

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen  
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern  
Klinik an der Technischen Universität München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

# **Klinische Anwendbarkeit und Effizienz eines Einschwemmkatheters zur internen Kardioversion von Vorhofflimmern**

**Vergleich zweier Katheterpositionen in der linken und rechten  
Pulmonalarterie**

Sebastian Schmieder

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. C. G. Schmitt

2. Univ.-Prof. Dr. F.-J. M. Neumann

Die Dissertation wurde am 18.10.2000 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.01.2001 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>7</b>
<b>1.1. Elektrotherapie supraventrikulärer Arrhythmien</b>	<b>7</b>
1.1.1. Externe Kardioversion	7
1.1.2. Interne Kardioversion	8
<b>1.2. Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>11</b>
<b>1.3. Epidemiologie, Ätiologie und Komplikationen von Vorhofflimmern</b>	<b>12</b>
1.3.1. Epidemiologie	12
1.3.2. Einteilung, Pathophysiologie und Pathogenese	14
1.3.3. Komplikationen	16
<b>2. Material und Methode</b>	<b>18</b>
<b>2.1. Technik und Durchführung</b>	<b>18</b>
2.1.1. Material	18
2.1.1.1. Externer Defibrillator	18
2.1.1.2. Kardioversionskatheter	19
2.1.2. Technik der internen Kardioversion	22
2.1.3. Protokoll	23
2.1.4. Nachsorge	25
2.1.4.1. Medikamentöse Rezidivprophylaxe	25
2.1.4.2. Antikoagulation	25
2.1.5. Datenerhebung und statistische Auswertung	25
2.1.5.1. Datenerhebung	25
2.1.5.2. Verwendete Statistik	26
<b>2.2. Patientenkollektiv</b>	<b>26</b>
2.2.1. Dokumentation	26
2.2.1.1. Einverständniserklärung	26
2.2.1.2. Ethikkommission	27

<b>2.2.2.</b>	<b>Gruppeneinteilung und Indikation</b>	<b>27</b>
<b>2.2.3.</b>	<b>Vorbereitung</b>	<b>28</b>
2.2.3.1.	Anamnese und klinische Untersuchung	28
2.2.3.2.	Apparative Diagnostik	28
2.2.3.3.	Antikoagulation	28
2.2.3.4.	Sedierung und Analgesie	29
2.2.3.5.	Sonstige Medikamente	29
2.2.3.6.	Ausschlußkriterien	29
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>31</b>
<b>3.1.</b>	<b>Anamnestische Daten</b>	<b>31</b>
3.1.1.	Grunderkrankung	31
<b>3.2.</b>	<b>Zugangswege</b>	<b>31</b>
<b>3.3.</b>	<b>Kardioversionserfolg</b>	<b>32</b>
3.3.1.	Alle Patienten	33
3.3.1.1.	Kardioversionserfolg in Abhängigkeit von der Arrhythmiedauer	33
3.3.2.	Gruppe I	35
3.3.3.	Gruppe II	35
3.3.4.	Postoperativ durchgeführte Kardioversionen	38
3.3.5.	Langzeitergebnisse	39
<b>3.4.</b>	<b>Kardioversionsschwelle</b>	<b>40</b>
3.4.1.	Gruppe I	40
3.4.2.	Gruppe II	40
3.4.3.	Einfluß der Arrhythmiedauer	40
<b>3.5.</b>	<b>Fluoroskopiezeiten</b>	<b>41</b>
<b>3.6.</b>	<b>Defibrillationsimpedanz</b>	<b>42</b>
<b>3.7.</b>	<b>Medikation</b>	<b>43</b>
3.7.1.	Sedierung und Analgesie	43
3.7.2.	Stabilisierung und Rezidivprophylaxe	43
3.7.3.	Antiemese	46
<b>3.8.</b>	<b>Komplikationen</b>	<b>46</b>

<b>3.8.1.</b>	<b>Asystolie nach interner Defibrillation</b>	<b>46</b>
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>48</b>
<b>4.1.</b>	<b>Effektivität der internen Kardioversion</b>	<b>48</b>
<b>4.1.1.</b>	<b>Interne Kardioversion nach erfolgloser externer Kardioversion</b>	<b>48</b>
<b>4.2.</b>	<b>Beeinflussende Faktoren</b>	<b>49</b>
<b>4.2.1.</b>	<b>Impulsform und Defibrillationsschwelle</b>	<b>49</b>
<b>4.2.2.</b>	<b>Elektrodenposition und Sondenkonfiguration</b>	<b>53</b>
<b>4.2.3.</b>	<b>Medikamentöse Beeinflussung der Kardioversionsschwelle</b>	<b>55</b>
<b>4.2.4.</b>	<b>Vegetative Einflüsse</b>	<b>56</b>
<b>4.3.</b>	<b>Sicherheit</b>	<b>57</b>
<b>4.3.1.</b>	<b>Blutung</b>	<b>57</b>
<b>4.3.2.</b>	<b>Induktion ventrikulärer Arrhythmien</b>	<b>58</b>
<b>4.3.3.</b>	<b>Emboliegefahr</b>	<b>60</b>
<b>4.3.4.</b>	<b>Kardioversion bei Schrittmacherpatienten</b>	<b>61</b>
<b>4.4.</b>	<b>Schmerzwahrnehmung</b>	<b>61</b>
<b>4.5.</b>	<b>Hämodynamik</b>	<b>63</b>
<b>4.6.</b>	<b>Therapeutische Alternativen</b>	<b>64</b>
<b>4.6.1.</b>	<b>Externe Kardioversion</b>	<b>64</b>
<b>4.6.2.</b>	<b>Transösophageale Kardioversion</b>	<b>67</b>
<b>4.6.3.</b>	<b>Ablative Verfahren</b>	<b>67</b>
<b>4.6.4.</b>	<b>Operative Verfahren</b>	<b>68</b>
<b>4.6.4.1.</b>	<b>MAZE-Prozedur</b>	<b>69</b>
<b>4.6.5.</b>	<b>Implantierbarer atrialer Defibrillator</b>	<b>69</b>
<b>4.6.6.</b>	<b>Schrittmachertherapie bei Patienten mit Vorhofflimmern</b>	<b>71</b>
<b>4.6.6.1.</b>	<b>Präventive Stimulationstechniken</b>	<b>71</b>
<b>4.6.7.</b>	<b>Medikamentöse Therapie</b>	<b>73</b>
<b>4.6.7.1.</b>	<b>Pharmakologische Kardioversion akut aufgetretenen Vorhofflimmerns</b>	<b>73</b>
<b>4.6.7.2.</b>	<b>Medikamentöse Rezidivprophylaxe</b>	<b>74</b>
<b>4.6.7.3.</b>	<b>Kontrolle der Kammerfrequenz</b>	<b>76</b>
<b>4.7.</b>	<b>Klinische Anwendung und Ausblick</b>	<b>77</b>

<b>4.7.1. Interne Kardioversion im Rahmen elektrophysiologischer Untersuchungen</b>	<b>77</b>
<b>4.7.2. Postoperative Kardioversion und intensivmedizinischer Einsatz</b>	<b>78</b>
<b>4.7.3. Ausblick</b>	<b>80</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>81</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>83</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>108</b>
<b>7.2. Danksagung</b>	<b>108</b>

## Abkürzungen

A.	Arteria
AF	atrial fibrillation
ant.	anterior
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten, Aschoff-Tawara-Knoten
BMI	body mass index (WHO-Definition)
CK	Kreatinkinase
CS	Koronarvenensinus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
ERP	effektive Refraktärperiode
F	French
i.v.	intravenös
IAD	Implantierbarer atrialer Defibrillator
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
inf.	inferior
INR	International normalized ratio
LAO	left anterior oblique = Links-schräge Röntgenposition (45°)
MPAP	mittlerer Pulmonalartriendruck
NYHA	New York Heart Association
p.o.	per os
PA	Pulmonalarterie
post.	posterior
RA	Rechtes Atrium
RAO	right anterior oblique = Rechts-schräge Röntgenposition (30°)
SA-Block	Sinuatraler Block
sup.	superior
TEE	Transösophageale Echokardiographie
V.	Vena
Z.n.	Zustand nach

# **1. Einleitung**

## **1.1. Elektrotherapie supraventrikulärer Arrhythmien**

Bei der Behandlung supraventrikulärer Arrhythmien hat die Elektrotherapie gegenüber der rein medikamentösen Behandlung besonders in den letzten Jahren stetig an Bedeutung gewonnen. Einerseits ist dieser Umstand Folge einer rasant fortschreitenden Weiterentwicklung nicht-medikamentöser Therapieformen wie der Radiofrequenzablation, welche für die meisten supraventrikulären Arrhythmien (z.B. typisches Vorhofflattern, atriale Tachykardien oder Präexzitationssyndrome) mittlerweile als etablierte Methoden angesehen und mit hohen Erfolgsraten angewendet werden. Zusätzlich haben die Beobachtungen vergangener Studien insbesondere im Hinblick auf die arrhythmogene Potenz gängiger Antiarrhythmika (124) einen entscheidenden Beitrag dazu geleistet, neue nicht-medikamentöse Therapieverfahren weiterzuentwickeln und diese als sichere und effektive Methoden neben der Antiarrhythmikatherapie bzw. in Kombination mit dieser in heutige Behandlungskonzepte einzubinden.

Eine kurative Behandlung von Vorhofflimmern mittels Radiofrequenz- oder Ultraschallenergie ist derzeit nur im Rahmen als experimentell anzusehender Untersuchungen möglich und kommt nach heutigen Erkenntnissen wahrscheinlich nur für eine bestimmte Patientengruppe in Betracht (s. Kap. 4.6.3). Die elektrische Kardioversion von Vorhofflimmern hingegen, deren Ziel eine schnelle und effektive Terminierung der Arrhythmie ist, wird seit fast 40 Jahren angewendet. Trotzdem wurde diese Behandlung gerade in den letzten Jahren umfassend erneuert und erweitert.

Diese Arbeit soll neben der Darstellung einer neuen Methode zur elektrischen Kardioversion von Vorhofflimmern einen umfassenden Überblick über die therapeutischen Möglichkeiten dieser für den klinischen Alltag so wichtigen Herzrhythmusstörung geben.

### **1.1.1. Externe Kardioversion**

Lown et al. beschrieben im Jahre 1962 erstmals die elektrische Kardioversion mittels eines transthorakalen Stromimpulses und veröffentlichten die Ergebnisse von 50 Patienten ein Jahr später im New England Journal of Medicine (90). Die Methode erwies sich als einfacher,

sicherer und vor allem effektiver (90% Erfolgsrate) als die rein pharmakologische Kardioversion mit Chinidin.

Die ersten Langzeitergebnisse wurden zwei Jahre später von Morris et al. (105) präsentiert: Von über 100 erfolgreich kardiovertierten Patienten (88% Erfolgsrate) war nach einem guten Jahr noch bei 51% stabiler Sinusrhythmus zu verzeichnen. Die Erfolgsaussichten einer elektrischen Vorhofkardioversion bei Patienten mit Vorhofflimmern korrelierten sowohl mit der Art der kardialen Grunderkrankung als auch mit der Dauer der Vorhofflimmeranamnese.

Inwieweit sich Körpergewicht, Thoraxumfang, Elektrodengröße, Anpreßdruck sowie mehrfach nacheinander durchgeführte Defibrillationen auf den Therapieerfolg der Elektrokardioversion verschiedener ventrikulärer und supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen auswirken, evaluierten erstmals Kerber et al. (67) im Jahre 1981: Die Spannbreite des transthorakal, d.h. zwischen den Elektroden gemessenen elektrischen Widerstands der untersuchten Patienten war hier unerwartet groß und zeigte weniger mit dem Körpergewicht als mit dem Brustumfang eine Korrelation. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sprachen dafür, für eine externe Kardioversion größere Elektroden als bis dahin üblich zu verwenden und sie mit stärkerem Druck auf den Thorax aufzusetzen. Ein eindeutiger Vorteil durch wiederholte Defibrillationen ließ sich nicht erkennen.

Die externe transthorakale Kardioversion von Vorhofflimmern setzte sich neben der rein pharmakologischen Therapie als Methode der Wahl durch und wird bis heute in fast unveränderter Technik durchgeführt. Während der letzten zwei Jahrzehnte befaßte man sich immer wieder mit der Frage, wie man die Effektivität der externen Kardioversion durch technische Modifikationen noch weiter erhöhen kann; einige Arbeiten hierzu sind im Diskussionsteil (s. Kap. 4.6.1) noch näher beleuchtet.

### **1.1.2. Interne Kardioversion**

Bereits 1974 berichteten Mirowski et al. (101) über eine tierexperimentell durchgeführte Elektrokardioversion von Vorhofflimmern, bei der ausschließlich intrakardial platzierte Elektroden verwendet worden waren.

Nathan et al. (107) versuchten zehn Jahre später, 23 Patienten mit atrialen und ventrikulären Tachykardien (davon fünf Patienten mit Vorhofflimmern) transvenös zu kardiovertieren. Die Ergebnisse wurden 1984 veröffentlicht. Mit dem verwendeten System, bestehend aus zwei intrakardialen Sonden und einem externen Defibrillator, konnte jedoch in keinem der fünf



Fälle von Vorhofflimmern eine Regularisierung zu stabilem Sinusrhythmus erreicht werden. Vielmehr induzierte man durch die verabreichten Defibrillationsimpulse bei drei weiteren Patienten mit anderen Arrhythmien zusätzlich Vorhofflimmern, bei einem eine ventrikuläre Tachykardie und bei fünf Patienten Kammerflimmern. Die Prozedur wurde oft als unangenehm und schmerzhaft empfunden und deshalb nur sehr schlecht toleriert.

Im Tierversuch evaluierten Dunbar et al. (38) 1986 drei verschiedene intraatriale Anodenkonfigurationen und versuchten, den optimalen Zeitpunkt für die Energieabgabe in Relation zur Depolarisation der Vorhöfe und Ventrikel näher zu bestimmen. Außerdem untersuchten sie, ob die Charakteristik der jeweils vorliegenden atrialen Tachyarrhythmien Auswirkungen auf den Kardioversionserfolg und die Energieanforderungen der Prozedur haben würde. Die Katheterposition der Defibrillationsanode (V. cava inf., V. cava sup. und mittleres rechtes Atrium) hatte ebenso wie der Zeitpunkt der Schockabgabe wenig Einfluß auf die Effektivität der Kardioversion. Eine Erhöhung des Kardioversionserfolges ließ sich jedoch feststellen, wenn die aktive Oberfläche der Defibrillationsanode möglichst groß gewählt wurde. Dunbar et al. betonten insbesondere die Notwendigkeit, den Stromimpuls zeitlich synchronisiert auf den QRS-Komplex abzugeben, um die Gefahr der Induktion ventrikulärer Arrhythmien zu minimieren (s. auch Kap. 4.3.2). Weiterhin beobachteten sie temporäre AV-Blockierungen und Asystolien unmittelbar nach der Defibrillation. Das Ausmaß einer strukturellen myokardialen Schädigung durch den intrakardialen Schock schien insgesamt eher gering zu sein.

Zu einem Zeitpunkt, als die externe Kardioversion sich bereits seit längerem als Methode der Wahl etabliert hatte, versuchten Lévy et al. (83) 1988 mit einer neuen Technik, zehn Patienten zu kardiovertieren, bei welchen die konventionelle transthorakale Defibrillation und mindestens ein medikamentöser Regularisierungsversuch zuvor erfolglos geblieben waren: Hochenergetische Schocks (200–300 J), abgegeben zwischen einem intraatrialen quadripolaren Katheter (6F) und einer zwischen den Schulterblättern angebrachten Oberflächenelektrode konnten bei neun von zehn Patienten eine erfolgreiche Konversion zu Sinusrhythmus erzielen. Nach einem Jahr bestand noch bei fünf Patienten stabiler Sinusrhythmus.

So führten Lévy et al. (84) vier Jahre später eine Untersuchung an 112 Patienten durch, die in späteren Studien kontrovers diskutiert wurde: Sie verglichen erstmals prospektiv die Effektivität der transthorakalen konventionellen Vorhofkardioversion mit der 1988 neu eingeführten Technik (83). Bei allen Patienten waren wegen chronischem Vorhofflimmerns

zuvor ein oder mehrere elektrische bzw. medikamentöse Kardioversionsversuche unternommen worden. Die interne Kardioversion erwies sich als wesentlich effektiver als die externe Technik (Kardioversionserfolg 91% versus 67%,  $p = 0,002$ ). Rezidive waren in beiden Gruppen gleich häufig und insgesamt seltener bei denjenigen Patienten, welche sich zum ersten Mal einer elektrischen Kardioversion unterzogen hatten. Der Kardioversionserfolg korrelierte mit dem Körpergewicht der Patienten, wobei sich Übergewichtigkeit auf die Kardioversionsrate negativ auszuwirken schien.

Kumagai et al. (75) berichteten in einer tierexperimentellen Studie bereits 1990 über eine 70%ige Erfolgsrate bei der Kardioversion von induziertem Vorhofflimmern und Vorhofflattern bei Energien  $\leq 1$  Joule, ähnliche Ergebnisse erzielten Powell et al. (122).

1993 testeten Cooper et al. (27) insgesamt zwölf verschiedene Sondenkonfigurationen an Schafen, untersuchten den Einfluß verschiedener monophasischer und biphasischer Impulsformen niedrigenergetischer Schocks ( $1,3 \pm 0,4$  J) auf die Kardioversionsschwelle und versuchten herauszufinden, inwieweit diese Veränderungen Einfluß auf die Sinus- und AV-Knotenaktivität haben würden. Außerdem applizierten sie gezielt auf die T-Welle synchronisierte Stromimpulse, um die Induktionsschwelle ventrikulärer Arrhythmien zu bestimmen. Es zeigte sich, daß sich mit biphasischen Schocks (3/3 ms Phasendauer) sowie einer Rechts-Links-Konfiguration (Anode proximal an der lateralen Wand des rechten Atriums; Kathode im distalen Koronarvenensinus) die niedrigsten Kardioversionsschwellen erzielen lassen. Die gemessenen Potentialdifferenzen im Bereich des Sinus- und AV-Knotens waren durch die Anwendung von Defibrillationsimpulsen mit niedriger Energie am geringsten und damit sank die Gefahr defibrillationsassoziierter Erregungsbildungs- bzw. –überleitungsstörungen. In allen Fällen einer gezielt auf die T-Welle synchronisierten Schockabgabe konnte bei den Tieren Kammerflimmern induziert werden.

Über die erfolgreiche Anwendung der von Cooper entworfenen Kardioversionstechnik berichten Johnson et al. (59) in einer Arbeit aus demselben Jahr. Erstmals wurde beim Menschen eine erfolgreiche interne Vorhofkardioversion durchgeführt, bei der niedrigenergetische Impulse ( $< 3$  J) zur Anwendung kamen.

Die erste Publikation über die interne Kardioversion bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern erschien von Alt et al. (9) 1994. 14 Patienten, die seit durchschnittlich 5,7 Monaten an Vorhofflimmern litten, wurden mit einem Zweikathetersystem (Anode im CS oder in der PA, Kathode im rechten Atrium) mit einer Erfolgsrate von 91% kardiovertiert. Im Mittel mußten dafür  $3,7 \pm 1,7$  J aufgewendet werden.

Zwei Jahre später erschien eine Arbeit von Sopher et al. (139), in der über elf Patienten berichtet wurde, welche persistierendes Vorhofflimmern hatten und zuvor vergeblich extern defibrilliert worden waren. Neben der Sondenkonfiguration RA - CS kam dabei bei einem die Katheterposition RA – linke PA zum Einsatz (s. auch Cooper et al. 1993) Bei acht von elf Patienten war die Methode erfolgreich, nennenswerte Komplikationen traten nicht auf.

Mit nur minimaler Sedierung führten Schmitt et al. (133) im Oktober desselben Jahres interne Kardioversionen an 25 Patienten durch, alle hatten mehrere erfolglose transthorakale Kardioversionsversuche hinter sich. Die Defibrillationskathode wurde dabei entweder im Koronarvenensinus oder in der linken Pulmonalarterie plaziert. Bei 88% konnte stabiler Sinusrhythmus erzielt werden, unter Langzeitprophylaxe mit Sotalol war nach durchschnittlich 15 Monaten bei 55% der behandelten Patienten kein Rezidiv aufgetreten.

1998 kam ein Einkathetersystem zum Einsatz, welches Defibrillationskathode und -anode in einem einzigen, transvenös eingeführten Kardioversionsdraht vereinte. Die mit einem Einschwemmballon versehene Spitze des Katheters wurde hierfür in der linken Pulmonalarterie positioniert. Mit dieser Technik kardiovertierten Alt et al. 32 Patienten und stellten die Ergebnisse einer Gruppe von 42 konventionell, d.h. mit zwei Kathetern (RA – linke PA) kardiovertierten Patienten gegenüber (7): Es fanden sich kaum Unterschiede in der Effektivität und Sicherheit beider Systeme, wobei das Einkathetersystem Vorteile durch die leichtere Handhabung aufwies und sich somit eine Reduktion der Fluoroskopiezeiten um fast 50% erreichen ließ. Die Erfolgsrate beider Systeme lag bei über 90%.

Für die vorliegende Arbeit wurde der gleiche Kardioversionskatheter verwendet; Gegenstand der eigenen Untersuchung sowie Studienziel werden in Kapitel 1.2 erläutert:

## **1.2. Zielsetzung der Arbeit**

1996 wurde ein neues Kathetersystem zur internen Vorhofkardioversion in die Therapie eingeführt (s. Kap. 1.1.2). Dieses auf einem herkömmlichen Swan-Ganz-Katheter basierende System hat sich in mehreren Studien als effizient und sicher erwiesen (121, 134, 7) und zeichnet sich zusätzlich durch eine relativ leichte Handhabung aus. Das System ist so konzipiert, daß die Spitze des Katheters in der linken Pulmonalarterie plaziert werden muß, um die Kardioversion durchzuführen. Die folgenden Punkte fassen das Studienziel der vorliegenden Arbeit zusammen:

- a) Variation der Katheterspitzenposition (Katheterspitze in der rechten statt in der linken Pulmonalarterie) und deren Auswirkung auf:
- Kardioversionserfolg,
  - Kardioversionsschwelle,
  - die zur Katheterplatzierung nötigen Fluoroskopiezeiten und
  - die während der Schockabgabe gemessene Defibrillationsimpedanz
- b) Beurteilung der klinischen Anwendbarkeit der Katheterplatzierung mittels Einschwemmtechnik (Swan-Ganz-Prinzip) insbesondere im Hinblick auf eine mögliche Reduktion bzw. einen kompletten Verzicht auf eine fluoroskopische Kontrolle der Katheterlage vor Schockabgabe.
- c) Untersuchung des Kardioversionserfolges bei postoperativer Anwendung des Systems an kardiochirurgischen Patienten nach Thorakotomie.

Die Studienpopulation hierfür in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Kardioversionssonde wurde entweder gezielt über einen Führungsdraht in der linken PA platziert (Gruppe I) oder randomisiert in die linke oder rechte PA eingeschwemmt (Gruppe II).

Ein kleinerer Teil der untersuchten Patienten wurde postoperativ kardiovertiert, der Therapieerfolg in dieser Untergruppe bestimmt und mit der Effektivität des Systems bei Anwendung an nicht-operierten Patienten verglichen.

## **1.3. Epidemiologie, Ätiologie und Komplikationen von Vorhofflimmern**

### **1.3.1. Epidemiologie**

Vorhofflimmern ist die häufigste tachykarde Herzrhythmusstörung und gilt neben der ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolie als die häufigste symptomatische und behandlungsbedürftige Arrhythmie (118, 68, 6). Es steht fest, daß die Häufigkeit von Vorhofflimmern proportional zum Lebensalter des betroffenen Patienten ansteigt und wesentlich von kardialen Grunderkrankungen abhängt (s.u.).

Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung liegt bei 0,4%, bei Personen über 70 Jahren bei 2-4% (116), wobei die genauen Angaben schwanken. Gründe hierfür sind in der Unterschiedlichkeit der zugrundegelegten Patientenkollektive hinsichtlich Lebensalter und vorbestehenden bzw. beeinflussenden Grunderkrankungen einerseits, sowie in der Tatsache andererseits zu suchen, daß in bis zu einem Drittel aller Fälle Vorhofflimmern nur intermittierend (44) und in bis zu 50% der Fälle ohne subjektive Symptome auftritt.

In der Framingham-Studie (65) wurden 5191 Patienten, davon 2325 Männer und 2866 Frauen im Alter von 32 bis 62 Jahren über einen Zeitraum von 22 Jahren beobachtet. Jeweils 49 Frauen (1,71%) und Männer (2,15%) entwickelten in diesem Zeitraum chronisches Vorhofflimmern, die Inzidenz der Rhythmusstörung unterschied sich zwischen beiden Geschlechtern somit kaum. Die Häufigkeit von Vorhofflimmern steigt mit zunehmendem Lebensalter deutlich an (65, 6, 68, 118, 37). Laut den Daten der Framingham-Studie liegt die Prävalenz in der Altersgruppe von 70-79 Jahren bei 4,8% und in der Altersgruppe von 80-89 Jahren bereits bei 8,8%.

Unter den kardiovaskulären Grunderkrankungen prädisponiert den Studiendaten zufolge die hypertensive Herzerkrankung am ehesten für die spätere Entwicklung von Vorhofflimmern, gefolgt von Mitralvitien (insbesondere rheumatisch bedingten) sowie der koronaren Herzerkrankung (65, 37). Auch Diabetiker sind mit einem höheren Vorhofflimmerrisiko behaftet. Isoliertes Vorhofflimmern ohne kardiale Begleiterkrankung wurde bei 18 Männern (0,77%) und 12 Frauen (0,42%) verzeichnet.

Daß die koronare Herzerkrankung eine eher untergeordnete Rolle in der Genese von Vorhofflimmern spielt, bestätigen die Daten einer weiteren umfangreichen Untersuchung von Lokshyn et al (89). Für diese Studie wurden 3220 konsekutive Patienten untersucht. Die Prävalenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit gesicherter KHK lag bei 1,7%.

In der Cardiovascular Health Study (44) wurden 5201 Männer und Frauen im Alter von über 65 Jahren untersucht. Bei 4,8% der Frauen und 6,2% der Männer konnte Vorhofflimmern diagnostiziert werden, bei Vorliegen einer mit klinischer Symptomatik verbundenen kardiovaskulären Grunderkrankung stieg die Prävalenz auf 9,1% für beide Geschlechter. Noch asymptomatische Patienten mit bereits diagnostizierter organischer Herzerkrankung wiesen eine Prävalenz von 4,6% auf. Der Anteil an Personen ohne kardiale Grunderkrankung, bei welchen Vorhofflimmern diagnostiziert wurde, lag dagegen mit 1,6% deutlich niedriger. Patienten mit einem dilatierten linken Vorhof bzw. linksseitigen Herzklappenfehlern waren besonders gefährdet, Vorhofflimmern zu entwickeln. Die Koronarsklerose hatte als

Risikofaktor wie auch schon in den beiden zuvor erwähnten Untersuchungen eine eher untergeordnete Bedeutung.

Die Mortalität bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern ist deutlich erhöht (6, 113). Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes der Framingham-Studie hatte sich die Mortalitätsrate bei an Vorhofflimmern leidenden Patienten gegenüber solchen mit normalem Sinusrhythmus mehr als verdoppelt; eine Vergrößerung des linken Vorhofes gilt dabei als wichtiger prädiktiver Faktor (21).

Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz (NYHA Stadium III-IV) verschlechtert zusätzlich bestehendes chronisches oder auch intermittierendes Vorhofflimmern die Überlebensrate signifikant (100).

### **1.3.2. Einteilung, Pathophysiologie und Pathogenese**

Unter klinischem Aspekt wird heute zwischen intermittierendem (paroxysmalem) und chronisch persistierendem (d.h. länger als sechs Monate andauerndem) Vorhofflimmern unterschieden. Kreisende Erregungen im Sinne eines Reentry-Mechanismus (Mikroreentry) stellen nach heutigem Erkenntnisstand die Basis dieser Rhythmusstörung dar, wobei den Untersuchungen von Moe (104) und Alessie et al. (5) zufolge mindestens drei bis sechs einzelne Erregungsfronten notwendig sind, um die Arrhythmie aufrechtzuerhalten. Zwei Mechanismen stellen das elektrophysiologische Substrat von Vorhofflimmern dar und bilden die Voraussetzung für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Arrhythmie:

1. Die effektive Refraktärzeit des Vorhofmyokards ist pathologisch verkürzt. Das Ausmaß dieser verkürzten Refraktärperiode korreliert mit der Dauer der bestehenden Arrhythmie und scheint in gewissen Grenzen ein reversibler Vorgang zu sein, wie die jüngst veröffentlichten Ergebnisse einer Arbeit von Yu et al. (156) zeigen. Die erwähnten Umbauvorgänge im erkrankten Vorhofmyokard haben unter dem Begriff des „atrial remodeling“ im wesentlichen durch die Arbeiten von Alessie (4, 3) und Wijffels (153, 154) Eingang in die Literatur gefunden (siehe auch Abbildung 1-1).

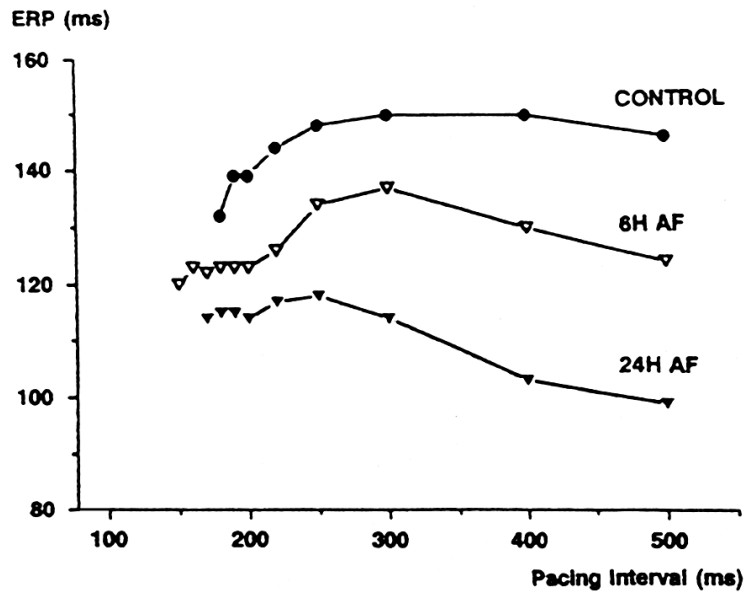


Abbildung 1-1 Atrial remodeling: Verkürzung der atrialen Refraktärperiode während Vorhofflimmerns innerhalb der ersten 24h nach iatrogenen Induktion durch hochfrequente Stimulation. Das Ausmaß der Verkürzung ist generell höher bei niedrigeren Herzfrequenzen, die physiologische Frequenzadaption ist also aufgehoben und erscheint teilweise sogar invertiert. Die x-Achse repräsentiert das Basisintervall der programmierten Vorhofstimulation zur Messung der effektiven atrialen Refraktärperioden (ERP). Aus *Circulation* 1995: "Atrial fibrillation begets atrial fibrillation" (Wijffels et al., 153).

2. In Kombination mit einer pathologisch verkürzten Refraktärzeit des Vorhofmyokards ist eine Störung der Erregungsausbreitung, nämlich eine Verlangsamung der elektrischen Fortleitung innerhalb des Vorhofmyokards für die Entstehung bzw. Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern verantwortlich (4, 71).

Die Kombination dieser beiden elektrischen Mechanismen ist Voraussetzung für die Entwicklung von multiplen Reentrys: Durch eine strukturell oder funktionell bedingte Unterbrechung des synzytialen Gewebeverbandes der Vorhofmyozyten kann die Erregungsförderung nur verlangsamt stattfinden und es entstehen kreisende Erregungswellen, welche nun in bereits wieder erregbare Myokardareale retrograd eindringen und diese erneut depolarisieren können. Eine strukturelle Unterbrechung des Gewebeverbandes ist dabei nicht unabdingbare Voraussetzung für die Entstehung eines Reentry-Mechanismus: So kann eine elektrophysiologische Inhomogenität des Muskelzellverbandes (z.B. im Rahmen einer akuten Volumenbelastung mit Dilatation des Vorhofmyokards) zu einer funktionell bedingten unterschiedlichen Erregbarkeit und Erregungsausbreitung innerhalb des Gewebes führen. In diesem Fall entstehen aneinander angrenzende Myokardareale mit lokal unterschiedlich

langen Refraktärzeiten - es bilden sich kleine Inseln und Stränge refraktären Gewebes, um welche die einzelnen Erregungswellen kreisen können (118). Die Fortleitung des elektrischen Impulses darf bei der Initiierung der Kreiserregung nur in eine Richtung erfolgen, d.h. daß zu diesem Zeitpunkt ein funktioneller oder anatomisch bedingter Leitungsblock innerhalb des Myokards vorhanden sein muß. Dann muß - wie schon erwähnt - die elektrische Ausbreitung der retrograd wieder eintretenden Erregungswelle so lange verzögert werden, bis sie beim Wiedereintritt auch auf bereits wieder erregbares Myokard treffen kann.

Die früher oft benutzte klassische Einteilung in grobes und feines Vorhofflimmern richtete sich nach den Kriterien im Oberflächen-EKG. Mittels hochauflösender intrakardialer Mapping-Verfahren wurde eine weitere Differenzierung verschiedener Typen von Vorhofflimmern möglich. So teilten es Konings et. al. in drei Typen (I, II und III) ein: Typ I wurde als eine uniform über den gesamten Vorhof fortlaufende, breite Erregungswelle definiert. Typ II bezeichnet eine oder zwei unregelmäßig fortgeleitete Erregungsfronten. Typ III hingegen stellt die komplexeste Form des Vorhofflimmerns dar, charakterisiert durch ein multiples, funktionelles Reentry wechselnder Richtung (71).

Auch vegetative und metabolische Einflüsse spielen für die oben beschriebenen Mechanismen eine entscheidende Rolle (60). So kann z.B. auch eine hyperthyreote Stoffwechsellage zu einer pathologisch verkürzten Refraktärzeit der innerhalb eines Reentry-Kreises antegrad leitenden Strukturen führen (118).

In jüngster Zeit mehren sich Hinweise, die für einen fokalen Triggermechanismus sprechen, d.h. eine Initiierung von Vorhofflimmern durch eine lokal begrenzte Depolarisation (s. auch Kap. 4.6.3). So können unmittelbar vor Auftreten eines Vorhofflimmerrezidivs gehäuft supraventrikuläre Extrasystolen beobachtet werden, deren Ursprung meist im Bereich der Pulmonalvenen zu liegen scheint (51).

### **1.3.3. Komplikationen**

Zerebrale und systemische Thromboembolien stellen bekanntermaßen die wichtigste und schwerwiegendste Komplikation von chronischem Vorhofflimmern dar (6, 113, 120, 155, 142, 149, 15, 144, 47). Das Risiko eines zerebrovaskulären Insultes wird bei Vorliegen von chronischem Vorhofflimmern als fünfmal bis siebenmal so hoch angegeben (155). Ein geringeres Embolierisiko besteht für Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern (119).



Beide Gruppen sind besonders in der Frühphase nach Auftreten der Rhythmusstörung gefährdet (120).

Die durch die kardiogenen Embolien hervorgerufenen Komplikationen können mittels der oralen Antikoagulation wirksam verhindert werden (47, 155, 149, 6, 120, 142, 119, 144). Als allgemeine Therapieempfehlung gilt, daß Patienten mit gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren (abgelaufene Embolie, Hypertonie, Mitralklappenkrankheiten, Vorhoffibrillation, Diabetes, Lebensalter > 65 Jahre, weibliches Geschlecht, Herzinsuffizienz u.a.) mit Phenprocoumon (INR 2,0 - 3,0) behandelt werden sollten, wenn die Rhythmusstörung länger als 48 Stunden besteht oder der genaue Zeitpunkt ihres Auftretens nicht sicher bestimmt werden kann.

Besteht die Arrhythmie seit höchstens 48 Stunden, sollte eine sofortige elektrische Kardioversion erfolgen. Zusätzlich zur medikamentösen Antikoagulation bietet sich die transösophageale Echokardiographie als sichere Methode zum Ausschluß intrakardialer Thromben an. Nach stattgefundener Regularisierung ist eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten für einen Zeitraum von mindestens vier Wochen fortzuführen.

Die Vorhofsystole trägt wesentlich zur linksventrikulären Füllung bei, neu auftretendes Vorhofflimmern kann die Auswurfleistung des linken Ventrikels um ca. 20% mindern und somit ein ernsthaftes hämodynamisches Problem darstellen, insbesondere für Patienten mit gleichzeitig bestehender Aortenstenose, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie oder präexistierend eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Weiterhin besteht bei guten AV-nodalen Leitungseigenschaften (z.B. unter betaadrenerger Stimulation durch physische oder psychische Belastung) das Risiko einer tachykarden atrioventrikulären Überleitung. Wird die elektrische Erregung nicht nur über AV-nodale Strukturen übergeleitet, sondern über ein oder mehrere gleichzeitig bestehende akzessorische Leitungsbündel, ist der Patient bei Auftreten von Vorhofflimmern vital gefährdet (s. auch Abbildung 4-3) : Die effektive Refraktärperiode akzessorischer Leitungsbahnen wird in aller Regel erst viel später erreicht als die des AV-Knotens. Durch die schnelle antegrade Überleitung auf die Ventrikel können maligne Kammertachykardien bis hin zu Kammerflimmern induziert werden. Jedoch auch ohne gleichzeitiges Vorliegen eines akzessorischen Leitungsbündels sind Synkopen bei Patienten mit Vorhofflimmern nicht selten.

## 2. Material und Methode

### 2.1. Technik und Durchführung

#### 2.1.1. Material

Das in dieser Studie verwendete System (ALERT<sup>®</sup>, EPMedSystems, Inc., USA) besteht aus zwei Komponenten, einem externen Defibrillator (ALERT<sup>®</sup> Companion) und einem temporären Kardioversions-Einschwemmkatheter (ALERT<sup>®</sup> Katheter):

##### 2.1.1.1. Externer Defibrillator

Der ALERT<sup>®</sup> Companion ist ein externer Defibrillator, der zusätzlich zur Möglichkeit der Vorhofkardioversion auch als passagerer Schrittmacher eingesetzt werden kann. Darüber hinaus bietet das Gerät nach Anschluß an einen externen Druckmonitor die Option einer intrakardialen Druckmessung zur hämodynamischen Analyse.

Die Bedienung findet über eine auf der Geräteoberfläche unterhalb eines LCD-Monitors angebrachte Tastatur statt. Ein 12-Kanal-Oberflächen-EKG (Ableitung I - aVF, V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>) kann über dafür vorgesehene Eingänge registriert und mittels eines Thermodruckers protokolliert werden. Weiterhin können zwei intrakardiale Ableitungen (rechtsatriales und rechtsventrikuläres Elektrogramm) angezeigt und mitgeschrieben werden.

Zur niedrigenergetischen Elektrokardioversion können mittels des transvenös eingeführten Katheters (s.u.) gezielt biphasische Impulse mit einer Energie von 0,5 bis maximal 15 J abgegeben werden. Die Phasenreduktion ist dabei für jede der beiden Phasen frei wählbar (1-99%). In jedem Fall erfolgt die Impulsabgabe nach einer Synchronisation auf den Hauptausschlag des intrakardial abgeleiteten rechtsventrikulären EKG-Signals. Die Energiestufe ist dabei innerhalb der oben angegebenen Grenzen schrittweise (0,5 J - Schritte) frei wählbar. Die zwischen den beiden Defibrillationselektroden gemessene Impedanz wird errechnet, angezeigt und zusammen mit dem elektrokardiographischen Bild protokolliert.

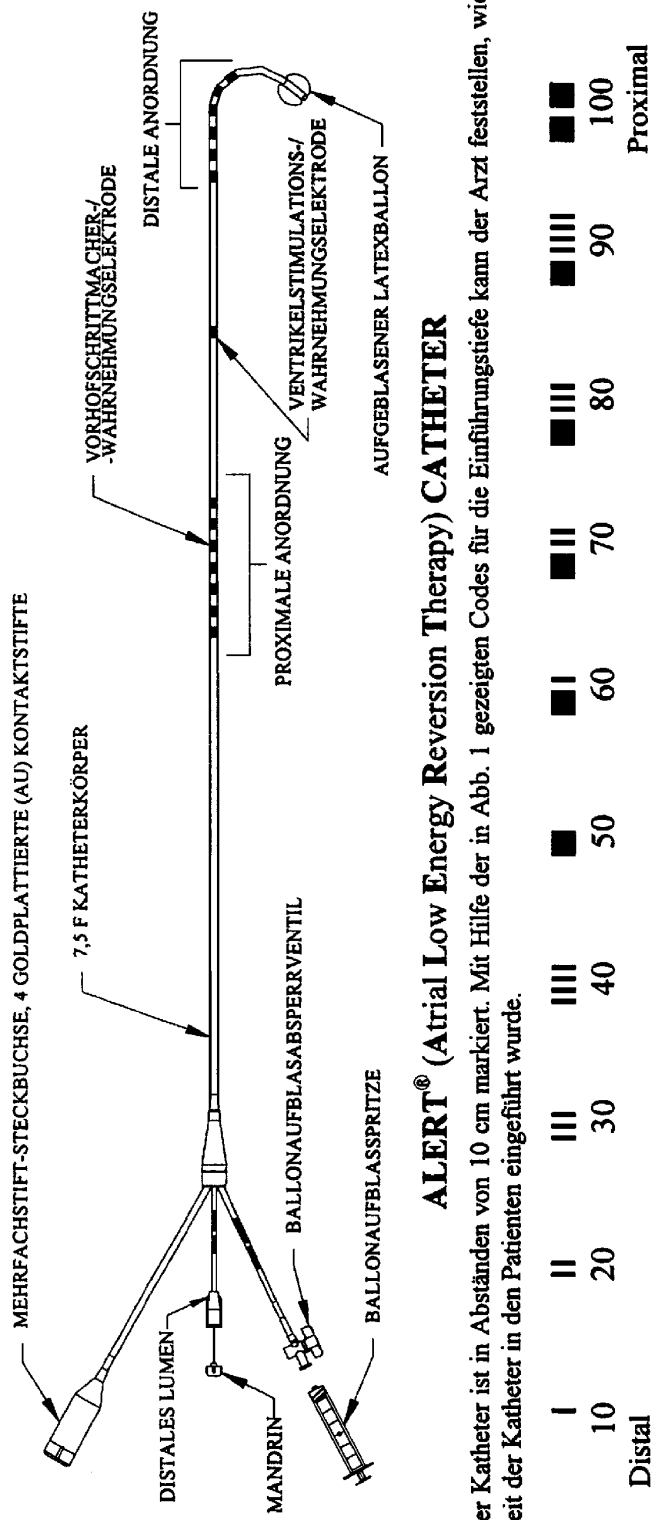
Weiterhin bietet das Gerät die Möglichkeit einer passageren Elektrostimulation und Reizwahrnehmung auf Vorhof- oder Ventrikel Ebene. So ist es möglich, einerseits eine inhibierte (AAI) oder asynchrone (AOO) antibradykarde und antitachykarde Vorhofstimulation durchzuführen, andererseits aber auch eine antibradykarde inhibierte (VVI) oder asynchrone (VOO) Stimulation des Ventrikels. Bei nach Schockabgabe ev. auftretender

Asystolie ist es so möglich, über die liegende Kardioversionssonde eine ventrikuläre Ersatzstimulation durchzuführen.

Nach Anschluß eines externen Druckmonitors können wichtige Parameter zur hämodynamischen Analyse erfaßt werden.

#### 2.1.1.2. Kardioversionskatheter

Der Aufbau des in Kombination mit dem oben beschriebenen externen Defibrillator eingesetzten Mehrzweckkatheters ist schematisch in Abbildung 2-1 dargestellt. Der Katheter ist zum einmaligen Gebrauch gedacht und sollte nicht wiederverwendet werden.



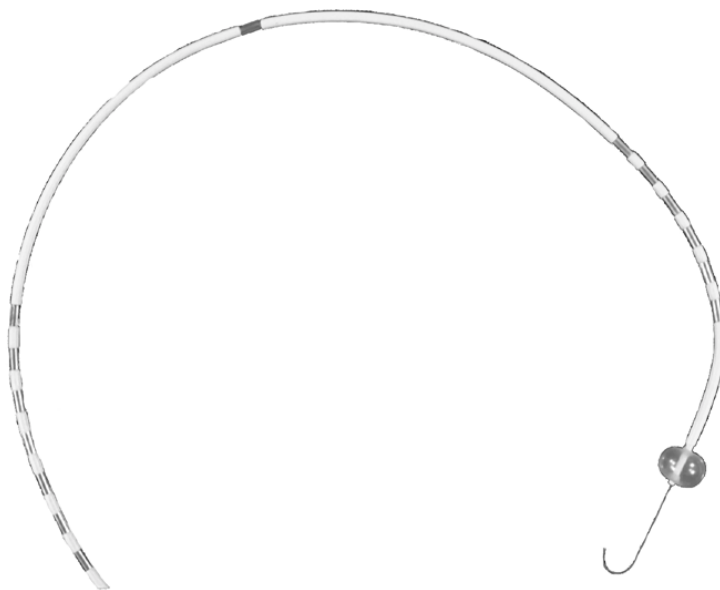
**ALERT® (Atrial Low Energy Reversion Therapy) CATHETER**

Der Katheter ist in Abständen von 10 cm markiert. Mit Hilfe der in Abb. 1 gezeigten Codes für die Einführungstiefe kann der Arzt feststellen, wie weit der Katheter in den Patienten eingeführt wurde.

Abbildung 2-1

Schematischer Aufbau des verwendeten Kathetersystems

Der Katheter hat eine Gesamtlänge von 110 cm und einen Durchmesser von 7,5 F. Er besteht aus flexiblem, strahlenundurchlässigem Polymerkunststoff und wird über eine konventionelle 8 F - Schleuse transvenös durch das rechte Herz bis in die rechte bzw. linke Pulmonalarterie eingeführt. Wie bei einem herkömmlichen Swan-Ganz-Einschwemmkatheter befindet sich an der Spitze ein aufblasbarer mit Luft zu füllender Latexballon ( $\varnothing$  8 x 13 mm in voll aufgeblasenem Zustand) In Abbildung 2-2 ist das "aktive" Ende des Einschwemmkatheters gezeigt, an der Spitze befindet sich der Einschwemmballon, ein herkömmlicher Führungsdraht wurde in den Katheter eingeführt und überragt das distale Ende.



**Abbildung 2-2**      **Distales (aktives) Ende des Katheters mit Defibrillationselektroden und ventrikulärer Einzelelektrode. Die atriale Wahrnehmungselektrode ist in die proximale Defibrillationselektrodenreihe integriert**

Der Katheter beherbergt sieben Lumina (ein in Schlauchmitte zentriertes umgeben von sechs kleineren). Das zentrale (distale) Lumen ( $\varnothing$  7,11 mm) bietet folgende Möglichkeiten bzw. hat folgende Funktionen:

1. Möglichkeit zur Blutentnahme,
2. zentrale Druckmessungen nach Anschluß an einen externen Druckmonitor zur hämodynamischen Analyse,
3. Applikation von Medikamenten.

Über das zentrale Lumen kann ein vom Anwender verformbarer Mandrin ( $\varnothing$  6,35 mm) eingeführt werden. Zwei vorgeformte, auf die Länge des Katheters angepasste Führungsdrähte

werden - sofern der Katheter nicht wie oben beschrieben eingeschwenkt wird - zusammen mit dem System angewendet: ein gerader und ein vorgeformter zur Platzierung des Katheters in der linken Pulmonalarterie. Jeder Führungsdraht ist Teflon<sup>®</sup>-beschichtet, um ein möglichst reibungsarmes Gleiten im Katheterlumen zu gewährleisten.

Die sechs schmalen Lumina enden unter dem Latexballon und ermöglichen dessen Insufflation. Sie beinhalten weiterhin die Drähte zur antegraden und retrograden Weiterleitung der elektrischen Signale. Ein weiterer, permanent verankerter Versteifungsdraht aus rostfreiem Stahl ist ebenfalls integriert. Dieser endet zehn Zentimeter proximal der im rechten Vorhof zu positionierenden Elektrodenreihe und soll eine bessere Kontrolle des in der V. cava liegenden „passiven“ Teils des Kardioversionskatheters gewährleisten.

Etwa 30 cm vom distalen Ende des Katheters entfernt befindet sich die als Anode fungierende Elektrodenreihe. Sie besteht aus sieben parallel und im Abstand von fünf Millimetern angebrachten Platinringen. Die zur atrialen Stimulation und Wahrnehmung nötige Einzelelektrode ist zwischen den als Defibrillationsanode angebrachten Ringen in dieser proximalen Elektrodenreihe integriert. Weiter distal, ca. 18 cm von der Katheterspitze entfernt, ist eine weitere, fünf Millimeter breite Ringelektrode angebracht, die zur Abgabe bzw. Registrierung ventrikulärer Stimulations- und Wahrnehmungsimpulse dient. Im distalen Bereich des Katheters, vier Zentimeter von der Katheterspitze entfernt, ist die als Defibrillationskathode dienende Elektrodenreihe untergebracht. Sie besteht aus sechs seriellen Ringelektroden mit einer Breite von jeweils fünf Millimetern im Abstand von je vier Millimetern zueinander. Die aktive Oberfläche dieser Elektrodenreihe beträgt 2,5 cm<sup>2</sup>.

### **2.1.2. Technik der internen Kardioversion**

Über eine konventionelle Herzkatheterschleuse (8F) wird der Katheter transvenös eingeführt. Dabei werden je nach Möglichkeit Zugangswege über die V. brachialis, V. femoralis sowie V. jugularis gewählt. Wenn möglich, sollte dem Zugang über die V. brachialis der Vorrang gegeben werden, da dort die anatomisch günstigsten Voraussetzungen gegeben sind, nach dem Eingriff eine effektive Hämostase durch Kompression von außen zu erreichen. Dies ist besonders bei antikoagulierten Patienten von Bedeutung.

Bei Insertion des Katheters über die V. femoralis sollte die Sondenspitze im Bereich der V. femoralis, der V. iliaca bzw. V. cava inf. unter fluoroskopischer Kontrolle vorgeschoben werden.

Bei Anwendung des Einschwemmprinzips (s. Kap. 1.2) wird nach Erreichen einer zentralen Katheterlage (Übergang V. cava sup. – rechter Vorhof) der Latexballon aufgeblasen. Die korrekte Position der Katheterspitze zu diesem Zeitpunkt kann einerseits indirekt durch die Beobachtung der intrathorakalen Druckkurve überprüft (externer Druckmonitor, s. oben), andererseits direkt anhand des während der Röntgendurchleuchtung gewonnenen Bildes kontrolliert werden.

Wie bei einem herkömmlichen Pulmonalkatheter (Swan-Ganz-Prinzip) wird die Katheterspitze mit dem Blutfluß bis in den rechten oder linken Pulmonalarterienstamm eingeschwemmt. Nach Desufflation des Ballons ist der Katheter richtig positioniert, um die Kardioversion durchzuführen.

Hierfür wurde für Gruppe II ein festes Schema im Sinne eines Studienprotokolls entworfen, das im Folgenden (s. Kap. 2.1.3) dargestellt und beschrieben wird:

### **2.1.3. Protokoll**

Nach korrekter Positionierung des Katheters (s. Kap. 2.1.2) wurde ein Testschock mit einer Stärke von 0,5 J abgegeben. Neben der Überprüfung der Gerätefunktionen durch den Untersucher gab dies auch dem Patienten die Möglichkeit, je nach Stärke der dabei empfundenen Schmerzen die Notwendigkeit einer Analgesie bzw. Sedierung einzuschätzen und ggf. danach zu verlangen.

Unter permanenter Kontrolle und Aufzeichnung der Defibrillationsimpedanz, des intrakardialen und von der Körperoberfläche abgeleiteten EKGs sowie weiterer Vitalparameter wie Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung steigerte man die Energieimpulse nun nach einem festen Schema in 3 J – Schritten (0,5 → 3 → 6 → 9 → 12 J) bis zur Maximalstufe von 15 J bzw. zur erfolgreichen Kardioversion zu Sinusrhythmus.

Nach Schockabgabe wurde bei Vorliegen eines stabilen Sinusrhythmus die Prozedur beendet und die erreichte Energiestufe dokumentiert.

Bei Nichterfolg nach Erreichen der maximalen Energiestufe von 15 J erhielten die Patienten 150 – 300 mg Amiodaron i.v., bevor ein weiterer Kardioversionsversuch (15 J) unternommen wurde. Bei denjenigen Patienten, bei welchen die Kardioversionssonde initial in der rechten Pulmonalarterie zu liegen gekommen war, wurde die Katheterspitze in die linke Pulmonalarterie umplaziert. Einen Überblick über den prinzipiellen Aufbau des Studienprotokolls gibt Abbildung 2-3:

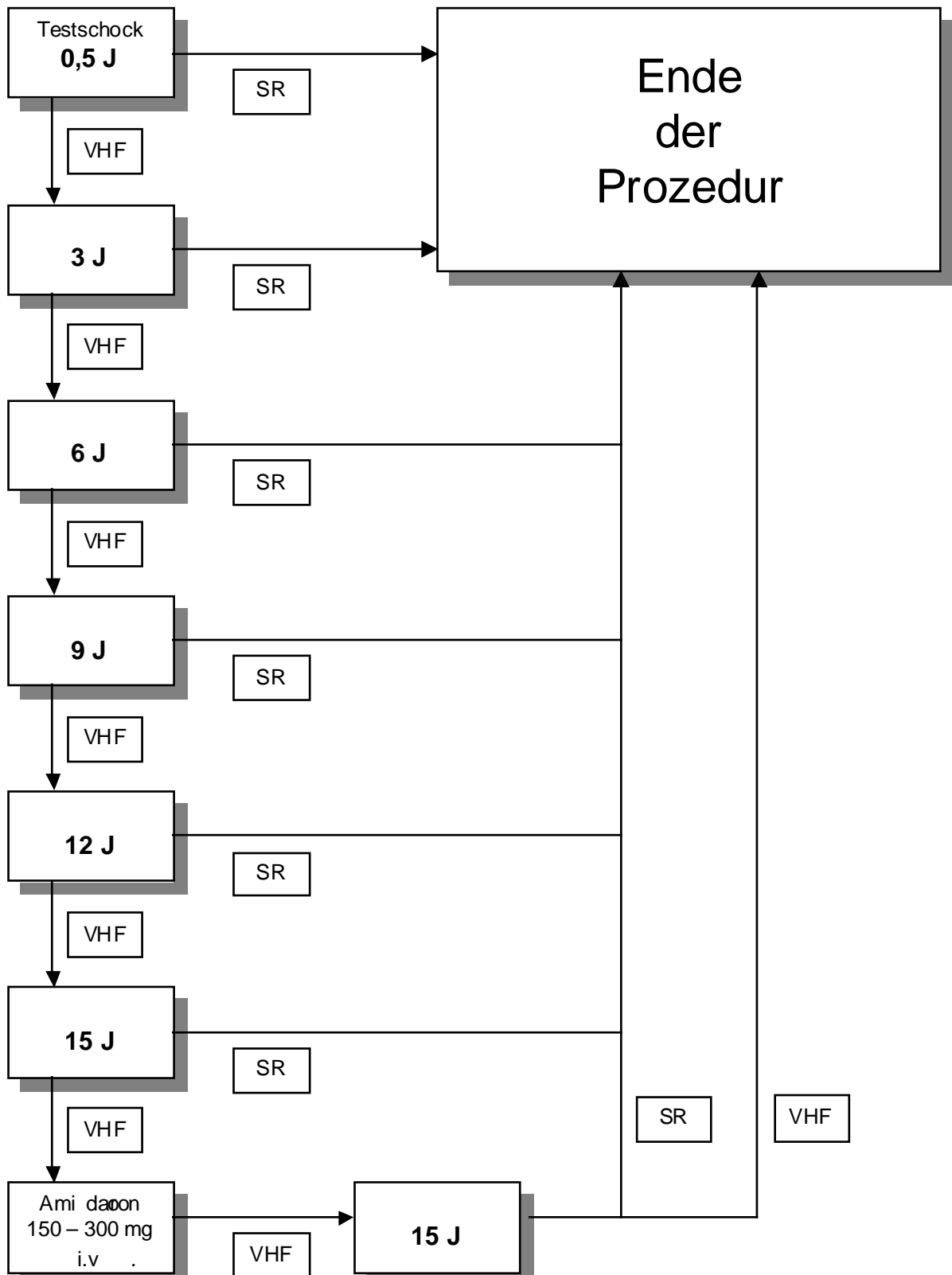


Abbildung 2-3 Studienprotokoll



## **2.1.4. Nachsorge**

### 2.1.4.1. Medikamentöse Rezidivprophylaxe

Eine medikamentöse Rezidivprophylaxe (s. Tabelle 3-1) wurde unter Beachtung der Kontraindikationen und Wechselwirkungen der verwendeten Substanzen individuell angepaßt und verordnet. Zur Anwendung kamen Antiarrhythmika der Klassen Ic, II und III (Klassifikation nach Vaughan Williams).

### 2.1.4.2. Antikoagulation

Bei erfolgloser Kardioversion wurde, sofern keine Gegenanzeigen bestanden, die orale Antikoagulation mit Phenprocoumon für unbestimmte Zeit fortgesetzt. Dabei galt es, einen INR-Zielwert von 2,5 – 3,0 einzuhalten, um das Risiko der Bildung intrakardialer Thromben zu minimieren.

Nach erfolgreicher Konversion zu stabilem, anhaltendem Sinusrhythmus wurden die Patienten angewiesen, die gerinnungshemmende Medikation für einen Zeitraum von mindestens vier Wochen fortzusetzen und bei weiterhin anhaltendem Sinusrhythmus schließlich zu beenden.

## **2.1.5. Datenerhebung und statistische Auswertung**

### 2.1.5.1. Datenerhebung

Die Erfassung der untersuchungsspezifischen wie auch der allgemeinen klinischen und anamnestischen Daten der Studienteilnehmer wurde mit Hilfe eines Tabellenkalkulationsprogrammes (Excel, Microsoft, Inc.) vollzogen. Dabei kam ein handelsüblicher Personal Computer zum Einsatz (Apple Power Macintosh). Die statistische Auswertung wurde mit Excel und dem Statistikprogramm StatView (Abacus Concepts, Inc.) durchgeführt.

### 2.1.5.2. Verwendete Statistik

Einzelergebnisse und Parameter sind im Text als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Statistische Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden mit parametrischen Testverfahren (gepaarter und ungepaarter t-Test) sowie Rangtestverfahren (Mann-Whitney U) bestimmt. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 5\%$  ( $p < 0,05$ ) wurde als signifikant bezeichnet.

## 2.2. Patientenkollektiv

Von Oktober 1996 bis Mai 1999 (Beobachtungszeitraum: 31 Monate) wurden insgesamt 210 Patienten in die Studie eingeschlossen (Angaben zur Alters- und Geschlechterverteilung s. Kap. 3.1)

Alle Untersuchungen fanden ebenso wie die Vor- und Nachbetreuung am Deutschen Herzzentrum München im Rahmen eines stationären bzw. ambulanten Aufenthaltes statt (Elektrophysiologisches Herzkatheterlabor).

### 2.2.1. Dokumentation

#### 2.2.1.1. Einverständniserklärung

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten gaben für die geplante Prozedur ihr schriftliches und mündliches Einverständnis, nachdem sie ausführlich über den erwarteten Nutzen und die Risiken des Eingriffes aufgeklärt worden waren. Die therapeutischen Alternativen wurden den Patienten erläutert, insbesondere im Hinblick auf medikamentöse Therapieverfahren kurativen oder protektiven Charakters, sowie die Möglichkeit eines Regulierungsversuches mittels der externen transthorakalen Defibrillation, die dabei anzuwendende erforderliche Energie sowie der Notwendigkeit einer medikamentösen Kurznaarkose.

### 2.2.1.2. Ethikkommission

Die Studie wurde unter den Voraussetzungen des von der Ethikkommission (Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München) geprüften Protokolls vom 27. April 1993 durchgeführt.

### 2.2.2. Gruppeneinteilung und Indikation

Die absoluten Fallzahlen der zum Zeitpunkt der jeweils durchgeführten Untersuchung bestehenden kardialen oder sonstigen Grunderkrankungen sind dem Ergebnisteil dieser Arbeit zu entnehmen.

Die Gesamtpopulation der Studie wurde im wesentlichen in zwei Gruppen unterteilt (jeweils konsekutiv durchgeführte Untersuchungen und Datenerhebung). Die Zuordnung der Patienten wurde nach folgenden Prinzipien durchgeführt:

- Gruppe I: Retrospektive Datenerhebung; gezielt über einen Führungsdraht in der linken PA platzierte Kardioversionssonde.
- Gruppe II: Prospektive Datenerhebung; Einschwemmtechnik nach dem Swan-Ganz-Prinzip, Sondenposition dabei entweder linke oder rechte PA.

Bezüglich der Indikationsstellung zur Kardioversion muß man in beiden Hauptgruppen weiterhin unterscheiden:

- Primär durchgeführte interne Kardioversion, d.h. ohne vorangehende bzw. begleitende elektrophysiologische Untersuchung bzw. Behandlung durch Katheterablation.
- Primär durchgeführte elektrophysiologische Untersuchung mit oder ohne therapeutischen Eingriff und Induktion von Vorhofflimmern. In den meisten Fällen lieferten andere Formen supraventrikulärer Tachyarrhythmien die Indikation zur elektrophysiologischen Untersuchung.

- Postoperativ durchgeführte Kardioversion nach Eingriffen am offenen Herzen (Thorakotomie).

### **2.2.3. Vorbereitung**

#### 2.2.3.1. Anamnese und klinische Untersuchung

Die Vorbereitung der Patienten umfaßte eine gründliche körperliche Untersuchung sowie eine ausführliche Anamneseerhebung insbesondere im Hinblick auf die Dauer der bestehenden Rhythmusstörung sowie eventuell bereits erfolgte medikamentöse oder elektrische Kardioversionsversuche.

#### 2.2.3.2. Apparative Diagnostik

Folgende Untersuchungen wurden bei allen Patienten durchgeführt:

- 12-Kanal-Oberflächen-EKG,
- Lanzeit-EKG (24 h),
- Röntgenaufnahme des Thorax (zwei Ebenen),
- Echokardiographie,
- Transösophageales Echokardiogramm zum Ausschluß intraatrialer Thromben und
- Blutentnahme zur Routinediagnostik (Schilddrüsendiagnostik, Serumelektrolyte, Gerinnungsparameter u.a.).

Weitere durchgeführte Untersuchungen im Rahmen der stationären Betreuung waren: Herzkatheteruntersuchungen zur Verifizierung bzw. Therapie von Koronarstenosen sowie zur Beurteilung der kardialen Funktion und Hämodynamik, Belastungs-EKG, Lungenfunktionsprüfungen, weiterführende Schilddrüsendiagnostik u.a.

#### 2.2.3.3. Antikoagulation

Bei Patienten mit Vorhofflimmern, welches zum Zeitpunkt des Eingriffes länger als 48 Stunden bestand bzw. der genaue Zeitraum nicht sicher bestimmt werden konnte, wurde eine effektive orale Antikoagulation mit Phenprocoumon (Zielwert: INR 2,5 – 3,0) für mindestens

vier Wochen vor Durchführung der internen Kardioversion vorausgesetzt. Sistiert wurde die Medikation zwei Tage vor dem Eingriff, um das Blutungsrisiko durch die Venenpunktionen zu minimieren. Nach erfolgreicher Konversion zu normalem Sinusrhythmus wurde die Antikoagulation für einen Zeitraum von vier Wochen verordnet, bei Nichterfolg, d.h. weiterhin bestehendem Vorhofflimmern bzw. Frührezidiv für unbestimmte Zeit gemäß der individuellen klinischen Erfordernis.

#### 2.2.3.4. Sedierung und Analgesie

Ein Teil der Patienten erhielt vor Beginn der Untersuchung 5 mg Diazepam p.o. Auch die weitere Gabe von Sedativa bzw. Analgetika orientierte sich an den individuellen Bedürfnissen und Wünschen der Patienten und wurde stufenweise, d.h. fraktioniert intravenös während der Untersuchung appliziert. Zur alleinigen Sedierung wurde neben der oralen Prämedikation mit Diazepam der Wirkstoff Midazolam in Einzeldosierungen à 1 mg i.v. eingesetzt.

In manchen Fällen war eine medikamentöse Kurzarkose mit Etomidate erforderlich. Als Analgetikum wurde Fentanyl eingesetzt. Metoclopramid wurde zur Kupierung der emetischen Wirkung - insbesondere von Fentanyl – in Einzeldosierungen à 10 mg i.v. eingesetzt.

#### 2.2.3.5. Sonstige Medikamente

Gemäß den bei invasiven Herzkatheterverfahren zu beachtenden allgemeinen Behandlungsrichtlinien erfolgte bei in allen Fällen eine vorübergehende zusätzliche intravenöse Antikoagulation mit fraktioniertem Heparin.

#### 2.2.3.6. Ausschlußkriterien

Folgende Umstände galten als absolute Kontraindikation für die Durchführung der internen Kardioversion:

- In der Vergangenheit abgelaufene zentrale oder periphere Embolie bzw. Myokardinfarkt innerhalb der letzten drei Monate,

- Existenz eines mechanischen Pulmonal- oder Trikuspidalklappenersatzes (Bioprothesen stellen keine Gegenanzeige dar),
- Sepsis oder Neigung zur Hyperkoagulabilität aus anderen Gründen,
- Digitalisintoxikation.

Relative Kontraindikationen und andere Vorsichtsmaßnahmen:

- Imbalancen der Serumelektrolyte,
- Vorliegen einer Hyperthyreose: bei Patienten mit vorbestehenden Schilddrüsenfunktionsstörungen (gehäuft bei Patienten mit Vorhofflimmern!) war eine euthyreote Stoffwechsellage Voraussetzung für die Durchführung der Kardioversion. Einige Patienten erhielten zu diesem Zweck im Vorfeld des Eingriffes eine thyreostatische Medikation, z.B. mit Carbimazol.
- Vorliegen von Syndromen mit verzögerter inhomogener Repolarisation („long-QT“) wegen der Gefahr der Induktion ventrikulärer Arrhythmien, insbesondere Kammerflimmern,
- Präexistente Linksschenkelblockierung (Gefahr der mechanischen Induktion einer totalen AV-Blockierung durch Rechtsherzkatheterisierung).

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Anamnestische Daten**

#### **3.1.1. Grunderkrankung**

Insgesamt wurden 210 Patienten behandelt, die Untersuchungsdaten wurden fortlaufend erhoben. 66 Frauen (31,4%) und 144 Männer (68,6%) im Alter von 17 bis 84 Jahren (Mittelwert  $60,8 \pm 12,2$  Jahre). sind in diese Studie eingeschlossen worden.

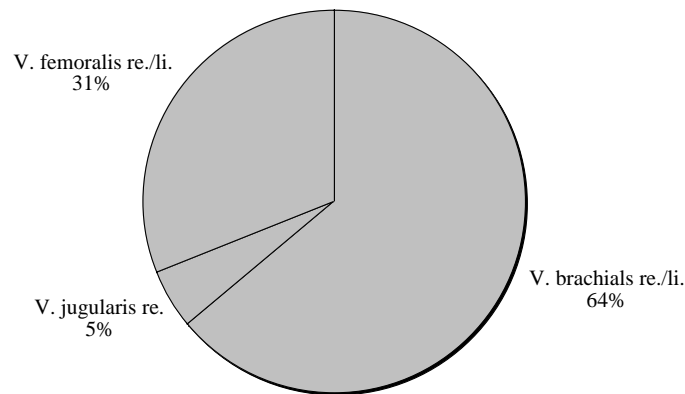
62,4% waren zum Zeitpunkt der Untersuchung übergewichtig ( $BMI > 2,5$ ), eine arterielle Hypertension wurde bei 54,0% festgestellt. Eine koronare Herzerkrankung bestand zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 22,5% der Patienten: Bei 9,8% der Patienten war ein Koronargefäß betroffen, bei 3,4% lag eine 2-Gefäßerkrankung und bei 9,3% eine koronare 3-Gefäßerkrankung vor. Anamnestische und/oder klinische Hinweise auf einen früher stattgefundenen Myokardinfarkt fanden sich bei 4,0%. Bei 4,5% der Patienten war zum Zeitpunkt der Untersuchung ein permanenter Herzschrittmacher implantiert.

Weitere kardiale Risikofaktoren waren wie folgt verteilt: Hyperlipoproteinämie 41,6%, Diabetes mellitus 7,4%, Hyperurikämie 14,4%.

An einer dilatativen Kardiomyopathie waren 10,4% erkrankt (hypertrophe Formen 3,0%). Anamnestische Hinweise auf eine entzündliche Herzerkrankung fanden sich bei 3,5% der Patienten, auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung (euthyreote Stoffwechsellage zum Zeitpunkt der Untersuchung!) hingegen bei 19,8%.

### **3.2. Zugangswege**

In 64,1% der Fälle wurde die Kardioversionssonde über die V. brachialis eingeführt, bei 30,6% der Patienten über einen femoralen Zugangsweg. Bei 5,3% wählte man als Punktionsort die V. jugularis rechts aus (Diagramm 3-1).



**Diagramm 3-1**                    **Prozentuale Verteilung des gewählten Punktionsortes für die Zugangsschleuse (8F) des Kardioversionskatheters**

Zu beachten ist hierbei, daß bei primär durchgeführten internen Kardioversionen ohne vorangehende oder sich anschließende elektrophysiologische Untersuchungen oder Radiofrequenzablationen dem brachialen Zugang der Vorrang gegeben wurde. Im anderen Fall mußte die Wahl der Punktionsstelle entsprechend der Inanspruchnahme gleichzeitig eingesetzter Kathetersonden getroffen werden und evtl. auf den femoralen bzw. jugularen Zugangsweg ausgewichen werden.

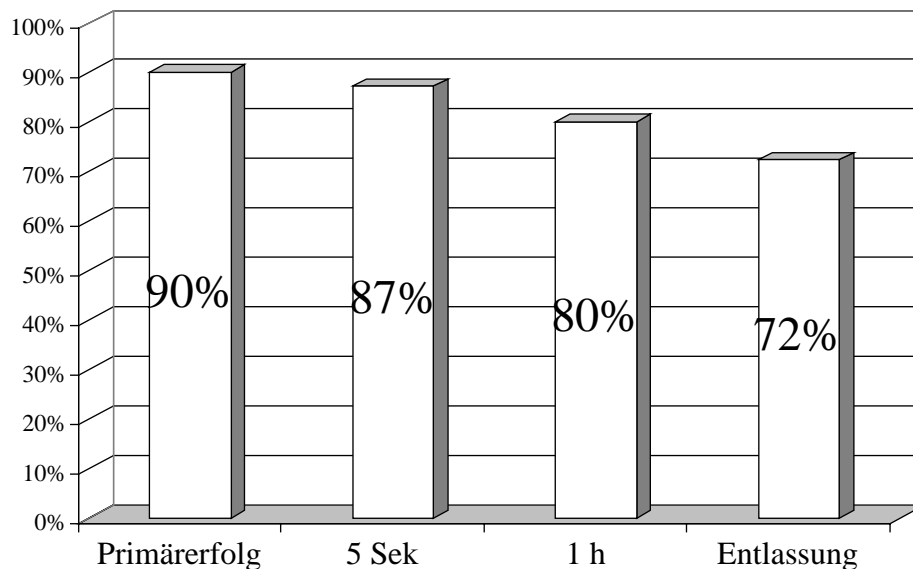
### **3.3. Kardioversionserfolg**

Wir betrachten zunächst den Kardioversionserfolg in Abhängigkeit von der Zeitspanne seit der Untersuchung. Die Prozentangaben beziehen sich auf die relative Anzahl der Patienten mit stabilem Sinusrhythmus zum jeweiligen Zeitpunkt. Als primärer Kardioversionserfolg (Primärerfolg) wurde der Umstand gewertet, ob unmittelbar nach der Abgabe des elektrischen Impulses (Energiebereich 0,5 – 15 J) Sinusrhythmus (abgrenzbare P-Welle bzw. intrakardiale Ableitung geordneter Vorhofdepolarisationen und regelmäßige Herzaktion für mindestens zwei Herzzyklen) bestand.



### 3.3.1. Alle Patienten

In Diagramm 3-2 ist zunächst der Kardioversionserfolg für alle Patienten (n = 210; Gruppe I = randomisiert und Gruppe II = nicht-randomisiert) in Abhängigkeit von der nach der Kardioversion verstrichenen Zeit dargestellt.



**Diagramm 3-2** Prozentualer Anteil der Patienten mit stabilem Sinusrhythmus in Abhängigkeit von der nach Kardioversion verstrichenen Zeit ( $p < 0,001$ )

Bei 189 (90,0%) von 210 Patienten konnte ein Kardioversionserfolg im Sinne eines Primärerfolges verzeichnet werden.

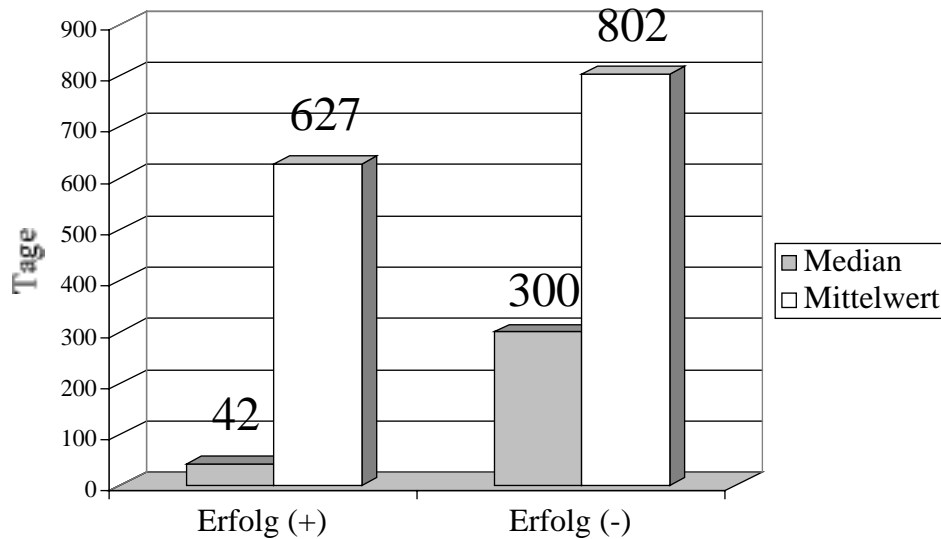
Innerhalb der ersten fünf Sekunden nach Schockabgabe erlitten 3% der behandelten Patienten ein Frührezidiv, d.h. eine spontane Reinitiation von Vorhofflimmern.

Nach einer Stunde waren noch 168 Patienten (80,0%) im Sinusrhythmus und bis zur Entlassung aus dem stationären Aufenthalt – meist nach einigen Tagen – war bei 37 Patienten (17,6%) ein Vorhofflimmerrezidiv aufgetreten ( $p < 0,001$ ).

#### 3.3.1.1. Kardioversionserfolg in Abhängigkeit von der Arrhythmiedauer

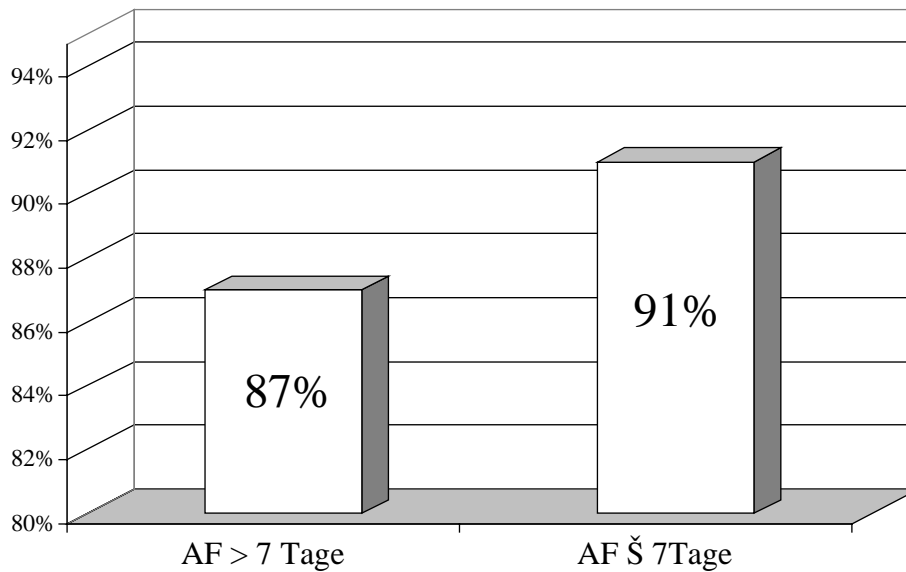
Diagramm 3-1 repräsentiert einen Vergleich der Dauer der Vorhofflimmeranamnese. Aus der Gesamtpopulation (n = 210) einander gegenübergestellt wurden hier die erfolgreich kardiovertierten Patienten und diejenigen, bei welchen durch die interne Kardioversion kein

Sinusrhythmus im Sinne eines Primärerfolges erzielt werden konnte. Durch die starke Varianz der Einzeldaten ist die Angabe des Medians in diesem Zusammenhang aussagekräftiger:



**Diagramm 3-3** Arrhythmiedauer in Tagen, Vergleich der erfolgreich kardiovertierten Patienten mit der nicht erfolgreich behandelten Gruppe ( $p < 0,011$ )

Für die zweite Darstellung (Diagramm 3-4) wurden die Patienten in zwei Gruppen (chronisches Vorhofflimmern = Vorhofflimmern  $> 7$  Tage, akutes Vorhofflimmern = Vorhofflimmern  $\leq 7$  Tage) eingeteilt. Der Kardioversionserfolg lag bei 91,2% für Patienten mit akutem bzw. induziertem Vorhofflimmern und bei 87,4% für Patienten, deren Arrhythmie zum Zeitpunkt der Kardioversion bereits länger als eine Woche andauerte:



**Diagramm 3-4** Vergleich des Kardioversionserfolgs, chronisches Vorhofflimmern links versus akutes Vorhofflimmern rechts

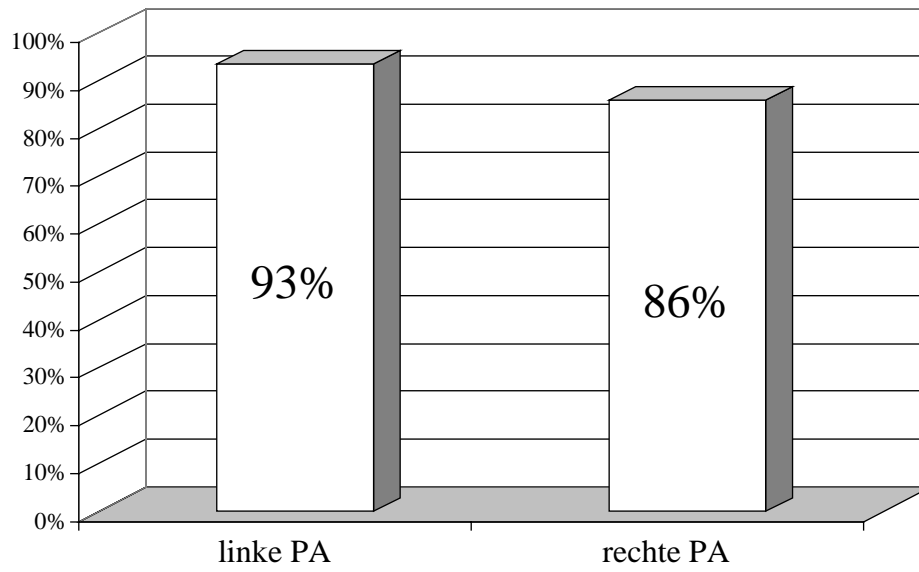
### 3.3.2. Gruppe I

Wie in Kapitel 2.2.2 beschrieben, wurde bei den 145 Patienten der Gruppe I die Kardioversionssonde über einen Führungsdraht direkt in der linken Pulmonalarterie platziert. Die Auswertung der Daten für den Kardioversionserfolg ergab für diese Gruppe eine Primärerfolgsrate von 90,3%.

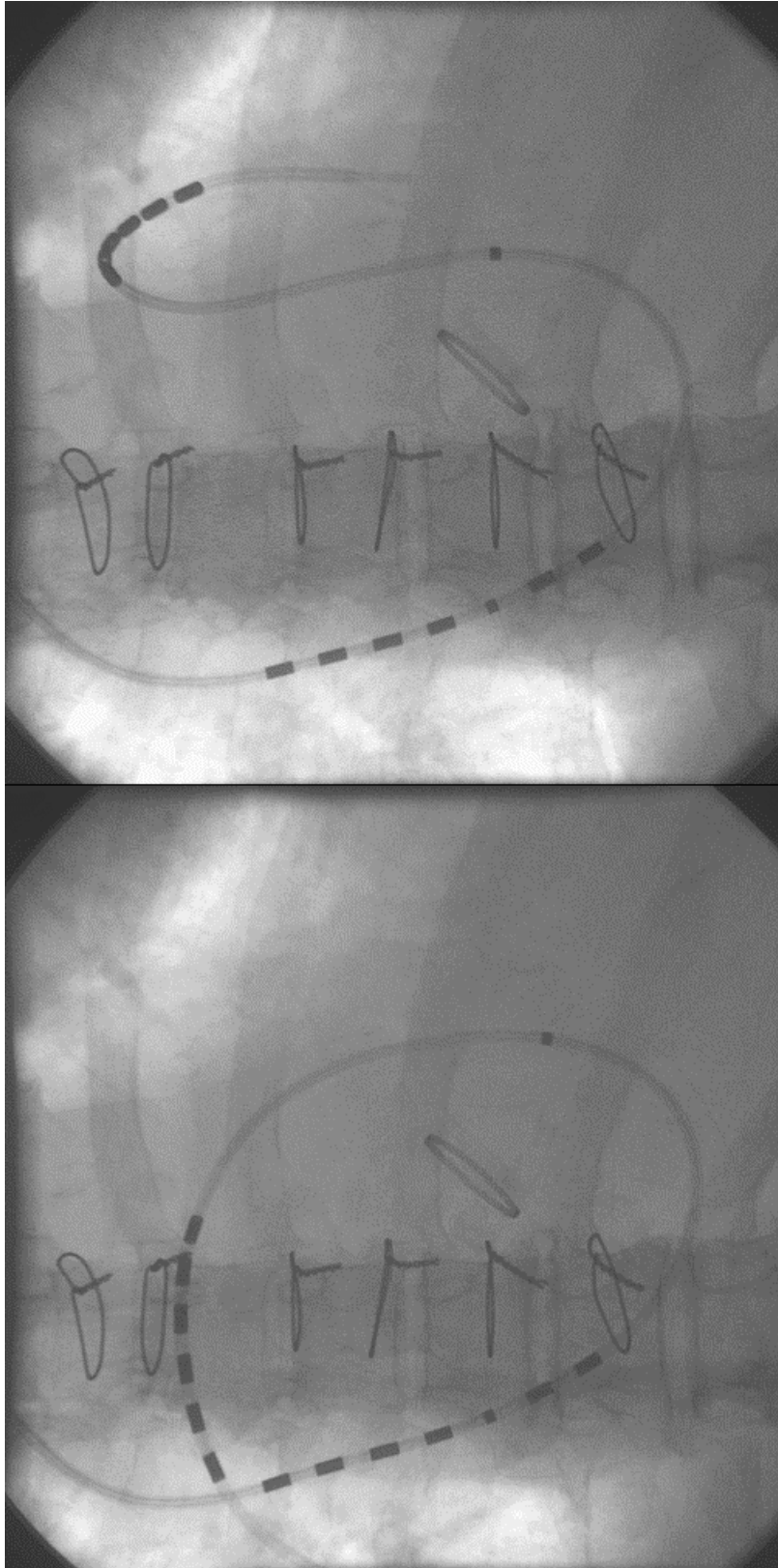
### 3.3.3. Gruppe II

Bei den 65 Patienten der Gruppe II wurde der Katheter eingeschwenkt und lediglich die korrekte Lage der Kardioversionssonde vor Schockabgabe fluoroskopisch kontrolliert.

Bei 35 Patienten (54%) wurde so die Elektrodenposition RA – rechte PA erzielt, bei 30 Patienten (46%) kam die Defibrillationskathode in der linken PA zu liegen. In Diagramm 3-5 sind die Erfolgsraten im Vergleich der rechten mit der linken Pulmonalarterie dargestellt. Bei 28 von 30 Patienten (93,3%) konnte mit der Sondenposition linke PA ein primärer Kardioversionserfolg erzielt werden. Diesem stand eine Erfolgsrate von 85,7% (30 von 35 Patienten) auf der rechten Seite gegenüber ( $p = 0,56$ ):



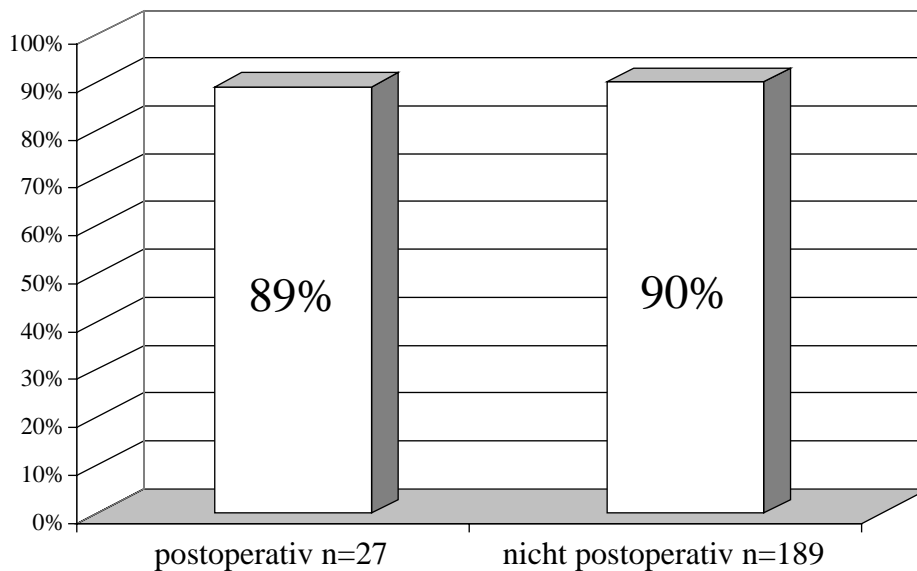
**Diagramm 3-5**      **Kardioversionserfolg bei Katheterposition in der linken bzw. rechten Pulmonalarterie (p = 0,56)**



**Abbildung 3-1** Direkter Vergleich der Katheterpositionen in der rechten (linkes Bild) bzw. linken (rechtes Bild) Pulmonalarterie.

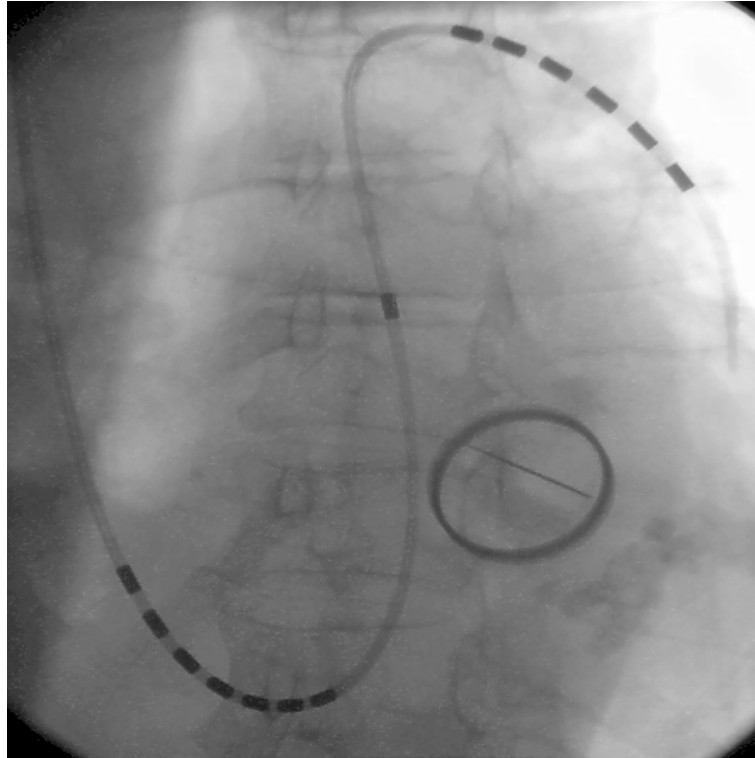
### 3.3.4. Postoperativ durchgeführte Kardioversionen

27 Patienten (17%) wurden postoperativ nach Thorakotomie kardiovertiert. (s. Kap. 1.2). In Diagramm 3-6 ist der Kardioversionserfolg im Vergleich zu den übrigen nicht-operierten Patienten dargestellt:



**Diagramm 3-6**      **Kardioversionserfolg der postoperativ behandelten Patienten im Vergleich zu den nicht operierten Studienteilnehmern**

Abbildung 3-2 zeigt das fluoroskopische Bild eines Patienten nach Mitralklappenersatz bei liegendem Kardioversionskatheter:



**Abbildung 3-2** 45° LAO Projektion des in der linken PA positionierten Kardioversionskatheters. Der Patient entwickelte postoperativ nach Mitralklappenersatz Vorhofflimmern, welches erfolgreich intern kardiovertiert werden konnte. Gut zu erkennen sind die multipolaren Elektrodenreihen im rechten Vorhof bzw. in der linken Pulmonalarterie sowie die an der Spitze des rechten Ventrikels positionierte Einzelelektrode für die ventrikuläre Stimulation und Wahrnehmung (Synchronisation).

### 3.3.5. Langzeitergebnisse

Aus der Gruppe derjenigen Patienten, welche mit Sinusrhythmus aus dem stationären Aufenthalt entlassen werden konnten (72,0%), war nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von  $533 \pm 247$  Tagen bei 62,0% ein Vorhofflimmerrezidiv aufgetreten. 8,7% hatten sich in diesem Fall einer nochmaligen externen Kardioversion zu einem späteren Zeitpunkt unterzogen. 67,4% der Rezidive ereigneten sich innerhalb der ersten vier Wochen nach Kardioversion. Angaben über die verordnete medikamentöse Rezidivprophylaxe sind Diagramm 3-12 in Kap. 0 zu entnehmen.

### 3.4. Kardioversionsschwelle

#### 3.4.1. Gruppe I

Bei 131 erfolgreich kardiovertierten Patienten der Gruppe I lag die mittlere Kardioversionsschwelle bei  $6,7 \pm 4,0$  J.

#### 3.4.2. Gruppe II

Die Defibrillationsschwellen für den Rechts-Links-Vergleich werden durch Diagramm 3-7 repräsentiert, sie lagen bei  $7,1 \pm 4,3$  J in der linken und bei  $10,2 \pm 4,0$  J in der rechten Pulmonalarterie ( $p < 0,0001$ ):

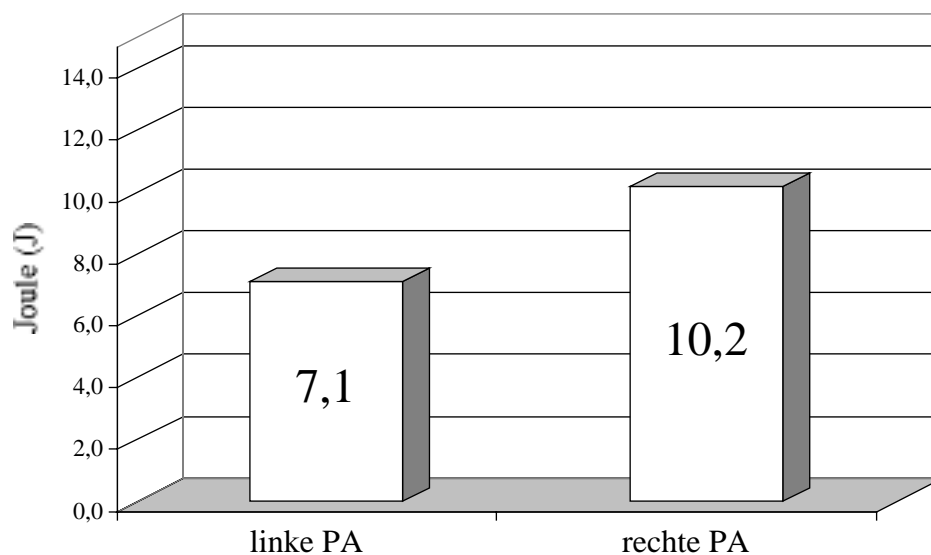


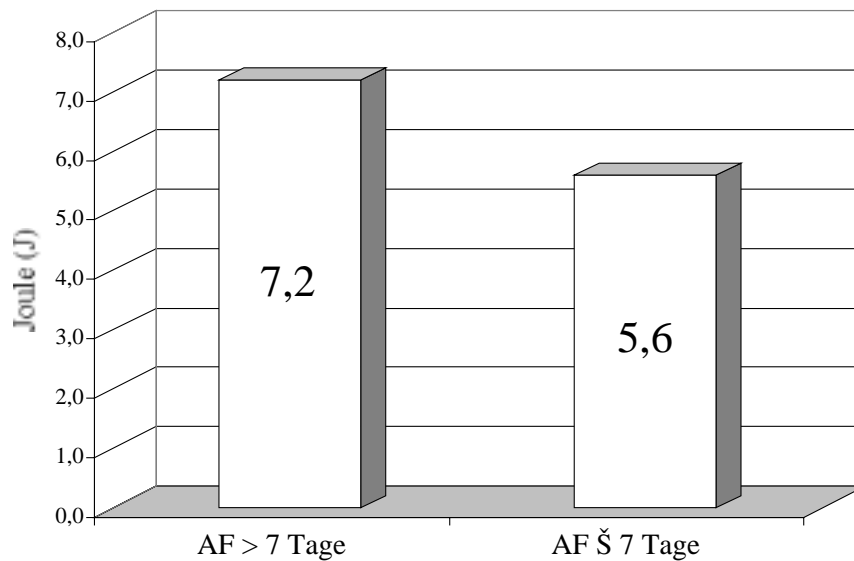
Diagramm 3-7 Vergleich der mittleren atrialen Defibrillationsschwellen ( $p < 0,0001$ )

#### 3.4.3. Einfluß der Arrhythmiedauer

Nicht nur der Kardioversionserfolg (s. Kap. 3.3.1.1), sondern auch die Defibrillationsschwelle wurde für die Gruppe der chronisch erkrankten als auch der akut betroffenen Patienten bestimmt (Diagramm 3-8). Für Patienten, die seit höchstens einer Woche an Vorhofflimmern litten, lag die mittlere Kardioversionsschwelle bei  $5,6 \pm 4,1$  J. Für diejenigen, bei welchen die



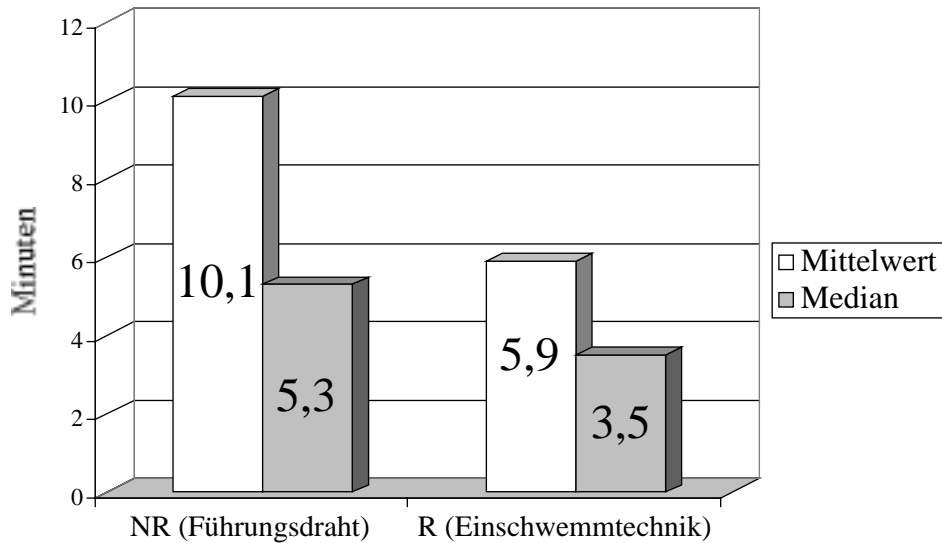
Arrhythmie zum Zeitpunkt der Kardioversion seit mindestens einer Woche bestand, lag die Kardioversionsschwelle mit  $7,2 \pm 4,1$  J statistisch signifikant höher ( $p=0,0012$ ):



**Diagramm 3-8**      **Mittlere atriale Defibrillationsschwelle bei akut und chronisch erkrankten Patienten ( $p=0,0012$ )**

### 3.5. Fluoroskopiezeiten

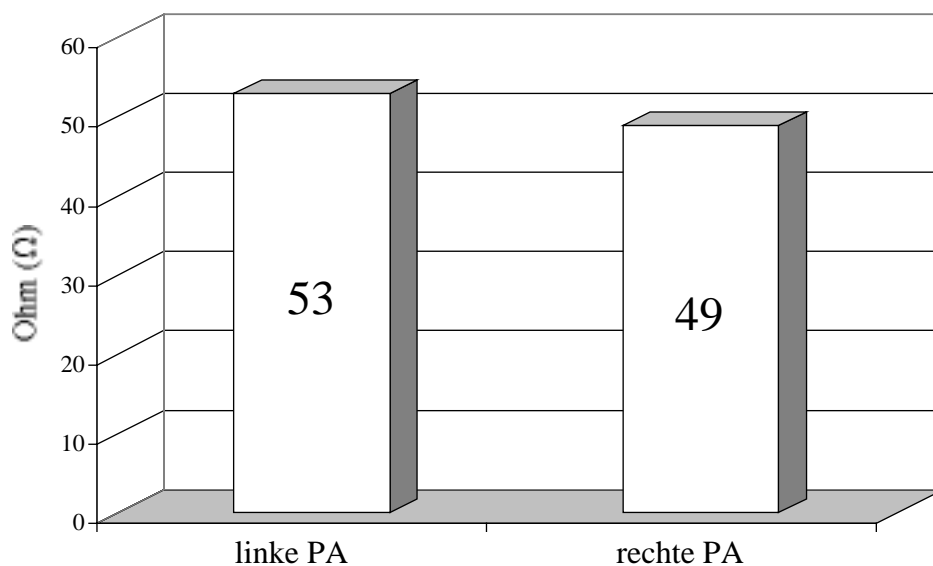
Um die Auswirkung der Einschwemmtechnik auf die Durchleuchtungszeiten deutlich zu machen, ist in Diagramm 3-9 ein Vergleich der Fluoroskopiezeiten beider Gruppen dargestellt. Da die Werte dieser Stichprobe ebenfalls einer relativ großen Varianz unterlagen, ist in dieser Grafik zusätzlich neben dem Mittelwert auch der Median angegeben. Die Werte lagen für Gruppe I bei  $10,1 \pm 12,6$  Minuten (Median: 5,3 Minuten) und für Gruppe II bei  $5,9 \pm 7,6$  Minuten (Median: 3,5 Minuten). Dieser Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant ( $p < 0,011$ )



**Diagramm 3-9** Vergleich der Durchleuchtungszeiten der nicht randomisierten Gruppe (NR) mit den randomisierten (R) Patienten (p=0,011)

### 3.6. Defibrillationsimpedanz

Der mittlere zwischen Kathode und Anode gemessene elektrische Widerstand bei Katheterlage in der linken PA betrug  $53,0 \pm 10,7 \Omega$ . In der rechten PA lag die mittlere Defibrillationsimpedanz mit  $49,3 \pm 13,1 \Omega$  statistisch signifikant niedriger ( $p < 0,05$ ).



**Diagramm 3-10** Rechts-Links-Vergleich der zwischen Anode und Kathode gemessenen Impedanz (p<0,05)

## 3.7. Medikation

### 3.7.1. Sedierung und Analgesie

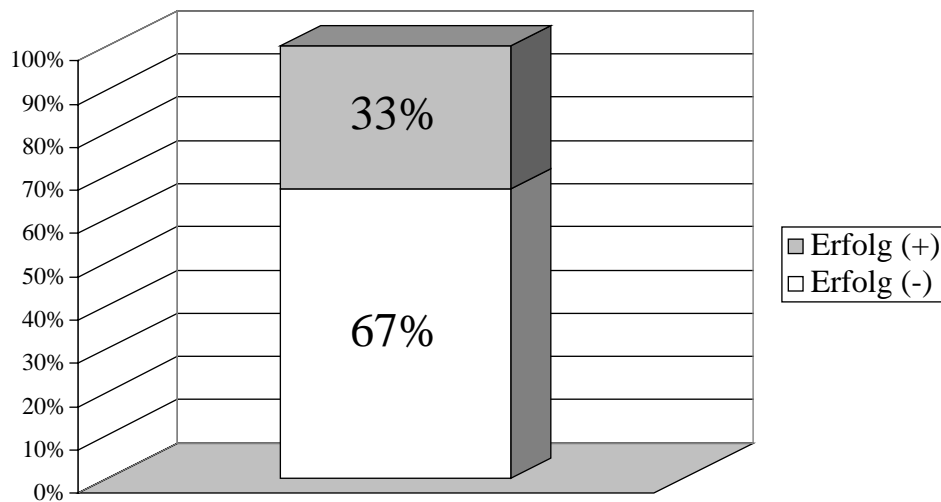
Die vor bzw. während des Eingriffes verabreichten Sedativa und Analgetika sind bereits in Kap. 2.2.3.4 aufgeführt worden. Tabelle 3-1 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der eingesetzten Substanzen sowie ihre mittleren Dosierungen.

Substanz	Häufigkeit (%)	Mittlere Dosis (mg)
Midazolam i.v.	90	5,0 ± 0,9
Diazepam p.o.	69	4,9 ± 3,8
Fentanyl i.v.	36	0,1 ± 0,1
Etomidate i.v.	32	7,6 ± 5,3

**Tabelle 3-1**                      **Sedierung und Analgesie**

### 3.7.2. Stabilisierung und Rezidivprophylaxe

Gemäß des festgelegten Kardioversionsprotokolls (s. S. 24) erhielt ein Teil der Patienten 150 – 300 mg Amiodaron i.v., wenn mit einem Schock mit maximaler Energie kein stabiler Sinusrhythmus erzielt werden konnte. Dadurch gelang bei 13 Patienten (33%) dieser Stichprobe die erfolgreiche Konversion zu stabilem Sinusrhythmus. Diagramm 3-11 soll diese durch Amiodaron bedingte Steigerung des Kardioversionserfolges grafisch verdeutlichen:



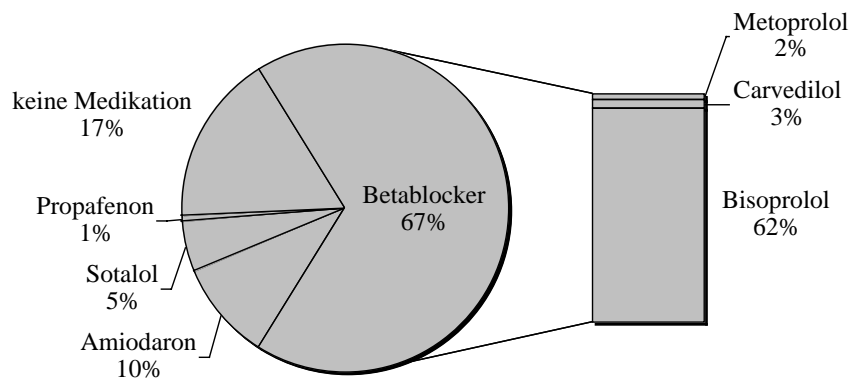
**Diagramm 3-11 Steigerung des Kardioversionserfolges durch Amiodarongabe**

Bei 16,3% der Patienten erfolgte keine medikamentöse Rezidivprophylaxe, bei 83,7% wurden Antiarrhythmika zur Langzeittherapie nach Kardioversion verordnet. Neben betablockierenden Substanzen wurden zur Langzeitprophylaxe die Klasse III - Antiarrhythmika Sotalol und Amiodaron sowie in einem Fall das Klasse Ic – Antiarrhythmikum Propafenon eingesetzt. Einen Betablocker erhielten insgesamt 69,0%, davon 61,1% Bisoprolol, 5,4% Metoprolol und 2,5% Carvedilol. Amiodaron wurde 9,4% der Patienten verordnet, 4,9% erhielten Sotalol. Nur ein Patient nahm Propafenon ein. Die verwendeten Medikamente sind in Tabelle 3-2 aufgeführt:

Substanz	Häufigkeit (%)	Mitt. Dosis (mg)
Bisoprolol	61,1	5,4 ± 2,5
Metoprolol	5,4	90,9 ± 43,7
Carvedilol	2,5	23,4 ± 15,4
<b>Betablocker gesamt</b>	<b>69,0</b>	
Amiodaron	9,4	409,1 ± 297,5
Sotalol	4,9	193,3 ± 53,5
Propafenon	0,5	-
Keine Medikation	16,3	-

**Tabelle 3-2 Medikamentöse Rezidivprophylaxe**

Die relative Häufigkeit der zur medikamentösen Rezidivprophylaxe nach Kardioversion verordneten Substanzen bzw. Stoffgruppen ist in Diagramm 3-12 noch einmal dargestellt:



**Diagramm 3-12 Prozentuale Verteilung der zur medikamentösen Rezidivprophylaxe eingesetzten Substanzen**

### **3.7.3. Antiemese**

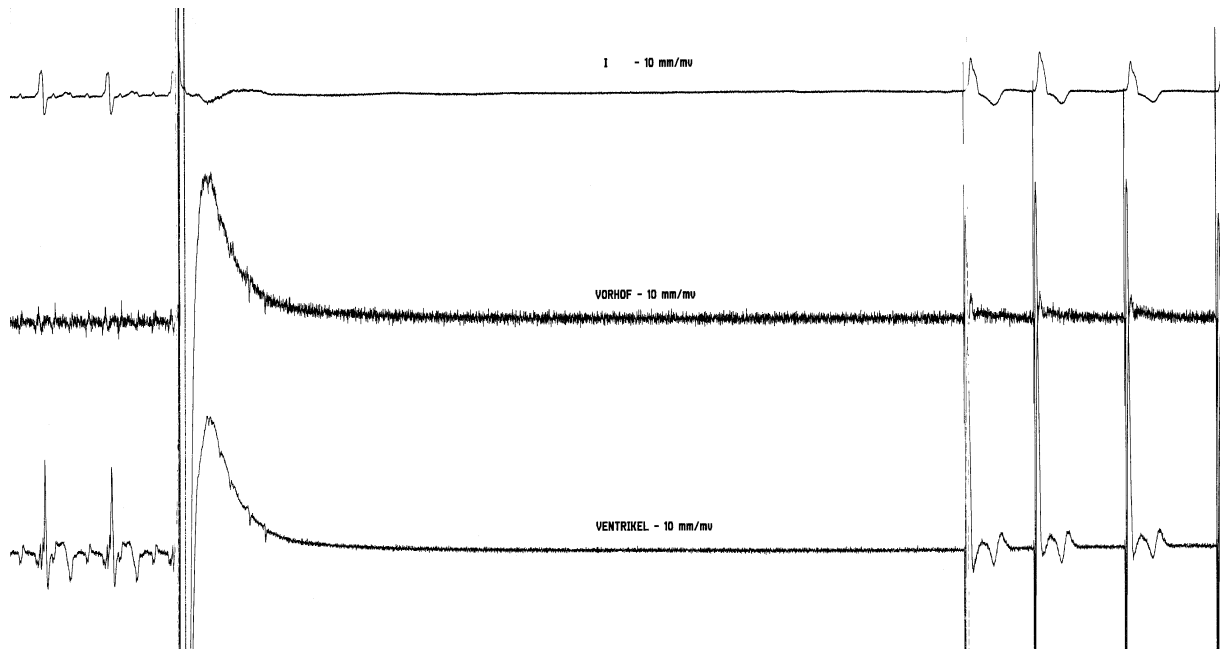
Zur Kupierung der unerwünschten Wirkungen der eingesetzten Sedativa bzw. Analgetika (Senkung der Aspirationsgefahr) erhielten 59,0% aller Patienten Metoclopramid (Einzeldosis 10 mg i.v.) in einer mittleren Dosierung von  $11,3 \pm 10,3$  mg.

## **3.8. Komplikationen**

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes waren keine punktionsassoziierten Komplikationen (Blutung, Infektion, Embolie) zu verzeichnen. Bei einem Patient trat direkt nach der Kardioversion ein kompletter SA-Block auf (s. Kap. 3.8.1).

### **3.8.1. Asystolie nach interner Defibrillation**

Bei einem von 210 Patienten (0,5%) kam es unmittelbar nach Applikation eines Testschocks (0,5 J) zu einem kompletten SA-Block mit nachfolgender Asystolie. Über die integrierte ventrikuläre Kontaktelektrode wurde nach einer Pause von sieben Sekunden eine ventrikuläre Ersatzstimulation eingeleitet, nach 30 Minuten konnte bei dem Patienten wieder spontaner Eigenrhythmus festgestellt werden. Der Patient wurde zur Sicherheit zunächst mit einer passageren Schrittmachersonde und am nächsten Tag nach der internen Kardioversion mit einem permanenten Herzschrittmacher (DDD-Modus) versorgt. Abbildung 3-3 zeigt die über den externen Defibrillator protokollierte Episode:



**Abbildung 3-3**

**Asystolie nach interner Kardioversion mit 0,5 J. 22jähriger männlicher Patient, postoperativer stationärer Aufenthalt und interne Kardioversion bei Vorhofflimmern nach kombiniertem Aorten- und Mitralklappenersatz**

## **4. Diskussion**

### **4.1. Effektivität der internen Kardioversion**

Die Effektivität der externen Kardioversion wird mit 50 - 96% angegeben (61, 39, 96), s. hierzu auch Kap. 1.1.1 und 4.6.1. Die hohe Effektivität der internen Kardioversion ist sowohl für die Anwendung bei Patienten mit chronischem und akutem als auch intermittierendem (paroxysmalem) Vorhofflimmern ausreichend belegt. Die berichteten Erfolgsraten reichen dabei von 70 - 100% (109, 74, 25, 9, 121, 53, 106).

Lévy et al. (85) untersuchten im direkten Vergleich den Kardioversionserfolg bei Patienten mit paroxysmalem, chronischem und iatrogen induziertem Vorhofflimmern (Defibrillationsvektor zwischen Koronarvenensinus und rechtem Atrium). Die erzielten Kardioversionsraten lagen bei 92, 70 bzw. 80% für die jeweiligen Subpopulationen.

Es ist aus anderen Untersuchungen bekannt, daß zur erfolgreichen Kardioversion akut aufgetretenen Vorhofflimmerns signifikant niedrigere Energien aufgewendet werden müssen als bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern (78). Die eigenen Ergebnisse bestätigen dies: Bei einer Vorhofflimmerdauer von weniger als einer Woche war in unserem Patientenkollektiv ein höherer Kardioversionserfolg zu verzeichnen und es wurden signifikant niedrigere atriale Defibrillationsschwellen gemessen. Die Frage, ob die Anwendung der internen Kardioversion erfolgversprechend sein kann, wenn zuvor externe Kardioversionsversuche ohne Erfolg durchgeführt worden waren, ist für die Beurteilung der Methode von besonderem Interesse (s. Kap. 4.1.1).

#### **4.1.1. Interne Kardioversion nach erfolgloser externer Kardioversion**

Daß die transvenöse atriale Kardioversion in bestimmten Patientengruppen mit einer höheren Erfolgsrate durchgeführt werden kann als eine transthorakale Kardioversion, wurde von mehreren Autoren berichtet (84, 8). Daß eine interne Vorhofkardioversion auch nach mehreren zuvor erfolglos durchgeführten externen Kardioversionsversuchen erfolgversprechend sein kann, soll anhand einiger Arbeiten zu diesem Thema dargestellt werden:

Baker et al. (18) berichteten in diesem Zusammenhang 1995 erstmals über die erfolgreiche Terminierung von Vorhofflimmern durch interne Kardioversion: Zwei Männer (55 und 75



Jahre), die an einer hypertrophen Kardiomyopathie bzw. an einem Sinusknotensyndrom litten, waren mit jeweils drei bis vier externen Defibrillationen (360 J) nicht kardiovertierbar, als Hauptursache vermutete man eine massive Adipositas bei beiden Probanden. Mit einer Sondenkonfiguration, die den Koronarvenensinus und das rechte Atrium einschloß, konnten beide Patienten mit 7,5 bzw. 10 J in stabilen Sinusrhythmus überführt werden.

Cooper et al. (28) veröffentlichten den Fallbericht über die erfolgreiche Kardioversion zweier junger Patienten (17 und 26 Jahre), welche im Rahmen elektrophysiologischer Untersuchungen anhaltendes Vorhofflimmern entwickelten. Beide Patienten waren auch durch wiederholte externe Defibrillationen mit 360 J nicht kardiovertierbar. Jedoch gelang auch in diesem Fall anschließend die erfolgreiche interne Kardioversion (10 bzw. 1,5 J, Koronarvenensinus - rechter Vorhof).

Erstmalig berichteten Schmitt et al (133) 1996 über eine größere Gruppe (25 Patienten) mit chronischem Vorhofflimmern: Alle Studienteilnehmer hatten mindestens drei erfolglose Kardioversionsversuche mit 360 J hinter sich. Die Kardioversionsanode wurde dabei nicht nur im Koronarvenensinus, sondern bei einem Teil der Patienten auch in der Pulmonalarterie positioniert. Es konnte auch in dieser speziellen Patientengruppe ein Kardioversionserfolg von 88% erzielt werden. Statistisch signifikante Korrelationen mit der Defibrillationsschwelle wurden für den linksatrialen Durchmesser, jedoch nicht für die Dauer der Arrhythmie oder ein erhöhtes Körpergewicht gefunden.

Daß der Versuch lohnt, Patienten intern zu kardiovertieren, wenn eine externe Behandlung nicht primär zum Erfolg führt, speziell wenn äußere Umstände erkennbar sind (erhöhte transthorakale Impedanz durch Fettleibigkeit oder strukturelle Lungenerkrankungen), die zu einem Mißerfolg der transthorakalen Kardioversion beitragen, bestätigen auch die Ergebnisse weiterer Autoren (54, 77, 130, 134).

## **4.2. Beeinflussende Faktoren**

### **4.2.1. Impulsform und Defibrillationsschwelle**

Je größer der Anteil an Vorhofmyokard ist, welcher unter dem Einfluß des zwischen Kathode und Anode aufgebauten elektrischen Feldes steht, desto wahrscheinlicher ist es, daß mittels des applizierten Stromimpulses eine elektrisch relevante Wirkung auf das Gewebe ausgeübt werden kann.

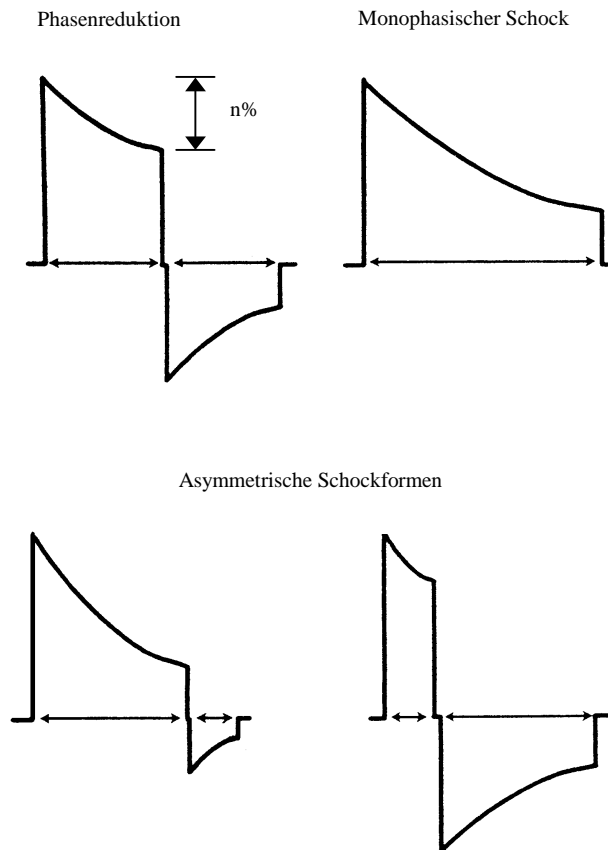
Aus rein physikalischen Gründen muß man davon ausgehen, daß die zur Erzielung der gleichen Wirkung aufzuwendende Energie um so größer ist, je höher der elektrische Widerstand ist, den man zwischen Kathode und Anode messen kann. Bei der externen Defibrillation versucht man, die transthorakale Impedanz bei Abgabe des Stromimpulses möglichst klein zu halten, so z. B. durch die Verwendung von Elektrodengel und großflächigen Elektroden. Eine Zunahme der transthorakalen Impedanz kann - wie schon gesagt - verschiedene Ursachen haben, z.B. Adipositas oder ein erhöhtes intrathorakales Gasvolumen bei präexistenten strukturellen pulmonalen Veränderungen (67).

Die Impedanz bei intrakardialer Lage von Kathode und Anode hängt hingegen von anderen Einflußgrößen ab, deren Mechanismen nicht eindeutig geklärt sind. Es steht jedoch zu vermuten, daß bereits allein der Abstand zwischen den beiden Polen starken Einfluß auf den elektrischen Widerstand und damit auch auf die Energieanforderungen bei der Defibrillation hat. Die Konsistenz und Masse des körpereigenen Gewebes, welches in das elektrische Feld mit einbezogen ist sowie die Größe und materielle Beschaffenheit der elektrisch aktiven Oberfläche der Kardioversionssonden spielen sicherlich eine nicht weniger bedeutende Rolle. Inwieweit auch die elektrische Charakteristik des Stromimpulses ihren Einfluß auf die Energieanforderungen der elektrischen Kardioversion ausübt, soll im Folgenden näher beleuchtet werden.

1993 veröffentlichten Cooper et al. (27) die Ergebnisse einer tierexperimentellen Studie, in welcher sie mehrere Katheterkonfigurationen und elektrische Impulsformen miteinander verglichen (s. auch Kap. 1.1.2). Neben der Lage der innerhalb des Herzens positionierten Kardioversionssonden zueinander spielte vor allem die elektrische Impulsform des Defibrillationsschocks eine wesentliche Rolle für die Höhe der atrialen Defibrillationsschwelle. Wurde der Kardioversionsimpuls zwischen dem Koronarvenensinus und dem hohen rechten Atrium abgegeben, ließ sich die atriale Defibrillationsschwelle deutlich senken. Die Kombination dieser Katheterkonfiguration mit einer biphasischen Impulsform (3/3 ms Phasendauer) ergab optimale Voraussetzungen für eine interne, niedrig-energetische Kardioversion.

Cooper et al. suchten auch weiterhin nach einer Möglichkeit, die elektrische Charakteristik der anzuwendenden Defibrillationsimpulse so zu modulieren, daß eine Senkung der Kardioversionsschwelle und damit eine Erhöhung der Tolerabilität der Methode durch den Patienten resultiert. An 13 Patienten (29) wurden 1997 die atrialen Kardioversionsschwellen für fünf monophasische (2, 4, 6, 10 und 20 ms) und fünf symmetrische biphasische (1/1, 2/2,

3/3, 5/5 und 10/10 ms) sowie zwei asymmetrische biphasische (7,5/2,5 und 2,5/7,5 ms) Impulsformen bestimmt. In der folgenden Abbildung sind die getesteten Impulsformen schematisch dargestellt.



**Abbildung 4-1** Monophasische und biphasische symmetrische und asymmetrische Impulsformen. Als Phasenreduktion wird der prozentuale Abfall ( $n\%$ ) der Schockamplitude während der Defibrillation bezeichnet.

Ein asymmetrischer, biphasischer Impuls mit einem Verhältnis der Phasendauer der beiden Impulsphasen von 3:1 war mit der niedrigsten Defibrillationsschwelle assoziiert und war somit am effektivsten.

Neben der Dauer und der Amplitude der jeweiligen Phasen ist aber u.a. noch ein weiteres Kriterium für die Effektivität eines Defibrillationsimpulses bedeutsam, nämlich das relative Absinken der Amplitude im Verhältnis zur Ausgangshöhe, im Folgenden auch als sog. Phasenreduktion (s. Schemazeichnung) bezeichnet. Hierzu seien zwei Arbeiten erwähnt, die sich mit der Frage beschäftigen, welchen Einfluß eine Veränderung der Phasenreduktion

(angegeben als relativer Wert in Prozent für jede Phase) auf die Defibrillationsschwelle haben kann:

Tomassoni et al. (52) testeten verschiedene symmetrische und asymmetrische Impulsformen zur internen Kardioversion an 38 Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern. Mit einer Reduktion der Phasenamplitude von 40% in der positiven und 50% in der negativen Phase (symmetrische Impulsform) fiel die atriale Defibrillationsschwelle am niedrigsten aus, ähnlich günstig wurden symmetrische Phasenamplituden mit jeweils 50%iger Phasenreduktion beurteilt. Die Mehrzahl der Patienten empfand die Prozedur bereits bei Schockenergien  $< 1 \text{ J}$  als schmerzhaft (siehe hierzu auch Kap. 4.4)

Im direkten Vergleich untersuchten Sra et al. (141) zwei symmetrische Impulsformen an 20 Patienten mit Vorhofflimmern. Die Phasenreduktion betrug 65%/65% (somit 88% Gesamtreduktion) und 50%/50% (75% Gesamtreduktion). Ein statistisch signifikanter Einfluß der Phasenreduktion auf die Defibrillationsschwelle konnte zwar nicht nachgewiesen werden, bei einzelnen Patienten ließ sich die Defibrillationsschwelle allerdings maßgeblich beeinflussen.

In einer weiteren Untersuchung testeten Cooper et al. (31) die Effektivität von Kardioversionsschocks, wenn anstatt eines einzigen zwischen zwei Punkten innerhalb des Herzens abgegebenen Impulses zwei direkt aufeinanderfolgende Impulse unterschiedlicher Richtung verabreicht werden. Der Kardioversionsimpuls besteht dabei also aus zwei Schockvektoren unterschiedlicher Richtung. Die Untersuchungen fanden an Schafen statt, bei welchen zuvor Vorhofflimmern durch hochfrequente Vorhofstimulation induziert werden konnte. Der erste Impuls wurde zwischen dem rechten Herzohr und dem distalen Koronarvenensinus, der zweite zwischen dem Ostium des Koronarvenensinus und dem Pulmonalarterienstamm abgegeben. Die dadurch erreichbare Energiereduktion betrug über 70%. Das Resultat kann nur schwer auf die Anwendung beim Menschen übertragen werden, da sich die Positionierung von Defibrillationselektroden an vier verschiedenen Stellen innerhalb des rechten Herzens als relativ aufwendig erweisen würde. Wie bei vielen anderen tierexperimentellen Untersuchungen kann eine Aussage über die Schmerzhaftigkeit des Eingriffs nicht getroffen werden.

Bei der nachfolgenden Untersuchung an Patienten mit oben beschriebenem System konnten die atrialen Kardioversionsschwellen nur leicht gesenkt werden, auch hier war aufgrund tiefer Sedierung der Probanden keine Aussage über die Schmerzhaftigkeit der Kardioversion zu treffen (30).

#### 4.2.2. Elektrodenposition und Sondenkonfiguration

Die Anwendung konventioneller Stimulationselektroden zur internen Kardioversion zeigte so gut wie keinen Erfolg (107).

In der bereits einleitend zitierten Arbeit von Cooper et al. (27) aus dem Jahre 1993 wurden insgesamt 12 verschiedene Katheterpositionen tierexperimentell evaluiert. Als solche dienten:

- CS,
- linke PA,
- V. cava sup.,
- rechtes Herzohr, sowie
- lateraler und medialer rechter Vorhof.

An den verschiedenen Positionen wurde jeweils die Defibrillationsanode oder die als Kathode fungierende Kathetersonde plziert und die intraatriale Kardioversion durchgeführt. Die Voraussetzungen für eine effektive Defibrillation schienen am günstigsten zu sein, wenn sowohl der rechte als auch der linke Vorhof in das elektrische Feld mit eingeschlossen waren. Am besten ließen sich Tiere konvertieren, bei welchen die Kardioversion zwischen hohem rechtem Vorhof und Koronarvenensinus durchgeführt wurde.

Ebenfalls tierexperimentell verglichen Kalman et al. (64) intrakardiale Großflächenelektroden mit Standardelektroden zur intrakardialen Kardioversion von Vorhofflimmern. Die Verwendung der Großflächenelektroden war mit einer signifikant niedrigeren Defibrillationsimpedanz (13 vs. 112  $\Omega$ ) verbunden. Man testete mehrere Elektrodenpositionen, zum Einsatz kamen sowohl rein intrakardiale Konfigurationen (rechtes Herzohr bzw. rechtsventrikulärer Apex) als auch Kombinationen einer rechtsatrialen oder rechtsventrikulären mit einer Oberflächenelektrode (linke Thoraxhälfte). Die Ergebnisse sprachen für die Verwendung einer intraatrialen Sonde als Anode in Kombination mit einer ventrikulär positionierten Kathode zur Optimierung der Effektivität der Elektrokardioversion. Die höchsten Defibrillationsschwellen wurden bei Verwendung einer atrialen Anode in Kombination mit der Oberflächenelektrode (Kathode) gemessen.

Lok et al. (88) kardiovertierten 28 Patienten unter Anwendung drei verschiedener Anodenpositionen eines implantierbaren Systems innerhalb des rechten Vorhofes. Zu diesem Zeitpunkt galt die Sondenkonfiguration rechter Vorhof – Koronarvenensinus (152, 2) als optimal, s. hierzu auch Kap. 1.1.2. Untersucht wurden Anodenpositionen im antero-lateralen, infero-medialen sowie im hohen rechten Vorhof (Herzohr). Die Defibrillationskathode war

bei allen drei Katheterlagen im Koronarvenensinus platziert. Mit einer Kardioversionsrate von 89% stellte sich die Elektrodenanordnung hohes RA (Anode) – CS (Kathode) als die für eine effektive Elektrokonversion günstigste Katheterkonfiguration dar und bestätigte die Ergebnisse aus Coopers Studien.

Auch die Ergebnisse einer Arbeit von Saksena et al (129) sprechen für die Positionierung der Anode im hohen rechten Vorhof und der Kathode im CS oder im Pulmonalarterienstamm. Mit dieser Elektrodenanordnung konnten im Vergleich zu zwei anderen Konfigurationen (rechter Ventrikel - V. cava sup. und RA - linke Axilla) deutlich niedrigere Kardioversionsschwellen gemessen werden. Bemerkenswert ist die Fülle an Komplikationen, über die Saksena berichtet: Bei 11% der behandelten Patienten induzierte der Kardioversionsimpuls nichtanhaltende Episoden ventrikulärer Tachykardien und bei 33% eine Bradyarrhythmie.

Alt et al. (10) präsentierten 1997 die Ergebnisse ihrer Untersuchungen an 80 Patienten mit chronischem Vorhofflimmern. Bei im rechten Vorhof platzierter Defibrillationsanode verglichen sie die Kathodenpositionen CS und linke PA in bezug auf Erfolgsrate, Fluoroskopiezeiten und Energieanforderungen. Verwendet wurde ein System, das aus zwei Kathetern bestand. Mit 92 vs. 93% war die Effektivität der Kardioversion bei Verwendung der beiden Katheterpositionen gleich hoch, die zur erfolgreichen Kardioversion zu Sinusrhythmus aufzuwendende Energie lag jedoch bei jenen Patienten höher, welche über die Pulmonalarterie kardiovertiert wurden (4,1 vs. 7,2 Joule). Die Katheterplatzierung im CS benötigte signifikant längere Fluoroskopiezeiten (10,4 vs. 4,8 Minuten).

In einer im September 1998 erschienenen tierexperimentellen Studie von Krum et al. (73) wurde die Idee entworfen, anstatt der mittlerweile als Standardmethode angesehenen Elektrodenpaarung (CS = Kathode, RA = Anode) eine zusätzliche dritte Elektrode einzusetzen, um die Energieanforderungen der internen Vorhofkardioversion noch günstiger zu beeinflussen. Drei Sondenpositionen erfüllten diese Vorgabe:

- a) Anode = V. cava sup. *und* RA, Kathode = CS,
- b) Anode = V. anonyma. *und* CS, Kathode = RA,
- c) Anode = linkslaterale subkutane Großflächenelektrode. *und* CS, Kathode = RA.

Da bei der internen Kardioversion jedoch zusätzlich häufig auch eine Wahrnehmungselektrode im rechten Ventrikel benötigt wird, um eine optimale Synchronisation auf den QRS-Komplex zu gewährleisten (die Synchronisation auf das Oberflächen-EKG ist ebenfalls möglich), müßte man in diesem Fall insgesamt vier Elektroden innerhalb des Herzens korrekt positionieren. Diese Tatsache macht die oben genannten

Überlegungen eher für implantierbare Systeme interessant (s. Kap. 4.6.5), zur passageren transvenösen Vorhoffkardioversion erscheinen sie wegen der Komplexität der eingesetzten Sondensysteme als wenig attraktiv.

#### **4.2.3. Medikamentöse Beeinflussung der Kardioversionsschwelle**

Eine Übersicht über die pharmakologischen Therapieoptionen (medikamentöse Kardioversion als Behandlungsalternative, Rezidivprophylaxe nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion) bei Patienten mit Vorhofflimmern werden in Kap. 4.6.7 ausführlich besprochen. Dieser Abschnitt befaßt sich mit der speziellen Frage, inwieweit eine medikamentöse Senkung der Defibrillationsschwelle der Herzvorhöfe möglich ist und welche Substanzen hierfür in Frage kommen.

Sagristà-Sauleda et al. (128) publizierten 1992 die Ergebnisse einer Studie, in welcher insgesamt 159 Patienten nach Prämedikation mit Amiodaron elektrisch (transthorakal) kardiovertiert wurden. Fast alle Patienten litten an Vorhofflimmern und Vorhofflattern. Es wurden zwei Gruppen gebildet: Gruppe I (130 Kardioversionen) erhielt 400 – 600 mg Amiodaron p.o. für mehrere Wochen vor Kardioversion und Gruppe II 1000 mg/24h i.v. nach einem initialen Bolus von 300 mg i.v. am Tag vor der Kardioversion. Beiden Gruppen wurde eine Kontrollgruppe (100 Kardioversionen) gegenübergestellt.

In allen drei Gruppen zeigte sich bzgl. der Effektivität der Methode (externe Kardioversion) kein statistisch signifikanter Unterschied. Es zeichnete sich jedoch ein gewisser Trend zu einer niedrigeren Kardioversionsschwelle nach i.v.-Applikation von Amiodaron ab.

Die Anwendung eines neueren Antiarrhythmikums der Klasse III (D-Sotalol) evaluierten Iskos et al. (58) und veröffentlichten die Ergebnisse dieser tierexperimentellen Studie 1996: Bei Anwendung einer internen Kardioversionstechnik (CS - RA-Konfiguration) konnte die Kardioversionsschwelle durch D-Sotalol signifikant um >50% gesenkt werden. Seit der SWORD-Studie (150) ist bekannt, daß dieses Medikament zu einem Anstieg der Mortalität bei Postinfarktpatienten führt, speziell bei solchen mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Der Anstieg der Mortalitätsrate scheint dabei im wesentlichen auf Proarrhythmien unter D-Sotalol-Therapie zu beruhen, so daß heute im allgemeinen von der Anwendung der Substanz abzuraten ist.

Die Ergebnisse einer Arbeit von Lau et al. (78) sprechen dafür, daß sich die atriale Defibrillationsschwelle durch Sotalol bei Patienten mit akutem Vorhofflimmern eher senken

läßt als bei Patienten, welche an chronischem Vorhofflimmern leiden. Unter Sotalol-Therapie schien jedoch die Gefahr der Induktion einer Asystolie nach Kardioversion höher zu sein. Wesentlich vielversprechender scheint die Anwendung von Ibutilide zu sein, ein relativ neues Antiarrhythmikum der Klasse III. Oral et al. (115) führten eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie an 100 Patienten durch, von denen die Hälfte vor Durchführung einer externen Kardioversion eine Prämedikation von 1mg Ibutilide i.v. erhielt. In dieser Gruppe lag der Kardioversionserfolg bei 100%, während nur 72% der Patienten kardiovertierbar waren, welche kein Ibutilide erhalten hatten. Die Energieanforderungen der Kardioversion wurden mit Hilfe eines Stufenschemas evaluiert (50, 100, 200, 300, 360 J) und konnten in der Ibutilide-Gruppe um 30% gesenkt werden. Bei 3% der prämedizierten Patienten traten anhaltende polymorphe ventrikuläre Tachykardien auf, allen gemeinsam war eine deutlich reduzierte (<20%) linksventrikuläre Auswurfraction, weshalb die Autoren zusammenfassend von einer Anwendung des Medikaments bei Patienten mit einer Ejektionsfraction unter 30% abraten.

#### 4.2.4. **Vegetative Einflüsse**

Schon lange ist bekannt, daß sowohl eine Veränderung des Sympathikotonus als auch des Vagotonus eine deutliche Verkürzung der atrialen Refraktärzeiten und eine Zunahme der elektrophysiologischen Inhomogenität der Herzvorhöfe bewirken können (158, 1).

Mit der Fragestellung, wie sehr die atriale Defibrillationsschwelle von vegetativen Komponenten beeinflusst wird, führten Barold et al. (19) kürzlich eine Untersuchung an 14 Patienten mit zuvor induziertem Vorhofflimmern durch. Bestimmt wurden drei Parameter jeweils vor und nach iatrogenen Veränderung der autonomen Innervation: atriale Defibrillationsschwelle, rechtsatriale Refraktärperiode und Dauer des monophasischen Aktionspotentials. Zur Kardioversion wurden biphasische, symmetrische Schocks verabreicht (Schockfeld rechtes Herzohr – Koronarvenensinus), zur pharmakologischen Beeinflussung der vegetativen kardialen Innervation verwendete man Atropin, Isoproterenol und Phenylepinephrin. Die atriale Defibrillationsschwelle wurde durch die pharmakologische Intervention kaum beeinflusst, obwohl durchaus signifikante Effekte auf die elektrophysiologischen Eigenschaften des Vorhofmyokards beobachtet wurden (vgl. hierzu auch Simons et al., Kap. 4.3.2)



### **4.3. Sicherheit**

Die interne Kardioversion kann heute als sicheres Verfahren angesehen werden. Sie birgt als invasives Verfahren Risiken in sich, die weitgehend denen anderer Herzkatheteruntersuchungen, wie z.B. der Koronarangiographie entsprechen. Hierzu zählen zum einen lokale Komplikationen (Blutung mit Hämatombildung, Wundinfektion), zum anderen systemische Risiken und Komplikationen (Myokardperforation und Perikardtamponade, Sepsis mit Endokarditis).

Von speziellem Interesse für die vorliegende Arbeit ist die potentielle proarrhythmische Wirkung intrakardial abgegebener Stromimpulse. Zur Beurteilung der Sicherheit der beschriebenen Behandlungsmethode wird deshalb dieses Thema vorrangig diskutiert (s.u.).

#### **4.3.1. Blutung**

Wie bei anderen invasiven Herzkatheterverfahren ist auch die transvenöse Vorhofkardioversion mit punktionsassoziierten Risiken behaftet. Insbesondere im Falle einer zuvor durchgeführten gerinnungshemmenden Medikation (Phenprocoumon, Heparin) – eine Situation, wie man sie bei Patienten mit Vorhofflimmern häufig findet – ist die Gefahr einer Nachblutung nach dem Entfernen der Katheterschleusen nicht zu unterschätzen.

Wann immer möglich, wurde im Rahmen der vorliegenden Studie der Zugang über eine periphere Vene im Bereich der Ellenbeuge bevorzugt, um nach der Prozedur eine effektive Hämostase mittels Druckverband zu gewährleisten.

Das verwendete Kathetersystem besteht aus vergleichsweise relativ flexiblem Material, oftmals wird deshalb zur besseren Handhabung des Katheters ein Führungsdraht eingesetzt. Durch die dem Katheter eigene hohe Flexibilität ist das Risiko einer katheterinduzierten, d.h. mechanisch bedingten Perforation myokardialer Strukturen als äußerst gering einzustufen. Der mit dem System mitgelieferte Versteifungsdraht ist kürzer als das Katheterlumen selbst, überragt das distale Ende des Katheters also nicht. Sofern andere, konventionelle Führungsdrähte eingesetzt werden, ist darauf zu achten, daß sie am distalen Ende eine 180° - Biegung aufweisen und somit nur das „stumpfe“ Ende des Drahtes die Katheterspitze überragt.

Alle Untersuchungen fanden in der Bereitschaft statt, eine sofortige Ultraschallkontrolle zum Ausschluß akut aufgetretener Herzbeutelamponaden und ggf. eine Perikardpunktion durchzuführen.

#### **4.3.2. Induktion ventrikulärer Arrhythmien**

Seit langem ist bekannt, daß durch die asynchrone Applikation elektrischer Stromimpulse auf das Herz ventrikuläre Tachyarrhythmien induziert werden können. Eine Synchronisation des Kardioversionsimpulses auf die R-Zacke des zeitgleich abgeleiteten EKGs ist daher unabdingbare Voraussetzung für die Durchführung einer elektrischen internen oder externen Vorhofkardioversion (38, 27).

Aus einer Untersuchung von Ayers et al. (17) aus dem Jahre 1994 geht hervor, daß die Gefahr, durch den adäquat auf die R-Zacke synchronisierten Stromimpuls Kammerflimmern zu erzeugen, signifikant steigt, wenn die der Schockabgabe vorangehende ventrikuläre Zykluslänge unter 300 ms liegt. Eine gewisse Variabilität der Refraktärzeiten innerhalb des Ventrikelmyokards durch elektrophysiologische Inhomogenitäten des Gewebeverbandes trägt natürlicherweise zu dem Problem bei. Folgt einem längeren ein kürzerer Kammerzyklus, so führt diese Sequenz bei Patienten mit Repolarisationsstörungen ("long-QT"-Syndrom) nicht selten zur Entstehung ventrikulärer Tachyarrhythmien. Eine kurz-lang-kurz Zyklusfolge erhöht das Risiko für die Entstehung von Kammerflimmern durch einen Kardioversionsimpuls. Auch Barold et al. (20) publizierten einen Fallbericht zu diesem Thema.

Sokoloski et al. (138) wiesen darauf hin, daß außer einer adäquaten Synchronisation des Kardioversionsimpulses die Länge des dem Kardioversionsschock unmittelbar vorausgehenden QT-Intervalls von entscheidender Bedeutung für eine sichere Kardioversion ist

Die Untersuchungen von Keelan et al. (66) ergaben, daß in Anwesenheit von Links- bzw. Rechtsschenkelblockierungen unabhängig von der gewählten Energiestufe der atrialen Defibrillationsimpulse ein Mindestwert des vorangehenden R-R-Intervalls von 300 ms (s.o.) eben nicht mehr ausreicht, um die Induktion von Kammerflimmern trotz R-Zacken-Synchronisation sicher zu verhindern. Bei bestehenden Schenkelblockierungen zum Zeitpunkt der Kardioversion sollte Keelan et al. zufolge eine Mindestlänge des vorangehenden R-R-Intervalls von 380 ms gewährleistet sein.

Simons et al. verglichen 1998 zwei Patientengruppen mit intermittierendem Vorhofflimmern, jeweils eine mit ventrikulären Tachykardien in der Vorgeschichte und eine ohne Hinweis auf zuvor stattgefundene Kammerarrhythmien (136). Zwei wichtige Punkte wurden in dieser Arbeit deutlich gemacht:

- 1.) Nicht die Zykluslänge an sich, sondern vielmehr die Relation zwischen der Repolarisationszeit des vorangehenden QRS-Komplexes und dem Zeitpunkt der Schockabgabe ist für eine sichere Defibrillation maßgebend.
- 2.) Es wurden mehr Fälle von induziertem Kammerflimmern beobachtet, wenn der Sympathikotonus der betreffenden Personen medikamentös gesteigert worden war.

Eine schmerzbedingt erhöhte sympathikoadrenerge Ausgangslage ist auch bei Patienten zu erwarten, wenn während des Eingriffes eine zu geringe Sedierung gewählt wird. (s. Kap. 4.2.4)

Bei bestehenden Schenkelblockierungen läuft die ventrikuläre Depolarisation weit weniger synchronisiert ab, als bei Vorliegen schmaler Kammerkomplexe mit unveränderter Erregungsausbreitung und - Rückbildung. So ist es Osswald et al. (116) zufolge möglich, daß zum Zeitpunkt der Aktivierung im rechtsventrikulären Apex Teile der linken Herzkammer noch nicht depolarisieren. Ventrikuläre Tachykardien oder frühzeitig einfallende ventrikuläre Extrasystolen mit Ursprung im rechten Ventrikel können bis zu 100 ms vor der Depolarisation der linken Kammer an der Spitze der rechten Herzkammer wahrgenommen werden. Rhythmen linksseitigen Ursprungs könnten so an der Spitze des rechten Ventrikels (Position der rechtsventrikulären Wahrnehmungselektrode!) mit Verzögerung wahrgenommen werden, was zu einer Schockabgabe in die frühe und damit vulnerable Repolarisationsphase der linken Kammer führen würde. Osswald et al. konnten tierexperimentell in 4,4% der Fälle Kammerflimmern induzieren, wenn asynchron defibrilliert wurde und in 0,1% der untersuchten Individuen bei adäquater Synchronisation auf die R-Zacke.

Das Muster der Kammeraktivierung nach atrialer Defibrillation untersuchten Gray et al. an Schafen unter Verwendung eines bildgebenden Verfahrens (48). Bereits bei atrialen Defibrillationsschocks mit sehr niedriger Energie wurde die Sequenz der Kammeraktivierung deutlich beeinflußt.

Das in dieser Studie verwendete Gerät erlaubt die Abgabe der Kardioversionsschocks nur ab einer Zykluslänge der vorangehenden Herzaktion von mindestens 500 ms. Mit dieser Technik

wurden bei keinem der behandelten Patienten ventrikulär-proarrhythmische Effekte beobachtet.

### **4.3.3. Emboliegefahr**

Jede Kardioversion ist mit dem Risiko der Induktion peripherer Thromboembolien verbunden. Mehrere Faktoren tragen zu dieser Gefahr bei: Einerseits bedingen die unkoordinierten atrialen Kontraktionen während der Flimmerepisoden bekanntermaßen eine Verlangsamung der intraatrialen Flußgeschwindigkeiten (speziell im rechten und linken Herzhohr) und damit die Entstehung intraatrialer Gerinnungsthromben. Außerdem lösen sich bereits gebildete Thromben während der ersten Sinusaktionen nach Kardioversion oder bereits durch die Kontraktion des atrialen Myokards bei der Schockabgabe von der Herzwand, bzw. werden möglicherweise frakturiert und können peripher streuen. Ein dritter Punkt ist, daß sich nach erfolgter Kardioversion – begünstigt durch eine transiente mechanische Beeinträchtigung des atrialen Myokards („atrial stunning“) – neue Thromben bilden (s. hierzu auch Kap. 4.5). Dies ist gleichzeitig der Grund, weshalb eine effektive Antikoagulation nach erfolgreicher Kardioversion auch bei vorherigem Ausschluß intraatrialer Thromben für einen bestimmten Zeitraum gewährleistet sein muß.

Als allgemeine Therapieempfehlung gilt, daß eine orale Antikoagulation für vier Wochen vor elektrischer Kardioversion dann erfolgen muß, wenn das Vorhofflimmern länger als 48 Stunden besteht. Innerhalb dieses Zeitintervalls ist eine sofortige Kardioversion vertretbar. Ein transösophageales Echokardiogramm zum Ausschluß intraatrialer Thromben sollte jedoch auch in diesem Fall nach Möglichkeit stattfinden.

Nicht ausreichend geklärt ist die Frage, wie man bei Patienten verfahren soll, bei welchen die elektrische Kardioversion über ein implantiertes System stattfindet (s.a. Kap. 4.6.5). Omran et al. (111) führten echokardiografische Kontrollen bei neun Patienten mit einem intraatrialen Defibrillator vor und nach Kardioversion durch. In keinem der Fälle konnte eine Erhöhung der echokardiografischen Marker (Entstehung spontanen Echokontrastes) für ein gesteigertes thromboembolisches Risiko festgestellt werden, die Kardioversion schien keinen Einfluß auf die Generation neuer Thromben auszuüben (Kap. 4.5).

Bei keinem der in diese Studie eingeschlossenen Patienten hatte die interne Kardioversion eine zentrale oder periphere Embolie mit klinischer Symptomatik zur Folge. Hinweise zur Art bzw. Umfang der oralen Antikoagulation bei den in dieser Studie eingeschlossenen Patienten

sind ebenso wie vorbereitende Maßnahmen (transösophageale Echokardiographie) in Kap. 2.1.4.2 erläutert.

#### **4.3.4. Kardioversion bei Schrittmacherpatienten**

Daß die Verabreichung elektrischer Kardioversionsimpulse bei der externen Kardioversion zu einer ernsthaften Fehlfunktion thorakal implantierter Herzschrittmacher führen kann, wurde mehrfach berichtet (36, 117, 35). Die Probleme, die bei Patienten mit liegendem Schrittmacheraggregaten durch Anwendung der internen Kardioversion zu erwarten sind, unterscheiden sich in sofern, als daß hier eine rein mechanische Interaktion des Kardioversionskatheters mit den implantierten Schrittmachersonden zu einer Fehlfunktion (Sondendislokation mit Reizschwellenanstieg) führen kann, eine Beeinflussung der Schrittmacherfunktion durch den Kardioversionsimpuls selbst ist hingegen eher nicht zu erwarten (123). In der vorliegenden Studie wurden insgesamt acht Patienten mit permanent implantierten Herzschrittmachersystemen intern kardiovertiert, es kam während oder in Folge des Eingriffes zu keiner Fehlfunktion der Geräte. Umfangreichere klinische Daten zu dieser Fragestellung fehlen jedoch. Bei länger liegenden Schrittmachersonden kann nur durch kräftige Manipulation über den Katheter ein Anstieg der Reizschwelle auftreten, bei sachgemäßer Anwendung des Katheters (Entfernung unter fluoroskopischer Kontrolle nach Kardioversion wegen der Gefahr einer Schlaufenbildung) sind dabei keine Komplikationen zu erwarten. Bei Patienten mit frisch implantierten Schrittmachersonden ist eine Katheterisierung des rechten Herzens relativ kontraindiziert.

#### **4.4. Schmerzwahrnehmung**

Der nur theoretisch denkbare Idealfall bei Durchführung einer elektrischen Defibrillation läge vor, wenn das zwischen Kathode und Anode aufgebaute elektrische Feld seinen Einfluß ausschließlich auf die elektrophysiologisch relevanten Strukturen des Herzens ausüben würde. Da in Wirklichkeit jedoch eine Miterregung der umgebenden muskulären und v.a. propriozeptiven nervalen Strukturen unvermeidbar ist, erzeugt der zur Kardioversion bzw. Defibrillation abgegebene Stromimpuls Schmerzen.

Nathan et al (107) stellten 1984 fest, daß das Ausmaß der Schmerzhaftigkeit intrakardial abgegebener Kardioversionsimpulse auch davon abhängt, an welcher Stelle des Herzens der Schock abgegeben wird. Da sie sowohl ventrikuläre als auch supraventrikuläre Arrhythmien zu konvertieren versuchten, fiel auf, daß atriale Kardioversionsimpulse (5/5 ms biphasisch) bereits ab einer Energie von 0,004 J als sehr schmerzhaft empfunden wurden, während intraventrikuläre Impulse von den Patienten erst ab einer Stärke von 0,1 Joule ein ähnliches Schmerzerlebnis hervorriefen.

Daß die interne Kardioversion unter bestimmten Voraussetzungen bereits bei sehr niedrigen Energien schmerzhaft sein kann, bestätigen auch die Studienergebnisse von Tomassoni et al. (146) aus dem Jahre 1996. Bereits bei Energien unter einem Joule klagte die Mehrzahl der behandelten Patienten über Schmerzen bei intraatrialer Kardioversion (biphasische Schocks mit 50%/50% Phasenreduktion, Schockvektor: rechtes Herzohr - CS).

Ammer et al. (11) kardiovertierten 31 Patienten mit nur minimaler Sedierung, um den Einfluß verschiedener elektrischer Impulsformen auf die Schmerzwahrnehmung bei der internen Kardioversion zu untersuchen. So wurden symmetrische biphasische Impulse mit 3 bzw. 6 ms Phasendauer miteinander verglichen (s. Abbildung 4-2) und die Patienten nach der Prozedur gebeten, den bei der Kardioversion empfundenen Schmerz auf einer Skala von eins bis zehn zu beurteilen.

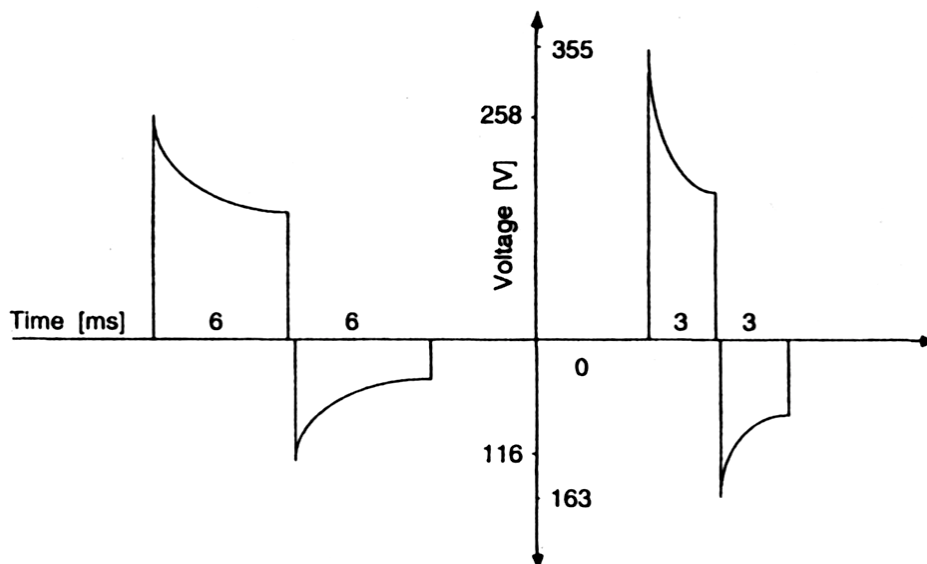


Abbildung 4-2

Symmetrische biphasische Impulse mit 6 bzw. 3 ms Phasendauer. Bei gleicher Energie war die Spannung bei der 6/6ms Impulsform niedriger, die Patienten verspürten weniger Schmerz und benötigten weniger Sedierung. Beide Impulsformen waren gleich effektiv. Ammer et al. PACE 1996.

Die Beobachtung, daß mehrere wiederholte Kardioversionsschocks insgesamt schlechter toleriert werden, als ein- oder zwei Impulse höherer Energie hat man immer wieder gemacht. Da unter anderem auch psychische Faktoren dabei eine Rolle spielen, steht außer Frage. Die intraatrial applizierten Stromimpulse werden besser toleriert, wenn anstatt mehrerer Defibrillationen mit ansteigender Energie nur ein- oder zwei Schocks abgegeben werden, die kurz unterhalb oder in Höhe der zu erreichenden Kardioversionsschwelle liegen (88, 24).

Nachdem die Rolle der Phasenreduktion und einer Variation des Defibrillationsvektors von mehreren Autoren untersucht worden war (s. Kap. 4.2.1), zogen Cooper et al. (30) die Schlußfolgerung, daß die Schmerzhaftigkeit intraatrial abgegebener Kardioversionsimpulse in erster Linie von der Energiestufe des applizierten Schocks abhängt. Man kann in der Regel davon ausgehen, daß intraatriale Defibrillationen ab einer Energie von einem Joule (ca. 120 V) vom Patienten als deutlich schmerzhaft empfunden werden. Dies ist gleichermaßen das Hauptproblem bei der Entwicklung implantierbarer atrialer Defibrillatoren (s. Kapitel 4.6.5).

In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie evaluierten Timmermans et al. (145) vor kurzem die Anwendung des intranasal zu applizierenden Opiates Butorphanol. Als nebenwirkungsarmes und vor allem schnell und einfach zu applizierendes Analgetikum ist sein Einsatz bei Patienten mit implantierten atrialen Defibrillatoren vorgeschlagen worden (s. Kap. 4.6.5).

## **4.5. Hämodynamik**

Nachdem bekannt wurde, daß die transthorakale Kardioversion zu einer Beeinträchtigung der atrialen mechanischen Aktivität unmittelbar nach dem Defibrillationsschock führt („atrial stunning“), untersuchten Omran et al (112) anhand echokardiographischer Kriterien auch den Einfluß intraatrialer Kardioversionsimpulse auf die hämodynamische Kompetenz der Vorhöfe. Gemessene echokardiographische Parameter waren einerseits die Entstehung sog. spontanen Echokonstrastes sowie die Flußgeschwindigkeit im linken Herzohr. Die Ergebnisse zeigten, daß trotz der Anwendung niedrigerer Energien als bei der externen Kardioversion eine Beeinträchtigung der mechanischen Vorhoffunktion durch den Kardioversionsschock stattfindet. Interessanterweise fanden dieselben Autoren keine Beeinflussung der mechanischen Vorhofaktivität in einer später durchgeführten Untersuchung an Patienten mit

einem IAD (3). Ob die Dauer der Vorhofflimmerepisode vor elektrischer Kardioversion also entscheidend dafür ist, ob "atrial stunning" auftritt oder nicht, ist bislang ungeklärt.

Die größte Gefahr für die Entstehung neuer intraatrialer Thromben besteht innerhalb der ersten 24 Stunden nach Kardioversion, innerhalb einer Woche kann mit einer Normalisierung der Vorhofhämodynamik gerechnet werden (143).

Lok et al. vermuteten, daß das Ausmaß eines systolischen Blutdruckabfalls unmittelbar nach Schockabgabe von der Höhe der applizierten Energie abhängig ist (87). Diese Korrelation erreichte in einer 1997 veröffentlichten Studie (37 Patienten) jedoch keine statistische Signifikanz. Eine signifikante Verlängerung des RR-Intervalls nach Kardioversion in Abhängigkeit von der Schockintensität wurde beobachtet.

Die Ergebnisse einer weiteren Studie über die hämodynamischen Auswirkungen der Vorhofkardioversion bestätigten, daß eine Zunahme der kardialen Kontraktilität im Sinne einer veränderten inotropen Kompetenz des Myokards nach der Kardioversion nicht stattfindet, sondern daß der positive Effekt auf Schlagvolumen und linksventrikuläre Ejektionsfraktion im wesentlichen auf die Wiederherstellung der atrialen systolischen Pumpfunktion zurückzuführen ist (125)

Mattioli et al. (92) verglichen die atriale Ejektionsfraktion von 68 Patienten vor und nach entweder elektrischer oder pharmakologischer Kardioversion. Ihre Ergebnisse zeigten, daß nach elektrischer Kardioversion eine Normalisierung der atrialen mechanischen Aktivität deutlich später einsetzt und damit das Risiko von Spätembolien im Gegensatz zur medikamentösen Therapie erhöht ist.

Navazio et al. (108) untersuchten ebenfalls den Einfluß elektrischer bzw. pharmakologischer Kardioversionen auf die mechanische Funktion des linken und rechten Atriums (54 Patienten, chronisches Vorhofflimmern >5 Wochen). Diese Untersuchung ergab keinen Hinweis darauf, daß mechanische Dysfunktionen nach elektrischer Kardioversion häufiger auftreten als bei rein medikamentös behandelten Patienten.

## **4.6. Therapeutische Alternativen**

### **4.6.1. Externe Kardioversion**

Die Technik zur Durchführung der externen, transthorakalen Vorhofkardioversion hat sich, wie bereits einleitend erwähnt (Kap. 1.1.1), in den letzten drei Jahrzehnten kaum verändert



und stellt für den klinischen Alltag als einfach und sicher durchzuführendes Verfahren die Behandlung der Wahl zur Akutterminierung von Vorhofflimmern dar. Die Komplikationen bei der externen Kardioversion können vielfältig sein: Hautirritationen bis hin zu Verbrennungen, Proarrhythmien (Bradykardien, Tachykardien, passagere Asystolien), Muskelkontrakturen (regelmäßiger Anstieg muskelspezifischer Enzyme, bei wiederholter Kardioversion teilweise auch Myokardschädigung), vorübergehende ST-Elevationen und arterielle Embolien wurden beobachtet. Selten kommt es im Anschluß zu einem Lungenödem oder einer protrahierten Hypotension (61). Zwei Elektrodenpositionen sind für eine korrekte Anwendung der Methode relevant:

1. Schockfeld anterolateral, d.h. infraclaviculär rechts zur Herzspitze,
2. anteroposteriorer Defibrillationsvektor, die Elektroden werden dabei infraclaviculär rechts und an der Apex scapulae links aufgesetzt.

In aller Regel werden Energien von 100 bis 200 J benötigt, um eine Konversion zu Sinusrhythmus herbeizuführen. Lassen sich die Patienten auch mit 300 J (anterolateral) nicht kardiovertieren, so sollte ein weiterer Versuch (300 J) in anteroposteriorer Elektrodenlage durchgeführt werden.

Die Angaben zur Effektivität schwanken, nicht zuletzt, da äußere Faktoren eine größere Rolle als bei der internen Kardioversion spielen. So nehmen Veränderungen der Defibrillationsimpedanz (Adipositas, strukturelle Lungenerkrankungen, Perikarderguß) zusätzlich Einfluß auf den Kardioversionserfolg. Vorhofgröße, Dauer der Vorhofflimmerepisode, Medikamente, Elektrolyt- und Säure-Basen-Status hingegen sind Einflußgrößen, die gleichermaßen auch bei der internen Kardioversion maßgebend sind. Die Effektivität der transthorakalen Kardioversion wird mit Akuterfolgsraten von 75-96% angegeben, etwa die Hälfte der behandelten Patienten erleidet innerhalb von 12 Monaten ein Vorhofflimmerrezidiv (61).

Eine jüngst durchgeführte Studie (91) an 90 Patienten befaßte sich mit dem direkten Vergleich der oben erwähnten Elektrodenpositionen im Hinblick auf die Effizienz und Energieanforderung der externen Kardioversion. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich weder für die Erfolgsrate noch für die Defibrillationsschwelle ( $227 \pm 102$  J). Der Gesamterfolg lag bei 81%. Der gemessene transthorakale Widerstand nahm bei wiederholt nacheinander abgegebenen Schocks ab. Als Ursache hierfür wurde eine Ionisation thorakalen Gewebes vermutet.

Ewy (39) beurteilt die anteroposteriore Elektrodenanordnung als effektiver für eine erfolgreiche Vorhofkardioversion. Die anterior zu plazierende Elektrode sollte einen Mindestdurchmesser von 8 cm haben und die zweite, unterhalb der linken Scapula anzubringende einen Mindestdurchmesser von 12 bis 13 cm. Es wird empfohlen, in Expirationsstellung eine initiale Schockenergie von 200 J zu wählen.

Auch bei Kindern wird zur Verwendung möglichst großflächiger Elektroden geraten. Impedanzmessungen haben ergeben, daß sich dadurch zwar die Höhe der anzuwendenden Gesamtenergie kaum senken läßt, die Defibrillationsimpedanz jedoch signifikant niedriger ausfällt (16).

Mehdirad et al. (96) versuchten, durch fluoroskopische Kontrolle die Defibrillationselektroden bei der Vorhofkardioversion so auszurichten, daß so viel Vorhofmyokard wie möglich in das elektrische Feld mit eingeschlossen wird. Alle 15 Patienten hatten bereits erfolglose elektrische Kardioversionsversuche hinter sich (anteroposteriore Elektrodenanordnung). Führte die durch Fluoroskopie optimierte Technik nicht zum Erfolg, wurde eine interne Kardioversion angeschlossen. Acht Patienten ließen sich erfolgreich transthorakal kardiovertieren (53%), von den verbliebenen sieben führte bei sechs die transvenöse Kardioversion (Vektor: CS - lateraler rechter Vorhof, biphasischer symmetrischer Impuls) zum Erfolg (86%). Die Patienten der ersten Gruppe hatten einen signifikant höheren BMI.

An 200 Patienten testeten Oral et al. (114), welchen Einfluß die Polarität des Defibrillationsvektors auf den Erfolg und die Energieanforderungen der externen Vorhofkardioversion hat. Die Elektroden wurden rechts infraklavikulär und im Bereich der Herzbasis positioniert. Die dort angebrachte Elektrode fungierte entweder als Kathode oder als Anode. In der Kathodenposition der Apexelektrode war zwar der Primärerfolg vergleichbar (96 vs. 94%), jedoch benötigte man tendenziell niedrigere Energien (154 vs. 183 J). Der kumulative Prozentanteil derjenigen Patienten, welche mit Energien < 200 J kardiovertierbar waren, war signifikant höher (85 vs. 72%).

Seit kurzem werden auch biphasische Impulse bei der externen Kardioversion eingesetzt. Die Ergebnisse zweier Studien von Mittal et al. (102,103) zeigen, daß sich durch die Anwendung biphasischer Kardioversionsimpulse sowohl bei Patienten mit Vorhofflimmern als auch bei der Kardioversion ventrikulärer Tachykardien signifikant höhere Erfolgsraten bei niedrigeren Schockenergien erreichen lassen.

#### **4.6.2. Transösophageale Kardioversion**

Durch die anatomische Nähe einer transösophageal eingeführten Kardioversionssonde zum Vorhofmyokard kann zwar sowohl Defibrillationsimpedanz als auch die Schockenergie im Vergleich zur transthorakalen Kardioversion um ein gewisses Maß gesenkt werden, vergleichbare Erfolgsraten können jedoch nur in Kombination mit einer zusätzlich durchzuführenden externen Kardioversion nach primärem Mißerfolg erzielt werden (94).

McNally et al. (95) wendeten die Technik 1966 erstmals beim Menschen an (der erste Patient war ein professioneller Schwertschlucker), nachdem bis dahin nur tierexperimentelle Studien zur transösophagealen Kardioversion vorlagen. Sie kardiovertierten 13 Patienten mit supraventrikulären Arrhythmien primär erfolgreich mit Energien von 15 bis 60 J. Fünf dieser Patienten (39%) entwickelten kurz nach der Schockabgabe erneut Vorhofflimmern und mußten transthorakal kardiovertiert werden.

McKeown et al. (94) führten bei 88 Patienten eine transösophageale Kardioversion (quadripolare Sonde) von Vorhofflimmern durch. Bei einer Erfolgsrate von knapp 80% mußten im Mittel über 85 J aufgewendet werden, um die Patienten in Sinusrhythmus zu überführen. Man induzierte bei Anwendung höherer Energien (>100 J) mehrfach Mukosaverletzungen.

Die Prozedur ist bei einem Energieaufwand von 80 - 90 J immer noch schmerzhaft. Oft wurde die Tatsache, über die im Ösophagus plazierte Sonde EKG-Potentiale ableiten zu können, als diagnostischer Vorteil der Methode gewertet. Auch aus der Erfahrung heraus, daß in vielen Fällen die transösophageale Echokardiographie vor der internen bzw. externen Kardioversion als ungleich unangenehmer empfunden wird als die Kardioversion selbst, ist es schwer vorstellbar, daß die Patiententoleranz bei Anwendung der transösophagealen Kardioversion es zuläßt, das Verfahren häufiger als in Ausnahmefällen anzuwenden.

#### **4.6.3. Ablative Verfahren**

Die Ablation des AV-Knotens mit konsekutiver Schrittmacherabhängigkeit wird seit Einführung der Methode 1982 als ultima ratio bei Patienten mit medikamentös therapierefraktärem tachykardem Vorhofflimmern durchgeführt (45, 131). Alternativ kann versucht werden, lediglich durch eine Modulation der AV-nodalen Überleitung die

Kammerfrequenz und damit das Risiko einer tachykardieinduzierten Herzinsuffizienz zu senken.

Haissaguerre et al. (51) veröffentlichten 1998 die Ergebnisse einer Studie an 45 relativ jungen, hochsymptomatischen Patienten, welche an sehr häufigen Episoden therapierefraktären Vorhofflimmerns litten. Bei diesen – ansonsten herzgesunden – Patienten wurde die Arrhythmie immer wieder durch teils hochfrequente atriale Extrasystolen initiiert, deren Ursprung in 96% im Bereich der Pulmonalvenen lokalisiert werden konnte. Bei 84% dieser Patienten gelang eine primär erfolgreiche Ablation der Pulmonalvenenfoci, nach  $8 \pm 4$  Monaten waren 62% der behandelten Patienten rezidivfrei geblieben.

Da dieses therapeutische Konzept erstmalig eine potentiell kurative Behandlungsmethode für eine ausgewählte Patientengruppe bedeuten würde, ist die Ablation von Vorhofflimmern mit fokaler Genese derzeit ein viel diskutiertes Thema der klinischen und experimentellen Elektrophysiologie. Vor dem Hintergrund der Aktualität des Themas müssen laufende Studien abgewartet werden, bevor eine endgültige Beurteilung über die Bedeutung der Methode als therapeutische Alternative abgegeben werden kann. Eine Ablation im Ostium der Pulmonalvenen oder weiter distal ist mit ernst zu nehmenden Risiken verbunden (Gefäßstenosen mit nachfolgender pulmonaler Hypertonie). Sofern die Sondierung des linken Atriums nicht über ein persistierendes Foramen ovale möglich ist, muß eine transseptale Punktion des Vorhofseptums durchgeführt werden, um die Ablation durchführen zu können.

Neue Behandlungstechniken umfassen den Einsatz von Zirkumferenz-Ultraschallkathetern zur Isolierung der Pulmonalvenen, um damit den Einfluß der linksatrialen fokalen Aktivität zu unterdrücken (81). Außerdem liegen erste Veröffentlichungen über intraoperativ anwendbare Ablationsverfahren vor. Es wird sowohl Radiofrequenzenergie (99) als auch Mikrowellenenergie verwendet (140, 69), um lineare Läsionen zu erzielen. Auch hier muß der Ausgang prospektiver Studien abgewartet werden, um eine aussagekräftige Beurteilung dieser Behandlungsmethoden zu treffen.

#### **4.6.4. Operative Verfahren**

Operative Verfahren zur Behandlung von Vorhofflimmern stellen naturgemäß einen verhältnismäßig großen Eingriff mit einer nicht unerheblichen Belastung für den Patienten dar. Der kurative Aspekt kardiochirurgischer Behandlungskonzepte insbesondere bei Patienten mit chronisch persistierendem Vorhofflimmern begründet das wissenschaftliche

Interesse. Da die MAZE-Prozedur wohl das derzeit einzige rein chirurgische Verfahren zur operativen Vorhofflimmertherapie mit klinischer Relevanz ist, soll die Methode in diesem Abschnitt kurz beschrieben werden.

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene weitere operative Verfahren zur Behandlung von Vorhofflimmern erprobt, erwähnenswert ist die Korridor-Operation einerseits (79) und die operative Isolierung des linken Atriums andererseits (55). Beide Verfahren führen nicht zu einer Verminderung des thromboembolischen Risikos.

#### 4.6.4.1. MAZE-Prozedur

Die von Cox et al. 1991 in die Therapie eingeführte MAZE-Operation ist bislang das einzige operative Behandlungskonzept mit gesicherter Effizienz. Sie wurde sowohl von Cox et al. als auch von anderen Untersuchern mehrfach modifiziert (72). Da die Operation sehr zeitaufwendig ist, hat sie bis heute keine breite Anwendung gefunden.

Beide Herzohren und die Pulmonalvenen werden durch lineare Läsionen elektrisch isoliert, wobei eine direkte Verbindung zwischen Sinusknoten und AV-Knoten aufrecht erhalten bleibt. Durch weitere lineare, blind endende Inzisionen wird der vom Sinusknoten stammende elektrische Impuls direkt in das rechts- und linksatriale Vorhofmyokard geleitet. Da sich die Vorhöfe normal kontrahieren, wird das Risiko thromboembolischer Komplikationen gesenkt und die atriale Transportfunktion wiederhergestellt (55).

#### 4.6.5. Implantierbarer atrialer Defibrillator

Als man nach den von Cooper et al. veröffentlichten Ergebnissen (27) begann, über die Entwicklung eines atrialen Defibrillators nachzudenken, hatte sich die ICD-Therapie zur Behandlung ventrikulärer Tachyarrhythmien bzw. zur Prophylaxe des plötzlichen Herztodes etabliert und ist heute fester Bestandteil der rhythmologischen Therapie geworden.

Für einen IAD kommen Patienten in Frage, welche intermittierend an Episoden anhaltenden Vorhofflimmerns leiden, das bei medikamentöser Therapieresistenz mit schwerwiegenden Symptomen verknüpft ist (anginöse Beschwerden, Kompromittierung der kardialen Auswurfleistung im Rahmen einer bestehenden Herzinsuffizienz, Synkopen) und bei denen eine medikamentöse Therapie nicht in Frage kommt (Therapieversager, Kontraindikationen

durch begleitende Erkrankungen). Das optimale Intervall der Vorhofflimmerrezidive liegt zwischen einer Woche und mehreren Monaten (62). Im Vergleich zu operativen Verfahren (s. Kap. 4.6.4) stellt die Implantation eines IAD einen relativ kleinen Eingriff dar.

Atriale Signale müssen zur Analyse über eine Vorhofsonde registriert werden. Da sie eine kleinere Amplitude als ventrikuläre Signale besitzen, sind sie stärker der Gefahr ausgesetzt, von Störpotentialen (ventrikulären Fernpotentialen, elektromagnetischen Interferenzen u.a. biologische Aktivationsmuster) überlagert zu werden, was eine eindeutige Analyse paroxysmal einsetzenden Vorhofflimmerns durch das Gerät erschwert (82). Mittlerweile sind jedoch Detektionsalgorithmen entwickelt worden, die in der Regel eine sichere Erkennung von Vorhofflimmerepisoden erlauben (151). Falsch-positive Signalinterpretationen durch die implantierten Geräte wurden insbesondere während Sinustachykardien beobachtet (147).

Anders als bei Schockabgabe durch einen ICD sind die Patienten, welche die Kardioversionsimpulse eines IAD empfangen, meist bei vollem Bewußtsein. Im Gegensatz zur ICD-Therapie handelt es sich bei der intraatrialen Kardioversion von Vorhofflimmern in aller Regel nicht um die Behandlung einer akut lebensbedrohenden Arrhythmie. Die Toleranz der Patienten gegenüber wiederholt abgegebener schmerzhafter Defibrillationen ist somit geringer. Intraatrial applizierte Defibrillationsimpulse werden bei gleicher Energie schmerzhafter empfunden als intraventrikulär abgegebene Schocks (107). Die Schmerzschwelle in den Vorhöfen liegt also niedriger als die der Ventrikel, in aller Regel werden Energien unter 1 J bereits als schmerzhaft empfunden (s. Kap. 4.4). Die Defibrillationsschwelle der Ventrikel liegt niedriger, wenn der Defibrillationsschock frühzeitig abgegeben wird (z.B. bei der Frühdefibrillation von beobachtetem Kammerflimmern), ein Umstand, der auf das Vorhofmyokard nicht zuzutreffen scheint (42). Ammer et al (12) konnten jedoch zeigen, daß sich auch die atriale Defibrillationsschwelle durch wiederholte Kardioversionen signifikant senken läßt. Die Tatsache, daß intraatriale Defibrillationsimpulse auch bei niedrigen Energien noch sehr schmerzhaft sein können, ist das bislang ungelöste Hauptproblem bei der Verwendung eines IAD.

Inwieweit eine transiente mechanische atriale Dysfunktion („atrial stunning“) nach elektrischer Kardioversion (bzw. nach wiederholten Schockangaben durch einen IAD) zum Risiko thromboembolischer Komplikationen beitragen kann, ist bislang nicht ausreichend geklärt, s. hierzu auch Kap. 4.5 (111, 82). Was die Gefährdung durch ventrikuläre Proarrhythmien betrifft, entspricht das Risiko der IAD-Therapie dem der internen Kardioversion, sofern die gleichen Richtlinien (s. Kap. 4.3.2) eingehalten werden.

Jung et al. berichteten über die Ergebnisse von 51 Patienten, welche im Rahmen einer Multicenter-Studie insgesamt 3720 Schocks über einen IAD (Metrix™ 3000/3020) erhalten hatten (60). In keinem Fall war es zu ventrikulären Proarrhythmien gekommen, abzüglich der Rate an Frührezidiven nach intraatrialer Kardioversion lag die Effizienz des Systems bei 86,3%.

Ein starkes Argument für die Entwicklung eines implantierbaren Systems wird in der Tatsache gesehen, daß sich durch frühzeitig abgegebene atriale Defibrillationsschocks die Dauer der jeweiligen Vorhofflimmerepisoden maximal verkürzen läßt, was den durch das Vorhofflimmern hervorgerufenen elektrophysiologischen Umbauvorgängen ("atrial remodelling") entgegensteuert (148, 156).

#### **4.6.6. Schrittmachertherapie bei Patienten mit Vorhofflimmern**

Bei den meisten Patienten, die an permanentem Vorhofflimmern leiden, liegen normale AV-Knoten-Leitungseigenschaften vor. In diesen Fällen werden in der Regel schnellere Kammerfrequenzen erreicht, so daß eine medikamentöse Regulation der Kammerfrequenz nötig wird, z.B. durch Gabe eines Betablockers oder eines Kalziumantagonisten vom Verapamiltyp.

Bei verlangsamer AV-Überleitung entsteht eine Bradyarrhythmie. Eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit, Schwindel und Synkopen können die Folge sein. In diesen Fällen ist die Implantation eines frequenzadaptiven Schrittmachersystems (VVI-R-Modus, ventrikulärer Demandschrittmacher) sinnvoll.

Ist ein Sinusknotensyndrom Ursache symptomatischer Arrhythmien, empfiehlt sich die Implantation eines Zweikammerschrittmachers, da Patienten mit vorhofgetriggerten Schrittmachern seltener Vorhofflimmern entwickeln als diejenigen mit einem VVI-System (135).

Sinnvoll ist der bei neueren Geräten programmierbare automatische Moduswechsel ("mode switch"), welcher dazu führt, daß das Aggregat beim Auftreten von Vorhoftachykardien selbsttätig aus einer DDD-Betriebsart in einen VVI-Modus wechseln kann.

##### **4.6.6.1. Präventive Stimulationstechniken**

Eine im Sinne einer Primärprophylaxe angewandte Therapie stellen neue atriale Stimulationstechniken dar. Zu nennen sind drei verschiedene Konzepte: permanente atriale Stimulation, biatriale Stimulation und bifokale Vorhofstimulation.

Bei der permanenten Vorhofstimulation wird eine fixe Stimulationsfrequenz der Vorhofsonde eingestellt, welche ca. 10% über der im Langzeit-EKG registrierten mittleren Herzfrequenz liegt, somit bei etwa 80 bis 90 Schlägen pro Minute. Untersuchungen haben gezeigt, daß sich dadurch bei Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern die Rezidivhäufigkeit deutlich senken läßt (135). Nachteil der Methode ist, daß sie von den Patienten hämodynamisch relativ schlecht toleriert und als unangenehm empfunden wird. In jüngster Zeit ist es durch die Anwendung neuer Stimulationsalgorithmen möglich geworden, eine präventive Vorhofstimulation ohne Erhöhung der mittleren Ruhefrequenz durchzuführen.

Die Beseitigung interatrialer Leitungsverzögerungen als Ursache für die Reinitiierung von Vorhofflimmern (atriale Resynchronisation) hat man sich bei der Einführung der biatrialen und der bifokalen Vorhofstimulation zum Ziel gesetzt: Bei der biatrialen Stimulation liegt eine der Sonden im rechten Vorhof und die andere im Koronarvenensinus. Bei der bifokalen Stimulation sind die Schrittmacherelektroden im rechten Vorhof und am Ostium des CS lokalisiert. Vorteil der bifokalen Vorhofstimulation scheint eine niedrigere Rate an Sondendislokationen der CS-Sonde zu sein (135).

Eine jüngst von Kurz et al. durchgeführte Studie befaßt sich mit der Anwendung epikardial eingebrachter Schrittmacherelektroden zur präventiven Stimulation bei kardiochirurgischen Patienten. Es wurde eine AAI-Stimulation durchgeführt, die zehn Schläge über der Grundfrequenz lag und unmittelbar postoperativ begonnen wurde. Die Studie war ursprünglich für 200 Patienten geplant, nach der Versorgung von 21 Patienten wurde sie auf Grund nicht beherrschbarer proarrhythmischer Effekte abgebrochen (76). Greenberg et al. (49) randomisierten in einer aktuellen Studie 154 Patienten postoperativ für eine rechts- oder linksatriale präventive Vorhofstimulation über ein epikardiales System. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ließ sich die Inzidenz von Vorhofflimmern um mehr als 50% senken. Blommaert et al. (23) führten ebenfalls eine randomisierte Studie zu diesem Thema bei postoperativen Patienten durch. Die Hälfte der Patienten wurden mit epikardialen Stimulationselektroden nach koronarer Bypass-Operation versorgt, es wurde ein permanenter, dynamischer Stimulationsalgorithmus für einen Zeitraum von 24 Stunden angewendet. Auch hier konnte die postoperative Inzidenz von Vorhofflimmern signifikant um 63% gesenkt werden.



#### 4.6.7. Medikamentöse Therapie

Während bei Patienten mit akut aufgetretenem Vorhofflimmern die möglichst schnelle Konversion zu Sinusrhythmus (Rhythmuskontrolle) angestrebt werden sollte, ist das primäre Therapieziel bei den meisten Patienten mit chronischem Vorhofflimmern eine medikamentöse Regulation der Kammerfrequenz (Frequenzkontrolle). Trotz dieser prinzipiellen Behandlungsgrundsätze muß die Therapieentscheidung individuell und gemäß der klinischen Erfordernis des Patienten fallen. Besonders die potentielle proarrhythmische Wirkung (98) antiarrhythmisch eingesetzter Pharmaka ist zu berücksichtigen.

1918 wurde Chinidin in die kardiovaskuläre Therapie eingeführt, nachdem man es vier Jahre zuvor erstmalig und mit Erfolg bei einem Patienten einsetzte, welcher an einer Malariainfektion und Vorhofflimmern litt (137). Seit den zwanziger bis Anfang der sechziger Jahre wurde fast ausschließlich Chinidin zur Therapie von Vorhofflimmern eingesetzt.

##### 4.6.7.1. Pharmakologische Kardioversion akut aufgetretenen Vorhofflimmerns

Für die Konversion akut aufgetretenen Vorhofflimmerns zu Sinusrhythmus werden Natriumkanal-blockierende Substanzen (Klasse I – Antiarrhythmika nach Vaughan-Williams) sowie repolarisationsverlängernde Substanzen (Klasse III-Antiarrhythmika) entweder in Kombination mit der elektrischen Kardioversion oder alleine eingesetzt. Heute ist man im wesentlichen der Ansicht, daß Substanzen, welche die atriale Refraktärzeit bzw. Repolarisation verlängern, eine hohe Wirksamkeit zur akuten Terminierung sowie weiteren Verhinderung von Vorhofflimmern besitzen. Insbesondere die repolarisationsverlängernden Klasse III-Antiarrhythmika (Amiodaron, Sotalol sowie neuere Substanzen wie Dofetilide, D-Sotalol u.a.) tragen dem Umstand Rechnung, daß der Pathomechanismus dieser Arrhythmie auf einer Verkürzung der atrialen Refraktärperioden beruht (137). Auch Klasse I - Antiarrhythmika wie Chinidin, Propafenon oder Flecainid verlängern die Aktionspotentialdauer und damit die atriale Refraktärzeit. Digitalispräparate und Verapamil dagegen sind zur medikamentösen Therapie von Vorhofflimmern nicht geeignet (Digoxin verkürzt die atriale Refraktärzeit). Es existieren placebokontrollierte Studien, die belegen, daß

Verapamil und Digitalis keine Wirksamkeit zur akuten Terminierung von Vorhofflimmern haben (50).

Fromer (43) gab in einer Metaanalyse der bis 1994 erschienenen relevanten Arbeiten die Effizienz der Klasse Ic- Antiarrhythmika (wie z.B. Flecainid) zur akuten Konversion von Vorhofflimmern mit etwa 75% an. Vorteile bei der Therapie mit diesen Substanzen sind vor allem bei der Behandlung akut aufgetretenen Vorhofflimmerns zu 50). Besonders vor dem Hintergrund der CAST-Studie (124) begann man, nach neuen Substanzen zur medikamentösen Kardioversion und Rezidivprophylaxe zu suchen. Dabei bieten die zunehmend eingesetzten Klasse III – Antiarrhythmika möglicherweise eine effektivere und vor allem sicherere Therapieoption (40). Was die Anwendung von Amiodaron betrifft, weisen die berichteten Kardioversionsraten bei oraler Anwendung des Medikaments eine weite Streuung auf. So berichtet Hohnloser (56) über Erfolgsraten von 16 – 71%. Für Sotalol lagen die Konversionsraten noch höher, jedoch besteht gleichzeitig ein höheres Risiko durch Proarrhythmien. In der Therapie akut aufgetretenen Vorhofflimmerns (<24h) konnten Cybulski et al. (34) eine Kardioversionsrate von 65% durch intravenöse Applikation von Amiodaron erzielen, allerdings existierte für die 142 untersuchten Patienten keine Kontrollgruppe. Galve et al. (46) behandelten 100 Patienten mit akut aufgetretenem Vorhofflimmern im Rahmen einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit Amiodaron (1200mg/24h). 68% konvertierten unter dieser Therapie zu Sinusrhythmus. In einer 1998 erschienen Arbeit von Kochiadakis et al. (70) wurde bei 148 Patienten ein medikamentöser Kardioversionsversuch mit Amiodaron und Propafenon bzw. Placebo unternommen. Als Einschlußkriterium galt eine Vorhofflimmerdauer von höchstens zwei Tagen vor der medikamentösen Kardioversion. Die Erfolgsraten lagen mit 83% am höchsten für Amiodaron, etwas schneller, jedoch insgesamt weniger effektiv konnte mit Propafenon kardiovertiert werden (78%), in der Placebogruppe lag die Kardioversionsrate bei 55%. Die Rate der Spontankonversionen wird innerhalb der ersten 24h nach Auftreten von Vorhofflimmern mit bis zu 44% angegeben (43).

#### 4.6.7.2. Medikamentöse Rezidivprophylaxe

Eine Metaanalyse, die insgesamt 808 Patienten aus sechs zwischen 1970 und 1984 durchgeführten Studien einschloß, wurde 1990 von Coplen et al. (32) veröffentlicht und soll an einen Überblick über den Nutzen einer Chinidinterapie zur Rezidivprophylaxe nach

erfolgreicher elektrischer bzw. pharmakologischer Kardioversion geben. Nach 12 Monaten befanden sich unter Chinidin doppelt so viele Patienten im Sinusrhythmus im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne antiarrhythmische Medikation. Die absoluten Zahlen betragen für 3 Monate 69% (Chinidin) vs. 45% (Kontrollen), für sechs Monate 58% (Chinidin) vs. 33% (Kontrollen) und für 12 Monate 50% (Chinidin) vs. 25% (Kontrollen). Anzumerken ist ein signifikanter Anstieg der Mortalitätsrate der Chinidingruppe im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Horowitz et al. (57) veröffentlichten bereits 1985 die Ergebnisse eigener Untersuchungen an Patienten, welche nach erfolgloser Chinidinterapie mit Amiodaron behandelt worden waren. 67% der Studienteilnehmer mit paroxysmalem und 45% der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern befanden sich nach einem Beobachtungszeitraum von 15 Monaten noch im Sinusrhythmus. Anderson et al. (13) untersuchten 1989 den Vorteil einer Flecainidtherapie gegenüber Placebo bei paroxysmalem Vorhofflimmern (randomisierte Doppelblind-Studie, transtelefonisches Monitoring). Die Dauer des Intervalls zwischen zwei symptomatisch verlaufenden Vorhofflimmerepisoden sowie das rezidivfreie Intervall nach dem letzten stationären Aufenthalt wurden durch die Flecainidtherapie günstig beeinflusst. Antman et al. (14) untersuchten 109 Patienten, bei welchen zuvor mindestens drei medikamentöse Therapieversuche zur Konversion bzw. Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern fehlgeschlagen waren. Sechs Monate nach medikamentöser Kardioversion befanden sich unter Sotaloltherapie noch 50% im Sinusrhythmus und unter Propafenon noch 39%. Bei 8% mußte die Therapie wegen intolerabler Nebenwirkungen abgebrochen werden. Juul-Möller et al. (63) verglichen Sotalol und Chinidin zur Rezidivprophylaxe nach elektrischer Kardioversion (183 Patienten). Innerhalb von sechs Monaten waren 52% der Sotalol-Gruppe und 48% in der Chinidin-Gruppe ohne Rezidiv geblieben. In einer Arbeit von Reimold et al. (126) erhielten jeweils 50 Patienten entweder Sotalol oder Propafenon zur Rezidivprophylaxe nach elektrischer oder medikamentöser Kardioversion. Der Anteil der im Sinusrhythmus verbliebenen Patienten betrug nach drei, sechs und zwölf Monaten für Propafenon 46%, 41% bzw. 30% und 49%, 46% bzw. 37% für Sotalol. Die Anwendung beider Substanzen schien wie auch die Chinidinterapie mit einer hohen Rate an Nebenwirkungen sowie einer erhöhten Mortalität behaftet zu sein. Ob eine Kombination verschiedener antiarrhythmisch wirkender Substanzen einen Vorteil gegenüber einer Monotherapie bringt, untersuchten Crijs et al. (33) und veröffentlichten ihre Resultate im Jahre 1991. Neben Chinidin wurden Flecainid, Sotalol und Amiodaron bei 127 Patienten eingesetzt. Mit verschiedenen Kombinationen oben genannter

Pharmaka und durch den intermittierenden Einsatz der elektrischen Kardioversion konnten sie das rezidivfreie Intervall zwar verlängern, jedoch traten auch vermehrt Proarrhythmien unter der Kombinationstherapie auf.

In den letzten Jahren sind mehrere Arbeiten erschienen, welche die Anwendung von Amiodaron in der Rezidivprophylaxe nach zuvor erfolgter medikamentöser oder elektrischer Kardioversion untersuchten. Die Zahlen reichen von 71% bis 87% Rezidivfreiheit innerhalb von 12 Monaten (70, 158, 26). Aus einer aktuellen randomisierten Multicenter-Studie von Roy et al. (127) geht hervor, daß mit Amiodaron eine effektivere Rezidivprophylaxe bei Vorhofflimmern durchgeführt werden kann als mit Sotalol oder Propafenon. Es wurden insgesamt 403 Patienten prospektiv entweder mit Amiodaron (n = 201) oder mit Propafenon (n = 101) bzw. Sotalol (n = 101) behandelt. Alle Patienten hatten in den letzten sechs Monaten mindestens eine Episode von Vorhofflimmern, sofern notwendig wurde innerhalb der ersten 21 Tage nach Beginn der Medikation einer Kardioversion durchgeführt. Nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 16 Monaten hatten 35% (Amiodaron) bzw. 63% (Propafenon/Sotalol) ein Rezidiv erlitten. Auch Dofetilide, ein neueres Antiarrhythmikum der Klasse III, scheint eine relativ hohe Wirksamkeit sowohl in der Akutterminierung als auch zur medikamentösen Langzeitprophylaxe von Vorhofflimmern und Vorhofflattern zu haben (22, 80, 93, 116). Besonders für die Akutbehandlung von Vorhofflattern scheint Dofetilide der Anwendung von Amiodaron überlegen. Die berichteten Konversionsraten betragen 64% – 75%, jedoch muß dosisabhängig mit gravierenden proarrhythmischen Effekten (Torsades de pointes Tachykardien in 0,3% – 10%) gerechnet werden.

#### 4.6.7.3. Kontrolle der Kammerfrequenz

Zur Kontrolle der Kammerfrequenz bei chronisch persistierendem Vorhofflimmern haben sich Digitalispräparate, Betablocker, Kalziumantagonisten sowie Antiarrhythmika der Klasse III (Sotalol, Amiodaron) als brauchbar erwiesen. Zum einen ist die Frequenzkontrolle Bestandteil der Akuttherapie tachykard übergeleiteten Vorhofflimmerns vor der Kardioversion, wenn damit eine entsprechende Symptomatik verbunden ist (Schwindel, Synkopen). Bei persistierendem, therapierefraktärem Vorhofflimmern ist die Frequenzkontrolle dagegen langfristig als therapeutisches Ziel anzusehen.

Coplen et al. (32, s. Kap. 4.6.7.2) hatten schon über einen Anstieg der Mortalitätsrate bei Patienten mit Vorhofflimmern und Chinidinthherapie berichtet. Flaker et al. (41) analysierten

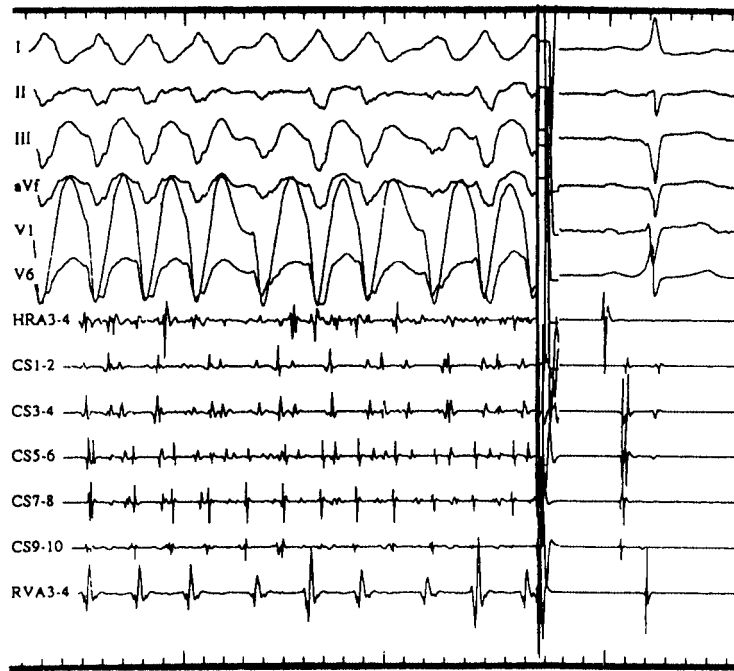
die Daten von 1330 Patienten der "Stroke Prevention in Atrial Fibrillation" - Studie und stellten einen signifikanten Anstieg der Mortalitätsrate unter medikamentöser antiarrhythmischer Therapie fest, insbesondere bei vorbestehender Herzinsuffizienz. Sie zogen die Schlußfolgerung, daß zumindest bei herzinsuffizienten Patienten der Nutzen einer antiarrhythmischen Therapie durch ihre potentiellen Risiken durchaus aufgewogen werden kann (Anstieg der kardialen Mortalitätsrate um das 4,7fache im Gesamtkollektiv).

## **4.7. Klinische Anwendung und Ausblick**

### **4.7.1. Interne Kardioversion im Rahmen elektrophysiologischer Untersuchungen**

Bei insgesamt 38 (18%) der behandelten Patienten wurde die interne Kardioversion im Verlauf elektrophysiologischer Untersuchungen durchgeführt. Anhaltendes Vorhofflimmern macht in vielen Fällen eine weitere Diagnostik der zu behandelnden Arrhythmie unmöglich. Gerade in jüngster Zeit hat die Komplexität und damit der zeitliche Aufwand elektrophysiologischer Untersuchungen durch die vermehrte Anwendung moderner dreidimensionaler Mapping-Verfahren zugenommen. Wiederholt induziertes Vorhofflimmern wird außerdem bei bestimmten Untersuchungstechniken (z.B. der bislang nur experimentell durchzuführenden Katheterablation von fokalem Vorhofflimmern, siehe hierzu auch Kap.: 4.6.3) als diagnostisches Mittel eingesetzt, um in Verbindung mit einer nachfolgenden Elektrokardioversion den Ursprungsort supraventrikulärer Extrasystolen zu bestimmen. Würden im Verlaufe einer mehrstündigen Untersuchung wiederholte Kardioversionen mit Energien um 200 J transthorakal durchgeführt, so bedeutete dies eine erhebliche zusätzliche Belastung für den zu behandelnden Patienten. Das beschriebene Kathetersystem kann problemlos für wiederholte interne Kardioversionen im Verlauf langwieriger elektrophysiologischer Untersuchungen verwendet werden.

Abbildung 4-3 zeigt die erfolgreich durchgeführte interne Kardioversion eines Patienten, welcher sich zur Ablation eines akzessorischen Leitungsbündels im Rahmen eines Präexzitationssyndroms vorstellte. In diesem Fall wurde während des Eingriffs Vorhofflimmern ausgelöst, welches durch antegrade Überleitung über ein Kent-Bündel eine hämodynamisch wirksame Tachykardie induzierte.



**Abbildung 4-3** Interne Kardioversion bei einem Patienten mit Präexzitationssyndrom und schneller antegrader Überleitung von mechanisch induziertem Vorhofflimmern. Im weiteren Verlauf konnte das akzessorische Leitungsbündel mittels Katheterablation erfolgreich blockiert werden. Zu sehen sind Ableitungen vom Oberflächen-EKG (I-III, aVF, V<sub>1</sub>, V<sub>6</sub>), aus dem hohen RA (HRA), dem CS und dem rechtsventrikulären Apex (RVA).

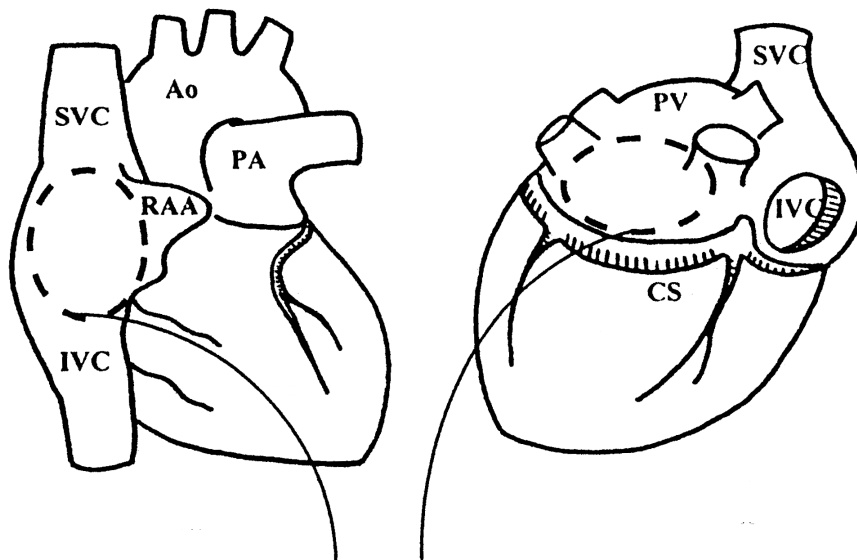
#### 4.7.2. Postoperative Kardioversion und intensivmedizinischer Einsatz

Das Risiko, nach einem kardiochirurgischen Eingriff Vorhofflimmern zu entwickeln, beträgt ca. 30% (76, 86). Tachykardes Vorhofflimmern kompliziert den postoperativen Krankheitsverlauf in vielen Fällen entscheidend und kann - abgesehen vom erhöhten Risiko thromboembolischer Komplikationen - durch eine hämodynamisch wirksame Beeinträchtigung des ohnehin kardial eingeschränkt leistungsfähigen Patienten bis zur kardialen Dekompensation führen. Die Anwendung der externen transthorakalen Kardioversion mittels aufgesetzter oder aufgeklebter Defibrillationselektroden und Energien zwischen 200 und 360 J ist bei postoperativen Patienten mit instabilen thorakalen Strukturen nach Thorakotomie nicht unproblematisch.

Wir kardiovertierten 27 Patienten nach Eingriffen am offenen Herzen mit gleich hoher Effektivität (89%) wie sie für die Mehrzahl der nicht postoperativ kardiovertierten Studienteilnehmer bestimmt wurde (90% Erfolgsrate). Die interne Kardioversion von akut aufgetretenem Vorhofflimmern mit einem Einschwenkkatheter, welcher zusätzlich die

Möglichkeit bietet, hämodynamische Messungen sowie eine adäquate Volumetherapie durchzuführen, muß als interessante und aussichtsreiche therapeutische Option für die Nachbetreuung kardiochirurgischer Patienten angesehen werden. Die relativ einfache Handhabung eines Einkathetersystems eröffnet neue Möglichkeiten insbesondere für die intensivmedizinische Anwendung. Die Durchführbarkeit einer rein druckkurvengesteuerten Platzierung des Katheters ohne fluoroskopische Kontrolle muß in weiterführenden klinischen Studien noch evaluiert werden.

Liebold et al. (86) implantierten epikardiale Kardioversionsdrähte (s. Abbildung 4-4) bei 100 konsekutiv behandelten Patienten. 23% der Patienten entwickelten postoperativ Vorhofflimmern, 20 wurden über die intraoperativ implantierten Drähte kardiovertiert. Die Erfolgsrate betrug 80%. bei einer mittleren Defibrillationsschwelle von  $5,2 \pm 3$  J. Acht Patienten erlitten ein Frührezidiv, so daß insgesamt 35 Vorhofflimmerepisoden mit einer Erfolgsrate von 88% terminiert werden konnten. 30% der Patienten benötigten eine medikamentöse Sedierung für die Prozedur. Komplikationen wurden nicht beobachtet.



**Abbildung 4-4** Schematische Darstellung in a.p. (links) und p.a. (rechts) Projektion der von Liebold et al. verwendeten epikardialen Kardioversionsdrähte (SVC = V. cava sup., IVC = V. cava inf., RAA = rechtes Herzohr, Ao = Aorta, PA = Pulmonalarterie, PV = Pulmonalvene, CS = Koronarvenensinus).

Ein ähnliches System ist Gegenstand einer tierexperimentellen Studie von Mehmanesh et al. (97), man experimentierte hier auch mit ventrikulären, epikardial implantierten Sonden. Nach der Implantation wurde bei Hunden über die liegenden Drähte Vorhofflimmern und

Kammerflimmern durch hochfrequente Stimulation induziert. Alle Episoden von Vorhofflimmern konnten bereits mit 0,4 J terminiert werden (Impedanz  $70 \pm 7 \Omega$ ). Die ventrikuläre Defibrillationsschwelle lag bei  $3,3 \pm 1,1$  J.

### **4.7.3. Ausblick**

Klinische Vergleichsstudien bezüglich der Effektivität eines epikardial implantierten Systems (s. Kap. 4.7.2) mit einem transvenösen Einschwemmkatheter zur postoperativen internen Kardioversion bei Patienten mit akut aufgetretenem Vorhofflimmern sind geplant. Mit einer modifizierten Version des beschriebenen Kathetersystems wird es zukünftig möglich sein, über die liegende Sonde eine Messung des Herzzeitvolumens (Thermodilution) durchzuführen. Weiterhin ist geplant, den Katheter für elektrophysiologische Mapping-Studien im Rahmen der Ablationstherapie fokalen Vorhofflimmerns mit zusätzlichen diagnostischen Elektroden an distalen Ende auszustatten, um Signale aus dem Bereich der Pulmonalvenen aufzuzeichnen und zu verwerten.



## 5. Zusammenfassung

Die Behandlung von Vorhofflimmern ist Thema vieler aktueller Untersuchungen der klinischen Elektrophysiologie. Durch neue diagnostische und therapeutische Verfahren wie hochauflösende Mappingverfahren und die Katheterablation sind erst seit kurzer Zeit auch kurative Ansätze in der Vorhofflimmertherapie möglich. Die Elektrokardioversion gilt als die Behandlung der Wahl zur schnellen und sicheren Terminierung von Vorhofflimmern. Die klinische Anwendbarkeit eines vor kurzem in die Therapie eingeführten Kathetersystems zur internen Kardioversion von Patienten mit akutem und chronischen Vorhofflimmern wurde in dieser Arbeit an 210 Patienten untersucht und beurteilt. Die Untersuchungen fanden in einem Zeitraum von 31 Monaten statt. Die Studiendaten wurden sowohl retrospektiv (145 Patienten) als auch prospektiv (65 Patienten) erhoben.

Das beschriebene System besteht aus einem externen Defibrillator und einem Kardioversions-Einschwemmkatheter. Der Katheter wurde für die niedrigenergetische interne Kardioversion von Vorhofflimmern entwickelt, wobei das System mit dem distalen Ende (Einschwemmballon) in der linken Pulmonalarterie positioniert werden muß. Das elektrische Feld des Kardioversionsimpulses (0,5 bis maximal 15 J) wirkt zwischen der Pulmonalarterie und der freien Wand des rechten Atriums auf das Vorhofmyokard. Im Rahmen dieser Studie wurden 145 Patienten unter Anwendung dieser Technik kardiovertiert (Gruppe I). Bei 65 Patienten (31%, Gruppe II) wurde die Katheterspitze mit dem Blutfluß in die rechte (54%) oder die linke Pulmonalarterie (46%) eingeschwemmt und die Erfolgsrate sowie die Kardioversionsschwelle und andere Parameter verglichen. Der Katheter bietet als mehrlumiges System auch die Möglichkeit zur Durchführung hämodynamischer Messungen. Über den liegenden Katheter kann außerdem eine zentrale Volumetherapie bzw. die Applikation von Medikamenten erfolgen. Für den Fall einer temporären Bradyarrhythmie nach Kardioversion kann über eine atriale und eine ventrikuläre integrierte Schrittmacherelektrode eine Notfallstimulation vom rechten Vorhof oder der rechten Herzkammer aus erfolgen.

Ein primärer Kardioversionserfolg konnte bei 90% aller Patienten erzielt werden. Die mittlere Kardioversionsschwelle lag bei  $6,7 \pm 4,0$  Joule. Im Rechts-Links-Vergleich wurden Primärerfolgsraten von 93% (linke Pulmonalarterie) bzw. 86% (rechte Pulmonalarterie) erreicht. Der Kardioversionserfolg postoperativ kardiovertierter Patienten (n=27, Erfolgsrate 89%) unterschied sich nicht vom Rest des Kollektivs (n=189, Erfolgsrate 90%). Im

Langzeitverlauf hatten nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 533 Tagen 62% aller Patienten ein Rezidiv von Vorhofflimmern erfahren. Die mittlere Kardioversionsschwelle in der rechten Pulmonalarterie lag signifikant höher (10,2 J) als bei linksseitiger Katheterlage. Auch die Defibrillationsimpedanz unterschied sich zwischen beiden Katheterpositionen signifikant: In der rechten Pulmoalarterie lag der gemessene Mittelwert bei 49  $\Omega$  und damit im Mittel um 4  $\Omega$  niedriger als links (53  $\Omega$ ). Patienten, die innerhalb einer Woche vor Kardioversion Vorhofflimmern entwickelt hatten, waren mit signifikant niedrigeren Energien kardiovertierbar (5,6 versus 7,2 J) als Patienten mit einer Vorhofflimmerdauer von mehr als 7 Tagen. Durch die Einschwemmtechnik konnten die Fluoroskopiezeiten signifikant um über 40% gesenkt werden.

Die vorliegende Arbeit belegt, daß mit der internen, niedrigenergetischen Elektrokardioversion ein effektives, sicheres und relativ einfach durchzuführendes Verfahren zur Akutbehandlung von Patienten mit neu aufgetretenem oder chronisch rezidivierendem Vorhofflimmern zur Verfügung steht. Die Ergebnisse von Schmieder et al. (132) zeigen, daß die klinische Anwendbarkeit des Systems durch eine Variation der Katheterlage nicht beeinflußt wird. Als Alternative zur externen Kardioversion ist das Verfahren auch als invasiver Eingriff das Mittel der ersten Wahl, wenn entweder bereits frustrane externe Kardioversionsversuche unternommen wurden oder aus anderen Gründen auf eine transthorakale Kardioversion verzichtet werden muß. Bei kardiochirurgischen Patienten ist Vorhofflimmern im postoperativen Verlauf eine häufige Arrhythmie. Seit einiger Zeit werden temporär epikardial implantierte Systeme für die Akutterminierung postoperativ auftretender Arrhythmien eingesetzt. Ein transvenös einsetzbares Kathetersystem könnte als Alternative epikardialer Kardioversionsdrähte eine Rolle spielen. Zusammen mit der Möglichkeit der Vorhofkardioversion sind zusätzliche diagnostische und therapeutische Einsatzmöglichkeiten (z.B. Infusionstherapie und hämodynamisches Monitoring) im Rahmen der postoperativen intensivmedizinischen Nachbetreuung denkbar. Die interne Kardioversion induzierten Vorhofflimmerns ist auch im Rahmen elektrophysiologischer Untersuchungen möglich. In der aktuellen Vorhofflimmertherapie kann das verwendete System somit nicht nur zur Akutbehandlung der Arrhythmie selbst, sondern auch als diagnostisches Hilfsmittel während der Durchführung zeitintensiver Mapping-Verfahren eingesetzt werden. Weiterführende klinische Studien zur Anwendung des Kathetersystems außerhalb des elektrophysiologischen Herzkatheterlabors sind momentan noch nicht verfügbar.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Alessi, R., Nusynowitz, M., Abildskov, J.A.  
Nonuniform distribution of vagal effect on the atrial refractory period.  
Am. J. Physiol. 194 (1958) 406-410
2. Alferness, C., Ayers, G.M., Cooper, R.A., Ideker, R.E.  
Lead systems for atrial defibrillation.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 17 (1994) 1043-
3. Allessie, M.A.  
Atrial electrophysiologic remodeling: another vicious circle?  
J. Cardiovasc. Electrophysiol. 12 (1998) 1378-1393
4. Allessie, M.A., Konings, K., Kirchhof, C.H., Wijffels, M.  
Electrophysiologic Mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation.  
Am. J. Cardiol. 77 (1996) 10A-23A
5. Allessie, M.A., Lammers, W.J.E.P., Bonke, F.I.M., Hollen J.  
Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation.  
In: „Cardiac Arrhythmias“,  
Zipes, D.P., Jalife, J. (Ed.), Grune & Stratton, New York 1985, 265-276
6. Alpert, J.S., Petersen, P., Godtfredsen, J.  
Atrial fibrillation: natural history, complications, and management.  
Annu. Rev. Med. 39 (1988) 41-52
7. Alt, E., Ammer, R. Lehmann, G., Schmitt, C., Pasquantonio, J., Schömig, A.  
Efficacy of a new balloon catheter for internal cardioversion of chronic atrial  
fibrillation without anaesthesia.  
Heart 79 (1998) 128-132

8. Alt, E., Ammer, R., Schmitt, C., Evans, F., Lehmann, G., Pasquantonio, J., Schömig, A.  
A comparison of treatment of atrial fibrillation with low-energy intracardiac cardioversion and conventional external cardioversion.  
Eur. Heart J. 18 (1997) 1796-1804
9. Alt, E., Schmitt, C., Ammer, R., Coenen, M., Fotuhi, P., Karch, M., Blasini, R.  
Initial experience with intracardiac atrial defibrillation in patients with chronic atrial fibrillation.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 17 (1994) 1067-1078
10. Alt, E., Schmitt, C., Ammer, R., Plewan, A., Evans, F., Pasquantonio, J., Ideker, T., Lehmann, G., Putter, K., Schömig, A.  
Effect of electrode position on outcome of low-energy intracardiac cardioversion of atrial fibrillation.  
Am. J. Cardiol. 79 (1997) 621-625
11. Ammer, R., Alt, E., Ayers, G., Lehmann, G., Schmitt, C., Pasquantonio, J., Putter, K., Schmidt, M., Schömig, A.  
Pain threshold for low energy intracardiac cardioversion of atrial fibrillation with low or no sedation.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 20 (1997) 230-236
12. Ammer, R., Lehmann, G., Plewan, A., Puetter, K., Alt, R.  
Marked reduction in atrial defibrillation thresholds with repeated internal cardioversion.  
J. Am. Coll. Cardiol. 34 (1999) 1569-1576
13. Anderson, J.L., Gilbert, E.M., Alpert, B.L., Henthorn, R.W., Waldo, A.L., Bhandari, A.K., Hawkinson, R.W., Pritchett, E.L.  
Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy. A multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. Flecainide

Supraventricular Tachycardia Study Group.

Circulation 80 (1989) 1557-1570

14. Antman, E.M., Beamer, A.D., Cantillon, C., McGowan, N., Friedman, P.L.  
Therapy of refractory symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter: a staged care approach with new antiarrhythmic drugs.  
J. Am. Coll. Cardiol. 15 (1990) 698-707
15. Aronow, W.S., Gutstein, H., Hsieh, F.Y.  
Risk factors for thromboembolic stroke in elderly patients with chronic atrial fibrillation.  
Am. J. Cardiol. 63 (1989) 366-367
16. Atkins, D.L., Kerber, R.E.  
Pediatric defibrillation: current flow is improved by using "adult" electrode paddles.  
Pediatrics 94 (1994) 90-93
17. Ayers, G.M., Alferness, C.A., Ilina, M., Wagner, D.O., Sirokman, W.A., Adams, J.M., Griffin, J.C.  
Ventricular proarrhythmic effects of ventricular cycle length and shock strength in a sheep model of transvenous atrial defibrillation.  
Circulation 89 (1994) 413-422
18. Baker, B.M., Botteron, G.W., Smith, J.M.  
Low-energy internal cardioversion for atrial fibrillation resistant to external cardioversion.  
J. Cardiovasc. Electrophysiol. 6 (1995) 44-47
19. Barold, H.S., Shander, G., Tomassoni, G., Simons, G.R., Wharton, J.M.  
Effect of increased parasympathetic and sympathetic tone on internal atrial defibrillation thresholds in humans.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 22 (1999) 238-242

20. Barold, H.S., Wharton, J.M.  
Ventricular fibrillation resulting from synchronized internal atrial defibrillation in a patient with ventricular preexcitation.  
J. Cardiovasc. Electrophysiol. 4 (1997) 436-440
21. Benjamin, E.J., D'Agostino, R.B., Belanger, A.J., Wolf, P.A., Levy, D.  
Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study.  
Circulation 92 (1995) 835-841
22. Bianconi, L., Castro, A., Dinelli, M., Alboni, P., Pappalardo, A., Richiardi, E., Santini, M.  
Comparison of intravenously administered dofetilide versus amiodarone in the acute termination of atrial fibrillation and flutter. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study.  
Eur. Heart J. 21 (2000) 1265-1273
23. Blommaert, D., Gonzalez, M., Mucumbitsi, J., Gurne, O., Evrard, P., Buche, M., Louagie, Y., Eucher, P., Jamart, J., Installe, E., De Roy, L.  
Effective prevention of atrial fibrillation by continuous atrial overdrive pacing after coronary artery bypass surgery.  
J. Am. Coll. Cardiol. 6 (2000) 1411-1415
24. Boriani, G., Biffi, M., Bronzetti, G., Ayers, GM., Zannoli, R., Branzi, A., Capucci, A., Magnani, B.  
Efficacy and tolerability in fully conscious patients of transvenous low-energy internal atrial cardioversion for atrial fibrillation.  
Am. J. Cardiol. 81 (1998) 241-244
25. Boriani, G., Biffi, M., Pergolini, F., Zannoli, R., Branzi, A., Magnani, B.  
Low energy internal atrial cardioversion in atrial fibrillation lasting more than a year.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 22 (1999) 243-246

26. Chun, S.H., Sarger, P.T., Stevenson, W.G., Nademanee, K., Middlekauff, H.R., Singh, B.N.  
Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter.  
*Am. J. Cardiol.* 76 (1995) 47-50
27. Cooper, R.A., Alferness, C.A., Smith, W.M., Ideker, R.E.  
Internal cardioversion of atrial fibrillation in sheep.  
*Circulation* 87 (1993) 1673-1686
28. Cooper, R.A., Johnson, E.E., Kanter, R.J., Merrill, J.J., Sorentino, R.A., Wharton, J.M.  
Internal cardioversion in two patients with atrial fibrillation refractory to external cardioversion.  
*Pacing Clin. Electrophysiol.* 19 (1996) 872-875
29. Cooper, R.A., Johnson, E.E., Wharton, J.M.  
Internal atrial defibrillation in humans. Improved efficacy of biphasic waveforms and the importance of phase duration.  
*Circulation* 95 (1997) 1487-1496
30. Cooper, R.A., Plumb, V.J., Epstein, A.E., Kay, G.N., Ideker, R.E.  
Marked reduction in internal atrial defibrillation thresholds with dual-current pathways and sequential shocks in humans.  
*Circulation* 97 (1998) 2527-2535
31. Cooper, R.A., Smith, W.M., Ideker, R.E.  
Internal cardioversion of atrial fibrillation: marked reduction in defibrillation threshold with dual current pathways.  
*Circulation* 96 (1997) 2693-2700

32. Coplen, S.E., Antman, E.M., Berlin, J.A., Hewitt, P., Chalmers, T.C.  
Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials.  
Circulation 82 (1990) 1106-1116
33. Crijns, H.J., Van Gelder, I.C., Van Gilst, W.H., Hillege, H., Gosselink, A.M., Lie, K.I.  
Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter.  
Am. J. Cardiol. 68 (1991) 335-341
34. Cybulski, J., Kulakowski, P., Makowska, E., Czepiel, A., Sikora-Frac, M., Ceremuzynski, L.  
Intravenous amiodarone is safe and seems to be effective in termination of paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias.  
Clin. Cardiol. 19 (1996) 563-566
35. Das, G., Eaton, J.  
Pacemaker malfunction following transthoracic countershock.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 4 (1981) 4874-4890
36. Das, G., Staffanson, D.B.  
Selective dysfunction of ventricular electrode-endocardial junction following DC cardioversion in a patient with dual chamber pacemaker.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 20 (1997) 364-365
37. Diker, E., Aydogdu, S., Ozdemir, M., Kural, T., Polat, K., Cehreli, S., Erdogan, A., Goksel, S.  
Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease.  
Am. J. Cardiol. 77 (1996) 96-98
38. Dunbar, D.N., Tobler, H.G., Fetter, J., Gornick, C.C., Benson, D.W. Jr., Benditt, D.G.  
Intracavitary electrode catheter cardioversion of atrial tachyarrhythmias in the dog.  
J. Am. Coll. Cardiol. 7 (1986) 1015-1027



39. Ewy, G.A.  
The optimal technique for electrical cardioversion of atrial fibrillation.  
Clin. Cardiol. 17 (1994) 79-84
40. Feld, G.K.  
Atrial fibrillation. Is there a safe and highly effective pharmacological treatment?  
Circulation 82 (1990) 2248-2250
41. Flaker, G., Blackshear, J., McBride, R., Kronmal, R., Halperin, J., Hart, R.  
Antiarrhythmic Drug Therapy and Cardiac Mortality in Atrial Fibrillation.  
J. Am. Coll. Cardiol. 20 (1992) 527-532
42. Fotuhi, P.C., Cooper, R.A.S., Sreenan, C.M., Rollins, D.L., Smith, W.M., Ideker, R.E.  
Can early timed internal atrial defibrillation shocks reduce the atrial defibrillation threshold?  
Pacing Clin. Electrophysiol. 22 (1999) 1179-1185
43. Fromer, M.  
Indications and Limitations Of Class I Drugs in Atrial Fibrillation.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 17 (1994) 1016-1018
44. Furberg, C.D., Psaty, B.M., Manolio, T.A., Gardin, J.M., Smith, V.E., Rautaharju, P.M.  
Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study).  
Am. J. Cardiol. 74 (1994) 236-241
45. Gallagher, J.J., Svenson, R.H., Kasell, J.H., German, L.D., Brady, G.H., Broughton, A., Critelli, G.  
Catheter technique for closed-chest-ablation of the atrioventricular conduction system.  
N. Engl. J. Med. 306 (1982) 194-200
46. Galve, E., Rius, T., Ballester, R., Artaza, M.A., Arnau, J.M., Garcia-Dorado, D., Soler-Soler, J.

- Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study.  
J. Am. Coll. Cardiol. 27 (1996) 1079-1082
47. Gersh, B.  
Antithrombotic Therapy in Nonrheumatic/Nonvalvular Atrial Fibrillation.  
J. Cardiovasc. Electrophysiol. 10 (1999) 4614-4671
48. Gray, R.A., Jalife, J.  
Effects of Atrial Defibrillation Shocks on the ventricles in isolated sheep hearts  
Circulation 97 (1998) 1613-1622
49. Greenberg, M.D., Katz, N.M., Iuliano, S., Tempesta, B.J., Solomon, A.J.  
Atrial pacing for the prevention of atrial fibrillation after cardiovascular surgery.  
J. Am. Coll. Cardiol. 6 (2000) 1416-1422
50. Grönefeld, G., Bender, B., Li, Y.G., Hohnloser, S.H.  
Pharmacological therapy of atrial fibrillation  
Thorac. Cardiovasc. Surg. 47 (1999) 334-338
51. Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Metayer, P.  
Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins.  
N. Engl. J. Med. 339 (1998) 659-666
52. Heisel, A., Jung, J., Fries, R., Schieffer, H., Ozbek, C.  
Atrial defibrillation: can modifications in current implantable cardioverter-defibrillators achieve this?  
Am. J. Cardiol. 78 (1996) 119-127

53. Heisel, A., Jung, J., Fries, R., Stopp, M., Sen, S., Schieffer, H., Ozbek, C.  
Low energy transvenous cardioversion of short duration atrial tachyarrhythmias in humans using a single lead system.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 20 (1997) 65-71
54. Heisel, A., Jung, J., Rippl, E., Fries, R., Stopp, M., Frohlig, G., Schieffer, H., Ozbek, C.  
Initial clinical experiences with low energy internal cardioversion of chronic atrial fibrillation after unsuccessful external cardioversion.  
Z Kardiol 85 (1996) 943-948
55. Hindricks, G., Mohr, F.W., Autschbach, R., Kottkamp, H.  
Antiarrhythmic surgery for treatment of atrial fibrillation - new concepts.  
Thorac. Cardiovasc. Surg. 47 (1999) 365-369
56. Hohnloser, S.  
Indications and Limitations Of Class II and III Antiarrhythmic Drugs in Atrial Fibrillation.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 17 (1994) 1019-1025
57. Horowitz, L.N., Spielman, S.R., Greenspan, A.M., Mintz, G.S., Morganroth, J., Brown, R., Brady, P.M., Kay, H.R.  
Use of amiodarone in the treatment of persistent and paroxysmal atrial fibrillation resistant to quinidine therapy.  
J. Am. Coll. Cardiol. 6 (1985) 1402-1407
58. Iskos, D., Lurie, K.G., Adler, S.W., Shultz, J.J., Coffeen, P.R., Mulligan, K.A., Benditt, D.G.  
Effect of parenteral d-sotalol on transvenous atrial defibrillation threshold in a canine model of atrial fibrillation.  
Am Heart J 132 (1996) 116-119

59. Johnson, W., Yarger, M.D., Warton, J.M.  
Monophasic and biphasic waveforms for low-energy internal cardioversion of atrial fibrillation in humans.  
Circulation I-592 (1993) (Abstract)
60. Jung, W., Lüderitz, B.  
Atrial defibrillator.  
Herz 23 (1998) 251-259
61. Jung, W., Lüderitz, B.  
Electrotherapy of supraventricular tachyarrhythmias. External versus internal defibrillation.  
Internist Berl. 39 (1998) 46-51
62. Jung, W., Lüderitz, B.  
Implantable atrial defibrillator: quo vadis?  
Pacing Clin. Electrophysiol. 20 (1997) 2141-2145
63. Juul-Möller, S., Edvardsson, N., Rehnqvist Ahlberg, N.  
Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation.  
Circulation 82 (1990) 1932-1939
64. Kalman, J.M., Power, J.M., Chen, J.M., Farish, S.J., Tonkin, A.M.  
Importance of electrode design, lead configuration and impedance for successful low energy transcatheter atrial defibrillation in dogs.  
J. Am. Coll. Cardiol. 22 (1993) 1199-1206
65. Kannel, W.B., Abbott, R.D., Savage, D.D., McNamara, P.M.  
Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study.  
N. Engl. J. Med. 306 (1982) 1018-1022

66. Keelan, E., Krum, D., Hare, J., Mughal, K., Li, H., Akthar, M., Jazayeri, M.  
Safety of Atrial Defibrillation Shocks Synchronized to Narrow and Wide QRS  
Complexes During Atrial Pacing Protocols Simulating Atrial Fibrillation in Dogs.  
*Circulation* 96 (1997) 2022-2030
67. Kerber, R.E., Grayzel, J., Hoyt, R., Marcus, M., Kennedy, J.  
Transthoracic resistance in human defibrillation. Influence of body weight, chest size,  
serial shocks, paddle size and paddle contact pressure.  
*Circulation* 63 (1981) 676-682
68. Kerr, C.R.  
Atrial fibrillation: the next frontier.  
*Pacing Clin. Electrophysiol.* 17 (1994) 1203-1207
69. Knaut, M., Spitzer, S.G., Karolyi, L., Ebert, H.H., Richter, P., Tugtekin, S.M.,  
Schüler, S.  
Intraoperative Microwave ablation for curative treatment of atrial fibrillation in open  
heart surgery - The MICRO-STAF and MICRO-PASS pilot trial.  
*Thorac. Cardiovasc. Surg.* 47 (1999) 379-384
70. Kochiadakis, G., Igoumenidis, N.E., Parthenakis, F.I., Chlourverakis, G.I.,  
Vardas, P.E.  
Amiodarone Versus Propafenone for Conversion of Chronic Atrial Fibrillation:  
Results of a Randomized, Controlled Study.  
*J. Am. Coll. Cardiol.* 33 (1999) 966-971
71. Konings, K.T., Kirchhof, C.J., Smeets, J.R., Wellens, H.J., Penn, O.C., Allessie, M.A.  
High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans.  
*Circulation* 89 (1994) 1665-1680
72. Kosakai, Y., Kawaguchi, A.T., Isobe, F., Sasako, Y., Nakano, K., Eishi, K., Kito, Y.,  
Kawashima, Y.  
Modified maze procedure for patients with atrial fibrillation undergoing simultaneous

open heart surgery.

Circulation 92 (1995) 359-364

73. Krum, D., Hare, J., Mughal, K., Jazayeri, M., Deshpande, S., Dhala, A., Blanck, Z., Akhtar, M., Sra, J.  
Optimization of Shocking Lead Configuration for Transvenous Atrial Defibrillation.  
J. Cardiovasc. Electrophysiol. 9 (1998) 998-1003
74. Kumagai, K., Yamanouchi, Y., Hiroki, T., Arakawa, K.  
Effects of transcatheter cardioversion on chronic lone atrial fibrillation.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 14 (1991) 1571-1575
75. Kumagai, K., Yamanouchi, Y., Tashiro, N., Hiroki, T., Arakawa, K.  
Low energy synchronous transcatheter cardioversion of atrial flutter/fibrillation in the dog.  
J. Am. Coll. Cardiol. 16 (1990) 497-501
76. Kurz, D., Naegeli, B., Kunz, M., Genoni, M., Niederhäuser, U., Bertel, O.  
Epicardial, Biatrial Synchronous Pacing for Prevention of Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 22 (1999) 721-726
77. Larlet, J.M., Mansourati, J., Verdun, F., Guillo, P., Maheu, B., Blanc, J.J.  
Internal atrial defibrillation after failure of attempted pharmacological and electrical cardioversion. Mid- and long-term outcome.  
Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 90 (1997) 1271-1275
78. Lau, C.P., Lok, N.S.  
A comparison of transvenous atrial defibrillation of acute and chronic atrial fibrillation and the effect of intravenous sotalol on human atrial defibrillation threshold.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 20 (1997) 2442-2452

79. Leitch, J.W., Klein, G., Yee, R., Guiraudon, G.  
Sinus node-atrioventricular node isolation: long-term results with the "corridor"  
operation for atrial fibrillation.  
J. Am. Coll. Cardiol. 70 (1991) 970-975
80. Lenz, T.L., Hilleman, D.E.  
Dofetilide, a new class III antiarrhythmic agent.  
Pharmacotherapy 20 (2000) 776-786
81. Lesh, M.D., Diederich, C., Guerra, P.G., Goseki, Y., Sparks, P.B.  
An anatomic approach to prevention of atrial fibrillation: Pulmonary vein Isolation  
with through-the-ballon ultrasound ablation.  
Thorac. Cardiovasc. Surg. 47 (1999) 347-351
82. Levy, S., Camm, J.  
An implantable atrial defibrillator. An impossible dream?  
Circulation 87 (1993) 1769-1771
83. Levy, S., Lacombe, P., Cointe, R., Bru, P.  
High energy transcatheter cardioversion of chronic atrial fibrillation.  
J. Am. Coll. Cardiol. 12 (1988) 514-518
84. Levy, S., Lauribe, P., Dolla, E., Kou, W., Kadish, A., Calkins, H., Pagannelli, F.,  
Moyal, C., Bremondy, M., Schork, A.  
A randomized comparison of external and internal cardioversion of chronic atrial  
fibrillation.  
Circulation 86 (1992) 1415-1420

85. Levy, S., Ricard, P., Lau, C.P., Lok, N.S., Camm, A.J., Murgatroyd, F.D., Jordaens, L.J., Kappenberger, L.J., Brugada, P., Ripley, K.L.  
Multicenter low energy transvenous atrial defibrillation (XAD) trial results in different subsets of atrial fibrillation.  
J. Am. Coll. Cardiol. 79 (1997) 615-620
86. Liebold, A., Wahba, A., Birnbaum, D.E.  
Low-energy cardioversion with epicardial wire electrodes: new treatment of atrial fibrillation after open heart surgery.  
Circulation 98 (1998) 883-886
87. Lok, N.S., Lau, C.P., Ho, D.S., Tang, Y.W.  
Hemodynamic effects and clinical determinants of defibrillation threshold for transvenous atrial defibrillation using biatrial biphasic shocks in patients with chronic atrial fibrillation.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 20 (1997) 899-908
88. Lok, N.S., Lau, C.P., Tse, H.F., Ayers, G.M.  
Clinical shock tolerability and effect of different right atrial electrode locations on efficacy of low energy human transvenous atrial defibrillation using an implantable lead system.  
J. Am. Coll. Cardiol. 30 (1997) 1324-1330
89. Lokshyn, S., Mewis, C., Kuhlkamp, V.  
Atrial fibrillation in coronary artery disease.  
Intern. J. Cardiol. 72 (2000) 133-136
90. Lown, B., Perlroth, M., Kaidbey, S., Abe, T., Harken, D.  
„Cardioversion“ of Atrial Fibrillation. A Report on the Treatment of 65 Episodes in 50 Patients.  
N. Engl. J. Med. 269 (1963) 325-331



91. Mathew, T.P., Moore, A., McIntyre, M., Harbinson, M.T., Campbell, N.P.S., Adgey, A.A.J., Dalzell, G.W.N.  
Randomised comparison of electrode positions for cardioversion of atrial fibrillation.  
*Heart* 81 (1999) 576-579
92. Mattioli, A.V., Castelli, A., Bastia, E., Mattioli, G.  
Atrial ejection force in patients with atrial fibrillation: comparison between DC shock and pharmacological cardioversion.  
*Pacing Clin. Electrophysiol.* 22 (1999) 33-38
93. McClellan, K.J., Markham, A.  
Dofetilide: a review of its use in atrial fibrillation and atrial flutter.  
*Drugs* 58 (1999) 1043-1059
94. McKeown, P.P., Croal, S., Allen, J.D., Anderson, J., Adgey, A.A.  
Transesophageal cardioversion.  
*Am. Heart J.* 125 (1993) 396-404
95. McNally, E.M., Meyer, E.C., Langendorf, R.  
Elective countershock in unanesthetized patients with use of an esophageal electrode.  
*Circulation* 33 (1966) 124-127
96. Mehdirad, A.A., Clem, K.L., Love, C.J., Nelson, S.D., Schaal, S.F.  
Improved clinical efficacy of external cardioversion by fluoroscopic electrode positioning and comparison to internal cardioversion in patients with atrial fibrillation.  
*Pacing Clin. Electrophysiol.* 22 (1999) 233-237
97. Mehmanesh, H., Bauernschmitt, R., Lange, R., Hagl, S.  
Adjustable atrial and ventricular temporary electrode for low-energy termination of tachyarrhythmias early after cardiac surgery.  
*Pacing Clin. Electrophysiol.* 22 (1999) 1802-1807

98. Meinertz, T., Willems, S., Weiss, C.  
Supraventricular tachyarrhythmias. Cardiac, extra-cardiac and arrhythmogenic side effects of anti-arrhythmia drugs.  
Internist Berl. 39 (1998) 33-37
99. Melo, J., Adrago, P.R., Neves, J., Ferreira, M., Rebocho, M., Teles, R., Morgado, F.  
Electrsurgical treatment of atrial fibrillation with a new intraoperative radiofrequency ablation catheter.  
Thorac. Cardiovasc. Surg. 47 (1999) 370-372
100. Middlekauff, H.R., Stevenson, W.G., Stevenson, L.W.  
Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients.  
Circulation 84 (1991) 40-48
101. Mirowski, M., Mower, M.M., Langer, A.A.  
Low energy catheter cardioversion of atrial tachyarrhythmias.  
Clin. Res. 18 (1974) 890A (Abstract)
102. Mittal, S., Ayati, A., Stein, K.M.  
Comparison of a novel rectilinear biphasic waveform with a damped sine wave monophasic waveform for transthoracic ventricular defibrillation.  
J. Am. Coll. Cardiol. 34 (1999) 1595-1601
103. Mittal, S., Ayati, A., Stein, K.M.  
Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation. Comparison of Rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks.  
Circulation 101 (2000) 1282-127
104. Moe, G.K.  
On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation.  
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 140 (1962) 183-198

105. Morris, J., Peter, R., McIntosh, H.  
Electrical Conversion of Atrial Fibrillation. Immediate and Long-term Results and Selection of Patients.  
Ann. Intern. Med. 65 (1965) 216-231
106. Murgatroyd, F.D., Slade, A.K., Sopher, S.M., Rowland, E., Ward, D.E., Camm, A.J.  
Efficacy and tolerability of transvenous low energy cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation in humans.  
J. Am. Coll. Cardiol. 25 (1995) 1347-1353
107. Nathan, A.W., Bexton, R.S., Spurrell, R.A., Camm, A.J.  
Internal transvenous low energy cardioversion for the treatment of cardiac arrhythmias.  
Br. Heart J. 52 (1984) 377-384
108. Navazio, A., Chesi, G., Montanari, P., Marani, L.  
Effect of chemical vs. electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation on left atrial appendage function.  
J. Am. Coll. Cardiol. 31 (1998) 371A (Abstract)
109. Neri, R., Palermo, P., Cesario, A.S., Baragli, D., Amici, E., Gambelli, G.  
Internal Cardioversion of chronic atrial fibrillation in patients.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 20 (1997) 2237-2242
110. Norgaard, B.L., Wachtell, K., Christensen, P.D., Madsen, B., Johansen, J.B., Christiansen, E.H., Graff, O., Simonsen, E.H.  
Efficacy and safety of intravenously administered dofetilide in acute termination of atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. Danish Dofetilide in Atrial Fibrillation and Flutter Study Group.  
Am. Heart J. 137 (1999) 1062-1069

111. Omran, H., Jung, W., Lüderitz, B.  
Risk of thromboembolism after acute cardioversion of atrial fibrillation.  
Lancet 17 (1998) 1280
112. Omran, H., Jung, W., Rabahieh, R., Schimpf, R., Wolpert, C., Hagendorff, A., Fehske, W., Lüderitz, B.  
Left atrial chamber and appendage function after internal atrial defibrillation: a prospective and serial transesophageal echocardiographic study.  
J. Am. Coll. Cardiol. 29 (1997) 131-138
113. Onundarson, P.T., Thorgeirsson, G., Jonmundsson, E., Sigfusson, N., Hardarson, T.  
Chronic atrial fibrillation - epidemiologic features and 14 year follow-up: a case control study.  
Eur. Heart J. 8 (1987) 521-527
114. Oral, H., Brinkman, K., Pelosi, F., Flemming, M., Tse, H., Kim, M.H., Michaud, G.F., Knight, B.P., Goyal, R., Strickberger, A., Morady, F.  
Effect of Electrode Polarity on the Energy Requirement for Transthoracic Atrial Defibrillation.  
Am. J. Cardiol. 84 (1999) 228-230
115. Oral, H., Souza, J.J., Michaud, G.F., Knight, B.P., Goyal, R., Strickberger, S.A., Morady, F.  
Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment.  
N. Engl. J. Med. 340 (1999) 1849-1854
116. Osswald, S., Trouton, T.G., Roelke, M., O'Nunain, S.S., Fallon, J.T., Holden, H.B., Ruskin, J.N., Garan, H.  
Transvenous single lead atrial defibrillation: efficacy and risk of ventricular fibrillation in an ischemic canine model.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 21 (1998) 580-585

117. Palac, R.T.  
Delayed pulse generator malfunction after DC countershock.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 4 (1981) 163-167
118. Perings, C., Hennersdorf, M., Vester, E.G., Weirich, J., Strauer, B.E.  
Pathophysiology, epidemiology and complications of atrial fibrillation.  
Internist Berl. 39 (1998) 2-11
119. Petersen, P.  
Thromboembolic complications in atrial fibrillation.  
Stroke 21 (1990) 4-13
120. Petersen, P., Godtfredsen, S.  
Emboic complications in paroxysmal atrial fibrillation.  
Stroke 17 (1986) 622-626
121. Plewan, A., Valina, C., Herrmann, R., Alt, E.  
Initial experience with a new balloon-guided single lead catheter for internal cardioversion of atrial fibrillation and dual chamber pacing.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 22 (1999) 228-232
122. Powell, A.C., Garan, H., McGovern, B.A., Fallon, J.T., Krishnan, S.C., Ruskin, J.N.  
Low energy conversion of atrial fibrillation in the sheep.  
J. Am. Coll. Cardiol. 20 (1992) 707-711
123. Prakash, A., Saksena, S., Mathew, P., Krol, R.B.  
Internal atrial defibrillation: Effect of Sinus and Atrioventricular Nodal Function and Implanted Cardiac Pacemakers.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 21 (1997) 2434-2441

124. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators.  
N. Engl. J. Med.. 321 (1989) 406-412.
125. Raymond, R.J., Lee, A.J., Messineo, F.C., Manning, W.J., Silverman, T.  
Cardiac performance early after cardioversion from atrial fibrillation.  
Am. Heart J. 136 (1998) 435-442
126. Reimold, S.C., Cantillon, C.O., Friedman, P.L., Antman, E.M.  
Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation.  
Am. J. Cardiol. 71 (1993) 558-563
127. Roy, D., Talajic, M., Dorian, P., Connolly, S., Eisenberg, M.J., Green, M., Kus, T., Lambert, J., Dubuc, M., Gagne, P., Nattel, S., Thibault, B.  
Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators.  
N. Engl. J. Med. 342 (2000) 913-920
128. Sagrista-Sauleda, J., Permanyer-Miralda, G., Soler-Soler, J.  
Electrical cardioversion after amiodarone administration.  
Am. Heart J. 123 (1992) 1536-1542
129. Saksena, S., Prakash, A., Mangeon, L., Varanasi, S., Kolettis, T., Mathew, P., De-Groot, P., Mehra, R., Krol, R.B.  
Clinical efficacy and safety of atrial defibrillation using biphasic shocks and current nonthoracotomy endocardial lead configurations.  
Am. J. Cardiol. 76 (1995) 913-921

130. Santini, M., Pandozi, C., Altamura, G., Toscano, S., Castro, A., Villani, M., Ammirati, F., Gentilucci, G., Scianaro, M.C., Magris, B.  
The efficacy of high- and low-energy intracavitary cardioversion in chronic atrial fibrillation refractory to transthoracic cardioversion.  
G. Ital. Cardiol. 28 (1998) 788-796
131. Scheinman, M.M., Morady, F., Hess, D.S., Gonzalez, R.  
Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias.  
JAMA 248 (1982) 851-855
132. Schmieder, S., Schneider, M.A.E., Karch, M., Schmitt, C.  
Internal low energy cardioversion of atrial fibrillation using a single lead system: comparison of a left- and right pulmonary artery catheter approach.  
Pacing Clin. Electrophysiol. vorauss. 2001
133. Schmitt, C., Alt, E., Plewan, A., Ammer, R., Leibig, M., Karch, M., Schömig, A.  
Low energy intracardiac cardioversion after failed conventional external cardioversion of atrial fibrillation.  
J. Am. Coll. Cardiol. 28 (1996) 994-999
134. Schneider, M.A.E., Weyerbrock, S., Herrman, R., Zrenner, B., Plewan, A., Alt, E., Schömig, A., Schmitt, C.  
Internal cardioversion of atrial fibrillation with a single lead configuration in a patient with massive diaphragmatic herniation.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 21 (1998) 2149-2151
135. Schuchert, A., Meinertz, T.  
Pacemaker therapy in patients with atrial fibrillation.  
Herz 23 (1998) 260-268
136. Simons, G.R., Newby, K.H., Kearney, M.M., Brandon, M.J., Natale, A.  
Safety of transvenous low energy cardioversion of atrial fibrillation in patients with a

- history of ventricular tachycardia: effects of rate and repolarization time on proarrhythmic risk.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 21 (1998) 430-437
137. Singh, B.  
Current Antiarrhythmic Drugs: An Overview of Mechanisms of Action and Potential Clinical Utility.  
J. Cardiovasc. Electrophysiol. 10 (1999) 283-301
138. Sokoloski, M.C., Ayers, G.M., Kumagai, K., Khrestian, C.M., Niwano, S., Waldo, A.L.  
Safety of transvenous atrial defibrillation: studies in the canine sterile pericarditis model.  
Circulation 96 (1997) 1343-1350
139. Sopher, S.M., Murgatroyd, F.D., Slade, A.K., Blankoff, I., Rowland, E., Ward, D.E., Camm, A.J.  
Low energy internal cardioversion of atrial fibrillation resistant to transthoracic shocks.  
Heart 75 (1996) 635-638
140. Spitzer, S.G., Richter, P., Knaut, M., Schüler, S.  
Treatment of atrial fibrillation in open heart surgery - the potential role of microwave energy.  
Thorac. Cardiovasc. Surg. 47 (1999) 374-378
141. Sra, J., Bremner, S., Krum, D., Dhala, A., Blanck, Z., Deshpande, S., Biehl, M., Li, H., Jazayeri, M.R., Akhtar, M.  
The effect of biphasic waveform tilt in transvenous atrial defibrillation.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 20 (1997) 1613-1618



142. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators  
Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results.  
Circulation 84 (1991) 527-539
143. Tabata, T., Oki, T., Iuchi, A., Yamada, H., Manabe, K., Fukuda, K., Abe, M., Fukuda, N., Ito, S.  
Evaluation of Left Atrial Appendage Function by Measurement of Changes in Flow Velocity Patterns After Electrical Cardioversion in Patients With Isolated Atrial Fibrillation.  
Am. J. Cardiol. 79 (1997) 621-625
144. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators.  
The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation.  
N. Engl. J. Med. 323 (1990) 1505-1511
145. Timmermans, C., Rodriguez, L., Ayers, G., Lambert, H., Smeets, J., Vlaeyen, J., Albert, A., Wellens, H.  
Effect of Butorphanol Tartrate on Shock-Related Discomfort During Internal Atrial Fibrillation.  
Circulation 99 (1999) 1837-1842
146. Tomassoni, G., Newby, K.H., Kearney, M.M., Brandon, M.J., Barold, H., Natale, A.  
Testing different biphasic waveforms and capacitances: effect on atrial defibrillation threshold and pain perception.  
J. Am. Coll. Cardiol. 28 (1996) 695-699
147. Tse, H.F., Lau, C.P., Ayers, G.M.  
Detection of atrial fibrillation during sinus tachycardia induced by exercise in patients with implantable atrial defibrillators.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 22 (1999) 247-252

148. Van-Gelder, I.C., Crijns, H.J.  
Cardioversion of atrial fibrillation and subsequent maintenance of sinus rhythm.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 20 (1997) 2675-2683
149. von Knorre, G.H.  
Anticoagulation in supraventricular tachyarrhythmias. Clinical value and therapeutic risk  
Internist Berl. 39 (1998) 38-45
150. Waldo, A.L., Camm, A.J., deRuyter, H., Friedman, P.L., MacNeil, D.J., Pauls, J.F., Pitt, B., Pratt, C.M., Schwartz, P.J., Veltri, E.P.  
Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival with Oral d-Sotalol.  
Lancet (1996) 348 (1909) 7-12
151. Wellens, H.J., Lau, C.P., Lüderitz, B., Akhtar, M., Waldo, A.L., Camm, A.J., Timmermans, C., Tse, H.F., Jung, W., Jordaens, L., Ayers, G.  
Atrioverter: an implantable device for the treatment of atrial fibrillation.  
Circulation 20 (1998) 1651-1656
152. Wharton, J.M., Johnson, E.E.  
Catheter based atrial defibrillation.  
Pacing Clin. Electrophysiol. 17 (1994) 1058-1066
153. Wijffels, M.C., Kirchhof, C.J., Dorland, R., Allessie, M.A.  
Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A Study in awake chronically instrumented goats.  
Circulation 92 (1995) 1954-1968
154. Wijffels, M.C., Kirchhof, C.J., Dorland, R., Power, J., Allessie, M.A.  
Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of

electrical activation.

Circulation 18 (1997) 3710-3720

155. Wolf, P.A., Abbott, R.D., Kannel, W.B.  
Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study.  
Stroke 22 (1991) 983-988
  
156. Yu, W.C., Lee, S.H., Tai, C.T., Hsieh, M.H., Chen, C.C., Ding, Y.A., Chang, M.S.,  
Chen, S.A.  
Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial  
fibrillation in man.  
Cardiovasc. Res. 42 (1999) 470-476
  
157. Zaqqa, M., Afshar, H., Khoshnevis, G.R., Lopez, J.A., Massumi, A.  
Low-energy internal cardioversion of atrial fibrillation after failed external  
cardioversion: Texas Heart Institute and review of the literature.  
Tex. Heart J. 26 (1999) 114-119
  
158. Zarembski, D.G., Nolan, P.E., Slack, M.K., Caruso, A.C.  
Treatment of resistant atrial fibrillation. A meta-analysis comparing amiodarone and  
flecainide.  
Arch. Intern. Med. 155 (1995) 1885-1891
  
159. Zipes, D.P., Mihalick, M.J., Robbins, G.T.  
Effect of selective vagal and stellate ganglion stimulation on atrial refractoriness.  
Cardiovasc. Res. 8 (1974) 647-655

## **7. Anhang**

### **7.1. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Claus Schmitt für das in meine Person und meine Arbeit gesetzte Vertrauen und die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe am Deutschen Herzzentrum. So konnte ich die Arbeit an meiner Dissertation mit einem wertvollen beruflichen Einstieg fortführen.

Meinem akademischen Betreuer, Herrn Dr. med. Michael Schneider möchte ich meinen aufrichtigen Dank für die außerordentliche fachliche und persönliche Unterstützung und effiziente Zusammenarbeit aussprechen.

Für die geduldige Unterstützung und den nötigen Rückhalt schulde ich meiner Frau Claudia ganz besonderen Dank.