

Aus der 1. Medizinischen Klinik, Klinikum Pasing
Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München
Chefarzt: Prof. Dr. R.Haberl

**Untersuchung zum Frequenzverhalten des chronischen
Vorhofflimmerns unter einer Therapie mit Magnesium-/
Kaliumhydrogenaspartat im Vergleich zu Verapamil im 24-Stunden-
Langzeit-EKG**

Eine prospektive multizentrische, doppel-blinde, double-dummy,
randomisierte, parallel-Gruppen kontrollierte Phase III Studie zur Beobachtung
der Effizienz und Verträglichkeit von Magnesium- und
Kaliumhydrogenaspartat im Vergleich zu Verapamil bei Patienten mit
chronischem Vorhofflimmern

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

vorgelegt von
Astrid Barbara Ilg
aus Passau

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. R. Haberl
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. H.Y.Sohn
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. G.Jilge
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	29.06.2006

Zur Erinnerung an meine Cousine
Dr. phil. Claudia Franziska Bruner
06.März 1959 – 18.Dezember 2004

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite	
1	EINLEITUNG	1
1.1	Definition und Klassifikation des Vorhofflimmerns	3
1.2	Epidemiologie, klinisches Erscheinungsbild und Prognose	5
1.3	Ätiologie und Pathophysiologie	7
1.4	Therapiestrategien	12
1.5	Erarbeitung der Fragestellung	15
1.5.1	Allgemeine Überlegungen	15
1.5.2	Rationale für die ausgewählte Studienmedikation	16
1.5.2.1	Magnesiumhydrogenaspartat/Kaliumhydrogenaspartat	16
1.5.2.2	Verapamil	22
1.5.3	Rationale für die Art der Effektivitätskontrolle	23
1.5.4	Zusammenfassende Überlegungen	24
2	METHODIK	25
2.1	Studiendesign	25
2.2	Zielsetzung	26
2.3	Evaluationsparameter	26
2.3.1	Primärer Endpunkt	26
2.3.2	Sekundäre Endpunkte	27
2.4	Patientenpopulation	28

2.4.1	Einschlusskriterien	30
2.4.2	Ausschlusskriterien	30
2.5	Medikation	32
2.5.1	Studienmedikation	32
2.5.2	Begleitmedikation	32
2.6	Studienprotokoll	34
2.6.1	Screening	34
2.6.2	Ablauf der Behandlungstage	34
2.6.3	Abschluss der Behandlung, Drop-out, Abbruch der Studie	35
2.7	Datenerhebung	36
2.7.1	Langzeit-EKG	36
2.7.2	Vitalparameter	40
2.7.3	EKG	40
2.7.4	Labor- und Urinanalyse	40
2.7.5	Belastungs-EKG	41
2.7.6	Unerwünschte Ereignisse	41
2.8	Datenmanagement und statistische Analyse	42
3	ERGEBNISSE	45
3.1	Patientenpopulation	45
3.2	Demographie und medizinische Vorgeschichte	47
3.2.1	Basisdaten Vorhofflimmern und primärer Endpunkt	48
3.2.2	Begleitmedikation und Medikamenten-Compliance	49
3.3	Methodische Analyse der 24-Stunden-EKG-Auswertung	49

3.4	Beantwortung der Fragestellung	51
3.4.1	Primärer Endpunkt und Studienziel	51
3.4.2	Sekundäre Endpunkte	53
3.4.2.1	Responderrate	53
3.4.2.2	Mittlere Herzfrequenz in 6-Stunden-Segmenten im 24-Stunden-EKG	53
3.4.2.3	Zeit mit einer Herzfrequenz von über 100 Schlägen pro Minute und Zeit mit einer Herzfrequenz von unter 50 Schlägen pro Minute	54
3.4.2.4	Zeit während der Wachperiode mit einer Reduktion der Herzfrequenz um mindestens 10 Schläge pro Minute	56
3.4.2.5	Konversion in Sinusrhythmus	56
3.4.2.6	Ergebnisse des Belastungs-EKGs	56
3.4.2.7	Ergebnisse der Auswertung des Ruhe-EKGs	57
3.4.2.8	Vitalzeichen	58
3.4.2.9	Laborparameter	59
3.4.3	Unerwünschte Wirkungen	60
4	DISKUSSION	64
5	ZUSAMMENFASSUNG	74
6	LITERATURVERZEICHNIS	76
7	LEBENS LAUF	92
8	DANKSAGUNG	93

1 EINLEITUNG

Vor 255 Jahren beschrieb der französische Arzt Jean Baptist de Senac erstmalig Vorhofflimmern. Er diagnostizierte die „palpitations rebelles et longues“ bei Patienten mit Mitralstenose (20, 32). Vor 100 Jahren gelang Willem Einthoven die erste elektrokardiographische Dokumentation der Rhythmusstörung (28, siehe Abb. 1).

Im 21. Jahrhundert wird nun von einer „Epidemie von Vorhofflimmern“ gesprochen (14, 42, 124). Wegen der demographischen Veränderungen der westlichen Gesellschaften ist eine deutliche Zunahme der Prävalenz von Vorhofflimmern zu erwarten, weshalb diese „alte“ Rhythmusstörung eine wachsende medizinische und ökonomische Herausforderung darstellt.

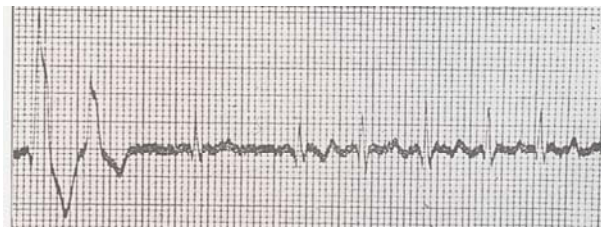


Abb. 1: Erste EKG-Dokumentation von Vorhofflimmern aus dem Jahre 1906 (28)

Schon der Erstbeschreiber des Vorhofflimmerns, Jean Bapiste de Senac, erkannte die ungünstigen hämodynamischen Auswirkungen der Rhythmusstörung. Er versuchte die „rebellischen Palpitationen“ mit Auszügen aus der Chinarinde zu zähmen (20) und legte damit den Grundstein für die medikamentöse Therapie von Vorhofflimmern (32, siehe Abb. 2).



Abb. 2: Cinchona succirubra (Chinarinde)



Jean-Baptiste de Senac, beides aus (80)

Lange war die Beseitigung der Rhythmusstörung mit Wiederherstellung und Erhalt von Sinusrhythmus das primäre Therapieziel. Nachdem mehrere Studien, wie AFFIRM, PIAF, STAF und RACE (142, 56, 10, 128) gezeigt haben, dass die Rhythmuskontrolle der Frequenzkontrolle weder quoad vitam noch ökonomisch (50) überlegen ist, rückt nun das Therapiekonzept „Frequenzkontrolle“ wieder in den Vordergrund.

Die etablierten Medikamente zur Frequenzkontrolle von Vorhofflimmern sind zwar gut untersucht (1, 4, 77, 76, 101), jedoch ergeben sich bei den überwiegend betagten Patienten mit multiplen Begleiterkrankungen (35, 91, 138, 39) und daraus resultierender Polypharmakotherapie nicht selten Limitationen. Es war deshalb unser Interesse, ein weiteres, interaktions- und nebenwirkungsarmes Medikament zur Frequenzkontrolle zu untersuchen. Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat ist eine Substanz von der oben genannte Eigenschaften – Frequenzkontrolle bei günstigem Interaktions- und Nebenwirkungsprofil - angenommen werden können (22, 44, 107). In der vorliegenden Arbeit wurde die Effektivität von Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat bei der Frequenzkontrolle des chronischen Vorhofflimmerns evaluiert. Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf der Art der Effektivitätskontrolle, die mittels einer differenzierten Analyse der Kammerfrequenz, erfasst in einem 24-Stunden-EKG, durchgeführt wurde.

Zuvor sollen die aktuellen Konzepte zum Verständnis und zur Therapie von Vorhofflimmern dargestellt werden.

1.1 Definition und Klassifikation von Vorhofflimmern

Definition:

Vorhofflimmern ist durch unkoordinierte elektrische Vorhofaktivität mit Verschlechterung der mechanischen Vorhoffunktion charakterisiert (1). Im Oberflächen-EKG ist die P-Welle durch schnelle Oszillationen oder Flimmerwellen von unterschiedlicher Form, Größe und zeitlichem Ablauf ersetzt (siehe Abb. 3).

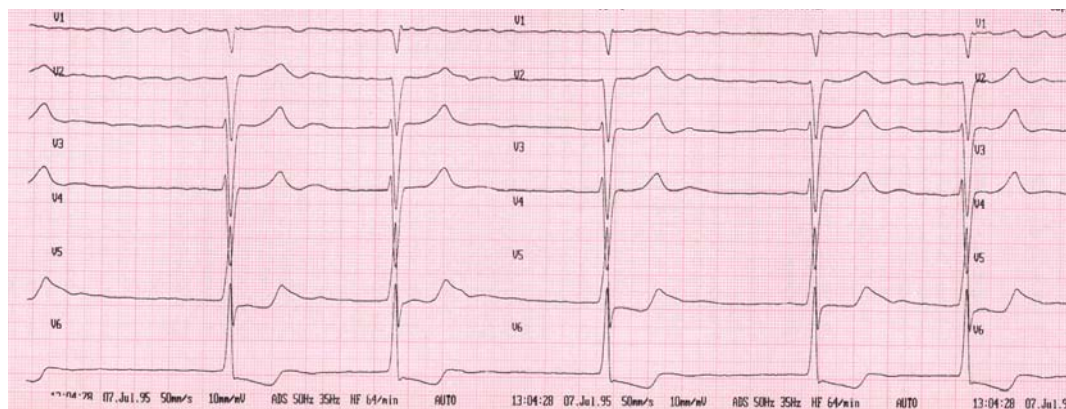


Abb. 3: Vorhofflimmern im Oberflächen-EKG

Die Ventrikelantwort ist unregelmäßig und unterschiedlich schnell. Sie ist von den elektrophysiologischen Eigenschaften des AV-Knotens, die unter anderem durch Sympathiko- bzw. Vagotonus beeinflusst werden (93), abhängig. Über Veränderungen der Leitungseigenschaften des AV-Knotens ist die Kammerfrequenz durch Medikamente steuerbar (1).

Fehlende mechanische Vorhoffunktion, Irregularität und tachy- bzw. bradykarde Ventrikelantwort sind Ursache für Symptomatik, Mortalität und Morbidität.

Klassifikation:

Bis vor wenigen Jahren waren zahlreiche Klassifikationen von Vorhofflimmern in Anwendung (79), die es schwierig machten, die unterschiedlichen Studien zu Vorhofflimmern zu vergleichen. Im Jahr 2001 veröffentlichten die führenden amerikanischen und europäischen kardiologischen Fachgesellschaften eine

einheitliche Klassifikation, die Symptomatik und Dauer des Vorhofflimmerns zur Grundlage hat (1). Folgender Algorithmus wird vorgeschlagen:

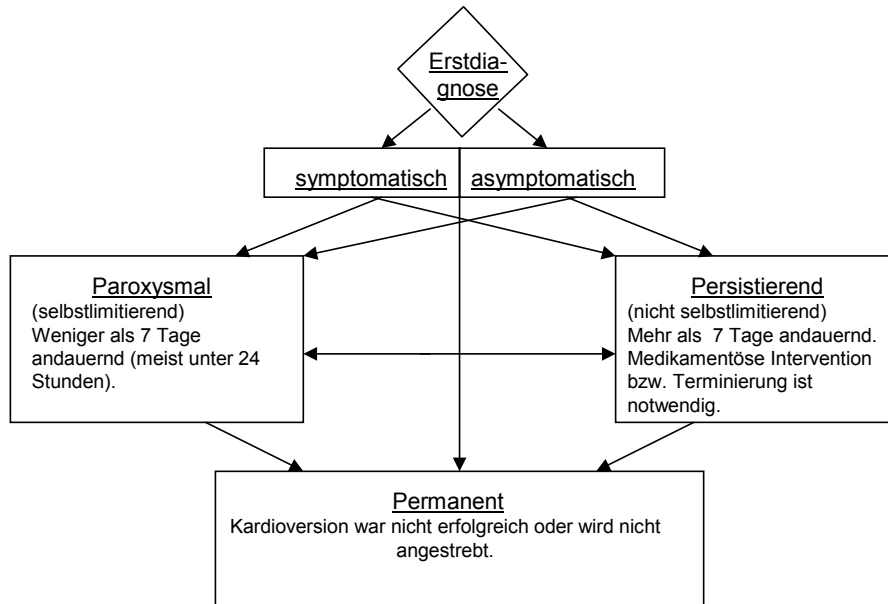


Abb. 4: Klassifikation des Vorhofflimmerns; modifiziert nach (1)

Klinisch wird außerdem zwischen primärem und sekundärem Vorhofflimmern unterschieden. Sekundäres Vorhofflimmern liegt vor, wenn eine vorübergehende und reversible Ursache, wie z.B. ein akuter Myokardinfarkt, der Rhythmusstörung zugrunde liegt.

Eine eigene Entität stellt das sogenannte „lone atrial fibrillation“ dar. Dieses Krankheitsbild ist klinisch und histologisch unscharf definiert. Es handelt sich hier um Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen klinisch oder echokardiographisch keine Herz-/Lungenerkrankung fassbar ist und kein arterieller Hypertonus vorliegt (1). Die Prognose bezüglich Morbidität und Mortalität ist bei Patienten mit lone atrial fibrillation günstig (1, 40, 89).

1.2 Epidemiologie, klinisches Erscheinungsbild und Prognose

Epidemiologie:

Vorhofflimmern ist die in der klinischen Praxis am häufigsten anzutreffende anhaltende Herzrhythmusstörung. Es wird angenommen, dass 2,3 Millionen US-Amerikaner und etwa 600 000 Bundesbürger unter Vorhofflimmern leiden (1, 42, 124). Die Prävalenz von Vorhofflimmern liegt bei 0,4 % in der Gesamtbevölkerung mit einer deutlichen Zunahme im Alter (siehe Abb. 5). Die hohe Prävalenz von Vorhofflimmern in der betagten Bevölkerung und das kontinuierliche Anwachsen dieser Altersgruppe in den westlichen Gesellschaften lassen, wie eingangs bereits erwähnt, eine deutliche Zunahme der Gesamtprävalenz von Vorhofflimmern in der Zukunft erwarten (42, 124).

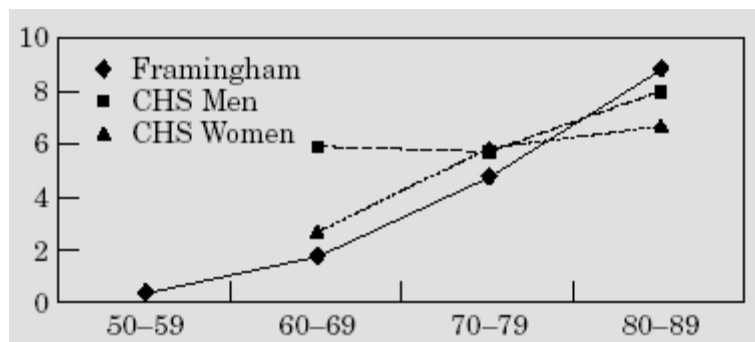


Abb. 5: Prävalenz von Vorhofflimmern in zwei amerikanischen, epidemiologischen Studien: Framingham Heart Study, CHS: Cardiovascular Health Study; x: Altersgruppe, y: Prävalenz in 100; aus (1)

Klinisches Erscheinungsbild:

Hämodynamische Funktion und klinische Symptomatik werden bei Vorhofflimmern im wesentlichen von drei Faktoren ungünstig beeinflusst: Verlust der synchronen Vorhofaktion, unregelmäßige Ventrikelantwort und vor allem inadäquate Herzfrequenz (1).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die klinische Präsentation, ihre Häufigkeit und den zugrundeliegenden Mechanismus:

Klinisches Symptom	Pathomechanismus
Palpitationen (78%)	(Tachy-)arrhythmie
Thoraxschmerz (29%)	Kardiale Ischämie bei TAA
Dyspnoe (68%)	Linksherzdekompensation z.B. bei Tachyarrhythmie, TAA-induced CMP
Leistungsminderung (69%)	Verminderter CO bei fehlender Vorhofkontraktion, TAA, TAA-induced CMP
Schwindel (33%)	Pausen bei Rhythmuswechsel, Bradyarrhythmie, verminderter CO, cerebrale Ischämie
Synkope (14%)	Bradyarrhythmie, Pausen bei Rhythmuswechsel, AV-Block, TAA bei LOT-Obstruktion, akzessorische Bahn, cerebrale Ischämie
Polyurie (selten)	Ausschüttung von atrialem natriuretischem Peptid

Tabelle 1: Symptome bei Vorhofflimmern und deren Pathomechanismus; TAA: Tachyarrhythmie, CMP: Cardiomyopathie, CO: cardiac output, LOT: left ventricular outflow tract, (Angaben der prozentualen Verteilung nach (70))

Besondere Erwähnung verdient die sogenannte „tachycardia induced cardiomyopathy“. Dabei entwickelt sich im Rahmen einer persistierenden Tachyarrhythmie eine dilatative Kardiomyopathie, die sich nach Frequenznormalisierung wieder vollständig zurückbilden kann (46).

Prognose:

Die Prognose bezüglich der Morbidität des Patienten mit Vorhofflimmern ist vor allem durch das bis zu siebenfach erhöhte Schlaganfallrisiko bestimmt. Die Rate von ischämischen cerebralen Insulten beträgt bei Patienten mit nicht-rheumatischem Vorhofflimmern etwa 5 % pro Jahr. Bezieht man in die Risikoabschätzung transiente ischämische Attacken und sogenannte „silent strokes“ mit ein, so übersteigt die Rate 7% pro Jahr (35, 74, 94, 138, Abb. 6).

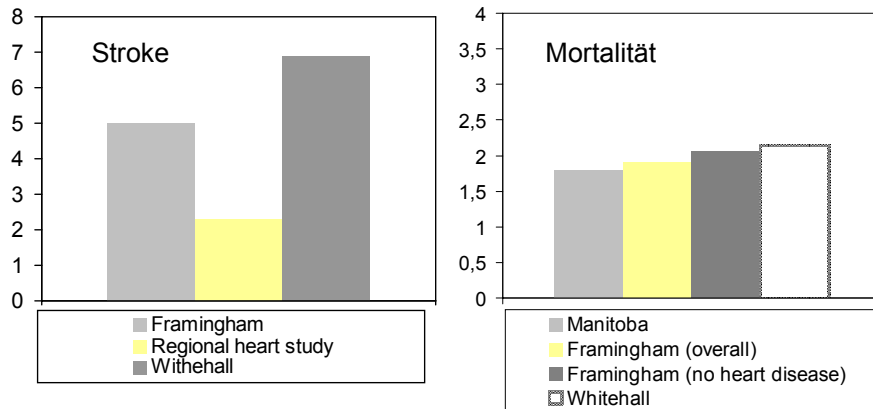


Abb. 6: Relatives Risiko für Schlaganfall und Mortalität bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern: Daten aus drei großen epidemiologischen Studien; nach (1)

Die Mortalitätsrate bei Patienten mit Vorhofflimmern ist im Vergleich zur Normalbevölkerung nahezu auf das Doppelte erhöht (1, 74, siehe auch Abb. 6). Die Mortalitätsrate ist eng mit der zugrunde liegenden kardialen Grunderkrankung verknüpft, die ihrerseits durch das Vorhofflimmern selbst negativ beeinflusst wird (25, 74). Kardiale Morbidität und Hospitalisationsrate können wesentlich durch die Kontrolle der Kammerfrequenz beeinflusst werden (25).

Die Prognose bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Wiedererlangens von Sinusrhythmus (unabhängig ob spontan oder durch therapeutische Intervention) bzw. die Frequenz des Wiederauftretens von Vorhofflimmern bei der paroxysmalen Form wird durch zwei Faktoren entscheidend beeinflusst: Die Vorhofgröße und die Dauer des Vorhofflimmerns (3, 122).

1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Trotz einer Vielzahl epidemiologischer, klinischer und experimenteller Daten (1, 3, 42, 85) ist das Verständnis der Pathophysiologie von Vorhofflimmern derzeit noch lückenhaft.

Alessi et al. (3) beschreiben eine Reihe prädisponierender Faktoren mit denen Vorhofflimmern assoziiert ist, die jedoch für sich allein die Rhythmusstörung nicht auslösen können (siehe Tabelle 2):

Epidemiologische Indikatoren und klinische Szenarien	
Fortgeschrittenes Alter	Ischämische Herzerkrankung/Myokardinfarkt
Männliches Geschlecht	Klappenfehler/ Angeborene Herzfehler
Herzinsuffizienz	Perikarditis
LV-Hypertrophie	Rheumatische Herzerkrankung
Art. Hypertonus	Vorhofdilatation
Supraventrikuläre Tachyarrhythmie	Sick-sinus Syndrom
Rauchen/Lungenerkrankungen	Autonome Dysfunktion
Diabetes mellitus	Hyperthyreose
Diuretikamedikation	Alkoholintoxikation
Herz-/Lungenchirurgie	Cerebrale Ischämie

Tabelle 2: Prädisponierende Faktoren für Vorhofflimmern; LV: linker Ventrikel; nach (3)

Neuere Studien der Arbeitsgruppe um Gersh et al. (42) untersuchen vielversprechende weitere Risikofaktoren wie Inflammation, metabolisches Syndrom, Schlafapnoe, diastolische Dysfunktion und atriale Compliance-Verminderung, denen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von Vorhofflimmern zugeschrieben wird (siehe auch Abb. 7).

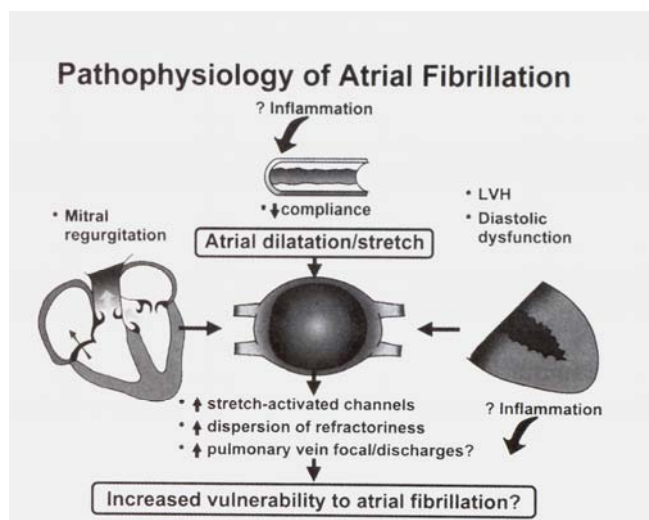


Abb. 7: Hypothetisches Konstrukt zur Pathophysiologie von Vorhofflimmern; unklar ist die Gewichtung der einzelnen Risikofaktoren; aus (42)

Einer der am besten untersuchten prädisponierenden Faktoren ist die Vorhofgröße (24, 89, 122). Das Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge ist dadurch erschwert, dass der vergrößerte Vorhof sowohl Ursache als auch Folge des Vorhofflimmerns sein kann (122).

Dies gilt auch für die histologischen Veränderungen der Vorhofmuskulatur. Es konnte bisher lediglich eine Akzentuierung und Vorzeitigkeit der alterungstypischen Veränderungen des Vorhofgewebes gefunden werden, die nicht pathognomonisch für Vorhofflimmern sind und ihrerseits auch durch die Vorhofdehnung bedingt sein können (57, 89).

Sehr viel klarere Vorstellungen bestehen bezüglich der elektrophysiologischen Veränderungen und Vorgänge bei Vorhofflimmern.

Allgemein akzeptiert ist das Konzept von „Initiierung und Aufrechterhaltung“ von Vorhofflimmern und das Konzept des „elektrischen remodelling“ (1, 3, 85, 136).

Initiiert wird Vorhofflimmern durch einen Trigger (z.B. eine atriale Extrasystole) der wiederum durch eine Vielzahl von Faktoren, wie z.B. sympathische und parasympathische Stimuli, Bradykardie, Vorhofdehnung usw., begünstigt wird. In neuerer Zeit wurde der Ausgangspunkt der Triggerung im Bereich der Pulmonalvenen bzw. der Einmündung der Vena cava lokalisiert (52).

Diese Trigger können unter bestimmten Bedingungen anhaltendes Vorhofflimmern auslösen. Solche Bedingungen sind: Langsame Leitungsgeschwindigkeit, kurze Refraktärzeit der Vorhofmyozyten, räumlich unterschiedliche Leitungseigenschaften (spatial heterogeneity, (85)) und anatomische Hindernisse wie z.B. Fibroseareale (85, 89).

Je länger Vorhofflimmern besteht, desto mehr verkürzt sich die Refraktärzeit der Vorhofmyozyten. Da die verkürzte Refraktärzeit eine der Bedingungen für anhaltendes Vorhofflimmern ist, begünstigt Vorhofflimmern sein weiteres Fortbestehen („atrial fibrillation begets atrial fibrillation“, (136)).

Dieses „elektrische Remodelling“ lässt sich auch auf der Ebene von Ionenströmen beschreiben. Stress und Dehnung führen zu spezifischen Reaktionen an den Vorhofmyozyten: Sogenannte „stretch-activated-channels“

werden geöffnet, es kommt zu einer Modifizierung weiterer Ionenkanäle, von Rezeptoren und Enzymen (siehe Abb. 8). Die komplexen Veränderungen der Ionenströme, allen voran des Calciumeinstroms $I_{Ca,L}$ mit der Folge einer intrazellulären Calciumionen-Überladung, führen zu einer Abnahme der Dauer und einer Absenkung des Plateaus des Aktionspotentials und einer Abnahme des Ruhepotentials (3) und damit wiederum zur Verkürzung der Refraktärzeit.

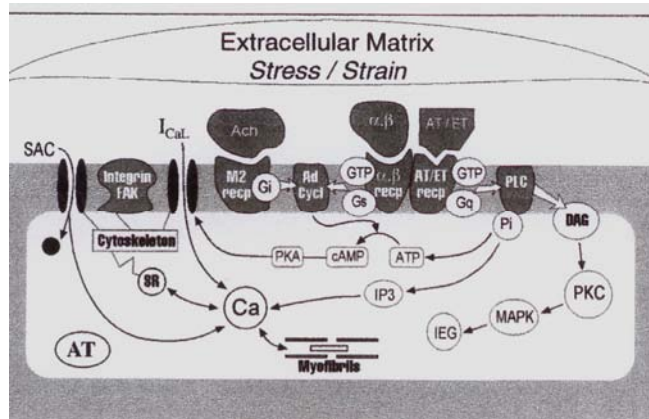


Abb. 8: Darstellung der komplexen Veränderungen von Ionenkanälen, Rezeptoren und Enzymen bei Vorhofflimmern, aus (3)

Obwohl Veränderungen der atrialen Genaktivität bei permanentem Vorhofflimmern nachgewiesen werden konnten (6) und Genloci bei autosomal dominant vererbtem Vorhofflimmern identifiziert sind (12), ist das Wissen über die genetischen Veränderungen und deren Wertigkeit noch begrenzt. Eine genauere Kenntnis der genetischen Veränderungen wird jedoch eventuell die Lücken im pathophysiologischen Verständnis schließen können (siehe Abb. 9, (42)).

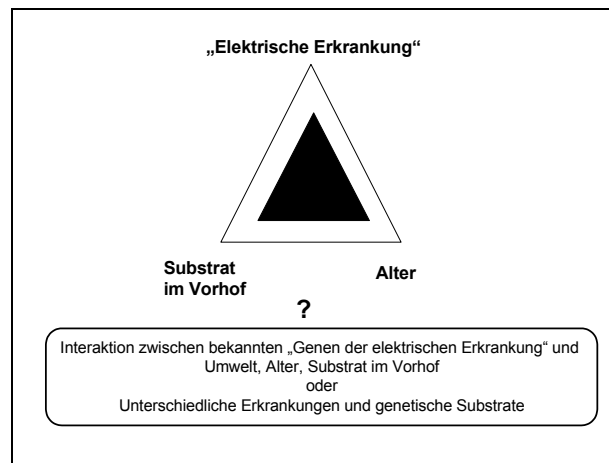


Abb. 9: Lücken im Verständnis der Pathophysiologie, nach (42)

Frequenzregulation:

Bei Vorhofflimmern treffen Erregungsimpulse z.T. mit einer Frequenz von über 300/Minute vorwiegend über zwei Bahnen - posterior entlang der crista terminalis und anterior über das interatriale Septum - auf den AV-Knoten. Bei einem intakten HIS-Purkinje-System und der Abwesenheit akzessorischer Bahnen limitiert der AV-Knoten durch seine speziellen Leitungseigenschaften die Überleitung der schnellen Vorhoffrequenzen auf den Ventrikel (96).

Diese Filterfunktion des AV-Knotens und damit die Ventrikelfrequenz hängen im Wesentlichen von vier Determinanten, die auch Angriffspunkt der medikamentösen Therapie sind, ab: Dem zeitlichen Ablauf der anterior-septalen und posterioren Erregung im Vorhof (84), der Refraktärzeit des AV-Knotens, der autonomen Stimulation (92, 126) und der sogenannten „verborgenen Leitung“ (93, 78).

Die sogenannte „verborgene Leitung“ lässt schnelle Impulse durch einen Teil des AV-Knotens passieren, ohne den Ventrikel zu erreichen. Dadurch wird die Synchronizität der AV-nodalen Refraktärzeit verändert und nachfolgende atriale Impulse werden verlangsamt auf den Ventrikel übergeleitet oder gar blockiert (86). Durch die Beeinflussung der AV-nodalen Refraktärzeit ist auch die Tatsache zu erklären, dass die ventrikuläre Antwort bei langsamen atrialen Flimmerfrequenzen höherfrequent ist als bei schnellen (1).

Unmittelbar nach Beginn des Vorhofflimmerns leitet der AV-Knoten besonders schnell über (89). Im weiteren Verlauf zeigen Patienten mit chronischem Vorhofflimmern ein breites Kammerfrequenzspektrum, das von den oben genannten Faktoren beeinflusst wird (84). Die Reaktion auf z.B. autonome Stimuli ist inter- und intraindividuell sehr unterschiedlich, d.h. es treten unter Umständen große und wenig kalkulierbare Schwankungen der Herzfrequenz im Tagesverlauf, v.a. aber auch unter Belastung, auf.

1.4 Therapiestrategien

Therapieziele bei der Behandlung von Vorhofflimmern sind Verringerung der Mortalität, der Morbidität, der Symptomatik und Verbesserung der Lebensqualität (56, 67, 70). Die lange vorherrschende Vorstellung, dass diese Ziele am Besten durch die Wiederherstellung von Sinusrhythmus erreicht werden, konnten die bereits oben erwähnten Studien AFFIRM, PIAF, STAF und RACE nicht bestätigen (10, 56, 128, 142).

Zwei Jahre nach Kardioversion ist bei weniger als der Hälfte der Patienten Sinusrhythmus erhalten (142). Asymptomatische Phasen von Vorhofflimmern, sogenanntes „stilles Vorhofflimmern“ sind häufig (106).

Eine Kardioversion ist, der aktuellen Datenlage entsprechend, bestimmten Patientensubgruppen vorbehalten. Die genaue Definition dieser Subgruppen kann derzeit noch nicht gegeben werden, da weitere Analysen durch die AFFIRM und RACE Study Groups nur z.T. abgeschlossen sind (67, 49). Bei älteren Patienten (>65 Jahre) mit milder Symptomatik, also dem Grossteil der Patienten mit Vorhofflimmern, spricht die Datenlage jedoch für eine Frequenzkontrolle und gegen eine Kardioversion (1, 10, 56, 128, 142).

Unter erfolgreicher Frequenzkontrolle versteht man, gemäß den aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie, eine Herzfrequenz von 60 bis 80 Schlägen pro Minute in Ruhe bzw. 90 bis 115 Schlägen unter moderater Belastung (1).

Der pharmakologische Ansatzpunkt zur Kontrolle der Herzfrequenz bei Vorhofflimmern ist, wie oben ausgeführt, eine Leitungsverzögerung im AV-Knoten. Bei der Frequenzkontrolle des Vorhofflimmerns spielen vor allem vier Substanzgruppen eine Rolle: Herzglykoside, Betarezeptoren-Blocker, Calciumantagonisten vom Non-Dihydropyridintyp (109, 116) und bei Versagen dieser Medikamente, Amiodarone (1, 40).

Im Folgenden sollen die Substanzgruppen, ihre Wirkungsweise und ihre Limitationen skizziert werden.

Digitalis:

Herzglykoside hemmen die Na-K-ATPase. Die Refraktärzeit im Vorhof- und Ventrikelmyokard wird, im Gegensatz zu der im AV-Knoten, verkürzt.

Digitalispräparate haben daher keinen Effekt auf die Konversionsrate in Sinusrhythmus (15). Die Substanzgruppe hat eine geringe therapeutische Breite. Die Dauer bis zum Wirkeintritt ist – auch nach intravenöser Darreichung - lang (mindestens 60 Minuten, peak nach sechs Stunden). Der Hauptvorteil der Herzglykoside liegt darin, dass sie, im Gegensatz zu β -Blockern und Calciumantagonisten, positiv inotrop wirken und auch bei herzinsuffizienten Patienten in ihrer vollen Dosierung zur Anwendung kommen können. Die Herzfrequenz wird in Ruhe gut, unter Belastung häufig jedoch nicht ausreichend kontrolliert (83, 109, 77).

Betarezeptoren-Blocker:

Die leitungsverzögernde Wirkung von β -Blockern am AV-Knoten entsteht durch die Blockade der β_1 -Rezeptoren. Dies führt zu einer Öffnung des $I_{Ca,L}$ -Ionenkanals an der Zellmembran. Eine neue Studie hat gezeigt, dass β -Blocker die Herzfrequenz bei Vorhofflimmern sowohl in Ruhe als auch unter Belastung am effektivsten senken (90). β -Blocker sind negativ inotrop und müssen bei linksventrikulärer Dysfunktion titriert werden.

Calciumantagonisten:

Auf die genaue Wirkung der Calciumantagonisten bei der Frequenzkontrolle von Vorhofflimmern wird bei der Vorstellung der Studienmedikation eingegangen. Zur Frequenzkontrolle von Vorhofflimmern finden Calciumantagonisten vom Non-Dihydropyridintyp Anwendung. Obwohl die Herzfrequenz durch β -Blockade effektiver gesenkt wird, zeigen Studienergebnisse eine bessere subjektive Belastbarkeit der Patienten unter Calciumantagonisten (83). Es gibt Hinweise, dass Calciumantagonisten, wenn bereits in der Frühphase von Vorhofflimmern angewendet, dem elektrischen Remodelling vorbeugen können (3, 123).

Amiodarone:

Dieses Klasse-III-Antiarrhythmikum führt über eine Verminderung des Kalium-Ausstroms zu einer Zunahme der Repolarisationsdauer. Amiodarone ist ein sicheres Antiarrhythmikum bzgl. proarrhythmischer Nebenwirkungen und kann auch bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion angewendet werden. Zahlreiche extrakardiale Nebenwirkungen limitieren die Anwendung. Amiodarone kommt zur Frequenzkontrolle des Vorhofflimmerns vor allem in der Akutphase bei kritisch kranken Patienten zum Einsatz und spielt in der Dauertherapie nur bei Versagen aller anderen Substanzen eine Rolle (1).

Häufig sind Kombinationen der oben genannten Medikamente notwendig, um die Herzfrequenz suffizient zu senken (1, 40). Die häufigste Kombination sind β -Blocker und Herzglykoside (31, 116). Eine Kombination von Betarezeptoren-Blocker und Calciumantagonist ist wegen der potenzierten negativ dromotropen Wirkung kontraindiziert (34, 89).

Die rhythmuserhaltende Pharmakotherapie nach Kardioversion, interventionelle Therapieoptionen wie Katheterablation von Foci bzw. AV-Knotenmodulation, AV-Knoten-Ablation mit Schrittmacher-Versorgung, implantierbare atriale Defibrillatoren und operative Verfahren sollen in diesem Zusammenhang nicht weiter ausgeführt werden.

1.5 Erarbeitung der Fragestellung

1.5.1 Allgemeine Überlegungen

Elektrolytpräparate, allen voran Magnesium-/Kaliumpräparate, sind bei der Behandlung von Patienten mit Herzrhythmusstörungen in der klinischen Praxis und als Eigenmedikation in breiter Anwendung (9). Die Indikationen für die unterschiedlichen Arten von Herzrhythmusstörungen sind jedoch nicht einzeln überprüft.

Bei der Behandlung von Torsade-de-pointes-Tachykardien, einer polymorphen Arrhythmie auf ventrikulärer Ebene, hat Magnesium einen klinisch gesicherten Stellenwert (siehe Abb. 10, (82, 125, 145)).

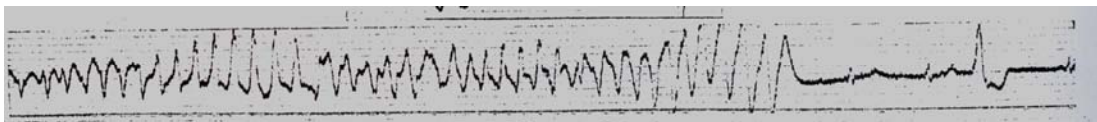


Abb. 10: Dokumentation der Beendigung einer Torsade-de-pointe Tachykardie mittels intrakardial verabreichtem Magnesium; aus (145): L. Zwillinger: Über die Magnesiumwirkung am Herzen, 1935

Es leitet sich daraus die Überlegung ab, ob Magnesium ebenso auf polymorphe atriale Tachykardien wie Vorhofflimmern Einfluss hat (9). Experimentelle (7, 22, 23, 27, 59 - 61, 69, 75, 107, 130) und klinisch interventionelle (5, 8, 11, 13, 19, 47, 63, 71, 87, 120) Studien haben das antiarrhythmische und leitungsverzögernde Potential von Magnesium bei Vorhofflimmern nachweisen können.

In den bisherigen Studien wurde vor allem die Akutwirkung von intravenös appliziertem Magnesium geprüft. Damit die Substanz bei der Frequenzkontrolle des permanenten bzw. persistierenden Vorhofflimmerns anwendbar ist, muss die Wirksamkeit der oralen Darreichungsform nachgewiesen werden. Darüber hinaus ist eine effektive Frequenzkontrolle über 24 Stunden zu fordern (1, 89, 95), weshalb das Kernstück der vorgestellten Studie die differenzierte Auswertung einer 24-Stunden-EKG-Aufzeichnung ist.

Da es kaum Studien zur Effizienz einer oralen Magnesiumtherapie bei Vorhofflimmern (37) gibt, soll mit der vorliegenden Arbeit auch ein Beitrag zu einer evidenzbasierten Therapieentscheidung geleistet werden.

1.5.2 Rationale für die ausgewählte Studienmedikation

1.5.2.1 Magnesiumhydrogenaspartat/Kaliumhydrogenaspartat

In der vorgelegten Arbeit untersuchten wir ein Kombinationspräparat aus Magnesium- und Kaliumhydrogenaspartat. Solche Kombinationspräparate befinden sich in unterschiedlichen Dosierungen bereits seit vielen Jahren auf dem Markt. Die eigentliche frequenzsenkende Wirkung – deren Mechanismen im Folgenden näher beschrieben werden sollen – wird dem Magnesium zugeschrieben, von Kalium wird lediglich eine Wirkverstärkung des Magnesiums erwartet (61, 59).

Physiologische Eigenschaften:

Kalium und Magnesium sind vorwiegend intrazellulär vorkommende Ionen. Sie sind neben Calcium für die elektrische Stabilität der Zelle von entscheidender Bedeutung. Der geordnete Ablauf der elektrischen Vorgänge an der Zelle wird nicht nur durch den intra-/extrazellulären Gradienten von Kalium und Magnesium maßgeblich beeinflusst, sondern auch durch ihre Rolle als Kofaktor des aktiven Ionentransfers wie z.B. an der Natrium-Kalium-Pumpe (130, 132, 143), an der sie synergistische Effekte entfalten.

Wesentliche physiologische Effekte von Kalium auf Zellebene sind: Stabilisierung des Ruhemembranpotentials und Aktivierung der Natrium-Kaliumpumpe, die das Ruhemembranpotential aufrechterhält und eine intrazelluläre Natrium- und Calciumakkumulation verhindert (121).

Magnesium reguliert auf Zellebene enzymatische und metabolische Prozesse. So ist z.B. ein Grossteil des Magnesiums in den Stoffwechsel von

Adenosinmono-, -bi- und -triphosphat eingebunden (95, 104, 130, siehe auch Tabelle 3).

<p>1. Enzymsubstrat (ATPMg, GTPMg)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinasen (Hexokinase Creatinkinase usw.) • ATPasen bzw GTPasen • Cyclasen (Adenylatcyclase, Guanylatcyclase) <p>2. Direkte Enzymaktivierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phosphofruktokinase • Creatinkinase 	<ul style="list-style-type: none"> • 5-Phosphoribosyl-Pyrophosphat-Synthetase • Adenylatcyclase • Na-/K-ATPase <p>3. Einfluß auf Membraneigenschaften</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nervenleitgeschwindigkeit • Calciumkanalblockade • Ionenporter
--	---

Tabelle 3: Physiologische Eigenschaften von Magnesium; nach (104)

Physiologische Wirkung von Magnesium an der Herzmuskelzelle:

Die physiologischen Wirkungen von Magnesium an der Herzmuskelzelle sind bestimmt durch Calciumantagonismus an L- und T- Typ-Calciumkanälen, Reduzierung verschiedener Kaliumionenströme (I_K , I_{K1}) und Hemmung der Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin (114, 117). All dies führt zu einer Reduktion der Erregbarkeit der Herzmuskelzelle.

Besonders erwähnenswert ist der magnesiumabhängige Transport von Calcium in das sarkoplasmatische Retikulum (104, 107, 129) während der Diastole, der eine Calciumüberladung der Zelle zu diesem Zeitpunkt verhindert. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass Magnesium trotz des oben beschriebenen Calciumantagonismus im Gegensatz zu Verapamil eine positive Wirkung auf die Frequenz-Kraftbeziehung des Herzens hat (44, 107). Die häufige und unregelmäßige Depolarisation der atrialen Myozyten während Vorhofflimmerns kann ebenso zu einer intrazellulären Calciumüberladung führen, die möglicherweise für die pathoelektrophysiologischen Veränderungen an der Vorhofmuskulatur verantwortlich ist (61, 123, 136) und durch eine Magnesiumgabe günstig beeinflusst werden kann (61). Am Reizleitungsgewebe des AV-Knotens bewirkt Magnesium eine Verlängerung der Refraktär- und Leitungszeit und eine Reduktion der Sympathikuswirkung (117).

Pharmakologische Wirkung:

In zwei experimentellen Arbeiten konnte ein, aufgrund der physiologischen Eigenschaften vermuteter, leitungsverzögernder Effekt von Magnesium auf Vorhof- und AV-Knoten-Ebene in vitro (58, 132) nachgewiesen werden. In mehreren elektrophysiologischen Studien wurden diese Beobachtungen in vivo bestätigt (22, 60, 61, 98). Durch Magnesiumgabe konnte eine signifikante Verlängerung des PR- und AH-Intervalls und der funktionellen, effektiven und relativen Refraktärzeit des AV-Knotens ohne Beeinflussung der ventrikulären Refraktärzeit (22, 75) induziert werden (siehe Abb. 11).

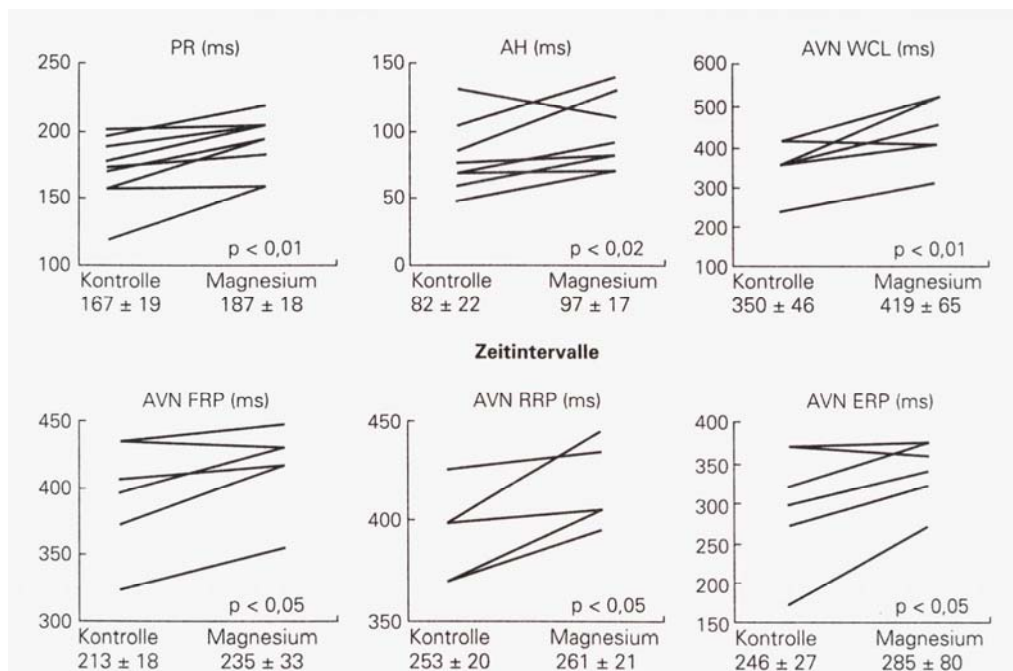


Abb. 11: PR-, AH-Intervall und längste atriale Zykluslänge, die am AV-Knoten zum Wenckebachblock führt. Funktionelle, relative und effektive Refraktärperiode des AV-Knotens, aus (129)

Klinische Studien konnten ähnliche Ergebnisse auch bei Patienten mit Vorhofflimmern erzielen (siehe Tabelle 4). Ingemansson et al. (61, 59, 60) konnten in drei klinischen, elektrophysiologischen Untersuchungen zudem eine Verstärkung der frequenzsenkenden Wirkung von Magnesium durch eine zusätzliche Kaliumgabe zeigen.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die aktuelle Studienlage.

Autor	De- sign	N	Dauer der Arrhythmie/HF	Medikation	Endpunkt	HF- Kontrolle	Konversions- rate
Hays (55)	P, r, db, pc	15	Neu HF über 99	MgSO ₄ -Bolus 2g, dann Infusion 1g/h über 4 h vs. Pla; nach 30 Min. und 3,5 h Digoxin i.v.	HF	Nach 5 Min: Mg-20bpm Pla -3bpm Nach 4h: Mg-39 Pla -25bpm	NA
Davey (19)	P, r, db, pc	190	Unklar, ER HF über 120	MgSO ₄ 2,5 g (10 mmol) über 20 Min., dann 2,5 g über 2h vs. Pla zusätzlich zur üblichen Therapie	HF < 100 bpm, Red. HF um 15 bpm, SR	HF < 100 Mg 65% Pla 34 % HF-Red -15 bpm: +/- 0	Mg 27% Pla 12%
Gullestad (47)	P, r, sb	57	Neu auch andere SVT	MgSO ₄ Bolus 5+5 mmol, dann Infusion 0,04 mmol/min vs. Verapamil Bolus 5+5 mg, dann 0,1 mg/min	HF, SR	HF < 100: Verapamil 48% Mg 28%	Mg 52 % nach 4h 62 % nach 24h V 19% nach 4h 52 % nach 24h
Chiladakis (13)	P, r, sb	46	Sympt. paroxysmal	MgSO ₄ 2,5 g über 15 min, dann 7,5 g über 6h vs. Diltiazem 25 mg über 15 Min, dann 12,5 mg /h über 6h	HF, SR nach 6h	Gleicher Effekt bzgl. HF-Red.	Mg: 53 % Dil: 22%
Moran (87)	P, r, c	42	Neu, ICU	MgSO ₄ Bolus 0,037 g/kg/KG, dann 0,025 g/kg/KG/h vs. Amiodarone 5 mg /kg/KG Bolus, dann 10 mg /kg/KG/24h	SR	Gleicher Effekt bzgl. HF-Red.	Mg 77% Amio 50%
Brodsky (8)	P, r, db, pc	18	Neu, HF 100-200	MgSO ₄ Bolus 2g, dann 8 g über 6 h vs. Pla zusätzlich Digoxin	HF < 90	HF < 90 Mg 100% Pla 50 %	Mg: 60% Pla 38%
Cybulski (18)	P, r	115	< 24 h	1000 ml GIKM bei normalen Elektrolytlevel vs. Elektrolytimbalance	SR	Keine Angabe	Mg /K-Defizit 86 % Ohne: 39 %
Frick (38)	P, r, db, pc	30	Chronisch (> 2 Monate)	4 bzw. 8 mmol MgSO ₄ Bolus dann 6 bzw. 8 mmol über 50 Min.	HF HF-Variabilität	Kein Effekt	NA
Eray (30)	P	19	ER	2g MgSO ₄ Bolus dann 1g/h über 6h	HF Mg- Serumspiegel	Signifikante HF-Senkung	NA
Ingemansson (61)	P, c	13	Chronisch (> 2 Monate)	MgSO ₄ 0,15 mmol/kg/KG als Bolus, dann 0,1 mmol/kg/KG, zusätzlich GIK	Verlängerung der DAC	Signifikante HF-Senkung DAC verlängert	NA
Ingemansson (59)	P, c	24	Chronisch (> 2 Monate)	MgSO ₄ 0,15 mmol/kg/KG als Bolus, dann 0,1 mmol/kg/KG, zusätzlich GIK	Modifikation des AV- Knotens	Signifikante Verzögerung im AV- Knoten	NA

Tabelle 4: Überblick über die aktuelle Studienlage. P: prospektiv, r: randomisiert, db: doppelblind, sb: single blind, pc: placebokontrolliert, c: kontrolliert, HF: Herzfrequenz, ER: Emergency Room, SVT: supraventrikuläre Tachykardie, ICU: Intensive Care Unit, CV: Cardioversion, Pla: Placebo, GIK: Glukose-Insulin-Kalium, GIKM: Glukose-Insulin Kalium-Magnesium, SR: Sinusrhythmus, Red.: Reduktion, bpm: beats per minute, Mg: Magnesium, V: Verapamil, Dil: Diltiazem, Amio: Amiodarone, DAC: dominante atriale Zykluslänge, NA: nicht angegeben,

Die meisten der in Tabelle 4 aufgeführten Studien untersuchten neben der Frequenzkontrolle auch die Konversionspotenz von Magnesium. In allen Studien konnte ein positiver Effekt auf die Konversionsrate nachgewiesen werden, der durch die Verlängerung der Refraktärzeit im Vorhofgewebe, aber auch durch die Verminderung der Calciumüberladung der Vorhofmyozyten unter einer Magnesiumtherapie erklärbar ist. Diese Wirkungen können die Substratbildung und die Entstehung von „reentering wavelets“ verhindern, die für die Entwicklung und das Fortbestehen von Vorhofflimmern verantwortlich sind (87, 47, 3, 95).

Bedeutung eines Elektrolytmangels:

Die pharmakologische Therapie von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems prädestiniert zu einem Magnesium- und Kaliumdefizit: So führen Digitalis, Schleifen- und Thiaziddiuretika zu einem renalen Magnesium- und Kaliumverlust (16). Bekannte Ursachen für die Proarrhythmie bei einem Kaliummangel sind die vorzeitige Erregung der Zelle und eine Calciumüberladung der Herzmuskelzelle (130, 3). Die klinische Bedeutung eines Magnesiumdefizits bei der Entstehung von Rhythmusstörungen und auf die frequenzsenkende Wirkung ist jedoch unklar:

De Carli et al. (21) wiesen bei 20 % von 45 untersuchten Patienten mit Vorhofflimmern, die Digitalis zur Rhythmuskontrolle erhielten, ein im Serum gemessenes Magnesiumdefizit nach. Diese Angaben korrelieren mit den Daten von Cybulski (18), der bei 19 % der Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern ein Magnesium- und/oder Kaliumdefizit fand. Singh (112) konnte sogar bei 7 von 13 Patienten (54%), die wegen chronischem Vorhofflimmern mit Digoxin behandelt waren, ein Magnesiumdefizit feststellen. Jensen et al. (69) untersuchten Patienten, die nach einer Bypassoperation Vorhofflimmern entwickelten und konnten einen Abfall des Serum Magnesium bei diesen Patienten nachweisen.

Während ein Magnesiumdefizit bei der Entstehung von Vorhofflimmern also möglicherweise eine Rolle spielt, scheint die frequenzsenkende Wirkung von Magnesium jedoch unabhängig von einem vorbestehenden Magnesiummangel zu sein. So konnten Rasmussen et al. (98) auch bei

Individuen mit normalem Serum magnesium die AV-nodale Leitungszeit durch intravenöse Magnesiumgabe verlängern. Eine Beobachtung, die Eray et al. (30) in einer weiteren klinischen Studie bestätigen konnten.

Pharmakologie der Studienmedikation, Dosis und Behandlungsdauer:

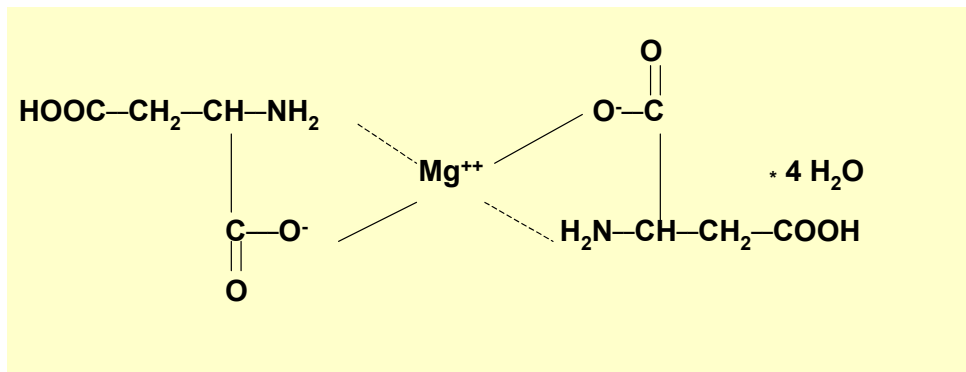


Abb. 12: Magnesium-bis-D,L-Hydrogen-Aspartat

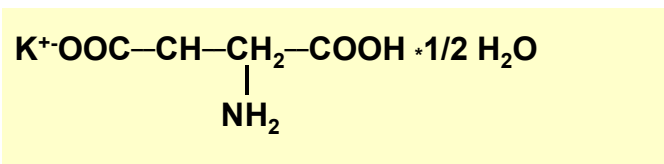


Abb. 13: Kalium-D,L-Hydrogen-Aspartat

Kalium und Magnesium lagen in der untersuchten Substanz wegen der besseren Bioverfügbarkeit (121) als Salze mit Aspartatsäure vor. In einer Brausetablette waren 6 mmol Kalium und 3 mmol Magnesium enthalten. Die Tagesdosis betrug 24 mmol Kalium und 12 mmol Magnesium, was der täglich benötigten Magnesiumzufuhr und etwa einem Viertel der täglich benötigten Kaliumzufuhr entspricht.

Bei der Behandlung ventrikulärer Extrasystolen konnte nach dreiwöchiger Medikation mit einem oralen Magnesiumpräparat (6 mmol Magnesiumaspartat/Tag) ein Therapieerfolg und ein stabiler Zustand („steady state“) erreicht werden (144). Wegen mangelnder Daten zur oralen Magnesiumtherapie bei der Frequenzkontrolle von chronischem Vorhofflimmern übertrugen wir die Erfahrungswerte, die bei der Behandlung von ventrikulären Rhythmusstörungen gewonnen wurden, auf unser

Patientenkollektiv. Aufbauend auf den z.T. höheren intravenös verabreichten Dosen der oben genannten Studien (siehe Tabelle 4) und der hohen therapeutischen Breite von oral zugeführtem Magnesium wählten wir jedoch eine Dosis von 12 mmol pro Tag.

1.5.2.2 Verapamil

Verapamil ist ein Calciumantagonist vom Non-Dihydropyridintyp und ein Papaverinderivat.



Abb. 14: Papaver somniferum (Mohngewächs), aus (80)

Die Substanz bindet an die Alpha-Untereinheit des L-Typ-Calciumkanals. Dies führt am AV-Knoten zu einer Blockierung der Fortleitung von schnellen Impulsen (73). Da jedoch auch der Calciumeinstrom an der Myokardfaser gehemmt wird, weist die Substanz eine erhebliche negative Inotropie auf. Die Substanz führt zu einer peripheren Vasodilatation, die vor allem nach intravenöser Gabe zu einer bedrohlichen Blutdrucksenkung führen kann (80). Die Effektivität von Verapamil bei der Frequenzsenkung von Vorhofflimmern ist in zahlreichen Studien nachgewiesen (36, 54, 110). In der klinischen Praxis sind Calciumantagonisten die am häufigsten verwendete Substanzgruppe zur Frequenzkontrolle des Vorhofflimmern (116). Zur Anwendung kam eine Tagesgesamtdosis von 240 mg Verapamil in retardierter Form. Die Dosis wurde in zwei Einzeldosen aufgeteilt und

entspricht einer üblichen Dosierung des Medikaments bei Vorhofflimmerns (80).

1.5.3 Rationale für die Art der Effektivitätskontrolle

In den Leitlinien der amerikanischen und europäischen kardiologischen Fachgesellschaften wird zur Evaluation der Frequenzkontrolle von Vorhofflimmern eine 24-Stunden-EKG-Aufzeichnung empfohlen (1), da die Leistungsfähigkeit und auch die Morbidität des Patienten mit Vorhofflimmern wesentlich von der Güte der Frequenzkontrolle während Alltagsbelastungen beeinflusst wird.

Die Aufzeichnung eines Ruhe-EKGs bzw. die bloße stichprobenartige Erfassung der Ruheherzfrequenz, wie in den bisherigen Studien zum Großteil erfolgt, bildet die zum Teil erheblichen Schwankungen der Kammerfrequenz nur unzureichend ab und stellt eine unzuverlässige Variable dar.

Wir entschieden uns daher für eine Effektivitätskontrolle mittels einer Langzeit-EKG-Auswertung und eines Belastungstests.

Im Normalfall werden in einer Langzeit-EKG-Auswertung ein Mittelwert, ein graphisch dargestelltes Frequenzprofil, Tachykardien und Bradykardien dargestellt. Es können außerdem Aussagen über Rhythmusstörungen und deren Ursprung getroffen werden. Da jeder Kammerkomplex erfasst wird, ist die Datenbasis für eine differenzierte Analyse der Herzfrequenz, die über die Erfassung eines Gesamtmittelwerts hinausgeht, prinzipiell vorhanden. Unser Ziel war eine statistische Auswertung der Herzfrequenz unter Berücksichtigung der zirkadianen Schwankungen, die die einfache Mittelung von tachykarden und bradykarden Phasen über 24 Stunden nicht bietet (43). Auf die methodischen Probleme, die sich hierbei ergaben, wird im Kapitel Methodik genauer eingegangen, da deren Lösung eine besondere Herausforderung bei der Durchführung dieser Studie darstellte.

1.5.4 Zusammenfassende Überlegungen

Verapamil ist ein bewährtes Medikament zur Herzfrequenzsenkung bei Vorhofflimmern (36, 54, 110). Durch seine negative Inotropie ist es aber bei einer Vielzahl von Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion kontraindiziert. Magnesium, „nature`s physiologic calciumblocker“ (64), zeigt ebenso antagonistische Wirkungen an L- und T-Typ-Calciumkanälen ohne ähnlich negativ inotrop zu wirken wie Verapamil (44, 107). Liese sich eine effektive Frequenzsenkung durch Magnesium-/ Kaliumhydrogenaspartat nachweisen, würde die Substanz eine echte Behandlungsalternative zum bewährten Verapamil darstellen (47).

Ziel dieser Studie war daher, die Äquipotenz von Magnesium-/ Kaliumhydrogenaspartat bei der Frequenzkontrolle des chronischen Vorhofflimmerns im Vergleich zu Verapamil nachzuweisen. Ein besonderes Augenmerk galt dabei der Auswahl der Effektivitätskontrolle. Eine differenzierte Analyse einer 24-Stunden-EKG-Aufzeichnung sollte zu einem zuverlässigen und klinisch relevanten Ergebnis führen.

2 METHODIK

2.1 Studiendesign

Die Untersuchung des Frequenzverhaltens von chronischem Vorhofflimmern unter einer Medikation mit Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat erfolgte im Rahmen einer klinischen Studie in der Phase III.

Es wurde ein prospektives, multizentrisches, randomisiertes, doppel-blindes, double-dummy, parallel-Gruppen kontrolliertes Studiendesign gewählt.

Da Patienten mit einer unzureichenden Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern untersucht werden sollten und diese Patienten einer pharmakologischen Therapie bedürfen, wurde Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat nicht gegen Placebo sondern gegen Verapamil getestet (parallel-Gruppen kontrolliertes „non-inferiority“ trial).

Da die untersuchten Medikamente in einer unterschiedlichen Formulierung verabreicht wurden (Brausetablette vs. Kapsel), wählten wir, um die Verblindung aufrechtzuerhalten, ein double-dummy Design: Jeder Patient erhielt zwei Brausetabletten (Wirkstoff bzw. Placebo) und eine Kapsel (Wirkstoff bzw. Placebo), die äußerlich nicht unterscheidbar waren. Eine genaue Beschreibung der Behandlungsgruppen erfolgt im Verlauf.

Die Randomisierungsliste wurde zentral durch die Statistik-Abteilung der Firma Focus GmbH mittels eines entsprechenden Programms (SAS/RANUNI-Funktion) erstellt. Die Randomisierung erfolgte jeweils für einen Block von vier Patienten.

Das Vorhaben wurde am 15.07.1999 durch die Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt.

Die Studie wurde multizentrisch auch außerhalb Deutschlands durchgeführt. Genehmigungen der zuständigen Behörden in den jeweiligen Ländern (Tschechische Republik, Slowenien, Russland, Ukraine und Polen) wurden eingeholt.

Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki und den ICH Good Clinical Practice Guidelines (140, 118) durchgeführt.

Die Erfassung der erforderlichen und im Verlauf aufgeführten Daten erfolgte durch die Prüfärzte vor Ort. Die Auswertung und Bewertung der Daten, v.a. der Langzeit-EKGs, wurde an unserem Institut durchgeführt. Die Rekrutierung der Prüfzentren, die Zusammenführung der klinischen Daten, die Randomisierung und die statistische Aufbereitung erfolgte durch die Firma Focus GmbH.

Die Firma Trommsdorff GmbH unterstützte das Vorhaben finanziell und logistisch.

2.2 Zielsetzung

Ziel der Studie war, zu zeigen, dass eine Therapie mit Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat einer Therapie mit Verapamil bezüglich der Reduktion der mittleren Herzfrequenz während der Wachperiode nicht unterlegen ist („non-inferiority“).

2.3 Evaluationsparameter

2.3.1 Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt war die mittlere Herzfrequenz während der Wachperiode nach drei Wochen Behandlung, ermittelt durch eine 24-Stunden-EKG-Registrierung. Wir verwendeten den Mittelwert während der Wachperiode, um eine realistische Abbildung der zirkadianen Schwankungen der Herzfrequenz in Alltagssituationen zu erhalten. Eine Auftrennung von Tages- und Nachtmittelwert erschien uns sinnvoll, um eine Verzerrung des Mittelwerts durch nächtliche Bradykardien zu vermeiden. Wir definierten die Wachperiode als den Zeitraum von 06:00 bis 18:00 Uhr. Dies entspricht der Zeit mit der

höchsten Katecholaminausschüttung und der höchsten physikalischen Aktivität.

2.3.2 Sekundäre Endpunkte

Im Rahmen der sekundären Endpunkte extrahierten wir aus dem Langzeit-EKG weitere Parameter, die uns eine zusätzliche und noch detailliertere Aussage vor allem über das Frequenzverhalten ermöglichen sollten:

- Mittlere Herzfrequenz in 6-Stunden-Segmenten im 24-Stunden-EKG.
Um Variabilität und zirkadiane Dynamik der Herzfrequenz unter Therapie genauer beurteilen zu können, analysierten wir das Langzeit-EKG in 6-Stunden-Segmenten.
- Zeitdauer mit einer Herzfrequenz von über 100 Schlägen pro Minute.
Gemäß der Definition von Tachykardie (40) sollten mit diesem Parameter tachykarde Phasen und ihre Veränderung unter Therapie abgebildet werden.
- Zeitdauer mit einer Herzfrequenz von unter 50 Schlägen pro Minute.
Gemäß einer Definition von Bradykardie (115) wurde mit diesem Parameter die Zu- bzw. Abnahme bradykarder Herzfrequenzen unter frequenzsenkender Therapie erfasst.
- Zeitdauer während der Wachperiode mit einer Reduktion der Herzfrequenz von mindestens 10 Schlägen pro Minute.
Mit diesem Wert sollte die Zeit mit einer klinisch signifikanten Senkung der Herzfrequenz gegenüber der Ausgangsperiode erfasst werden.
- Responderrate, definiert als der prozentuale Anteil von Patienten, die eine Reduktion der mittleren Herzfrequenz von mindestens 10 Schlägen pro Minute während der Wachphase aufwiesen.
- Konversion in Sinusrhythmus.

Des Weiteren wurden folgende Werte erfasst:

- Herzfrequenz in Ruhe und unter kontrollierter Belastung.

Bei Patienten mit Vorhofflimmern ist der Anstieg der Herzfrequenz unter Belastung oft inadäquat hoch (89). Nicht alle zur Frequenzkontrolle verwendeten Medikamente senken die Herzfrequenz unter Belastung ausreichend (83). Ein Belastungstest stellt eine Kontrolle des Frequenzverhaltens unter definierten Bedingungen dar. Das Ergebnis sollte mit dem Herzfrequenzverhalten während körperlicher Aktivität, abgebildet im 24-Stunden EKG, korrelieren.

- Wichtige Ruhe-EKG-Befunde wie RR-Intervall und QT-Zeitverlängerung. Die QT-Zeit sollte überprüft werden, da von einigen Antiarrhythmika, wie z.B. Sotalol, bekannt ist, dass sie über eine QT-Zeitverlängerung proarrhythmische Eigenschaften entwickeln können (80). Die Angabe des RR-Intervalls bildet die Herzfrequenz in Ruhe ab.
- Laborergebnisse.
Von den unten aufgeführten Laborergebnissen war vor allem die Veränderung der Serummagnesium und -kaliumspiegel von Interesse. Um eine Hypermagnesie bzw. -kaliämie zu vermeiden, wurde bei jedem Screening außerdem der Kreatininwert zur Abschätzung der renalen Clearance bestimmt. Die anderen erhobenen Laborwerte dienten zum einen der Evaluation der Ausschlusskriterien (TSH usw.), zum anderen sollten damit mögliche Veränderungen metabolischer Funktionen bzw. Veränderungen von Organfunktionen unter Therapie erfasst werden.
- Nebenwirkungen.
Da eine höhere orale Magnesiumdosis als in der Studie zur Behandlung ventrikulärer Arrhythmien (144) zur Anwendung kam, galt der Verträglichkeit ein besonderes Augenmerk.

2.4 Patientenpopulation

Es war geplant, Patienten aus 30 internistischen bzw. kardiologischen Zentren in Deutschland, der Tschechischen Republik, Slowenien und der Slowakei zu rekrutieren.

Lundström et al. (81) verglichen in einer Studie aus dem Jahr 1992 Verapamil und Xamoterol. Sie fanden eine Standardabweichung von 10-12 Schlägen pro Minute unter einer Behandlung mit Verapamil.

Für die Berechnung der Stichprobengröße wurde die klinisch relevante Differenz bei fünf Schlägen pro Minute festgesetzt. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit erster Art $\alpha = 5\%$, einer Irrtumswahrscheinlichkeit zweiter Art $\beta = 10\%$ (entsprechend einer Teststärke von 90%) und einer Standardabweichung von 12 Schlägen pro Minute errechnet sich dann bei Verwendung des einseitigen t-Testes eine Stichprobengröße von hundert Patienten pro Behandlungsgruppe (53, 105, 133).

Bei einer angenommenen Ausfallrate von 25 % in jeder Medikationsgruppe sollten also insgesamt 250 Patienten rekrutiert werden.

Innerhalb der Studienpopulation wurden folgende Gruppen unterschieden:

- Intention-to-treat-Population (ITT): Alle randomisierten Patienten.
- Per-protocol-Population (PP): Alle Patienten, die den Protokollanforderungen entsprachen und eine ausreichende Medikamenten-Compliance zeigten.
- Sicherheitspopulation (SP): Patienten, die in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen werden sollten, d.h. alle randomisierten Patienten, die zumindest eine Medikamentendosis erhalten haben.

Die Patienten wurden in mündlicher und schriftlicher Form über Inhalt, Durchführung, Nutzen und Risiken der Studie aufgeklärt und gaben in mündlicher und schriftlicher Form ihr Einverständnis. Die Einverständniserklärungen entsprachen den Anforderungen der ICH Good Clinical Practice Guidelines (118).

2.4.1 Einschlusskriterien

Es wurden männliche und weibliche, ambulante und stationäre Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein.

Die Voraussetzung war, dass chronisches (permanentes oder persistierendes) Vorhofflimmern vorlag, das bezüglich Herzfrequenz und Rhythmus über mindestens zwei Wochen stabil war. Eine elektrische Kardioversion durfte nicht indiziert sein. Vorhofflimmern wurde im Standard-EKG dokumentiert.

Die Herzfrequenz in Ruhe musste über 90 Schläge pro Minute betragen, d.h. es durfte, gemäss den Leitlinien, keine effektive Frequenzkontrolle gegeben sein (1).

Bei weiblichen Personen im gebärfähigen Alter wurde eine Schwangerschaft durch einen entsprechenden Test vor Einschluss in die Studie ausgeschlossen.

Pathologische Laborparameter waren kein Ausschlusskriterium, wenn diese, aus Sicht des Prüfarztes, keiner weiteren Evaluation bedurften, keine Interferenzen mit der Studienmedikation zu erwarten waren und sich kein zusätzliches Risiko aus diesen Parametern ergab.

2.4.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit sekundärem Vorhofflimmern wurden ausgeschlossen, da bei diesen Patienten die Behandlung der Grunderkrankung auch die Behandlung des Vorhofflimmerns wesentlich beeinflussen würde. Insbesondere durften Patienten mit Vorhofflimmern als Folge einer nicht-kardiovaskulären Grunderkrankung wie z.B. einer Lungenerkrankung sowie Patienten mit einer akuten Lungenembolie oder einer floriden Endokarditis nicht an der Studie teilnehmen. Es durfte keine manifeste Hyperthyreose als mögliche behandelbare Genese von Vorhofflimmern vorliegen.

Das Serumkalium musste unter 5,5 mmol/l, das Serumkreatinin bei Männern unter 1,8 mg/dl und bei Frauen unter 1,6 mg/dl liegen, um Hyperkaliämien durch die Studienmedikation zu vermeiden.

Ausgeschlossen wurden außerdem Patienten mit instabiler Angina pectoris, einem Myokardinfarkt innerhalb der letzten zwei Monate, einer Herzinsuffizienz NYHA-Klasse IV oder den Zeichen eines kardiogenen Schocks, um eine Verschlechterung der hämodynamischen Situation durch die negativ inotrope Wirkung von Verapamil zu vermeiden.

Patienten mit Schrittmacherrhythmus wurden ausgeschlossen, da dadurch die Auswertbarkeit des Langzeit-EKGs eingeschränkt gewesen wäre. Eine relevante, d.h. operationswürdige Herzklappenerkrankung sowie ein herzchirurgischer Eingriff innerhalb der letzten drei Monate (sekundäres Vorhofflimmern) stellten ebenso wie Schwangerschaft und Stillperiode ein Ausschlusskriterium dar.

Alkohol- und Drogenmissbrauch sollten nicht vorliegen, da eine negative Beeinflussung der Dauer und der Kammerfrequenz von Vorhofflimmern möglich wäre. Begleitmedikationen, die zum Ausschluss führten, werden im Verlauf unter dem Kapitel 2.5.2 Begleitmedikation aufgeführt.

Patienten, die innerhalb der letzten zwei Monate vor Beginn dieser Studie an einer anderen klinischen Studie teilgenommen hatten, wurden nicht zugelassen.

2.5 Medikation

2.5.1 Studienmedikation

Es wurden zwei Behandlungsgruppen gebildet:

Gruppe I Orale Therapie über 21 Tage	Gruppe II Orale Therapie über 21 Tage
3 mmol Magnesium- und 6mmol Kalium-Hydrogenaspartat; Brausetabletten	120 mg Verapamil in Retardform; Kapseln
Die Patienten erhielten: Morgens: 2 Brausetabletten + 1 Kapsel Placebo Abends: 2 Brausetabletten +1 Kapsel Placebo	Die Patienten erhielten Morgens: 1 Kapsel Verapamil+ 2 Brausetabletten Placebo Abends: 1 Kapsel Verapamil+ 2 Brausetabletten Placebo
Tagesgesamtdosis: 12 mmol Magnesium- und 24 mmol Kalium	Tagesgesamtdosis: 240 mg Verapamil

Tabelle 5: Behandlungsgruppen und Studienmedikation

Die Studienmedikation wurde von der Firma Trommsdorff GmbH & Co. zur Verfügung gestellt. Die Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Brausetabletten sowie die Placebotabletten wurden von der Firma Trommsdorff, die Verapamil Kapseln von der Firma Durachemie hergestellt.

Die Medikamenten-Compliance wurde durch Zählung und Inspektion der verbliebenen Brausetabletten und Kapseln nach Behandlungsende überprüft. Eine ausreichende Compliance wurde angenommen, wenn 80 % der Medikation eingenommen worden war.

2.5.2. Begleitmedikation

Medikationen, die während der Studie fortgeführt wurden, wurden mit Angabe des aktiven Inhaltsstoffes, der Indikation, der täglichen Dosis, deren Verteilung, der Dauer, des Beginns und Endes dokumentiert.

Bei Einnahme unerlaubter Medikamente (siehe Tabelle 6) wurden diese abgesetzt und eine siebentägige Auswaschphase angeschlossen. Patienten mit einer Herzglykosidtherapie mussten diese Medikation mindestens 3 Tage vor Beginn der Studie begonnen haben und sich im „steady state“ befinden, um die Ineffektivität der Digitalistherapie und ein stabiles Frequenzniveau unter Therapie sicher zu stellen.

Erlaubte Medikation	Unerlaubte Medikation (Rationale für den Ausschluss)
Dauertherapie im Allgemeinen, wie z.B.:	
Antikoagulation (z.B. Marcumar, Acetylsalicylsäure, andere Thrombozytenaggregationshemmer)	Amiodarone innerhalb der letzten 3 Monate (Beeinflussung der Herzfrequenz, lange Halbwertszeit)
Digitalis (steady state)	β-Blocker und Antiarrhythmika (potenzierte dromotrope Wirkung mit Verapamil, unklare Interaktion mit der Studienmedikation)
Diuretika (außer kaliumsparende)	Kaliumsparende Diuretika (Gefahr der Hyperkaliämie)
Nitrate	Theophyllin und verwandte Substanzen, β2-Mimetika (Erhöhung des Sympathikotonus, Wirkabschwächung der Studienmediaktion)
Antihypertensive und hormonelle Therapie	Diltiazem, Gallopamil (Ca-Antagonisten vom Non-Dihydropyridintyp: Vermeidung einer Doppelmedikation)
	Magnesium- und/oder Kaliumsalze (Vermeidung einer Hypermagnesie bzw. –kaliämie)

Tabelle 6: Überblick über erlaubte und unerlaubte Begleitmedikation

Digitalis war im Gegensatz zu β-Blockern zugelassen, wenn die Monotherapie, wie in den Einschlusskriterien formuliert, insuffizient war, da eine Kombinationstherapie mit Verapamil erlaubt ist. Die Kombination von β-Blockern und Verapamil ist wegen der potenzierten negativ dromotropen Wirkung kontraindiziert, eine entsprechende Therapie musste deshalb ausgeschlossen werden.

2.6 Studienprotokoll

2.6.1 Screening

Nach der Dokumentation von Vorhofflimmern im Ruhe-EKG, wurden die Patienten einem Screening unterzogen, das die Ein- und Ausschlusskriterien überprüfen und die Basisdaten erheben sollte. Folgende Prozeduren wurden durchgeführt:

- Aufklärung und Einverständnis,
- Erhebung von Anamnese (inklusive aktueller Beschwerden) und demographischen Daten,
- Vitalparameter,
- Blutentnahme und Urinuntersuchung (inkl. Schwangerschaftstest),
- Standard-EKG,
- Medikamentenanamnese.

Im Falle der Einnahme einer unerlaubten Begleitmedikation wurde eine Auswaschphase von sieben Tagen angeschlossen, danach erfolgte ein identisches Procedere.

Zur Erhebung der Basisdaten wurde am Screening-Tag ein 24-Stunden-EKG angelegt und ein Belastungs-EKG durchgeführt.

Die Patienten wurden in eine der Behandlungsgruppen randomisiert; die Studienmedikation wurde ausgehändigt.

2.6.2 Ablauf der Behandlungstage

Während der dreiwöchigen Behandlung wurden Visiten und Untersuchungen am 1., 8. und 21. Tag durchgeführt.

Bei jeder dieser Untersuchungen wurden Begleitmedikation und Vitalparameter erhoben und der Patient nach unerwünschten Wirkungen befragt.

Bei den Visiten an Tag 8 und 21 wurde nochmals ein Standard-EKG, eine Blutabnahme und an Tag 21 auch eine Urinanalyse inklusive Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter durchgeführt. Bei der letzten Visite an Tag 21 absolvierte der Patient erneut ein Belastungs-EKG; ein Langzeit-EKG wurde angelegt.

2.6.3 Abschluss der Behandlung, Drop-out, Abbruch der Studie

Ein Patient hatte die Studie nach Protokoll beendet, wenn er alle Behandlungstage absolviert, mindestens 80% der Studienmedikation eingenommen und an den vorgesehenen Untersuchungen (Screening, Tag 1, 8 und 21) teilgenommen hatte.

Ein Patient, der die Studie vorzeitig abbrach oder aus anderen Gründen im weiteren Verlauf verloren ging, wurde als „drop-out“ bezeichnet. Diese Patienten wurden nicht ersetzt.

Im Falle eines schweren unerwünschten Ereignisses im Zusammenhang mit der Studienmedikation sollte die Studie abgebrochen werden, wenn ein Unterlassen des Abbruchs nach Meinung des Prüfarztes dem Patienten Schaden zufügen würde.

Der alleinige Wunsch des Patienten die Studie vorzeitig beenden zu wollen, musste zum Abbruch führen. Der Patient musste diesen Wunsch nicht begründen, es durfte ihm daraus kein Schaden entstehen.

Alle Patienten, die zumindest eine Dosis der Medikation eingenommen hatten, wurden in die Sicherheits- und Verträglichkeitsgruppe eingeschlossen und wenn möglich, im Verlauf weiter beobachtet.

2.7 Datenerhebung

2.7.1 Langzeit-EKG

Ein 24-Stunden-Langzeit-EKG wurde am Screeningtag und Tag 21 angelegt.

Das Langzeit-EKG wurde mit Rekordern, die an den Prüfzentren im Einsatz waren, aufgezeichnet. Waren keine Rekorder vorhanden, wurden Aufzeichnungsgeräte der Firma Reynolds (SR3; 17664 I) zur Verfügung gestellt. Die EKG-Daten wurden analog auf konventionellen Audiokassetten mit 60 Minuten Bandlaufzeit registriert. Zur Auswertung wurden die Bänder an unser Institut gesendet.

Die Daten der Langzeit-EKG-Aufzeichnung bildeten die Basis für die Beantwortung des primären sowie der meisten sekundären Endpunkte und stellten daher das Kernstück der Studie dar. Die Auswertung aller 24-Stunden-EKG-Bänder und die weitere Bearbeitung der Daten erfolgte durch die Promovendin. Es soll nun der Ablauf der Datengewinnung und –verarbeitung beschrieben werden. Die folgende Abbildung 15 skizziert den Ablauf, der im Text detailliert beschrieben wird.

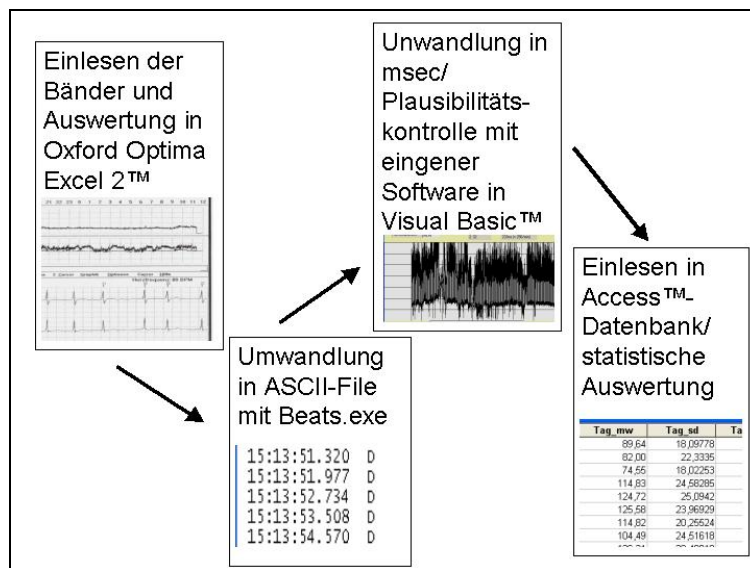


Abb. 15: Graphische Darstellung des Ablaufs der Langzeit-EKG-Datenverarbeitung

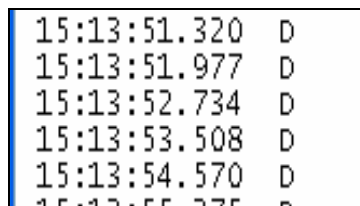
Die Bänder wurden an unserem Institut an einem Langzeit-EKG-Auswertegerät der Firma Oxford Instruments mit der Software Optima Excel 2 eingelesen. Mit der Software unseres Auswertegerätes war die Analyse verschiedener Aufzeichnungsformate (z.B. Aufzeichnungen mit Rekordern der Firma Reynolds) möglich.

Bei einer Langzeit-EKG-Aufzeichnung wird prinzipiell jede Herzaktion erfasst, d.h. grundsätzlich sind Analysen von beliebigen Mittelwerten und Zeitabschnitten möglich. Die Software einer Auswerteeinheit bereitet die aufgezeichnete Datenflut aber in einer festgelegten Art und Weise auf und stellt nur bestimmte, vorgegebene Werte (z.B. einen Gesamtmittelwert) und graphische Abbildungen zur Verfügung. Diese Angaben deckten sich jedoch nicht mit den von uns definierten Parametern. So wäre z.B. die Beantwortung des primären Endpunktes wegen der von uns gewünschten Auftrennung des Mittelwertes in Wach- und Nachtperiode nicht möglich gewesen, da durch die Software der Auswerteeinheit lediglich ein Gesamtmittelwert errechnet wird. An dieser Stelle ist anzumerken, dass sich die Protokolle der unterschiedlichen Hersteller in diesem Punkt nicht unterscheiden. Unser Ziel war daher, die Rohdaten, d.h. jeden aufgezeichneten Schlag, in eine Datenbank einzulesen, um in dieser dann die von uns definierten Endpunkte analysieren und statistisch auswerten zu können.

Dies erforderte die Umwandlung des analogen Audiosignals in ein Format, das von einer Datenbank, in unserem Fall Access™, gespeichert werden konnte. Im folgenden soll dieser Prozess näher erläutert werden.

Die Auswerteeinheit der Firma Oxford klassifiziert jeden QRS-Komplex mit einem Buchstaben. So kodiert D einen dominanten bzw. Normalschlag, V eine ventrikuläre Extrasystole, U unklassifizierte Schläge usw. Bei der Auswertung eines Langzeit-EKGs werden diese Klassifikationen überprüft und gegebenenfalls verändert, Artefakte definiert und Pausen überprüft. Diese EKG-Informationen werden in einem spezifischen Format der Firma Oxford abgespeichert, d.h. eine andere Software kann diese Daten nicht verarbeiten.

Um die Daten in ein für unsere Datenbank lesbares Format zu transformieren, stellte uns die Firma Oxford Instruments ein Programm namens BEATS.EXE Version 2 zur Verfügung. Das auf DOS-Basis arbeitende Programm erlaubte uns die Extraktion, bzw. „Übersetzung“ von Schlaginformationen und verschiedener damit verbundener Parameter, wie z.B. Zeitangaben (in hh.mm.ss.ms). Diese Informationen wurden in einem ASCII-File abgespeichert (siehe Abb. 16) das durch Visual Basic™ und Access™ gelesen werden kann.



```
15:13:51.320 D
15:13:51.977 D
15:13:52.734 D
15:13:53.508 D
15:13:54.570 D
15:13:55.375 D
```

Abbildung 16: Darstellung der Schlaginformationen in einem ASCII-File

Diese (Schlag-)informationen wurden vor der Auswertung in der Datenbank durch ein von uns in Visual Basic™ erstelltes Programm weiterbearbeitet und auf Plausibilität kontrolliert.

Zunächst wurden die codierten Intervalle in Millisekunden umgewandelt.

Prinzipiell wurden alle Schläge mit dem Kenncharakter D für dominant/Normalschlag und U für unklassifiziert eingelesen.

Als nächster Schritt wurden die eingelesenen RR-Zyklen, und damit die Herzfrequenz, auf Plausibilität kontrolliert. Damit sollte sichergestellt werden, dass ausschließlich die Kammerantwort bei Vorhofflimmern und nicht die Herzfrequenz bei ventrikulären Kammeraktionen oder Artefakten verwertet wurde. Wir wählten dazu folgendes Vorgehen:

- Nur Herzfrequenzen zwischen den einzelnen QRS-Komplexen mit einer Frequenz von 15- 200/Minute wurden gewertet.
- Differenzen von zwei Einzelschlägen von über 4000 Millisekunden wurden bereits beim Einlesen als unplausibel verworfen (Pausen von über 4 Sekunden waren lt. Auswerteprotokoll des Oxfordgerätes ohnehin bei keinem Patienten nachweisbar).
- Vorgänger- und Nachfolgeschläge von Extrasystolen wurden ebenso wie ventrikuläre Tachykardien eliminiert.

- Supraventrikuläre Tachykardien wurden bis zu einer Frequenz von 200/Minute in die Berechnungen einbezogen.

Der anfängliche Versuch einen Toleranzbereich anzugeben, wonach RR-Abstände innerhalb einer gewissen Grenze von z.B. 30, 40 oder 50 % des Vorgängerschlages liegen sollten, musste aufgrund der erheblichen, aber realistischen Schwankungen der Zykluslänge bei Vorhofflimmern wieder verlassen werden.

Die so kontrollierten RR-Zyklen konnten nunmehr in eine Datenbank eingelesen werden (siehe Abb. 17).

Wir entschieden uns wegen der Vielzahl der zu untersuchenden Daten für eine Access™-Datenbank und gegen eine limitierte Datenbank wie z.B. Excel™.

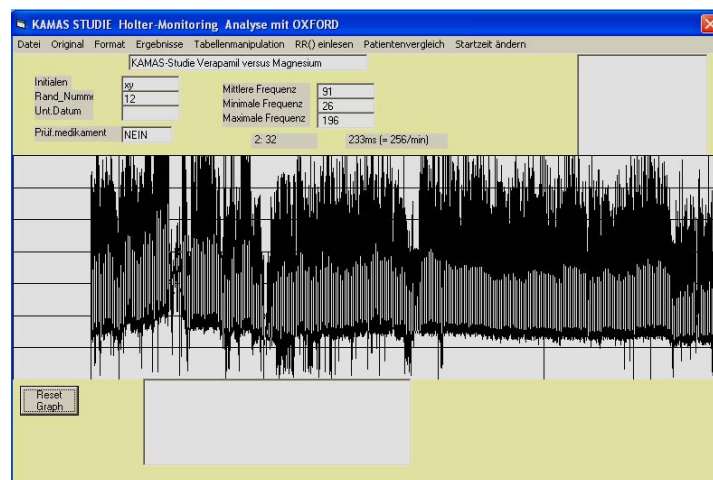


Abb. 17: Darstellung der RR-Intervalle nach Bearbeitung des von uns in Visual Basic™ erstellten Programms

In der Datenbank konnten wir alle von uns individuell definierten Parameter problemlos statistisch auswerten.

- Der Mittelwert der Herzfrequenz während der Wachperiode, definiert als die Zeit von 06:00 Uhr morgens bis 18:00 Uhr abends, als primärer Evaluationsparameter.
- Zeitspanne, in der die Herzfrequenz um mindestens 10 Schläge im Vergleich zum Ausgangs-Langzeit-EKG reduziert war.

Die Zeit mit einer Reduktion der Herzfrequenz um 10 Schläge pro Minute wurde auf stündlicher Basis kalkuliert.

- Die mittlere Herzfrequenz in 6 Stunden-Segmenten (0-6 h, 6-12 h, 12-18 h und 18-24 h).
- Die Zeitspanne mit einer Herzfrequenz von über 100 und unter 50 Schlägen pro Minute.
- Responder-(rate)

2.7.2 Vitalparameter

Blutdruck und Radialispuls wurden nach mindestens 5-minütigem Verweilen in sitzender oder liegender Position gemessen. Es wurden drei Blutdruckmessungen (Riva-Rocci-Methode) im Zwei-Minuten-Intervall am selben Arm durchgeführt. Die Vitalparameter wurden bei jeder Visite erhoben.

2.7.3 EKG

Das EKG wurde mit den vor Ort verfügbaren Geräten durchgeführt. Es wurden nach mindestens fünf Minuten Ruhe in liegender Position zwei EKG-Ausdrucke von 12,5 sec Dauer mit einer Schreibgeschwindigkeit von 10 mm/s erstellt und der mittlere Wert der Herzfrequenz dokumentiert. Des weiteren wurden das mittlere RR-Intervall und die QT-Zeit ermittelt. Ruhe-EKGs wurden am Screening-Tag, Tag 8 und 21 angefertigt.

2.7.4 Labor- und Urinanalyse

Die Laboruntersuchungen wurden durch die Laboreinrichtungen des Prüfzentrums vor Ort durchgeführt. Folgende Parameter wurden am Screening-Tag erhoben:

ALAT, ASAT, GGT, AP, CK, LDH, Harnstoff, T3, T4, TSH, Albumin, Glucose, Kreatinin, Gesamtbilirubin, Gesamteiweiß, Kalium, Magnesium, Natrium, Hb,

Hämtokrit, MCV, MCH, MCHC, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Differentialblutbild, Quicktest, PTT.

An Tag 8 und 21 wurden lediglich Kreatinin, Kalium und Magnesium bestimmt.

Folgende Urinparameter wurden erfasst: Spezifisches Gewicht, pH-Wert, Glucose, Protein, Keton, Bilirubin, Urobilinogen, Nitrat, Blut, Leukozyten.

Eine Urinanalyse erfolgte am Screeningtag und Tag 21.

2.7.5 Belastungs-EKG

Das Belastungs-EKG wurde mit den Geräten vor Ort durchgeführt.

Die Untersuchung wurde auf einem Fahrradergometer in sitzender oder liegender Position durchgeführt. Die Belastung wurde ausgehend von 25 Watt, bei 100 Watt bzw. bei Erreichen einer Herzfrequenz von 150 Schlägen pro Minute beendet. Die Belastung wurde in 25-Watt-Stufen gesteigert, jede Belastungsstufe dauerte 2 Minuten. Minütlich wurden Blutdruck und Puls gemessen, das EKG wurde kontinuierlich aufgezeichnet. Es galten die üblichen von den Fachgesellschaften empfohlenen Abbruchkriterien und Vorsichtsmassnahmen (131).

Ein Belastungs-EKG wurde am Screening-Tag und am Tag 21 durchgeführt.

2.7.6 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse wurden mit einer offenen, nicht-suggestiven Frage evaluiert und ebenso wie spontan berichtete Ereignisse dokumentiert. Als unerwünschte Wirkung war jede schädliche, pathologische und unbeabsichtigte Veränderung anatomischer, physiologischer und metabolischer Funktionen definiert, erkennbar durch körperliche Veränderungen, Symptome und Laborveränderungen, unabhängig davon, ob diese Veränderung mit der Studienmedikation bzw. dem Placebo in Verbindung gebracht wurde oder nicht.

Bei der Beurteilung der Schwere der unerwünschten Wirkung wurden die Kategorien mild, moderat und schwer unterschieden (siehe Tabelle 7). Schwere unerwünschte Ereignisse mussten innerhalb von 24 Stunden an die Studienleitung gemeldet werden.

Kategorie	Definition
Mild	Ein Ereignis, das vom Patienten gut toleriert wird, nur für minimales Unbehagen sorgt und den Patienten nicht in seinen Alltagsaktivitäten beeinflusst.
Moderat	Ein Ereignis, das in seiner Ausprägung die Alltagsaktivitäten des Patienten beeinträchtigt.
Schwer	Ein Ereignis, das normale Alltagsaktivitäten unmöglich macht und den Patienten schwer beeinträchtigt, lebensbedrohlich ist, das zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Behinderung, zu einer Hospitalisation oder einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes führt, oder mit kongenitalen Abnormalitäten oder der Entstehung von Krebs assoziiert ist.

Tabelle 7: Kategorien und Definitionen der Schwere unerwünschter Wirkungen

Nach Karch und Lasagna (72) wurden folgende Kausalitätskategorien unterschieden: Definitiv, wahrscheinlich, möglich, nicht beurteilbar, kein Zusammenhang.

2.8 Datenmanagement und statistische Analyse

Ziel der Studie war die „non-inferiority“ von Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat gegenüber Verapamil nachzuweisen. Dies entspricht dem Nachweis einer einseitigen Äquivalenz. Die statistische Auswertung erfolgte entsprechend den ICH-Guidelines for Statistical Principles for Clinical Trials (119).

Primärer Endpunkt:

Entsprechend den Leitlinien (119) erfolgte der Nachweis der „non-inferiority“ in der Per-protocol-Population. Für den primären Endpunkt wurden weitere Sensitivitätsanalysen in der Intention-to-treat-Population durchgeführt. Der Vergleich der Therapiegruppe (Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat) und Kontrollgruppe (Verapamil) hinsichtlich des primären Endpunktes wurde mittels eines verschobenen einseitigen t-Tests durchgeführt. Das

Signifikanzniveau lag bei 5%. Der Shiftparameter betrug 5 Schläge pro Minute, d.h. die Werte der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe wurden entsprechend der einseitigen Äquivalenzgrenze um 5 Schläge reduziert. Auf diese Weise konnte der p-Wert direkt von dem Hypothesentest übernommen werden, das Konfidenzintervall sollte komplett im negativen Bereich liegen.

Die Hypothesen waren folgende:

Die zu verwerfende Hypothese H0:

Die mittlere Herzfrequenz im 24-Stunden-EKG nach drei Wochen Behandlung mit Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat ist höher als oder gleich hoch wie die mittlere Herzfrequenz plus 5 Schläge pro Minute nach drei Wochen Behandlung mit Verapamil.

Die zu testende Hypothese H1:

Die mittlere Herzfrequenz im 24-Stunden-EKG nach drei Wochen Behandlung mit Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat ist niedriger als die mittlere Herzfrequenz plus fünf Schläge pro Minute nach drei Wochen Behandlung mit Verapamil.

Die Daten wurden mittels Shapiro-Wilks-Test auf einem Level von 10% auf Normalverteilung überprüft. Bei nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-Wilcoxon-Test (U-Test) angewandt.

Nach Entblindung wurde überprüft, ob die Randomisierung eine ausreichende Homogenität der Behandlungsgruppen bezüglich der Ausgangswerte der primären und sekundären Endpunkte sowie der demographischen Daten ergeben hatte. War die Homogenität der Ausgangsdaten nicht gegeben, wurde eine Kovarianzanalyse mit dem inhomogenen Ausgangswert als Kovariate durchgeführt.

Getrennt nach Behandlungsgruppe und Zeitpunkt der Erfassung wurden außerdem das arithmetische Mittel, die Standardabweichung, Minimum, Mittelwert und Maximum angegeben.

Sekundäre Endpunkte:

Intervall-skalierte sekundäre Endpunkte wurden, wie unter den primären Endpunkten beschrieben, analysiert. Für kategoriale Endpunkte wurde der Test nach Fisher angewandt. Die Nullhypothese war immer: Kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Laborparameter, Vitalwerte, unerwünschte Ereignisse:

Diese „Sicherheitsparameter“ wurden in der Sicherheitspopulation (siehe Punkt 2.4 Patientenpopulation) ausgewertet. Für die unerwünschten Wirkungen wurden Häufigkeitstabellen erstellt. Die Labor- und Vitalparameter wurden, nach Zeitpunkt der Erhebung und Behandlungsgruppe getrennt, durch beschreibende statistische Methoden dargestellt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientenpopulation

Es wurden insgesamt 349 Patienten aus 42 Zentren in 6 Ländern (Deutschland, Tschechische Republik, Slowenien, Ukraine, Polen und Russland) zwischen dem 19. November 1999 und dem 10. April 2003 eingeschlossen.

Die ursprünglich geplante Zentrums- (30 Zentren) und Patientenzahl (250 Patienten) wurde damit deutlich übertroffen. Die Erhöhung der Anzahl der Prüfzentren war wegen der anfänglich schleppenden Patientenrekrutierung notwendig geworden. Die unerwartet schlechte Aufzeichnungsqualität der Langzeit-EKG-Bänder erforderte wegen der daraus resultierenden hohen Ausfallrate die Rekrutierung einer größeren Patientenzahl, um die statistisch notwendige Stichprobengröße in der Per-protocol-Population zu erreichen. Die gewünschte Stichprobengröße wurde jedoch trotzdem nicht ganz erreicht, da wegen der zeitversetzten Auswertung (Trennung Prüfarzt/Auswertelabor) der Langzeit-EKG-Bänder zum Studienabschluss eine genaue Angabe der „Drop-outs“ noch nicht möglich war.

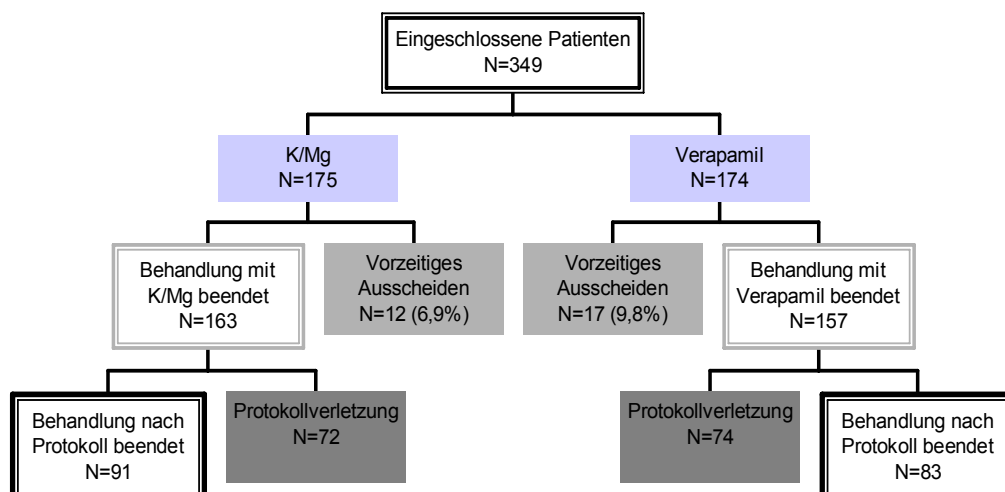


Abb. 18: Anzahl der eingeschlossenen Patienten und ihre Verteilung

Von 349 eingeschlossenen Patienten wurden 175 in die Behandlungsgruppe I (Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat) und 174 Patienten in die Behandlungsgruppe II (Verapamil) randomisiert.

29 Patienten schieden vorzeitig aus (12 Patienten der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe, 17 Patienten der Verapamil-Gruppe; siehe auch Abb. 18). Der Hauptgrund für das vorzeitige Ausscheiden bzw. den vorzeitigen Abbruch waren unerwünschte Wirkungen (weitere Details siehe Tabelle 8 und Kapitel Unerwünschte Wirkungen).

Gründe für vorzeitiges Ausscheiden	K/Mg	Verapamil	Gesamt
Unerwünschte Wirkungen	7	9	16
Intermittierendes VHF	1		1
Sinusrhythmus im 1. LZ-EKG	2	1	3
Medikation nicht genommen		1	1
Verletzung Einschlusskriterium		1	1
LZ-EKG zu kurz		1	1
Während des Follow-up nicht mehr erschienen	2	4	6
Gesamt	12	17	29

Tabelle 8: Gründe für vorzeitiges Ausscheiden bzw. Abbruch

320 Patienten beendeten die Studie regulär: 163 Patienten in der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe, 157 Patienten in der Verapamil-Gruppe.

Weitere 146 Patienten wurden, trotzdem sie die Studie regulär beendet hatten, vor Entblindung wegen Abweichungen vom Studienprotokoll ausgeschlossen (72 Patienten aus der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe, 74 Patienten aus der Verapamil-Gruppe). Bei 139 Patienten war zumindest ein Langzeit-EKG nicht auswert- oder verfügbar – hierauf wird im Verlauf noch genauer eingegangen. Weitere Details bzgl. der Protokollverletzungen sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Gründe der Protokollverletzung	K/Mg	Verapamil	Gesamt
LZ-EKG nicht auswertbar	62	77	139
Verletzung von Ein- oder Ausschlusskriterien	8	6	14
Verbotene Medikation weiter genommen	3	0	3
Non-Compliance	11	6	17
Letzte Visite später als Tag 21	18	18	36

Tabelle 9: Übersicht Protokollverletzungen, die zum Ausschluss führten, z.T. mehr als eine Protokollverletzung pro Patient

Entsprechend dem Protokoll konnten also 174 Patienten ausgewertet werden: 91 Patienten in der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe, 83 in der Verapamil-Gruppe.

Da alle 349 rekrutierten Patienten randomisiert wurden und allen die Studienmedikation am Tag 1 ausgehändigt wurde, wurden konsequenterweise alle 349 Patienten in die Intention-to-Treat-Gruppe und die Sicherheitspopulation eingeschlossen. Außer zwei Patienten erschienen alle zu mindestens einer Nachuntersuchung.

3.2 Demographie und medizinische Vorgeschichte

Die demographischen Daten waren, abgesehen von der Geschlechterverteilung, in beiden Gruppen homogen und spiegeln die Zielpopulation gut wieder (durchschnittliches Alter 65 Jahre, höherer Anteil männlicher Patienten mit einem erhöhten Body-Mass-Index von 28,8). Der Anteil männlicher Patienten war in der Magnesium-/ Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe etwas höher (69 % vs. 57%) als in der Verapamil-Gruppe (siehe Tabelle 10).

79,9 % der Patienten hatten eine positive Anamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen. Es handelte sich hierbei hauptsächlich um arteriellen Hypertonus, koronare Herzerkrankungen und chronische Herzinsuffizienz. Der Anteil dieser Patienten war in der Magnesium-/ Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe höher als in der Verapamil-Gruppe (85,6 % vs. 74,1 %). Die übrige medizinische Vorgeschichte war in beiden Patientengruppen ähnlich.

Parameter		K/Mg	Verapamil	Gesamt
Geschlecht	Männlich	120 (68,6%)	99 (56,9%)	219 (62,8%)
	Weiblich	55 (31,4%)	75 (43,1%)	130 (37,2)
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD)	66 (8,9)	64,4 (9,8)	65,2 (9,4)
	Median	67,0	64,0	66
Größe (cm)	Mittelwert (SD)	171,7 (9,0)	171,0 (9,0)	171,4 (9,0)
	Median	172,0	172,0	172,0
Gewicht (kg)	Mittelwert (SD)	83,7 (14,1)	85,0 (15,2)	84,3(14,6)
	Median	82,0	85,5	83,0
Anamnese/Erkrankungen an folgenden Organsystemen				
Herz-Kreislaufsystem (ohne Vorhofflimmern)		150 (85,7%)	129 (74,1%)	279 (79,9%)
Atmungsorgane		18 (10,3%)	21 (12,1%)	39 (11,2%)
Urogenitaltrakt		18 (10,3%)	20 (11,5%)	38 (10,9%)
Gastrointestinaltrakt		34 (19,4%)	33 (19,0%)	67 (19,2%)
Hämatologie/Immunologie		1 (0,6%)	7 (4,0%)	8 (2,3%)
HNO/Augen		9 (5,1%)	12 (6,9%)	21 (6,0%)
Dermatologie/Bindegewebe		7 (4,0%)	6 (3,4%)	13 (3,7%)
Muskuloskelettal		27 (15,4%)	22 (12,6%)	49 (14,0%)
Metabolisch/nutritiv		49 (28,0%)	67 (38,5%)	116 (33,2%)
Endokrin		32 (18,3%)	25 (14,4%)	57 (16,3%)
Neurologisch/psychiatrisch		19 (10,9%)	21 (12,1%)	40 (11,5%)
Allergien		2 (1,1%)	1 (0,6%)	3 (0,9%)
Major surgery		34 (19,4%)	28 (16,1%)	62 (17,8%)

Tabelle 10: Demographische Daten und medizinische Vorgeschichte mit Angabe des prozentualen Anteils an der Gesamtpopulation

3.2.1 Basisdaten Vorhofflimmern und primärer Endpunkt

Die Zeitdauer des Vorhofflimmerns und die mittlere Herzfrequenz zu Beginn der Studie waren in beiden Behandlungsgruppen gleich (siehe Tabelle 11). Besonders hervorzuheben ist, dass bei 65 % der Patienten Vorhofflimmern bereits über ein Jahr bestand und nur bei etwa 17 % kürzer als drei Monate. Erstaunlicherweise waren nur 39,5 % der Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten antikoaguliert (kein Unterschied in den Behandlungsgruppen).

Population	Behandlungsgruppe	Mittlere Herzfrequenz (SD)	Vergleich
PP	Mg/K	92,1 (16,5)	p=0,729
	Verapamil	91,2 (16,9)	
ITT	Mg/K	93,8 (16,6)	p=0,359
	Verapamil	91,7 (16,7)	

Tabelle 11: Basisdaten Vorhofflimmern; PP: Per-protocol-Population, ITT: Intention-to-treat-Population, Mg/K: Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat

3.2.2 Begleitmedikation und Medikamenten-Compliance

Nahezu alle Patienten hatten eine Begleitmedikation. Die Indikationen deckten sich mit den Begleiterkrankungen. Die Hauptindikation für eine medikamentöse Therapie war die Behandlung eines arteriellen Hypertonus. Nahezu die Hälfte der Patienten (48,7%) war mit Herzglykosiden behandelt - die Verteilung war in beiden Gruppen gleich. Auch bezüglich der übrigen Medikation ergaben sich keine Unterschiede in den Behandlungsgruppen.

Die Compliance bezüglich der Studienmedikation war mit 95,8% exzellent. Nur 15 Patienten (4,2%) wurden als nicht compliant eingestuft.

3.3 Methodische Analyse der 24-Stunden-EKG-Auswertung

Bei 323 Patienten wurden beide erforderlichen Langzeit-EKG-Untersuchungen durchgeführt, lediglich bei 26 Patienten war kein Abschluss-Langzeit-EKG vorhanden.

139 Bänder waren nicht verwertbar. Auffällig war eine Häufung nicht auswertbarer Bänder in einzelnen Zentren. Die Hauptursache für die schlechte Qualität war Artefaktüberlagerung (siehe Abb. 19). Die Quelle von Artefakten lag nach unserer Einschätzung v.a. in der schlechten Vorbereitung der Patienten (Hautreinigung und -entfettung) und einer unzureichenden Fixierung der Elektroden.

Da einigen Zentren Rekorder für die Aufzeichnung zur Verfügung gestellt wurden, war unter Umständen auch eine mangelhafte technische Einweisung Ursache für die hohe Ausfallrate.

Auf 49 Bändern waren keine Daten gespeichert. Um auszuschließen, dass die Auswerteeinheit an unserem Institut die fremden Formate nicht erkannte, wurden diese Bänder an die entsprechenden Prüfzentren zurückgesandt. Da auch hier keine Daten eingelesen werden konnten, wurden die Bänder unter Umständen auf dem Transport beschädigt.

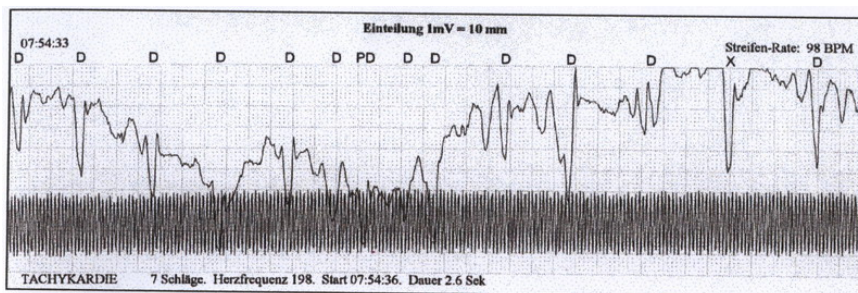


Abb. 19: 1.Kanal Artefakt-überlagert, 2. Kanal mit sogenanntem elektrischem „Brummen“

Die z.T. schlechte Aufzeichnungsqualität erforderte einen hohen zeitlichen Aufwand und große Sorgfalt bei der Auswertung der Bänder. Um eine signifikante Aussage zu erlangen, schlossen wir nur Bänder ein, die eine ausreichend lange und aussagekräftige Aufzeichnung aufwiesen. Wir forderten eine Mindestaufzeichnungsdauer von 21 Stunden; dies war bei 98,8 % der eingeschlossenen Patienten der Fall. Es wurde vor allem auch auf eine nahezu lückenlose Abbildung der Wachperiode, die Grundlage für den primären Evaluationsparameter war, geachtet.

Der oben beschriebene Ablauf zur Extraktion und Analyse der Daten erwies sich als stabil. Eine Modifizierung der Auswertungsmodalitäten war im Verlauf nicht notwendig.

Die Qualitätskriterien bei der Auswertung und die Bereitschaft, Bänder mit zu großen Artefaktlücken auszuschließen, waren eine Voraussetzung für zuverlässige Ergebnisse.

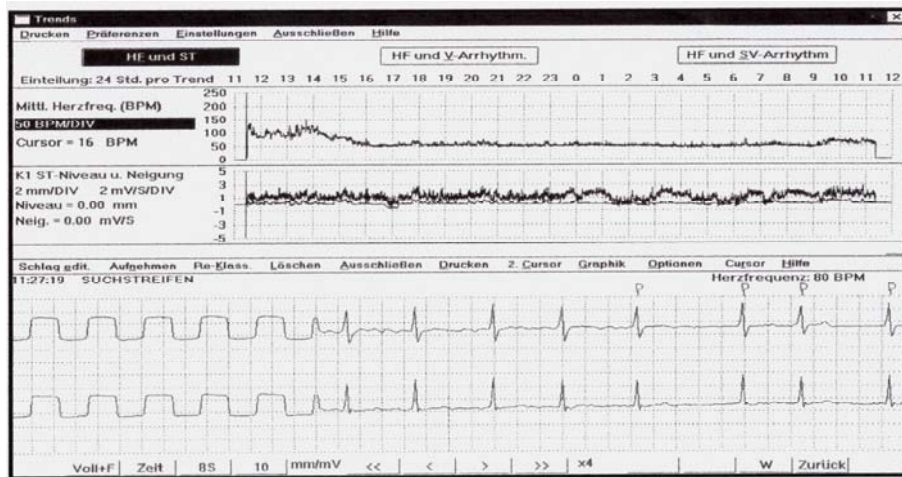


Abb. 20: Auswertbares Band mit Eichzacke und zwei artefaktfrei aufgezeichneten Kanälen

3.4 Beantwortung der Fragestellung

3.4.1 Primärer Endpunkt und Studienziel

Primärer Endpunkt war die mittlere Herzfrequenz während der Wachperiode nach drei Wochen Behandlung.

Studienziel war es, zu zeigen, dass die Therapie mit Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat der Therapie mit Verapamil bezüglich der Reduktion der mittleren Herzfrequenz bei chronischem Vorhofflimmern nicht unterlegen ist.

Die mittlere Herzfrequenz während der Wachperiode nach drei Wochen Behandlung lag in der Verapamil-Gruppe deutlich unter der Herzfrequenz in der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe. Die Behandlung mit Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat führte in der Gesamtpopulation zu keiner nennenswerten Reduktion der mittleren Herzfrequenz. Für Verapamil konnte eine signifikante Senkung der Herzfrequenz nachgewiesen werden (siehe Tabelle 12).

Population	Behandlung	Mittlere HF Screening (SD)	Mittlere HF n. Behandlung (SD)	Differenz (SD)	p-Wert
PP	Mg/K (N=91)	92,1 (16,5)	92,3 (18,2)	0,2 (13,5)	0,73
	Verapamil (N=83)	91,2 (16,9)	77,8 (14,8)	-13,4 (14,6)	<0,001
ITT	Mg/K (N= 113)	93,8 (16,6)	93,0 (18,9)	-0,8 (13,6)	0,712
	Verapamil (N= 97)	91,7 (16,7)	78,9 (14,9)	-13,1 (14,9)	<0,001

Tabelle 12: Mittlere Herzfrequenz vor und nach Behandlung (in Schlägen pro Minute); PP: Per-Protocol-Gruppe, ITT: Intention-to-treat-Gruppe; Mg/K: Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat; SD: Standardabweichung

Als Testprozedur wurde, wie im Kapitel Methodik ausgeführt, ein verschobener Hypothesentest benutzt.

Für die verschobene Mittelwertdifferenz zwischen Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat und Verapamil ergab sich ein Konfidenzintervall von (5,24, 13,62). Dementsprechend konnte die erwünschte Äquivalenz nicht nachgewiesen werden. Vielmehr zeigten die statistischen Ergebnisse eine signifikante Überlegenheit von Verapamil.

Zur Überprüfung des Ergebnisses wurden noch zwei weitere statistische Verfahren angewandt: Zum einen wurde der Ausgangswert als Kovariable in das statistische Modell aufgenommen, zum anderen wurden nicht parametrische Methoden angewendet. In beiden Fällen erhält man praktisch identische Ergebnisse. Ebenso bestätigte die Analyse der Intention-to-treat-Gruppe die obigen Resultate.

Die Gleichwertigkeit von Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat und Verapamil bezüglich einer Herzfrequenzreduktion während der Wachperiode konnte also nicht bewiesen werden.

3.4.2 Sekundäre Endpunkte

3.4.2.1 Responderrate

Die Responderrate war definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, die während der Wachphase eine Reduktion der mittleren Herzfrequenz um mindestens 10 Schläge pro Minute aufwiesen.

Die Responderrate lag in der Verapamil-Gruppe mit 54,2 % deutlich höher als in der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe. 17,6 % der Patienten in der Per-Protocol-Gruppe und 20,4 % in der Intention-to-treat-Population sprachen jedoch auf eine Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Therapie an (siehe auch Tabelle 13). Die demographischen Daten, die Begleitmedikation und die Basisdaten von Vorhofflimmern unterschieden sich in der Gruppe der Responder nicht von den Daten der Gesamtpopulation. Der einzige identifizierbare Unterschied war der Ausgangswert des Serummagnesiumspiegels. Er lag bei Respondern geringfügig niedriger als in der Gesamtpopulation (0,81 vs. 0,85 mmol/l). Der Serummagnesiumspiegel nach dreiwöchiger Behandlung war in beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder) mit 0,89 mmol/l gleich.

Population	Behandlung	Responder	Non-Responder	p-Wert
PP	Mg/K	16 (17,6%)	75 (82,4%)	<0,0001
	Verapamil	45 (54,2%)	38 (45,8%)	
ITT	Mg/K	23 (20,4%)	90 (79,6%)	< 0,0001
	Verapamil	53 (55,6%)	44 (45,4%)	

Tabelle 13: Responderrate, PP: Per-Protocol-Gruppe, ITT: Intention-to-treat-Gruppe (Untergruppe mit 2 verfügbaren LZ.-EKGs); p-Werte aus dem exakten Fisher-Test resultierend und bezogen auf die Responder-Gruppe

3.4.2.2 Mittlere Herzfrequenz in 6-Stunden-Segmenten im 24-Stunden-EKG

Auch die Analyse der mittleren Herzfrequenz in 6-Stunden-Segmenten zeigte, dass Verapamil die Herzfrequenz signifikant senkte, während Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat zu keiner wesentlichen Frequenzsenkung führte. Die

physiologische zirkadiane Schwankung der Herzfrequenz blieb unter der Therapie mit beiden Medikamenten erhalten (siehe Abb. 21).

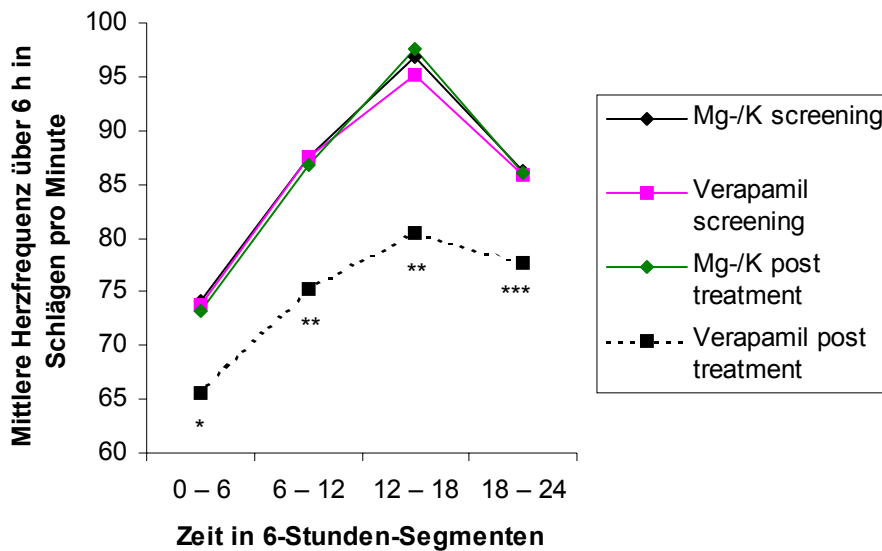


Abb. 21: Mittlere Herzfrequenz in 6-Stunden-Segmenten (Per-protocol-Population); * p-value 0.0001, ** p-value < 0.0001, *** p-value 0.0016; p-Werte aus nicht-parametrischer Analyse (U-Test)

3.4.2.3 Zeit mit einer Herzfrequenz von über 100 Schlägen pro Minute und Zeit mit einer Herzfrequenz von unter 50 Schlägen pro Minute

Die Zeit, in der die Herzfrequenz über 100 Schlägen pro Minute lag, war in der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe unter Therapie im Wesentlichen unverändert, in der Verapamil-Gruppe deutlich vermindert (siehe Tabelle 14).

Population	Visite	Mg/K Mittelwert (SD)	Verapamil Mittelwert (SD)
PP	Screening	7.2 (5.5) (N=71)	7.2 (7.0) (N=67)
	Nach Behandlung	7.5 (6.2) (N=72)	5.8 (4.6) (N=33)
ITT	Screening	7.4 (5.5) (N=93)	7.1 (6.6) (N=81)
	Nach Behandlung	7.9 (6.2) (N=90)	5.7 (5.0) (N=43)

Tabelle 14: Zeit (in Stunden) mit einer Herzfrequenz über 100 Schläge pro Minute, PP: Per-protocol-Population, ITT: Intention-to-treat-Population; Mg/K: Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat; SD: Standardabweichung

In beiden Behandlungsgruppen nahm die Zeit mit einer Herzfrequenz von unter 50 Schlägen pro Minute zu. Die Zahl der Patienten ist insgesamt gering. In der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe war der Anstieg deutlicher als in der Verapamil-Gruppe, diese Beobachtung wird im Verlauf diskutiert.

Population	Visite	K/Mg (Stunden) Mean (SD)	Verapamil (Stunden) Mean (SD)
PP	Screening	3.2 (0.8) (N=5)	3.3 (2.3) (N=8)
	Nach Behandlung	7.2 (5.5) (N=10)	5.3 (3.7) (N=19)
ITT	Screening	3.2 (0.8) (N=5)	3.4 (2.2) (N=9)
	Nach Behandlung	6.2 (5.5) (N=12)	5.2 (3.6) (N=21)

Tabelle 15: Zeit (in Stunden) mit einer Herzfrequenz unter 50 Schlägen pro Minute, PP: Per-Protocol-Population, ITT: Intention-to-treat-Population, SD: Standardabweichung

3.4.2.4 Zeit während der Wachperiode mit einer Reduktion der Herzfrequenz um mindestens 10 Schläge pro Minute

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Differenz von etwa zwei Stunden zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 16), die gut mit den bisherigen Ergebnissen korreliert.

Population	Mg/K (Stunden) Mittelwert (SD)	Verapamil (Stunden) Mittelwert (SD)	Vergleich p-Wert
PP	4.2 (3.0)	6.1 (3.5)	0.0011
ITT	4.4 (3.0)	6.1 (3.3)	0.0011

Tabelle 16: Zeit (in Stunden) mit einer Reduktion der Herzfrequenz um 10 Schläge pro Minute, PP: Per-protocol-Population, ITT: Intention-to-treat-Population; p-Werte aus nicht-parametrischer Analyse (U-Test)

3.4.2.5 Konversion in Sinusrhythmus

Insgesamt vier Patienten konvertierten von Vorhofflimmern in Sinusrhythmus: Drei Patienten aus der Verapamil-Gruppe, ein Patient aus der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe. Eine Konversionspotenz von Verapamil ist nicht beschrieben, so dass das Ergebnis wahrscheinlich zufällig ist.

3.4.2.6 Ergebnisse des Belastungs-EKGs

Laut Studienprotokoll wurde die Herzfrequenz in Ruhe und unter Belastung getestet. Die Belastung wurde bei 100 Watt bzw. bei Erreichen einer Herzfrequenz von 150 Schlägen pro Minute beendet.

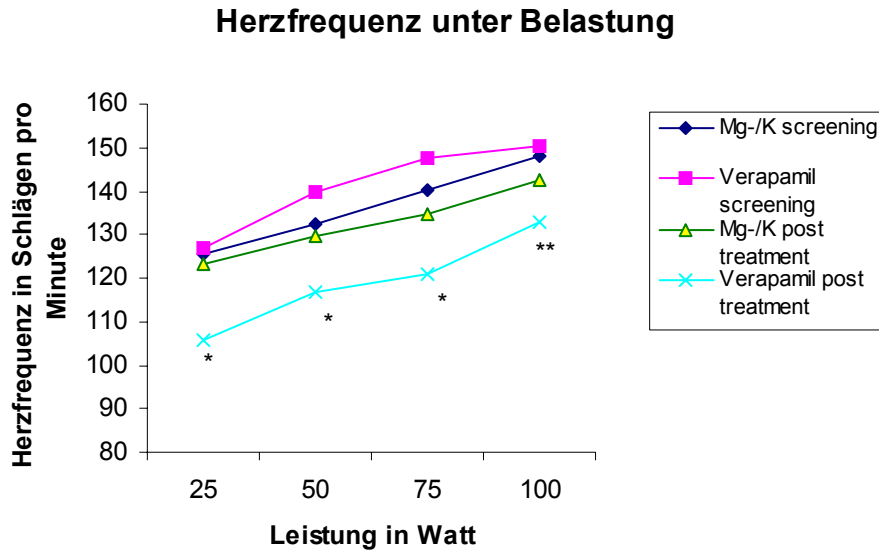


Abb. 22: Darstellung der Herzfrequenz unter Belastung (Per-protocol-Population);
 * p-Wert < 0.0001, ** p-Wert 0.0231

Die Herzfrequenz wurde sowohl in Ruhe als auch unter Belastung durch die Behandlung mit Verapamil signifikant besser gesenkt als durch Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat. Innerhalb der Magnesiumbehandlungsgruppe konnte im Trend aber eine geringe Senkung der Herzfrequenz unter Belastung nachgewiesen werden (siehe Abb. 22).

3.4.2.7 Ergebnisse der Auswertung des Ruhe-EKGs

Die ermittelten Werte für das RR-Intervall, mit einer deutlichen Zunahme in der Verapamil-Gruppe und einer geringeren Zunahme in der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat -Gruppe, korrespondieren mit den oben ausgeführten Beobachtungen einer effektiveren Frequenzsenkung durch Verapamil. Trotzdem konnte auch in der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe eine Verlängerung des RR-Intervalls nach Behandlung, entsprechend einer Senkung der Herzfrequenz im Ruhe-EKG von 105,07 auf 95,92 Schläge pro Minute, verzeichnet werden. Dieses scheinbar widersprüchliche Ergebnis wird im Verlauf diskutiert.

Population	Visite	Mg/K (ms) Mittelwert (SD)	Verapamil (ms) Mittelwert (SD)	Vergleich p-Wert
PP	Screening	571.0 (76.6)	573.1 (78.0)	0.9531*
	Nach Behandlung	625.5 (131.9)	742.8 (152.9)	<0.0001*
ITT	Screening	571.9 (94.3)	566.6 (83.8)	0.8868*
	Nach Behandlung	642.6 (160.3)	741.3 (159.4)	<0.0001*

Tabelle 17: RR-Intervall in ms; PP: Per-protocol-Population, ITT: Intention-to-treat-Population, Mg/K: Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat, SD: Standardabweichung; p-Werte aus nicht-parametrischer Analyse (U-Test)

Die QT-Zeit nahm entsprechend der Frequenzsenkung zu. Es war jedoch keine pathologische QT-Zeit-Verlängerung zu verzeichnen.

Population	Visite	Mg/K (ms) Mittelwert (SD)	Verapamil (ms) Mittelwert (SD)	Vergleich p-Wert
PP	Screening	332.1 (44.7)	322.2 (47.5)	0.4812
	Nach Behandlung	339.7 (42.6)	352.6 (50.4)	0.0023
ITT	Screening	331.4 (50.3)	324.1 (52.5)	0.2384
	Nach Behandlung	340.7 (48.8)	354.7 (55.4)	0.0010

Tabelle 18: QT-Zeit in ms; PP: Per-protocol-Population, ITT: Intention-to-treat-Population, Mg/K: Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat, SD: Standardabweichung; p-Werte aus nicht-parametrischer Analyse (U-Test)

3.4.2.8 Vitalzeichen

Die Ausgangswerte von Blutdruck und Puls zeigten keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Systolischer und diastolischer Blutdruck waren nach dreiwöchiger Behandlung in beiden Behandlungsgruppen gleich. Die Ruhepulsfrequenz sank in der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe von 106,6 auf 96,3 Schläge pro Minute und in der Verapamil-Gruppe von 104,7 auf 84,2 Schläge pro Minute ab. Die Wertigkeit dieses Parameters wird im Verlauf diskutiert.

3.4.2.9 Laborparameter

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Laborparameter in beiden Behandlungsgruppen.

Die Ausgangswerte für Magnesium und Kalium lagen in beiden Behandlungsgruppen im Normbereich (0,7-1,0 mmol/l für Magnesium, 3,5-5,5 mmol/l für Kalium).

In der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe konnte ein geringer, nicht signifikanter Anstieg des Serummagnesiums von 0,85 auf 0,89 mmol/l verzeichnet werden. Diese Veränderungen waren nur marginal, ein Anstieg in den toxischen Bereich war bei keinem Patienten zu verzeichnen. Das Serumkalium blieb im Wesentlichen unverändert.

Behandlung	Visite	Serummagnesium (mmol/l)		
		N	Mittelwert(SD)	Median
Mg/K	Screening	167	0,85 (0.130)	0.850
	Tag 8	166	0,91 (0.180)	0.890
	Tag 21	153	0,89 (0.179)	0.885
Verapamil	Screening	159	0,85 (0.109)	0.840
	Tag 8	164	0,85 (0.127)	0.840
	Tag 21	151	0,85 (0.108)	0.850

Tabelle 19: Serummagnesiumspiegel; Mg/K: Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat, SD: Standardabweichung

Behandlung	Visite	Serumkalium (mmol/l)		
		N	Mittelwert(SD)	Median
Mg/K	Screening	173	4,5 (0,63)	4,40
	Tag 8	167	4,7 (0,53)	4,60
	Tag 21	163	4,6 (0,53)	4,60
Verapamil	Screening	169	4,5 (0,50)	4,48
	Tag 8	165	4,4 (0,68)	4,40
	Tag 21	161	4,5 (0,59)	4,41

Tabelle 20: Serumkaliumspiegel, Mg/K: Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat, SD: Standardabweichung

3.4.3 Unerwünschte Wirkungen

Während der Studie klagten 58 Patienten über unerwünschte Wirkungen: 27 in der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe und 31 in der Verapamil-Gruppe. Bei 12 (6,9%) Patienten der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat – Gruppe und bei 19 (10,9 %) Patienten der Verapamil-Gruppe wurden diese unerwünschten Wirkungen mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht. Eine zusammenfassende Darstellung der Nebenwirkungen und ihre Verteilung zeigt Tabelle 21:

SYMPTOM-KOMPLEX	SYMPTOM	Mg/K (N=175)	Verapamil (N=174)
Allgemeinsymptome	Allgemeine Schwäche	-	3 (3)
	Ödeme	-	2 (2)
	Periphere Ödeme	-	4 (4)
	Kopfschmerzen	-	2 (2)
	Nicht näher beschriebenes Unwohlsein	-	1 (1)
	Gewichtszunahme	-	1 (1)
	Rückenschmerzen	1 (1)	-
	Schmerzen in den Beinen	-	1 (1)
Zentrales & peripheres Nervensystem	Benommenheit	-	2 (2)
	Parästhesien	-	1 (1)
	Schwindel	2 (2)	-
Gastro-Intestinaltrakt	Dyspepsie	1 (1)	-
	Obstipation	-	2 (2)
	Diarrhoe	2 (1)	2 (2)
	Bauchschmerzen	1 (1)	1 (1)
	Erbrechen	1 (1)	-
	Übelkeit	1 (1)	-
Herz-Kreislaufsystem, allgemein	Hypotension	-	1 (1)
Herz-Kreislaufsystem, Rhythmus	Bradykardie	-	1 (1)
	Palpitationen	1 (1)	-
	Tachykardie	1 (1)	-
	Arrhythmie	-	2 (1)
Muskulo-Skeletalsystem	Gelenkschmerzen	-	1 (1)
Psychiatrie	Insomnie	2 (2)	1 (1)
Haut	Pruritus	-	1 (1)
	Vermehrtes Schwitzen	1 (1)	-
	Exanthem (pustulös)	-	1 (1)
	Urtikaria	1 (1)	-
Endokrinologie	Verschlechterung Diabetes mellitus	1 (1)	-
Atmung	Husten	1 (1)	-
	Dyspnoe	1 (1)	3 (3)
Gesamt		18 (12)	33 (19)

Tabelle 21: Überblick über unerwünschte Wirkungen, die mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht wurden. x (y): x= Anzahl der Nebenwirkungen, y= Anzahl der Patienten

Die unerwünschten Wirkungen waren fast ausschließlich mild bis moderat. Die häufigsten Symptome der Patienten unter einer Verapamil-Therapie waren Ödeme und/oder Atemnot. Diese Nebenwirkungen könnten Ausdruck einer Verschlechterung der linksventrikulären Pumpleistung aufgrund der

negativ inotropen Wirkung von Verapamil sein. In der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat- Gruppe kam es zu keiner eindeutigen Häufung eines Symptoms.

Ingesamt sieben Patienten der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Behandlungsgruppe beendeten die Studie wegen unerwünschter Wirkungen vorzeitig: Zwei Patient wegen Palpitationen bzw. Tachykardien, eine Patientin wegen Atemnot und peripheren Ödemen, ein Patient wegen Übelkeit, ein Patient wegen eines flüchtigen Exanthems und ein weiterer wegen Schlaflosigkeit und vermehrtem Schwitzen.

Neun Patienten aus der Verapamil-Gruppe schieden wegen unerwünschter Wirkungen vorzeitig aus: Vier Patienten wegen Gewichtszunahme bzw. Ödemen, die anderen wegen Palpitationen, Diarrhoe bzw. Benommenheit, Juckreiz und Obstipation.

Bei insgesamt sieben Patienten traten während der Studiendauer schwere unerwünschte Wirkungen auf, bei sechs wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation als nicht wahrscheinlich erachtet:

In der Verapamil-Gruppe wurde bei einem Patienten eine Bronchopneumonie diagnostiziert. Im Rahmen dessen kam es zu einem Troponin-I-Anstieg. Eine Patientin wurde mit einer Verschlechterung einer bereits vor der Studie bestehenden Atemnot stationär aufgenommen, in diesem Fall wurde Verapamil abgesetzt.

In der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe wurde eine Patientin wegen schwerer Diarrhoen stationär aufgenommen. Im Verlauf wurde eine infektiöse Gastroenteritis diagnostiziert. Ein Patient wurde wegen einer Urolithiasis hospitalisiert, eine Patientin wegen nicht-anhaltendem Schwindel. Eine Patientin berichtete über Atemnot und periphere Ödeme.

Lediglich bei einem Patienten aus der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation als möglich erachtet: Der Patient klagte sieben Tage nach Beginn der Einnahme von Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat über Schwindel, Übelkeit und schwere Diarrhoen. Der Patient wurde stationär aufgenommen und mit Antiemetika

behandelt (Thiethylperazinum). Die Symptome bildeten sich vollständig zurück, die Studienmedikation wurde nicht unterbrochen.

Während der Studie verstarb ein Patient aus der Verapamil-Gruppe:

Der Patient hatte 1999 (zwei Jahre vor Einschluss in die Studie) einen transmuralen Myokardinfarkt mit der Folge einer Linksherzinsuffizienz erlitten.

12 Tage nach Einschluss in die Studie verspürte er zunehmende

Thoraxschmerzen im Sinne einer instabilen Angina pectoris. Zwei Tage später wurde der Patient mit einem erneuten transmuralen Myokardinfarkt

hospitalisiert und verstarb dort im therapierefraktären kardiogenen Schock.

Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde nicht als wahrscheinlich erachtet.

4 DISKUSSION

Ziel unserer Studie war es, die Gleichwertigkeit (bzw. „Nicht-Unterlegenheit“) einer oralen Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Therapie mit einer Verapamil-Therapie bei der Behandlung von tachykardem, chronischem Vorhofflimmern zu zeigen. Der Nachweis sollte durch eine differenzierte Analyse des Frequenzverhaltens im 24-Stunden-EKG bzw. unter Belastung erfolgen.

Eine Äquipotenz von Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat mit Verapamil konnte nicht nachgewiesen werden. In allen primären und sekundären Endpunkten war Verapamil der Behandlung mit Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat überlegen.

Eine relevante Senkung der mittleren Herzfrequenz während der Wachperiode nach dreiwöchiger Behandlung mit Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat war nicht erkennbar.

Dieses Resultat steht im Gegensatz zu den experimentellen und klinischen Studien (siehe auch Tabelle 4), die die Grundlage für die Durchführung und das Design der vorgelegten Arbeit gebildet haben. Die Tatsache, dass in Voruntersuchungen der frequenzsenkende Effekt von Magnesium bereits nachgewiesen wurde, war auch ein Grund dafür, dass wir auf einen Placeboarm verzichteten. Die Ergebnisse unserer Studie sollen daher zunächst im Kontext der Daten bisheriger Studien zur Frequenzsenkung von Vorhofflimmern mit Magnesium diskutiert werden.

Diskussion des Ergebnisses im Kontext bisheriger Studien

Zur Frage der Kammerfrequenzsenkung bei Vorhofflimmern im direktem Vergleich von Calciumantagonist und intravenös appliziertem Magnesium liegen zwei Arbeiten mit unterschiedlichen Ergebnissen vor:

Chiladakis et al. (13) untersuchten 46 Patienten mit bekanntem paroxysmalen Vorhofflimmern und einer erneuten persistierenden Episode von Vorhofflimmern und behandelten diese intravenös mit Magnesiumsulfat bzw.

Diltiazem. Die Senkung der Herzfrequenz durch Magnesiumsulfat war identisch mit dem Effekt, der durch Diltiazem erzielt werden konnte, d.h. die Gleichwertigkeit von Magnesium mit einem Calciumantagonisten konnte bewiesen werden. Chiladakis konnte eine signifikante Abnahme gegenüber der Ausgangsfrequenz von 142 Schlägen pro Minute unter einer Magnesiumtherapie zeigen.

Gullestadt et al. (47) stellten an 57 Patienten den Vergleich mit Verapamil an. In dieser Studie war intravenös verabreichtes Magnesiumsulfat bezüglich der frühen Konversion in Sinusrhythmus Verapamil überlegen, bezüglich der Frequenzsenkung jedoch nicht. Trotzdem konnte auch Gullestad bei Patienten mit einer Ausgangsherzfrequenz von über 100 Schlägen pro Minute in 28% der Fälle durch die Gabe von Magnesiumsulfat eine Senkung der Herzfrequenz unter 100 Schläge pro Minute erreichen. Ein großer Anteil der Patienten der Magnesium-Gruppe (11 von 26) wiesen jedoch Vorhofflattern und andere supraventrikuläre Tachykardien auf.

In drei Arbeiten (Frick, Ingemansson) wurde die Magnesiumwirkung bei der Frequenzkontrolle von chronischem Vorhofflimmern evaluiert. Diese Arbeiten erbrachten widersprüchliche Resultate. So konnte Ingemansson (61, 59) in zwei Arbeiten eindeutig eine Frequenzsenkung erzielen, Frick (38) fand jedoch keinen Effekt von Magnesium auf die Herzfrequenz bei chronischem Vorhofflimmern. Die Aussagekraft dieser drei Studien ist aber sicherlich durch die kleinen Patientenpopulationen limitiert (Frick: N= 30; Ingemansson: N= 14, N= 24).

Der überwiegende Teil der Studien, die eine positive Wirkung von Magnesium auf die Frequenzkontrolle zeigten, wurde an Populationen mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern durchgeführt (8, 18, 47, 55, 87). Fraglich ist jedoch, ob sich die Ergebnisse von Studien mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern ohne weiteres auf Patienten mit chronischem Vorhofflimmern übertragen lassen, da es bei zunehmender Dauer des Vorhofflimmerns, wie eingangs bereits erläutert, zu Remodellingvorgängen am Vorhofgewebe kommt und sich die Leitungseigenschaften des AV-Knotens verändern (3, 89).

In den bisher zitierten Studien wurde Magnesium ausschließlich intravenös angewendet. Eine orale Magnesiumtherapie wurde bisher lediglich im Zusammenhang mit der Frage nach der rhythmuserhaltenden Potenz von Frick et al. (37) untersucht. Unseres Wissens ist die von uns vorgelegte Arbeit also die erste Studie, die die frequenzsenkende Wirkung einer oralen Magnesiumtherapie bei chronischem Vorhofflimmern untersucht.

In der Applikationsform liegt auch einer der wesentlichen Unterschiede zwischen den oben aufgeführten Studien und der vorgelegten Arbeit. Intravenös angewendetes Magnesium weist eine erheblich bessere Bioverfügbarkeit als die orale Darreichung auf. So wird oral zugeführtes Magnesium nur zu einem Drittel resorbiert. Vergleicht man die intravenöse und orale Gabe bezüglich der „Area under the curve“, so ist ersichtlich, dass eine orale Dosis von 12 mmol Magnesium, wie in unserer Studie angewendet, lediglich zu einer Zunahme der Area under the curve von 3,1 %, eine intravenöse Dosis von 8 mmol jedoch zu einer Zunahme von 16,1 % führt (siehe Abb. 23, (130)).

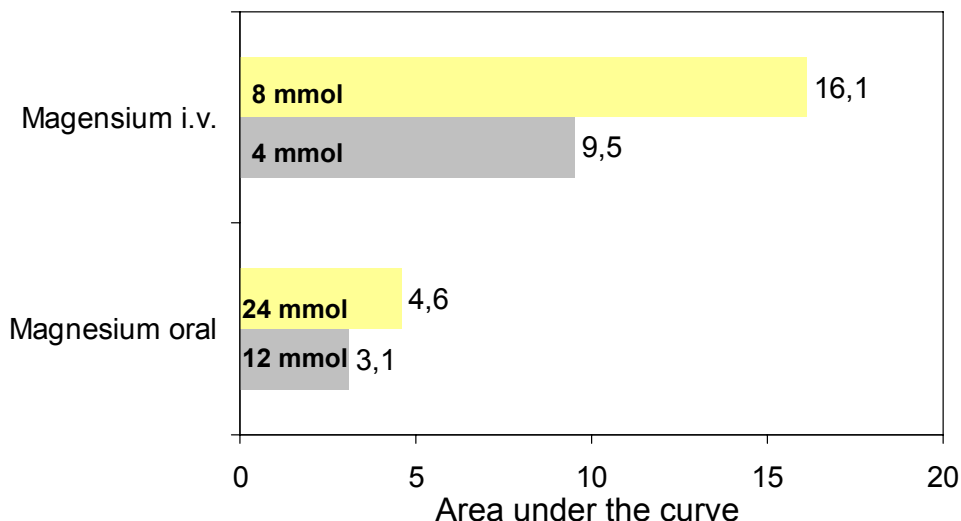


Abb. 23.: Veränderung der AUC (in %) nach oraler und intravenöser Magnesiumgabe; nach (130)

Dies ist insofern bemerkenswert, als dass in den oben genannten Arbeiten intravenöse Magnesiumdosen zur Anwendung kamen, die z.T. um ein

Vielfaches höher lagen (bis zu 40 mmol) als die von uns verabreichte orale Dosis (siehe auch Tabelle 4).

Diese hohen Dosen konnten zur Anwendung kommen, da der Abstand vom physiologischen zum toxischen Bereich bei Magnesium sehr hoch ist (physiologisch bis 1 mmol/l, toxischer Bereich ab 4 mmol/l).

Ingemansson (61) erreichte z.B. durch die intravenöse Magnesiumgabe mit einer Gesamtdosis von 17,5 mmol einen Anstieg des Serummagnesiums von 0,9 mmol/l auf 2,32 mmol/l und wies eine Korrelation des Serummagnesiumspiegels und der dominanten atrialen Zykluslänge nach. 24 mmol oral zugeführtes Magnesium steigert den Serummagnesiumspiegel dagegen lediglich um 0,1 mmol/l (130, 137). Das heißt, um durch eine orale Gabe ähnliche Effekte wie in den bisher veröffentlichten Studien zu erzielen, hätte die Dosis erheblich höher gewählt werden müssen.

Dies bestätigen auch die von uns bestimmten Laborparameter. Mit einer oralen Tagesgesamtdosis von 12 mmol Magnesiumaspartat war lediglich ein marginaler Anstieg des Serummagnesiums von 0,85 auf 0,89 mmol/l zu verzeichnen. Über einen ähnlich geringen Anstieg des Serummagnesiums berichten auch Frick et al. (37), die in ihrer Studie zum Erhalt von Sinusrhythmus nach Kardioversion täglich 20,6 mmol Magnesiumhydroxid p.o. verabreichten (Anstieg des Serummagnesiumspiegels von 0,84 auf 0,87 mmol/l).

Fraglich ist jedoch, ob durch eine orale Magnesiumtherapie überhaupt ein Anstieg des Serummagnesiums über 2 mmol/l erreicht werden kann, ohne dass die laxierende Wirkung von Magnesium zu gastrointestinalen Nebenwirkungen führt, da die Resorption von Magnesium im Jejunum mit erhöhter Zufuhr relativ abnimmt: Bei der Zufuhr von 5 mmol Magnesium werden 65 % resorbiert, dagegen werden bei einer Zufuhr von 40 mmol nur noch 11 % resorbiert (121).

Die Aussagekraft des extrazellulären Magnesiumspiegels ist in der Literatur zudem ohnehin umstritten (99, 51, 95).

Auch wenn Ingemansson (61) einen Zusammenhang zwischen Plasmamagnesiumspiegel und dem Ausmaß der leitungsverzögernden Wirkung beschreibt, scheint der Serummagnesiumspiegel nur ein unzureichender Parameter zur Überprüfung von Veränderungen des intrazellulären Magnesiumspiegels zu sein, da er nur etwa 1% des gesamten Körpermagnesiums repräsentiert und die Korrelation von Serummagnesium und intrazellulärem Magnesium nicht eindeutig ist (99). Im Gegensatz dazu korreliert z.B. die Messung der intrazellulären Magnesiumkonzentration der Mundschleimhaut hervorragend mit den intrazellulären Konzentrationen des Vorhofgewebes (51) und würde daher eine Möglichkeit darstellen, die tatsächlichen Veränderungen an der Vorhofzelle genauer abschätzen zu können.

Die Rationale für die von uns gewählte Dosis lag, wie eingangs beschrieben, in den Erfahrungen bei der Behandlung von ventrikulären Extrasystolen mit einem oralen Magnesium-/Kalium-Präparat. Hier konnte mit einer deutlich niedrigeren oralen Dosis (6 mmol Magnesiumaspartat/Tag) ein statistisch signifikanter Effekt erzielt werden (144).

Da die zugeführten Magnesiumdosen in den oben beschriebenen Studien zur Behandlung von Vorhofflimmern z.T. erheblich differieren, kann aus den bisher veröffentlichten Daten also keine zuverlässige Aussage über die minimal notwendige Dosis, die für eine leitungsverzögernde Wirkung notwendig ist, abgeleitet werden.

Die oben genannten Arbeiten, die die Grundlage für die Durchführung unserer Studie gebildet haben, können also wegen der unterschiedlichen Applikationsform, Dosis und der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht direkt mit den Ergebnissen unserer Studie verglichen werden und stellen keinen Widerspruch zu unserer Studie dar.

Diskussion der Effektivitätskontrolle:

Zur Beurteilung der Güte einer frequenzsenkenden Therapie existieren keine eindeutigen allgemein gültigen Standards. Ohne auf das Problem der Art und des Zeitpunkts der Frequenzmessung bei Vorhofflimmern einzugehen, nehmen die europäischen Leitlinien eine effektive Frequenzkontrolle dann an, wenn die Herzfrequenz in Ruhe zwischen 60 und 80 Schlägen pro Minute beträgt und bei moderater Belastung auf max. 90 bis 115 Schläge pro Minute ansteigt (1).

Die Art der Effektivitätskontrolle unterscheidet sich in unserer Arbeit ganz wesentlich von den oben zitierten Studien (55, 47, 87), in denen meist kurze Zeitintervalle ausgewertet wurden, beziehungsweise lediglich die momentane Herzfrequenz zu meist nicht definierten Tageszeiten mittels Monitorableitung, Ruhe-EKG oder Pulszählung erfasst wurde.

Die punktuelle Erfassung der Ruheherzfrequenz, sei es mittels einmaliger Pulszählung oder mittels eines Ruhe-EKGs, ist unseres Erachtens - wie in der Erarbeitung der Fragestellung bereits ausgeführt - wegen der hohen Frequenzvariabilität bei Vorhofflimmern kein zuverlässiger und kein aussagekräftiger Parameter zur Bewertung einer suffizienten Frequenzsenkung.

So zeigte sich auch in unserer Studie unter einer Therapie mit Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat eine Senkung des Ruhepulses von 10 Schlägen pro Minute (106,6 vs. 96,3) und eine Verlängerung des RR-Intervalls im Ruhe-EKG von 571 auf 625 ms, während für die gesamte Wachperiode im Langzeit-EKG die mittlere Veränderung der Herzfrequenz im Vergleich zur Baseline-Untersuchung sogar 0,2 Schläge pro Minute höher lag (Intention-to-treat-Population).

Das Ergebnis der Senkung der Ruhefrequenz ist auch insofern bemerkenswert, als dass es die Notwendigkeit der Frequenzanalyse mittels eines 24-Stunden-EKGs unterstreicht. Wäre die Ruhefrequenz als primärer Endpunkt definiert gewesen, hätte sich zwar trotzdem eine Überlegenheit von Verapamil gezeigt, man würde jedoch der Annahme einer signifikanten Wirkung von Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat gelangen.

Da der primäre Endpunkt ein Mittelwert über 12 Stunden war, könnten sich, wegen möglicher Fehler durch die Mittelung der Herzfrequenz, Zweifel an der negativen Beantwortung der Fragestellung ergeben. Die Parameter der sekundären Endpunkte untermauerten jedoch das Resultat des primären Endpunktes ebenso wie die zusätzliche Provokation der Herzfrequenz mittels einer dem Patienten angemessenen Belastung. Eine Ergometrie schien uns als weitere Effektivitätskontrolle sinnvoll, um die Reaktion in einer definierten Situation nochmals genauer betrachten zu können.

Die Zusammenschau der Ergebnisse aus Langzeit- und Belastungs-EKG führte unserer Meinung nach zur größtmöglichen Genauigkeit bei der Effektivitätskontrolle und stellt damit auch die klinische Relevanz der vorgelegten Arbeit sicher.

Die Auftrennung zwischen Datenerhebung und –auswertung und die Auswertung in einem zentralen Langzeit-EKG-Labor durch nur einen Auswerter war unserer Ansicht nach von Vorteil: Vorgegebene Qualitätskriterien konnten besser eingehalten werden als bei multizentrischer Auswertung und die Bereitschaft ein minderwertiges Band auszuschließen, war sicherlich höher.

Die Übertragung der Rohdaten in eine Datenbank erforderte - wie oben beschrieben – anfänglich einen hohen methodischen Aufwand, erlaubte uns jedoch zum einen, die Evaluationsparameter unabhängig von konventionellen Langzeit-EKG-Protokollen zu definieren und zum anderen eigene Plausibilitätskriterien zu implementieren. So war z.B. der Ausschluss von Kammerextrasystolen notwendig, da aus der MAGICA-Studie (144) bekannt war, dass Magnesium zu einer signifikanten Verminderung von ventrikulären Extrasystolen führt und dies das Ergebnis unter Umständen wesentlich beeinflusst hätte.

Statistische Aussagekraft und Limitationen:

Obwohl die errechnete Stichprobengröße von 200 Patienten in der Per-protocol-Population mit 174 Patienten nicht ganz erreicht wurde, betrachten wir unsere Arbeit als statistisch aussagekräftiger als die bisherigen Studien.

Im Vergleich zu den oben zitierten Untersuchungen wurde in unsere Studie, abgesehen von der Arbeit Davey (19) mit N=199, die größte Population eingeschlossen. In den übrigen Studien lagen die Patientenzahlen zwischen 14 und 57 (61, 47).

Die Stichprobengröße wurde wegen der hohen Anzahl von „Drop-outs“ nicht erreicht. Wir stellten uns die Frage, ob das Resultat der Studie dadurch verändert wurde. Da die Drop-outs fast ausschließlich technische Gründe (Bandqualität) hatten, nahm die hohe Ausfallrate mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen Einfluss auf das Studienergebnis. Dies lässt sich auch an der hohen Übereinstimmung der Ergebnisse in der Intention-to-treat- und der Per-protocol-Population ablesen.

Die demographischen Daten und die hohe Prävalenz kardiovaskulärer Begleiterkrankungen unserer Patientenpopulation decken sich mit den Daten großer epidemiologischer Studien (1). Besonders hervorzuheben ist, dass bei 65 % der Patienten Vorhofflimmern bereits über 1 Jahr bestand und bei weiteren 17 % über 3 Monate, sodass die Studienpopulation die Zielpopulation mit permanentem Vorhofflimmern sehr gut widerspiegelt.

Diskussion weiterer einzelner Ergebnisse:

Auch die Auswertung der Responderrate zeigte eine Unterlegenheit der Behandlung mit Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat gegenüber einer Verapamilbehandlung. 17,6 % der Patienten der Per-protocol- bzw. 20,4 % der Patienten der Intention-to-Treat-Population, die mit Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat behandelt wurden, wiesen aber eine Frequenzsenkung von 10 Schlägen pro Minute oder mehr auf, waren also Responder. Da es sich um eine absolute Zahl von nur achtzehn Patienten handelt, stellt sich jedoch die Frage, ob hier ein echtes Ansprechen auf die Therapie vorliegt oder ob es sich lediglich um eine physiologische und deshalb rein zufällige Variabilität handelt. Da in unserer Studie aus den oben genannten Gründen keine Placebokontrolle erfolgt war, kann diese Frage nicht beantwortet werden. Der marginale Unterschied im Anstieg des

Serummagnesiumspiegels (0,08 mmol/l vs. 0,04 mmol/l) zwischen Gesamtpopulation und Respondern ist nicht signifikant und kann nicht als Erklärung herangezogen werden.

Korrelierend zu den Ergebnissen der Responderrate war eine Zeit von 4,2 Stunden mit einer Frequenzsenkung von 10 Schlägen pro Minute oder mehr in der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe zu verzeichnen. Auch hier gelten die oben angestellten Überlegungen. Eine Aussage über eine mögliche Wirkung von Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat daraus abzuleiten, ist nicht möglich.

Erstaunlicherweise stieg die Zeit mit einer Herzfrequenz von unter 50 Schlägen pro Minute unter einer Therapie mit Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat signifikant an (3,2 vs. 7,2 Stunden) und lag deutlich über den Werten der Verapamil-Gruppe (3,3 vs. 5,3 Stunden). Eine Erklärung dafür, dass die Herzfrequenz im tachykarden Bereich nicht, im bradykarden Bereich jedoch überschüssig beeinflusst wird, fällt trotz experimenteller Daten zur vagusstimulierenden und sympathikusinhibierenden Wirkung (114, 117) von Magnesium schwer. Ein Hinweis, dass dieses Ergebnis durch die Art der Datenanalyse entstand, ergab sich nicht. Bei genauer Betrachtung der Patientenzahlen zeigt sich, dass sich die Anzahl der Patienten mit einer Herzfrequenz unter 50 Schlägen pro Minute in der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe nach drei Wochen Therapie verdoppelt hat (N=5 vs. N=10). In der Verapamil-Gruppe ist die Patientenzahl mit einer Herzfrequenz unter 50 Schlägen pro Minute jedoch im Vergleich zum Ausgangswert 2,4-fach höher (N=8 vs. N=19). Da die Patientenzahl mit einer Herzfrequenz unter 50 Schlägen pro Minute insgesamt gering ist, wirken sich einzelne Patienten mit längeranhaltender Bradykardie stark auf das Ergebnis aus. Die Aussagekraft dieses Parameters ist daher sicherlich eingeschränkt.

Bei der Belastungsuntersuchung war, trotz der Unterlegenheit gegenüber Verapamil, unter Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat ein minimaler frequenzverzögernder Effekt erkennbar. Matsuda et al. (83) haben in Übereinstimmung mit der klinischen Erfahrung gezeigt, dass Digitalis die

Herzfrequenz in Ruhe ausreichend senkt, die Herzfrequenz bei Belastung aber nur unzureichend beeinflusst. Davey und Teubner (19) kamen in ihrer, im April 2005, veröffentlichten Arbeit zu dem Schluss, dass eine Magnesiumtherapie die frequenzsenkende Potenz anderer Therapeutika verstärkt. Das heißt, unter Umständen ist Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat in der Lage die mangelnde Wirkung anderer Medikamente unter Belastung günstig zu beeinflussen. Um dies eindeutig nachzuweisen, wäre jedoch der direkte Vergleich mit z.B. einer Digitalismonotherapie notwendig.

Mehrere Autoren beschreiben die Konversionspotenz von Magnesium (19, 13, 87, 8, 18). Gullestad (47) bewies die Überlegenheit von intravenös verabreichtem Magnesiumsulfat gegenüber Verapamil bezüglich der Konversion in Sinusrhythmus. Unsere Daten können diese Beobachtung bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern nicht bestätigen: Nur ein Patient in der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe wechselte nach dreiwöchiger Behandlung in Sinusrhythmus (vs. 3 Patienten in der Verapamil-Gruppe). Die geringe Zahl – auch in der Verapamil-Gruppe - spricht für eine zufällige Konversion. Auch in diesem Punkt stimmen wir mit den Ergebnissen von Frick (38) überein, der ebenfalls bei nur einem Patienten mit über zwei Monate andauerndem Vorhofflimmern vier Tage nach einer Magnesiuminfusion Sinusrhythmus dokumentieren konnte. Die Wahrscheinlichkeit bei der hohen Anzahl von Patienten mit einer Dauer von Vorhofflimmern von über einem Jahr (65%) Sinusrhythmus wiederherstellen zu können, ist wegen des zu diesem Zeitpunkt bereits weit fortgeschrittenen Vorhofremodellings ohnehin gering.

Insgesamt waren die Ergebnisse der vorgestellten Studie in sich schlüssig. Abgesehen von der Zeit mit einer Herzfrequenz unter 50 Schlägen pro Minute haben sich die einzelnen Parameter für die Beantwortung der Fragestellung bewährt. Offene Fragen ergaben sich v.a. durch den fehlenden Placeboarm.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Aufbauend auf den klinischen Erfahrungen bei der Behandlung ventrikulärer Arrhythmien wurde in jüngerer Zeit Magnesium zur Herzfrequenzsenkung von tachykardem Vorhofflimmern positiv untersucht. Bisher wurde vor allem die Akutwirkung der parenteralen Darreichungsform getestet. In der vorliegenden Arbeit sollte nun die Gleichwertigkeit einer peroralen Präparation von Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat im Vergleich zu Verapamil validiert werden. Die Effektivitätskontrolle erfolgte mittels einer differenzierten Analyse einer 24-Stunden-EKG-Aufzeichnung. Patienten mit unzureichender Kammerfrequenzkontrolle bei chronischem Vorhofflimmern wurden unter Ausschluss einer Betarezeptorenblockertherapie in die Studie aufgenommen. Primärer Evaluationsparameter war die mittlere Herzfrequenz während der Wachperiode vor Therapie sowie drei Wochen nach Therapiebeginn. Im 24-Stunden-EKG wurden weitere Parameter analysiert, die eine Abbildung der zirkadianen Schwankungen der Herzfrequenz ermöglichten. Es wurde zudem ein Belastungs-EKG durchgeführt.

Eine Gleichwertigkeit von Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat und Verapamil bei der Behandlung des tachykarden chronischen Vorhofflimmerns konnte nicht gezeigt werden. Die Änderung der mittleren Herzfrequenz betrug unter Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat 0,2 Schläge pro Minute, unter Verapamil 13,4 Schläge pro Minute ($p < 0,001$). Auch in allen anderen Effektivitätsparametern war Verapamil dem Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat überlegen: So wurde die Herzfrequenz bei einer maximalen Belastung von 100 Watt um 5,7 Schläge pro Minute unter Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat vs. 17,5 Schläge pro Minute unter Verapamil gesenkt ($p < 0,0231$). Die mittlere Herzfrequenzsenkung analysiert in 6-Stunden-Segmenten zeigte eine Herzfrequenzreduktion von 8,24 (0-6 Uhr) bis 14,79 Schlägen pro Minute (12-18 Uhr) in der Verapamil-Gruppe vs. einer Reduktion um maximal 1,02 Schläge pro Minute (0-6 Uhr) in der Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat-Gruppe (0-6 Uhr: $p = 0,0001$, 6-12 Uhr: $p < 0,0001$ 12-18 Uhr: $p < 0,0001$, 18-24 Uhr: $p < 0,0016$).

Es ergaben sich vielmehr Hinweise, dass Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat bei chronischem Vorhofflimmern zu keiner klinisch relevanten Frequenzsenkung im Vergleich zum Ausgangswert führt (Änderung der mittleren Herzfrequenz nach Therapie 0,2 Schläge pro Minute). Auf eine Subgruppe von Patienten hat Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat möglicherweise einen frequenzsenkenden Effekt (Responderrate 17,6%). Die geringe Anzahl der Responder (n =16) lässt jedoch die Frage offen, ob es sich hier um eine pharmakologische Frequenzsenkung oder nur um eine zufällige Variation der Herzfrequenz handelt. Der Nachweis einer Frequenzsenkung im Ruhe-EKG (Verlängerung des RR-Intervalls von 571 auf 625 ms unter Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat) und mittels Pulszählung (Senkung der peripher gezählten Herzfrequenz von 106,6 auf 96,3 Schläge pro Minute unter Magnesium-/Kaliumhydrogenaspartat) ist unserer Meinung methodisch unzureichend im Vergleich zu der von uns verwendeten Mittelung über die Wachperiode bzw. über Intervalle von 6 Stunden.

Als Erklärungen für die von den bisherigen Studien abweichenden Ergebnisse der vorgelegten Arbeit sehen wir die mit der oralen Applikation verknüpfte geringere Dosis von Magnesium und die unterschiedliche Art der Effektivitätskontrolle.

Eine Limitation der vorgelegten Arbeit ist neben dem Verzicht auf eine Placebokontrolle auch die fehlende Dosisfindung. Es konnte zwar die Ineffektivität und Unterlegenheit der vorgestellten Präparation gezeigt werden, inwieweit eine veränderte Dosierung oder Formulierung zu einem anderen Ergebnis führen würde, muss aber offen bleiben.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Gabe der verwendeten Magnesium-/ Kaliumhydrogenaspartat-Präparation in der untersuchten Dosis bei chronischem Vorhofflimmern der Gabe von Verapamil zur Frequenzsenkung unterlegen und wahrscheinlich gänzlich ohne klinisch relevante Wirkung ist.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation, A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European Heart J.* 2001; 22: 1852-1923.
- 2 Abraham AS, Rosenmann D, Zion MM, Eylath U: Lymphocyte potassium and magnesium concentrations as prognostic factors after acute myocardial infarction. *Cardiology.* 1988;75(3): 194-9.
- 3 Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kleber AG, Lab MJ, Legato MJ, Rosen MR, Schwartz PJ, Spooner PM, Van Wagoner DR, Waldo AL: Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001 Feb 6;103(5): 769-77.
- 4 Atwood JE et al.: Effect of beta-adrenergic blockade with propranolol in patients with atrial arrhythmias. *N Engl J Med.* 1965; 273: 410-5.
- 5 Auer J, Weber T, Berent R, Puschmann R, Hartl P, Ng CK, Schwarz C, Lehner E, Strasser U, Lassnig E, Lamm G, Eber B: Study of Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation. A comparison between oral antiarrhythmic drugs in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: the pilot study of prevention of postoperative atrial fibrillation (SPPAF), a randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J.* 2004 Apr;147(4): 636-43.
- 6 Barth AS, Arnoldi E, Nábauer M et al. : Interdependenz des strukturellen und kontraktiven Remodelling bei permanentem Vorhofflimmern; 71. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, 2005.

- 7 Borchard U, Berger F, Hafner D, Hermsen D, Picker O: Elektrophysiologische Wirkungen von K⁺ und Mg²⁺ im Hypoxiemodell. Herz 1997, Sonderheft 1; 22: 28-35.
- 8 Brodsky MA, Orlov MV, Capparelli EV, Allen BJ, Iseri LT, Ginkel M, Orlov YS: Magnesium therapy in new-onset atrial fibrillation. Am J Cardiol. 1994 Jun 15;73(16): 1227-9.
- 9 Brugada P: Magnesium: An antiarrhythmic drug, but only against very specific arrhythmias. Eur Heart J. 2000 Jul;21(14): 1116.
- 10 Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U; STAF Investigators: Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. J Am Coll Cardiol. 2003 May 21;41(10): 1690-6.
- 11 Casthely PA, Yoganathan T, Komer C, Kelly M: Magnesium and arrhythmias after coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1994 Apr;8(2): 188-91.
- 12 Chen YH, Xu SJ, Bendahou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, Jin HW, Sun H, Su XY, Zhuang QN, Yang YQ, Li YB, Liu Y, Xu HJ, Li XF, Ma N, Mou CP, Chen Z, Barhanin J, Huang W: KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. Science. 2003 Jan 10;299(5604): 251-4.
- 13 Chiladakis JA, Stathopoulos C, Davlouros P, Manolis AS: Intravenous magnesium sulfate versus diltiazem in paroxysmal atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2001 Jul;79(2-3): 287-91.
- 14 Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ: Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. J Am Coll Cardiol. 2001 Feb;37(2): 371-8.
- 15 Coumel P: Clinical approach to paroxysmal atrial fibrillation. Clin Cardiol. 1990 Mar;13(3): 209-12.
- 16 Crippa G, Sverzellati E, Giorgi-Pierfranceschi M, Carrara GC: Magnesium and cardiovascular drugs: interactions and therapeutic role. Ann Ital Med Int. 1999 Jan-Mar;14(1): 40-5.

- 17 Cushny AR: Paroxysmal irregularity of the heart and auricular fibrillation. Am J Med Sciences. 1907 Jan, mit Ch.W.Edmunds. 1907; broschiert.
- 18 Cybulski J, Budaj A, Danielewicz H, Maciejewicz J, Ceremuzynski L: New-onset atrial fibrillation: the incidence of potassium and magnesium deficiency. The efficacy of intravenous potassium/magnesium supplementation in cardioversion to sinus rhythm. Kardiologia Pol. 2004 Jun;60(6): 578-82.
- 19 Davey MJ, Teubner D: A randomised controlled trial of magnesium sulfate in addition to usual care for rate control in atrial fibrillation. Annals of Emergency Medicine. 2005 Apr; 45(4): 347-353.
- 20 De Senac Jean-Baptiste: Traite de la structure du cœur, de son action et de ses maladies, Paris, Jaques Vincent, 1749.
- 21 De Carli C, Sprouse G, LaRosa JC: Serum magnesium levels in symptomatic atrial fibrillation and their relation to rhythm control by intravenous digoxin. Am J Cardiol. 1986 Apr 15;57(11): 956-9.
- 22 Di Carlo LA Jr, Morady F, de Buitelir M, Krol RB, Schurig L, Annesley TM: Effects of magnesium sulfate on cardiac conduction and refractoriness in humans. J Am Coll Cardiol. 1986 Jun;7(6): 1356-62.
- 23 Dichtl A, Vierling W: Inhibition of calcium inward current by magnesium in heart ventricular muscle. Eur J Pharmacol. 1991 Nov 12;204(3): 243-8.
- 24 Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, McBride R, Webel R, Zabalgaitia M, Pennock GD, Safford RE, Rothbart RM, Halperin JL, Hart RG: Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: An echocardiographic study. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Am Heart J. 1999 Mar;137(3): 494-9.
- 25 Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW: Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 1998 Sep;32(3): 695-703.

- 26 Duchatelle-Gourdon I, Hartzell HC, Lagrutta AA: Modulation of the delayed rectifier potassium current in frog cardiomyocytes by beta-adrenergic agonists and magnesium. *J Physiol.* 1989 Aug;415: 251-74.
- 27 Ebel H: Mg⁺ Transport am Herzen. *Herz* 1997 Sonderheft 1; 22: 10-17
- 28 Einthoven W: Le Telecardiogramme. *Arch Internat Physiol.* 1906, 4: 132-164.
- 29 Ellenbogen KA, Dias VC, Plumb VJ, Heywood JT, Mirvis DM: A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 1991 Oct;18(4): 891-7.
- 30 Eray O, Akca S, Pekdemir M, Eray E, Cete Y, Oktay C: Magnesium efficacy in magnesium deficient and nondeficient patients with rapid ventricular response atrial fibrillation. *Eur J Emerg Med.* 2000 Dec;7(4): 287-90.
- 31 Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN: Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Feb;33(2): 304-10.
- 32 Fazekas T, Liszakai G, Bielik H, Lüderitz B: History of atrial fibrillation, *Z Kardiol.* 2003 Feb; 92 (2): 122-7.
- 33 Feinberg WM, Cornell ES, Nightingale SD, Pearce LA, Tracy RP, Hart RG, Bovill EG: Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke.* 1997 Jun;28(6): 1101-6.
- 34 Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG: Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol.* 1992 Sep;20(3): 527-32.
- 35 Flegel KM, Shipley MJ, Rose G: Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet.* 1987 Mar 7;1(8532): 526-9.

- 36 Fort S, Lewis MJ, Luscombe DK, John DN: Preliminary investigation of the efficacy of sublingual verapamil in the management of acute atrial fibrillation and flutter. *Br J Clin Pharmacol.* 1994 May;37(5): 460-3.
- 37 Frick M, Darpo B, Ostergren J, Rosenqvist M: The effect of oral magnesium, alone or as an adjuvant to sotalol, after cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2000 Jul;21(14): 1177-85.
- 38 Frick M, Ostergren J, Rosenqvist M: Effect of intravenous magnesium on heart rate and heart rate variability in patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1999 Jul 1; 84(1): 104-8, A9.
- 39 Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM: Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 1994 Aug 1;74(3): 236-41.
- 40 Fuster V, Alexander R W, O'Rourke RA: *Hurst's The Heart*, 11th Edition. 2004 McGraw-Hill Companies Inc..
- 41 Gassanov N, Brandt MC, Michels G, Lindner M, Er F, Südkamp M, Hoppe UC: Potenzielle Rolle von Angiotensin II bei der Induktion von Vorhof-„Remodeling“ und Vorhofflimmern, 71. Jahrestagung, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung 2005.
- 42 Gersh BJ, Tsang T, Barnes ME, Seward J B: The changing epidemiology of non-valvular atrial fibrillation: the role of novel risk factors. *Eur Heart J, Supp* 2005 May; 7 (Supp C): C5-11.
- 43 Gillis AM, Klein GJ, MacDonald RG: Investigation of the patient with atrial fibrillation. *Can J Cardiol.* 1996 Jan;12 Suppl A: 12A-13A.
- 44 Gottlieb SS: Importance of magnesium in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1989 Apr 18;63(14): 39G-42G.
- 45 Gouaux JL, Ashman R: Auricular fibrillation with aberration simulating ventricular paroxysmal tachycardia. *Am Heart J* 1947; 34: 366–73.
- 46 Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL: Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1992 Jun 15;69(19): 1570-3.

- 47 Gullestad L, Birkeland K, Molstad P, Hoyer MM, Vanberg P, Kjekshus J: The effect of magnesium versus verapamil on supraventricular arrhythmias. Clin Cardiol. 1993 May;16(5): 429-34.
- 48 Haberl R: Medikamentöse antiarrhythmische Therapie; ist eine adjuvante Therapie mit Elektrolyten sinnvoll? Herz 1997 Sonderheft 1; 22: 77-80.
- 49 Hagens VE, Crijns HJGM, Van Veldhuisen DJ et al.: Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the Rate Control vs. Electrical cardioversion (RACE) study. Am Heart J. 2005 Jun; 149 (6): 1106-11.
- 50 Hagens VE, Vermeulen KM, TenVergert EM, Van Veldhuisen DJ, Bosker HA, Kamp O, Kingma JH, Tijssen JG, Crijns HJ, Van Gelder IC; RACE study group: Rate control is more cost-effective than rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation-results from the Rate Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. Eur Heart J. 2004 Sep;25(17): 1542-9.
- 51 Haigney MC, Silver B, Tanglao E, Silverman HS, Hill JD, Shapiro E, Gerstenblith G, Schulman SP: Noninvasive measurement of tissue magnesium and correlation with cardiac levels. Circulation. 1995 Oct 15;92(8): 2190-7.
- 52 Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med. 1998 Sep 3;339(10): 659-66.
- 53 Harms Volker: Biomathematik Statistik und Dokumentation; 7. Auflage; Harms Verlag Kiel; 1998.
- 54 Hartel G, Hartikainen M: Comparison of verapamil and practolol in paroxysmal supraventricular tachycardia. Eur J Cardiol. 1976 Mar;4(1): 87-90.
- 55 Hays JV, Gilman JK, Rubal BJ: Effect of magnesium sulfate on ventricular rate control in atrial fibrillation. Ann Emerg Med. 1994 Jul;24(1): 61-4.

- 56 Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J: Rhythm or rate control in atrial fibrillation. Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000 Nov 25; 356: 1789-94.
- 57 Ih S, Saitoh S: The histopathological substratum for atrial fibrillation in man. *Acta Pathol Jpn.* 1982 Mar;32(2): 183-91.
- 58 Ingemansson MP, Arlock P, Olsson SB: Effects of magnesium and glucose, insulin, potassium (GIK) solution on the action potential parameters of guinea-pig atrial muscle. *Acta Physiol Scand.* 1998 Oct;164(2): 173-9.
- 59 Ingemansson MP, Carlson J, Olsson SB: Modification of intrinsic AV-nodal properties by magnesium in combination with glucose, insulin, and potassium (GIK) during chronic atrial fibrillation. *J Electrocardiol.* 1998 Oct;31(4): 281-92.
- 60 Ingemansson MP, Carlson J, Platonov P, Olsson SB: Effects of MgSO₄ and glucose, insulin and potassium (GIK) on atrial conduction during the first 12 hours after DC-conversion of chronic atrial fibrillation. *Scand Cardiovasc J.* 2001 Oct;35(5): 340-6.
- 61 Ingemansson MP, Smideberg B, Olsson SB: Intravenous MgSO₄ alone and in combination with glucose, insulin and potassium (GIK) prolong the atrial cycle length in chronic atrial fibrillation. *Europace.* 2000 Apr; 2(2): 106-14.
- 62 Iseri LT, Allen BJ, Brodsky MA: Magnesium therapy of cardiac arrhythmias in critical-care medicine. *Magnesium.* 1989;8(5-6): 299-306.
- 63 Iseri LT, Fairshter RD, Hardemann JL, Brodsky MA: Magnesium and potassium therapy in multifocal atrial tachycardia. *Am Heart J.* 1985 Oct;110(4): 789-94.
- 64 Iseri LT, French JH: Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J.* 1984 Jul;108(1): 188-93.
- 65 Iseri LT, Ginkel ML, Allen BJ, Brodsky MA: Magnesium-potassium interactions in cardiac arrhythmia. Examples of ionic medicine. *Magn Trace Elem.* 1991-92;10(2-4): 193-204.

- 66 Iseri LT: Role of magnesium in cardiac tachyarrhythmias. *Am J Cardiol.* 1990 Jun 19;65(23): 47K-50K.
- 67 Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, Chung M, Rocco T Jr, Lader E, Constantine M, Sheppard R, Holmes D, Mateski D, Floden L, Prasun M, Greene HL, Shemanski L: Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 2005 Jan;149(1): 112-20.
- 68 Jensen B et al.: Postoperative arrhythmias and myocardial electrolytes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Scan J Thor Cardiovasc Surg.* 1996 30: 133-140.
- 69 Jensen BM, Alstrup P, Klitgaard MA: Postoperative arrhythmias and myocardial electrolytes in patients undergoing coronary artery bypass grafting; *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 30 (3-4): 133-40.
- 70 Jung W, Lüderitz B: Quality of life in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998 Aug;9 (8 Suppl): S177-86.
- 71 Kaplan M, Kut MS, Icer UA, Demirtas MM: Intravenous magnesium sulfate prophylaxis for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Feb, 125 (2): 344-52.
- 72 Karch FE, Lasagna L: Adverse drug reactions: A critical review, *JAMA.* 1975 Dec 22;234(12): 1236-41.
- 73 Khan IA, Nair CK, Singh N, Gowda RM, Nair RC: Acute ventricular rate control in atrial fibrillation and atrial flutter. *Int J Cardiol.* 2004 Oct;97(1): 7-13.
- 74 Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE: The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med.* 1995 May;98(5): 476-84.
- 75 Kulick DL, Hong R, Ryzen E, Rude RK, Rubin JN, Elkayam U, Rahimtoola SH, Bhandari AK: Electrophysiologic effects of intravenous magnesium in patients with normal conduction systems and no clinical evidence of significant cardiac disease. *Am Heart J.* 1988 Feb;115(2): 367-73.

- 76 Lang R, Klein HO, Di Segni E, Gefen J, Sareli P, Libhaber C, David D, Weiss E, Guerrero J, Kaplinsky E: Verapamil improves exercise capacity in chronic atrial fibrillation: A double-blind crossover study. *Am Heart J.* 1983 May;105(5): 820-5.
- 77 Lang R, Klein HO, Weiss E, David D, Sareli P, Levy A, Guerrero J, Di Segni E, Kaplinsky E: Superiority of oral verapamil therapy to digoxin in treatment of chronic atrial fibrillation. *Chest.* 1983 Mar;83(3): 491-9.
- 78 Langendorf R, Pick AL, Katz LN: Ventricular response in atrial fibrillation: role of concealed conduction in the AV junction. *Circulation* 1965; 32: 69–75.
- 79 Levy S, Breithardt G, Campbell RW, Camm AJ, Daubert JC, Allessie M, Aliot E, Capucci A, Cosio F, Crijns H, Jordaens L, Hauer RN, Lombardi F, Lüderitz B, for the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology: Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J.* 1998 Sep; 19 (9): 1294–320.
- 80 Lüderitz B: *Herzrhythmusstörungen, Diagnostik und Therapie*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 5.Auflage 1998.
- 81 Lundström T, Moor E, Ryden L: Differential effects of xamoterol and verapamil on ventricular rate regulation in patients with chronic atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1992 Oct; 124(4): 917-23.
- 82 Manz M, Jung W, Lüderitz B: Einfluß von Magnesium auf anhaltende ventrikuläre Tachykardien. *Herz* 1997 Sonderheft 1; 22: 56-61.
- 83 Matsuda M, Matsuda Y, Yamagishi T, Takahashi T, Haraguchi M, Tada T, Kusukawa R: Effects of digoxin, propranolol, and verapamil on exercise in patients with chronic isolated atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 1991 Jun;25(6): 453-7.
- 84 Mazgalev T, Dreifus LS, Bianchi J, Michelson EL: Atrioventricular nodal conduction during atrial fibrillation in rabbit heart. *Am J Physiol.* 1982 Nov;243(5): H754-60.
- 85 Moe GK: On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int. Pharmacodyn Ther.* 1962; 140: 183-188.

- 86 Moe GK, Abildskov JA: Observations on the ventricular dysrhythmia associated with atrial fibrillation in the dogheart. *Circ Res.* 1964 May;14: 447-60.
- 87 Moran JL, Gallagher J, Peake SL, Cunningham DN, Salagaras M, Leppard P: Parenteral magnesium sulfate versus amiodarone in the therapy of atrial tachyarrhythmias: a prospective, randomized study. *Crit Care Med.* 1995 Nov;23(11): 1816-24.
- 88 Mroczek WJ, Lee WR, Davidov ME: Effect of magnesium sulfate on cardiovascular hemodynamics. *Angiology.* 1977 Oct;28(10): 720-4.
- 89 Neuzner J, Pitschner H: Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Aktuelle Diagnostik und Therapie, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2000.
- 90 Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A, Platia E, Feld GK, Akiyama T, Brodsky MA, Greene HL; AFFIRM Investigators: The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Apr 7;43(7): 1201-8.
- 91 Ostrander LD Jr, Brandt RL, Kjelsberg MO, Epstein FH: Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community, Tecumseh, Michigan. *Circulation.* 1965 Jun;31: 888-98.
- 92 Page RL, Tang AS, Prystowsky EN: Effect of continuous enhanced vagal tone on atrioventricular nodal and sinoatrial nodal function in humans. *Circ Res.* 1991 Jun;68(6): 1614-20.
- 93 Page RL, Wharton JM, Prystowsky EN: Effect of continuous vagal enhancement on concealed conduction and refractoriness within the atrioventricular node. *Am J Cardiol.* 1996 Feb 1;77(4): 260-5.
- 94 Petersen P, Madsen EB, Brun B, Pedersen F, Gyldensted C, Boysen G: Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke.* 1987 Nov-Dec;18(6):1098-100.
- 95 Piotrowski AA, Kalus JS: Magnesium for the treatment and prevention of atrial tachyarrhythmias; *Pharmacotherapy.* 2004 Jul; 24 (7): 879-95.

- 96 Prystowsky EN. Atrioventricular node reentry: physiology and radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997 Feb;20(2 Pt 2): 552-71.
- 97 Rasmussen HS, Larsen OG, Meier K, Larsen J: Hemodynamic effects of intravenously administered magnesium on patients with ischemic heart disease. *Clin Cardiol.* 1988 Dec;11(12): 824-8.
- 98 Rasmussen HS, Thomsen PE: The electrophysiological effects of intravenous magnesium on human sinus node, atrioventricular node, atrium, and ventricle. *Clin Cardiol.* 1989 Feb;12(2): 85-90.
- 99 Reinhart RA, Marx JJ Jr, Broste SK, Haas RG: Myocardial magnesium: relation to laboratory and clinical variables in patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 1991 Mar 1;17(3): 651-6.
- 100 Roden DM, Lansmith DH: Effects of low potassium or magnesium concentrations on isolated cardiac tissue. *Am J Med.* 1987 Mar 20;82(3A):18-23.
- 101 Roth A, Harrison E, Mitani G, Cohen J, Rahimtoola SH, Elkayam U: Efficacy and safety of medium- and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 1986 Feb;73(2):316-24.
- 102 Roth A, Kaluski E, Felner S, Heller K, Laniado S: Clonidine for patients with rapid atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 1992 Mar 1;116(5): 388-90.
- 103 Rothberger CJ, Winterberg H: Vorhofflimmern und Arrhythmia perpetua, *Wiener KI Wschr* 1909.
- 104 Rude RK: Physiology of magnesium metabolism and the important role of magnesium in potassium deficiency. *Am J Cardiol.* 1989 Apr 18;63(14):31G-34G.
- 105 Sachs Lothar: *Angewandte Statistik, Anwendung statistischer Methoden*; 11. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo; 2004.
- 106 Savelieva I, Camm AJ: Silent atrial fibrillation - another Pandora's box. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000 Feb;23(2): 145-8.

- 107 Schwinger RHG, Frank K, Hoischen S, Müller-Ehmsen J, Brixius K: Einfluß einer veränderten extrazellulären K⁺ und Mg⁺ Konzentration auf die intrazelluläre Ca²⁺-Homöostase, die Kontraktionskoppelung und die Kraft-Frequenz-Beziehung am menschlichen Myokard. *Herz* 1997 Sonderheft 1; 22: 18-27.
- 108 Seelig M: Cardiovascular consequences of magnesium deficiency and loss: pathogenesis, prevalence and manifestations--magnesium and chloride loss in refractory potassium repletion. *Am J Cardiol.* 1989 Apr 18;63(14): 4G-21G.
- 109 Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB: The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract.* 2000 Jan;49(1): 47-59.
- 110 Shamroth L, Krikjer DM, Garret C: Immediate effect of intravenous verapamil in cardiac arrhythmias. *Br Med J* 1972;1: 660 – 2.
- 111 Simpson CS, Ghali WA, Sanfilippo AJ, Moritz S, Abdollah H: Clinical assessment of clonidine in the treatment of new-onset rapid atrial fibrillation: a prospective, randomized clinical trial. *Am Heart J.* 2001 Aug;142(2): E3.
- 112 Singh RB: Serum magnesium concentration in atrial fibrillation. *Acta Cardiol.* 1976; 31: 221-226.
- 113 Smith LF, Heagerty AM, Bing RF, Barnett DB: Intravenous infusion of magnesium sulphate after acute myocardial infarction: effects on arrhythmias and mortality. *Int J Cardiol.* 1986 Aug;12(2): 175-83.
- 114 Somjen GG, Baskerville EN: Effect of excess magnesium on vagal inhibition and acetylcholine sensitivity of the mammalian heart in situ and in vitro. *Nature.* 1968 Feb 17;217(129):679-80.
- 115 Spodick DH: Normal sinus heart rate: Sinus tachycardia and sinus bradycardia redefined. *Am Heart J.* 1992; 124: 1119-21.
- 116 Stafford RS, Robson DC, Misra B, Ruskin J, Singer DE: Rate control and sinus rhythm maintenance in atrial fibrillation: national trends in medication use, 1980-1996. *Arch Intern Med.* 1998 Oct 26;158(19): 2144-8.

- 117 Stanbury JB: The blocking action of magnesium ion on sympathetic ganglia. *J Pharmacol exp Ther.* 93 (1948): 52-62.
- 118 Steering Committee of the international conference on harmonisation of technical requirements for Registration of pharmaceuticals for human use: Guidelines for good clinical practice; Step 5, 17, Jan, 1997.
- 119 Steering Committee of the international conference on harmonisation of technical requirements for Registration of pharmaceuticals for human use: ICH Harmonised Tripartite Guideline: Statistical principles for clinical trials; recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 5 February 1998 by the ICH Steering Committee; *Statist. Med* 1999, 18. 1905-1942.
- 120 Stühlinger HG: Die Bedeutung von Magnesium bei kardiovaskulären Erkrankungen. *Journal für Kardiologie.* 2002, 9(9): 389-395.
- 121 Susilo R, Mutschler E, Vierling W: Herzrhythmusstörungen, Pharmakologie und Klinik der Gabe von Kalium und Magnesium. *Pharmazeutische Zeitung.* 2002 Jul 27/02, 144: 14-23.
- 122 Thamarasan M, Klein AL: Factors relating to left atrial enlargement in atrial fibrillation: "chicken or the egg" hypothesis. *Am Heart J.* 1999 Mar;137(3): 381-3.
- 123 Tieleman RG, De Langen C, Van Gelder IC, de Kam PJ, Grandjean J, Bel KJ, Wijffels MC, Allessie MA, Crijns HJ: Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation.* 1997 Apr 1;95(7): 1945-53.
- 124 Tsang T, Gersh BJ: Atrial fibrillation: an old disease, a new epidemic. *Am J Cardiol.* 2002 Oct (1); 113 (5): 432-435.
- 125 Tzivoni D, Keren A: Suppression of ventricular arrhythmias by magnesium. *Am J Cardiol.* 1990 Jun 1;65(20):1397-9.
- 126 Van den Berg MP, Crijns HJ, Haaksma J, Brouwer J, Lie KI: Analysis of vagal effects on ventricular rhythm in patients with atrial fibrillation. *Clin Sci (Lond).* 1994 May;86(5): 531-5.
- 127 Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, Brugada J, De Kam PJ, Gosselink AT, Verheugt FW, Lie KI: Chronic atrial fibrillation. Success of

- serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. Arch Intern Med. 1996 Dec 9-23;156(22): 2585-92.
- 128 Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group: A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002 Dec 5;347(23): 1834-40.
- 129 Vester EG: Klinisch–elektrophysiologische Effekte von Magnesium insbesondere bei supraventrikulären Tachykardien. Herz 1997 Sonderheft 1; 22: 40-50.
- 130 Vierling M: Bemerkungen zur Kinetik und zu extrazellulären Wirkungen von Kalium und Magnesium. Herz. 1997 Sonderheft 1, 22: 3-10.
- 131 Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz-und Kreislaufforschung; Trappe HJ, Löllgen H, im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie: Leitlinien zur Ergometrie, Z Kardiol. 2000, 89: 821-837.
- 132 Watanabe Y, Dreifus LS: Electrophysiological effects of magnesium and its interactions with potassium. Cardiovasc Res. 1972 Jan;6(1): 79-88.
- 133 Werner Jürgen: Medizinische Statistik, Eine praktische Anleitung für Studierende, Doktoranden, Ärzte und Biologen; 2. überarbeitete Auflage; Urban und Schwarzenberg; München, Wien, Baltimore; 1992.
- 134 Whang R, Whang DD: Update: mechanisms by which magnesium modulates intracellular potassium. J Am Coll Nutr. 1990 Feb;9(1): 84-5.
- 135 Whang R: Magnesium and potassium interrelationships in cardiac arrhythmias. Magnesium. 1986;5(3-4): 127-33.
- 136 Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation. 1995 Oct 1;92(7): 1954-68.

- 137 Wilimzig C, Latz R, Vierling W, Mutschler E, Trnovec T, Nyulassy S:
Increase in magnesium plasma level after orally administered
trimagnesium dicitrate. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;49(4): 317-23.
- 138 Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Atrial fibrillation as an independent risk
factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991 Aug;22(8): 983-8.
- 139 Wollert HG, Grossmann H, Eckel L: Magnesium sulfate prevents atrial
tachyarrhythmias after cardiac and non-cardiac surgery - what is the
common mechanism, *Thorac Cardiovasc Surgery.* 1997 Aug; 45(4): 213-4.
- 140 World Medical Association: Declaration of Helsinki; Ethical Principles for
Medical Research Involving Human Subjects; Adopted by the 18th WMA
General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, last amended by the
52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000.
- 141 Wu JY, Lipsius SL: Effects of extracellular Mg²⁺ on T- and L-type Ca²⁺
currents in single atrial myocytes. *Am J Physiol.* 1990 Dec;259(6 Pt 2):
H1842-50.
- 142 Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schorn
EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial
Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM)
Investigators: Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients
with Atrial Fibrillation, *N Engl J Med.* 2002 Dec 5; 347: 1825-1833.
- 143 Zehender M, Meinertz T, Just H: Magnesiummangel und
Magnesiumsubstitution, Einfluss auf ventrikuläre Herzrhythmusstörungen
unterschiedlicher Ätiologie. *Herz* 1997 Sonderheft 1; 22: 56-61.
- 144 Zehender M, Meinertz T, Faber T, Caspary A, Jeron A, Bremm K, Just H
for the MAGICA-Investigators: Effects of increasing the daily intake of
magnesium and potassium in patients with frequent ventricular arrhythmias.
JACC. 1997; 29: 1028-1034.
- 145 Zwillinger L.: Über die Magnesiumwirkung am Herzen, *Klinische
Wochenschrift.* 1935 Okt, 14. Jahrgang (40): 1429-33.

7 LEBENS LAUF

Name	Astrid Barbara Ilg
Geboren am	03. Oktober 1968 in Passau
Schulbildung	
1975-1979	Grundschule Salzweg
1979-1988	Gisela-Gymnasium, Passau Niedernburg
1988	Abitur
Ausbildung	
1988-1989	Studium der Soziologie mit Nebenfach Englisch, Universität Passau
1989 - 1996	Studium der Humanmedizin an der Ludwig- Maximilians-Universität München
17.06.1996	Dritter Abschnitt Ärztliche Prüfung
Beruflicher Werdegang	
01.07.1996 - 31.12.1997	Ärztin im Praktikum, Kardiologische Abteilung Städtisches Krankenhaus München Harlaching
01.01.1998	Approbation als Ärztin
seit 01.01.1998	Assistenzärztin, Kardiologische Abteilung Städtisches Krankenhaus München Harlaching

DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. R. Haberl für die engagierte und ermutigende Begleitung bei der Durchführung und Erstellung dieser Arbeit. Ich habe mich in schwierigen Phasen der Arbeit immer unterstützt gefühlt und gelernt, dass es keine unlösbaren Probleme gibt, sondern nur „sportliche“ Herausforderungen.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. G. Jilge, ohne dessen fundierte Programmierkenntnisse die reibungslose statistische Auswertung des komplexen Datenmaterials nicht möglich gewesen wäre.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei den Mitarbeitern der kardiologischen Funktionseinheiten des Klinikums Grosshadern und des Klinikums Pasing, besonders aber bei Frau Bachofner, die mich geduldig in die Auswerteeinheit eingewiesen hat. Erinnern möchte ich auch an Frau Pulter, die mir, wie vielen Anderen zuvor, bei den „ersten Schritten“ unter die Arme gegriffen hat.

In Dank und Erinnerung verbunden fühle ich mich meiner Cousine Dr. phil. Claudia Franziska Bruner, die mich durch ihr Beispiel ermutigt hat, so spät in meiner beruflichen Laufbahn meine Promotion in Angriff zu nehmen. Ihre „KörperSpuren“, Titel ihrer Inaugural-Dissertation im Fach Philosophie, sind GeistesSpuren, die sie uns hinterlassen hat und die Zeugnis ihrer enormen Willensstärke sind, die nicht nur mich immer wieder beeindruckt und motiviert hat.