden untersuchten Sensoren (akzelerometrische und gemischte Funktion) bestehen, die Zweisensorsysteme jedoch günstiger für die belastungsabhängige Frequenzadaptation sind.

Wichtig ist jedoch auch die passende Programmierung des Sensors: Während eine zu sensitive Einstellung für viele Patienten nicht akzeptabel ist, ist eine eher wenig genaue Einstellung immer noch besser als das Fehlen der R-Funktion (Sulke et al., 1990).

Es gibt differente Studienergebnisse bzgl. der Fragestellung, ob die R-Funktion Vorhoffrhythmusstörungen begünstigt oder nicht. Während Haywood et al. (1993) keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von Vorhofflimmerepisoden unter AAI- bzw. AAIR-Stimulation feststellen konnten, berichteten Belocci et al. (1999) ein geringeres Auftreten der Mode-Switch-Funktion unter DDDR-Stimulation im Vergleich zur DDD-Stimulation. Dies wurde mit einer geringeren Häufigkeit von Vorhofflimmerepisoden gleichgesetzt.

Die hier verwendeten Schrittmacheraggregate besitzen akzelerometrische Sensoren. In der Diagnostikphase war bei 52,1 % der Patienten der DDDR-Modus aktiviert, bei den übrigen folglich nur der DDD-Modus. Dies ist kein signifikanter Unterschied. In der Therapiephase blieb das Verhältnis genau gleich, jedoch wurde bei 6 Patienten jeweils der Modus geändert.

Untere Grenzfrequenz

Mit der unteren Grenzfrequenz ist die minimale Herzfrequenz gemeint, ab welcher der Schrittmacher mit der Stimulation beginnt. Im Rahmen der Schrittmacher-Kontrollen ist es möglich, diese untere Grenzfrequenz variabel einzustellen.

Über die Findung der optimalen Herzfrequenz berichten zahlreiche Studien. Inzwischen ist gesichert, dass es sich bei der physiologischen Herzfrequenz um einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen handelt (Reil et Böhm, 2007).

In einer Subgruppenanalyse der BEAUTIFUL-Studie bestätigte sich, dass eine Herzfrequenz >70 Schläge/Minute bei KHK-Patienten mit einer erhöhten Mortalitäts- und Herzinsuffizienzrate einhergeht (Fox et al., 2008).

Von besonderem Interesse ist die Einstellung der richtigen Herzfrequenz bei Patienten mit biventrikulärer Stimulation bei CRT-Systemen. Hier hat sich eine Basisfrequenz zwischen 60 und 70 Schläge/Minute herausgestellt (Voss et al., 2009).

Im vorliegenden Patientenkollektiv betrug die eingestellte untere Grenzfrequenz 61,4/Minute in der Diagnostikphase und 61,8/Minute in der Therapiephase. Es lag somit kein signifikanter Unterschied in den beiden Studienphasen vor. Die mittlere Herzfrequenz der einzelnen Patienten war nicht bekannt.

Präventionsalgorithmen

Die im Rahmen dieser Anwendungsbeobachtung implantierten Schrittmacheraggregate besaßen insgesamt vier Präventionsalgorithmen: Stimulationskonditionierung, Post-SVES-Adaption, SVES-Unterdrückung und Nachbelastungsadaption. Diese waren definitionsgemäß in der Diagnostikphase nicht aktiviert.

In der präventiven Therapiephase wurden diese dann angeschaltet, wofür es Programmierempfehlungen gab, welchen jedoch nicht zwingend gefolgt werden musste.

So wurde angeraten, bei den sogenannten Substratflimmerern (= mehr als 70 % der Vorhofflimmer-Onsets hatten zwei oder weniger SVES pro Minute in den letzten fünf Minuten vor Vorhofflimmerbeginn) die Stimulationskonditionierung zu aktivieren. Für die Triggerflimmerer (= weniger als 70 % der Vorhofflimmer-Onsets hatten zwei oder weniger SVES pro Minute in den letzten fünf Minuten vor Vorhofflimmerbeginn) wurden die Post-SVES-Adaption und die SVES-Unterdrückung empfohlen. Bei eindeutigen Hinweisen für den Beginn von Vorhofflimmern nach körperlicher Belastung sollte die Nachbelastungsadaption zusätzlich aktiviert werden.

Diese vier Präventionsalgorithmen wurden auch in anderen Studien genutzt. So wurde sowohl in der „AFTherapy study“ (Camm et al., 2007) und in einer spanischen Arbeitsgruppe unter Lozano et al. (2003) das gleiche Schrittmachermodell genutzt wie in dem für diese Dissertation zugrunde liegenden „VIP-Register“ (Lewalter et al., 2006).

Folgende Häufigkeiten der aktivierten Präventionsalgorithmen wurden in der vorliegenden Patientenpopulation dokumentiert: Die Nachbelastungsadaption wurde mit 15,7 % am seltensten aktiviert, wobei entsprechend zu den Programmierungsempfehlungen diese Prävention immer zu einer anderen dazugeschaltet wurde und nie als alleiniger Algorithmus gewählt wurde. Am häufigsten wurde die Post-SVES-Adaption (61,4 %) und die SVES-Unterdrückung (57,9 %) aktiviert. Die Stimulationskonditionierung wurde in 38,6 % der Fälle angeschaltet.

Die Aktivierung aller vier Algorithmen gleichzeitig wurde bei keinem der Patienten gewählt. Dies wäre jedoch auch im Widerspruch zu den Programmierempfehlungen gewesen, in denen zunächst entschieden werden sollte, ob es sich um Substrat- bzw. Triggerflimmerer handelt und somit entweder die SVES-abhängigen Algorithmen oder die Stimulationskonditionierung aktiviert werden. Kritisch anzumerken bzgl. des hier zugrunde liegenden Patientengutes ist, dass bei genauem Einhalten der Programmierempfehlungen die Post-SVES-Adaption und die SVES-Unterdrückung gleich häufig aktiviert hätten sein müssen, tatsächlich jedoch ein (wenn auch nicht signifikanter) Unterschied von 3,5 % besteht. Außerdem lagen in der Diagnostikphase 46,4 % Substratflimmerer und 53,6 % Triggerflimmerer vor, so dass folglich die Stimulationskonditionierung zu selten und die SVES-abhängigen Algorithmen zu häufig aktiviert wurden.

Bei 12,1 % der Studienteilnehmer wurden insgesamt drei Präventionen aktiviert. Hierbei handelte es sich dann passend zu den Programmierempfehlungen immer um die SVES-Unterdrückung, Post-SVES-Adaption und Nach-Belastungs-Adaption.

Für nur eine einzelne Prävention wurde sich bei 38,6 % der Studienpopulation entschieden. Hier handelte es sich dann in 90,7 % der Fälle um die Stimulationskonditionierung. Die anderen 9,3 % verteilen sich auf die SVES-abhängigen Algorithmen, die eigentlich nicht als Monotherapie empfohlen wurden.

War mehr als eine Prävention aktiviert, so handelte es sich zu 93 % um eine Kombination von Post-SVES-Adaption und SVES-Unterdrückung mit evtl. zugeschalteter Nachbelastungsadaption.

Warum im Einzelfall die Einstellung der Präventionsalgorithmen entgegen der Empfehlungen erfolgte, lässt sich nicht aus den vorhandenen Daten nachvollziehen. Evtl. war die eindeutige

Unterscheidung zwischen Substrat- und Triggerflimmerern im Rahmen der Schrittmacherkontrollen nicht immer sicher möglich oder bestimmte klinische Parameter veranlassten die betroffenen Ärzte, sich nicht an die Empfehlungen zu halten.

Insgesamt ist jedoch im Vergleich zu den Daten der Arbeitsgruppe von Lozano et al. (2003) die Programmierung der Präventionsalgorithmen schon deutlich strukturierter. Dort waren in 69 % der Fälle ein SVES-abhängiger Algorithmus, in 66 % die Nachbelastungsadaptation und in 50 % die Stimulationskonditionierung aktiviert. Diese prozentualen Anteile sprechen jedoch für eine zu häufige gleichzeitige Aktivierung von drei oder sogar vier Präventionsalgorithmen ohne Berücksichtigung der Induktionsszenarien. Allerdings wurde hier nicht zwischen Substrat- und Triggerflimmerern unterschieden, sondern es wurde nur anhand des Vorhanden- bzw. Nicht-Vorhandenseins von SVES eine Programmierempfehlung gegeben. Dies ließ breite Interpretationsmöglichkeiten zu.

Vorhof- und Ventrikelstimulation

Im verwendeten Schrittmacheraggregat wurden sowohl die Anteile der Vorhof- als auch der Ventrikelstimulation an die Gesamtzeit der jeweiligen Studienphase gespeichert.

Es zeigte sich, dass es jeweils zu einem signifikanten Anstieg der Stimulationsdauer in der Therapiephase kam. So stieg der Anteil der Vorhofstimulation von 59,2 % auf 74,9 % und der der Ventrikelstimulation von 72,7 % auf 74,8 %.

Der sehr deutliche Stimulationsanstieg in den Vorhöfen um 15,7 Prozentpunkte ist durch das Einschalten der Präventionsmechanismen erklärbar. Bei 38,6 % der Patienten wurde die Stimulationskonditionierung aktiviert, die eine 95 %ige Vorhofstimulation zum Ziel hat. Und auch die übrigen Präventionen sollen eine Rhythmusstabilisierung durch gezielte Vorhofstimulationen erreichen, um Trigger für das Vorhofflimmern zu verhindern.

Im Vergleich zur Arbeitsgruppe von Lozano et al. (2003) fällt der Anstieg der Vorhofstimulation in dieser Arbeit deutlich höher aus. Interessant dabei ist, dass das Ausgangsniveau in beiden Arbeiten sehr unterschiedlich ist. So liegt bei Lozano et al (2003) schon in der Diagnostikphase ein Vorhofstimulationsanteil von 72 % vor, der in der Therapiephase auf 78 % ansteigt. Bei dem hier bearbeiteten Patientenkollektiv aus dem „VIP-Register“ wird erst in der Therapiephase ein ähnliches Stimulationsniveau erreicht.

Der Anstieg der Ventrikelstimulation lässt sich nicht nur allein durch Programmierungsänderungen erklären. Zwar wurde bei sieben Patienten die untere Grenzfrequenz erhöht und außerdem ist anzunehmen, dass die AV-Verzögerung relativ kurz gewählt wurde, um die atriale Blanking-Zeit und damit das Risiko des Nicht-Erkennens von Vorhofflimmern zu reduzieren. Durch diese Mechanismen wird eine vermehrte Ventrikelstimulation erreicht. Allerdings muss auch ein medikamentös bedingter bradykardisierender Einfluss bedacht werden. Die Daten der Begleitmedikation waren jedoch nicht Bestandteil der hier vorliegenden Dissertation.

Es ergaben sich in einzelnen Studien Hinweise, dass eine erhöhte ventrikuläre Stimulation mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern einhergeht (Sweeney et al., 2003 und Wiberg et al., 2003). In einer Subgruppenanalyse der „AFTherapy study“ ließ sich dieser Verdacht nicht bestätigen, allerdings bewerten die Autoren ihre Daten selbstkritisch, da eine unausgewogene Verteilung der Prozentsätze der ventrikulären Stimulation bestand (Camm et al., 2007). Umgekehrt konnten Sweeney et al. (2007) zeigen, dass eine Minimierung der Ventrikelstimulation das Risiko von Vorhofflimmern reduziert.

IV.3 Flimmertypen und Vorhofflimmern

Flimmertypen

Yang et al. (2006) teilten Patienten mit vorhandenem Zwei-Kammer-Schrittmacher und entsprechenden diagnostischen Programmen anhand der Häufigkeit von SVES in den letzten fünf Minuten vor Vorhofflimmerbeginn in unterschiedliche Gruppen auf. Es stellte sich heraus, dass bei Patienten mit einer geringeren SVES-Aktivität eine höhere Gesamt-Vorhofflimmerdauer vorlag als bei Patienten mit einer hohen SVES-Aktivität.

Es entstand auf dieser Basis die Trennung zwischen Substrat- und Triggerflimmerern. Anhand des prozentualen Anteils der Vorhofflimmer-Onsets, in denen in den letzten fünf Minuten vor Vorhofflimmerbeginn zwei oder weniger SVES pro Minute aufgezeichnet wurden, wurden Trigger- von Substratflimmerern unterschieden. Ist der Anteil kleiner als 70 %, handelt es sich definitionsgemäß um Triggerflimmerer, die übrigen sind Substratflimmerer. Es bestätigte sich, dass bei Triggerflimmerern der Vorhofflimmeranteil signifikant reduziert werden konnte (Lewalter et al., 2006).

Die Auswertung der Anzahl der SVES pro Stunde im vorliegenden Patientenkollektiv unterstreicht die Trennung der Substrat- von den Triggerflimmerern. So wurden in der Diagnostikphase bei den Substratflimmerern im Mittel 15,2 SVES pro Stunde (12,6 in der Therapiephase) dokumentiert und bei den Triggerflimmerern in der Diagnostikphase 89,5 SVES pro Stunde (94 in der Therapiephase). Es handelt sich hierbei um einen signifikanten Unterschied.

In den hier vorliegenden Daten zeigte sich, dass in der Diagnostikphase 53,6 % der Patienten Triggerflimmerer waren und es sich bei den übrigen 46,4 % um Substratflimmerer handelte. Durch das Einschalten der Präventionsalgorithmen blieb das Verhältnis gleich, allerdings wechselten ca. 26 % der Patienten den Flimmertyp.

So wurden 25,3 % der Triggerflimmerer zu Substratflimmerern. Dazu passend ließ sich ein signifikanter Zusammenhang mit der kombinierten Aktivierung der SVES-Unterdrückung und der Post-SVES-Adaption feststellen, durch die die SVES-Häufigkeit deutlich reduziert werden kann.

Ebenso bestand eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Aktivierung der Stimulationskonditionierung und dem Wechsel von 27,7 % der Substratflimmerer zu Triggerflimmerern. Offensichtlich wird durch eine Erhöhung des Anteils der Vorhofstimulation eine vermehrte supraventrikuläre Extrasystolie bedingt, so dass dieses Patientenkollektiv offenbar nicht so sehr von einer Schrittmacherpräventionstherapie profitiert. Lewalter et al. (2006) bestätigten, dass Triggerflimmerer bzgl. des Vorhofflimmerns besser auf eine präventive Stimulation (SVES-Unterdrückung) ansprechen als Substratflimmerer.

Vorhofflimmern

Für die 140 beobachteten Patienten wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Diagnostik- und der Therapiephase bezüglich der Episodenhäufigkeit von Vorhofflimmern und auch bzgl. des AF-Burden (prozentualer Anteil von Vorhofflimmern an der entsprechenden Studienphase) festgestellt.

Dies gilt ebenso für die Subgruppen Trigger- und Substratflimmerer und auch für eine Gruppenunterteilung anhand der eingeschalteten Präventionsalgorithmen.

Auch in anderen Studien zeigten sich ähnliche Ergebnisse. So wurde in der „PAFS study“ durch keine der überprüften Schrittmachereinstellungen eine Verminderung des AF-Burden erreicht (Sulke et al., 2007). Auch in der AFTherapy study wurde kein signifikanter Effekt durch die Einschaltung der Präventionsmechanismen erreicht (Camm et al., 2007). Lozano et al. (2003) zeigten bei jedoch kleinem Patientenkollektiv (32 Patienten) einen signifikanten Abfall des mittleren AF-Burden über den beobachteten Zeitraum von im Mittel 100 Tagen.

IV.4 Induktionsszenarien

Durch die Speicherung der Induktionsszenarien der Vorhofflimmerepisoden in den detaillierten Onset-Protokollen wurde eine genauere Untersuchung der Arrhythmieauslöser ermöglicht. Es wurden pro Patient und Studienphase maximal bis zu zwölf Onset-Szenarien gespeichert (die ersten drei und die letzten neun der jeweiligen Studienphase).

Sämtliche Onset-Protokolle wurden „per Hand“ begutachtet. Bestandteil dieser Dissertation war es also, für jeden teilnehmenden Patienten insgesamt bis zu zwölf detaillierte Onset-Protokolle auszuwerten, und zwar sowohl für die Diagnostikphase als auch für die Therapiephase.

Insgesamt wurden neun verschiedene Onset-Szenarien beobachtet: „Sudden Onset“, „Multiple PAC“, „Post-PAC“, „Short Run“, „Bigemini“, „Sudden Rate Drop“, „Sudden Rate“, „Bradykardie“ und „Brady-Tachy“. Theoretisch konnten mehrere Induktionsszenarien pro detailliertem Onset-Protokoll ausgewählt werden. Nur ein „Sudden Onset“ schloss andere Kombinationen definitionsgemäß aus.

Gesamtkollektiv

Für beide Studienphasen war der „Sudden Onset“ im Gesamtkollektiv das häufigste Induktionsszenarium. So trat er im Mittel 3,8-mal pro Patient in der Diagnostikphase und 4-mal pro Patient in der Therapiephase auf. Die absoluten Häufigkeiten betragen 533 bzw. 561 pro Studienphase. Eine Aktivierung der Präventionsmechanismen führte somit nicht zu einer signifikanten Änderung der Häufigkeit.

Der zweithäufigste Induktionsmechanismus ebenfalls für beide Studienphasen ist „Multiple PAC“. Auch hier wurde durch die Aktivierung der Präventionen keine signifikante Änderung der Häufigkeiten erreicht (2,3- bzw. 2,2-mal pro Patient und Studienphase).

„Post PAC“ entspricht dem dritthäufigsten Auslöser für Vorhofflimmern in beiden Studienphasen. Allerdings wurde durch das Einschalten der Präventionsmechanismen eine signifikante Reduktion der absoluten Häufigkeiten um 61 % erreicht. So lag dieser in der Diagnostikphase im Mittel 1,5-mal pro Patient und in der Therapiephase nur noch 0,6-mal pro Patient vor.

Auch für das vierthäufigste Induktionsszenarium beider Studienphasen „Short Run“ wurde in der Therapiephase eine signifikante Reduktion um 63 % beobachtet. Die mittleren Häufigkeiten pro Patient wurden von 1,5- auf 0,5-mal vermindert.

Ebenfalls für die jedoch insgesamt deutlich seltener auftretenden Induktionsszenarien „Bigemini“ und „Bradykardie“ bestätigte sich zwischen Diagnostik- und Therapiephase eine signifikante Reduktion. Bei „Bigemini“ sank die mittlere Häufigkeit pro Patient von 0,5-mal in der Diagnostikphase auf 0,1-mal in der Therapiephase; „Bradykardie“ als Onset-Mechanismus fiel im Mittel von 0,2- auf 0-mal pro Patient. Es sind jedoch insgesamt nur wenige Patienten von diesen Induktionsszenarien betroffen. 40 Studienteilnehmer in der ersten Studienphase und zehn in der zweiten hatten „Bigemini“-Onsets. Bzgl. „Bradykardie“ waren elf bzw. kein Patient betroffen.

„Brady-Tachy“, „Sudden Drop“ und „Sudden Increase“ traten insgesamt nur sehr selten als Induktionsszenarium auf. So betragen die absoluten Häufigkeiten in der Diagnostikphase nur 2- bis 10-mal und in der Therapiephase 0- bis 11-mal.

Insgesamt bestätigt sich eine große Streubreite der verschiedenen Induktionsszenarien. Dies entspricht den Ergebnissen von Guyomar et al. (2003) und Hoffmann et al. (2006). Auch in deren Arbeit bestätigte sich eine breite Varianz der Onset-Szenarien zwischen den Patienten, aber auch bezogen auf den einzelnen Patienten.

Um die hier vorliegenden Daten besser vergleichbar zu machen, wurden im Folgenden die verschiedenen Onset-Mechanismen in vier Kategorien zusammengefasst: 1. „Sudden Onset“, 2. „PAC-abhängig“ („Short Run“, „Multiple PAC“, „Post PAC“, „Bigemini“), 3. „Bradykardie-abhängig“ („Sudden Drop“, „Bradykardie“, „Brady-Tachy“) und 4. „Tachykardie-abhängig“ („Sudden Increase“). In der Studie von Hoffmann et al. (2006) sind die beobachteten Onset-Szenarien in gleicher Weise zusammengestellt worden.

Es treten sowohl bei Hoffmann (47 %) als auch in den hier bearbeiteten Daten der Diagnostikphase (58 %) die „PAC-abhängigen“ Onset-Mechanismen am häufigsten auf. Während dann hier mit 38,7 % der „Sudden Onset“ am zweithäufigsten vertreten ist, treten bei Hoffmann an dieser Stelle die „Bradykardie-abhängigen“ Onsets auf (39 %). In beiden Arbeiten treten die „Tachykardie-abhängigen“ Szenarien mit Abstand am seltensten auf (7 bzw. 0,1 %). Durch die Aktivierung der Präventionsalgorithmen in der Therapiephase bestätigt sich unter Berücksichtigung der oben genannten Gruppenbildung ein interessanter Wechsel der Häufigkeiten. Nun ist nämlich mit 53,9 % der „Sudden Onset“ häufiger vertreten als die „PAC-abhängigen“ Onsets (45 %). Dies bestätigt die erfolgreiche Reduktion der Triggermechanismen; allerdings wird durch den Anstieg der „Sudden Onsets“ die Gesamtdauer des Vorhofflimmerns nicht gesenkt.

Im Folgenden werden nun die Induktionsszenarien aufgeschlüsselt in Trigger- und Substratflimmerer sowie bezogen auf die Diagnostik- und die Therapiephase betrachtet. Dies ist bisher in ähnlicher Weise noch nicht in der Literatur veröffentlicht worden.

Triggerflimmerer

Wie auch im Gesamtkollektiv ist der „Sudden Onset“ der häufigste Onset-Mechanismus der Triggerflimmerer sowohl in der Diagnostik- als auch in der Therapiephase. Im Weiteren sind in absteigender Reihenfolge folgende SVES-abhängige Induktionsszenarien aufgetreten: „Multiple PAC“, „Short Run“ und „Post PAC“. Der insgesamt seltene Onset-Mechanismus „Brady-Tachy“ tritt in der Diagnostik ausschließlich bei den Triggerflimmerern auf. Dies gilt ebenfalls für den sehr seltenen „Sudden Drop“. „Sudden Increase“ trat bei den Triggerflimmerern in der Diagnostikphase überhaupt nicht auf.

Fasst man jedoch die Onset-Mechanismen in oben beschriebener Weise zusammen, dann bestätigt sich mit 68,8 % ein deutliches Überwiegen der „PAC-abhängigen“ Szenarien, gefolgt von den „Sudden Onsets“ mit 28,9 %. Hierdurch bestätigt sich nochmals die richtig gewählte Definition der Triggerflimmerer.

Die Onset-Verteilung der Triggerflimmerer in der Therapiephase zeigt in der Einzelaufschlüsselung einige Unterschiede zur Diagnostikphase. Im Vergleich zur

Diagnostikphase treten die Induktionsszenarien „Short Run“ und „Post PAC“ signifikant seltener in der Therapiephase auf. „Bigemini“ wird nur 9-mal bei den Triggerflimmerern dokumentiert, ebenfalls signifikant weniger als in der Diagnostikphase.

Keine signifikanten Unterschiede wurden für die Häufigkeiten von „Multiple PAC“ und „Sudden Onset“ registriert. Der insgesamt seltene Onset-Mechanismus „Brady-Tachy“ tritt wie in der Diagnostikphase ausschließlich bei den Triggerflimmerern auf. „Bradykardie“, „Sudden Drop“ und „Sudden Increase“ werden, wie schon für das Gesamtkollektiv beschrieben, gar nicht registriert.

Beobachtet man jedoch unter Zusammenfassung der Onset-Szenarien die Verteilung, so kommt es zu keiner relevanten Veränderung im Vergleich zur Diagnostikphase. Am häufigsten sind wieder die „PAC-abhängigen“ Onsets (59,7 %) und an zweiter Stelle mit 38,3 % der „Sudden Onset“ festzustellen.

Substratflimmerer

Wie auch im Gesamtkollektiv und bei den Triggerflimmerern ist in der Einzelaufschlüsselung der Onset-Szenarien der „Sudden Onset“ in der Diagnostikphase der häufigste Onset-Mechanismus. Nachfolgend sind jedoch ebenfalls folgende SVES-abhängige Induktionsszenarien von Bedeutung: „Multiple PAC“, „Post PAC“ und „Short Run“.

Mit einer absoluten Häufigkeit von 26 tritt „Bradykardie“ öfter bei den Substrat- als bei den Triggerflimmerern auf. „Bigemini“ wurde in 22 Fällen dokumentiert. Der insgesamt sehr seltene Onset-Mechanismus „Sudden Increase“ trat in der Diagnostik ausschließlich bei den Substratflimmerern auf. „Sudden Drop“ und „Brady-Tachy“ traten bei den Substratflimmerern in der Diagnostikphase überhaupt nicht auf.

Fasst man die Onset-Szenarien in oben beschriebener Weise zusammen, dann bleibt im Gegensatz zu den Triggerflimmerern der „Sudden Onset“ mit 51,6 % häufigster Induktionsmechanismus, so wie es sich auch schon bei der Einzelaufstellung zeigte. Die „PAC-abhängigen“ Onsets kommen mit 43,7 % am zweithäufigsten vor. Allerdings ist der Unterschied zwischen diesen beiden Induktionsszenarien nicht so groß wie bei den Triggerflimmerern („PAC-abhängig“: 68,8 % und „Sudden Onset“: 28,9 %).

Auch die Einzelaufschlüsselung der Onset-Verteilung der Substratflimmerer in der Therapiephase unterscheidet sich in einigen Punkten von der Verteilung der Triggerflimmerer. So ist hier wie schon in der Diagnostikphase wieder ein deutlicher Schwerpunkt der Häufigkeit von „Sudden Onset“ registriert worden. Dies geht auf Kosten des im Vergleich zu den Triggerflimmerern deutlich seltener auftretendem „Multiple PAC“. Für diese beiden Onsets besteht jedoch für die Substratflimmerer kein signifikanter Unterschied zwischen der Diagnostik- und der Therapiephase. „Post PAC“ und „Short Run“ sind dritt- bzw. vierthäufigstes Induktionsszenarium der Substratflimmerer und sind signifikant seltener als in der Diagnostikphase. „Bigemini“ wird nur 6-mal bei den Substratflimmerern dokumentiert, ebenfalls signifikant weniger als in der Diagnostikphase. „Sudden Drop“ und „Sudden Increase“ werden, wie schon für das Gesamtkollektiv beschrieben, gar nicht registriert. Dies gilt bei den Substratflimmerern ebenfalls für „Brady-Tachy“. „Bradykardie“ tritt in der Therapiephase bei den Substratflimmerern gar nicht mehr auf. Dies ist im Gegensatz zur Diagnostikphase eine signifikante Reduktion.

Fasst man die Induktionsszenarien in oben beschriebener Weise zusammen, dann bleibt es zwar bei der vorher beschriebenen Reihenfolge mit dem am häufigsten auftretenden „Sudden Onset“ und am zweithäufigsten sind die „PAC-abhängigen“ Onset-Szenarien zu nennen. Auffällig ist jedoch, dass der Schwerpunkt sich mit 70,1 % noch weiter Richtung „Sudden Onset“ verschiebt. Offenbar kommt es durch die Aktivierung der Präventionsmechanismen zu einer Verdeutlichung der Eigenschaften der Substratflimmerer.

IV.5 Varianz der Induktionsszenarien pro Patient

Unabhängig davon, ob es sich um die Gesamtpopulation handelt oder ob diese in Substrat- und Triggerflimmerer unterteilt wurde, kommt es zu einer signifikanten Reduktion der Häufigkeit unterschiedlicher Onset-Mechanismen pro Patient in der Therapiephase im Vergleich zur Diagnostikphase. Während in der Diagnostikphase maximal sechs und bei den meisten Patienten vier unterschiedliche Onsets beobachtet wurden, sind in der Therapiephase maximal vier verschiedene Induktionsszenarien zu verzeichnen. Hier haben die meisten Patienten dann sogar nur zwei unterschiedliche Onsets. Diese signifikanten Unterschiede gelten sowohl für die

gesamte Studienpopulation als auch für die beiden Subgruppen der Trigger- bzw. Substratflimmerer.

Auch in der Studie von Hoffmann et al. (2006) bestätigte sich eine große interindividuelle Varianz der Onset-Mechanismen. So wurden pro Patient bis zu sieben (von 15 möglichen) unterschiedliche Induktionsszenarien verzeichnet.

In den hier bearbeiteten Daten ergibt sich zwischen den Substrat- und Triggerflimmerern jedoch ein weiterer Unterschied: Unabhängig von den Studienphasen sind bei den Triggerflimmerern drei unterschiedliche Induktionsszenarien pro Patient das zweithäufigste Ereignis, während bei den Substratflimmerern an zweiter Stelle das Vorliegen eines einzigen Onsettyps pro Patient liegt.

Zusammengefasst gesagt kommt es durch das Einschalten der Präventionsalgorithmen in der Therapiephase zu einer signifikanten Reduktion der Varianz der Induktionsszenarien pro Patient. Allerdings lässt sich in der statistischen Überprüfung nicht festlegen, welche bzw. welche Kombinationen von Präventionen dies zur Folge hat.

V. Zusammenfassung

Beim Vorhofflimmern handelt es sich um die häufigste anhaltende Rhythmusstörung des Herzens. Bei mit dem Alter zunehmender Inzidenz und Prävalenz hat diese Erkrankung eine hohe ökonomische Relevanz.

Pathophysiologisch liegt eine Mikro-Reentry-Erregungsstörung vor, deren ungeordnete Erregungsfront so langsam in den Vorhöfen kreist, dass sie immer wieder auf erregbares Gewebe trifft. Sehr viele Patienten bemerken das Vorhofflimmern nicht und es ist weiterhin Bestandteil vieler Studien, ob eine Rhythmusstabilisierung erreicht werden muss oder aber eine Frequenzlimitierung das gleiche Outcome der Patienten bedeutet. Hinsichtlich der Lebensqualität konnten keine eindeutigen Unterschiede gefunden werden.

Vorhofflimmern geht jedoch mit einem hohen thrombembolischen Risiko einher, weshalb ein Risikoscore entwickelt wurde, welcher Patient antikoaguliert werden muss.

Bzgl. der Therapie gibt es unterschiedliche Ansätze. So gibt es die elektrische oder medikamentöse Kardioversion mit anschließend medikamentöser Rhythmusstabilisierung. Insbesondere bei therapierefraktärem, symptomatischem Vorhofflimmern hat sich in den letzten Jahren die Katheterablation (Vorhof bzw. Pulmonalvenen) etabliert.

Ziel vieler Studien war es, Vorhofflimmern durch präventive Stimulation mittels Schrittmacher zu verhindern. Dies gelang jedoch nicht mit dem erwarteten Erfolg, so dass zunächst die Triggermechanismen des Vorhofflimmerns identifiziert wurden. Es kristallisierten sich hierbei sogenannte Trigger- und Substratflimmerer heraus.

Ziel dieser Dissertation war es, folgende Fragen zu beantworten: Welchen Einfluss haben die präventiven Stimulationsalgorithmen auf das Verteilungsmuster der Induktionsszenarien und verändern sich die Charakteristika der unterschiedlichen Flimmertypen?

Zur Beantwortung dieser Fragen standen 140 Patienten (mittleres Alter 71,6 Jahre) aus dem „VIP-Register“ zur Verfügung, die sowohl die Diagnostik- als auch Therapiephase nach Implantation eines DDDR-Schrittmachers durchliefen.

Es bestätigte sich, dass in der Diagnostikphase 53,6 % der Patienten Triggerflimmerer und die übrigen 46,4 % Substratflimmerer waren. In der Therapiephase blieb das Verhältnis zwar gleich, allerdings wechselten ca. 26 % den Flimmertyp. So bestand ein signifikanter Zusammenhang zum einen zwischen der Aktivierung der SVES-Unterdrückung und der Post-SVES-Adaption und dem Wechsel der Trigger- zu den Substratflimmerern und zum anderen zwischen der Aktivierung

der Stimulationskonditionierung und dem Wechsel der Substrat- zu den Triggerflimmerern. Die Häufigkeit bzw. Gesamtdauer des Vorhofflimmerns wurde jedoch nicht signifikant beeinflusst.

Insgesamt bestätigte sich eine große Streubreite der verschiedenen Induktionsszenarien. Betrachtet für das Gesamtkollektiv wird durch die Aktivierung der Präventionsalgorithmen im Gegensatz zur Diagnostikphase der „Sudden Onset“ als häufigster Induktor nachgewiesen und die in der Diagnostik häufigsten „PAC-abhängigen“ Onsets von 58 auf 45 % reduziert.

In der Subgruppe der Triggerflimmerer bestätigte sich mit 68,8 % in der Diagnostik- und 59,7 % in der Therapiephase ein deutliches Überwiegen der „PAC-abhängigen“ Induktionsmechanismen. Bei den Substratflimmerern liegt der Schwerpunkt der Onset-Szenarien eindeutig beim „Sudden Onset“, nämlich 51,6 % in der Diagnostik- und 70,1 % in der Therapiephase.

Unabhängig davon, ob das Gesamtkollektiv oder die Subgruppen angesehen wurden, fiel eine breite Varianz der Induktionsmechanismen für den einzelnen Patienten auf. Es gelang durch Aktivierung der Präventionsalgorithmen eine signifikante Reduktion der im Mittel vier (maximal 6) verschiedenen Onsets in der Diagnostikphase auf im Mittel zwei (maximal 4).

Zusammenfassend können folgende Aussagen getroffen werden: Durch die verwendete diagnostische Schrittmacher-Software konnten in diffiziler Weise die Induktionsszenarien für Vorhofflimmern dokumentiert werden. Durch das Einschalten der Präventionsmechanismen änderte sich bei einem Viertel der Patienten der ursprüngliche Flimmertyp und es wurde eine signifikante Homogenisierung der Onset-Mechanismen bei dem einzelnen Patienten erreicht.

Ziel weiterer Studien sollte sein, die Patienten-Subgruppe zu identifizieren, die von der präventiven Stimulation hinsichtlich einer verminderten Vorhofflimmerhäufigkeit und -dauer profitieren würde.

VI LITERATURVERZEICHNIS

Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001; 119: 194S-206S.

Barrios V, Escobar C, Bertomeu V, Murga N, de Pablo C, Calderón A. Sex differences in the hypertensive population with chronic ischemic heart disease. *J Clin Hypertens* 2008; 10: 779-786.

Bellandi F, Cantini F, Pedone T, Palchetti R, Bamoshmoosh M, Dabizzi RP. Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *Clin Cardiol* 1995; 18: 631-634.

Bellocci F, Spampinato A, Ricci R, Puglisi A, Capucci A, Dini P, Boriani G, Bot G, Curnis A, Moracchini PV, Nicotra G, Lisi F, Nigro P. Antiarrhythmic benefits of dual chamber stimulation with rate-response in patients with paroxysmal atrial fibrillation and chronotropic incompetence. *Europace* 1999; 1: 220-225.

Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-844.

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

Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Köhlkamp V. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 121-131.

Camm AJ, Sulke N, Edvardsson N, Ritter P, Albers BA, Ruiter JH, Lewalter T, Capucci PA, Hoffmann E. Conventional and dedicated atrial overdrive pacing for the prevention of paroxysmal atrial fibrillation: the AFTherapy study. *Europace* 2007; 9: 1110-1118.

Capucci, A, Lenzi T, Boriani G, Trisolino G, Binetti N, Cavazza M, Fontana G, Magnani B. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992; 70: 69-72.

Coman J, Freedman R, Koplan BA, Reeves R, Santucci P, Stolen KQ, Kraus SM, Meyer TE. A blended sensor restores chronotropic response more favorably than an accelerometer alone in pacemaker patients: the LIFE study results. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31: 1433-1442.

Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990; 82: 1106-1116.

Coumel P, Friocourt P, Mugica J, Attuel P, Leciercq JF. Long-term prevention of vagal atrial arrhythmias by atrial pacing at 90/minute: experience with 6 cases. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983; 6: 552-560.

Defaye P, Dournaux F, Mouton E. Prevalence of supraventricular arrhythmias from the automated analysis of data stored in the DDD pacemakers of 617 patients: The AIDA study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 250-255.

Ernst S, Ouyang F, Schneider B, Kuck KH. Prevention of atrial fibrillation by complete compartmentalization of the left atrium using a catheter technique. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 686-690.

European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 5-10.

Fareh S, Villemaire C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodelling. *Circulation* 1998; 98: 2202-2209.

Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 304-310.

Fetsch T, Burschel G, Breithardt G, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Trappe HJ, Treese N. Die medikamentöse Prophylaxe nach elektrischer Kardioversion von chronischem Vorhofflimmern. Ziele und Design der PAFAC-Studie. *Z Kardiol* 1999; 88: 195-207.

Fetsch T, Engberding R, Oeff M. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion – results of the pafac trial. *Eur Heart J* 2001; 22: 556.

Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 527-532.

Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817-821.

Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180-1184.

Furbert CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects. The Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-241.

Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtia AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann LS, Smith SC. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 854-906.

Gaita F, Di Donna P, Olivotto I, Scaglione M, Ferrero I, Montefusco A, Caponi D, Conte MR, Nistri S, Cecchi F. Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1575-81.

Gallagher MG, Camm AJ. Classification of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 1603-1605.

Gaspo R, Bosch RF, Talajic M, Nattel S. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation* 1997; 96: 4027-4035.

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risc Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375.

Guyomar Y, Thomas O, Marquié C, Jarwe M, Klug D, Kacet S, Carlioz R, Ferrier A, Fossati F, Guérin S, Heuls S, Graux P. Mechanisms of onset of atrial fibrillation: a multicenter, prospective, pacemaker-based study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 1336-1341.

Haïssaguerre M, Jais P. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666.

Haïssaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Chauvin M, Garrigue S, Clémenty J. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000; 102: 2463-2465.

Haywood GA, Katriotis D, Ward J, Leigh-Jones M, Ward DE, Camm AJ. Atrial adaptive rate pacing in sick sinus syndrome: effects on exercise capacity and arrhythmias. *Br Heart J* 1993; 69: 174-178.

Heeringa J, Kors JA, Hofman A, van Rooij FJ, Wittman JC. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Am Heart J* 2008; 156: 1163-1169.

Hoffmann E, Sulke N, Edvardsson N, Ruitter J, Lewalter T, Capucci A, Schuchert A, Janko S, Camm J. New Insights Into the Initiation of Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006; 113: 1933-1941.

Hohnloser SH, Klingenheben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994; 121: 529-535.

Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-1794.

Hohnloser SH, van de Loo A, Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 852-858.

Israel CW, Ehrlich JR, Gronefeld G, Klesius A, Lawo T, Lemke B, Hohnloser SH. Prevalence, characteristics and clinical implications of regular atrial tachyarrhythmias in patients with atrial fibrillation: insights from a study using a new implantable device. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 355-363.

Juul-Moller S, Edvardsson N, Rehnqvist-Ahlberg N. Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1990; 82: 1932-1939.

Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-1022.

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

Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangel K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 139-146.

Laughlin JC, Kowey PR. Dronedaron: a new treatment for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 1220-1226.

Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, Quart B, McNeil DJ. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation* 1996; 94: 2535-2541.

Leistadt E, Christensen G, Ilebekk A. Effects of atrial fibrillation on left and right atrial dimensions, pressures, and compliances. *Am J Physiol* 1993; 264: H1093-1097.

Lewalter T, Yang A, Pfeiffer D, Ruitter J, Schnitzler G, Markert T, Asklund M, Przibille O, Welz A, Esmailzadeh B, Linhart M, Lüderitz B. Individualized selection of pacing algorithms for the prevention of recurrent atrial fibrillation: Results from the VIP registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 124-134.

Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999; 100: 87-95.

Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol* 2008; 101: 1016-1022.

Lozano IF, Vincent A, Roda J, Méndez M, Ferrer JMM, Andrade F, Manzano JJ, Ceres R, Errejón J, Toquero J. Paroxysmal atrial fibrillation prevention by pacing in patients with pacemaker indication. *Europace* 2003; 5: 267-273.

Lüderitz B. *Herzrhythmusstörungen: Diagnostik und Therapie*, 5. Auflage. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1998: 371-382.

Mittal S, Ayati S, Stein KM, Scharzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Scheiner MA, Lerman BB. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000; 101: 1282-1287.

Morady F, Hasse C, Strickberger AS, Man KC, Daoud E, Gogun F, Goxal R, Harvey M, Knight BP, Weiss R, Bahu M. Long-term follow-up after radiofrequency modification of the atrioventricular node in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 113-121.

Murgatroyd FD, Gibson SM, Baiyan X, O`Nunain S, Poloniecki JD, Ward DE, Malik M, Camm AJ. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 2765-2770.

Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 298-308.

Olsson SB, Carlson J, Holm M. Atrioventricular nodal function in atrial fibrillation: what is the optimum ventricular rate? In: Murgatroyd FD, Camm AJ, eds. *Nonpharmacological management of atrial fibrillation*. Armonk-New York: Futura, 1996: 55-64.

Range FT, Paul M, Schäfers KP, Acil T, Kies P, Hermann S, Schober O, Breithardt G, Wichter T, Schäfers MA. Myocardial Perfusion in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy With and Without Atrial Fibrillation. *J Nucl Med*. 2009 Feb 17.

Rawles JM. What is meant by a "controlled" ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J* 1990; 63: 157-161.

Reil JC, Böhm M. The role of heart rate in the development of cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 585-592.

Ristić AD, Maisch B, Hufnagel G, Seferovic PM, Pankuweit S, Ostojic M, Moll R, Olsen E. Arrhythmias in acute pericarditis. An endomyocardial biopsy study. *Herz* 2000; 25: 729-733.

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

Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-2677.

Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, Weyman AE. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990; 82: 792-797.

Sasabe N, Saitoh H, Miyauchi Y. Role of the autonomic nerve in the genesis of atrial fibrillation by heart rate variability spectral analysis. *Circulation* 1993; 18:18.

Schoppet M, Maisch B. Alcohol and the heart. *Herz* 2001; 26: 345-352.

Schultheiss HP, Kühl U. Overview on chronic viral cardiomyopathy/chronic myocarditis. *Ernst Schering Res Found Workshop*- 2006; (55): 3-18.

Singh BH, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH. Dronedronarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987-999.

Shukla HH, Flaker GC, Hellkamp AS, James EA, Lee KL, Goldman L, Orav EJ, Lamas GA. Clinical and quality of life comparison of accelerometer, piezoelectric crystal, and blended sensors in DDDR-paced patients with sinus node dysfunction in the mode selection trial (MOST). *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 762-770.

Sulke N, Dritsas A, Chambers J, Sowton E. Is accurate rate response programming necessary? *Pacing Clin Electrophysiol* 1990; 13: 1031-1044.

Sulke N, Silberbauer J, Boodhoo L, Freemantle N, Kamalvand K, O'Nunain S, Hildick-Smith D, Lloyd GW, Patel NR, Paul V. The use of atrial overdrive and ventricular rate stabilization pacing algorithms for the prevention and treatment of paroxysmal atrial fibrillation: the Pacemaker Atrial Fibrillation Suppression (PAFS) study. *Europace* 2007; 9: 790-797.

Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, Koullick M, Zeng QC, Hettrick D, Sheldon T, Lamas GA. Minimizing Ventricular Pacing to Reduce Atrial Fibrillation in Sinus-Node Disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1000-1008.

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

The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. *Eur Heart J* 1997; 18: 649-654.

The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal endpoints. The ESPS Group. *Lancet* 1987; 2: 1351-1354.

Timmermans C, Rodriguez LM, Smeets JL, Wellens HJ. Immediate reinitiation of atrial fibrillation following internal atrial defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 122-128.

Tong W, Lai H, Yang C, Ren S, Dai S, Lai S. Age, gender and metabolic syndrome-related coronary heart disease in U.S. adults. *Int J Cardiol* 2005; 104: 288-291.

Tsang TSM, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, Diamond PM, Marra MA, Gersh BJ, Wiebers DO, Petty GW, Seward JB. Left Atrial Volume: Important Risk Marker of Incident Atrial Fibrillation in 1655 Older Men and Women. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 467-475.

Van den Berg MP, Haaksma J, Brouwer J, Crijns HJ, Lie KI. Analysis of heart rate variability in a patient with paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1995; 16: 2011-2012.

Van der Velden HM, Van Kempen MJ, Wijffels MC, Zijverden M, Groenewegen WA, Allessie MA, Jongasma HJ. Altered pattern of connexin 40 distribution in persistent atrial fibrillation in the goat. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 596-607.

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

Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-1840.

Van Gelder IC, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS, Tieleman RG, Crijns HJ. Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84: 147R-151R.

Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca^{2+} currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 1999; 85: 428-436.

Van Wagoner DR, Pond AL, McCarthy PM, Trimmer JS, Nerbonne JM. Outward K^{+} current densities and $Kv1.5$ expression are reduced in chronic human atrial fibrillation. *Circ Res* 1997; 80: 772-781.

Van Walraven WC, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullov AL, Hellemons BS, Koefed BG, Laupacis A. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch intern Med* 2003; 163: 936-943.

Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Tsatsakis AM, Simantirakis EN, Chlouverakis GI. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest* 2000; 117: 1538-1545.

Voss F, Becker R, Hauck M, Katus HA, Bauer A. The basic pacing rate in CRT patients: the higher the better? *Clin Res Cardiol* 2009 Feb 13.

Wiberg S, Lönnerholm S, Jensen SM, Blomström P, Ringqvist I, Blomström-Lundqvist C. Effect of atrial overdrive pacing in the prevention of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a multicenter randomized study, the PAF-PACE study. *Pace* 2003; 26: 1841-1848.

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.

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

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

Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833.

Yang A, Ruiter J, Pfeiffer D, Esmailzadeh B, Welz A, Hochhäusler M, Nickenig G, Lüderitz B, Lewalter T. Identification of “substrate fibrillators” and “trigger fibrillators” by pacemaker diagnostics. *Heart Rhythm* 2006; 3: 682-688.

Yang A, Hochhausler M, Schrickel J, Bielik H, Shlevkov N, Schimpf R, Schwa JO, Esmailzadeh B, Schneider C, Mellert F, Welz A, Saborowski F, Lüderitz B, Lewalter T. Advanced pacemaker diagnostic features in the characterization of atrial fibrillation: impact on preventive pacing algorithms. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 310-313.

Yang JF, Liu B, Liu DG, Luo Y, Fang f. Prevalence and risk factors of atrial fibrillation in preterminal inpatients aged 60 years and over. *Chin Med J* 2008; 121: 2046-2049.

Zaremski DG, Nolan PE, Slack MK, Caruso AC. Treatment of resistant atrial fibrillation. A meta-analysis comparing amiodarone and flecainide. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1885-1891.