

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. G. Steinbeck

UNTERSUCHUNGEN ZUR INITIIERUNG VON
PAROXYSMALEM VORHOFFLIMMERN MITTELS
NEUARTIGER SCHRITTMACHERTECHNOLOGIE

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christian von Bary
aus
München
2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. E. Hoffmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Lohmöller
Prof. Dr. P. Kolb

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Sabine Janko

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.2002

In Gedenken an meinen lieben Vater
Prof. Dr. med. Siegfried von Bary

1	Einleitung	7
1.1	Epidemiologie des Vorhofflimmerns	8
1.2	Nomenklatur und Klassifikation	9
1.3	Pathophysiologie der Initiierung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern	10
1.3.1	Das elektrophysiologische Substrat.....	10
1.3.2	Arrhythmieinduktion durch Trigger	12
1.3.2.1	Vorzeitige atriale Erregungsbildung	13
1.3.2.2	Einfluß des autonomen Nervensystems	13
1.3.2.3	Die frühzeitige Reinitiierung als besonderes Phänomen.....	15
1.4	Implikationen für die Entwicklung neuer präventiver Stimulationstrategien	15
1.5	Die Atrial-Fibrillation-Therapy Studie (AFT-Studie).....	16
1.6	Zielsetzung der Arbeit.....	17
2	Patientenkollektiv und Methodik	18
2.1	Studienablauf.....	18
2.1.1	Ein- und Ausschlußkriterien, Abbruchkriterien	18
2.1.2	Voruntersuchungen und Implantation	20
2.1.3	Charakterisierung der einzelnen Studienphasen.....	20
2.2	Der Selection TM 900.....	22
2.2.1	Vorhofarrhythmiediagnostik mittels der AF 1.0 Software.....	23
2.2.1.1	Definition und Erkennung von Vorhofarrhythmien durch AF 1.0	23
2.2.1.1.1	Erkennen von Vorhofflimmerbeginn und –ende: Erkennungsfrequenz .	23
2.2.1.1.2	Mode Switch und Registrierung von supraventrikulären Extrasystolen.	24
2.2.1.1.3	Untere Grenzfrequenz und atriale Blankingzeit	24
2.2.1.2	Datenerfassung	25
2.2.1.2.1	Histogramme der Vorhofflimmerepisoden.....	25
2.2.1.2.2	Zählfunktion zur Registrierung atrialer Arrhythmien.....	26
2.2.1.2.3	Arrhythmie-Tagebuch (Diary).....	26
2.2.1.2.4	Der detaillierte Vorhofflimmerbeginn-Bericht (DOR).....	27
2.2.1.3	Möglichkeiten zur Validierung der Episodenregistrierung.....	28
2.2.2	Schrittmacherprogrammierung in Phase I	29
2.3	Datenverarbeitung	30
2.4	Analyse der Auslöseszenarien vor Vorhofflimmerbeginn.....	31
2.4.1	Auswertbare Initiierungen von Vorhofflimmerepisoden	31

2.4.2	Technische Limitierungen	37
2.4.3	Datenauswertung	42
2.4.4	Statistische Analysen.....	43
2.4.4.1	Angewandte statistische Verfahren.....	43
2.4.4.2	Frühe Reinitiiierung von Vorhofflimmern: Statistische Analyse	44
2.4.4.3	Analyse der SVES und des ersten Vorhofflimmer-Schlages.....	46
3	Ergebnisse	47
3.1	Patientenkollektiv.....	47
3.2	Auswertbare Episoden	49
3.3	Auslösemechanismen des Vorhofflimmerns.....	50
3.3.1	Einzelne Auslösemechanismen	50
3.3.2	Auslösemechanismen in Kombination	54
3.4	Analyse der Auslösemechanismen.....	56
3.4.1	Atriale Ektopie vor Vorhofflimmerbeginn	57
3.4.2	Herzfrequenz vor Vorhofflimmerbeginn.....	60
3.4.3	Analyse der Reinitiiierung von Vorhofflimmern	62
3.4.3.1	Analyse der Zyklusintervalle während Vorhofflimmern	63
3.4.3.2	Analyse der Zyklusintervalle vor Vorhofflimmerbeginn.....	65
3.4.3.3	Analyse der prozentualen Verkürzung der SVES vor AF-Beginn.....	67
3.5	Tageszeitlicher Zusammenhang der Vorhofflimmerepisoden	69
3.6	Dauer der Episoden	73
4	Diskussion	77
4.1	Patientenkollektiv.....	77
4.2	Bewertung der Datenerhebung.....	78
4.2.1	Datenerhebung mittels DDD-Technologie und des Selection™ 900.....	78
4.2.2	Probleme bei der Datenerhebung	80
4.3	Einordnung der gewonnenen Daten in einen klinischen Zusammenhang	81
4.3.1	Einflußnahme des vegetativen Nervensystems	81
4.3.2	Einflußnahme der atrialen Ektopie.....	82
4.3.3	Einflußnahme der Reinitiiierung	83
4.4	Klinisch bedeutsame Initiierungsmuster von Vorhofflimmern.....	84
4.4.1	Zirkadiane Verteilung.....	85
4.4.2	Dauer der Episoden	86

4.4.3	Atriale Ektopie vor Vorhofflimmerbeginn.....	88
4.4.3.1	Häufung atrialer Extrasystolen vor Vorhofflimmerbeginn.....	89
4.4.3.2	Kopplungsintervalle atrialer Extrasystolen.....	90
4.4.3.3	Kurz-lang gekoppelte Intervalle.....	91
4.4.4	Herzfrequenz vor Vorhofflimmerbeginn.....	91
4.4.5	Reinitiierung des Vorhofflimmerns.....	93
4.5	Mechanismen der Initiierung von Vorhofflimmern.....	95
4.6	Konsequenzen für die Therapie.....	96
5	Zusammenfassung	98
6	Verzeichnis der Abkürzungen	100
7	Literaturverzeichnis	101
8	Lebenslauf	106
9	Danksagung	107

1 Einleitung

Zu Beginn des neuen Jahrtausends stellt das Krankheitsbild des Vorhofflimmerns (VHF) in der klinischen Praxis die häufigste anhaltende Arrhythmieform dar. Dabei stammt die Kenntnis über eine wellenförmig verlaufende atriale „Bewegungsstörung“ bereits aus dem 17. Jahrhundert (51). Lewis und Rothberger (47) waren es schließlich, die 1906 das klinische Phänomen der absoluten Arrhythmie mit dem elektrokardiographischen Bild des Vorhofflimmerns in Zusammenhang bringen konnten.

Heute weist diese Rhythmusstörung eine erhebliche Mortalität und Morbidität auf (6;10;37). Die bisherigen medikamentösen Therapiekonzepte sind nicht selten durch Ineffizienz oder durch das Auftreten von Proarrhythmien oder anderen Nebenwirkungen in ihrer Einsetzbarkeit begrenzt. Aus diesen Gründen kommt dem Vorhofflimmern eine erhebliche sozioökonomische sowie klinische Relevanz zu, die Anlaß dazu gibt, das Verständnis für die Ursachen dieser Erkrankung zu vertiefen und bestehende Behandlungsstrategien zu optimieren bzw. neue Therapiekonzepte zu entwickeln.

Um diese Forderungen erfüllen zu können, müssen die pathophysiologischen Vorgänge, welche die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern begünstigen, verstanden werden. Dabei geht es zum einen um das Verständnis der elektrophysiologischen Abläufe während der Rhythmusstörung. Als grundlegende Untersuchungen dienen hier die Arbeiten von Moe (50) und Allesie (2). Zum anderen sind heute die Mechanismen der Initiierung von Vorhofflimmern, der sogenannten Trigger, von großem Interesse. Hier setzen neue Behandlungskonzepte an, wie z. B. das der präventiven Vorhofstimulation durch den Einsatz modernster Schrittmachertechnologien, die das Auftreten von Vorhofflimmern durch eine Elimination der auslösenden Trigger verhindern sollen.

Eine systematische Untersuchung möglicher Trigger vor spontan einsetzenden Vorhofflimmerepisoden liegt bisher noch nicht vor. Diese Arbeit untersucht das Auftreten von Initiierungsmechanismen bei paroxysmalen Vorhofflimmern im Rahmen der multizentrischen Atrial Fibrillation Therapy Studie (AFT-Studie). Nachfolgend werden die Möglichkeiten der Registrierung potentieller Trigger von Vorhofflimmern mittels modernster Schrittmachertechnologie aufgezeigt und in ihrer Auswirkung auf das Verständnis der Entstehungsmechanismen von Vorhofflimmern diskutiert.

1.1 Epidemiologie des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern stellt die häufigste anhaltende Rhythmusstörung überhaupt dar. Sowohl die Inzidenz wie auch die Prävalenz steigen mit zunehmenden Alter an (48). Nach der Framingham Studie (3;10;37;48) liegt die Inzidenz im 5. Lebensjahrzehnt bei 5 %, im 8. Lebensjahrzehnt bereits bei 9 %. Die Prävalenz in der Altersgruppe über 65 Jahre beträgt bei der weiblichen Bevölkerung 5 % und bei der männlichen 6,2 % (25;48).

Die Erkrankung wird als idiopathische Form bei Herzgesunden gefunden. Häufig ist sie jedoch - nach Lévy (48) in bis zu 80 % der Fälle - mit einer strukturellen Herzerkrankung assoziiert. Liegt eine kardiovaskuläre Erkrankung, wie z.B. die koronare Herzkrankheit, zugrunde, so verdoppelt sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Vorhofflimmern (10). Die arterielle Hypertonie vervierfacht sogar das Risiko, an Vorhofflimmern zu erkranken (10). Häufig ist das Vorhofflimmern auch mit rheumatischen Herzklappendefekten sowie Endokrinopathien, Elektrolytentgleisungen, Perikarditiden und Zustand nach herzchirurgischen Eingriffen vergesellschaftet (3;6;38;63). Der Nachweis einer links-ventrikulären Hypertrophie im EKG, wie auch ein Diabetes mellitus und der Zigarettenkonsum bei Frauen stellen ebenfalls Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern dar (38).

Die Mortalität liegt alters- und geschlechterspezifisch zwischen 0,2 % und 16 % (10;37). Ursache hierfür ist das häufige Auftreten von Thrombembolien, für die sich die Rhythmusstörung in mehr als 85 % der Fälle verantwortlich zeichnet (10). Dabei besteht für den Patienten mit Vorhofflimmern ein 4,8-fach erhöhtes Risiko einer arteriellen Embolie, unabhängig von anderen kardiovaskulären Erkrankungen. So liegt das relative Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalles im 5. Lebensjahrzehnt noch bei 1,5 %, ab dem 80. Lebensjahr bereits bei 23,5 % (38). Im Zusammenhang mit einem rheumatischen Klappendefekt erhöht sich das Risiko weiterhin auf das 17-fache (10;37;64). Auch der Verlust der AV-Synchronizität und die häufig begleitende Tachyarrhythmie tragen zu der hohen Morbidität bei, indem sie das Herzzeitvolumen mindern und somit das Auftreten einer Herzinsuffizienz und deren Konsequenzen fördern (6).

1.2 Nomenklatur und Klassifikation

Die zunehmende wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem Vorhofflimmern führte zu zahlreichen Überarbeitungen der Nomenklatur. Im folgenden soll die heute gebräuchlichste Klassifikation des Vorhofflimmerns nach Gallagher & Camm dargestellt werden (26), auf die sich die in dieser Arbeit verwendeten Termini beziehen.

Als „erstes Vorhofflimmern“ wird eine erstmals auftretende Flimmerepisode bezeichnet, bei welcher keine Information über den zeitlichen Verlauf vorliegt. „Paroxysmales Vorhofflimmern“ definiert sich durch wiederkehrende Episoden im Wechsel mit Sinusrhythmus. Bei „persistierendem Vorhofflimmern“ besteht dieses länger als 48 Stunden oder terminiert durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion, jedoch nicht spontan. Kann das Vorhofflimmern nicht in Sinusrhythmus überführt werden, so liegt „permanentes Vorhofflimmern“ vor. Obwohl die Wahrscheinlichkeit der Rückkehr zum Sinusrhythmus nach einer Dauer von 7 Tagen abnimmt, sind fließende Übergänge zwischen paroxysmalem, persistierendem und permanentem Vorhofflimmern möglich (siehe Abb. 1.0). Liegt ein idiopathisches Vorhofflimmern ohne eine strukturelle, kardiale Grunderkrankung vor, so spricht man von einem „lone paroxysmal atrial fibrillation“ (PAF).

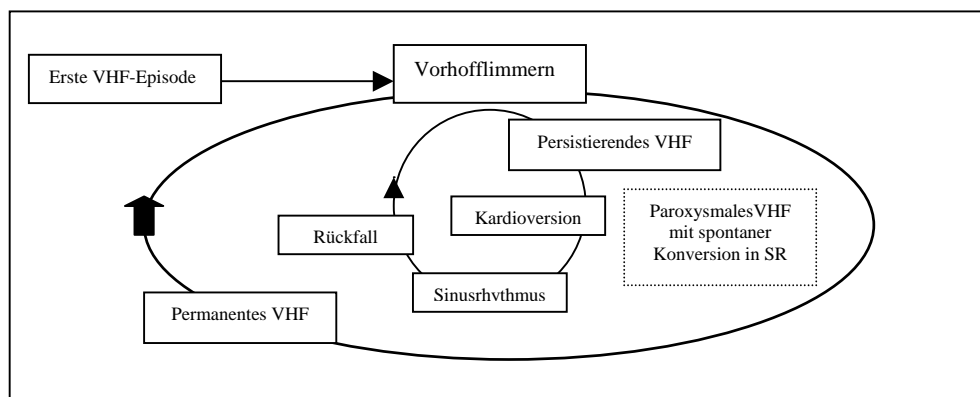


Abb. 1.0: Schematische Darstellung der Klassifikation von Vorhofflimmern (VHF) nach Gallagher und Camm (26).

Weiterhin werden in dieser Arbeit die Begriffe Trigger-, Initiierungs- oder Auslöse-Mechanismus synonym für die Beschreibung der beobachteten Ereignisse vor dem Vorhofflimmer-Beginn verwendet.

1.3 Pathophysiologie der Initiierung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern

Betrachtet man die pathophysiologischen Grundlagenarbeiten zum Thema Vorhofflimmern, so sind zum einen Trigger zur Auslösung der Arrhythmie, zum anderen ein elektrophysiologisches Substrat für die Aufrechterhaltung der Rhythmusstörung notwendig. Im folgenden soll zunächst auf das Substrat, dann auf die möglichen Trigger des Vorhofflimmerns eingegangen werden.

1.3.1 Das elektrophysiologische Substrat

Über mehrere Jahrzehnte wurden singuläre oder multiple autonome Foci mit repetitiven Entladungen als alleiniger Entstehungsmechanismus für das Vorhofflimmern angesehen. 1924 fand Garrey (27), daß für die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns eine elektrophysiologisch veränderte, sogenannte „kritische Masse“ des Myokardgewebes notwendig sei, die nicht allein durch die Aktivität einzelner oder multipler ektopter Herde erklärt werden könne. Fast 40 Jahre später stellte Moe (50) anhand eines mathematischen Modells die noch heute gültige Hypothese auf, daß die abnorme Erregung beider Vorhöfe nicht zentrifugal von einzelnen Herden ausgehe, sondern vielmehr aus einer Anzahl multipler „Reentry-Wellenfronten“ bestehe, die sich selbst aufrechterhalten. Diese Annahme wurde von Allesie et al. (2) 1977 gestützt, als er im Tierversuch einen Reentry-Kreis beschrieb, der sich fortlaufend um ein Gebiet des funktionellen Erregungsblocks bewegt, welches durch permanente, zentripetale Ausläufer des Reentry-Kreises in einem refraktären Zustand gehalten wird.

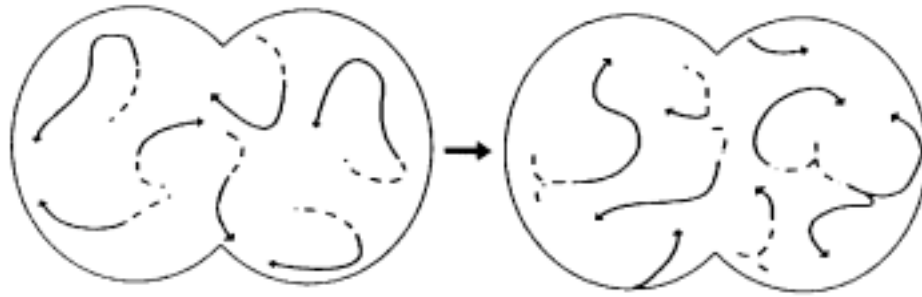


Abb.1.1: Schematische Darstellung multipler, koexistenter Wellenfronten, welche die Erregungsabläufe bei Vorhofflimmern widerspiegeln. Der durchgezogene Anteil der Pfeile symbolisiert dabei refraktäres Gewebe. Stößt eine Wellenfront auf refraktäres Gewebe, so wird diese durch Blockbildung ausgelöscht. Die 4-6 Erregungsfronten, welche das Vorhofflimmern unterhalten, sind somit abhängig von der atrialen Refraktärzeit und der intraatrialen Leitungsgeschwindigkeit. Kollidieren diese Wellenfronten, so können sie sich zudem gegenseitig teilen. Aus Camm: „Atrial Fibrillation for the Clinician (51).

Obwohl voll ausgeprägte Makro-Reentry-Mechanismen eher die Ausnahme bilden, geht man heute davon aus, daß das dominierende elektrophysiologische Erscheinungsbild des Vorhofflimmerns von 4-6 Wellenfronten gebildet wird, die durch das atriale Myokard wandern (siehe Abb. 1.1). Dabei können diese kollidieren, sich gegenseitig teilen oder sich auch durch Blockbildung auslöschen (15;51)

Um das Auftreten und Aufrechterhalten von Vorhofflimmern zu begünstigen, müssen bestimmte elektrophysiologische Konstellationen gegeben sein. So kann eine der oben genannten „Wellenfronten“ nur dann existieren, wenn diese kontinuierlich auf erregbares Myokardgewebe stößt. Dies ist von der anatomischen Größe der Vorhöfe wie auch von der Wellenlänge der Erregungsfront abhängig. Die Wellenlänge ist definiert als das Produkt der Leitungsgeschwindigkeit innerhalb des Vorhofmyokards und der absoluten Refraktärzeit der Myokardzellen (Wellenlänge = Leitungsgeschwindigkeit x Refraktärzeit) (51). Ist diese klein genug, so können verschiedene Wellenfronten nebeneinander existieren ohne auf refraktäres Gewebe zu stoßen und somit das Vorhofflimmern unterhalten. Eine Verkürzung der absoluten Refraktärzeit und/oder eine Verminderung der intraatrialen Leitungsgeschwindigkeit begünstigen somit das Auftreten von Vorhofflimmern. Über die Wellenlänge kann daher eine Aussage zur Induzierbarkeit von Vorhofflimmern getroffen werden. Die Gültigkeit dieses Modells wurde anhand zahlreicher Studien belegt (1;5;22;28;32;40;54;62;66), welche eine verkürzte Refraktärperiode oder eine Verzögerung der intraatrialen Leitungsgeschwindigkeit (40) in

einen pathophysiologischen Zusammenhang mit dem Auftreten oder Bestehen von Vorhofflimmern bringen konnten.

Ein weiterer heute bekannter Mechanismus zur Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern stellt das elektrische atriale Remodeling dar. Darunter versteht man elektrophysiologische Anpassungsprozesse am Myokard, welche durch persistierendes Vorhofflimmern hervorgerufen werden und ihrerseits das Vorhofflimmern unterstützen („AF begets AF“ (62)). Das Remodeling scheint nicht beeinflussbar durch Faktoren, wie Ischämie, vegetatives Nervensystem oder atriale Überdehnung (28;62). Es konnte sowohl im Tierversuch, als auch in elektrophysiologischen Untersuchungen am Menschen gezeigt werden, daß das Vorhofflimmern an sich eine Verkürzung der atrialen effektiven Refraktärperiode (AERP) bedingt, welche auch über das Ende der Vorhofflimmer-Episode hinaus bestehen kann (24;43). Dies wurde insbesondere bei chronischem Vorhofflimmern nachgewiesen (62). Weiterhin wurde ein Verlust der physiologischen Anpassungsfähigkeit der AERP an die zugrundeliegende Herzfrequenz beobachtet (5;62;66). Die Verkürzung der AERP kann auch als Prädiktor für die Dauer der Vorhofflimmer-Episode angesehen werden (22). Bleibt die AERP während des Vorhofflimmerns kurz, so ist eine Selbstterminierung unwahrscheinlich. Eine Verlängerung des Vorhofflimmer-Intervalls kann für eine bevorstehende Konversion in den Sinusrhythmus sprechen (11). Weiterhin wird angenommen, daß die genannten Veränderungen nach einer Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus reversibel sind (33). So waren signifikante Verkürzungen der AERP während induzierten, nur Minuten andauernden Vorhofflimmer-Episoden nach Konversion in den Sinusrhythmus im Mittel innerhalb von 8 Minuten wieder zu den Ausgangswerten vor induziertem Vorhofflimmern zurückgekehrt (18).

1.3.2 Arrhythmieinduktion durch Trigger

Neben der experimentellen und klinischen Erforschung des elektrophysiologischen Substrates von Vorhofflimmern konzentrieren sich derzeitige Untersuchungen auf die potentiellen Trigger, welche die Induktion dieser Rhythmusstörung begünstigen. Folgende Katalysatoren kommen dabei in Betracht: Das gehäufte Auftreten supraventrikulärer Extrasystolen (SVES) unmittelbar vor Vorhofflimmerbeginn, der Einfluß des vegetativen Nervensystems sowie die unmittelbare Reinitiation von Vorhofflimmern nach nur kurzzeitig andauerndem Sinusrhythmus.

1.3.2.1 Vorzeitige atriale Erregungsbildung

Das Vorhandensein vorzeitiger Erregungsbildung im Sinne von kritisch einfallenden supraventrikulären Extrasystolen wurde bisher häufig in Zusammenhang mit dem Auftreten von Vorhofflimmern gebracht (1;9;30;32;39;66). Hnatkova et al. (30;32) demonstrierten in Langzeit-EKG-Studien an Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, daß die Häufigkeit von SVES innerhalb der letzten zwei Minuten vor Vorhofflimmerbeginn gegenüber Phasen ohne Vorhofflimmern signifikant zunimmt. In der Literatur findet man weiterhin eine Zunahme der SVES bei Rezidiven von Vorhofflimmern nach Kardioversion (9) sowie die Induktion von Vorhofflimmern durch vorzeitige Extrastimuli im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung (66) oder auch im Computermode (1). Einige Autoren sehen daher das gehäufte Auftreten von SVES auch als prädiktiven Faktor für Vorhofflimmer-Rezidive bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (30;39). Eine Erklärung für diesen Zusammenhang könnte darin gesehen werden, daß SVES in Zonen mit einer verkürzten effektiven Refraktärzeit die Erregungsleitung verlangsamen (22;40). Durch SVES kann auch ein funktioneller Block in benachbarten Zonen mit längeren effektiven Refraktärperioden verursacht werden (22). In beiden Fällen wäre die atriale Vulnerabilität erhöht. Auch die Länge des Kopplungsintervalls der SVES scheint dabei von Bedeutung zu sein. Timmermanns (60) fand, daß SVES mit einem kürzeren Kopplungsintervall als Prädiktor für eine frühe Reinitiierung von Vorhofflimmern nach Kardioversion gesehen werden können.

Der Frage, ob diese SVES einen oder nur wenige fokale Ursprünge haben und somit einer Therapie durch Ablation zugänglich wären, ging Haissaguerre et al. nach (29). Er fand, daß für die Initiierung von Vorhofflimmern repetitive ektopische Entladungen, sogenannte Bursts, welche ihren Ursprungsort in den Pulmonalvenen finden, verantwortlich gemacht werden können. Nach Mapping und Festlegung der Foci konnte er diese im Anschluß erfolgreich abladieren. Jedoch gelang es nur bei 64 % der Patienten solche Einzelherde auszumachen. In den verbleibenden Fällen fand sich ein multifokaler Ursprung der SVES.

1.3.2.2 Einfluß des autonomen Nervensystems

Der Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die Entstehung des paroxysmalen Vorhofflimmerns wird in verschiedenen experimentellen und klinischen Untersuchungen

diskutiert. Es wurde beobachtet, daß Flimmerepisoden, welche nachts begannen, in ihrer Dauer kürzer waren als Episoden während der Tageszeit (31;57). Dies könnte auf eine unterschiedliche Auswirkung von Sympathikus und Parasympathikus hinweisen.

Coumel (13) unterschied Patientengruppen mit vagalen oder adrenergen Induktionstyp, die jeweils verschiedene Charakteristika aufwiesen. So definierte sich der vagale Typ, welcher häufiger war (35), vorwiegend durch nächtlich auftretende Episoden, denen oftmals eine Bradykardie vorausging und die meist nach Alkoholgenuß oder postprandial auftrat (13). Dabei waren Männer häufiger betroffen als Frauen (26). Die vagale Wirkung auf das elektrophysiologische Substrat könnte durch eine Verzögerung der Leitungsgeschwindigkeit und eine Verkürzung der Refraktärperiode erklärt werden. Die Wellenlänge wäre somit verkürzt (13;35;53), und die atriale Vulnerabilität erhöht.

Im Gegensatz dazu kam der adrenerge Induktionstyp eher tagsüber im Zusammenhang mit Streßsituationen vor und war häufiger mit kardialen Grunderkrankungen assoziiert (13;35). Eine Erklärung hierfür könnte darin gesehen werden, daß freigesetztes Noradrenalin am erkrankten Myokard sehr viel langsamer abgebaut wird, als das Acetylcholin (46). Weiterhin wurde beobachtet, daß bestehendes Vorhofflimmern bei sympathischer Induktion länger anhält (31). Adrenerge Stimulation verkürzt ebenfalls die Refraktärzeit und steigert deren Dispersion sowie die kardiale Vulnerabilität (22;35). Zudem treten vermehrt SVES auf, welche den schon oben beschriebenen Einfluß auf die Entstehung von Vorhofflimmern ausüben könnten (26).

Als allgemeiner Induktionsmechanismus in bezug auf das autonome Nervensystem wird ein abnorm aktiver vegetativer Grundtonus oder eine diesbezüglich erhöhte Sensibilität des Myokardgewebes diskutiert (53). Einige Autoren sehen darin aber nicht eine einseitige vagale oder adrenerge Aktivierung, sondern eine Imbalance des vegetativen Nervensystems, die das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigt (23).

Eine pathologisch funktionelle Veränderung im vegetativen Nervensystem der Patienten konnte nicht nachgewiesen werden (13). Um dennoch eine Änderung des autonomen Tonus vor Vorhofflimmerbeginn nachvollziehen zu können, untersuchte man die Herzfrequenzvariabilität vor Episodenbeginn. So zeigte Hnatkova (31), daß längere Vorhofflimmer-Episoden durch einen Anstieg der Herzfrequenz vor Vorhofflimmerbeginn begleitet waren. Coumel (14) fand häufig eine Bradykardie oder einen Abfall der Herzfrequenz vor dem Auftreten von Vorhofflimmern. Auch Fioranelli (23) konnte aus der Analyse der Herzfrequenzvariabilität Rückschlüsse einer plötzlichen Änderung der

sympathovagalen Balance ziehen und somit die Hypothese über den Einfluß des autonomen Tonus vor Vorhofflimmerbeginn stützen.

1.3.2.3 Die frühzeitige Reinitiierung als besonderes Phänomen

Das Wiederauftreten von Vorhofflimmern im Sekunden- oder Minutenintervall nach Konversion in den Sinusrhythmus wird als Phänomen der unmittelbaren Reinitiierung bezeichnet. Das Vorkommen und die Mechanismen dieses Vorgangs sind bisher wenig erforscht worden. Dennoch gibt es Untersuchungen, die belegen, daß ein Rückfall zum Vorhofflimmern innerhalb weniger Sekunden bis Minuten bestimmten Veränderungen unterliegt (20;21;36;59;60). So zeigte z.B. Duytschaever (20;21) im Tiermodell, daß die atriale Vulnerabilität bei wiederholter Induktion von Vorhofflimmern - unabhängig vom elektrischen Remodeling - erhöht ist. Er beschrieb dabei eine supervulnerable Phase unmittelbar nach Konversion in den Sinusrhythmus, die durch eine Verkürzung der AERP sowie Verzögerung der Leitungsgeschwindigkeit bedingt ist. Dieser Vorgang begünstigt einen Rückfall in die Arrhythmie. Timmermann fand (60), daß vor allem das reinitiierte Vorhofflimmern häufig durch SVES getriggert wird, welche ein signifikant verkürztes Kopplungsintervall aufweisen. Einen klinischen Unterschied zweier Vergleichsgruppen mit und ohne dem Auftreten einer kurzfristigen Reinitiierung konnte er nicht ausfindig machen.

Bis heute stehen systematische Untersuchungen aus, die das Phänomen der Reinitiierung als Triggermechanismus des Vorhofflimmerns erforschen.

1.4 Implikationen für die Entwicklung neuer präventiver Stimulationsstrategien

Eine der großen Herausforderungen im Hinblick auf das Vorhofflimmern stellt immer noch die Therapie der Erkrankung dar. Im Rahmen der medikamentösen Behandlung führen Nebenwirkungen häufig zum Absetzen der Medikation oder die Substanz verliert im Laufe der Zeit ihre Wirksamkeit. Die Katheterablation als kurative Therapie einzelner Foci, von denen atriale Extrasystolen als Trigger des Vorhofflimmerns ausgehen, befindet sich derzeit in klinischer Erprobung. Moderne Stimulationsalgorithmen mittels Schrittmachertechnologie bieten ebenfalls einen neuen alternativen Therapieansatz. So könnte das Auftreten von SVES durch eine Überstimulationstherapie autonomer Foci

verringert werden (52). Kompensatorische Pausen nach SVES sowie bradykarde Phasen können durch atriale Stimulation überbrückt und somit in ihre Auswirkung auf die Entstehung von Vorhofflimmern gemindert werden. Saksena (55) postulierte, daß die duale atriale Stimulation des Vorhofes die flimmerfreien Intervalle signifikant verlängert und außerdem gut verträglich bei Langzeitanwendung ist. Dies erklärte er u.a. damit, daß die kontinuierliche Vorhofstimulation mögliche bradykarde Phasen, welche das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen könnten, kompensiere. Weitere Ergebnisse zur Erforschung möglicher Therapieoptionen liefert die AFT-Studie (34).

1.5 Die Atrial-Fibrillation-Therapy Studie (AFT-Studie)

Die Auswertungen dieser Arbeit basieren auf den Daten, die im Rahmen der AFT-Studie erhoben wurden. Diese ist eine prospektive, randomisierte, multizentrische Studie, welche unter der Leitung von Prof. A.J. Camm steht und in 33 Zentren 11 unterschiedlicher Nationen durchgeführt wird. Ein primäres Studienziel stellt die Aufzeichnung und Analyse der Szenarien vor paroxysmalen Vorhofflimmerepisoden durch neue Schrittmacher Holter-Funktionen dar. Zum anderen wird die Effizienz und Sicherheit einer Vorhofstimulation unter Anwendung neuer präventiver Stimulationsalgorithmen evaluiert. Somit verbindet die AFT-Studie Erkenntnisse der Pathophysiologie mit neuartigen Therapiemöglichkeiten des paroxysmalen Vorhofflimmerns. Dabei übernahm die elektrophysiologische Arbeitsgruppe im Klinikum Großhadern, unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Ellen Hoffmann als Mitglied im Führungskomitee der Studie, eine maßgebliche Rolle als Studienzentrum mit den meisten, eingeschlossenen Patienten in Europa.

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Eine hohe Prävalenz des Vorhofflimmerns sowie die mit dem Vorhofflimmern assoziierte Morbidität verschaffen der Erkrankung neben dem nicht unerheblichen Leidensdruck der Patienten eine besondere wissenschaftliche Relevanz.

Ziel dieser Untersuchung war es, potentielle Auslösemechanismen von Vorhofflimmern durch ein neuartiges Schrittmachersystem mit erweiterter diagnostischer Kapazität zu erfassen. Im einzelnen interessierten dabei folgende Fragestellungen:

- Welche Veränderungen der Herzfrequenz und des Herzrhythmus konnten innerhalb der letzten 5 Minuten vor Vorhofflimmerbeginn registriert werden? Stand die aufgezeichnete Vorhofflimmerepisode in einem engen zeitlichen Zusammenhang (1-5 Minuten) mit einer zuvor beendeten Episode von Vorhofflimmern (frühzeitige Reinitiierung von AF)?
- Konnten bestimmte Auslösemechanismen im gesamten Kollektiv oder bei einzelnen Patienten als führende Trigger von Vorhofflimmern bestimmt werden?
- Gab es bei Episoden mit frühzeitiger Reinitiierung von Vorhofflimmern Veränderungen der atrialen Zyklusintervalle gegenüber Vorhofflimmerepisoden ohne frühzeitige Reinitiierung? War bei diesen Episoden das Kopplungsintervall der SVES unmittelbar vor Vorhofflimmerbeginn gegenüber denen anderer Episoden verändert?
- Traten die Vorhofflimmerepisoden gehäuft zu einer bestimmten Tageszeit auf und wie lange dauerten die Episoden an? Gab es einen Zusammenhang zwischen bestimmten Auslösemechanismen von Vorhofflimmern und der Tageszeit bzw. der Episodendauer?

2 Patientenkollektiv und Methodik

Die vorliegende Arbeit umfaßt Untersuchungen, die im Rahmen der AFT-Studie an Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern durchgeführt wurden. Diese Untersuchungen erstreckten sich über einen Zeitraum von Dezember 1997 bis August 1999 in der Medizinischen Klinik I, Klinikum Großhadern, und erfolgten unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Ellen Hoffmann. Die Indikation zur Aufnahme in das Studienkollektiv der AFT-Studie war gegeben, sobald sämtliche Ein- und Ausschlußkriterien überprüft waren.

2.1 Studienablauf

Die AFT-Studie ist in mehrere Phasen untergliedert. In der ersten Phase wurden die Szenarios vor Vorhofflimmerbeginn mit ihren potentiellen Triggern durch kontinuierliches Monitoring beobachtet. Den Auswertungen dieser Dissertation liegen insbesondere die erhobenen Daten der Phase I und auch zum Teil der Phase II einiger Patienten zugrunde, bei welchen keine atriale Stimulation durch den Schrittmacher erfolgte. In den Phasen II-IV erfolgte eine Stimulationstherapie mit unterschiedlichen Algorithmen, um die Auswirkungen einer neuen, präventiven Schrittmachertherapie zu untersuchen. Der Vollständigkeit halber werden nachstehend sämtliche Abschnitte, die der Patient nach Aufnahme in die AFT-Studie durchlief, dargestellt.

2.1.1 Ein- und Ausschlußkriterien, Abbruchkriterien

In die Studie wurden Patienten aufgenommen, bei denen Vorhofflimmern seit länger als einem Jahr bestand und die in den letzten drei Monaten vor Einschluß in die Studie mindestens drei Episoden von Vorhofflimmern aufzuweisen hatten. Weiterhin wurde gefordert, daß eine EKG-Dokumentation (siehe Abb. 2.1) von mindestens einer Vorhofflimmerepisode innerhalb des letzten Jahres vorliegt und die Patienten gegen mindestens zwei Antiarrhythmika therapierefraktär sind. Die Studienteilnehmer waren uneingeschränkt aufklärungs- und zustimmungsfähig und willigten schriftlich in die Teilnahme ein.

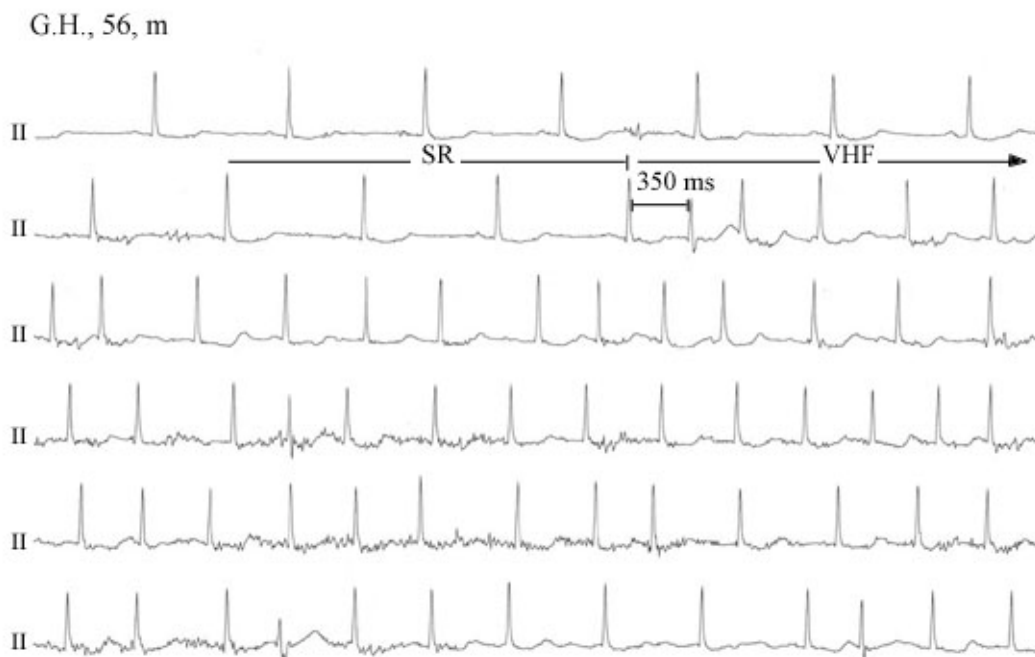


Abb. 2.1: Darstellung eines Vorhofflimmerbeginns im Oberflächen-LZ-EKG. (SR=Sinusrhythmus VHF = Vorhofflimmern)

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren sowie Patienten mit instabiler Angina pectoris, einem akuten Myokardinfarkt innerhalb der letzten drei Monate oder mit allgemeinen Infektionen. Patienten, bei denen ein chirurgischer Eingriff geplant war oder ein chirurgischer Eingriff in den letzten drei Monaten durchgeführt wurde, konnten ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen. Weitere Ausschlußkriterien waren die Herzinsuffizienz der Klassen NYHA III und IV, Schwierigkeiten das Zeitschema der Studie aufgrund der geographischen Gegebenheiten einzuhalten sowie die Teilnahme an anderen Studien, die in Konkurrenz zur AFT-Studie standen. Patienten, die sich auf gerichtliche oder behördliche Anweisung in einer Anstalt befanden, wurden ebenfalls nicht eingeschlossen. Auch bei Schwangerschaft und bei Vorhoffarrhythmien aufgrund reversibler Ursachen (z.B. Schilddrüsenerkrankung, Perikarditis, Zustand nach Operationen, Alkoholabusus) wurden die Patienten von einer Teilnahme ausgeschlossen.

Nach erfolgter Aufnahme in die Studie konnte die Teilnahme auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten jederzeit abgebrochen werden. Dauerte eine arrhythmische Episode länger als 72 Stunden an, wurde der Patient entweder sofort oder nach einer dreiwöchigen

Antikoagulation kardiovertiert und in die nächste Studienphase übernommen oder, falls eine Kardioversion klinisch nicht indiziert war, die Studie in dieser Phase abgebrochen. War nach der Elektrodenstabilisierung keine richtige Elektrodenlage gewährleistet, wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen.

2.1.2 Voruntersuchungen und Implantation

Nach Aufnahme des Patienten als Studienteilnehmer wurde zunächst eine ausführliche Anamnese durchgeführt. Neben der Dokumentation der bisherigen Medikation sowie der Häufigkeit und Dauer der von den Patienten wahrgenommenen Vorhofflimmerepisoden wurden auch die Begleitsymptome während der Rhythmusstörung erfragt. Mögliche Begleiterkrankungen wurden ebenfalls festgehalten. Auskunft über die kardiale Situation des Patienten gaben Routineuntersuchungen, zu denen das Langzeit-EKG, ein EKG im Sinusrhythmus und im Vorhofflimmern sowie eine Echokardiographie zählten.

Die Implantation des Schrittmachers erfolgte standardmäßig. Dabei wurde zuerst die Ventrikelsonde apikal plziert und mit einer Ankersonde fixiert. Anschließend wurde die Vorhofsonde vorzugsweise am atrialen Septum als Schraubsonde verankert.

2.1.3 Charakterisierung der einzelnen Studienphasen

Zu Beginn der Studie durchlief jeder Patient eine Eingewöhnungsphase, die der Elektrodenstabilisierung diente und 2-4 Wochen andauerte. Es folgten vier Studienphasen (I-IV) mit einer Gesamtdauer von 10 Monaten pro Patient (siehe Abb. 2.2).

Die erste Phase oder auch Monitoringphase diente der Diagnostik von Auslösemechanismen des Vorhofflimmerns. Um potentiell störende Aktionen des Schrittmachers zu vermeiden wurde das Gerät auf einen DDD-Modus mit einer unteren Grenzfrequenz von 40 Schlägen pro Minute programmiert. Somit war die Registrierung und Analyse einzelner spontaner Szenarien vor Vorhofflimmerbeginn möglich. Nach Ablauf von 2 Monaten konnten die gespeicherten Daten ausgelesen und der Patient in die nächste Studienphase übernommen werden.

Zu Beginn der Phase II wurden die Patienten in eine der folgenden Gruppen randomisiert:

- A. DDD mit einer unteren Grenzfrequenz (UGF) von 40/min
- B. DDD oder DDDR mit einer UGF von 70/min

C. DDD oder DDDR mit einer UGF von 85/min

Die Daten der Patientengruppe A wurden ebenfalls für die Auswertung dieser Arbeit herangezogen, da die Programmierung mit derjenigen der Phase I identisch war.

In der Phase III wurden neben einem DDD-Modus und einer UGF von 70/min alle der folgenden präventiven Therapiealgorithmen auf EIN oder AUS randomisiert:

- 1.) Post-SVES-Antwort: Ziel ist es, kompensatorische Pausen nach einer SVES durch Stimulation zu verhindern.
- 2.) Frequenzkontrolle nach Belastung: Sie dient der Vermeidung eines plötzlichen Frequenzabfalls nach körperlicher Belastung in Abhängigkeit von Grad und Dauer der Belastung.
- 3.) SVES-Suppression. Ziel ist es, das Auftreten von SVES zu unterdrücken, indem die Stimulationsfrequenz erhöht wird.
- 4.) Frequenz-Konditionierung: Bei dieser Therapie erwartet man eine Stabilisierung der Überleitung und Refraktärzeiten des Vorhofs durch permanente Stimulation über der physiologischen Eigenfrequenz des Patienten.

In der letzten Studienphase wurde der präventive Effekt jedes einzelnen Therapiealgorithmus untersucht. Dazu unterteilte man die 4-monatige Phase in 2x2 Monate. In den ersten beiden Monaten wurde den Patienten ein Therapiealgorithmus zugeteilt und dieser gemäß der Randomisierung auf EIN oder AUS gestellt. Nach 2 Monaten konnten die Daten ausgelesen werden und die Algorithmen nach dem Cross-Over-Prinzip umprogrammiert werden. Nach Abschluß der Phase IV wurde der Patient aus der Studie entlassen.

Jede Studienphase konnte auf Wunsch des Patienten oder bei Auftreten von unerwarteten Ereignissen abgebrochen werden. Zu den unerwarteten Ereignissen zählten die Kardioversion nach einer länger andauernden (72 Stunden) Arrhythmie, die AV-Knoten-Ablation und die Änderung der Medikation. Wurde die Phase auf Wunsch des Patienten abgebrochen, so war ein unmittelbarer Eintritt in den nächsten Studienabschnitt möglich. Bei Auftreten von oben genannten Komplikationen erfolgte der Eintritt in die nächste Phase erst nach Durchlaufen einer Stabilisierungsphase von vier Wochen.

Am Ende der Studie wurde bei jedem Patienten die für ihn optimale Schrittmacherprogrammierung angestrebt. Diese ergab sich unter anderem auch aus der Erkenntnis der individuellen, ursächlichen Ereignisse vor dem Vorhofflimmerbeginn, welche in der Phase I gewonnen werden konnten.

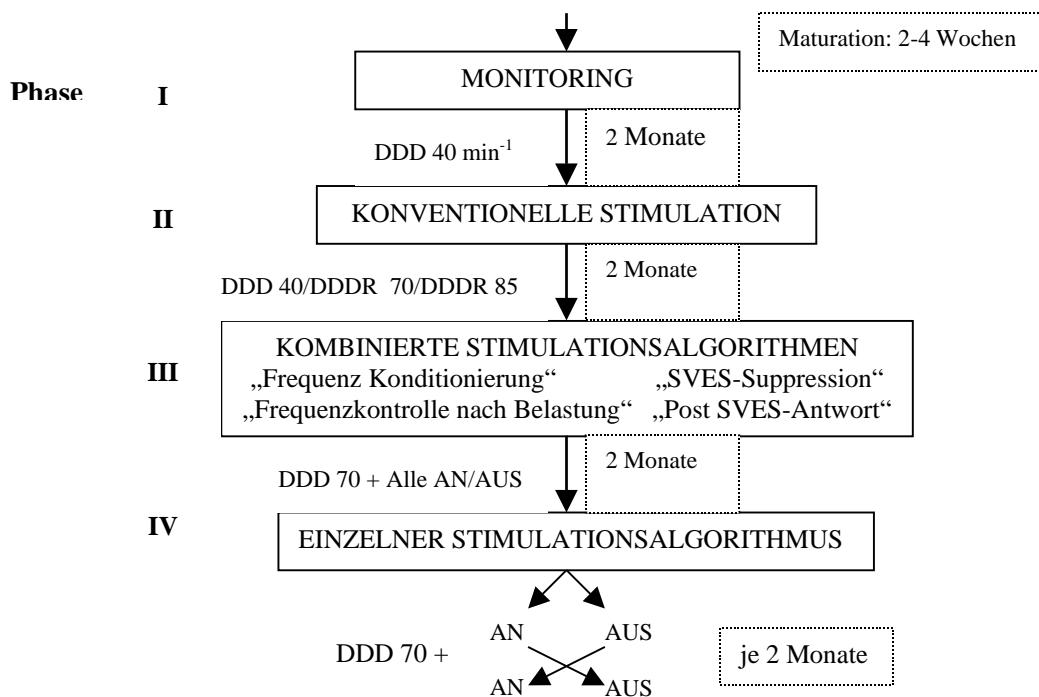


Abb. 2.2: Darstellung der AFT-Studienphasen im flow chart. Gezeigt wird die Dauer der einzelnen Phasen sowie die entsprechenden Schrittmachereinstellungen.

2.2 Der SelectionTM 900

Im Rahmen der Studie wurde den Patienten ein DDD-Schrittmacher (SM) vom Typ SelectionTM 900 implantiert. Äußere Merkmale sind das 25,1 g schwere Titangehäuse mit einem Volumen von 11,5 cm³, sowie die Anschlußmodule aus Epoxydharz, an welchen bipolare oder unipolare IS-1 Elektroden konnektiert werden können. Im Rahmen der AFT-Studie wurde kein bestimmter Elektrodentyp gefordert. In den meisten Fällen ist eine Vorhofelektrode des Typus Pirouet (bipolar) und als Kammerelektrode der Typ Excellence (bipolar) verwendet worden. Energetisch betrieben wird das Gerät mittels einer 2,8 V starken Promeon Zeta Lithiumjodid-Batterie, deren Funktionsdauer bis zu 8,2 Jahre (100%ige Stimulation bei 60 min⁻¹, 2,5 V, 0,4 ms, 500 , DDD) ausreicht (61). Nach Implantation konnte der Schrittmacher mit der entsprechenden Software aufgerüstet werden. Zu Beginn der Phase I wurde die SelectionTM AF 1.0 Software, zu Beginn der Phase II die SelectionTM AF 2.0 Software verwendet.

2.2.1 Vorhoffarrhythmiediagnostik mittels der AF 1.0 Software

Mit der neuartigen AF 1.0 Software konnte eine umfangreiche Diagnostik der spontan auftretenden Szenarien vor Vorhofflimmerbeginn betrieben werden.

2.2.1.1 Definition und Erkennung von Vorhoffarrhythmien durch AF 1.0

2.2.1.1.1 Erkennen von Vorhofflimmerbeginn und –ende: Erkennungsfrequenz

Damit der Schrittmacher den Zustand des Vorhofflimmerns erkennen kann, müssen zwei Voraussetzungen gegeben sein. Zum einen eine obere Erkennungsfrequenz (atrial detection rate), welche überschritten werden muß. Diese sollte oberhalb möglicher physiologischer, durch körperliche Anstrengung induzierter Tachykardien liegen, welche dadurch von pathologischen Arrhythmien unterschieden werden sollen. Bei den Studienteilnehmern wurde die Erkennungsfrequenz wie folgt programmiert (siehe Tab. 2.1)

Tab. 2.1: Verteilung der eingestellten oberen Erkennungsfrequenzen im Patientengut während Phase I.

ANZAHL PATIENTEN	OBERE ERKENNUNGSFREQENZ
3	150 S/m
4	160 S/m
1	180 S/m
20	200 S/m

Zum anderen muß die Anzahl der atrialen Herzaktionen, die oberhalb der eingestellten Erkennungsfrequenz liegen, definiert werden. So werden eine oder mehrere Extrasystolen (z.B. atriale Salven oder Fehldetektionen), welche die Erkennungsfrequenz durch ihre Vorzeitigkeit überschreiten, nicht als Vorhofflimmern gedeutet. Hier wurde bei allen Patienten ein Wert von mindestens n=6 Schlägen programmiert. Jeder Schlag oder jeder 2. Schlag, der die programmierte Erkennungsfrequenz nicht überschreitet, muß dann wieder durch einen die Erkennungsfrequenz überschreitenden Schlag kompensiert werden. Damit der Schrittmacher das Ende einer Flimmerepisode erkennt, müssen n=10-30 Schläge in Folge unter der Erkennungsfrequenz vorliegen.

Desweiteren bietet die Software die Möglichkeit, eine zusätzliche Arrhythmie-Erkennungsfrequenz zu programmieren. Ziel dieser Überlegung war es, den Übergang eines eventuellen Vorhofflatterns in ein hochfrequenteres Vorhofflimmern zu dokumentieren. Da das Zuschalten dieser Funktion jedoch zu Problemen führte, welche im Kapitel 2.4.2 näher besprochen werden, wurde die zusätzliche Erkennungsfrequenz in der Diagnostikphase nur bei n=5 Patienten zu Beginn verwendet.

2.2.1.1.2 Mode Switch und Registrierung von supraventrikulären Extrasystolen

Um eine oder mehrere SVES diagnostisch erfassen zu können, muß der Schrittmacher diese in ihrer Vorzeitigkeit erkennen. Dies kann über zwei Mechanismen erreicht werden. Zum einen durch ein Überschreiten der oberen Grenze eines sogenannten physiologischen Bandes. Das physiologische Band erstreckt sich mit 15 Schlägen min^{-1} symmetrisch oberhalb und unterhalb der aktuell gemittelten Herzfrequenz (= physiologische Frequenz). Die obere Grenze des physiologischen Bandes ist gleich der physiologischen Frequenz plus 15 bpm, wenn Mode Switch auf AUTOMatisch eingestellt ist. Sie hat ihr Minimum bei 100 Schlägen min^{-1} . Im Mode Switch schaltet der Schrittmacher bei Erkennen einer atrialen Arrhythmie in einen asynchronen Modus um. Übersteigt nun ein vorzeitiger Schlag die obere Grenze des physiologischen Bandes, so wird er als SVES gedeutet. Bei der Programmierung auf AUTO kann der Schrittmacher atriale Tachyarrhythmien oberhalb und unterhalb der maximalen Tracking Frequenz erfassen. Zum anderen kann Mode Switch auf FEST eingestellt werden. Dann ist die obere Grenze gleich der maximalen Tracking-Frequenz (= maximale Frequenz, in welcher der Ventrikel in Abhängigkeit des Vorhofes stimuliert werden kann), welche als fixer Wert programmiert ist. In diesem Fall werden nur atriale Ereignisse oberhalb der programmierten maximalen Tracking-Frequenz als pathologisch eingestuft.

2.2.1.1.3 Untere Grenzfrequenz und atriale Blankingzeit

Ziel der Diagnostik durch den Schrittmacher im Rahmen der AFT-Studie ist das Erkennen von Vorhofflimmern und die Aufzeichnung möglicher Trigger wie z.B. Frequenzabfälle. Diese sollten nicht durch störende Stimulationen im Vorhof beeinflusst werden. Um dies zu gewährleisten muß die untere Grenzfrequenz, also die niedrigste Herzfrequenz, welche der Schrittmacher ohne zu stimulieren zuläßt, möglichst klein gewählt werden. Sofern keine

bradykarde Schrittmacherindikation vorlag, wurde deshalb eine untere Grenzfrequenz von 40 Schlägen pro Minute gewählt.

Eine weitere wichtige Programmoption stellt die atriale Blankingzeit dar, welche auf 50 bis 300 msec oder auf automatisch programmierbar ist. Sie ist das Intervall nach einem wahrgenommenen oder stimulierten ventrikulären Ereignis, währenddessen die Wahrnehmung im Vorhof unterdrückt wird. Dies soll verhindern, daß ventrikuläre Stimuli oder Depolarisationen als atriale Ereignisse wahrgenommen werden (Cross-Talk). Ist die atriale Blankingzeit zu lang, so können Vorhoferregungen und somit mögliche atriale Arrhythmien nicht mehr erkannt werden. Dies kann dazu führen, daß Vorhofflimmern nicht oder nur mit Verzögerung wahrgenommen wird (siehe Kapitel 2.4.2). Initial ist eine Einstellung von 50 msec angestrebt worden, welche aber bei Auftreten von Komplikationen individuell angepaßt wurde.

2.2.1.2 Datenerfassung

Die Ausgabe der registrierten Daten atrialer Arrhythmien erfolgt über die Darstellung von Histogrammen, Arrhythmiezählern, einem Arrhythmietagebuch und einem detaillierten Bericht der Szenarien vor Vorhofflimmerbeginn.

2.2.1.2.1 Histogramme der Vorhofflimmerepisoden

Folgende Daten werden am Ende einer Speicherperiode in absoluten Zahlenwerten, prozentuaem Anteil und einem daraus entstehenden Histogramm dargestellt. Dabei werden nur Arrhythmien mit Frequenzen über der Arrhythmie-Erkennungsfrequenz aufgezeichnet.

- 1.) Tageszeit bei Vorhofflimmerbeginn: In diesem Histogramm wird die Tageszeit bei Episodenbeginn auf der Abszisse dargestellt. Die prozentuale Häufigkeit der Episoden ist auf der Ordinate ablesbar. Hieraus wird eine eventuelle tageszeitliche Häufung der Vorhofflimmerepisoden ersichtlich.
- 2.) Dauer der Arrhythmien: Darstellung der individuellen Dauer der Vorhofflimmerepisoden in 8 unterschiedlichen Klassen. Diese gliedern sich von einer Dauer weniger als 20 Sekunden bis länger als 5 Tage.

- 3.) Anzahl supraventrikulärer Extrasystolen vor dem Arrhythmiebeginn: Darstellung der durchschnittlichen Anzahl von den SVES pro Minute in den letzten fünf Minuten vor Episodenbeginn. Es erfolgt die Ausgabe in 8 unterschiedlichen Klassen, und zwar von weniger als 2 bis mehr als 14 SVES.

2.2.1.2.2 Zählfunktion zur Registrierung atrialer Arrhythmien

Die AF 1.0 Software verfügt über 8 unterschiedliche Arrhythmiezähler. Diese gliedern sich wie folgt auf:

- 1.) Anzahl der gesamt registrierten Vorhoffarrhythmien über der oberen Erkennungsfrequenz während der gesamten Aufzeichnungsphase.
- 2.) Anzahl der Arrhythmien pro Tag über der Erkennungsfrequenz.
- 3.) Gesamtzeitdauer der Vorhoffrequenz über der Erkennungsfrequenz. Die Gesamtzeitdauer, während der die atriale Frequenz oberhalb der Erkennungsfrequenz liegt, wird in Tagen, Stunden, Minuten und Sekunden angegeben.
- 4.) Dauer der Arrhythmie in Prozentangabe.
- 5.) Anzahl aller Arrhythmien über der zusätzlichen Erkennungsfrequenz. Hier werden die Ereignisse über der selektiv zuschaltbaren zusätzlichen Erkennungsfrequenz in ihrer gesamten Anzahl wiedergegeben.
- 6.) Anzahl der Arrhythmien pro Tag über der zusätzlichen Erkennungsfrequenz.
- 7.) Anzahl aller SVES. Ausgabe aller SVES während der gesamten Speicherperiode.
- 8.) Anzahl der SVES pro Stunde.

2.2.1.2.3 Arrhythmie-Tagebuch (Diary)

Im Arrhythmie-Tagebuch werden bis zu 32 Arrhythmieepisoden registriert. Im Rahmen der AFT-Studie wurden die ersten 8 und die letzten 24 Vorhofflimmerepisoden der gesamten Aufzeichnungsperiode unter genauer Angabe des Datums und der Uhrzeit von Episodenbeginn und -ende sowie der jeweiligen Dauer der Episode gespeichert. Zudem ist die Dauer des arrhythmiefreien Intervalls zwischen den gespeicherten Episoden abzulesen.

2.2.1.2.4 Der detaillierte Vorhofflimmerbeginn-Bericht (DOR)

Der detaillierte Vorhofflimmerbeginn-Bericht erlaubt eine umfassende Analyse der dem Vorhofflimmern unmittelbar vorangehenden Ereignisse. Je nach Programmierung des Schrittmachers können zwischen 4-16 Episoden registriert werden. Im Rahmen der AFT-Studie wurde eine Vorgabe von 12 Episoden gewählt (die ersten 3 und die letzten 9 einer Aufzeichnungsperiode). Je weniger DORs registriert werden, desto länger sind die Aufzeichnungen der gespeicherten Episoden. In jedem DOR stehen neben der Angabe des Datums, der Uhrzeit sowie der Zeitdauer der aktuellen Episode die folgenden Informationen zur Verfügung:

- A. Aktuelle Programmierung zum Zeitpunkt der Abfrage (siehe Tab.2.2).
- B. Herzfrequenz der letzten vier bis fünf Minuten vor Episodenbeginn, welche im gemittelten Minutenintervall ausgegeben wird.

Tab. 2.2: Darstellung der Schrittmachereinstellungen zum Zeitpunkt der Abfrage des DOR in Phase I. Die linke Spalte enthält die verschiedenen Programmoptionen, die rechte Spalte beispielhafte Einstellungen während der Phase I.

PROGRAMOPTION	BEISPIEL
Modus	DDD
Arrhythmie-Erkennungs-Frequenz (siehe Kap. 2.2.1.1)	150 min ⁻¹
Onset Erkennung (siehe Kap. 2.2.1.1)	6
Ende Erkennung (siehe Kap. 2.2.1.1)	30
Frequenz-Konditionierung	AUS
SVES-Suppression	AUS
Post SVES-Antwort	AUS
Frequenzkontrolle nach Belastung	AUS
Flywheel	AUS
Tachy Fallback Frequenz (siehe Kap. 2.2.1.1)	EIN
Mode-Switching (siehe Kap. 2.2.1.1)	AUTO

- C. SVES vor Episodenbeginn. Dieser Wert gibt die durchschnittliche Anzahl der SVES pro Minute innerhalb der letzten 4-5 Minuten an.
- D. Das Frequenz-Profil-Diagramm: Diese graphische Darstellung ermöglicht einen schnellen Überblick über atriale und ventrikuläre Aktionen des Herzens und des Schrittmachers der letzten 10-20 Schläge vor Beginn der Arrhythmie sowie über einen

kurzen Zeitraum der Flimmerepisode selbst. Die Abszisse bildet die Zeitachse, welche in Sekunden untergliedert ist. Die Herzfrequenz kann von der Ordinate abgelesen werden. Wahrgenommene, stimulierte und vorzeitige Ereignisse im Sinne einer SVES werden durch verschiedene Symbole unterschieden (siehe Abb. 2.3).

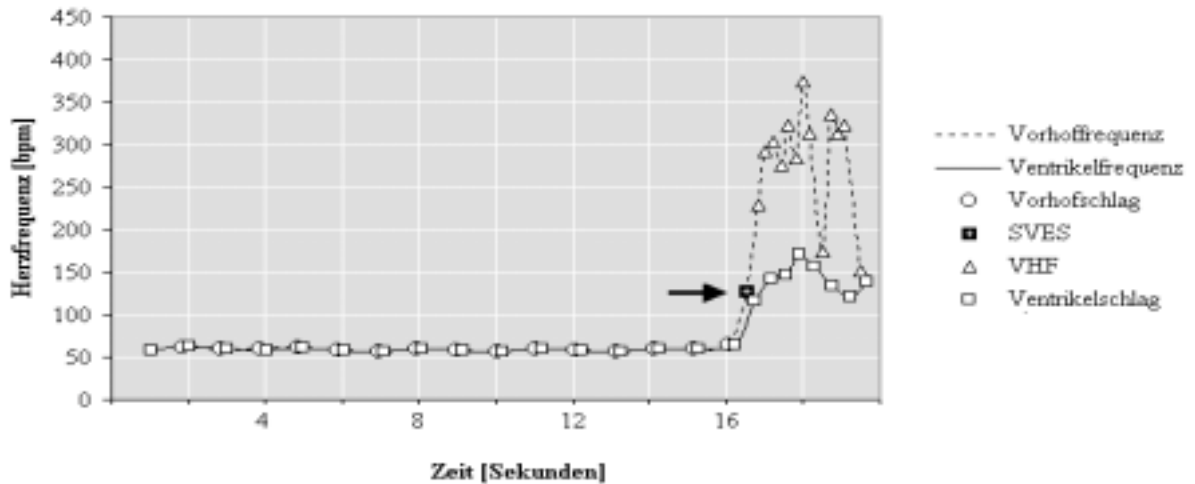


Abb. 2.3: Darstellung eines Frequenz-Profil-Diagramms. Bis zur Sekunde 16 (x-Achse) sind regelrecht wahrgenommene Vorhofaktionen (Kreise), unmittelbar gefolgt von Kammeraktionen (Kästchen), erkennbar. Kurz nach Sekunde 16 beginnt das Vorhofflimmern (Dreiecke) mit einer Frequenz von ca. 300 min^{-1} (y-Achse) und einer Überleitung auf die Ventrikel mit ca. 150 min^{-1} . Der schwarze Pfeil markiert eine SVES (dunkles Kästchen), welche dem Vorhofflimmern vorangeht.

E. Das Marker-EKG-Diagramm: Dieses Diagramm ermöglicht eine genauere Analyse der im Frequenz-Profil-Diagramm graphisch dargestellten Informationen. Unter Verwendung der gleichen Zeitachsen werden die jeweiligen AA Intervalle, AV Intervalle und VV Intervalle als Zahlenwerte ausgegeben. Zudem ist zu ersehen, ob es sich um ein wahrgenommenes, ein vorzeitiges, ein stimuliertes oder ein sich im Vorhofflimmerbereich befindliches Ereignis handelt.

2.2.1.3 Möglichkeiten zur Validierung der Episodenregistrierung

Eine Validierung der von der AF 1.0 Software aufgezeichneten Vorhofflimmer-Episoden ist durch einen Vergleich mit den Aufzeichnungen externer 24-Stunden-EKGs möglich. Eine zeitgleiche Registrierung atrialer Ereignisse kann auch durch die AF 1.0 Software mittels des P-Wellen-Histogramms erfolgen (siehe Abb. 2.4). Durch Auftragen der

prozentualen Häufigkeit der gemessenen P-Wellen-Amplitude in mV läßt sich eine Aussage über die Zuverlässigkeit der P-Wellen-Registrierung machen. Befindet sich ein Großteil der gemessenen Werte im maximal gemessenen mV-Bereich der Abszisse, ist davon auszugehen, daß eine gute Wahrnehmung der P-Wellen erfolgt. Wird hingegen die P-Wellen-Amplitude eher im niedrigeren mV-Bereich registriert, würde dies bedeuten, daß atriale Ereignisse niedriger Amplitude häufig auftreten und bei Unterschreiten der Wahrnehmungsschwelle nicht mehr erkannt werden können (Undersensing, Kapitel 2.4.2).

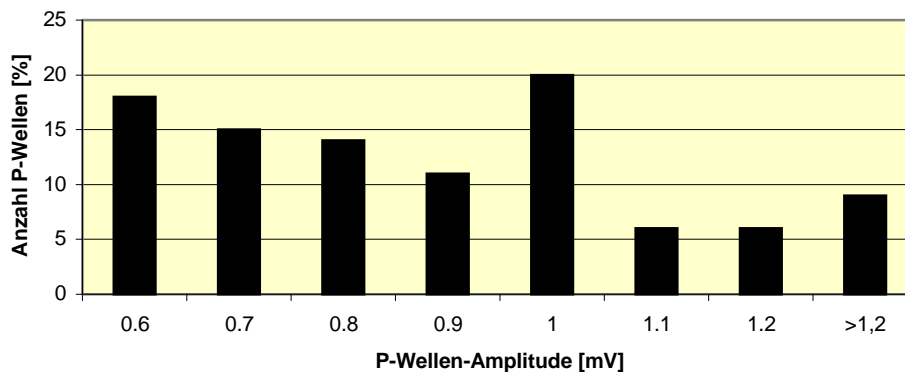


Abb. 2.4: Beispiel eines P-Wellen-Histogramms. Hier liegen die registrierten P-Wellen verstreut in einem Bereich von 0,6-1,2 mV. Das bedeutet, daß viele P-Wellen in kleiner Amplitudenzahl vorkamen und möglicherweise dabei zahlreiche P-Wellen erst gar nicht vom SM registriert werden konnten. Ein Undersensing ist somit nicht auszuschließen.

2.2.2 Schrittmacherprogrammierung in Phase I

Folgende Tabelle liefert einen Überblick über die wichtigsten Schrittmachereinstellungen, wie sie nach Studienprotokoll zu Beginn der Phase I durchgeführt wurden (siehe Tab. 2.3):

Tab. 2.3: Aktuelle Schrittmachereinstellungen zu Beginn der Phase I. Links funktionale Schrittmacherparameter, rechts diagnostische Programmoptionen. * kennzeichnet die optional einstellbaren Parameter.

PARAMETER		DIAGNOSTISCHE DATEN	
Modus	DDD	Arrhythmie Aufzeichnung	EIN
Untere Grenzfrequenz	40 min ⁻¹	Detaillierte Onset Protokolle	3+9*
Nachtabenkung	0 min ⁻¹	Arrhythmie-Erkennungs-Frequenz	200 min ⁻¹
Mode switching	AUTO	Zusätzliche Erkennungsfrequenz	AUS*
Maximale Tracking Frequenz	UTL-mode*	VHF Erkennung	6
Atriales blanking	50-300 ms*	Ende Erkennung	10-30*
Tachykardie Fallback Frequenz	70 min ⁻¹	Histogramm	VA Intervall
Flywheel	AUS	Holter	24 Stunden

Patienten, bei denen Vorhofflimmern mit einer hohen Frequenz und einem stabilen 2:1 Block in den Ventrikel übergeleitet wurde, programmierte man Mode switch auf FEST und die Maximale Tracking Frequenz in den UTL-Modus (= 220 – Alter des Patienten).

2.3 Datenverarbeitung

Zur Registrierung der erhobenen Daten wurde eine Datenbank mit dem Microsoft-Programm Access erstellt. Die bei jeder Schrittmacherkontrolle ausgelesenen Daten eines Patienten wurden anschließend in vorgefertigten Masken der Datenbank erfaßt. Strukturell ist diese untergliedert in diverse Eingabeformulare und den daraus resultierenden Abfragen, welche Informationen zu bestimmten Fragestellungen zusammenführen. Neben den Daten zur Anamnese konnten zu jedem DOR wesentliche SM-Ausgaben der auswertbaren Initiierungen von Vorhofflimmern wie auch der fehlerhaft registrierten Episoden (siehe Kapitel 2.4.2) gespeichert werden. Die Anamnese betreffend waren dies Informationen zu Art und Zeitpunkt des Symptombeginns, Häufigkeit der Anfälle, Dauer der Anfälle, begleitende Rhythmusstörungen, kardiale Symptome, Begleitsymptome während der Rhythmusstörung, kardiovaskuläre Begleiterkrankungen sowie der bisherigen antiarrhythmischen Therapie. Bei den auswertbaren Episoden konnten folgende Informationen in der Datenbank gespeichert werden: Genauer Zeitpunkt des Vorhofflimmerbeginns sowie Dauer und Termination der Rhythmusstörung, Auslösemechanismen einzeln und in Kombination, aktuelle SM-Einstellungen bei Vorhofflimmerbeginn und SM-Aktionen unmittelbar vor Episodenbeginn. Bei den fehlerhaft registrierten Episoden wurden ebenfalls Datum und Uhrzeit sowie die Art des Fehlers registriert. Auch die Informationen zum Phasenverlauf der einzelnen Patienten wurde festgehalten und Abweichungen des normalen Studienablaufs dokumentiert. Alle erhobenen Daten konnten durch eine Chiffre mit den entsprechenden Studienteilnehmern in Zusammenhang gebracht oder auch im Kollektiv bewertet werden.

2.4 Analyse der Auslöseszenarien vor Vorhofflimmerbeginn

Die Auswertung potentieller Triggermechanismen von Vorhofflimmern erfolgte durch die Analyse der detaillierten Vorhofflimmerbeginn-Berichte. Dazu wurde zunächst festgelegt, in welchem DOR ein Vorhofflimmerbeginn korrekt als solcher registriert wurde. Ereignisse, die vom Schrittmacher fehlerhaft als Vorhofflimmerbeginn aufgezeichnet wurden, wurden getrennt registriert und gingen nicht in die Auswertung der Triggermechanismen mit ein. Im folgenden werden zunächst die auswertbaren Initiierungen von Vorhofflimmerepisoden dargestellt. Kapitel 2.4.2 zeigt die technische Limitierung bei der Registrierung von Vorhofflimmerepisoden durch die AF 1.0 Software.

2.4.1 Auswertbare Initiierungen von Vorhofflimmerepisoden

Alle Episoden, bei denen im DOR der Beginn einer Vorhofflimmer-Episode zu erkennen war, wurden auf das Auftreten unterschiedlicher Trigger untersucht. Diese potentiellen Trigger sind, entsprechend den pathophysiologischen Grundlagenarbeiten zur Induktion von Vorhofflimmern, zu Beginn der Auswertung festgelegt worden. Sowohl die Art des Triggers, ob dieser einzeln oder in Kombination vorlag, der genaue Zeitpunkt des Vorhofflimmerbeginns und –endes, die Vorhofflimmerdauer, als auch die aktuelle Schrittmachereinstellung wurden registriert.

Bei der Festlegung der potentiellen Auslösemechanismen wurden zudem die Ereignisse der letzten zehn Schläge vor Vorhofflimmerbeginn denjenigen der vorangehenden fünf Minuten gegenübergestellt. Innerhalb dieser Unterteilung wurde jeweils eine Einteilung in rhythmus- oder frequenzgetriggerte Auslösemechanismen vorgenommen.

Im folgenden werden die einzelnen Auslösemechanismen und die oben genannten Einteilungen dargestellt.

Auf die letzten zehn Schläge beziehen sich folgende Trigger der Szenarien vor Vorhofflimmerbeginn:

- Bradykardie: Liegt vor, wenn die Frequenz konstant weniger als 60 min^{-1} beträgt (siehe Abb. 2.5).
- Tachykardie: Bedingung ist eine konstante Frequenz von mehr als 100 min^{-1} .

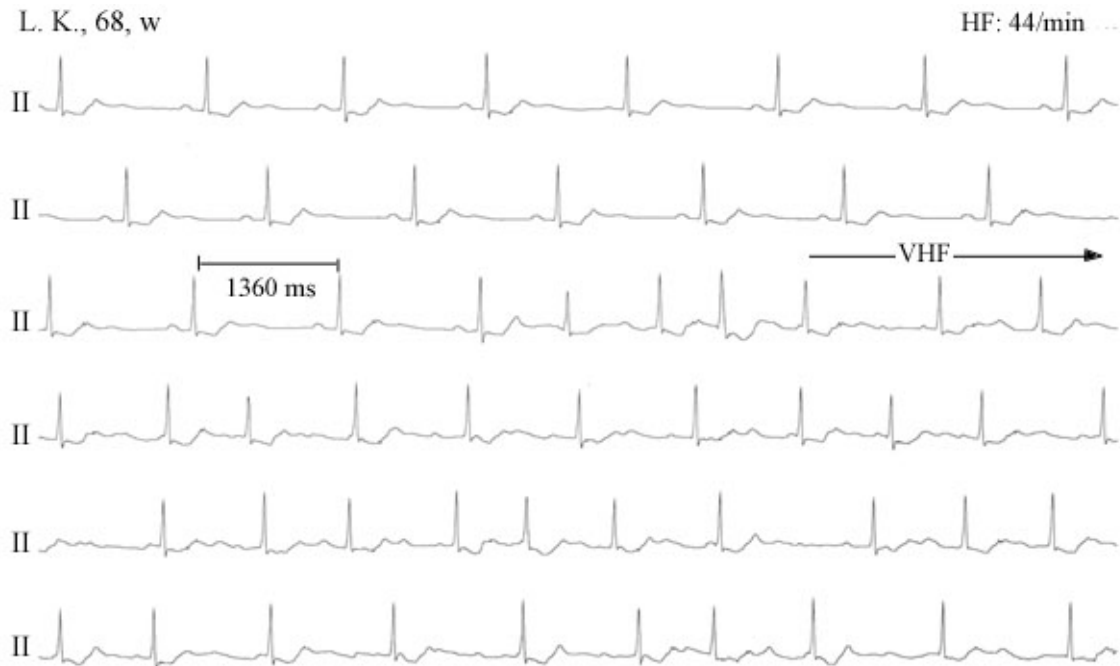


Abb. 2.5: Darstellung einer Sinusbradykardie (HF: 44/min) vor Vorhofflimmerbeginn im Oberflächen-EKG. (VHF=Vorhofflimmern)

- Plötzlicher Frequenzabfall: Frequenzabfall von mehr als 15 S/min innerhalb der letzten vier Schläge vor Vorhofflimmerbeginn (siehe Abb. 2.6).

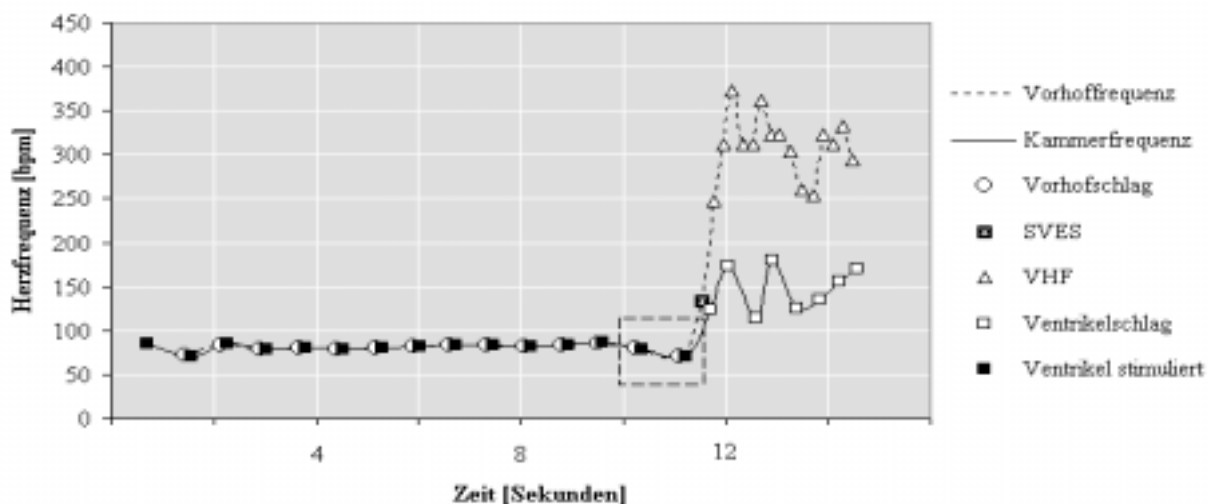


Abb. 2.6: Darstellung eines plötzlichen Frequenzabfalls, welcher durch einen Frequenzabfall unmittelbar vor Vorhofflimmerbeginn gekennzeichnet ist (siehe Markierung). Die Frequenz fällt in den letzten beiden Schlägen von ca. 95 min^{-1} auf ca. 75 min^{-1} ab. Der Ventrikel wurde vor dem Auftreten von Vorhofflimmern vorhofgetriggert stimuliert (schwarze Kästchen). Auch hier geht dem Vorhofflimmern (Dreiecke) eine SVES voran.

- Plötzlicher Frequenzanstieg: Die Frequenz innerhalb der letzten vier Schläge muß um mindestens 15 min^{-1} ansteigen (siehe Abb. 2.7).

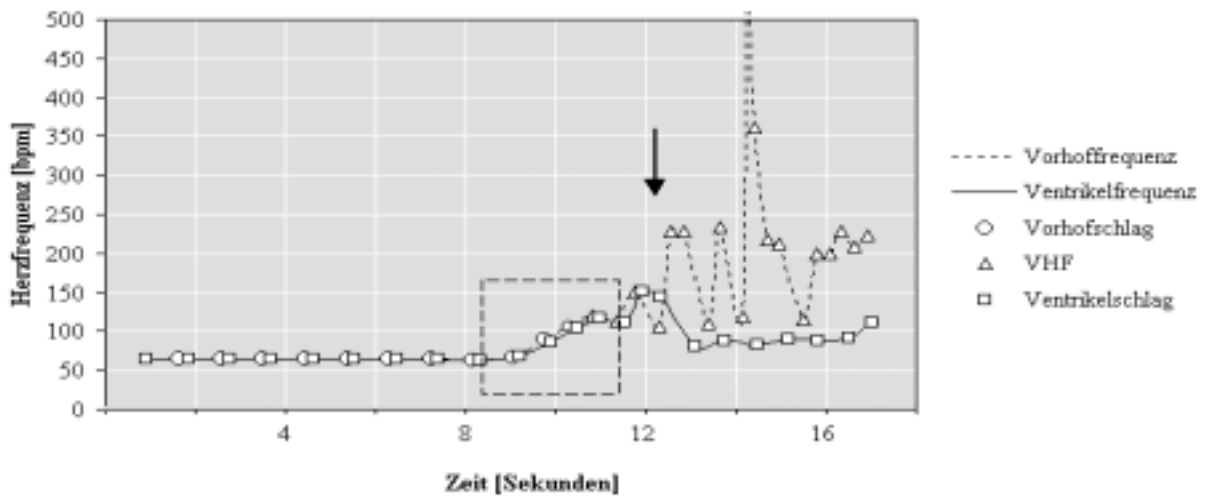


Abb. 2.7: Darstellung eines plötzlichen Frequenzanstiegs. Es erfolgte ein Anstieg der atrialen Frequenz um mehr als 15 min^{-1} innerhalb der letzten vier Herzaktionen vor Vorhofflimmerbeginn (siehe gestrichelte Markierung). Der schwarze Pfeil markiert den Beginn des Vorhofflimmerns.

Den bisher genannten Triggern liegt eine Veränderung der Herzfrequenz zugrunde. Nachfolgende Trigger bezeichnen aufgezeichnete Veränderungen im Herzrhythmus:

- Gehäuft vorangehende SVES: Finden sich 2 SVES in den letzten 10 Schlägen, so spricht man von gehäuft vorangehenden SVES (siehe Abb. 2.8 und Abb. 2.9).

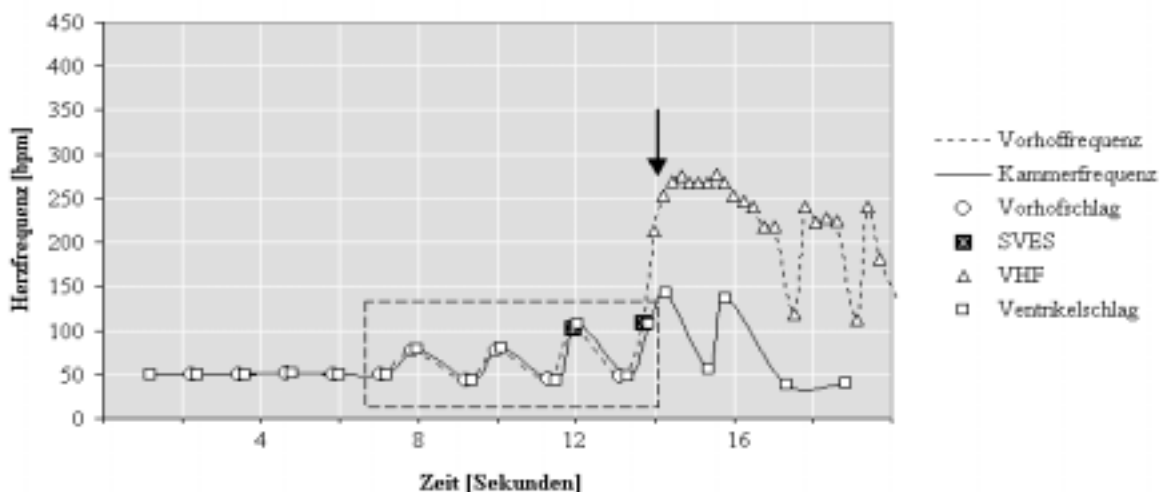


Abb. 2.8: Gehäuft vorangehende SVES unmittelbar vor Arrhythmiebeginn (siehe gestrichelte Markierung). Der Pfeil markiert den Beginn des Vorhofflimmerns.



Abb. 2.9: Darstellung gehäuft vorangehender SVES im Oberflächen-EKG: In den letzten 10 Schlägen vor Vorhofflimmerbeginn treten >2 SVES (S = SVES) auf. (VHF = Vorhofflimmern)

- Atriale Salve: Mindestens drei unmittelbar aufeinanderfolgende SVES oder Sekunden andauernde Flimmerepisoden mit einem freien Sinusrhythmusintervall (siehe Abb. 2.10 und Abb 2.11).

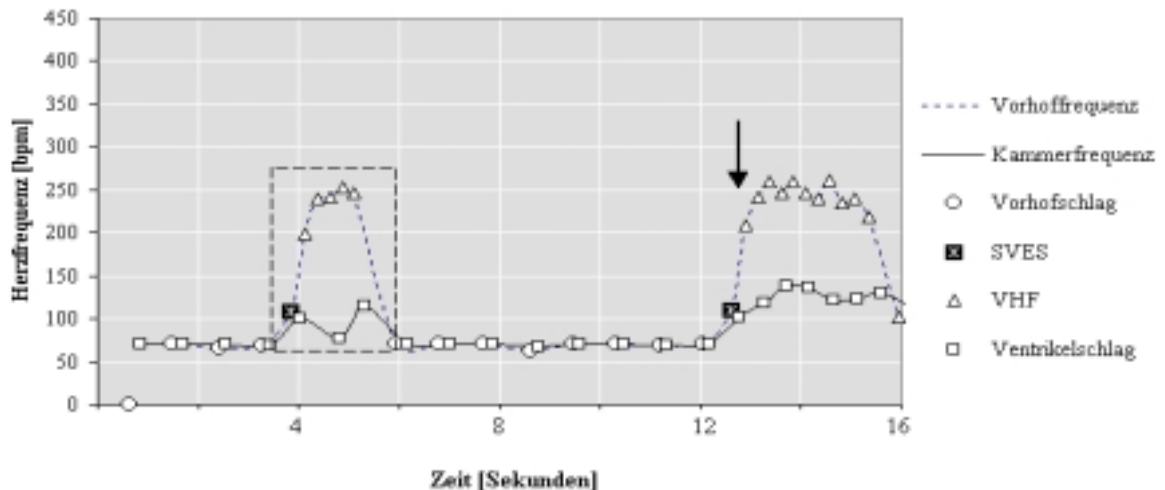


Abb. 2.10: Die gestrichelte Markierung umrandet eine atriale Salve, deren 1. Schlag vom SM als SVES gewertet wurde, die übrigen als Vorhofflimmern. Anschließend kam es wieder zu Sinusrhythmus. Nach Sekunde 12 wieder eine SVES und der Beginn einer länger andauernden Vorhofflimmer-Episode (schwarzer Pfeil).

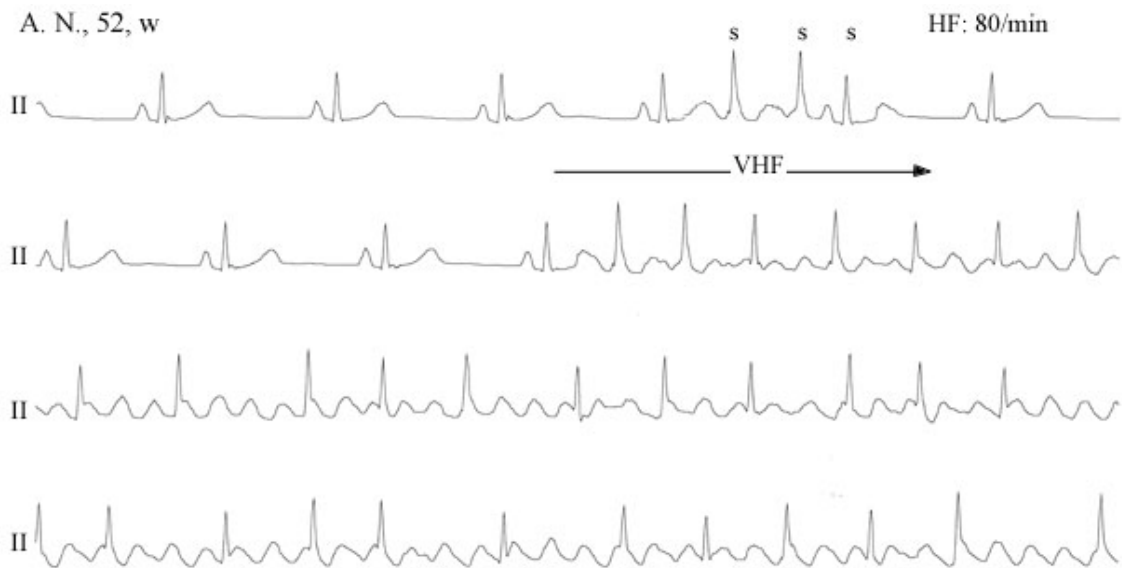


Abb. 2.11: Darstellung einer atrialen Salve im Oberflächen-EKG: Der Sinusrhythmus wird von 3 aufeinander folgenden SVES (S=SVES) unterbrochen. Nach einem erneuten SR-Intervall kommt es zu Vorhofflimmern (VHF).

- Kurz-lang gekoppelte Intervalle: Auf eine SVES folgt eine kompensatorische Pause, an welche sich Vorhofflimmern anschließt. Die kompensatorische Pause wurde bei einem Unterschreiten der vorangehenden Grundfrequenz als solche gewertet (siehe Abb.2.12)

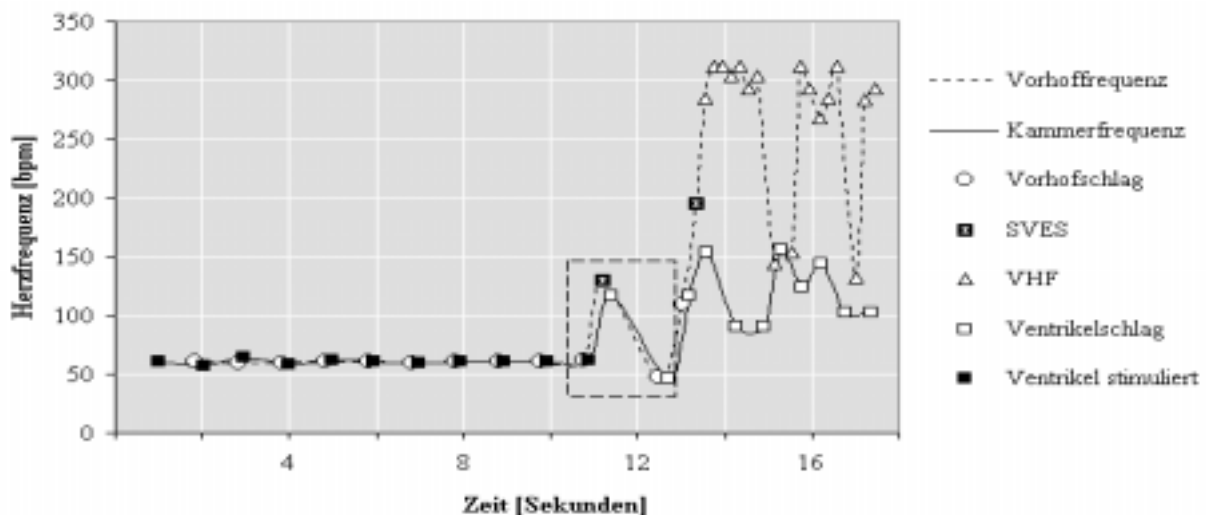


Abb. 2.12: Ein kurz-lang gekoppeltes Intervall unmittelbar vor Vorhofflimmerbeginn (gestrichelte Markierung). Zunächst wurde eine SVES registriert, gefolgt von einer kompensatorischen Pause, bei welcher das Intervall in Relation zu den vorangehenden Vorhofaktionen deutlich verlängert war. Im Anschluß kam es zu Vorhofflimmern.

Im folgenden werden diejenigen Trigger dargestellt, welche innerhalb der letzten fünf Minuten vor Vorhofflimmerbeginn registriert werden konnten. Die Trigger Frequenzabfall und Frequenzanstieg wurden als frequenzgetriggert und der zunehmende Trend von SVES als rhythmusgetriggert klassifiziert. Die Reinitiierung von Vorhofflimmern stellt einen davon unabhängigen Mechanismus dar.

- Frühe und späte Reinitiierung von Vorhofflimmern: Kommt es zwischen 2 Vorhofflimmerepisoden zu Sinusrhythmus und dauert dieses Sinusrhythmusintervall maximal 60 Sekunden an, so spricht man von einer frühen Reinitiierung (siehe Abb 2.13). Bei einer Dauer des Sinusrhythmus-Intervalls von 1-5 Minuten zwischen zwei Vorhofflimmerepisoden wird dies als späte Reinitiierung bezeichnet.

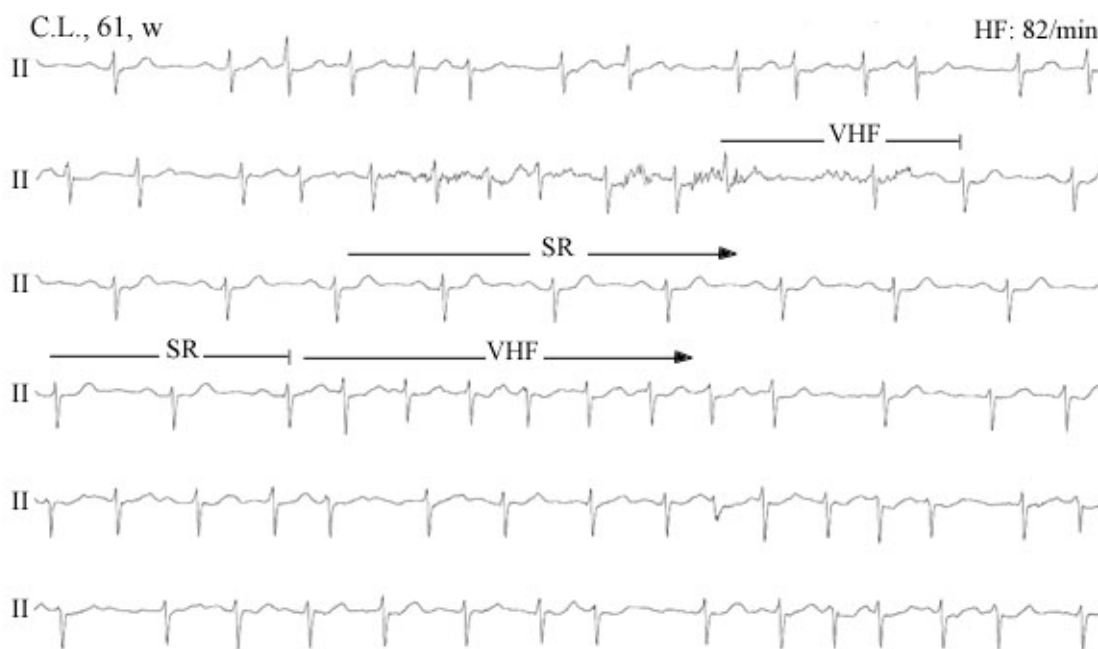


Abb. 2.13: Darstellung einer frühen Reinitiierung von Vorhofflimmern im Oberflächen-EKG: Vorhofflimmern terminiert und es folgt ein Intervall mit ca. 14 Sinusaktionen. Anschließend kommt es zu einem VHF-Rezidiv (SR=Sinusrhythmus; VHF= Vorhofflimmern)

- Zunehmender Trend von SVES: Dies ist ein numerischer Anstieg von mindestens drei SVES von einer Minute auf die nächste.
- Frequenzabfall: Atrialer Frequenzabfall innerhalb der letzten fünf Minuten um mindestens 30 S/min
- Frequenzanstieg: Atrialer Frequenzanstieg von mehr als 30 S/min

Liegt bei einer im DOR registrierten Vorhofflimmerepisode keine der genannten Mechanismen zugrunde, so wurde diese als plötzlicher Vorhofflimmerbeginn bezeichnet. Tabelle 2.4 faßt nochmals die genannten Triggermechanismen zusammen.

Tab. 2.4: Definitionen der Trigger vor Vorhofflimmerbeginn

Trigger	Definition
Plötzlicher Vorhofflimmerbeginn	Kein nachweisbarer Trigger
Bradykardie	$HF < 60 \text{ min}^{-1}$
Tachykardie	$HF > 100 \text{ min}^{-1}$
Plötzlicher Frequenzabfall	Frequenzabfall $> 15 \text{ S/min}$ innerhalb der letzten 4 Schläge vor VHF
Plötzlicher Frequenzanstieg	Frequenzanstieg $> 15 \text{ S/min}$ innerhalb der letzten 4 Schläge vor VHF
Gehäuft vorangehende SVES	$> 2 \text{ SVES}$ innerhalb der letzten 10 Schläge vor VHF
Atriale Salve	$> 3 \text{ SVES}$ in Folge oder Sekunden andauerndes VHF mit freiem SR-Intervall
Kurz-lang gekoppelte Intervalle	SVES mit kompensatorischer Pause, dann VHF
Frühe Reinitiierung	VHF, dann SR für maximal 60 Sekunden, dann wieder VHF
Späte Reinitiierung	VHF, dann SR in einem Zeitraum von 1-5 Minuten, dann wieder VHF
Zunehmender Trend von SVES	SVES Anstieg von $> 3 \text{ SVES}$ von einer Minute auf die nächste
Frequenzabfall	Atrialer Frequenzabfall $> 30 \text{ S/min}$ innerhalb der letzten 5 Minuten
Frequenzanstieg	Atrialer Frequenzanstieg $> 30 \text{ S/min}$ innerhalb der letzten 5 Minuten

2.4.2 Technische Limitierungen

In einigen Fällen kam es durch eine gestörte Wahrnehmung des Schrittmachers zur fehlerhaften Registrierung von angeblichen Vorhofflimmern. Der Schrittmacher registrierte Vorhofflimmern, welches bei Auswertung des DOR nicht verifiziert werden konnte. Diese Episoden gingen nicht in die Endauswertung der Auslösemechanismen ein. Far Field Sensing, 2:1 Block, Undersensing und die zusätzliche Erkennungsfrequenz sind solche Fehlerquellen, die zur fehlerhaften Registrierung von Vorhofflimmern führen können und sollen im folgenden dargestellt werden.

Wird ein länger andauernder ventrikulärer Stimulus oder eine länger andauernde ventrikuläre Depolarisation als vorzeitiges Ereignis im Vorhof wahrgenommen und als Vorhofflimmern deklariert, so bezeichnet man dies als Far Field Sensing (Cross-Talk) (siehe Abb. 2.14). Far Field Sensing tritt häufig bei einem zu kurz eingestellten atrialen Blanking oder einer gesteigerten Wahrnehmung der Vorhofsonde auf. Dies führt zum Verlust auswertbarer DORs und fehlerhaften Werten in den Zählerspeichern, wie z.B. der Vorhofflimmer-Episodenzahl und dem Arrhythmiezähler für SVES, da hier das auftretende Far Field Sensing als SVES registriert und auch gezählt wird.

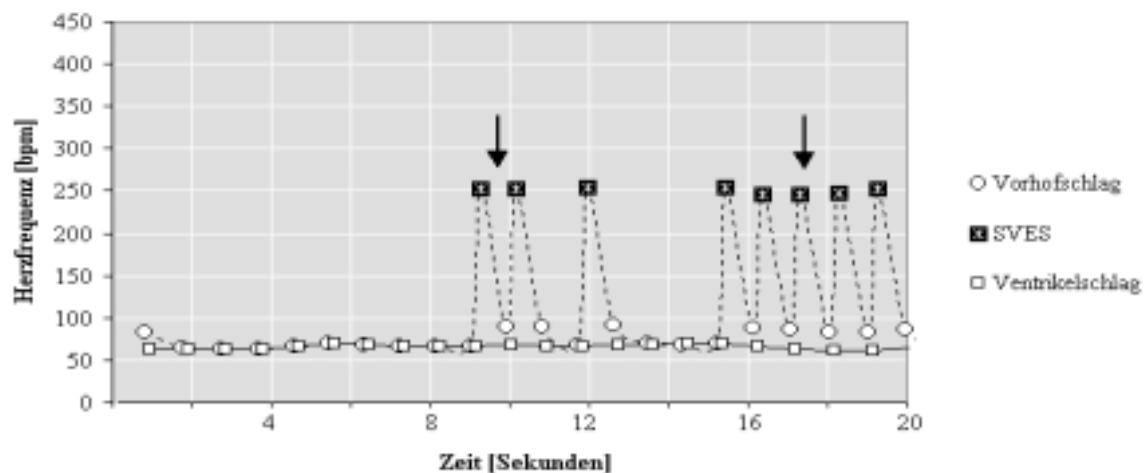


Abb. 2.14: Darstellung von Far Field Sensing. Die Ventrikellaktion wird im Vorhof als SVES registriert und der SM erkennt dies fälschlicherweise als Vorhofflimmern. Bezeichnend für das Far Field Sensing ist das typische Sägezahnmuster im Frequenz-Profil-Diagramm (schwarze Pfeile).

Um Far Field Sensing zu reduzieren, wurden die Patienten nach der Implantation und bei jeder Schrittmacherkontrolle einem Far Field Sensing Test unterzogen, wobei durch körperliche Bewegung des Patienten ein Far Field Sensing provoziert werden sollte. Gegebenenfalls konnte die atriale Blankingzeit individuell so weit verlängert werden, bis kein Far Field Sensing mehr auslösbar war.

Eine weitere häufige Fehlregistrierung von Vorhofflimmern wurde durch den sogenannten 2:1 Block hervorgerufen (siehe Abb. 2.15).

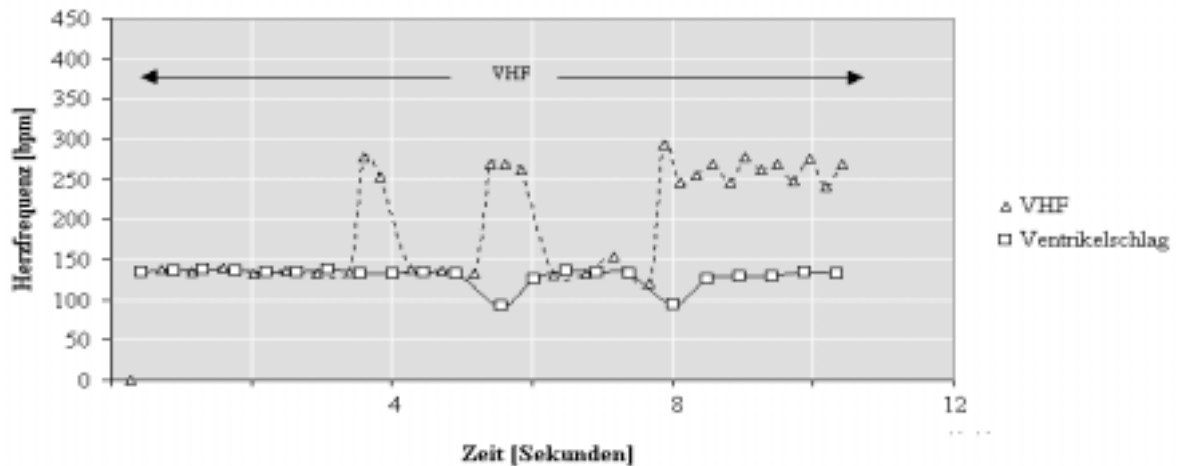


Abb. 2.15: Darstellung eines 2:1 Blocks., bei welchem durch mangelhafte Wahrnehmung der atrialen Sonde bereits bestehendes Vorhofflimmern (Dreiecke) nur zeitweise erkannt und dieses dann vom SM als neuer Beginn einer Vorhofflimmer-Episode gewertet wurde. In Wirklichkeit lag jedoch die ganze Zeit über Vorhofflimmern vor (schwarze Pfeile).

Dabei kann von der SM-Sonde während bereits bestehendem Vorhofflimmern zeitweise nicht jede Flimmerwelle, sondern z.B. nur jede zweite (2:1-Block), im Vorhof registriert werden. Diese unterdrückte Wahrnehmung wird verursacht durch eine zu lange atriale Blanking-Zeit und eine hohe ventrikuläre Frequenz. Erfolgt im Anschluß dann doch eine Registrierung mehrerer Flimmerwellen in Folge, so wird vom SM dies als Neubeginn einer Vorhofflimmer-Episode registriert. Dieser Vorgang des artifiziellen 2:1 Blocks führt dazu, daß eine Tachykardie als Initiierungsmechanismus einer Vorhofflimmer-Episode wahrgenommen wird. In Wirklichkeit liegt aber die ganze Zeit Vorhofflimmern vor, welches durch die gestörte atriale Wahrnehmung nicht erkannt wird. In Konsequenz daraus kommt es zu einer Unterschätzung der Vorhofflimmer-Episodendauer sowie zu einer Überschätzung der Episodenzahl. Der 2:1 Block konnte durch eine Verkürzung der atrialen blanking Zeit beseitigt werden.

Beim sogenannten Undersensing (siehe Abb. 2.16) handelt es sich um eine fehlende atriale Wahrnehmung insbesondere der kleinamplitudigen Flimmerwellen durch die SM-Sonde. Dies führt dazu, daß während einer Vorhofflimmerepisode der Schrittmacher ein angebliches Ende dieser Episode diagnostiziert oder neu aufgetretene Vorhofflimmer-Episoden erst gar nicht erkannt werden. Im ersten Fall interpretiert der Schrittmacher bei erneuter Wahrnehmung im Vorhof fehlerhaft das eigentlich durchlaufende Flimmern als

neues Vorhofflimmer-Ereignis. Um dieser Fehlfunktion entgegenzuwirken wurde die Wahrnehmungsschwelle der atrialen Sonde herabgesetzt.

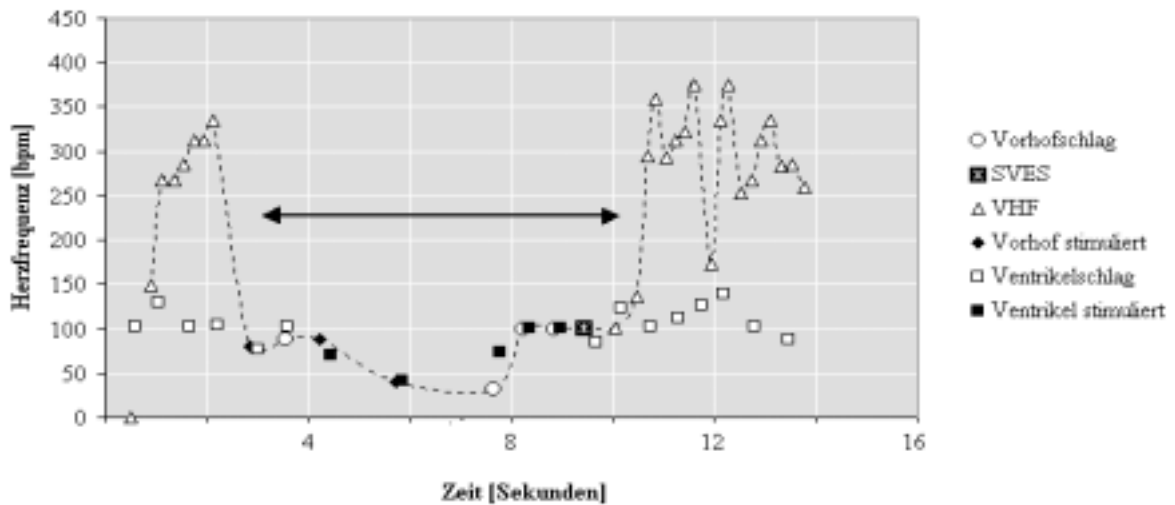


Abb. 2.16: Darstellung von P-Wellen-Undersensing. Über einen Zeitraum von mehr als 6 Sekunden (schwarzer Pfeil) konnte hier vom Schrittmacher keine Vorhofaktion wahrgenommen werden. Als dann wieder eine Wahrnehmung erfolgte, wurde dies vom SM als neue Episode gewertet. Das Diagramm verdeutlicht jedoch, daß zuvor auch schon Vorhofflimmern vorgelegen hat, welches in der Zwischenzeit wahrscheinlich nur nicht wahrgenommen werden konnte.

Zu Beginn der Studie wurde in 5 Fällen die bereits im Kapitel 2.2.1.1.1 angesprochene, zusätzliche Erkennungsfrequenz aktiviert, um den Übergang eines niederfrequenten Vorhofflatterns in ein höherfrequentes Vorhofflimmern zu dokumentieren. Dies führte ebenfalls zu Problemen bei der Auswertung (siehe Abb. 2.17). Durch Zuschalten der zusätzlichen Erkennungsfrequenz wird die eigentliche Vorhofflimmer-Erkennungsfrequenz sehr hoch, d.h. um die 300 min^{-1} angesetzt. Ähnlich den anderen fehlerhaft registrierten Episoden wird somit bei einer Flimmerepisode, die in ihrer Frequenz langsamer als 300 min^{-1} ist, ein Ende dieser Episode registriert. Erhöht sich die Flimmerfrequenz wieder ($>300 \text{ min}^{-1}$ für mindestens 6 Herzaktionen), so wird vom Schrittmacher inkorrekterweise der Beginn einer neuen Episode erkannt, obwohl die ganze Zeit Vorhofflimmern vorliegt. Dadurch wird der zur Verfügung stehende Speicher schnell mit nicht auswertbaren Episoden gefüllt. Aus diesem Grund wurde die Programmoption „zusätzliche Erkennungsfrequenz“ in der Studie nicht weiter verwendet.

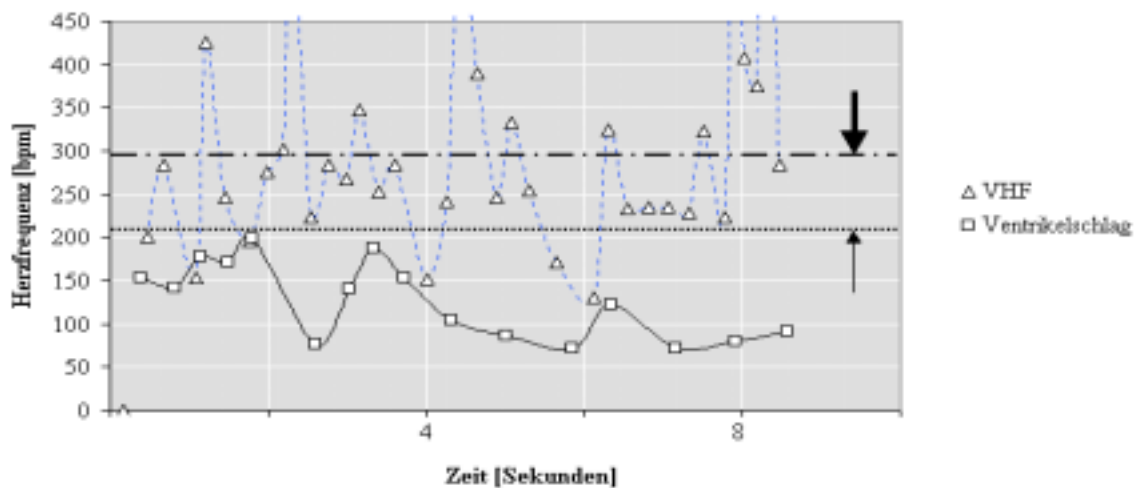


Abb. 2.17: Darstellung der fehlerhaften Episodenregistrierung im Rahmen der zusätzlichen Erkennungsfrequenz im Frequenz-Profil-Diagramm. Wurde die obere Vorhofflimmer-Erkennungsfrequenz von 300 min^{-1} (dicker Pfeil) länger unterschritten, so wurde dies fehlerhaft als Episodenende klassifiziert. Bei einem erneuten Überschreiten der Vorhofflimmerfrequenz über diese Erkennungsfrequenz wertete der SM dies als neuen Vorhofflimmerbeginn. Der dünne Pfeil markiert die zusätzliche Erkennungsfrequenz.

Alle vier aufgeführten fehlerhaften Registrierungen von Vorhofflimmern führten zu einer erheblichen Reduktion der korrekt registrierten Vorhofflimmer-Episoden in Phase I. So konnten von 336 registrierten Episoden 171 (51%) bei 20 Patienten nicht ausgewertet werden (siehe Tab. 2.5).

Tab. 2.5: Verteilung der fehlerhaften Registrierungen von VHF untereinander.

Fehlerhafte Episoden	Far Field Sensing	2:1 Block	Undersensing	Zusätzliche Erkennungsfrequenz
Anzahl	54	50	41	26
Prozent	32 %	29 %	24 %	15 %

Die Daten von 3 Studienteilnehmern (bei insgesamt 26 Patienten, welche die Phase I durchliefen) konnten aus diesen Gründen überhaupt nicht zur Auswertung möglicher Trigger herangezogen werden. Bei weiteren 3 Patienten wurde während der Beobachtungsphase überhaupt keine Episode registriert, da in diesem Zeitraum kein Vorhofflimmern aufgetreten war. Bedingt durch zusätzliche Schrittmacherkontrollen bei Patienten mit oben genannten Komplikationen konnten allerdings durch mehrfaches Auslesen und Entleeren des Speichers während Phase I mehr als 12 Episoden ausgewertet

werden. Die in den einzelnen Abschnitten angegebenen Problemlösungen führten im Laufe der Zeit zur erheblichen Minimierung der fehlerhaft registrierten Episoden.

2.4.3 Datenauswertung

Nach Festlegung der auswertbaren Episoden wurden Einteilungen in untenstehende Parameter vorgenommen. Diese wurden daraufhin überprüft, ob bestimmte Merkmale im gesamten Kollektiv oder beim einzelnen Patienten dominierend waren (inter- und intraindividuelle Analyse der Trigger) und mit dem Auftreten von Vorhofflimmern in Zusammenhang gebracht werden konnten:

- A. Einteilung der Trigger in übergeordnete Kategorien (Triggerkategorien): Die im Kapitel 2.4.1 definierten Trigger wurden für die weiteren Auswertungen in übergeordnete Kategorien zusammengefaßt. Dabei ergaben sich folgende Gruppen:
- **Trigger der atrialen Ektopie**: Zunehmender Trend von SVES, kurz-lang gekoppelte Intervalle, gehäuft vorangehende SVES und atriale Salve
 - **Trigger der Reinitiierung**: Frühe und späte Reinitiierung
 - **Trigger des vegetativen Nervensystems**: Tachykardie, Bradykardie, Frequenzabfall, Frequenzanstieg, plötzlicher Frequenzabfall und -anstieg
 - **Plötzlicher Vorhofflimmerbeginn**: Keiner der oben genannten Trigger
- B. Einteilung des zeitlichen Auftretens der Trigger vor Vorhofflimmerbeginn: Die Auslösemechanismen wurden dahingehend unterschieden, ob sie innerhalb der letzten 5 Minuten vor Vorhofflimmerbeginn oder erst innerhalb der letzten 10-20 Schläge vor Vorhofflimmerbeginn auftraten.
- C. Einzeltrigger oder Trigger in Kombination: Es wurde untersucht, ob die Trigger einzeln oder in Kombination auftraten und welchen Triggerkategorien sie zugeordnet werden konnten.
- D. Vorhofflimmerbeginn nach Tageszeit: Es erfolgte sowohl ein Vergleich zwischen dem Episodenbeginn und der Tageszeit, als auch zwischen dem Auftreten unterschiedlicher Trigger in bezug auf die Tageszeit. Zunächst wurde der Tag dazu in 2x12 Stunden bzw. 6x4 Stunden unterteilt und die Episoden diesbezüglich dargestellt. Weiterhin wurden die Trigger den einzelnen Zeiteinheiten beschreibend gegenübergestellt. Anschließend erfolgte ein statistischer Vergleich mittels Wilcoxon- bzw. Friedman-Test, um zu

zeigen, ob auftretende Unterschiede bezüglich der zirkadianen Verteilung statistisch signifikant waren (siehe Kapitel 2.4.4.1).

- E. Episodendauer: Die Einteilung der Episodendauer erfolgte in Sekunden und Minuten (kurz andauernd) sowie Stunden und Tage (lang andauernd). Auch hier wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen Trigger und Dauer der Episoden durch eine Gegenüberstellung untersucht. Weiterhin wurden die kurzen und langen Episoden in Projektion auf die Tageszeit dargestellt, um aufzeigen zu können, ob ein Zusammenhang zwischen der Tageszeit und der Dauer der Episoden bestand. Der statistische Vergleich registrierter Unterschiede erfolgte auch hier mit dem Wilcoxon- bzw. Friedman-Test (siehe Kapitel 2.4.4.1).

2.4.4 Statistische Analysen

2.4.4.1 Angewandte statistische Verfahren

In der beschreibenden Statistik wurden für die Darstellung des Patientenkollektivs und der erhobenen anamnestischen Daten die Standardmaßzahlen Mittelwert (MW), Median (MD), und Standardabweichung (STABW) für die Verteilung von Zufallsvariablen herangezogen. Häufigkeitsverteilungen der Triggermechanismen wurden in Absolutwerten und Prozentangaben wiedergegeben.

Für die unten beschriebene, detaillierte Analyse der Reinitiierung von Vorhofflimmern wurden als statistische Tests der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben sowie der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben herangezogen. Für die statistische Auswertung der im Kapitel 2.4.3 beschriebenen Analysen der zirkadianen Verteilung und der Episodendauer wurde für 2 abhängige Stichproben wiederum der Wilcoxon-Test, für K abhängige Stichproben der Friedman-Test verwendet. Alle Tests sind nichtparametrische Verfahren und eignen sich, wie es in dieser Arbeit der Fall war, für die Analyse kleiner Fallzahlen. Für die genannten Tests wurde das Signifikanzniveau auf 0.05 festgelegt ($p < 0,05$).

2.4.4.2 Frühe Reinitiierung von Vorhofflimmern: Statistische Analyse

Nach Auswertung der Trigger ergab sich, daß das Phänomen der unmittelbaren Reinitiierung von Vorhofflimmern ein häufiges Ereignis in unserem Kollektiv darstellte. Die im folgenden dargestellten Analysen bezüglich der frühen Reinitiierung wurden durchgeführt, um zu untersuchen, ob sich die Vorhofzyklusintervalle vor Vorhofflimmern (AA-Intervalle) oder während Vorhofflimmerns (TS-Intervalle) bei Episoden mit früher Reinitiierung zu denen ohne frühe Reinitiierung unterscheiden. Dazu wurden Episoden mit früher Reinitiierung und ohne frühe Reinitiierung innerhalb eines Patienten (intraindividuell) sowie Episoden verschiedener Patienten mit und ohne frühe Reinitiierung (interindividuell) miteinander verglichen. Untersucht wurde - neben den AA-Intervallen und den TS-Intervallen - auch das Intervall zum ersten Vorhofflimmerschlag. Die notwendigen Daten (Zyklusintervalle) wurden aus dem Marker-EKG des DOR herangezogen.

Zunächst wurde für jeden Patienten der Median der AA-Intervalle sowie der TS-Intervalle bei den Episoden mit früher Reinitiierung ermittelt. Genauso wurde der Median für die jeweiligen Episoden ohne frühzeitige Reinitiierung errechnet. Bei Patienten, die keine Episoden mit früher Reinitiierung hatten, wurde folglich nur ein Median für Episoden ohne frühe Reinitiierung angegeben. Der Median wurde deshalb verwendet, weil dieser gegenüber eventuellen Ausreißern der Intervalle im Marker-EKG (wie z.B. bei kurzem Undersensing während Vorhofflimmern) stabiler als der Mittelwert ist.

Bei der Analyse der Verkürzung zum 1. Vorhofflimmerschlag wurde für jede Episode ein Wert für die prozentuale Verkürzung der letzten regulären Vorhofaktion auf den 1. Vorhofflimmerschlag ermittelt. Diese Berechnung erfolgte bei Episoden mit und ohne frühe Reinitiierung. Der genannte prozentuale Verkürzungsindex errechnete sich wie folgt::

$$\frac{\text{MEDIAN DER LETZTEN 5 SINUSSCHLÄGE} - 1. \text{ VORHOFFLIMMER-SCHLAG}}{\text{MEDIAN DER LETZTEN 5 SINUSSCHLÄGE}} \times 100$$

Je größer dieser Verkürzungsindex war, desto kürzer war das Intervall zwischen dem Median der letzten 5 Sinusaktionen und dem ersten Vorhofflimmerschlag. Aus den

errechneten Werte wurden dann für jeden Patient der Median für Episoden mit und ohne frühe Reinitiierung gebildet.

Nach Bestimmung der jeweiligen Mediane konnte ein möglicher intraindividueller Unterschied der Intervalle bzw. des Verkürzungsindex bei Episoden mit und ohne Reinitiierung mit dem nichtparametrischen Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben berechnet werden. Eine graphische Darstellung erfolgte mit dem Boxplot.

Bei der Analyse potentieller interindividueller Veränderungen wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet. Hier wurden zwei Gruppen miteinander verglichen: Patienten, bei denen eine frühe Reinitiierung nachweisbar war, und Studienteilnehmer ohne frühe Reinitiierung (siehe Abb. 2.18).

Gruppe A (Patienten mit früher Reinitiierung):

EPISODEN OHNE FRÜHE REINITIIERUNG

EPISODEN MIT FRÜHER REINITIIERUNG

Gruppe B (Patienten ohne frühe Reinitiierung):

EPISODEN OHNE FRÜHE REINITIIERUNG

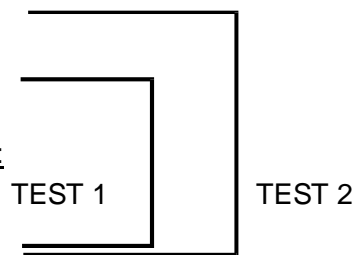


Abb. 2.18: Darstellung der Vergleichsgruppen A und B.

Dabei wurden zum einen Episoden aus der Patientengruppe mit früher Reinitiierung (Gruppe A) mit den Episoden aus der Patientengruppe ohne frühe Reinitiierung (Gruppe B) verglichen (Test1). Zum anderen erfolgte ein Vergleich (Test 2) für die Episoden ohne frühe Reinitiierung aus der Patientengruppe mit früher Reinitiierung (Gruppe A) mit den Episoden aus der Patientengruppe ohne frühe Reinitiierung (Gruppe B). So konnte festgestellt werden, ob nur ein intraindividueller oder auch ein interindividueller Unterschied zwischen Episoden mit und ohne frühe Reinitiierung besteht. Auch kann eine Aussage über die Vergleichbarkeit der Episoden ohne frühe Reinitiierung beider Vergleichsgruppen getroffen werden.

2.4.4.3 Analyse der SVES und des ersten Vorhofflimmer-Schlages

In über 95 % der Fälle wurde der Beginn einer Vorhofflimmer-Episode vom Schrittmacher als SVES ausgegeben. Die Vorhofzyklusintervalle wurden daraufhin untersucht, ob zwischen der prozentualen Verkürzung der vor Vorhofflimmerbeginn registrierten SVES und dem ersten Vorhofflimmerschlag dieser Episoden ein Unterschied festzustellen war. Dafür wurde für alle gehäuft vorangehende SVES auf die schon beschriebene Weise eine prozentuale Verkürzung berechnet und aus diesen Werten für jeden Patient der Median gebildet. Weiterhin wurde für jeden Patienten ein Median aus den prozentualen Verkürzungen der registrierten ersten Vorhofflimmerschläge der gleichen Episoden bestimmt. Anschließend erfolgte die Berechnung analog der obigen Analyse mit dem Wilcoxon-Test sowie eine graphische Darstellung mittels Boxplot.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im folgenden wird das Patientenkollektiv, welches die Daten für die Auswertung dieser Arbeit lieferte, vorgestellt.

Im Zeitraum von Dezember 1997 bis August 1999 wurden 28 Patienten der Medizinischen Klinik I, Klinikum Großhadern, davon 9 Frauen und 19 Männer im Alter von 36 bis 76 Jahren (MW: 60 ± 9 J), mit einem SelectionTM 900 (Firma Vitatron) versorgt und in die AFT-Studie eingeschlossen. Das paroxysmale Vorhofflimmern bestand dabei im Mittel seit $7,5 \pm 2,4$ Jahren. Das Vorhofflimmern war bei den Studienteilnehmern gegen durchschnittlich $4,2 \pm 1,7$ Antiarrhythmika der Klassen IA, IC, III und IV refraktär. Die Patienten berichteten anamnestisch über Begleitsymptome, wie Palpitationen, Schwitzen, Übelkeit, Dyspnoe, Synkopen, Schwindel, AP-Symptomatik und Orthopnoe (siehe Abb. 3.0).

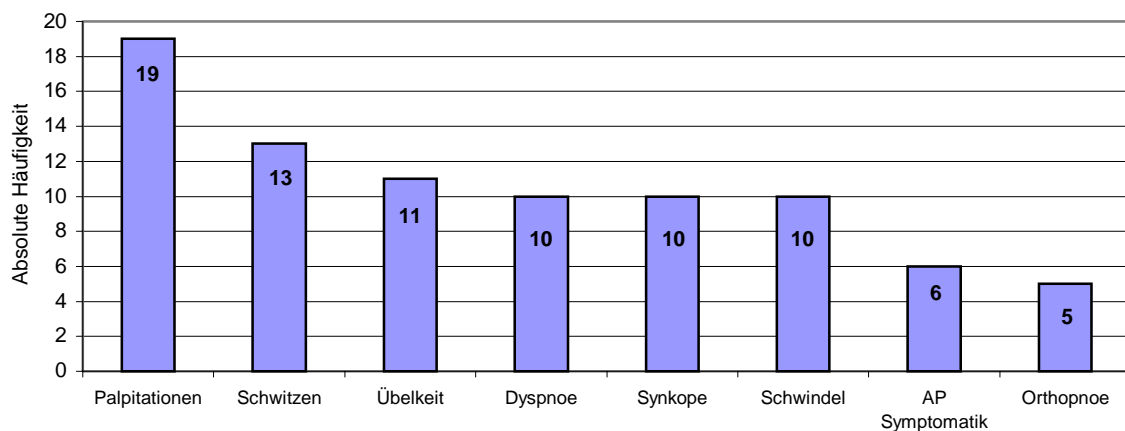


Abb. 3.0: Verteilung der Begleitsymptome im Kollektiv. Im Schnitt fanden sich 4 Symptome pro Patient.

Die Grunderkrankungen, welche in unserem Patientenkollektiv mit dem Vorhofflimmern in Zusammenhang standen, untergliederten sich in abnehmender Häufigkeit wie folgt: Hypertonie, Hyperlipidämie, Thrombose, Apoplexie, KHK, Lungenembolie, Diabetes mellitus sowie Kardiomyopathie (siehe Abb. 3.1). Bei 16 Patienten (57 %) konnte keine strukturelle kardiale Grunderkrankung festgestellt werden und das Vorhofflimmern somit mit dem Terminus „Lone PAF“ klassifiziert werden.

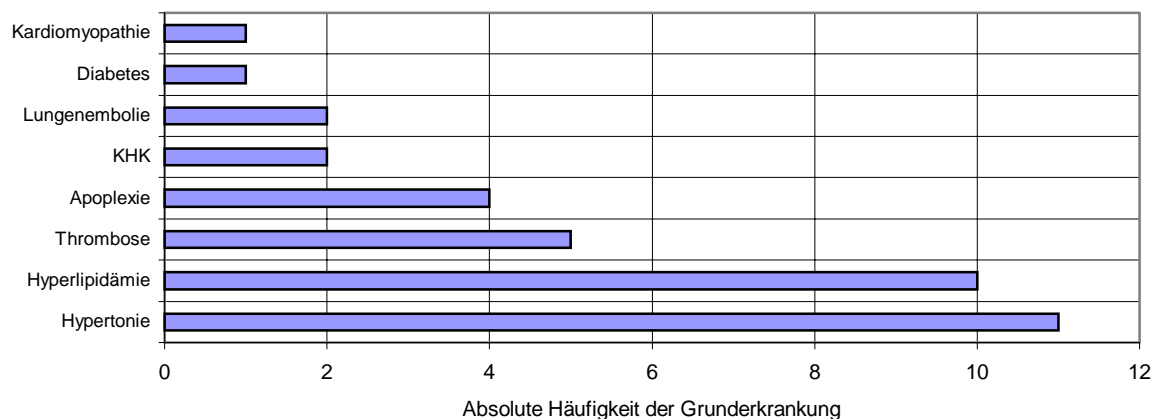


Abb. 3.1: Darstellung der Begleiterkrankungen des Kollektivs. Im Schnitt ergaben sich 1,2 Begleiterkrankungen pro Patient.

Neben dem Vorhofflimmern fanden sich im Patientengut anamnestisch weiterhin folgende Herzrhythmusstörungen in abnehmender Häufigkeit: Vorhofflattern, atriale Tachykardie, Sick Sinus, nicht anhaltende ventrikuläre Arrhythmien, AV-Blockierung sowie das Brady Tachy Syndrom (siehe Abb. 3.2).

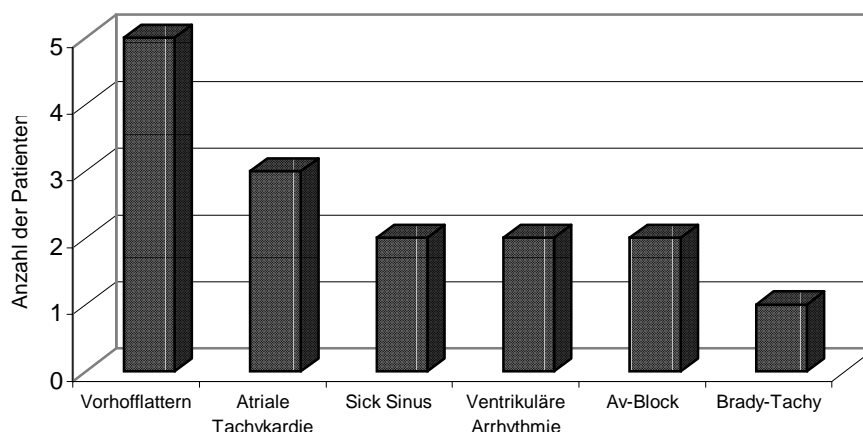


Abb. 3.2: Darstellung der anamnestisch ermittelten, begleitenden Rhythmusstörungen im Patientenkollektiv.

Echokardiographisch ergab sich im Mittel ein linksatrialer Durchmesser von 45 ± 5 mm sowie eine linksventrikuläre Verkürzungsfraktion von $40,4 \pm 8,8$. Der linksatriale Durchmesser war somit im Durchschnitt vergrößert.

Von den 28 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, durchliefen 26 Patienten bis zum 03.08.1999 die Phase I. 3 Patienten beendeten die Monitoringphase (1x wegen Ablation, 2x wegen Kardioversion) vor dem geforderten Ablauf von 2 Monaten und wurden vorzeitig in Phase II übernommen. Während des Beobachtungszeitraumes in Phase

I trat bei einem Patienten eine Dislokation der atrialen Sonde auf. Diese Dislokation wurde nach zwei Tagen erfolgreich revidiert.

3.2 Auswertbare Episoden

Nicht bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten Episoden zur Auswertung herangezogen werden. Nur bei 20 (77 %) der 26 Studienteilnehmern, welche die Phase I abgeschlossen hatten, wurden auswertbare Episoden registriert. Die übrigen 6 Patienten untergliederten sich wie folgt:

Bei 3 Patienten wurde während der Beobachtungsphase keine Vorhofflimmer-Episode registriert, bei weiteren 3 Studienteilnehmern lagen ausschließlich die oben genannten fehlerhaft registrierten Episoden in den detaillierten Onset Berichten vor. Insgesamt wurden 336 Episoden aufgezeichnet, wovon 171 Episoden (51 %) fehlerhaft registrierte Episoden waren. Zur Auswertung verblieben 165 Episoden (49 %).

Bei der Betrachtung der einzelnen Patienten in bezug auf die Anzahl der registrierten Episoden ergab sich, daß bei 50 % (n=10) der Patienten nur bis zu 5 Episoden aufgezeichnet werden konnten. Vier Patienten (20 %) hatten mehr als 5 Episoden, drei Patienten (15 %) mehr als 10 Episoden, zwei Patienten (10 %) mehr als 15 Episoden, und nur ein Patient (5 %) mehr als 20 Episoden zur Auswertung zur Verfügung (siehe Abb. 3.3).

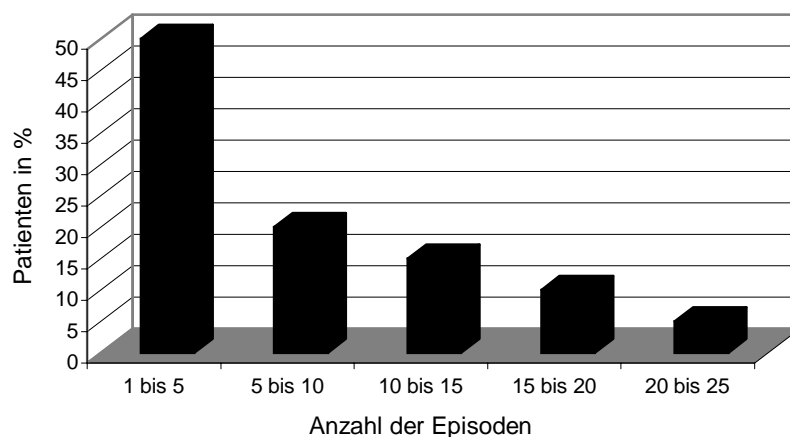


Abb. 3.3: Darstellung der Verteilung aufgezeichneter Episoden in bezug auf die Patienten. Bei 50% der Patienten standen nur bis zu 5 Episoden zur Auswertung der Triggermechanismen zur Verfügung.

3.3 Auslösemechanismen des Vorhofflimmerns

3.3.1 Einzelne Auslösemechanismen

Im folgenden Abschnitt wird gezeigt, welche einzelnen Trigger im Patientenkollektiv oder bei Patienten individuell aufgetreten sind. Es soll verdeutlicht werden, ob ein bestimmter Trigger für das Auftreten von Vorhofflimmern verantwortlich gemacht werden kann. Zunächst wird dafür das gesamte Patientenkollektiv betrachtet, anschließend die einzelnen Patienten.

In 165 ausgewerteten Episoden wurden insgesamt 259 Trigger erfaßt. Nachfolgend werden die am häufigsten registrierten Trigger aufgeführt: Frühe Reinitiation von Vorhofflimmern (20 % von insgesamt 259 Triggern), Bradykardie (14 %), gehäuft vorangehende SVES (14 %) und zunehmender Trend von SVES (12 %).

Die übergeordneten Triggerkategorien (siehe Kapitel 2.4.3) fanden sich in abnehmender Häufigkeit wie folgt: atriale Ektopie 36 %, Reinitiation 29 %, vegetatives Nervensystem 25 % und plötzlicher Vorhofflimmerbeginn 10 % (siehe Abb. 3.4).

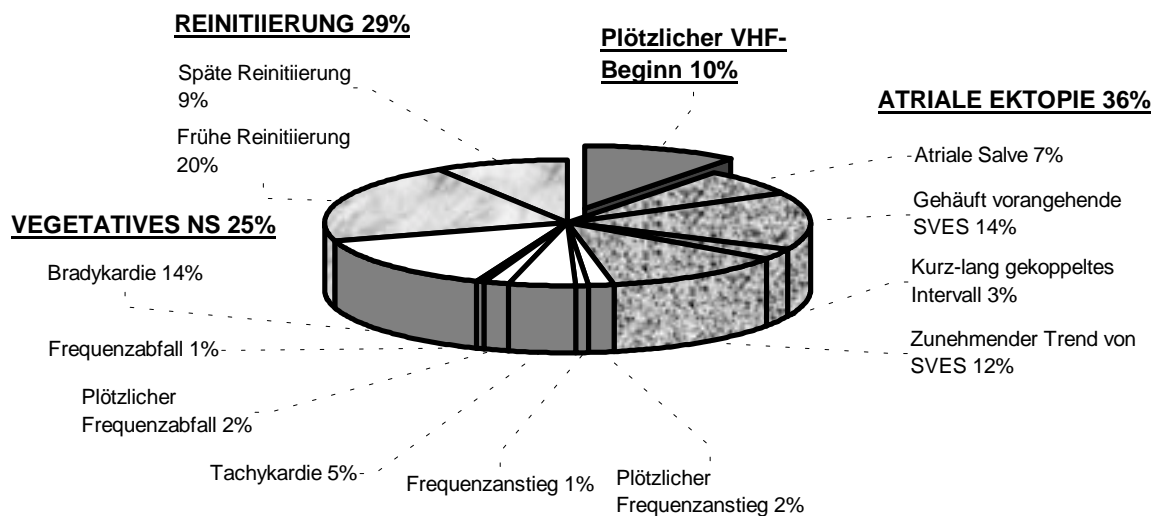


Abb. 3.4: Darstellung der verschiedenen Trigger und der übergeordneten Kategorien. Die Angaben beziehen sich auf den prozentualen Anteil der 259 Trigger aus 165 registrierten Episoden bei insgesamt 20 Patienten. Am häufigsten konnte vor VHF-Beginn die atriale Ektopie, gefolgt von dem vegetativen Nervensystem und der Reinitiation nachgewiesen werden. Kein Trigger (plötzlicher VHF-Beginn) wurde in 10 % der Fälle gefunden.

Eine Möglichkeit zur differenzierten Darstellung der Trigger im Patientenkollektiv ist die Gegenüberstellung der Ereignisse, die innerhalb der letzten 5 Minuten und innerhalb der

letzten 10-20 Schläge vor Vorhofflimmerbeginn stattgefunden haben. Dabei zeigte sich in den letzten fünf Minuten vor Vorhofflimmerbeginn ein gehäuftes Auftreten der frühen Reinitiation von Vorhofflimmern mit 47 %, gefolgt vom zunehmenden Trend von SVES (29 %) und der späten Reinitiation (21 %) (siehe Abb. 3.5).

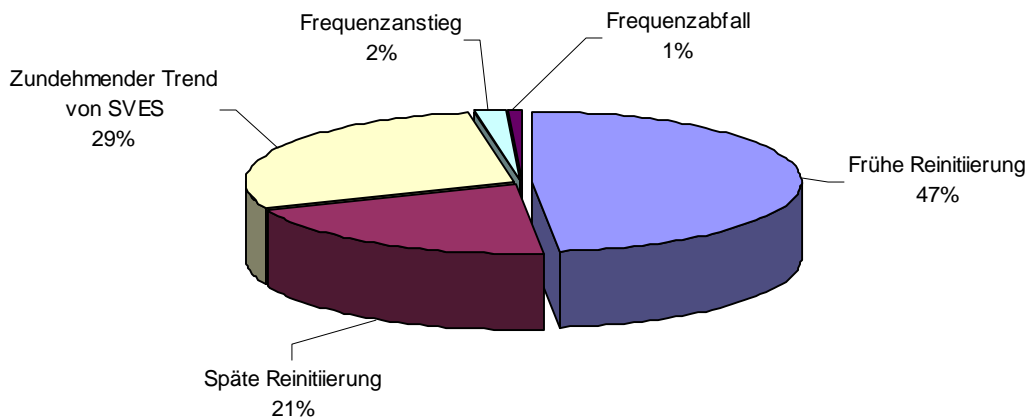


Abb. 3.5: Verteilung der Trigger, welche innerhalb der letzten fünf Minuten und nicht unmittelbar vor Arrhythmiebeginn wirksam wurden. Die Angaben beziehen sich auf den prozentualen Anteil von 112 Triggern in 99 unterschiedlichen DORs bei insgesamt 19 Patienten.

Innerhalb der letzten 10-20 Schläge vor Vorhofflimmerbeginn wurde am häufigsten die Bradykardie (32 %) registriert. Dieser folgten mit 31 % gehäuft vorangehende SVES und atriale Salven (15 %) (siehe Abb. 3.6).

Vegetatives Nervensystem 40%

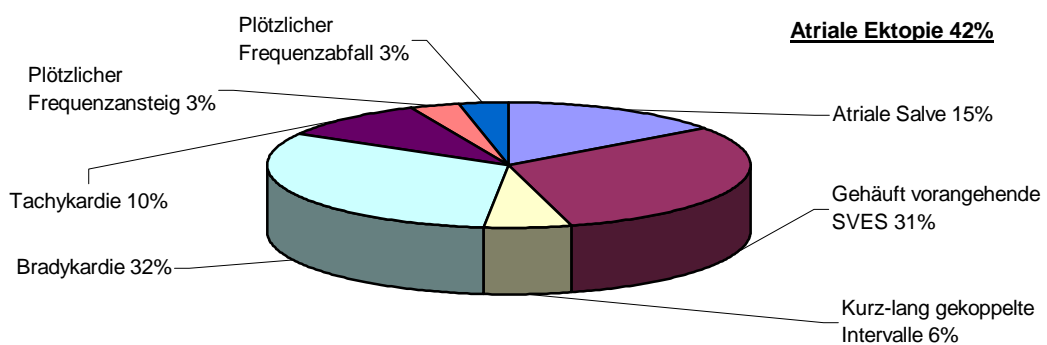


Abb. 3.6: Übersicht über die Trigger des Vorhofflimmerns während der letzten 10-20 Schläge vor Vorhofflimmerbeginn. Die Angaben beziehen sich auf den prozentualen Anteil von 147 Triggern in 100 unterschiedlichen DORs bei insgesamt 18 Patienten.

Die im Kollektiv häufig registrierten Auslösemechanismen, wie z.B. die frühe Reinitiierung, sind nicht auf das gehäufte Auftreten bei nur einem Patienten zurückzuführen. Dies zeigt untenstehende Tabelle (siehe Tab. 3.1). Jedem Trigger wurde die Anzahl von Patienten zugeordnet, bei welcher dieser gefunden wurde. Es zeigte sich, daß die frühe Reinitiierung bei den meisten Patienten (75 % des Patientenkollektivs) registriert werden konnte. Die Bradykardie und der zunehmende Trend von SVES wurden bei jeweils 12 verschiedenen Patienten (60 %) gefunden. Zusammengefaßt kamen die übergeordneten Triggerkategorien atriale Ektopie, vegetatives NS und Reinitiierung bei jeweils 16 Patienten (je 80 %) vor.

Tab. 3.1: Darstellung der Patientenzahl in bezug auf die registrierten Trigger. Häufig registrierte Trigger, wie frühe Reinitiierung oder Bradykardie kamen bei vielen Patienten vor.

Trigger	Absolute Patientenzahl (%)
Frühe Reinitiierung	15 (75 %)
Bradykardie	12 (60 %)
Zunehmender Trend von SVES	12 (60 %)
Späte Reinitiierung	10 (50 %)
Gehäuft vorangehende SVES	10 (50 %)
Atriale Salve	8 (40 %)
Kurz-lang gekoppelte Intervalle	4 (20 %)
Plötzlicher Frequenzabfall	3 (15 %)
Plötzlicher Frequenzanstieg	3 (15%)
Frequenzabfall	2 (10%)
Frequenzanstieg	2 (10%)

Die bisherigen Darstellungen bezogen sich auf das gesamte Patientenkollektiv. Nachfolgend wird die Auswertung der Episoden für den einzelnen Patienten dargestellt.

Wie bei der Auswertung für das Gesamtkollektiv zeigte sich auch hier eine relativ gleichmäßige Verteilung der einzelnen Auslösemechanismen sowie der übergeordneten Triggerkategorien.

Bei 75 % der Patienten wurden mehr als 3 unterschiedliche Triggerkategorien vor dem Auftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern gefunden. Nur bei einem Patienten mit hoher Episodenzahl (n=11) konnte eine Prädominanz des vegetativen Nervensystems festgestellt werden. Dies war auf das gehäufte Vorkommen bradykarder Episoden vor Vorhofflimmerbeginn zurückzuführen. Bei 4 weiteren Patienten mit ein oder zwei

prädominierenden Triggerkategorien fand sich nur eine kleine Episodenzahl ($n < 3$), so daß diese Daten nicht repräsentativ sind (siehe Abb. 3.7).

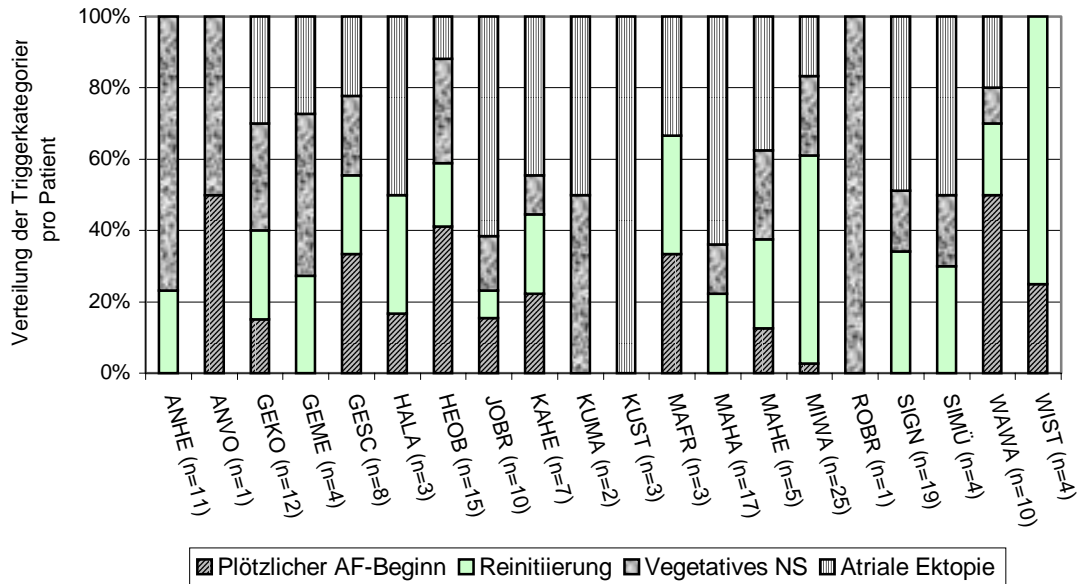


Abb.3.7: Verteilung der übergeordneten Triggerkategorien bei insgesamt 20 Patienten bezogen auf 259 Trigger in 165 DORs. Neben den Patientennummern ist die Anzahl der pro Patient auswertbaren Episodenzahl in Klammern angegeben. Die Grafik verdeutlicht, daß bei der Mehrheit der Patienten unterschiedliche (3) Triggerkategorien vor dem Auftreten von paroxysmale VHF gefunden wurden. Nur bei einem Patienten mit hoher Episodenzahl (ANHE) prädominierte die Triggerkategorie vegetatives Nervensystem.

Das obige Säulendiagramm bezieht sich auf die Verteilung der übergeordneten Triggerkategorien. Eine Darstellung der einzelnen Trigger bei einem repräsentativen Patienten mit 12 auswertbaren Episoden verdeutlicht zwar, daß auch hier bestimmte Trigger wie die frühe Reinitiierung häufiger vorkamen. Eine eindeutige Prädominanz eines einzelnen Triggers war jedoch nicht gegeben (siehe Abb. 3.8).

G.K., m, 55 J

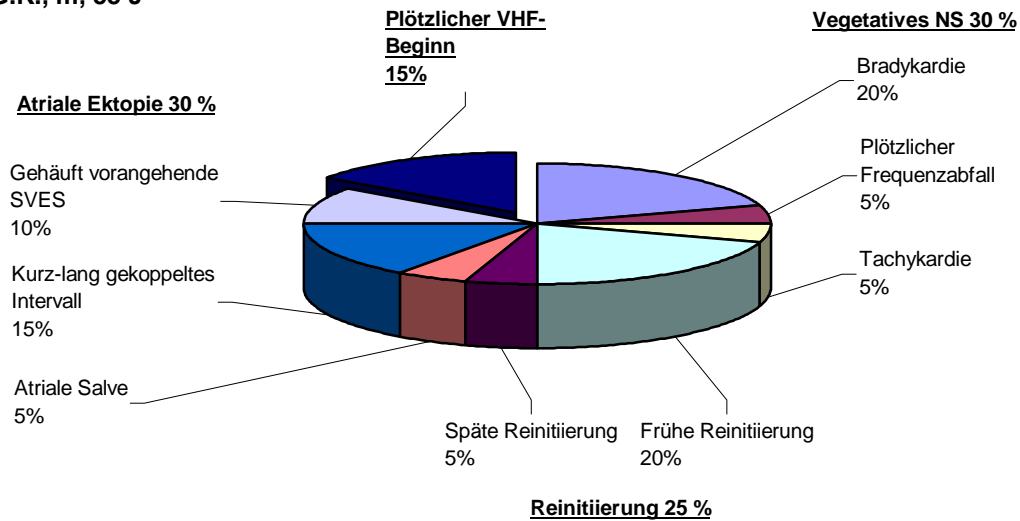


Abb. 3.8: Repräsentative Darstellung der aufgezeichneten Ereignisse vor Vorhofflimmerbeginn bei einem Patienten mit 12 auswertbaren Episoden. Es zeigt sich, daß Trigger wie die frühe Reinitiation von Vorhofflimmern oder die Bradykardie etwas häufiger vorkamen, als die übrigen Auslösemechanismen. Eine eindeutige Prädominanz eines einzelnen Triggers liegt jedoch nicht vor.

Zusammenfassend zeigt sich, daß sowohl im Patientenkollektiv wie auch bei nahezu jedem Patienten individuell, kein einzelner führender Auslösemechanismus für das Auftreten von Vorhofflimmern verantwortlich gemacht werden kann. Vielmehr findet sich ein Mischbild mit einem gehäuften Auftreten der Trigger frühe Reinitiation, Bradykardie sowie gehäuft vorangehende SVES.

3.3.2 Auslösemechanismen in Kombination

Die bisher aufgeführten Darstellungen bezogen sich nur auf das gesamte Vorkommen eines Triggers, geben aber keine Auskunft darüber, ob dieser einzeln oder in Kombination mit anderen Triggern auftrat. Im folgenden soll untersucht werden, ob die Auslösemechanismen eher alleine oder in Kombination vorkamen und ob bestimmte Triggerkombinationen für das Auftreten von Vorhofflimmern verantwortlich gemacht werden können.

Wir fanden, daß bei 73 (45 %) der 165 Episoden die Trigger in Kombinationen vorlagen. Bei 65 (39 %) zeichnete sich nur ein einzelner Mechanismus als mögliche Ursache für den

Vorhofflimmerbeginn ab. Kein erkennbarer Trigger in Form des plötzlichen Vorhofflimmerbeginns konnte in 27 (16 %) Fällen nachgewiesen werden (siehe Abb. 3.9).

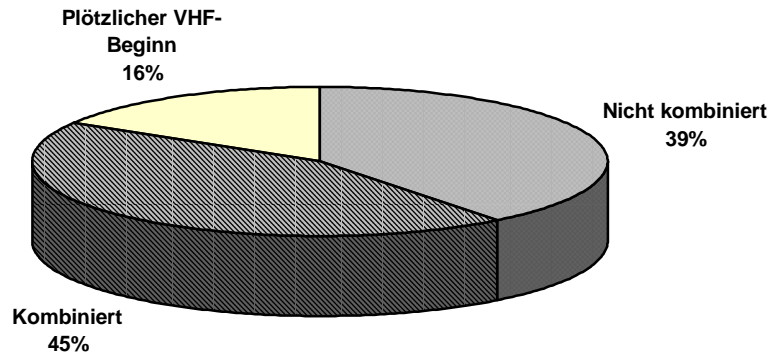


Abb. 3.9: Übersicht über die Häufigkeit der Kombinationen der Auslösemechanismen sowie der nicht kombinierten Trigger. Die Angaben beziehen sich auf 165 Episoden bei 20 Patienten. Am häufigsten lagen die Trigger in Kombination vor (45 %).

Bei näherer Untersuchung der Trigger, die nicht in Kombination vorlagen, zeigte sich, daß bei zehn Patienten 22 (13 %) von 165 Episoden alleine durch die frühe Reinitierung getriggert wurden. Andere in der Gesamtauswertung häufig vorkommende Ereignisse, wie zunehmender Trend von SVES und gehäuft vorangehende SVES, waren als alleinige Trigger des Vorhofflimmerns in nur 8 bzw. 6 Fällen vertreten (siehe Abb. 3.10).

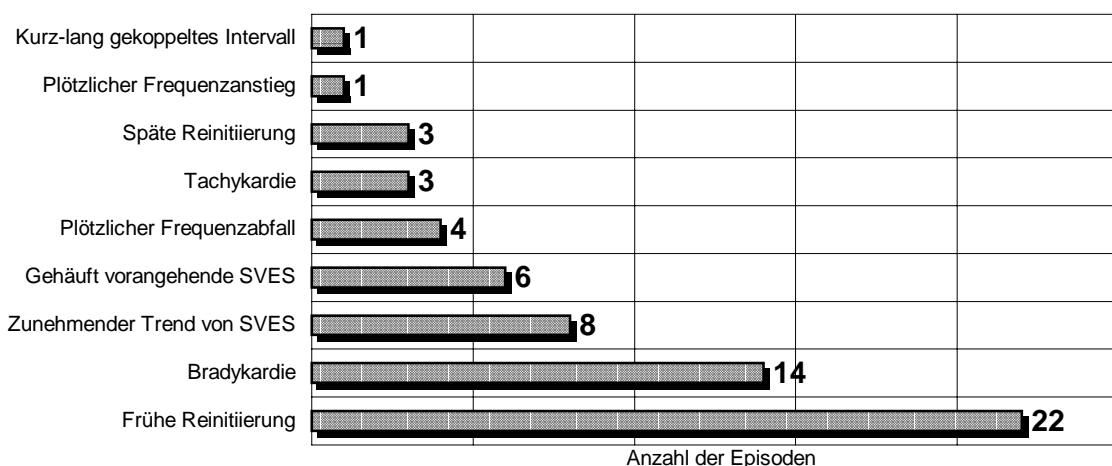


Abb. 3.10: Darstellung der Trigger, die vor dem Auftreten von VHF isoliert registriert werden konnten. So kam z.B. die Bradykardie bei 14 Vorhofflimmerepisoden als alleiniger Trigger vor.

Bei näherer Analyse der Triggerkombinationen fanden wir, daß die in der Gesamtauswertung häufig auftretenden Auslösemechanismen auch häufig in Kombination vorkamen. So waren die frühe Reinitiierung, Bradykardie, gehäuft vorangehende SVES und der zunehmende Trend von SVES sowie die späte Reinitiierung oft untereinander kombiniert. Die am häufigsten auftretende Kombination frühe Reinitiierung und Bradykardie kamen dabei insgesamt 7x bei 4 Patienten vor (siehe Tab. 3.2). Die frühe Reinitiierung war auch der Trigger, der sich insgesamt am häufigsten in unterschiedlicher Kombination fand. Führende Kombinationen unterschiedlicher Trigger von Vorhofflimmern wurden nicht gefunden.

Tab. 3.2: Übersicht über die 33 häufigsten Triggerkombinationen. Auffallend häufig wurde das Phänomen der Reinitiierung in Kombination angetroffen.

Anzahl Episoden	Anzahl Patienten	Kombinationen
7	4	Frühe Reinitiierung von AF + Bradykardie
7	6	Gehäuft vorangehende SVES + zunehmender Trend von SVES
6	4	Frühe Reinitiierung von AF + Gehäuft vorangehende SVES
5	4	Frühe Reinitiierung von AF + Tachykardie
4	6	Späte Reinitiierung von AF + Bradykardie
4	2	Späte Reinitiierung von AF + Gehäuft vorangehende SVES + zunehmender Trend von SVES

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, daß die Trigger von Vorhofflimmern häufiger in Kombination als einzeln vorlagen. Dabei wurde besonders häufig die frühe Reinitiierung in Kombination mit anderen Auslösemechanismen angetroffen. Das Auftreten bestimmter prädominierender Triggerkombinationen, welche das Vorhofflimmern begünstigen, konnte jedoch nicht bewiesen werden.

3.4 Analyse der Auslösemechanismen

Bisher wurden die Trigger des Vorhofflimmerns nur in ihrem quantitativen Auftreten dargestellt. Im nachfolgenden Kapitel sollen die oben beschriebenen übergeordneten Triggerkategorien atriale Ektopie, vegetatives Nervensystem und Reinitiierung von Vorhofflimmern näher analysiert werden.

3.4.1 Atriale Ektopie vor Vorhofflimmerbeginn

Die übergeordnete Triggerkategorie atriale Ektopie faßt unterschiedliche Formen eines angehobenen SVES-Niveaus vor AF-Beginn zusammen. Dabei fanden wir überwiegend gehäuft vorangehende SVES (40 %) sowie den zunehmenden Trend von SVES (34 %). Atriale Salven hatten einen Anteil von 19 % an der atrialen Ektopie. Kurz-lang gekoppelte Intervalle wurden eher selten beobachtet (siehe Abb. 3.11).

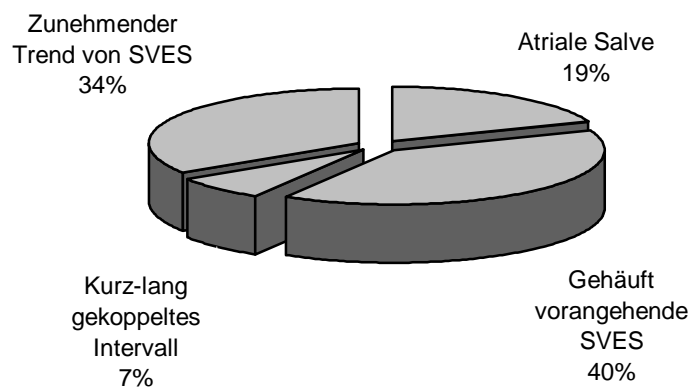


Abb. 3.11: Verteilung der Trigger innerhalb der übergeordneten Kategorie atriale Ektopie. Die Prozentangaben beziehen sich auf 94 registrierte Trigger der Kategorie atriale Ektopie, welche bei 15 unterschiedlichen Patienten in 76 Episoden auftraten.

Nachfolgend wird geklärt, in welcher Weise die Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen in unserem Patientenkollektiv innerhalb der letzten 5 Minuten vor Vorhofflimmerbeginn zugenommen hat.

Dazu wurden die pro Minute gemittelten Werte des detaillierten Onset Berichtes herangezogen. Bei der Betrachtung dieser Werte mußte darauf geachtet werden, daß in einigen Fällen vom Schrittmacher zu hohe numerische Angaben bezüglich der SVES vorgenommen wurden. Der Grund dafür war, daß bei auftretendem Far Field Sensing die im Vorhof registrierte Kammeraktion fehlerhaft als SVES gewertet wurde. Daher wurden nur 120 SVES Trends von 12 Patienten dargestellt, bei denen kein Anhalt auf Far Field Sensing gegeben war. Bei der Analyse dieser 12 Patienten fanden wir, daß die Anzahl der SVES innerhalb der letzten fünf Minuten vor Arrhythmiebeginn deutlich zugenommen hat. Dabei stieg das Mittel der SVES von $\mu=0.4/\text{Minute}$ zum Zeitpunkt der fünften Minute vor Vorhofflimmerbeginn auf $\mu=2.3/\text{Minute}$ während der letzten Minute vor

Vorhofflimmerbeginn. Von den 120 Episoden konnte bei nur 10 Episoden (8.3 %) keine einzige SVES in der letzten Minute vor Vorhofflimmerbeginn nachgewiesen werden (siehe Abb. 3.12).

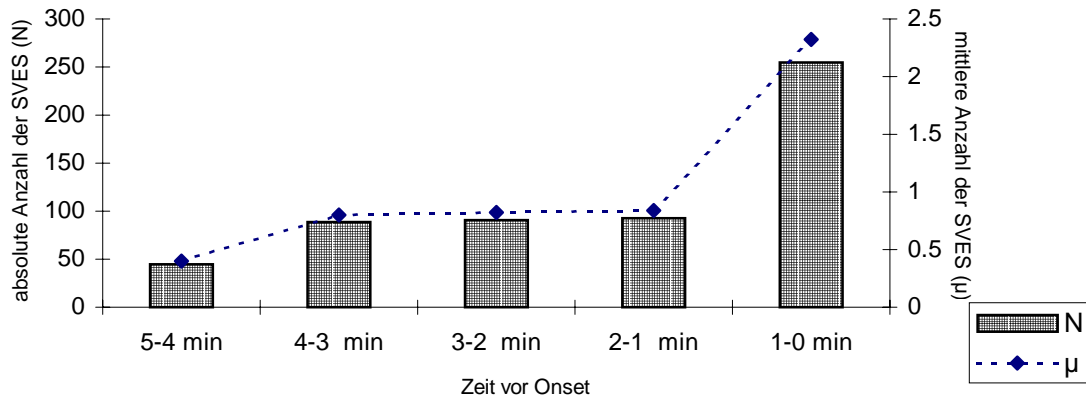


Abb. 3.12: Darstellung des absoluten sowie gemittelten Anzahl von SVES in den letzten 5 Minuten vor Vorhofflimmerbeginn. Innerhalb der letzten Minute lässt sich ein sprunghafter Anstieg der SVES erkennen. Die Angaben beziehen sich auf 120 SVES-Trends von 12 Patienten. Die Säulen repräsentieren die absolute Anzahl der SVES, die Rauten die gemittelte Anzahl von SVES bei 12 Patienten.

Weiterhin untersuchten wir, ob ein Unterschied zwischen dem Zyklusintervall bei beliebigen SVES innerhalb der letzten 10 Sinusaktionen und der SVES besteht, welche dem Vorhofflimmerbeginn unmittelbar vorausging

Dazu verglichen wir den Median der Kopplungsintervalle der Extrasystolen, welche während der letzten 10 Sinusaktionen auftraten mit dem Median der SVES unmittelbar vor Vorhofflimmerbeginn (siehe Kapitel 2.4.4.3). Die Analyse erfolgte bei nur 9 Patienten des Kollektivs mit 32 Episoden und 63 SVES. Nur bei diesen fanden sich gehäuft vorangehende Extrasystolen und eine SVES unmittelbar vor Vorhofflimmerbeginn zum Vergleich. Bei der Auswertung der prozentualen Verkürzung der SVES-Kopplungsintervalle, welche in den letzten Schlägen vor Vorhofflimmerbeginn auftraten (SVES 1), fand sich ein Median von 55,9 (MIN: 22,5; MAX: 64,5). Aus der prozentualen Verkürzung der SVES-Kopplungsintervalle unmittelbar vor Vorhofflimmern (SVES 2) ergab sich ein Median von 54,04 (MIN:33,17; MAX: 64,25). Im statistischen Vergleich durch den Wilcoxon-Test konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Signifikanz bei 0.678). Die Zyklusintervalle zur vorangehenden Sinusaktion waren somit bei beiden Vergleichsgruppen vergleichbar lang (siehe Tab. 3.3 sowie Abb. 3.13).

Tab. 3.3.: Darstellung der Mediane der pro Patient ermittelten Verkürzungsindizes für beliebige SVES 5 Minuten vor Vorhofflimmerbeginn (SVES 1) sowie der dem VHF unmittelbar vorausgehenden Extrasystole (SVES 2). Die Daten beziehen sich auf insgesamt 63 SVES aus 32 Episoden bei 9 Patienten. Für die Berechnung von SVES 1 wurden dabei im Mittel 7,1 SVES pro Patient herangezogen.

Patient	SVES 1	SVES 2
	Median des Verkürzungsindex in msec	Median des Verkürzungsindex in msec
GEKO	64.50	54.04
KUST	36.30	39,7
MIWA	22.50	33,17
SIGN	62,45	64,25
MAHA	57,12	54,54
HEOB	47,41	46,9
JOBR	57,26	57,60
GEME	55,97	57,61
SIMÜ	46,70	47,05
MEDIAN	55,9 (min: 22,5; max: 64,5)	54,04 (min:33,17; max: 64,25)

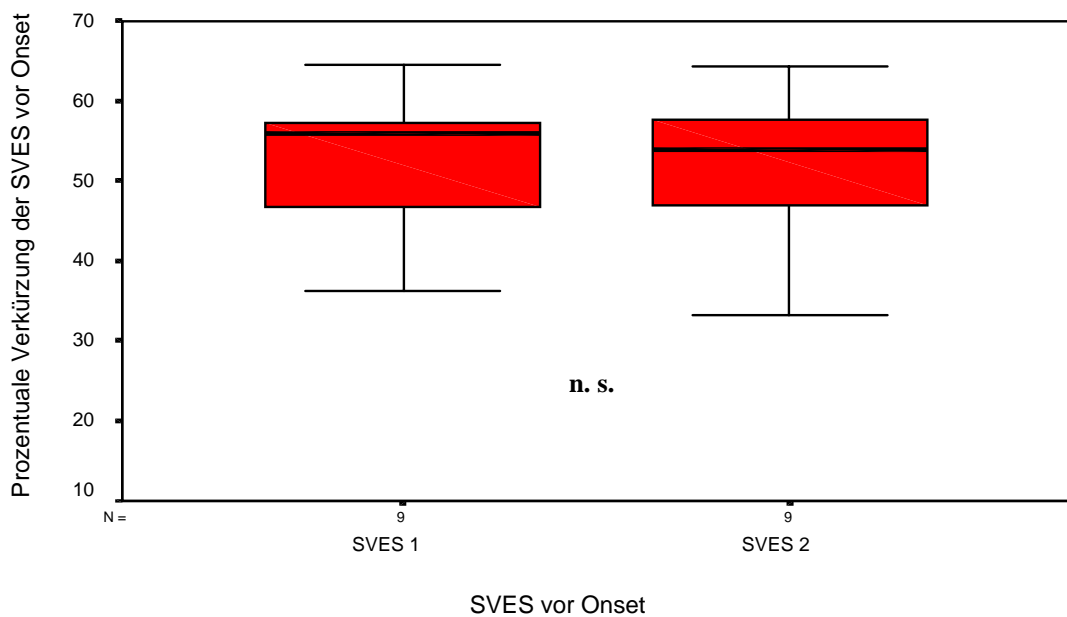


Abb. 3.13: Boxplot zur Darstellung der prozentualen Verkürzung von beliebigen SVES vor Vorhofflimmerbeginn (SVES 1) und der dem VHF unmittelbar vorausgehenden Extrasystole (SVES 2). Es zeigt sich kein nennenswerter Unterschied der ermittelten Werte aus Tab. 3.4. Die Daten beziehen sich auf die gebildeten Mediane der prozentualen Verkürzungsfractionen von 63 SVES aus 32 Episoden bei 9 Patienten.

Zusammenfassend fanden wir ein deutlich gesteigertes Niveau supraventrikulärer Extrasystolen vor Vorhofflimmerbeginn. Dabei nahmen die SVES innerhalb der letzten Minute sprunghaft zu. Ein Unterschied der Verkürzungsfraction beliebiger SVES und der SVES unmittelbar vor Vorhofflimmerbeginn konnte dabei nicht nachgewiesen werden.

3.4.2 Herzfrequenz vor Vorhofflimmerbeginn

Die übergeordnete Triggerkategorie vegetatives Nervensystem umfaßt Veränderungen der registrierten Herzfrequenz innerhalb der letzten 5 Minuten sowie der letzten 10-20 Schläge vor Vorhofflimmerbeginn. Im nachfolgenden Diagramm wurde zudem eine Einteilung tachykarder und bradykarder Rhythmen in adrenerge und vagale Trigger vorgenommen.

In unserem Kollektiv dominierten die vagalen Trigger. Dies ist vor allem durch das häufige Auftreten der Bradykardie (61 %) vor Vorhofflimmerbeginn begründet. Frequenzschwankungen (z.B. Frequenzanstieg/abfall) innerhalb der letzten fünf Minuten oder unmittelbar vor Vorhofflimmerbeginn bildeten eher die Ausnahme (siehe Abb. 3.14).

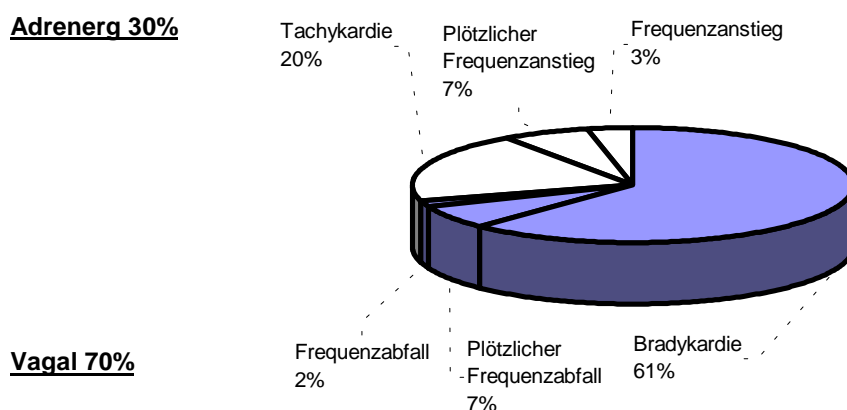


Abb. 3.14: Verteilung der Trigger, welche die adrenergen und vagalen Induktionsmechanismen bildeten. Die Angaben beziehen sich auf die prozentuale Verteilung von 61 Triggern der übergeordneten Kategorie vegetatives Nervensystem aus 60 Episoden bei 16 Patienten.

In der folgenden Abbildung (siehe Abb. 3.15) wurde die mittlere Herzfrequenz aller Patienten (n=20) innerhalb der letzten 5 Minuten vor Vorhofflimmerbeginn graphisch dargestellt.

Hierfür wurden die Herzfrequenzangaben der detaillierten Vorhofflimmerbeginn Berichte (DOR) herangezogen. Allerdings wurden die DORs mit früher- (n=53) und später Reinitiation (n=23) ausgeklammert, da die Frequenz der vorangehenden

Flimmerepisoden sonst fälschlicherweise auch in die Auswertung mit eingegangen wäre. Aus den verbleibenden 89 Episoden ging hervor, daß in unserem Kollektiv die mittlere Herzfrequenz in den letzten fünf Minuten vor Vorhofflimmerbeginn bei 72 ± 14 Schlägen min^{-1} lag und lediglich ein minimaler Frequenzanstieg auf 74 ± 14 Schläge min^{-1} in der letzten Minute zu erkennen war.

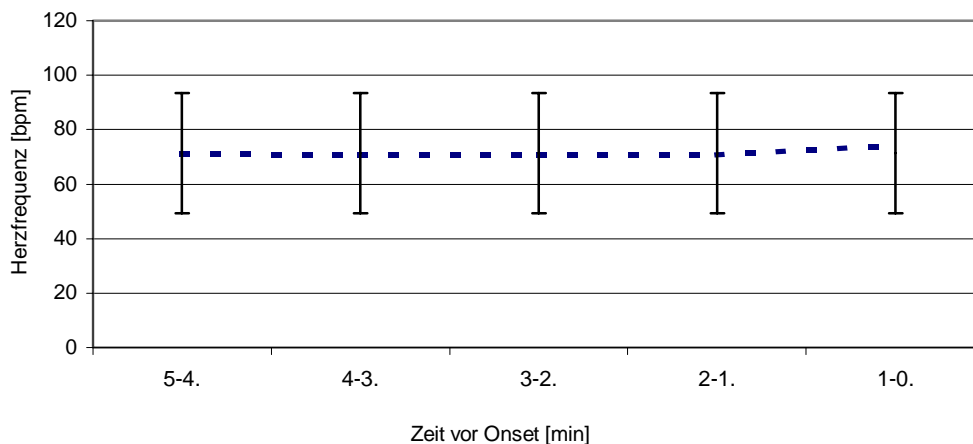


Abb. 3.15: Der mittlere Frequenzverlauf der letzten fünf Minuten vor Vorhofflimmerbeginn zeigt eine nahezu konstante Frequenz von 72 ± 14 Schlägen min^{-1} . Die gestrichelte Linie stellt die gemittelte Herzfrequenz vor Vorhofflimmerbeginn dar. Die vertikalen Balken zeigen die Standardabweichung. Die Daten beziehen sich auf 89 Episoden von 20 Patienten.

Nachfolgend wird der mittlere Herzfrequenzverlauf vor Vorhofflimmerbeginn einzelner Patienten dargestellt.

Bei der Betrachtung der individuellen mittleren Herzfrequenz zeigte sich, daß bei 5 Patienten eine nennenswerte Frequenzschwankung erkennbar war. Bei 4 Patienten konnte ein Anstieg um 17 Schläge min^{-1} und bei 1 Patient ein Abfall um 10 Schläge min^{-1} der gemittelten Herzfrequenz vor Vorhofflimmerbeginn beobachtet werden (siehe Abb. 3.16). Diese Schwankungen waren jedoch bei vier der fünf genannten Fälle vermutlich auf eine geringe Episodenzahl (bis zu 3 Episoden) zurückzuführen. Die übrigen 15 Patienten wiesen eine konstante mittlere Frequenz im Bereich zwischen 60 - 90 Schlägen min^{-1} auf.

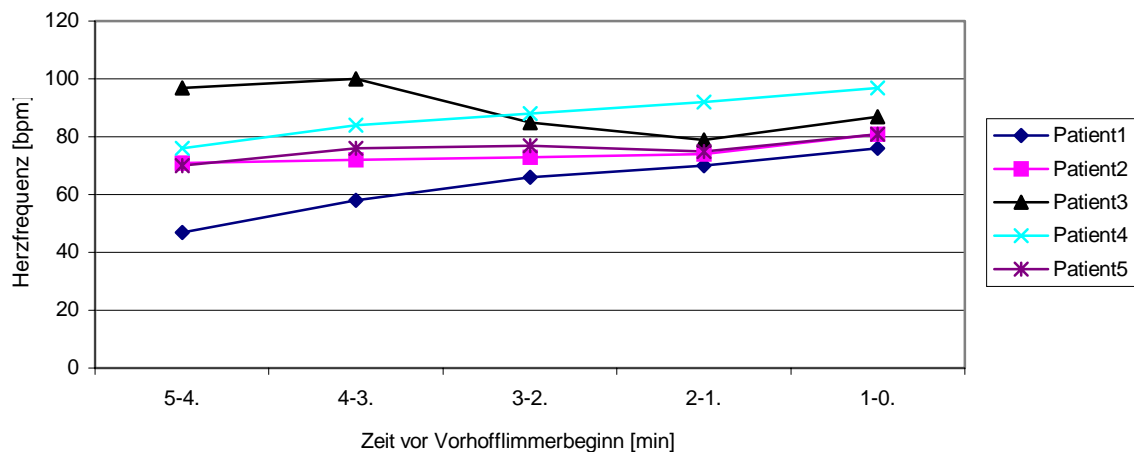


Abb. 3.16: Darstellung der gemittelten Frequenzverläufe einzelner Patienten 5 Minuten vor Vorhofflimmerbeginn. Patient 3 zeigt einen Abfall der mittleren Herzfrequenz um 10 Schläge min^{-1} (gestrichelte Linie), wohingegen bei den anderen Patienten ein Frequenzanstieg verzeichnet werden konnte. Bei Patient 1 standen nur eine Episode, bei Patient 3-5 zwei Episoden und bei Patient 2 vier Episoden zur Auswertung zur Verfügung.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, daß in unserem Kollektiv - bezogen auf registrierte Herzfrequenzveränderungen vor Vorhofflimmerbeginn - vorwiegend bradykarde Rhythmen überwogen. Die mittlere Herzfrequenz aller Patienten war jedoch normofrequent und zeigte keine nennenswerten Schwankungen. Bei 5 Patienten konnten Schwankungen der mittleren Herzfrequenz beobachtet werden, welche vermutlich auf nur wenige Episoden mit hohen Frequenzschwankungen zurückzuführen sind.

3.4.3 Analyse der Reinitiierung von Vorhofflimmern

Wie oben dargestellt, handelt es sich bei der frühen und späten Reinitiierung von Vorhofflimmern um Trigger, welche häufig in unserem Patientenkollektiv registriert werden konnten. Innerhalb der übergeordneten Triggerkategorie Reinitiierung von Vorhofflimmern teilten sich diese zu 30 % in späte Reinitiierung ($n=23$) und zu 70 % in frühe Reinitiierung ($n=54$) auf. Dabei kam die späte Reinitiierung 3x alleine und 20x in Kombination vor. Die frühe Reinitiierung wurde 22x alleine und 32x in Kombination aufgezeichnet.

Die nachfolgende Analyse bezieht sich ausschließlich auf die häufiger registrierte frühe Reinitiierung von Vorhofflimmern. Dabei soll geklärt werden, ob ein Unterschied der atrialen Zyklusintervalle bei Episoden mit und ohne frühe Reinitiierung beobachtet werden

kann. Dafür wurden die atrialen Zyklusintervalle vor (AA-Intervalle) und während (TS-Intervalle) Vorhofflimmern bei Episoden mit und ohne frühe Reinitiierung statistisch miteinander verglichen. Diese Analyse erfolgte im intra- und interindividuellen Vergleich (siehe Kapitel 2.4.4.2). Weiterhin wurde gleichermaßen die prozentuale Verkürzung der SVES-Zykluslängen unmittelbar vor Vorhofflimmern bei Episoden mit und ohne früher Reinitiierung verglichen.

3.4.3.1 Analyse der Zyklusintervalle während Vorhofflimmern

Die Analyse der TS-Intervalle erfolgte bei insgesamt 15 Patienten mit 154 Episoden, davon n=54 mit (35 %) und n=100 ohne frühe Reinitiierung (65 %). In Tabelle 3.4 sind die für die Patienten ermittelten Mediane der Vorhofzykluslängen bei Episoden mit und ohne frühe Reinitiierung zusammengefaßt. Der Median dieser Werte lag bei 240 msec (MIN: 207; MAX: 303,5) in der Gruppe ohne frühe Reinitiierung. In der Gruppe mit früher Reinitiierung ergab sich ein Median von 211 msec (MIN: 160; MAX: 288).

Im intraindividuellen Vergleich mittels Wilcoxon-Test war bei 13 von 15 Patienten (87 %) die Vorhofzykluslänge in den Episoden mit früher Reinitiierung signifikant kürzer, als in den Episoden ohne frühe Reinitiierung. Dabei lag die ermittelte Signifikanz bei $p < 0,02$ (siehe Abb. 3.17). Zusammengefaßt bedeutet das, daß die Vorhofflimmerfrequenz bei Episoden mit früher Reinitiierung signifikant höher war, als bei Episoden, denen keine frühe Reinitiierung vorausging.

Tab. 3.4: Darstellung der pro Patient ermittelten Mediane aus den TS-Intervallen während VHF bei Episoden mit und ohne frühe Reinitiierung. Die Daten beziehen sich auf 154 Episoden bei 15 Patienten. Von den 154 registrierten Episoden hatten 54 eine frühe Reinitiierung und 100 Episoden keine frühe Reinitiierung aufzuweisen.

Patient	Episoden ohne frühe Reinitiierung	Episoden mit früher Reinitiierung
	Median der TS-Intervalle in msec	Median der TS-Intervalle in msec
GEKO	211	208
KAHE	215	163
WIST	217	199
MAFR	303,5	201,5
MAHE	249,5	211,5
MIWA	275	224
SIGN	207	217,5
MAHA	236	211
HEOB	284,5	288,5
WAWA	237	199
GESC	240,5	224,5
JOBR	231	160,5
GEME	249	227,5
SIMÜ	262,5	204,5
ANHE	300	288
MEDIAN	240 msec (min: 207; max: 303,5)	211 msec (min: 160; max: 288)

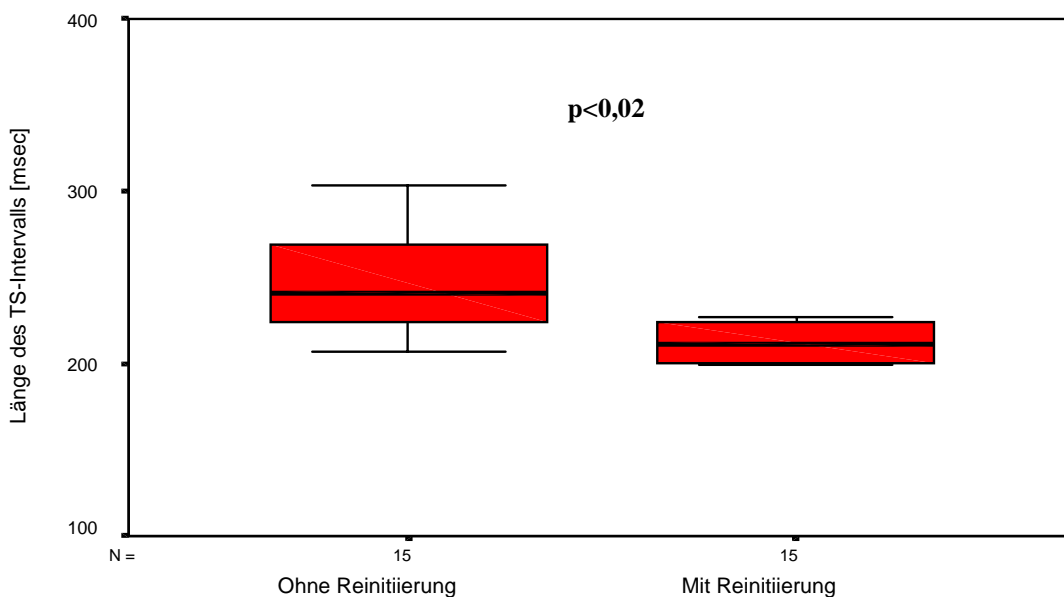


Abb. 3.17: Boxplot zur Darstellung der Vorhofflimmerfrequenzen bei den Episoden mit und ohne frühe Reinitiierung. Die Episoden mit früher Reinitiierung (rechts) weisen im Median ein signifikant ($p < 0,02$) kürzeres AA-Intervall auf (211 msec gegenüber 240 msec) und verfügen daher über eine höhere Flimmerfrequenz. Die Daten beziehen sich auf 154 Episoden (davon mit früher Reinitiierung 35 % , ohne frühe Reinitiierung 65%) bei 15 Patienten.

Weiterhin erfolgte, wie im Kapitel 2.4.4.2 beschrieben, eine interindividuelle Gegenüberstellung der TS-Intervalle aus den Episoden der Patientengruppen mit (Gruppe A) und ohne (Gruppe B) frühe Reinitiierung. Für diese Analyse wurden für die Gruppe A die Daten der Tab. 3.4 herangezogen. Die Daten der Gruppe B kamen von 10 Episoden der 5 verbleibenden Patienten, bei welchen nie eine frühe Reinitiierung von Vorhofflimmern registriert wurde.

Zunächst wurden die pro Patient ermittelten Mediane der Episoden mit früher Reinitiierung der Gruppe A mit den Episoden ohne frühe Reinitiierung der Gruppe B verglichen (Test 1). Die ermittelte Signifikanz im Mann-Whitney-U-Test lag hier bei $p < 0,088$. Der Vergleich der Mediane der Episoden ohne frühe Reinitiierung aus der Gruppe A mit den Episoden ohne frühe Reinitiierung der Gruppe B (Test 2) ergab eine Signifikanz von $p < 0,407$.

Dies verdeutlicht, daß sich die TS-Zyklusintervalle der verschiedenen Patientengruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden.

3.4.3.2 Analyse der Zyklusintervalle vor Vorhofflimmerbeginn

Für die Auswertung der verfügbaren Zyklusintervalle kurz vor dem Auftreten von Vorhofflimmern (AA-Intervalle) wurde die gleichen Patienten wie in Kapitel 3.4.3.1 herangezogen. Tabelle 3.5 zeigt die für jeden Patienten ermittelten Mediane der AA-Intervalle. Der Median dieser Werte lag bei 896 msec (MIN: 557; MAX: 1133) bei Episoden ohne frühe Reinitiierung und bei 838 msec (MIN: 496; MAX: 1204) bei Episoden mit früher Reinitiierung (siehe Abb. 3.18). Im intraindividuellen Vergleich der Daten mittels Wilcoxon-Test fand sich kein signifikanter Unterschied (p bei 0,65).

Somit waren die AA-Intervalle vor Vorhofflimmerbeginn bei Episoden mit früher Reinitiierung unverändert gegenüber Episoden ohne frühe Reinitiierung.

Tab. 3.5: Darstellung der pro Patient ermittelten Mediane der AA-Intervalle vor VHF bei Episoden mit und ohne frühe Reinitiation. Die Daten beziehen sich auf 154 Episoden bei 15 Patienten. Von den 154 registrierten DORs hatten 54 Episoden eine frühe Reinitiation von VHF und 100 Episoden keine frühe Reinitiation aufzuweisen.

Patient	Episoden ohne frühe Reinitiation	Episoden mit früher Reinitiation
	Median der AA-Intervalle in msec	Median der AA-Intervalle in msec
GEKO	852	761,5
KAHE	927	838,5
WIST	883	890
MAFR	685	807
MAHE	780	1113
MIWA	576	672
SIGN	973	1204
MAHA	979	982,5
HEOB	940	909
WAWA	896	928
GESC	742	816,5
JOBR	947	736
GEME	557	496
SIMÜ	1094	774
ANHE	1133	1191
MEDIAN	896 msec (min: 557; max: 1133)	838 msec (min: 496; max: 1204)

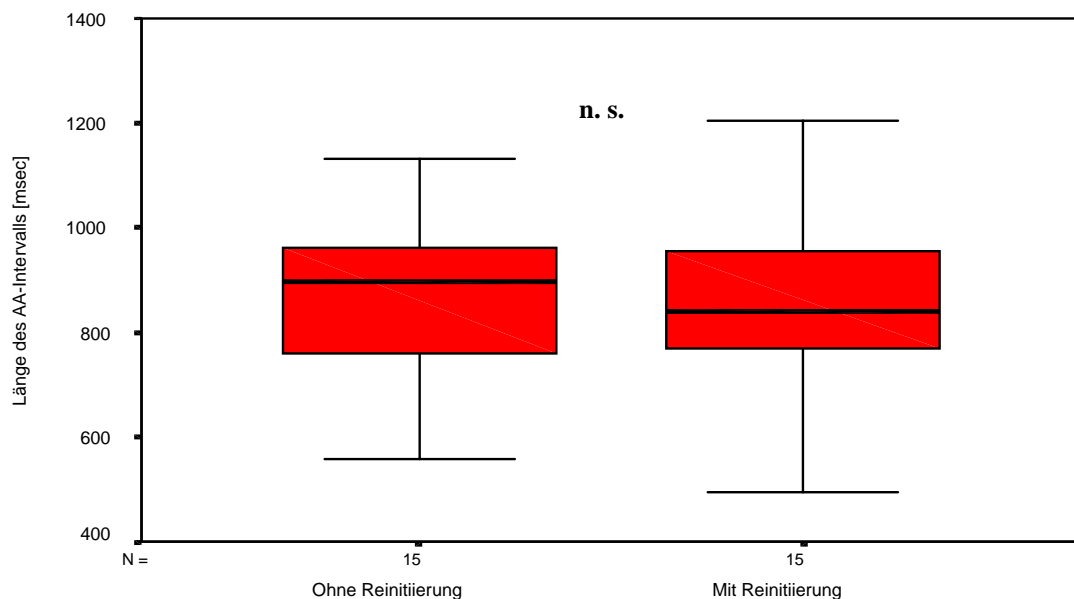


Abb. 3.18: Boxplot zur Darstellung der AA-Intervalle unmittelbar vor Vorhofflimmerbeginn bei Episoden mit und ohne frühe Reinitiation. Es bestand kein nennenswerter Unterschied der Zykluslängen zwischen Episoden mit (Median 838 msec) und ohne frühe Reinitiation (Median 896 msec). Die Daten beziehen sich auf 154 Episoden (davon mit früher Reinitiation 35% , ohne frühe Reinitiation 65%) bei 15 Patienten.

Auch im interindividuellen Vergleich der AA-Intervalle mittels Mann-Whitney-U-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied der Vergleichsgruppen im Test 1 (Signifikanz bei 0,96) sowie der Vergleichsgruppen im Test 2 (Signifikanz bei 0,69).

Die Analyse der AA-Intervalle vor Vorhofflimmerbeginn erbrachte somit keinen Anhalt auf einen Unterschied zwischen Episoden mit und ohne frühe Reinitiierung von Vorhofflimmern.

3.4.3.3 Analyse der prozentualen Verkürzung der SVES vor AF-Beginn

Nachfolgend wird die prozentuale Verkürzung der SVES-Kopplungsintervalle, welche dem Vorhofflimmern unmittelbar vorausgingen, intra- und interindividuell in den Vergleichsgruppen analysiert. Dafür wurden zunächst die Mediane der ermittelten prozentualen Verkürzung der SVES bei den einzelnen Patienten in den Episoden mit und ohne frühe Reinitiierung ermittelt. Die Tabelle 3.6 zeigt einen Median von 48,69 (MIN: 20,84; MAX: 59,65) bei den Episoden ohne frühe Reinitiierung. Bei den Episoden mit früher Reinitiierung fand sich ein Median von 51,51 (MIN: 32,13; MAX: 74,95). Im intraindividuellen Vergleich zeigten 12 von 15 Patienten (80 %) eine größere prozentuale Verkürzung in den Episoden mit früher Reinitiierung gegenüber den Episoden ohne frühe Reinitiierung. Die Signifikanz im Wilcoxon-Test lag bei $p < 0.031$ (siehe Abb. 3.19).

Das bedeutet, daß der Abstand zwischen dem letzten Normalschlag und der dem Vorhofflimmern unmittelbar vorausgehenden SVES bei Episoden mit früher Reinitiierung signifikant kleiner war und somit diese SVES früher einfiel.

Im interindividuellen Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test ergab sich für den Test 1 eine Signifikanz von $p < 0.089$ und für den Test 2 eine Signifikanz von $p < 0.230$. Hier fand sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tab. 3.6: Darstellung der Mediane der pro Patient ermittelten prozentualen Verkürzung der SVES-Zykluslängen bei Patienten mit und ohne früher Reinitiierung. Die Daten beziehen sich wieder auf 154 Episoden bei 15 Patienten.

Patient	Episoden ohne frühe Reinitiierung	Episoden mit früher Reinitiierung
	Median des Verkürzungsindex in msec	Median des Verkürzungsindex in msec
GEKO	52,83	51,51
KAHE	50	54,75
WIST	48,69	57,79
MAFR	45,17	52,74
MAHE	57,55	74,96
MIWA	34,63	35,28
SIGN	53,89	60,68
MAHA	59,65	39,09
HEOB	49,74	45,51
WAWA	38,61	53,42
GESC	39,52	50,25
JOBR	43,23	45,21
GEME	20,84	32,13
SIMÜ	37,16	51,04
ANHE	49,85	51,98
MEDIAN	48,69 (min: 20,84; max: 59,65)	51,51 (min: 32,13; max: 74,95)

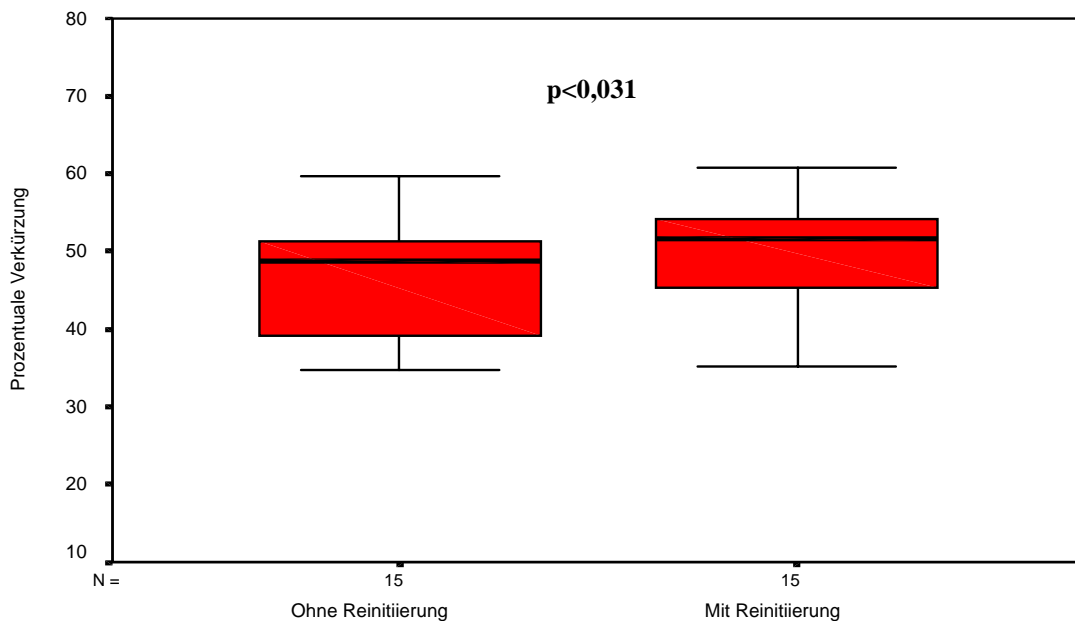


Abb. 3.19: Boxplot zur Darstellung der prozentualen Verkürzung der SVES-Kopplungsintervalle unmittelbar vor VHF-Beginn bei Episoden mit und ohne frühe Reinitiierung. Ein hoher Wert der prozentualen Verkürzung bedeutet, daß die SVES ein kurzes Kopplungsintervall aufweist, was bei Episoden mit früher Reinitiierung der Fall war ($p < 0,031$). Der Median bei Episoden ohne frühe Reinitiierung lag bei 48,69, für die Episoden mit früher Reinitiierung bei 51,51. Die Daten beziehen sich auf 154 Episoden (davon mit früher Reinitiierung 35% , ohne frühe Reinitiierung 65%) bei 15 Patienten.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß sich die Zyklusintervalle während Vorhofflimmern im intraindividuellen Vergleich bei Episoden mit und ohne frühe Reinitiierung signifikant voneinander unterscheiden. Dabei sind die Flimmerintervalle bei Episoden mit früher Reinitiierung signifikant kürzer.

Die Zyklusintervalle vor Vorhofflimmerbeginn unterschieden sich in den intraindividuellen Vergleichsgruppen nicht signifikant voneinander.

Die prozentuale Verkürzung der SVES unmittelbar vor Vorhofflimmerbeginn war hingegen im intraindividuellen Vergleich bei Episoden mit früher Reinitiierung signifikant kürzer, als bei Episoden ohne frühe Reinitiierung.

Ein interindividueller Unterschied konnte bei keiner der genannten Untersuchungen festgestellt werden.

3.5 Tageszeitlicher Zusammenhang der Vorhofflimmerepisoden

Nachfolgend wird dargestellt, zur welcher Tageszeit die registrierten Vorhofflimmerepisoden begonnen haben. Dadurch soll beantwortet werden, ob zu einer bestimmten Tageszeit Vorhofflimmern gehäuft auftrat. Weiterhin wurden die übergeordneten Triggerkategorien in ihrem tageszeitlichen Auftreten analysiert, um zu klären, ob einzelne Triggerkategorien gehäuft zu einer bestimmten Tageszeit auftraten. Diese Auswertungen erfolgten jeweils für das gesamte Kollektiv wie auch für die einzelnen Patienten.

Bei einer Unterteilung des Tages in 6 x 4 Stunden ergab sich für das gesamte Patientenkollektiv eine relativ gleichmäßige Verteilung der Vorhofflimmerepisoden mit einer leichten Abnahme in den späten Nachtstunden. Die Episoden traten zu 54 % in der Zeit von 8.00-20.00 Uhr und zu 46 % in der Zeit von 20.00-08.00 Uhr auf (siehe Abb. 3.20).

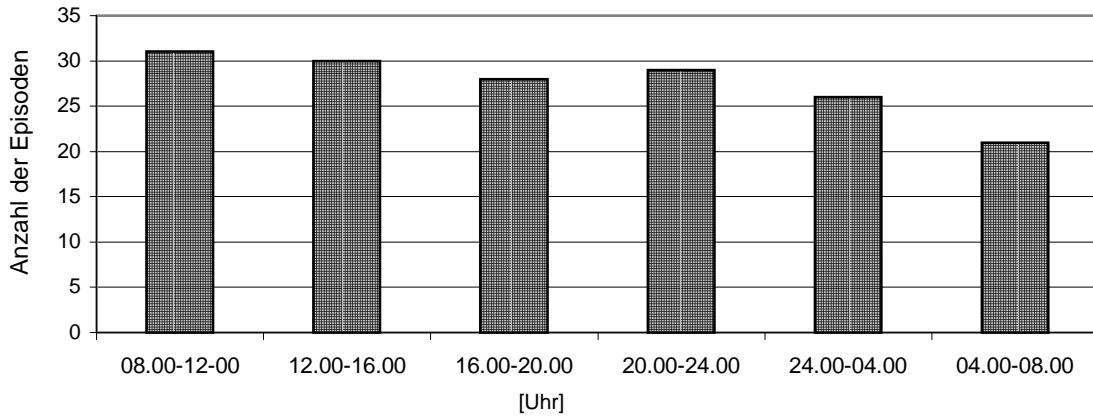


Abb. 3.20: Darstellung des tageszeitlichen Auftretens der Vorhofflimmerepisoden. Lediglich in den frühen Morgenstunden war eine geringe Abnahme der registrierten Episoden zu verzeichnen. Die Angaben beziehen sich auf die 165 Episoden bei insgesamt 20 Patienten.

Weiterhin wurde das Auftreten der Episoden für jeden einzelnen Patienten am Tage (08.00-20.00 Uhr) und zur Nacht (20.00-08.00 Uhr) analysiert. Dabei konnte gezeigt werden, daß bei 7 Patienten (35 %) Vorhofflimmern ausschließlich während des Tages begonnen hat. Größtenteils war dies auf die geringe Fallzahl der pro Patient gespeicherten Episoden zurückzuführen. Bei einem Patienten traten allerdings alle 25 Episoden während des Tages auf (siehe Abb. 3.21).

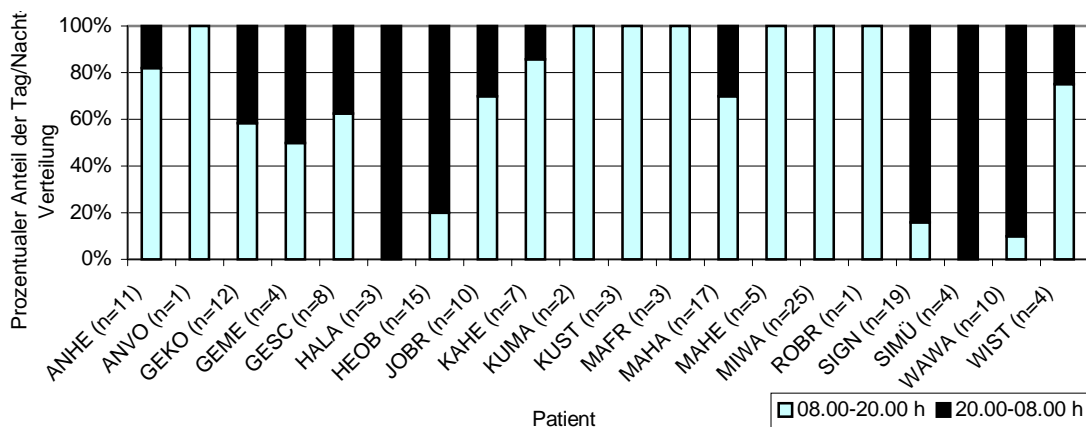


Abb. 3.21: Die Abbildung zeigt das Auftreten der pro Patient registrierten Episoden während des Tages (08.00-20.00 Uhr) und der Nacht (20.00-08.00 Uhr). 7 Patienten mit geringer Episodenzahl (5) hatten ihre Episoden nur während des Tages, 2 Patienten ausschließlich in der Nacht. Bei Patient MIWA begann das Vorhofflimmern bei 25 Episoden ausschließlich während des Tages. Die Angaben in Klammern repräsentieren die absolute Anzahl der pro Patient gespeicherten Episoden

Im folgenden wurde untersucht, zur welcher Tageszeit die jeweiligen Triggerkategorien auftraten und ob diese eine bestimmte zirkadiane Verteilung aufwiesen. Mögliche Unterschiede wurden statistisch durch den Wilcoxon-Test bzw. Friedmann-Test gesichert. Bei einer Unterteilung des Tages von 08.00-20.00 Uhr und von 20.00-08.00 Uhr sieht man im Säulendiagramm für das Gesamtkollektiv Unterschiede der Tag/Nacht-Verteilung einzelner Triggerkategorien (siehe Abb. 3.22). Im statistischen Vergleich mittels Wilcoxon-Test konnte jedoch für keine der einzelnen Triggerkategorien ein signifikanter Unterschied im Tag/Nacht-Auftreten nachgewiesen werden. Dies war darauf zurückzuführen, daß bestimmte Triggerkategorien nur bei einzelnen Patienten eine deutliche Tag/Nacht-Verteilung aufwiesen. Dies ließ jedoch keinen Rückschluß auf die Verteilung im Gesamtkollektiv zu. So hatten z.B. 2 Patienten alle Ereignisse mit atrialer Ektopie während der Nacht (siehe Abb. 3.23). Dies führte dazu, daß auch im Gesamtkollektiv vermehrt Episoden mit atrialer Ektopie zur Nacht registriert wurden. Ähnliche Verteilungsmuster gab es auch bei den Triggerkategorien frühe Reinitiierung, späte Reinitiierung und adrenerge Induktion. Das bedeutet, daß für das Kollektiv kein Unterschied, jedoch für einzelne Patienten sehr wohl ein Unterschied in der Tag/Nacht-Verteilung der Triggerkategorien gefunden werden konnte.

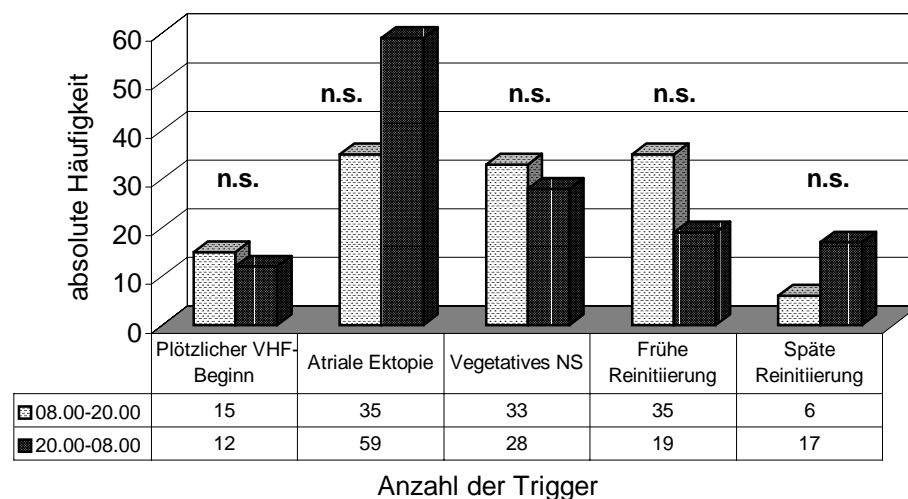


Abb. 3.22: Induktionsmechanismen in Projektion auf die Tageszeit. Sowohl die atriale Ektopie, als auch die Reinitiierung zeigen ein auffällig divergentes Auftreten zwischen Tag und Nacht. Dieses ist jedoch nur auf die Verteilung bei einzelnen Patienten zurückzuführen und statistisch nicht signifikant. Die Daten beinhalten 259 Trigger aus 165 DORs bei 20 Patienten.

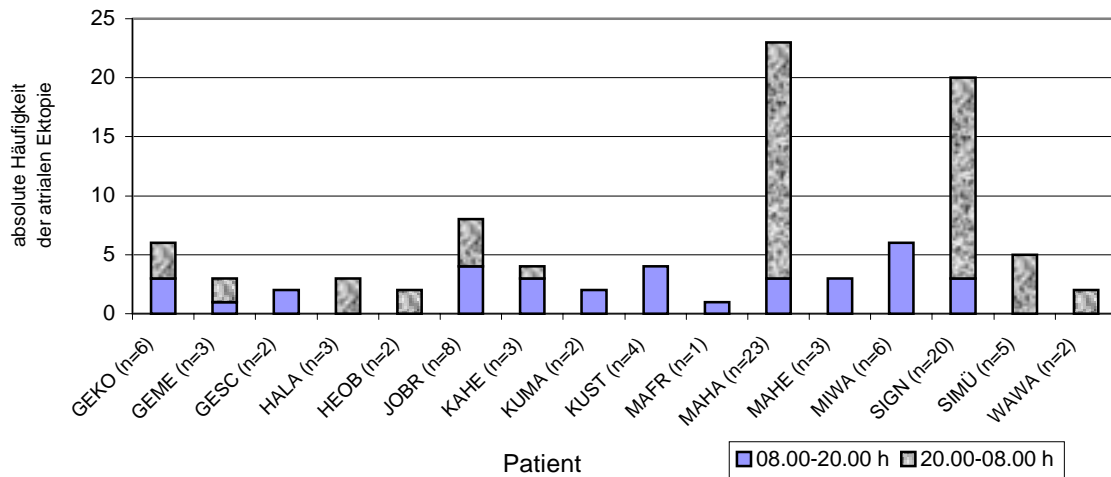


Abb. 3.23: Representative Darstellung der tageszeitlichen Verteilung des Triggers „atriale Ektopie“ für die einzelnen Patienten. Hieraus geht hervor, daß bei den Patienten MAHA und SIGN die atriale Ektopie vorwiegend während der Nacht registriert wurde. Neben der Patientennummer ist die absolute Häufigkeit der atrialen Ektopie in Klammern angegeben.

Nachfolgend wurde der Tag zur differenzierteren Darstellung in 6 x 4 Stunden unterteilt. Auch hier fand sich im Gesamtkollektiv ein Verteilungsmuster mit Spitzenwerten zu bestimmten Tageszeiten. Bei einem statistischen Vergleich mittels Friedman-Test konnte jedoch erneut kein signifikanter Unterschied in der tageszeitlichen Verteilung der jeweiligen Triggerkategorien nachgewiesen werden (siehe Tab. 3.7).

Tab. 3.7: Tageszeit in Projektion auf die absolute Anzahl der Induktionsmechanismen des VHF. Die grau schraffierten Flächen heben die Maxima der Trigger zu den entsprechenden Tageszeiten hervor, welche sich jedoch nicht signifikant voneinander unterscheiden

TAGESZEIT	PLÖTZLICHER AF-BEGINN	ATRIALE EKTOPIE	VAGAL	ADRENERG	FRÜHE REINITIIERUNG	SPÄTE REINITIIERUNG
08.00-12.00	1	12	7	7	19	1
12.00-16.00	5	12	7	4	10	1
16.00-20.00	9	11	6	2	6	4
20.00-24.00	7	20	8	0	7	9
24.00-04.00	4	24	7	4	4	5
04.00-08.00	1	15	8	1	8	3

Zusammenfassend betrachtet, fanden wir keine relevanten Unterschiede im tageszeitlichen Auftreten von Vorhofflimmern im Gesamtkollektiv wie auch für die einzelnen Patienten. Ebenso konnte bei der Analyse der übergeordneten Triggerkategorien keine zirkadiane Häufung für das Gesamtkollektiv nachgewiesen werden. Bei einzelnen Patienten zeigte sich allerdings eine deutliche Tag/Nacht-Verteilung mancher Induktionsmechanismen.

3.6 Dauer der Episoden

Durch die sekundengenaue Aufzeichnung des Vorhofflimmerns mittels der AF 1.0 Software war es möglich, die unterschiedliche Dauer der Vorhofflimmerepisoden herauszuarbeiten. Zunächst soll gezeigt werden, ob die Episoden in unserem Patientengut allgemein von kurzer (Sekunden oder Minuten) oder langer Dauer (Stunden oder Tage) waren. Anschließend wird untersucht, ob bestimmte Auslösemechanismen oder die Tageszeit die Episodenlänge beeinflussen. Mögliche Unterschiede wurden statistisch mit dem Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben ermittelt.

Für das gesamte Patientenkollektiv gesehen, fanden sich die Episoden am häufigsten im Sekundenbereich. Die wenigsten Episoden dauerten Tage an. (siehe Abb. 3.24). Die kurzen Episoden (Minuten und Sekunden) kamen dabei signifikant häufiger vor, als die langen Episoden (Stunden und Tage). Das Signifikanzniveau im Wilcoxon-Test lag bei $p < 0,09$.

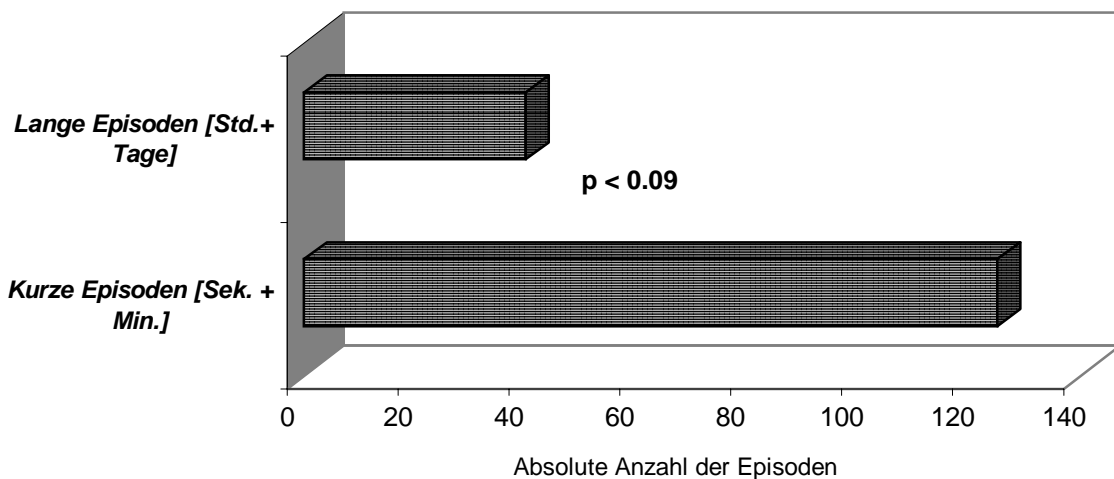


Abb. 3.24: Absolute Anzahl der Episoden ($n=165$) in Projektion auf die Episodendauer im gesamten Patientenkollektiv. Das Vorhofflimmern hielt meistens nur kurz an. Die kurzen Episoden (Sekunden und Minuten) kamen signifikant häufiger vor, als die langen Episoden ($p < 0.09$).

Das folgende Diagramm faßt die Dauer der Vorhofflimmerepisoden bei einzelnen Patienten zusammen und zeigt, daß bei 9 Patienten (45 %) ausschließlich kurz andauernde Episoden gefunden werden konnten. Bei 4 weiteren Patienten fanden sich in > 60 % der Fälle kurze Episoden (siehe Abb. 3.25).

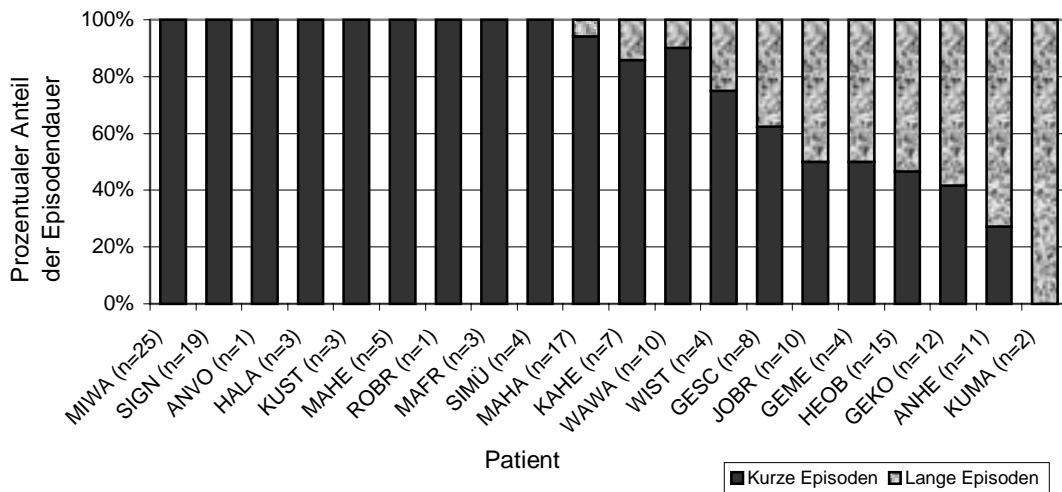


Abb. 3.25: Darstellung der prozentualen Anteile der pro Patient ermittelten Episodendauer. Bei n=9 Patienten dauerten die Episoden ausschließlich Sekunden oder Minuten an.

Nachfolgend wird untersucht, ob bestimmte Auslösemechanismen die Episodenlänge beeinflusst haben.

In einer Gegenüberstellung von Auslösemechanismen und Episodendauer konnte gezeigt werden, daß Episoden mit atrialer Ektopie und früher Reinitiierung signifikant häufiger nur Sekunden oder Minuten andauerten, als Stunden oder Tage (siehe Abb. 3.26). Im Wilcoxon-Test ergab sich dabei für die atriale Ektopie eine Signifikanz von $p < 0,003$ und für die frühe Reinitiierung von $p < 0,04$. Sowohl für die späte Reinitiierung, als auch für die vagalen und adrenergen Triggermechanismen konnte kein signifikanter Unterschied in der Dauer der Episoden festgehalten werden.

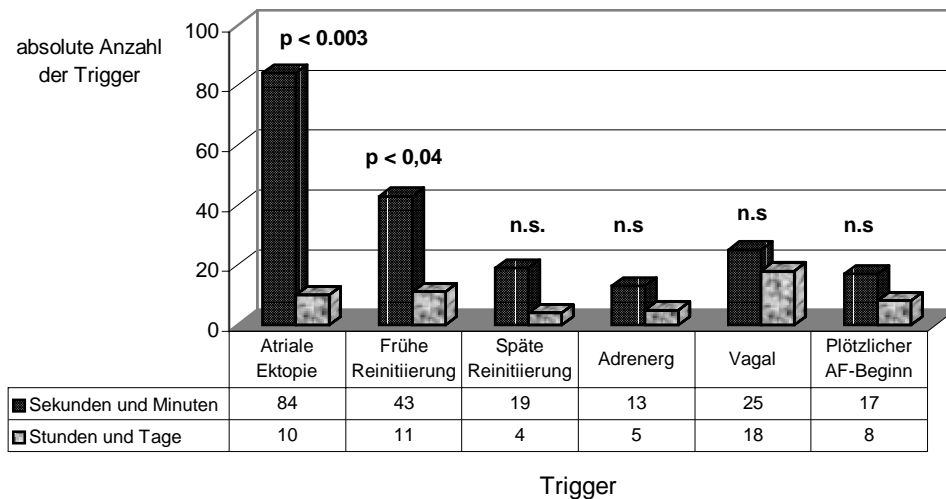


Abb. 3.26: Darstellung der Episodendauer in Projektion auf die verschiedenen Induktionsmechanismen. Episoden mit atrialer Ektopie und früher Reinitiation dauerten signifikant öfter nur Sekunden oder Minuten an, als Stunden oder Tage. Die Daten beziehen sich auf 259 Trigger aus 165 DORs bei 20 Patienten.

Im weiteren wurde die Episodendauer in bezug auf die Tageszeit analysiert. Hiermit soll geklärt werden, ob sich die Länge einer Vorhofflimmerepisode mit der Tageszeit veränderte.

Zunächst erfolgte eine Unterteilung des Tages in 6 x 4 Stunden. Wir fanden sowohl ein Maximum der kurzen Episoden, als auch ein Minimum der langen Episoden in den Vormittagsstunden. In der Zeit von 8.00-12.00 Uhr kamen die kurz andauernden Episoden signifikant häufiger vor, als die lang andauernden ($p < 0,019$ im Wilcoxon-Test). Zu den übrigen Tageszeiten ergab sich ein relativ gleichmäßiges Bild mit einem konstanten, jedoch nicht signifikanten Überwiegen der kürzeren Episoden (siehe Abb. 3.27).

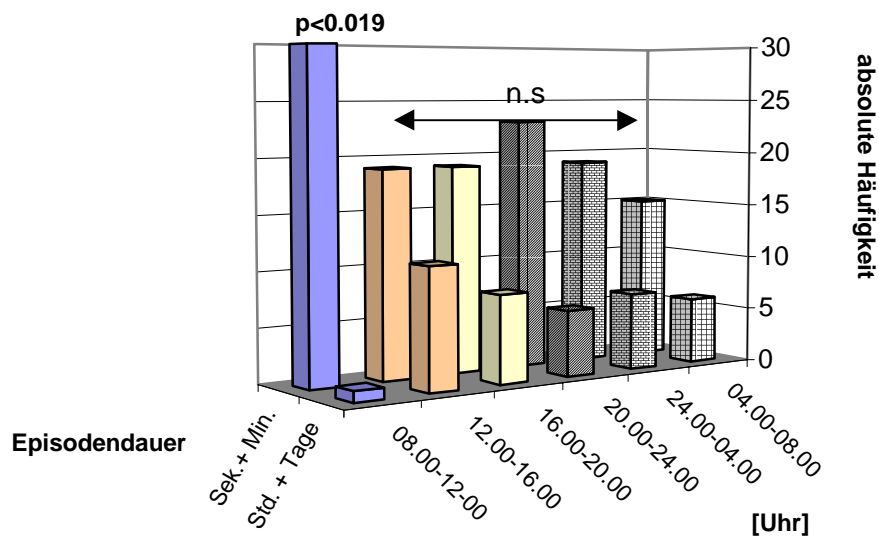


Abb. 3.27: Übersicht über die Episodendauer in Projektion auf die Tageszeit. Es überwogen die kurzen Episoden zu jeder Tageszeit. In den Vormittagsstunden (08.00-12.00 h) kamen signifikant häufiger kurze als lange Episoden vor ($p < 0,019$). Zu den übrigen Tageszeiten gab es keinen signifikanten Unterschied der Episodenlänge (n.s.) Die Angaben beziehen sich auf 165 Episoden bei insgesamt 20 Patienten.

Die obigen Untersuchungen haben gezeigt, daß in unserem Patientenkollektiv die Vorhofflimmerepisoden signifikant häufiger nur von kurzer Dauer waren. Dabei standen die atriale Ektopie und die frühe Reinitiation signifikant häufiger im Zusammenhang mit kurzen Episoden, als mit langen Episoden. Zudem fanden wir, daß in den Vormittagsstunden die kurzen Episoden signifikant häufiger vorkamen, als die langen Episoden. Die kurzen Episoden überwogen auch zu den anderen Tageszeiten.

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

Um die erhobenen Informationen dieser Dissertation anderen Arbeiten vergleichbar zu machen, sollen im folgenden die Daten unseres Kollektivs denen anderer Studien gegenübergestellt werden. Hierzu werden Arbeiten über die Initiierungsmechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns herangezogen.

Betrachtet man die Altersverteilung unseres Kollektivs, so deckt sich diese im Mittel mit den Patientengruppen anderer Studien (17;29;35;39;53), welche sich mit den Initiierungsmechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns beschäftigt haben. Bei der Beurteilung der Geschlechterverteilung ist zu ersehen, daß unser Kollektiv weniger Frauen als Männer beinhaltet. Im Vergleich zeigt sich eine ähnliche Verteilung bei Haissaguerre (29) und Yamashita (65), in manchen Fällen aber auch ein Überwiegen des Frauenanteils (17;53). Kannel (37) stellt fest, daß es bei der Entstehung von Vorhofflimmern „keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Geschlechtern gibt“. So könnte die Verteilung in unserem Kollektiv auch auf die kleine Patientenzahl zurückzuführen sein.

Bezüglich kardiovaskulärer Begleiterkrankungen kam die Hypertonie in unserem Patientengut am häufigsten vor. Auch bei Studien von Kannel (37), Danias (17) oder Yamashita et al. (65) war die Hypertonie in hohem Maße mit dem Auftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern assoziiert. Auffällig ist allerdings ein bedeutend kleinerer Anteil der Patienten mit koronarer Herzkrankheit in unserem Kollektiv. Die Ursache der Differenz zu anderen Arbeiten (35;37) von bis zu 20 % kann darin gesehen werden, daß es sich bei unserem Kollektiv um ein Patientengut mit keiner oder einer nur geringfügig strukturellen Herzerkrankung handelt (der Anteil der Patienten mit Lone-PAF betrug 57 %). Im Gegensatz dazu fand Killip (39) in seinem Studiengut einen Lone-PAF-Anteil von nur 20 %. Diesem Unterschied muß bei der Betrachtung mancher Induktionsmechanismen von Vorhofflimmern, z.B. der adrenergen Induktion, welche mit dem Vorhandensein struktureller Herzerkrankungen in Zusammenhang zu stehen scheint (13;35), Rechnung getragen werden. Weitere Begleiterkrankungen, wie z.B. der Diabetes mellitus oder das Sick-Sinus-Syndrom wurden in manchen Studien (35;53;65) auch als Ausschlußkriterien definiert und sind daher nicht mit unserem Kollektiv zu vergleichen.

Die Einschlusskriterien der Studien über die Induktion des paroxysmalen Vorhofflimmerns decken sich bezüglich der Forderung nach dem EKG-Nachweis vor Studienaufnahme (29). Dadurch soll die Registrierbarkeit der Vorhofflimmer-Episoden, insbesondere bei nicht retrospektiver Beobachtung gewährleistet werden. Trotz dieser Forderung wurden bei 12 % unserer Patienten keine Vorhofflimmer-Episode während der Monitoringphase gespeichert. Ein weiteres vergleichbares Einschlusskriterium bildete die Refraktärität gegen mindestens 2 Antiarrhythmika (29). Auch einige Ausschlusskriterien der Studien sind miteinander vergleichbar. So wurden u.a. bei Hnatkova et al. (32) alle Patienten mit einem Myokardinfarkt innerhalb der letzten drei Monate oder bei Lok et al. (53) alle Patienten mit einer instabilen AP und einem kongestiven Herzfehler nach NYHA III und IV ebenfalls von der Studie ausgeschlossen, um diese nicht durch die Studie zu gefährden.

Bezüglich des durchschnittlichen linksatrialen Durchmessers unterscheidet sich unser Patientengut von den Arbeiten Haissaguerres (29) und Loks (53). Beide fanden in ihrem Kollektiv einen Wert von < 40 mm im Mittel. In unserem Kollektiv ergab sich ein durchschnittlicher linksatrialer Durchmesser von 45 ± 5 mm. Fioranelli (23) schließt in seiner Arbeit Patienten mit einem linksatrialen Durchmesser von > 40 mm aus. Die Überlegung dabei könnte sein, daß die Induktionsmechanismen von Vorhofflimmern bei einem morphologisch vergrößerten Atrium unterschiedlich sein könnten. Ein Grenzwert für die Größe des Vorhofs konnte in der Literatur nicht gefunden werden.

Zusammenfassend liegen die Befunde unseres Kollektives trotz der genannten Abweichungen im Bereich der aus der Literatur ermittelbaren Vergleichswerte und erlauben es, die Daten unseres Kollektivs in Relation zu den Ergebnissen anderer Arbeiten zu setzen.

4.2 Bewertung der Datenerhebung

4.2.1 Datenerhebung mittels DDD-Technologie und des SelectionTM 900

Bisher standen für die Datenerhebung bei paroxysmalen Vorhofflimmern folgende Möglichkeiten zur Verfügung: Registrierung von AF während elektrophysiologischer Untersuchungen (5;11;24;31;40;66), Aufzeichnungen in Oberflächen-EKGs (9;39) und 24-h-EKGs (30;32;35;53).

Auch der Gebrauch implantierbarer Herzschrittmacher zur Beobachtung der Herzaktivität, welche mit diagnostischen Algorithmen ausgestattet sind, ist dabei nicht neu (8;42;45;56). So konnte bei der retrospektiven Interpretation gespeicherter Daten eines DDD-SM in der AIDA-Studie (Automatic Interpretation for Diagnostic Assistance) eine Aussage über das quantitative Auftreten supraventrikulärer Arrhythmien getroffen werden (19;49). Defaye et al. (19) untersuchten dabei die gespeicherten Daten von 617 Patienten, welche alle einen Chorus-Schrittmacher (Typ 6034/6035) erhalten hatten. Diese Daten wurden mit dem System AIDA ausgewertet. Das Auftreten einer supraventrikulären Tachykardie wurde nur anhand der Mode-Switch-Funktion festgestellt und durch AIDA registriert. Die erhaltenen Daten korrelierten dabei in bis zu 94 % der Fälle mit den Ergebnissen der 24h-EKGs, wobei sich die Speicherkapazität des Schrittmachers ebenfalls auf einen Aufzeichnungszeitraum von 24 h beschränkte.

Trotz dieser Möglichkeiten findet sich bisher in der Literatur kein diagnostisches Schrittmacherverfahren zur selektiven Beobachtung potentieller Induktionsmechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns.

Der in unserer Studie verwendete SM, Typ SelectionTM 900, verfügt über eine umfangreiche diagnostische Software (AF 1.0) zur Registrierung des paroxysmalen Vorhofflimmerns und der unmittelbar vorangehenden atrialen Ereignisse. Hiermit war es erstmals möglich, die Vorhofzyklusintervalle der Patienten in ihrem Alltag über einen festgelegten Zeitraum von acht Wochen zu beobachten. Ein besonderes Instrument zur Datengewinnung stellt dabei die Funktion des detaillierten Vorhofflimmerbeginn-Berichts (DOR) dar. Dieser ermöglichte die graphische Dokumentation des registrierten Vorhofflimmerns sowie der Veränderungen von Herzfrequenz und Herzrhythmus in einem Zeitraum von bis zu 5 Minuten vor Arrhythmiebeginn. Durch das Auslesen und Entleeren des Speichers nach vier Wochen konnten dabei bis zu 24 DORs gewonnen werden.

Zusätzlich wurden Daten in Form von Histogrammen, dem Tagebuch und verschiedenen Arrhythmiezählern gespeichert. Eine Validierung der erhaltenen Daten sowie des atrialen „Sensings“ wurde durch externe Holterkontrollen und das P-Wellen-Histogramm ermöglicht.

Zusammenfassend ist die diagnostische AF 1.0 Software ein neuartiges und geeignetes Instrument, welches durch die Ausgabe von Histogrammen, Arrhythmiezählern, eines Arrhythmietagebuchs und insbesondere eines detaillierten Vorhofflimmerbeginn-Berichtes

eine Registrierung von potentiellen Induktionsmechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns erlaubt.

4.2.2 Probleme bei der Datenerhebung

Folgende Probleme führten zu einer fehlerhaften Registrierung von Vorhofflimmern durch den SelectionTM 900: Far Field Sensing, 2:1 Block, Undersensing und die Aktivierung der zusätzlichen Erkennungsfrequenz. So konnten von 336 registrierten Episoden 171 (51 %) nicht ausgewertet werden. Auch waren die numerischen Angaben in den Histogrammen und Arrhythmiezählern durch fehlerhaft registrierte Episoden beeinträchtigt. So erfolgte durch häufig auftretendes Far Field Sensing eine zu hohe Ausgabe der Werte im Episodenzähler sowie in den Histogrammen für SVES vor Vorhofflimmerbeginn. Durch den 2:1 Block, das Undersensing und das Unterschreiten der zusätzlichen Erkennungsfrequenz wurden Episoden in Histogrammen über den zeitlichen Episodenverlauf (Arrhythmiedauer und tageszeitlicher Verlauf) in Ihrer Dauer fehlerhaft als zu kurz angegeben.

Um dies zu verhindern, konnte das Auftreten der fehlerhaft registrierten Vorhofflimmerepisoden durch folgende Maßnahmen erheblich minimiert werden: Beim Far Field Sensing wurde die atriale blanking Zeit und die P-Wellen-Sensitivität so angepaßt, daß ventrikuläre Depolarisationen oder SM-Aktionen im Vorhof nicht mehr wahrgenommen werden konnten. Entgegengesetzt konnte der 2:1 Block durch eine Verkürzung der atrialen blanking Zeit oder eine Erhöhung der P-Wellen-Sensitivität in seinem Auftreten limitiert werden. Dabei mußte die atriale blanking Zeit so eingestellt werden, daß es weder zu Far Field Sensing noch zu einem 2:1 Block kam. Das Undersensing konnte durch eine Optimierung der P-Wellen-Sensitivität günstig beeinflusst werden. Probleme, die durch die zusätzliche Erkennungsfrequenz bedingt waren, konnten durch Abschalten dieser Funktion beseitigt werden.

Durch zunehmende Erfahrung in der Programmierung der AF 1.0 Software konnte das Auftreten der fehlerhaft registrierten Vorhofflimmerepisoden erheblich minimiert werden, so daß bei 20 von 26 Patienten verwertbare Daten, wenn auch in ungleicher Episodenanzahl, zur Verfügung standen.

4.3 Einordnung der gewonnenen Daten in einen klinischen Zusammenhang

Im folgenden sollen die gewonnenen Daten in einen klinischen Zusammenhang mit anderen Studien gebracht und klassifiziert werden. Dabei boten sich gemäß dem bestehenden Wissensstand über die Entstehungsweise des paroxysmalen Vorhofflimmerns (Arbeiten zur Analyse der Herzfrequenzvariabilität und des Auftretens von SVES vor Vorhofflimmerbeginn) folgende übergeordnete Kategorien zur Einteilung unserer Ergebnisse an: der Einfluß des vegetativen Nervensystems, das gehäufte Auftreten der atrialen Ektopie vor AF und die unmittelbare Reinitiierung von Vorhofflimmern.

4.3.1 Einflußnahme des vegetativen Nervensystems

Um den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die Entstehung des paroxysmalen Vorhofflimmerns zu beschreiben, postulierte Coumel (13) 1994 den sogenannten vagalen oder adrenergen Typ. Der vagale Typ, welcher häufiger ist, definiert sich vorwiegend durch nächtlich auftretende Episoden, denen oftmals eine Bradykardie vorausgeht und die meist nach Alkoholgenuß oder postprandial auftreten. Im Gegensatz dazu kommt der adrenerge Induktionstyp eher tagsüber im Zusammenhang mit Stresssituationen vor und ist häufiger mit strukturell kardialen Grunderkrankungen assoziiert. Ein weiteres Verfahren zur Beobachtung des vegetativen Nervensystems in seiner möglichen Auswirkung auf die Induktion von Vorhofflimmern bietet die Analyse der Herzfrequenz vor Vorhofflimmerbeginn. Andresen et al. (4) vermuteten, daß „die Bestimmung der Herzfrequenz-Variabilität als Evaluation für die komplexen Effekte der sympathischen und parasympathischen Aktivität benutzt werden könne, da sich eine Dysfunktion des vegetativen Nervensystems in einer Veränderung der Sinusknotenaktivität vor Vorhofflimmerbeginn manifestiert“. Einige Arbeiten beschäftigen sich daher mit der Analyse der Herzfrequenz vor Vorhofflimmerbeginn (4;23;31;35;53;57). Hnatkova et al (32) verglichen so z.B. die mittlere Herzfrequenz der letzten 30 Sekunden vor Vorhofflimmerbeginn mit jener der letzten zwei Minuten vor Arrhythmiebeginn.

In unserer Studie konnte der potentielle Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die Entstehung von Vorhofflimmern durch folgende Änderungen der Herzfrequenz vor Vorhofflimmerbeginn – registriert durch AF 1.0 - erfaßt werden: Bradykardie, Tachykardie, plötzlicher Frequenzabfall und –anstieg, Frequenzabfall und –anstieg. Dabei

konnten Frequenzeinflüsse der letzten Minuten sowie der letzten 10-20 Schläge vor Vorhofflimmerbeginn berücksichtigt werden. Die verwendeten numerischen Grenzwerte für die Einteilung in die entsprechende Gruppe ergaben sich dabei entweder aus den gebräuchlichen klinischen Definitionen (z.B. Bradykardie $< 60 \text{ S min}^{-1}$) oder aus der Notwendigkeit, relevante Herzfrequenzveränderungen klar erfassen zu können. So wurde der Trigger Frequenzabfall mit einem Abfall der Herzfrequenz von mehr als 30 S min^{-1} in den letzten fünf Minuten definiert, um mäßigeren Frequenzveränderungen (z.B. nur 10 S min^{-1} Frequenzabfall) auszuschließen. Alle nennenswerten Frequenzabfälle unseres Kollektivs überstiegen dabei diese Spanne. Angemerkt sei noch, daß Andresen (4), wie auch Fioranelli (23), die Verwendbarkeit der Herzfrequenz als aussagekräftiges Element des vegetativen Nervensystems einschränkten, da hiermit „nur die Sinusknotenaktivität und nicht der neuronale Einfluß auf andere atriale Strukturen gemessen werden könne“. Trotz dieser Einschränkung ermöglicht die Bestimmung der atrialen Frequenz vor Vorhofflimmerbeginn auf einen möglichen Einfluß des autonomen Nervensystems hinzuweisen.

4.3.2 Einflußnahme der atrialen Ektopie

Nachfolgend wird die von uns durchgeführte Einteilung der Trigger aus der Gruppe der atrialen Ektopie in einen Zusammenhang mit anderen klinisch relevanten Studien gebracht. In einer wegweisenden Arbeit beschäftigte sich Hnatkova (32) durch Analyse von 24h-EKGs mit dem Auftreten der atrialen Ektopie vor Vorhofflimmerbeginn. So untersuchte sie zum einen das gehäufte Auftreten von SVES vor Arrhythmiebeginn. Dabei unterteilte sie einen Zeitraum von zwei Minuten in 30 sekundige Abschnitte, wobei jeweils die gemittelte Anzahl der SVES innerhalb dieser Zeitspanne berechnet wurde. Zum anderen untersuchte sie die Zykluslänge der einzelnen SVES unmittelbar vor Vorhofflimmerbeginn. Dabei wurden die SVES in „normal“, „short“, und „long“ Sequenzen unterteilt. Eine Shortsequenz (SVES) wurde als solche erkannt, wenn der Abstand eines RR-Intervalls $< 80 \%$ des Mittelwertes der vorangehenden 10 RR-Intervalle betrug. Eine Longsequenz bestand bei einem Abstand von $> 120 \%$ der genannten Mittelwerte.

In unserer Studie wurden ebenfalls verschiedene Einteilungen zur Beobachtung der atrialen Ektopie vor Vorhofflimmerbeginn vorgenommen. Zum einen wurde das Auftreten der

SVES innerhalb der letzten fünf Minuten sowie innerhalb der letzten 10-20 Schläge vor Vorhofflimmerbeginn berücksichtigt. Durch diese zeitliche Trennung konnte das gehäufte Auftreten von SVES über einen längeren Zeitraum (zunehmender Trend von SVES) vom plötzlichen Auftreten gehäufter SVES unmittelbar vor Vorhofflimmerbeginn (atriale Salve, gehäuft vorangehende SVES, kurz-lang gekoppelte Intervalle) unterschieden werden. Durch das Frequenz-Profil-Diagramm konnten schnelle atriale Salven von gehäuft vorangehende SVES differenziert werden. Diese Differenzierung scheint sinnvoll, da manche Autoren schnelle atriale Salven und nicht das alleinige Auftreten von gehäuft SVES als ein Auslösemechanismus für Vorhofflimmern ansehen (29). Weiterhin wurden die gehäuft vorangehenden SVES durch numerische Grenzwerte (2) von einzeln auftretenden SVES getrennt, um erörtern zu können, ob die Anzahl der SVES einen pathophysiologischen Einfluß auf die Induktion von Vorhofflimmern nimmt.

Zum anderen konnten wir neben der numerischen Registrierung von SVES auch die Zyklusintervalle der SVES innerhalb der letzten 10-20 Schläge vor Vorhofflimmerbeginn durch das Marker-EKG näher analysieren, um herauszuarbeiten, ob Veränderungen der Zykluslängen vor Vorhofflimmerbeginn gefunden werden können. Dabei erfolgte ein Vergleich zwischen den Kopplungsintervallen beliebiger SVES innerhalb der letzten 10-20 Schläge und der SVES, welche dem Vorhofflimmern unmittelbar vorausging. Weiterhin wurde durch die beschreibende Darstellung des kurz-lang gekoppelten Intervalls den in der Literatur beschriebenen short-long Sequenzen (29;30) vor Vorhofflimmern Rechnung getragen.

4.3.3 Einflußnahme der Reinitiierung

Zur Klassifizierung der Reinitiierungsmechanismen finden sich bisher nur wenige Angaben in der Literatur. So beobachteten Sra et al. (59) eine spontane Reinitiierung des Vorhofflimmerns nach transvenöser atrialer Defibrillation im Sekundenbereich. Lau et al. (44) definierten die frühe Wiederkehr des Vorhofflimmerns in einem Zeitrahmen von < 2 Minuten, ebenfalls nach transvenöser atrialer Defibrillation. Da in den Auswertungen dieser Dissertation die meisten Vorhofflimmerepisoden in einem Zeitraum von < 1 Minute nach Spontankonversion in den Sinusrhythmus wiederkehrten, klassifizierten wir die frühe Reinitiierung mit einem erneuten Auftreten von Vorhofflimmern bis zu einer Minute nach Spontankonversion. Zusätzlich wurde die späte Reinitiierung durch einen Zeitrahmen von

1-5 Minuten nach Spontankonversion definiert, um die Reinitiierung von Vorhofflimmern, welche nicht in dem gewählten Zeitrahmen der frühen Reinitiierung lag, ebenfalls beschreibend darstellen zu können.

Weiterhin konnte durch die statistische Analyse der atrialen Zyklusintervalle bei Episoden mit und ohne frühe Reinitiierung eine weitergehende Untersuchung der Daten durchgeführt werden. So stellt sich die Frage, ob Vorhofflimmern selbst das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigt (AF begets AF). Fareh et al. (22) wiesen dabei auf eine durch elektrisches Remodeling bedingte Veränderung der effektiven atrialen Refraktärzeit hin, die eine wichtige Rolle in bezug auf die atriale Vulnerabilität spielt. Auch andere Autoren sehen Hinweise, daß nach Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus Veränderungen bezüglich der AERP und der Leitungsgeschwindigkeit stattfinden (20;21) sowie SVES mit verkürztem Kopplungsintervall in Zusammenhang mit der frühen Reinitiierung von Vorhofflimmern stehen könnten (60). Capucci et al. (11) stellen dabei einen Zusammenhang zwischen der funktionellen atrialen Refraktärzeit und der Länge atrialer Zyklusintervalle während Vorhofflimmerns her. Aufgrund dieser Überlegungen wurden von uns die Vorhofzyklusintervalle vor und während Vorhofflimmern sowie die Verkürzung auf den ersten Vorhofflimmer-Schlag bei Episoden mit gegenüber Episoden ohne frühe Reinitiierung untersucht. Ein direkter Rückschluß auf elektrophysiologische Veränderungen konnte mit dieser Methode natürlich nicht gezogen werden. Da aber bisher nach unserem Wissen keine Untersuchungen der Zyklusintervalle bei früher Reinitiierung in einem größeren Patientenkollektiv durchgeführt wurden, konnte mit dieser Analyse zum ersten Mal ein Unterschied der beiden Vergleichsgruppen demonstriert werden.

4.4 Klinisch bedeutsame Initiierungsmuster von Vorhofflimmern

Im folgenden sollen die gewonnenen Daten einem klinischen Induktionsmuster zugeordnet werden. Dabei werden mögliche Muster betreffend der zirkadianen Rhythmik von Vorhofflimmern, der Dauer der AF-Episoden sowie der einzelnen übergeordneten Triggerkategorien diskutiert.

4.4.1 Zirkadiane Verteilung

Eine zirkadiane Häufung kardiovaskulärer Ereignisse ist bekannt und wird auch bezüglich des paroxysmalen Vorhofflimmerns in der Literatur diskutiert (41;57;65). Da die das Vorhofflimmern potentiell beeinflussenden Systeme, wie z.B. das vegetative Nervensystem, auch einem zirkadianen Rhythmus unterworfen sind, wurden die von uns beobachteten Vorhofflimmerepisoden sowie die gefundenen Auslösemechanismen auf ein tageszeitliches Verteilungsmuster untersucht.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv fanden wir ein leicht gehäuftes Auftreten der Vorhofflimmer-Episoden (54 %) während des Tages (08.00-20.00 Uhr) sowie eine gleichmäßige Verteilung der Episoden über 24 Stunden, bei einer Unterteilung in 6x4 Stunden. Bei Betrachtung für jeden einzelnen Patienten ergab sich ein ähnliches Bild. Es fand sich nur ein Patient, der alle registrierten Episoden (n=25) in einem Zeitraum zwischen 08.00 Uhr und 20.00 Uhr aufwies. Bei 6 weiteren Patienten wurden zwar die Episoden ebenfalls nur während des Tages registriert, allerdings ist dies wahrscheinlich auf die geringe Fallzahl der pro Patient gespeicherten Episoden zurückzuführen (n = 3).

Das Auftreten von paroxysmalen Vorhofflimmern in der tageszeitlichen Verteilung wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Unseren Ergebnissen vergleichbar fanden Dalal et al. (16), daß 58 % des paroxysmalen Vorhofflimmerns tagsüber und 42 % in der Nacht aufgetreten waren. Clair et al. (12) konnten ebenfalls kein typisch zirkadianes Verteilungsmuster nachweisen. Andere Arbeiten demonstrierten einen Doppelpeak beim Auftreten von Vorhofflimmern (41;65), wobei sich jedoch der zeitliche Abschnitt dieser Peaks zwischen den Studien wieder voneinander unterscheidet. Einschränkungen der genannten Studien bestehen darin, daß sich die Angaben zum Teil auf anamnestiche Beschreibungen des Symptombeginns von Vorhofflimmern stützen (12) oder sich auf 24h-EKG's beziehen, in welchen eine Beurteilung der zirkadianen Rhythmik aufgrund der zeitlichen Limitierung der Holteraufzeichnungen erschwert ist (57).

Auch für die einzelnen übergeordneten Triggerkategorien konnte im Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied im tageszeitlichen Auftreten gefunden werden. Fioranelli et al. (23) untersuchten die zirkadiane Verteilung in bezug auf das vegetative Nervensystem und untergliederten das Patientenkollektiv in einen vagalen und adrenergen Typ. Dabei konnten sie ebenfalls keine spezifische zirkadiane Verteilung der adrenergen und vagalen Form feststellen. Huang et al. (35) kamen auch zu diesem

Ergebnis. Dennoch fand Coumel (13), daß der adrenerge Typ häufiger zur Tageszeit auftritt, der vagale Typ hingegen meist in den Nachtstunden, wobei er diese Beobachtung nicht an bestimmte Trigger koppelte. Auch wenn das Resultat von Coumel in bezug auf das Verständnis der Tagesrhythmik des vegetativen Nervensystems nahe liegen würde, kann in unserem Kollektiv diesbezüglich kein zirkadianer Schwerpunkt nachgewiesen werden.

Eine Angabe über das tageszeitliche Auftreten der atrialen Ektopie konnte in der Literatur nicht gefunden werden. Andresen et al. (4) waren es, die das Auftreten supraventrikulärer Extrasystolen an den adrenergen Vorhofflimmertyp koppelten. Eine zirkadiane Häufung wäre hier eher tagsüber anzunehmen. Nichtsdestotrotz fanden wir im Kollektiv keinen signifikanten Unterschied im zirkadianen Auftreten der atrialen Ektopie. Für einzelne Patienten existierten jedoch Verteilungsmuster. So hatten zwei Patienten mehr als 90 % ihrer Episoden, getriggert durch atriale Ektopie, während der Nacht. In diesen Fällen könnte die Ursache in der Einflußnahme des Parasympathikus auf die Refraktärzeit und die Leitungsgeschwindigkeit gesehen werden, die ein vermehrtes Auftreten von SVES erlauben.

Auch über die tageszeitliche Inzidenz der Reinitiierung von Vorhofflimmern konnten keine Angaben in der Literatur gefunden werden. In unserem Kollektiv gab es zwar ein vermehrtes Auftreten der frühen Reinitiierung am Tage, dies war jedoch auf das häufige Auftreten der Episoden mit früher Reinitiierung in den Vormittagsstunden bei einem Patienten zurückzuführen. So können auch wir für die unmittelbare Reinitiierung kein zirkadianes Verteilungsmuster angeben.

Die genannten Ergebnisse bezüglich der zirkadianen Verteilung von Vorhofflimmern decken sich weitestgehend mit den Resultaten anderer Studien. Ein nicht vorhandenes Verteilungsmuster könnte in unserem Fall aber auch auf die geringe Fallzahl zurückgeführt werden.

4.4.2 Dauer der Episoden

Auch die Untersuchung der AF-Episodendauer ist von klinischem Interesse, da diese einen Einfluß auf den Leidensdruck der Patienten ausübt. Zusammenhänge zwischen Auslösemechanismen und Dauer des Vorhofflimmerns sind bisher noch wenig untersucht.

In bezug auf die Gesamtdauer der Episoden fanden wir im Gesamtkollektiv ein Maximum im Sekundenbereich und ein Minimum im Tagebereich. Dabei konnten signifikant öfter kurz andauernde Episoden (Sekunden und Minuten) gespeichert werden. Bei 45 % unserer Patienten registrierten wir ausschließlich kurz andauernde Episoden (Sekunden und Minuten). Hnatkova et al. (32) zeigten eine der unseren Arbeit sehr ähnliche Verteilung. So stellten sie fest, daß 85 % der Vorhofflimmer-Episoden in ihrem Kollektiv nur Sekunden bis Minuten andauerten. Daß die Dauer der Vorhofflimmerepisoden keine zufällige Größe sein muß, demonstrierten unter anderem Fareh et al. (22), indem sie nachwiesen, daß die Episodendauer durch schnelles Pacing bei Hunden verlängert werden konnte. Dies begründeten sie mit einer nicht uniformen Veränderung der AERP bedingt durch die atriale Tachykardie, welche „eine wichtige Rolle in bezug auf die Dauer des induzierten Vorhofflimmerns spiele“ (22). Den Gedanken, die Dauer einer Episode mit potentiellen Triggern von Vorhofflimmern in Zusammenhang zu setzen, verfolgte auch Hnatkova (31). So konnte sie einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz unmittelbar vor langen Vorhofflimmer-Episoden nachweisen. Die Ursache dafür sah sie in einer gesteigerten sympathischen Aktivität, welche die Aufrechterhaltung von paroxysmalem Vorhofflimmern bedingt. Auch Sopher et al. (57) postulierten den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die Dauer der Vorhofflimmer-Episoden. In unserem Kollektiv konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen vagalen bzw. adrenergen Triggern und der Episodendauer nachgewiesen werden. Dies galt auch für die späte Reinitiierung. Im Gegensatz dazu war es möglich, einen Bezug zwischen der atrialen Ektopie sowie der frühen Reinitiierung und der Episodendauer herzustellen. Dabei ergab sich, daß sowohl die frühe Reinitiierung, als auch die atriale Ektopie bei unseren Patienten signifikant häufiger im Sekunden- und Minutenbereich registriert wurden. In der Literatur konnten bezüglich der atrialen Ektopie keine Vergleichswerte gefunden werden. Dieses Resultat weist somit erstmals auf einen Einfluß der atrialen Ektopie auf die Dauer konsekutiver Vorhofflimmer-Episoden hin. Bezüglich der frühen Reinitiierung von AF könnte die Ursache für die genannte Beobachtung in einer elektrophysiologischen Instabilität des Vorhofes nach unmittelbarer Reinitiierung gesehen werden. Diese könnte einen häufigen Wechsel zwischen Vorhofflimmern und Sinusrhythmus bedingen, wobei die Vorhofflimmer-Episoden nur kurz andauern.

Bei einer Gegenüberstellung der Episodendauer und der Tageszeit fanden wir, daß die kurz andauernden Episoden in den Vormittagsstunden (08.00-12.00 Uhr) signifikant häufiger

vorkamen als lang andauernde Episoden. Für die verbleibenden Tageszeiten ergab sich ein relativ gleichmäßiges Bild mit konstantem, jedoch nicht signifikantem Überwiegen der kurzen Episoden. Das Maximum der kurzen Episoden zwischen 08.00 und 12.00 Uhr in unserem Kollektiv könnte darauf zurückzuführen sein, daß zu dieser Zeit viele Episoden mit früher Reinitiierung von AF, welche häufig von kurzer Dauer waren, aufgetreten sind. Sopher und Hnatkova (31;57) kamen bei gleicher Fragestellung zu einem gegenteiligen Ergebnis. So fand Sopher bei einer Analyse von 296 Episoden aus 42 Holter-Aufzeichnungen, daß die nächtlichen Episoden kürzer waren, als die am Tag aufgetretenen. Auch Hnatkova untersuchte 177 Holter-Resultate und fand, daß die Episoden am Tag (08.00-20.00 Uhr) signifikant länger andauerten. Yamashita (65) und Andresen (4) fanden wiederum, daß die Episoden zwischen 08.00 Uhr und 14.00 Uhr signifikant kürzer waren, als zu den übrigen Zeiten. Die genannten Resultate müssen jedoch vor dem Hintergrund der Einschränkungen einer 24h-Holter-Aufzeichnung gesehen werden, welche nur die Registrierung für einen begrenzten Zeitraum zulassen. So räumt Hnatkova ein, daß ihre Daten mit Vorsicht interpretiert werden müssen, da die Holter den Patienten immer am Morgen angelegt wurden und ihr Ergebnis vor allem durch lang andauernde Episoden in einem Zeitraum zwischen 10.00 Uhr und 14.00 Uhr zustande kam. Insgesamt weisen die kontroversen Ergebnisse aber auch darauf hin, daß andere Faktoren in Verbindung mit dem tageszeitlichen Auftreten für die Länge der Episodendauer verantwortlich sein könnten.

4.4.3 Atriale Ektopie vor Vorhofflimmerbeginn

Schon vor Jahren wußte man, daß einzelne supraventrikuläre Extrasystolen für die Auslösung von Vorhofflimmern verantwortlich sind (39). Die vorliegende Studie zeigt, daß die übergeordnete Triggerkategorie atriale Ektopie, welche unterschiedliche Formen eines angehobenen SVES-Niveaus vor AF-Beginn umfaßt, mit 36 % als häufigster Induktionsmechanismus angetroffen werden konnte. Im folgenden werden einzelne Aspekte der vorzeitigen atrialen Erregung und ihre Einflußnahme auf das Vorhofflimmern näher beleuchtet.

4.4.3.1 Häufung atrialer Extrasystolen vor Vorhofflimmerbeginn

In dieser Arbeit konnte ein gehäuftes Auftreten supraventrikulärer Extrasystolen vor paroxysmalem Vorhofflimmern nachgewiesen werden. Dabei fanden wir überwiegend gehäuft vorangehende SVES (40 % der atrialen Ektopie) gefolgt vom zunehmenden Trend von SVES (34 %) und den atrialen Salven (19 %). Kurz lang gekoppelte Intervalle, die unten näher besprochen werden, wurden selten beobachtet. Zudem konnte in der letzten Minute vor Vorhofflimmerbeginn ein sprunghafter Anstieg der SVES nachgewiesen werden.

Murgatroyd et al. (30) sahen eine erhöhte Prävalenz von SVES als Prädiktor für das Auftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern an. Auch im Computermodell konnte eine Absenkung der Flimmerschwelle als Antwort auf eine vorzeitige Erregung gefunden werden (1). Hnatkova et al. (32) fanden - ähnlich unseren Ergebnissen - einen signifikanten Anstieg der SVES innerhalb der letzten zwei Minuten sowie ein Maximum unmittelbar vor Vorhofflimmerbeginn. Diesen Anstieg der zugrunde liegenden ektopen Aktivität begründeten sie mit der Überlegung, daß mehrere SVES unterschiedlicher Foci für die Auslösung von Vorhofflimmern verantwortlich sein könnten. Haissaguerre (29) konnte in seinem Patientenkollektiv demonstrieren, daß schnelle repetitive Entladungen ektopter Herde mit einer Frequenz von 340 pro Minute bei 40 Patienten als Trigger verantwortlich gemacht werden konnten. Singuläre SVES fand er bei nur 3 Patienten. Gleichzeitig wurden diese ektopen Salven fast ausschließlich in verschiedenen Foci der Pulmonalvenen lokalisiert. Haissaguerre machte dabei die repetitiven Entladungen für progressive pathologische Veränderungen im atrialen Substrat verantwortlich, welche zu einer Selbsterhaltung des Vorhofflimmerns führen, und postuliert die therapeutische Ablation dieser Foci. Nach durchgeführter Ablation hatten acht Monate später 62 % der Patienten keinen Rückfall. Supraventrikuläre Salven konnten in unserem Kollektiv allerdings nur mit einem Anteil von 19 % nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann eine Häufung der atrialen Extrasystolie auch aus unserer Sicht mit dem Auftreten von Vorhofflimmern in Zusammenhang gebracht werden. Dies könnte damit erklärt werden, daß bei einem erhöhten SVES-Niveau die Wahrscheinlichkeit einer kritischen Extrasystole, welche die atriale Vulnerabilität erhöht, größer ist. Die arrhythmogene Potenz einzelner SVES soll im folgenden näher diskutiert werden.

4.4.3.2 Kopplungsintervalle atrialer Extrasystolen

In unserer Studie konnte bei einem Vergleich der Kopplungsintervalle beliebig auftretender SVES und der Extrasystole unmittelbar vor Vorhofflimmerbeginn kein Unterschied nachgewiesen werden. Dennoch wird die arrhythmogene Potenz der jeweiligen supraventrikulären Extrasystolen in der Literatur kontrovers diskutiert. So konnten in verschiedenen Arbeiten Vorzeitigkeitsindizes erstellt werden, welche einen Unterschied „normaler“ SVES zu den SVES, die dem Vorhofflimmern unmittelbar vorausgehen, verdeutlichen. Haissaguerre (29) fand in seinem Kollektiv – vergleichbar unserem Ergebnis - keinen signifikanten Unterschied der genannten ektopen Ereignisse. Sowohl Büchner (9) als auch Killip (39) konnten hingegen eine signifikant früher einfallende SVES für die Induktion von Vorhofflimmern verantwortlich machen und dabei sogar bestimmte Verkürzungsränge angeben, in welchen Vorhofflimmern induziert oder nicht mehr induziert wurde. Dies erlaubte ihnen, die sogenannten kritischen Extrasystolen zu demaskieren. Unser Ergebnis legt nahe, daß bei gleichen Zyklusintervallen der jeweiligen SVES zusätzliche Faktoren, wie zum Beispiel das Auftreten von SVES in Kombination mit weiteren Triggern, für das plötzliche induzierende Moment der Extrasystolen verantwortlich gemacht werden könnten. Andere Einflüsse, wie zum Beispiel die frühe Reinitiierung von AF oder das vegetative Nervensystem, könnten durch ihre Wirkung auf die Leitungsgeschwindigkeit sowie auf die AERP die atriale Vulnerabilität erhöhen. Der Vorhof würde somit für die SVES sensibilisiert werden, welche dann einen Reentrymechanismus auslösen könnte. Beide Faktoren zusammen würden somit das Vorhofflimmern induzieren. Dies würde bedeuten, daß eine kritische Extrasystole nicht durch Kategorisierung in bestimmte Ränge festgelegt werden kann, da sich die Vulnerabilität des umgebenden Gewebes durch verschiedene Faktoren verändert und eine vorher ungefährliche SVES plötzlich zur kritischen SVES werden könnte. Auch die Lokalisation der SVES spielt bei dieser Überlegung eine Rolle. Spach et al. (58) zeigten, daß vorzeitige Impulse aus der Sinusknotenregion keinen Leitungsblock oder Reentry verursachten. Extrasystolen distal dieser Region hatten jedoch regelmäßig einen Leitungsblock oder Reentry zur Folge. Auch diese Resultate zeigen, daß eine einheitliche Klassifizierung „gefährlicher“ SVES mittels eines Vorzeitigkeitsindex allein nicht möglich ist.

4.4.3.3 Kurz-lang gekoppelte Intervalle

In unserer Studie wurden die kurz-lang gekoppelten Intervalle nur bei 3 % der 259 registrierten Trigger gefunden. Hnatkova (32) zeigte ebenfalls, daß die kurz-lang gekoppelten Intervalle vor Vorhofflimmerbeginn, von denen sie auf theoretischer Grundlage eine hohe Induktionspotenz in bezug auf das Vorhofflimmern annahm, eher die Ausnahme bildeten. Die Prophylaxe kompensatorischer Pausen durch atriale Stimulation würde in dieser Konsequenz nur bei wenigen Episoden mit kurz-lang gekoppelten Intervallen einen therapeutischen Erfolg aufweisen. Diese Überlegungen decken sich mit den Resultaten von Murgatroyd et al. (52), die zeigten, daß ein SM-Stimulationsalgorithmus, welcher speziell kompensatorische Pausen präventiv therapieren sollte, das Auftreten von Vorhofflimmern nicht günstig beeinflussen konnte.

Zusammenfassend weisen die genannten Resultate darauf hin, daß das Auftreten supraventrikulärer Extrasystolen eine große Rolle auf die Entstehung von Vorhofflimmern spielen könnte. Eine zu erwartende hohe ektopische atriale Aktivität, konnte in dieser Studie auch nachgewiesen werden.

4.4.4 Herzfrequenz vor Vorhofflimmerbeginn

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß die übergeordnete Triggerkategorie vegetatives Nervensystem mit einem Anteil von 25 % vor dem Auftreten von Vorhofflimmern registriert wurde. Dies war v.a. auf das häufigere Vorliegen des Triggers Bradykardie im Kollektiv zurückzuführen. Der vagale Anteil der übergeordneten Triggerkategorie vegetatives Nervensystem machte dabei 70 % aus, der adrenerge 30 %. Die mittlere Herzfrequenz aller Patienten war normofrequent und zeigte keine relevanten Schwankungen. Auch intraindividuell wurde bei Betrachtung der mittleren Herzfrequenz keine nennenswerte Frequenzveränderung beobachtet. Somit konnte keine Einteilung in dominierende Subgruppen mit bestimmten vegetativen Induktionsmustern getroffen werden.

In der Literatur sind sowohl der sympathische, als auch der parasympathische Einfluß des autonomen Nervensystems bekannt dafür, die atriale Refraktärperiode zu verkürzen (13;22;35;53). Weiterhin konnte nachgewiesen werden, daß ein vagaler Einfluß eine

Verzögerung der Leitungsgeschwindigkeit bedingt (13;35;53) und ein adrenerger Tonus die kardiale Vulnerabilität erhöht (22;35). Somit könnte durch die Prädominanz einer dieser Gegenspieler das Auftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern favorisiert werden. Coumel (13) hat demonstriert, daß klinische Subgruppen im Patientengut existieren, bei denen paroxysmales Vorhofflimmern durch einen hohen vagalen oder seltener durch einen hohen adrenergen Tonus induziert werden kann. Aber auch Mischtypen zwischen beiden Gruppen sind möglich. Dabei räumte er ein, daß nicht das autonome Nervensystem, sondern die Reaktion des Herzens pathologisch verändert sei. Huang et al. (35) konnten mittels der Herzfrequenzanalyse vor Vorhofflimmerbeginn eine sympathovagale Imbalance finden und anhand dieser verschiedene Untergruppen definieren, welche sich einem vorwiegend vagalen oder adrenergen Muster zuordnen ließen. Weiterhin stellte er fest, daß der adrenerge Typ eindeutig häufiger im Zusammenhang mit einer kardialen Grunderkrankung zu finden war. Eine mögliche Erklärung dafür, daß in der vorliegenden Arbeit die adrenergen Induktionsmechanismen etwas seltener vorkamen, da strukturelle Herzerkrankungen in unserem Kollektiv kaum anzutreffen waren. Fioranelli et al (23) fanden mittels Analyse der Herzfrequenzvariabilität – ähnlich unseren Resultaten - das gemischte Vorhandensein adrenerger und vagaler Induktionsmechanismen in den letzten 5 Minuten vor Arrhythmiebeginn, konnten jedoch keinen dominierenden Trigger definieren. Auch Hnatkova et al. (32) entdeckten zwar unterschiedliche Frequenzverläufe bei einzelnen Patienten, waren aber nicht in der Lage, ein bestimmtes Muster ausfindig zu machen. Hnatkova gibt dabei zu bedenken, daß die Ursache für die fehlende Eindeutigkeit darin gesehen werden könnte, daß sich der Einfluß des vegetativen Nervensystems erst über eine längere Periode als die von ihr gewählten 2 Minuten entfaltet. Diese Annahme konnte von Fioranelli (23), welcher die seine Analyse auf 60 Minuten vor Vorhofflimmerbeginn ausdehnte, widerlegt werden. Auch unsere Resultate zeigen, daß über einen Zeitraum von bis zu 5 Minuten vor Vorhofflimmerbeginn kein einheitliches Muster registriert werden konnte. Eine weitere Erklärung für das Fehlen eines reproduzierbaren Frequenzmusters könnte sein, daß vegetativ vermitteltes Vorhofflimmern ein seltenes Phänomen darstellt oder daß vegetative Veränderungen nicht immer durch Abweichungen der Herzfrequenz zu beobachten sind.

Letztendlich legen die gewonnenen Daten dieser Studie nahe, daß das vegetative Nervensystem trotz eines fehlenden Musters einen Einfluß auf die Entstehung des paroxysmalen Vorhofflimmerns ausübt. Dies geschieht vermutlich vorwiegend in

Kombination mit anderen arrhythmogenen Faktoren. Dabei wird durch vagale oder adrenerge Einflüsse möglicherweise ein begünstigendes Milieu geschaffen, in welchem andere Trigger als Auslöser fungieren können.

4.4.5 Reinitiierung des Vorhofflimmerns

In dieser Studie konnte gezeigt werden, daß die übergeordnete Triggerkategorie „unmittelbare Reinitiierung“ mit 29 % am zweit häufigsten vor paroxysmalen Vorhofflimmern registriert wurde. So fand sich bei 70 % dieser Triggerkategorie die frühe Reinitiierung, bei 30 % die späte Reinitiierung als potentieller Auslösemechanismus. Die späte Reinitiierung kam dabei fast ausschließlich in Kombination vor. Die frühe Reinitiierung von AF wurde nur geringfügig häufiger in Kombination wie als alleiniger Trigger aufgezeichnet. Weiterhin fand sich, daß die Zyklusintervalle während AF bei Episoden mit früher Reinitiierung signifikant kürzer waren, als bei Episoden ohne frühe Reinitiierung. Auch das Kopplungsintervall der SVES unmittelbar vor Vorhofflimmerbeginn war bei Episoden mit früher Reinitiierung signifikant kürzer, als bei Episoden ohne frühe Reinitiierung. Die Zyklusintervalle vor AF-Beginn unterschieden sich bei Episoden mit und ohne frühe Reinitiierung nicht signifikant voneinander. Nach unserem Wissen gibt es bisher keine Arbeit, die das Phänomen der Reinitiierung von Vorhofflimmern nach spontaner Konversion in den Sinusrhythmus in vivo näher untersucht hat.

Erste Beobachtungen der sofortigen Wiederkehr der Rhythmusstörung machten Büchner et al. (9) vor vielen Jahren. Dabei erlitten 39 % der Patienten ein Rezidiv des Vorhofflimmerns nach externer Kardioversion. Auch in aktuelleren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß nach transvenöser atrialer Kardioversion, je nach Studie, 20-30 % der kardiovertierten Patienten in einem Zeitraum von Sekunden bis wenigen Minuten ein Rezidiv erlitten (44;59;60). Die genannten Arbeiten machen zwar auf das Phänomen der Reinitiierung aufmerksam, stehen jedoch im Zusammenhang mit dem Ereignis der Kardioversion, welche durch ihre Einflußnahme auf die Refraktärzeiten das elektrophysiologische Substrat nachhaltig beeinträchtigen könnte.

Unsere Resultate weisen darauf hin, daß die unmittelbare Reinitiierung von Vorhofflimmern die atriale Vulnerabilität erhöhen und alleine oder in Kombination mit anderen Triggern das Auftreten von paroxysmalen Vorhofflimmern begünstigen könnte.

Eine wegweisende Arbeit zur Aufdeckung der elektrophysiologischen Hintergründe dieses Phänomens lieferte Duytschaever (20;21). Dazu untersuchte er im Ziegenmodell die atriale, effektive Refraktärperiode sowie die intraatriale Leitungsgeschwindigkeit während normalem Sinusrhythmus und nach Spontankonversion von fünf Minuten bzw. 24h andauerndem, elektrisch induziertem Vorhofflimmern. Er konnte zeigen, daß nach spontaner Termination von Vorhofflimmern sowohl die effektive Refraktärperiode verkürzt, als auch die intraatriale Leitungsgeschwindigkeit verzögert war. Dieser Effekt trat schon nach kurzen Vorhofflimmer-Episoden auf und verstärkte sich mit zeitlicher Zunahme der Dauer des Vorhofflimmerns. Duytschaever deutete dies als eine supervulnerable Periode nach spontaner Termination von Vorhofflimmern, welche unabhängig vom elektrischen Remodeling sei und bei wiederholter Induktion und Termination zunehme. Weiterhin registrierte er, daß sich diese Veränderungen innerhalb der ersten 60 Sekunden bereits zu zwei Drittel und innerhalb der nächsten vier Minuten nach Termination vollständig zurückgebildet hatten. Diese Entdeckungen Duytschaevers erklären mehrere Zusammenhänge: Zum einen bieten sie eine Erklärung für das frequente Auftreten des Reinitiierungsphänomens, insbesondere für das häufigere Vorkommen der Episoden mit früher Reinitiation von AF gegenüber den Episoden mit später Reinitiation, da der Vorhof sich innerhalb von 60 Sekunden bereits wieder zum Großteil stabilisiert hat und Episoden mit später Reinitiation somit seltener vorkommen. Zum anderen könnte darin eine Begründung gesehen werden, warum die späte Reinitiation von AF häufiger in Kombination vorliegt, als die frühe Reinitiation. Dies könnte durch eine Abnahme der atrialen Vulnerabilität erklärt werden, welche mit zunehmender Zeitdauer weitere Trigger zur Destabilisierung des sich stabilisierenden Vorhofes fordert. Einschränkend muß natürlich festgehalten werden, daß die von Duytschaever gemachten Beobachtungen am Ziegenmodell erfolgten und dies nicht für die Vorgänge am menschlichen Myokard gelten muß.

Weiterhin stellt sich die Frage, ob man mit der von uns durchgeführten Analyse der Zyklusintervalle vor und während AF eine Verbindung zu den von Duytschaever untersuchten, elektrophysiologischen Vorgängen herstellen kann. Capucci et al. (11) fanden in diesem Zusammenhang eine signifikant direkte Korrelation sowohl zwischen der funktionalen, als auch der effektiven atrialen Refraktärperiode und der Länge der Vorhofflimmerintervalle. Die Selbstterminierung von Vorhofflimmern korrelierte dabei mit einer Prolongation der TS-Intervalle, also einer Verlängerung der Refraktärperiode,

wohingegen das Fortbestehen der Arrhythmie über einen länger als fünf Minuten andauernden Zeitraum das Gegenteil bewirkte. Bezieht man diese Erkenntnis auf unsere Analyse, so würde das bedeuten, daß die Refraktärperiode bei Episoden mit früher Reinitiierung zu Beginn des Vorhofflimmerns kürzer ist als bei Episoden ohne frühe Reinitiierung. Somit läge bei den zuerst genannten eine erhöhte Vulnerabilität und Instabilität des Atriums zu Beginn des Vorhofflimmerns vor. Gleichzeitig müßte man nach Duytschaever aber auch eine Verkürzung der Refraktärperiode und somit der AA-Intervalle vor Vorhofflimmerbeginn annehmen, was wir leider nicht zeigen konnten. Dafür kann es zwei Gründe geben: Entweder gibt es wirklich keine Veränderung in den Zyklen vor Vorhofflimmerbeginn oder die Korrelation zwischen den Zyklusintervallen und der Refraktärperiode gilt nur während des Vorhofflimmerns. Capucci räumt außerdem ein, daß die genannte Korrelation labil ist. Dies zeigte er, indem er die Anzahl der gemittelten Intervalle verminderte und dadurch die verglichenen Komponenten weniger miteinander korrelierten.

Abschließend fanden wir noch ein signifikant kürzeres Kopplungsintervall bei den Extrasystolen, die der frühen Reinitiierung von AF vorangingen. Dieser Zusammenhang zwischen früher Reinitiierung und „kritisch“ vorzeitigen SVES könnte darauf hinweisen, daß der Vorhof in bezug auf die Induktion von Vorhofflimmern besonders auf Extrasystolen mit kürzeren Kopplungsintervallen anspricht. Vergleichswerte in der Literatur konnte diesbezüglich nicht gefunden werden.

Zusammenfassend birgt die Entdeckung der frühen Reinitiierung von Vorhofflimmern eine große prognostische Bedeutung, da diese nach Lau et al. (44) in Assoziation mit einer erhöhten Inzidenz von später Wiederkehr des Vorhofflimmerns steht. Auch hier ist wahrscheinlich das Zusammenwirken verschiedener Auslösemechanismen für das Auftreten von Vorhofflimmern verantwortlich.

4.5 Mechanismen der Initiierung von Vorhofflimmern

Zusammenfassend konnte kein einheitliches Muster für die Initiierung von paroxysmalen Vorhofflimmern gefunden werden. Dies gilt sowohl für das gesamte Patientenkollektiv wie auch für die Patienten im einzelnen. Statt führender einzelner Auslösemechanismen fanden sich in 45 % der Fälle Kombinationen einzelner Trigger vor Vorhofflimmerbeginn, allerdings ebenfalls ohne reproduzierbares Muster. Dennoch konnten die jeweiligen

Auslösemechanismen in übergeordnete Triggerkategorien zusammengefaßt werden, die sich auch in der Literatur wiederfinden. Zu nennen sind das gehäufte Auftreten der atrialen Ektopie, der Einfluß des vegetativen Nervensystems und die unmittelbare Reinitiierung von Vorhofflimmern. Letztgenannte wurde in unserem Kollektiv am zweit häufigsten als Auslösemechanismus gefunden, wobei von einer erhöhten atrialen Vulnerabilität bedingt durch die frühe Reinitiierung ausgegangen werden kann, welche das Auftreten von AF in Kombination mit anderen Triggern begünstigt.

Hnatkova (32) bemerkt, daß „die Abwesenheit eines einheitlichen Induktionsmusters zeigt, daß nichtelektrische Triggerfaktoren als Zusatz zu den elektrophysiologischen Veränderungen notwendig sind“. Eine Erkenntnis, welche die Grenzen der Suche nach elektrisch registrierbaren Triggern aufzeigt. In diesem Zusammenhang muß auch erwähnt werden, daß in unserem Kollektiv ein plötzlicher Vorhofflimmerbeginn, also kein registrierbarer Trigger, bei 15 % aller Episoden vorlag. Dabei bleibt die Frage offen, ob wirklich kein faßbarer Induktionsmechanismus zugrunde lag oder dieser von uns nur nicht registriert werden konnte.

Diese „Uneinheitlichkeit“ in der Initiierung des paroxysmalen Vorhofflimmerns zeigt, daß für die meisten Patienten gleichzeitig mehrere Trigger zur Initiierung von Vorhofflimmern notwendig sind und demonstriert die Komplexität der Thematik.

4.6 Konsequenzen für die Therapie

Die Untersuchung potentieller Trigger von Vorhofflimmern verfolgt das Ziel, eine Grundlage für neue Therapieverfahren zu schaffen und bisherige Behandlungsstrategien zu optimieren. Neue Ansätze finden sich in der präventiven Schrittmachertherapie. Ob dabei - auf die von uns gefundenen Auslösemechanismen angepaßte - präventive Stimulationsalgorithmen eingesetzt werden können, wird derzeit im weiteren Verlauf der AFT-Studie untersucht.

Diese Auslösemechanismen betreffend sind verschiedene Therapieansätze denkbar. So wurde bereits vor Jahren vermutet, daß die atriale Stimulation einen positiven Effekt auf die Unterdrückung von SVES ausüben könnte (7). Auch kurz-lang gekoppelte Intervalle könnten einer Therapie durch SM-Stimulation zugänglich sein, da kompensatorische Pausen nach einer SVES überbrückt werden. Es ist somit denkbar, durch die Algorithmen SVES-Suppression oder Post-SVES-Antwort - wie in der AFT-Studie angewandt - das

Auftreten von Vorhofflimmern zu reduzieren. Auch die Erkenntnis über eine mögliche Beteiligung des autonomen Nervensystems bei der Entstehung von paroxysmalem Vorhofflimmern ist für die präventive Schrittmachertherapie von außerordentlicher Bedeutung. Denn sowohl die Bradykardie wie auch plötzliche Frequenzabfälle stellen dafür einen geeigneten Angriffspunkt dar. Adrenerge Initiierungsmechanismen sind der präventiven SM-Stimulation eher unzugänglich. Der Schrittmachertherapie schwer zugänglich ist auch die unmittelbare Reinitiierung von Vorhofflimmern. Therapeutische Aspekte finden sich hier in der Prävention anderer Trigger, die das labile elektrophysiologische Substrat des Vorhofes negativ beeinflussen.

Der zu erhoffende Erfolg bei der Therapie des Vorhofflimmerns durch präventive SM-Algorithmen könnte nicht nur den Patienten eine Erleichterung verschaffen, sondern auch bei der Einschätzung der pathophysiologischen Relevanz einzelner Trigger nützlich sein. Ergebnisse der präventiven Schrittmachertherapie sind in Kürze zu erwarten.

5 Zusammenfassung

Das Vorhofflimmern stellt als die häufigste anhaltende Rhythmusstörungen überhaupt eine große Herausforderung in der Erforschung supraventrikulärer Arrhythmien dar. Eine hohe Morbidität sowie die steigende Inzidenz und Prävalenz im zunehmenden Alter verschaffen der Erkrankung eine besondere sozioökonomische Relevanz. Als pathophysiologisches Substrat wird heute das Vorhandensein mehrerer, kreisender Erregungsfronten in beiden Vorhöfen angesehen, welche durch eine langsame atriale Leitung sowie eine kurze atriale Refraktärzeit unterhalten werden. Unterschiedliche Triggermechanismen stehen dabei unter Verdacht, das elektrophysiologische Substrat ungünstig zu beeinflussen und Vorhofflimmern auszulösen. Bisher wurde ein gehäuftes Auftreten supraventrikulärer Extrasystolen, der Einfluß des autonomen Nervensystems sowie neuerdings die unmittelbare Reinitiierung von Vorhofflimmern nach Konversion in Sinusrhythmus in Zusammenhang mit dem Auftreten von Vorhofflimmern gebracht.

Im Rahmen der Atrial-Fibrillation-Therapy-Studie (AFT-Studie) wurden solche Triggermechanismen über einen Zeitraum von 2 Monaten bei Patienten mit medikamentös refraktärem, paroxysmalem Vorhofflimmern untersucht. Zu diesem Zweck wurde diesen Patienten ein DDD-Schrittmachersystem mit einer neuartigen diagnostischen Software (AF 1.0) implantiert. Diese ermöglicht die genaue Auswertung einzelner Onsetszenarien von AF durch die detaillierte Aufzeichnung der atrialen Zyklusintervalle innerhalb der letzten fünf Minuten vor Vorhofflimmerbeginn.

Ziel dieser Dissertation war es, folgende Fragestellungen zu beantworten: Welche Trigger wurden registriert und konnte dabei ein führendes Auslösemuster für AF im Kollektiv oder bei einzelnen Patienten gefunden werden? Konnte ein Muster bezüglich der zirkadianen Verteilung oder der AF-Episodendauer charakterisiert werden? Bestehen Unterschiede zwischen den atrialen Zyklusintervallen bei Episoden mit und ohne unmittelbar vorangegangener Konversion von Vorhofflimmern in Sinusrhythmus (frühe Reinitiierung von AF)?

Zur Beantwortung dieser Fragen standen 165 Episoden von 20 Patienten zur Verfügung. Dabei wurden 259 unterschiedliche Trigger gespeichert, welche in vier verschiedene Kategorien eingeteilt wurden. So stand das Auftreten von Vorhofflimmern zu 36 % mit dem gehäuftem Auftreten der atrialen Ektopie, zu 29 % mit der Reinitiierung von Vorhofflimmern, zu 25 % mit dem autonomen Nervensystem und zu 10 % mit keinem

erkennbaren Einfluß in Zusammenhang. Die am häufigsten registrierten einzelnen Trigger waren folgende: Episoden mit einer Reinitiierung von Vorhofflimmern innerhalb der ersten Minute nach Konversion in Sinusrhythmus (frühe Reinitiierung), gefolgt von der Bradykardie und gehäuft vorangehenden SVES. Die Trigger traten eher in Kombination als einzeln auf. Bei Betrachtung der zirkadianen Verteilung der AF-Episoden konnte im Kollektiv keine signifikante Häufung nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu fanden sich bezüglich der Episodendauer signifikant häufiger kurze Episoden, als lang andauernde. Bei einer Gegenüberstellung von Auslösemechanismen und Episodendauer fanden sich für die frühe Reinitiierung von AF und die atriale Ektopie signifikant öfter kurz andauernde Episoden, als lang andauernde. In einer weitergehenden Analyse wurden Episoden mit früher Reinitiierung den Episoden ohne frühe Reinitiierung gegenübergestellt. Dabei konnte gezeigt werden, daß Episoden mit früher Reinitiierung eine signifikant höhere Vorhofflimmerfrequenz sowie ein kürzeres Kopplungsintervall der ersten SVES vor AF aufwiesen. Die Zyklusintervalle vor Vorhofflimmerbeginn unterschieden sich hingegen bei Episoden mit und ohne frühe Reinitiierung nicht signifikant voneinander.

In Bewertung dieser Resultate können folgende Aussagen getroffen werden: Mit der verwendeten diagnostischen SM-Software konnten potentiell auslösende Ereignisse vor Vorhofflimmern erstmals über einen längeren Zeitraum näher untersucht werden. Dabei konnte für das Auftreten von Vorhofflimmern weder im Kollektiv, noch bei einzelnen Patienten, ein dominierender Auslösemechanismus oder ein bestimmtes Auslösemuster ausfindig gemacht werden. Vielmehr weisen die Daten darauf hin, daß die gefundenen Trigger in ihrem Zusammenwirken Einfluß auf die atriale Vulnerabilität nehmen und somit Vorhofflimmern auslösen. Hervorzuheben ist hier die frühe Reinitiierung von AF, welche der führende Trigger in unserem Kollektiv war und erstmals in dieser Form näher untersucht wurde.

Die gefundenen Auslösemechanismen sind Angriffspunkt einer präventiven Schrittmachertherapie bei Patienten mit medikamentös refraktärem Vorhofflimmern. Ziel derzeit verwendeter SM-Algorithmen ist es, potentielle Trigger zu registrieren und diese durch präventive Stimulation in ihrem Auftreten zu unterdrücken. Die Effizienz und Sicherheit dieser Therapieform wird derzeit im 2. Teil der AFT-Studie untersucht.

6 Verzeichnis der Abkürzungen

AERP:	Atriale effektive Refraktärperiode
AF:	Atrial Fibrillation (Vorhofflimmern)
BPM:	Beats per minute
DOR:	Detailed Onset Report
FFS:	Far Field Sensing
Holter:	24-h-EKG
PAF:	Paroxysmal Atrial Fibrillation
SM:	Schrittmacher
SR:	Sinusrhythmus
SVES:	Supraventrikuläre Extrasystole(n)
UGF:	Untere Grenzfrequenz
VHF:	Vorhofflimmern

7 Literaturverzeichnis

- (1) Abildskov JA, Lux RL. Effects of premature responses on vulnerability to fibrillation in a computer model. *J Electrocardiology* 1996; 29(3):213-21.
- (2) Allesie M, Bonke FIM, Schopmann FJG. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. The leading circle concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 1977; 41(1):9-18.
- (3) Alpert JS, Petersen P. Atrial Fibrillation: Natural history, complications and management. *Ann Rev Med* 1988; 39:41-52.
- (4) Andresen D, Brüggemann T. Heart rate variability preceding onset of atrial fibrillation. *J Cardiovascular Electrophysiology* 1998; 9(8):26-29.
- (5) Attuel P, Childers R, Coumel P. Failure in the rate adaption of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. *Int J Cardiol* 1982; 2(2):179-97.
- (6) 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 [see comments]. *Circulation* 1998; 98(10):946-952.
- (7) Bennett MA, Petersen P. The pattern of onset of a spontaneous cessation of atrial fibrillation in man. *Circulation* 1970; 41:981-88.
- (8) Berkhof MMJ, Snoek JP, Goethals MPN. Clinical relevance of histograms in the follow-up of DDDR pacemakers. In: Aubert AE, Ector H, Stroobrandt R, editors. *Cardiac pacing and electrophysiology*. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1984: 325-31.
- (9) Büchner M, Effert S. Bedingungen für die Entstehung von Vorhofflimmern. *Cardiologia* 1966; 49:154-55.
- (10) Camm AJ, Murgatroyd FD. The epidemiology of atrial fibrillation. In: Camm AJ, editor. *Atrial fibrillation for the clinician*. Armonk, NY: Futura publishing company, 1995: 10-25.
- (11) Capucci A, Biffi M, Magnani B. Dynamic electrophysiological behavior of human atria during paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 92(5):1193-1202.
- (12) Clair WK, Wilkinson WE, Mc Carthy EA. Spontaneous occurrence of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia in untreated patients. *Circulation* 1993; 87:1114-22.
- (13) Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *European Heart Journal* 1994; 15:9-16.

- (14) Coumel P. Autonomic Influence in atrial tachyarrhythmias. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1996; 7:999-1007.
- (15) Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB. The surgical treatment of atrial fibrillation. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:406-26.
- (16) Dalal P, Herweg B, Schweitzer P. Autonomic nervous system activity before onset of paroxysmal atrial fibrillation by power spectral analysis of heart rate. *J Am Coll Cardiol* 1994;457.
- (17) Danias G, Todd A, Caulfield A, Manning W. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *JACC* 1998; 33(3):588-92.
- (18) Daoud EG, Bogun F, Goyal R et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94(7):1600-6.
- (19) 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(1):250-5.
- (20) Duytschaever M, Danse P, Allessie M. The presence of a supervulnerable period immediately after conversion of atrial fibrillation. *PACE* 1999; 22:707-7.
- (21) Duytschaever M, Danse P, Allessie M. The window of inducibility of atrial fibrillation is determined by critical conduction block within Bachmann's bundle. *PACE* 1999; 22:880-80.
- (22) Fareh S, Villemaire C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 1998; 98(20):2202-9.
- (23) Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 1999; 22:743-49.
- (24) Franz MR, Karasik PL, Chavez M. Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(7):1785-92.
- (25) Fürberg CD, Manolio TA. Major electrocardiographic abnormalities in persons aged 65 years and older. The cardiovascular health study. *Am J Cardiol* 1992; 69(16):1329-35.
- (26) Gallagher MM, Camm AJ. Classification of atrial fibrillation. *PACE* 1997; 20:1603-5.
- (27) Garrey WE. Auricular fibrillation. *Physiol Rev* 1924; 4:215-50.
- (28) Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 1996; 94(11):2968-74.

- (29) Haissaguerre M, Jais P. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal of Medicine* 1998; 339:659-66.
- (30) Hnatkova K, Murgatroyd FD, Camm AJ. Atrial premature beats preceding episodes of paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 1997; 20:2003-8.
- (31) Hnatkova K, Waktare EP, Camm AJ, Malik M. A relationship between fluctuations in the heart rate and the duration of subsequent episodes of atrial fibrillation. *PACE* 1998; 21:181-85.
- (32) Hnatkova K, Waktare EP, Murgatroyd FD. Analysis of the cardiac rhythm preceding episodes of paroxysmal atrial fibrillation. *American Heart Journal* 1998; 135(6):1010-19.
- (33) Hobbs WJC, Todd D, Galloway M et al. Reversed atrial electrical remodeling following cardioversion of chronic atrial fibrillation in men. *Circulation* 1998; 98:-I-102.
- (34) Hoffmann E, Lewalter T, Ruiter J, Edvardsson N, Camm AJ. AFtherapy study phase I: Onset mechanisms. *PACE* 1999; 22:86.
- (35) Huang JL, Wen Z, Chen S. Changes of autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* 1998; 66:275-83.
- (36) Janko S, Dorwarth U, v.Bary C, Hoffmann E. Early recurrence of atrial fibrillation in pacemaker patients. *PACE* 1999; 22:174.
- (37) Kannel WB, Abbott RD. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. *N Engl J Med* 1982; 306:1018-22.
- (38) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82(8A):2N-9N.
- (39) Killip T, Gault JH. Mode of onset of atrial fibrillation in man. *Am Heart J* 1965; 70(2):172-79.
- (40) Kumagi K, Akimitsu S, Kawahira K. Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation. *Circulation* 1991; 84(4):1662-68.
- (41) Kupari M, Koskinen P, Leinonen H. Double-peaking circadian variation in the occurrence of sustained supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1990; 120(6):1364-9.
- (42) Lascault G, Barnay C, Cazeau S. Preliminary evaluation of a dual chamber pacemaker with bradycardia diagnostic functions. *PACE* 1995; 18:1628-36.
- (43) Lau CP, Tse HF. Electrical remodeling of chronic atrial fibrillation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24(12):982-3.

- (44) Lau CP, Tse HF, Ayers GM. Defibrillation-guided radiofrequency ablation of atrial fibrillation secondary to an atrial focus. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(5):1217-26.
- (45) Levine PA. Holter and pacemaker diagnostics. In: Aubert AE, Ector H, Stroobrandt R, editors. *Cardiac pacing and electrophysiology*. Netherlands: Kluwer Academic Publisher, 1984: 309-24.
- (46) Levy NL, Yang T, Wallik DW. Assessment of beat-by-beat control of heart rate by the autonomic nervous system: molecular biology techniques are necessary, but not sufficient. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1993; 4:183.
- (47) Lewis T. Nature of flutter and fibrillation of the auricle. *The Lancet* 1921;785-88.
- (48) Lévy S. Epidemiology and classification of atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1998; 9(8):78-82.
- (49) Limousin M, Geroux L, Nitzsche R, Ricci R. Value of autonomic processing and reliability of stored data in an implanted pacemaker: initial results in 59 patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20(12):2893-8.
- (50) Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58:59-70.
- (51) Murgatroyd FD, Camm AJ. The pathophysiology of atrial fibrillation. In: Camm AJ, editor. *Atrial Fibrillation for the Clinician*. New York: Futura Publishing Company, Inc., 1995: 1-10.
- (52) Murgatroyd FD, Nitzsche R, Slade AK. A new pacing algorithm for overdrive suppression of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17:1966-73.
- (53) Ngai-Sang L, Chu-Pak L. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 1998; 21:386-94.
- (54) Ravelli F, Allessie M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation* 1997; 96(5):1686-95.
- (55) Saksena S, Hill M, Krol B, Mehra R. Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dual-site right atrial pacing. *Electrophysiology* 1996; 25:687-94.
- (56) Sanders R, Martin R, Frumin H. Data storage and retrieval by implantable pacemakers for diagnostic purposes. *PACE* 1984; 7:1228-33.
- (57) Sopher M, Hnatkova K, Waktare EP, Murgatroyd FD, Camm AJ. Circadian variation in atrial fibrillation in patients with frequent paroxysms. *PACE* 1998; 21:2445-449.
- (58) Spach MS, Dolber PC, Heidlage JF. Interaction of inhomogeneities of repolarisation of anisotropic propagation in dog atria: A mechanism for both preventing and initiating reentry. *Circ Res* 1989; 65:1612-31.

- (59) Sra J, Biehl M, Blanck Z, Akhtar M. Spontaneous reinitiation of atrial fibrillation following transvenous atrial defibrillation. *Pacing Clin Electrophysiology* 1998; 21(5):1105-10.
- (60) Timmermans C, Rodriguez LM, Smeets JL, Wellens HJ. Immediate reinitiation of atrial fibrillation following internal atrial defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9(2):122-8.
- (61) Vincent A. Diamond II DDDR - Datenblatt. In: Vitatron, editor. Collection II - Schrittmacher. 1999: 137-38.
- (62) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Allessie M. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation* 1997; 96(10):3710-20.
- (63) Willems R. Atrial fibrillation / Atrial flutter. *Guidant CPI Research* 1997;1-21.
- (64) Wolf PA, Abbott RD. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; 147(9):1561-4.
- (65) Yamashita T, Murakawa Y, Sezaki K, Omata M. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96(5):1537-41.
- (66) Zimmermann M, Ademec R, Metzger J. Atrial vulnerability in patients with paroxysmal "lone" atrial fibrillation. *PACE* 1998; 21:1949-51.

8 Lebenslauf

Name:	Christian von Bary
Geburtsdatum:	05. März 1971
Geburtsort:	München
Wohnort:	Balanstraße 10 81669 München
Familienstand:	ledig
Vater:	Prof. Dr. med. Siegfried von Bary
Mutter:	Angelika von Bary
1977-1981	Besuch der Peselmüller Grundschule München-Pasing
1981-1986	Besuch des humanistischen Karlsgymnasiums
1986-1991	Besuch des Nymphenburger Gymnasiums Abschluß der allgemeinen Hochschulreife
1991-1992	Kursus der französischen Sprache und Studium der Philosophie an der Sorbonne/Paris.
1992-1993	Studium der Germanistik, Philosophie und Wirtschaftswissenschaften in Passau.
1993-1994	Hauptamtliche Beschäftigung im Rettungsdienst München.
1994-2000	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians- Universität in München.
09.1996	Physikum
08.1997	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04.2000	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
06.2001	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
06.1998-08.2001	Doktorand im Bereich Vorhofflimmern in der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Ellen Hoffmann, Med. Klinik I Klinikum Großhadern.
Seit 08.2001	Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Ellen Hoffmann, Med. Klinik I Klinikum Großhadern.

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Ellen Hoffmann für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe Elektrophysiologie und ihre Unterstützung bei der Durchführung und Ausarbeitung dieser Dissertation. Während meiner Zeit in der Forschungsgruppe hatte ich Gelegenheit, einen wertvollen Einblick in die klinische Kardiologie und in die Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen, insbesondere im Bereich der Elektrophysiologie, zu gewinnen.

Aufrichtigen Dank möchte ich auch an Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Steinbeck richten, der mir die wissenschaftliche Betätigung an der Medizinischen Klinik I ermöglichte.

Sehr herzlich möchte ich auch Herrn PD Dr. med. Christopher Reithmann für seinen wesentlichen Beitrag zur Fertigstellung dieser Dissertation danken.

Danken möchte ich auch Frau Dr. med. Sabine Janko für ihre Einarbeitung in die Elektrophysiologie und Ihre Unterstützung in der Ausarbeitung dieser Arbeit.

Dank auch meinen lieben Eltern Angelika von Bary und Siegfried von Bary für Ihre Unterstützung betreffend meines beruflichen Werdeganges.