Aus der Klinik und Poliklinik für
Kardiologie / Angiologie
des Universitären Herzzentrums Hamburg
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. T. Meinertz

Vergleich Tele- versus Holter-EKGs zur Therapiekontrolle von paroxysmalem Vorhofflimmern

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Anna Maria Müller
aus Danzig

Hamburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am: 8. 12. 2006

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof Dr. Th. Meinertz

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof Dr. R. Bigge

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. J. von Kodolitsch

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis 3
Abbildungsverzeichnis 5
Tabellenverzeichnis 6
Abkürzungsverzeichnis 8
Hypothesen und Ziele der Arbeit 9
1. Einleitung 10
1.1. Vorhofflimmern 10
1.2. Monitoring des PAF 12
1.3. SOPAT-Studie: 14
2. Methoden 15
2.1. Patienten und Prüfdesign 15
2.1.1. Einschlusskriterien der SOPAT-Studie: 15
2.1.2. Einschlusskriterien dieser Arbeit 15
2.1.3. Wesentliche Ausschlusskriterien 16
2.1.4. Studienmedikation 17
2.2. Tele-EKG-Monitoring 18
2.2.1. Beschreibung Tele-EKG 18
2.2.2. Liste der erfassten Symptome 20
2.2.3. Auswertekriterien Tele-EKG 21
2.3. Langzeit-EKGs 23
2.4. Zusätzliche anamnestische und klinische Daten 25
2.5. Statistik 26
3. Ergebnisse 27
3.1. Demographische und klinische Daten 27
3.1.1. Vorerkrankungen 28
3.1.2. Begleitmedikation 30
3.1.3. Einschlussdiagnose des PAF 30
3.2. Langzeit-EKGs 32
3.2.1. Qualität 32
3.2.2. Vergleich beider Langzeit-EKGs: vor (I) und unter Medikation (II) 32
3.2.3. Vergleich beider Langzeit-EKGs: ES in 30 sec-Intervallen vor Beginn der PAF-Episoden und in restlicher SR-Zeit/min im Verhältnis 45
3.3. Tele-EKGs 48
3.3.1. Qualität 48
3.3.2. Tele-EKGs in Bezug auf Grundrhythmus 48
3.3.3. Tele-EKGs bezogen auf den einzelnen Patienten 49
3.3.4. Tele-EKGs mit SR und Rhythmusstörungen 53
3.3.5. Extrasystolen in den SR-Tele-EKGs 59
3.3.6. Therapieeffekte im Tele-EKG 62
3.4. Vergleich Tele-EKGs versus Langzeit-EKGs II 67
3.4.1. Auftreten von PAF 67
3.4.2. Auftreten von Extrasystolen 67
3.4.3. Durchschnittliche Herzfrequenz 72
4. Diskussion 74
4.1. Nachweis der Wirksamkeit einer antiarrhythmischen Therapie 74
4.2. Spektrum der mittels Tele- und Langzeit-EKG erfassten Arrhythmien 77
4.3. Triggereffekte vor Arrhythmien 79
5. Zusammenfassung 81
6. Literaturverzeichnis 82

7. Danksagung..... 92
8. Lebenslauf..... 93
9. Erklärung..... 94

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.2.1.1 Tele-EKG mit SR bei 1-Kanal-Auswertung am PC 19
Abbildung 2.2.1.2 Tele-EKG mit PAF bei 1-Kanal-Auswertung am PC..... 20
Abbildung 2.2.3.1 Struktur der Empfangsanlage..... 22
Abbildung 2.2.3.2 Umgang mit dem Tele-EKG..... 23
Abbildung 2.2.3.1 Langzeit-EKG bei 2-Kanal-Auswertung am PC 25
Abbildung 3.2.2.1 Durchschnittliche Herzfrequenz in den Langzeit-EKGs unter Antiarrhythmika..... 38
Abbildung 3.2.2.2 Durchschnittliche Herzfrequenz in den Langzeit-EKGs vor Therapiebeginn und unter Sotalol..... 38
Abbildung 3.2.2.3 Langzeit-EKGs mit sinusarrhythmischen Phasen pro Minute vor Therapiebeginn und unter Sotalol..... 41
Abbildung 3.2.2.4 Langzeit-EKGs mit bradykarden Phasen pro Minute unter Antiarrhythmika..... 43
Abbildung 3.2.2.5 Langzeit-EKGs mit bradykarden Phasen pro Minute vor Therapiebeginn und unter Sotalol..... 43
Abbildung 3.3.1.1 Qualität der Tele-EKGs. 48
Abbildung 3.3.2.1 Verteilung der Tele-EKGs bezogen auf den Grundrhythmus 49
Abbildung 3.3.3.1 Tele-EKGs mit Sinusrhythmus..... 53
Abbildung 3.3.4.1 Tele-EKGs mit Sinusrhythmus und Bradykardie..... 58
Abbildung 3.3.4.2 Tele-EKGs mit Sinusrhythmus und Tachykardie..... 58
Abbildung 3.3.5.1 Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen pro Minute in den EKGs mit Sinusrhythmus 61
Abbildung 3.3.6.1 Mittlere Zeitspanne bis zum Erstauftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern 64
Abbildung 3.3.6.2 Mittlere Zeitspanne bis zum Erstauftreten von symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern..... 65
Abbildung 3.3.6.3 Tele-EKGs mit paroxysmalem Vorhofflimmern..... 66
Abbildung 3.4.1.1 Vergleich Tele-EKGs versus Langzeit-EKGs bezüglich des Auftretens von paroxysmalem Vorhofflimmern unter Antiarrhythmika 67
Abbildung 3.4.2.1 Vergleich Tele-EKGs versus Langzeit-EKGs bezüglich des Auftretens von supraventrikulären Extrasystolen pro Minute unter Antiarrhythmika..... 70
Abbildung 3.4.2.2 Vergleich Tele-EKG versus Langzeit-EKGs bezüglich des Auftretens von ventrikulären Extrasystolen pro Minute unter Antiarrhythmika 72
Abbildung 3.4.3.1 Vergleich Tele- versus Langzeit-EKGs bezüglich durchschnittlicher Herzfrequenz unter Antiarrhythmika in den einzelnen Medikamentengruppen 73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1.4.1 Verteilung der Studienmedikation in den einzelnen Gruppen und ihre Dosierung pro Tag 17
Tabelle 2.2.3.1 Auswerteparameter der Tele-EKG-Analyse in Abhängigkeit vom Rhythmus 21
Tabelle 2.2.3.1 Demographische und klinische Daten 27
Tabelle 3.1.1.1 Vorerkrankungen 29
Tabelle 3.1.2.1 Begleitmedikation 30
Tabelle 3.1.3.1 Einschlussdiagnose des PAF 31
Tabelle 3.2.2.1 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Auftreten von PAF vor (I) und unter Medikation (II) 33
Tabelle 3.2.2.2 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Durchschnittliche individuelle PAF-Dauer vor (I) und unter Medikation (II) 34
Tabelle 3.2.2.3 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Anzahl der PAF-Episoden pro Patient vor (I) und unter Medikation (II) 35
Tabelle 3.2.2.4 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Durchschnittliche Dauer der einzelnen PAF-Episode pro Holter-EKG vor (I) und unter Medikation (II) 36
Tabelle 3.2.2.5 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Durchschnittliche Herzfrequenz pro Holter-EKG vor (I) und unter Medikation (II) 37
Tabelle 3.2.2.6 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Auftreten von SVES pro Patient vor (I) und unter Medikation (II) 39
Tabelle 3.2.2.7 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Auftreten von VES pro Patient vor (I) und unter Medikation (II) 40
Tabelle 3.2.2.8 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Auftreten von Sinusarrhythmie pro Patient vor (I) und unter Medikation (II) 41
Tabelle 3.2.2.9 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Auftreten von bradykarden Phasen pro Patient vor (I) und unter Medikation (II) 42
Tabelle 3.2.2.10 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Auftreten von Pausen pro Patient vor (I) und unter Medikation (II) 44
Tabelle 3.2.3.1 Vergleich beider Langzeit-EKGs: SVES/min in 30sec-Intervallen vor PAF 46
Tabelle 3.2.3.2 Vergleich beider Langzeit-EKGs: VES/min in 30sec-Intervallen vor PAF 47
Tabelle 3.3.3.1 Tele-EKGs bezogen auf den einzelnen Patienten 51
Tabelle 3.3.3.2 Tele-EKGs mit Sinusrhythmus 52
Tabelle 3.3.4.1 Tele-EKGs mit SR und Rhythmusstörungen gesamt 54
Tabelle 3.3.4.2 Tele-EKGs mit SR und Rhythmusstörungen mit spezifischen Symptomen 55
Tabelle 3.3.4.3 Tele-EKGs mit asymptomatischem SR und Rhythmusstörungen 56
Tabelle 3.3.4.4 Tele-EKGs mit SR und Rhythmusstörungen ohne Angaben zur Symptomatik 57
Tabelle 3.3.5.1 SR-Tele-EKGs mit Extrasystolen pro Minute 60
Tabelle 3.3.5.2 Tele-EKGs mit anderen Arrhythmien 62
Tabelle 3.3.6.1 Therapieeffekte im Tele-EKG: Anzahl der Patienten, bei denen PAF erfasst wurde 63
Tabelle 3.3.6.2 Therapieeffekte im Tele-EKG: Zeitspanne zum Erstauftreten von PAF im Tele-EKG 63
Tabelle 3.3.6.3 Tele-EKGs mi paroxysmalem Vorhofflimmern 66

Tabelle 3.4.2.1 Vergleich Tele-EKGs versus Langzeit-EKG-Aufnahme II: Auftreten von SVES 69
Tabelle 3.4.2.2 Vergleich Tele-EKGs versus Langzeit-EKG-Aufnahme II: Auftreten von VES 71
Tabelle 3.4.3.1 Vergleich Tele-EKG versus Langzeit-EKG-Aufnahme II: Durchschnittliche Herzfrequenz 73

Abkürzungsverzeichnis

ES	Extrasystole
FLUTT	Vorhofflattern
H	Holter-EKG
Holter EKG	Langzeit-EKG
Holter I	Holter-EKG vor Studienbeginn
Holter II	Holter-EKG unter Studienmedikation
PAF	paroxysmales Vorhofflimmern
SOPAT	Suppression of Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmias
SR	Sinusrhythmus
SVES	supraventrikuläre Extrasystole
SVT	supraventrikuläre Tachykardie
T	Tele-EKG
VES	ventrikuläre Extrasystole

Hypothesen und Ziele der Arbeit

Im Rahmen dieser Dissertation sollten Tele- und Langzeit-EKG in der Überwachung einer Antiarrhythmikatherapie miteinander verglichen werden.

Grundlage waren hierzu im Rahmen der SOPAT-Studie (Suppression of Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmias) erhobene Tele- und Langzeit-EKG-Daten von 108 Patienten aus dem polnischen Arm der Studie.

Tele- und Langzeit-EKGs werden vielfach zur Überwachung der Sicherheit und des Therapieerfolges bei antiarrhythmischer Therapie eingesetzt. Direkte Vergleichsdaten beider Methoden innerhalb einer Studie fehlen noch.

Im Rahmen der Dissertation sollten deshalb folgende Hypothesen überprüft werden:

Primäre Hypothesen:

1. Tele-EKGs sind Langzeit-EKGs bei der Erfassung des Therapieerfolges einer antiarrhythmischen Therapie bei PAF (paroxysmales Vorhofflimmern) überlegen.
2. Symptomgetriggerte Tele-EKGs und Langzeit-EKGs erfassen ein unterschiedliches Spektrum von Rhythmusstörungen.

Sekundäre Hypothese:

3. Bestimmte Formen der Extrasystolie sind mit einer gesteigerten Häufigkeit von PAF-Episoden assoziiert.

Ziele der Arbeit:

Ziel der Arbeit ist es erstmals im direkten intraindividuellen Vergleich Vor- und Nachteile von Tele- und Langzeit-EKGs zum Monitoring von Arrhythmien unter antiarrhythmischer Therapie zu vergleichen.

Hierbei soll insbesondere das Spektrum der durch beide Methoden erfassten Arrhythmien untersucht werden.

1. Einleitung

1.1. Vorhofflimmern

Vorhofflimmern gilt als eine der häufigsten Rhythmusstörungen des Herzens [22, 69]. Unter Vorhofflimmern versteht man ungeordnete hochfrequente (ca. 350-600/min) Vorhofkontraktionen, die hämodynamisch unwirksamen sind. Aus elektrophysiologischer Sicht handelt es sich vorwiegend um einen Reentry-Mechanismus bzw. um einen oder mehrere, sich schnell und wiederkehrend entladende Foci [1, 69]. Vorhofflimmern spiegelt sich im EKG-Bild als unregelmäßiger Grundrhythmus mit fehlenden P-Wellen und absoluter Arrhythmie von Kammerkomplexen aufgrund wechselnder Überleitungsblockade wider. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter an, sie beträgt zwei bis drei Prozent in der Bevölkerung über 40 Jahre, bis zu sechs Prozent jenseits des 65. [29] Lebensjahres und etwa zwölf Prozent bei über 75jährigen [29, 34, 45, 46].

Die Klassifikation des Vorhofflimmerns nach dem zeitlichen Verlauf der Arrhythmie unterscheidet vorübergehend/anfallsweise auftretendes (sog. paroxysmales Vorhofflimmern: PAF), das spontan in Sinusrhythmus konvertiert, und chronisches Vorhofflimmern [35].

In der Regel beginnt das Vorhofflimmern mit seltenen kurzen, manchmal vom Patienten nicht registrierten, paroxysmalen Anfällen, die immer häufiger werden, beziehungsweise länger anhalten und schließlich nicht mehr spontan terminieren [54]: Übergang zu chronischem Vorhofflimmern.

Es werden primäre-idiopathische Formen des Vorhofflimmerns ohne kardiale Begleiterkrankungen („lone atrial fibrillation“) [11, 51] von sekundären Formen als Folge kardialer und extrakardialer Erkrankungen unterschieden [22, 76].

Das klinische Bild reicht von der Zufallsdiagnose bei einem beschwerdefreien Patienten bis zur ausgeprägten Symptomatik, bedingt durch Synkopen, Herzinsuffizienz (Abnahme der Ejektionsfraktion, Vorhofdilatation) oder Thromboembolie [52, 53, 100]. Die Arrhythmie führt auf Dauer zu einer reduzierten Herzleistung, sowie zu

inadäquatem Frequenzverhalten unter Belastung und ist somit Ursache multipler Beschwerden. Meist werden von Patienten Symptome wie Palpitationen (Herzklopfen), Herzrasen, Schwindel bzw. Synkopen, eingeschränkte körperliche Belastbarkeit sowie Luftnot benannt [20, 44, 78, 102].

Sowohl durch eine beeinträchtigte Hämodynamik, als auch infolge koronarer Minderperfusion, sowie durch elektrophysiologische Komplikationen kann diese Rhythmusstörung schwerwiegende Folgen nach sich ziehen [27, 62, 92, 101]. Die Mortalität wird gegenüber Herzgesunden als etwa zweifach erhöht angegeben [78].

Als Prädispositionen für die Entwicklung des Vorhofflimmerns gelten u.a.: höheres Alter, männliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Zigarettengenuss (bei Frauen), Herzinsuffizienz, Klappenvitien, Myokardinfarkt, linksatriale Dilatation, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, linksventrikuläre Wandhypertrophie, Hyperthyreose, Lungenembolie, Alkohol oder Medikamente [29, 46, 76, 92].

Vorhofflimmern ist mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle verbunden [39, 101]. Deswegen wird auch isoliertes („lone“) Vorhofflimmern nicht mehr als benigner Zustand betrachtet und eine effizientere Detektion und effektive Therapie gefordert [11, 17, 39, 45, 51].

Insbesondere paroxysmales Vorhofflimmern führt zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität [6], vergleichbar mit Patienten mit signifikanten strukturellen Herzkrankheiten (koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt) [26, 56]. Paroxysmales Vorhofflimmern geht auch häufiger mit Symptomangaben und besonders mit spezifischen Symptomen (v.a. Palpitationen, Schwindel, Synkope) einher als chronisches Vorhofflimmern [78]. Außerdem fühlen sich die Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern durch die Unvorhersagbarkeit der Vorhofflimmerrezidive wesentlich in ihrer Lebensführung eingeschränkt [81]. Immerhin geben ein Drittel der Patienten jedoch keine Symptome oder keine merkbare Einschränkung der Lebensqualität an [78, 103].

Kleinere Studien mit Langzeit-EKG und transtelefonischem Monitoring haben gezeigt, dass die asymptomatischen Episoden bis zu zwölf Mal häufiger auftreten als

symptomatische [31, 62, 78]. Es wird angenommen, dass asymptomatisches Vorhofflimmern das gleiche Risiko für Komplikationen aufweist wie symptomatisches und mindestens bezüglich des Thrombembolierisikos und der Frequenzkontrolle eine Therapie erfordert [68, 78].

Medikamentöse Therapie von Vorhofflimmern fußt auf zwei alternativen Ansätzen: einer Frequenz- (Digitalis, Verapamil, Diltiazem, ß-Blocker) bzw. Rhythmuskontrolle (Klasse I- und III-Antiarrhythmika), beide zusätzlich unterstützt durch Antikoagulation (Heparin, Cumarine, ASS) [19, 67, 68, 88, 90].

Jedoch bergen zahlreiche zur Anfallsprophylaxe von PAF zugelassene Arzneimittel ein nicht zu vernachlässigendes arrhythmogenes Potential [36, 57, 67, 90]. So dass eine signifikante Reduktion der Episodenhäufigkeit nicht immer zu einer Verbesserung der Prognose, sondern manchmal zu gravierenden Rhythmusstörungen führen kann [55, 69].

1.2. Monitoring des PAF

Da die klinische Relevanz des Vorhofflimmerns sowohl durch die Lebensqualität einschränkende Symptomatik, als auch durch den negativen Einfluss auf die Prognose bedingt ist, gewinnt eine sensitive Diagnostik dieser Arrhythmien einen essentiellen Stellenwert. Nach Einleitung einer antiarrhythmischen Therapie ist es von großem Interesse die Häufigkeit von Vorhofflimmerrezidiven zu erfassen, um die Wirksamkeit der Therapie und die Notwendigkeit einer Antikoagulation besser einschätzen zu können. Gleichzeitig ist es von Interesse proarrhythmische Effekte der Therapie rechtzeitig zu erkennen.

Vor allem das Klasse IA-Antiarrhythmikum Chinidin galt viele Jahre als sehr effektiv hinsichtlich der Reduktion von Vorhofflimmerepisoden, jedoch wurden auch gleichzeitig vermehrt proarrhythmische Ereignisse beobachtet [15, 21, 23, 36, 37, 63, 86]. Eine weitere Modifikation i.S. einer fixen Kombination von Verapamil und Chinidin konnte im Rahmen kleinerer Studien zwar die Wirksamkeit sowohl in der Konversion von chronischem Vorhofflimmern als auch in der Rezidivprophylaxe von

paroxysmalem Vorhofflimmern nachgewiesen werden [32, 42, 91], jedoch traten auch hier proarrhythmische Effekte auf [47], weshalb es seit 1996 nur noch anwendungsbeschränkt zugelassen ist. Auch unter D-Sotalol wurden bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen (Myokardinfarkt, eingeschränkte linksventrikuläre Funktion) Todesfälle durch Herzrhythmusstörungen beobachtet [25, 85, 95].

Bei der Abklärung von supraventrikulären Tachykardien ist die Durchführung eines Langzeit-EKGs obligat [71]. Durch die lange 24-stündige Aufnahmezeit könnten auch seltenere Rhythmusstörungen erfasst werden, auch wenn man kritisch anmerken muss, dass die diagnostische Aussagekraft bei Patienten mit relativ seltenen (< 1x/Tag) paroxysmalen Tachykardien gering ist [24, 80].

Aus rein praktischen Gründen sind klassische Langzeit-EKGs (Kabel/täglicher Speicherwechsel) für eine längerfristige Überwachung von ambulanten Patienten kaum geeignet.

Neben der Diagnostik von paroxysmalem Vorhofflimmern spielen die Langzeit-EKG-Aufnahmen bei antiarrhythmischer Therapiekontrolle [10, 14, 28] und Überprüfung von medikamentös induzierter (möglicherweise auch asymptomatischer) Proarrhythmien eine wesentliche Rolle [16, 104].

Es bestehen jedoch Zweifel an der praktischen Eignung der Langzeit-EKGs für die langfristige Überwachung einer antiarrhythmischen Therapie [49, 84].

Insbesondere bei Patienten mit sporadischen symptomatischen Arrhythmien bieten sich Event-Rekorder [2, 8, 73, 83] an. Ein kleines Gerätevolumen und eine leichte Handhabung ermöglichen ein Tragen der Apparate für viele Tage, oder sogar über Monate [66], wodurch auch seltene Rhythmusstörungen erfasst werden können. Das gespeicherte EKG kann dann z.B. per telefonischer Übertragung einem entsprechenden Auswertungssystem zugeführt werden. Allerdings werden mittels dieser Event-Rekorder in der Regel nur symptomatische Episoden erfasst. Eine automatische Erkennung von Arrhythmien ist derzeit noch sehr fehleranfällig. Deshalb werden derzeit patientengetriggerte Systeme bevorzugt.

1.3. SOPAT-Studie:

Das Ziel der SOPAT-Studie (Suppression of Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmias) war der placebokontrollierte Wirksamkeitsvergleich von Sotalol versus fixe Kombination von Chinidin und Verapamil in der Prophylaxe des symptomatischen paroxysmalen Vorhofflimmerns.

Die Indikation, jegliches paroxysmales Vorhofflimmern antiarrhythmisch zu behandeln, wird als kontrovers betrachtet. Bei einer ausgeprägten Symptomatik und entsprechendem Leidensdruck des Patienten erscheint eine Therapie, allerdings auch unabhängig von prognostischen Überlegungen, sinnvoll. In dieser Situation sollte die SOPAT-Studie folgende Aspekte klären:

1. durchschnittliche Häufigkeit der spontanen Episoden des symptomatischen Vorhofflimmerns mit und ohne Antiarrhythmika,
2. Prävalenz der gravierenden unerwünschten Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie (insbesondere proarrhythmischer Effekte) und
3. therapeutische Überlegenheit medikamentöser Optionen gegenüber Placebo.

Eine Besonderheit hierbei war das innovativ entworfene Monitoring: tägliche EKG-Übertragung mit der begleitenden Aufzeichnung der Symptomatik.

Darüber hinaus kamen erstmals Event-Rekorder mit transtelefonischer EKG-Übermittlung über Monate zur Anwendung, wie im Methodenteil ausführlich dargestellt.

2. Methoden

2.1. Patienten und Prüfdesign

Die Patienten stellen ein Subkollektiv der SOPAT-Studie dar, einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, prospektiven Untersuchung zur medikamentösen Prävention von paroxysmalem Vorhofflimmern [65].

2.1.1. Einschlusskriterien der SOPAT-Studie:

In die Studie wurden Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von 18 bis 80 Jahren mit elektrokardiographisch dokumentiertem symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern, das innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studie aufgetreten war, aufgenommen. Zusätzlich musste eine klinische Indikation zur Behandlung von symptomatischem Vorhofflimmern bestehen.

Von allen Patienten musste eine mündliche und schriftliche Aufklärung mit schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung des Patienten vorliegen. Für alle teilnehmenden Studienzentren und Prüfärzte lagen positive Voten der Zuständigen Ethikkommissionen vor. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in verschiedenen Prüfzentren in ganz Deutschland, aber auch in Polen und in der Slovakei.

Die Auswertung der Tele-EKGs wurde zentral in der Auswertezentrale der Studie im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Abteilung für Kardiologie (Leitender Arzt Prof. Dr. med. T. Meinertz) durchgeführt.

2.1.2. Einschlusskriterien dieser Arbeit

In dieser Teilauswertung wurden insgesamt 108 polnische Patienten untersucht, die zwischen 14 und 90 Tage an der Prüfphase der Studie teilgenommen haben, wobei vorausgesetzt wurde, dass von jedem Patienten jeweils zwei Langzeit-EKGs von ausreichend guter Qualität aufgenommen wurden, und zwar eines unmittelbar vor dem Beginn der Prüfphase und eines unter Studienmedikation 1 bis max. 3 Monate nach Beginn der Prüfphase.

2.1.3. Wesentliche Ausschlusskriterien

Patienten, die zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Prüfphase folgende Kriterien erfüllten, durften nicht in die klinische Prüfung aufgenommen werden:

- Alter <18 bzw. >80 Jahre,
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate,
- Herzinsuffizienz (NYHA IV und echokardiographisch bestimmte Ejektionsfraktion von 30 % und weniger),
- implantierter Herzschrittmacher oder Defibrillator,
- AV-Block II. und III. Grades,
- Schenkelblock (einschließlich inkompletter Schenkelblock QRS >0,120 sec)

und

- QTc-Verlängerung >0,44 (QTc jeweils gemittelt über 10 RR-Untervalle) ohne Einnahme einer Antiarrhythmikamedikation.

Eine eventuell bestehende antiarrhythmische Therapie oder Medikation mit QT-Verlängerung als unerwünschte Nebenwirkung musste vor Beginn der klinischen Prüfung über einen Zeitraum von mindestens 5 Halbwertzeiten abgesetzt sein. Hierzu gehörten u.a. alle Antiarhythmika inklusive Betarezeptorenblocker, Antihistaminika und alle Medikamente mit bekannten Effekten der QT-Verlängerung.

Unmittelbar vor Beginn der klinischen Prüfung wurden durch Langzeit-EKG chronisches Vorhofflimmern und echokardiographisch eine Ejektionsfraktion von unter 40% ausgeschlossen.

2.1.4. Studienmedikation

Als Prüfmedikation wurden eingesetzt:

- eine fixe Kombination aus Chinidin + Verapamil (Cordichin®) hoch dosiert,
- eine fixe Kombination aus Chinidin + Verapamil (Cordichin®) niedrig dosiert,
- Sotalol (Darob® und Darob mite®)

und außerdem:

- Placebo

(s. Tabelle 2.1.4.1).

Cordichin® wurde in 2 verschiedenen Dosierungsgruppen als Prüfsubstanz eingesetzt. Das Verhältnis der Randomisierung der Prüfsubstanzen betrug 1:1:1:1, wobei die Verabreichung nach der double-dummy-Technik erfolgte, was bedeutet, dass jeder Patient neben seiner Prüfmedikation die gleiche Menge einer Placebomedikation dazu erhielt, die in Form, Aussehen und Geschmack mit dem jeweiligen Verumpräparat vergleichbar war. Jeder Patient nahm dreimal täglich zwei Tabletten ein. So war ein objektiver Vergleich von 4 Medikamentengruppen gewährleistet.

Gruppe 1 :	Gruppe 2 :	Gruppe 3 :	Gruppe 4 :
Chinidin + Verapamil 480mg + 240 mg	Chinidin + Verapamil 320 mg + 160 mg	Sotalol 320 mg	Placebo

Tabelle 2.1.4.1 Verteilung der Studienmedikation in den einzelnen Gruppen und ihre Dosierung pro Tag

In der Gruppe A fanden sich 29, in der Gruppe B 30, in der C 25 und in der D 24 Patienten.

Kontrolluntersuchungen während der Prüfungsphase wurden nach 1 Woche, sowie nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten durchgeführt. Bei jeder Kontrolluntersuchung wurden Blutdruck, Herzfrequenz und Laborparameter erhoben (Kalium, Magnesium, TSH, fT4), die Patienten wurden körperlich untersucht und nach unerwünschten Ereignissen befragt und es wurde ein Ruhe-EKG abgeleitet.
Langzeit-EKG-Überwachung erfolgte sowohl vor dem Einschluss, als auch während und nach der Prüfungsphase.

2.2. Tele-EKG-Monitoring

2.2.1. Beschreibung Tele-EKG

Jeder Patient übertrug täglich unabhängig von Symptomen ein Tele-EKG von ca. 1 Min. Dauer plus seine subjektiven Angaben zur Symptomatik an die Auswertezentrale. Im Falle von symptomatischen EKGs wurden die Patienten aufgefordert, auch anschließend, nach Abklingen der Beschwerden, ein zusätzliches EKG aufzunehmen. Diese Geräte ermöglichen eine einkanalige EKG-Ableitung durch Auflegen auf die Brust. Die Speicherkapazität des nur wenige Gramm schweren RhythmCard®-Rekorders (Firma Instromedix) erlaubt eine Aufzeichnung über 1 Minute. Alle Patienten wurden von ihren Prüfärzten in die Handhabung des Gerätes eingewiesen. Bei spezifischen Symptomen setzt der Patient den Rekorder mit seinen 4 Elektroden auf die Haut im Bereich des 2. ICR medial und drückt eine Aufnahmetaste an seinem Rekorder. In einem zweiten Schritt kann diese Episode dann mithilfe einer Abspieleinheit direkt als frequenzmoduliertes Tonsignal über die Sprechmuschel jedes handelsüblichen Telefonapparates übertragen werden. Die richtige oder falsche Platzierung wird durch unterschiedliche Kontrolltöne signalisiert. Die Tonsignale werden vollautomatisch mit persönlicher Identifikationsnummer, Aufnahmedatum und -Uhrzeit über eine kostenlose Telefonnummer zur Auswertezentrale übertragen und dort in einer Empfangsstation wieder in digitale EKGs umgewandelt, um später mittels eines speziellen

Computerprogramms (Aureteca, OSIP GmbH Wiesbaden) am PC tagesaktuell ausgewertet zu werden (s. Abbildung 2.2.1.1 und Abbildung 2.2.1.2).

Abfragen von Symptomen und Befindlichkeit erfolgte über automatische Sprachmodule, zusätzliche telefonische Kommunikation mit den Patienten war über eine kostenlose Hotline möglich.

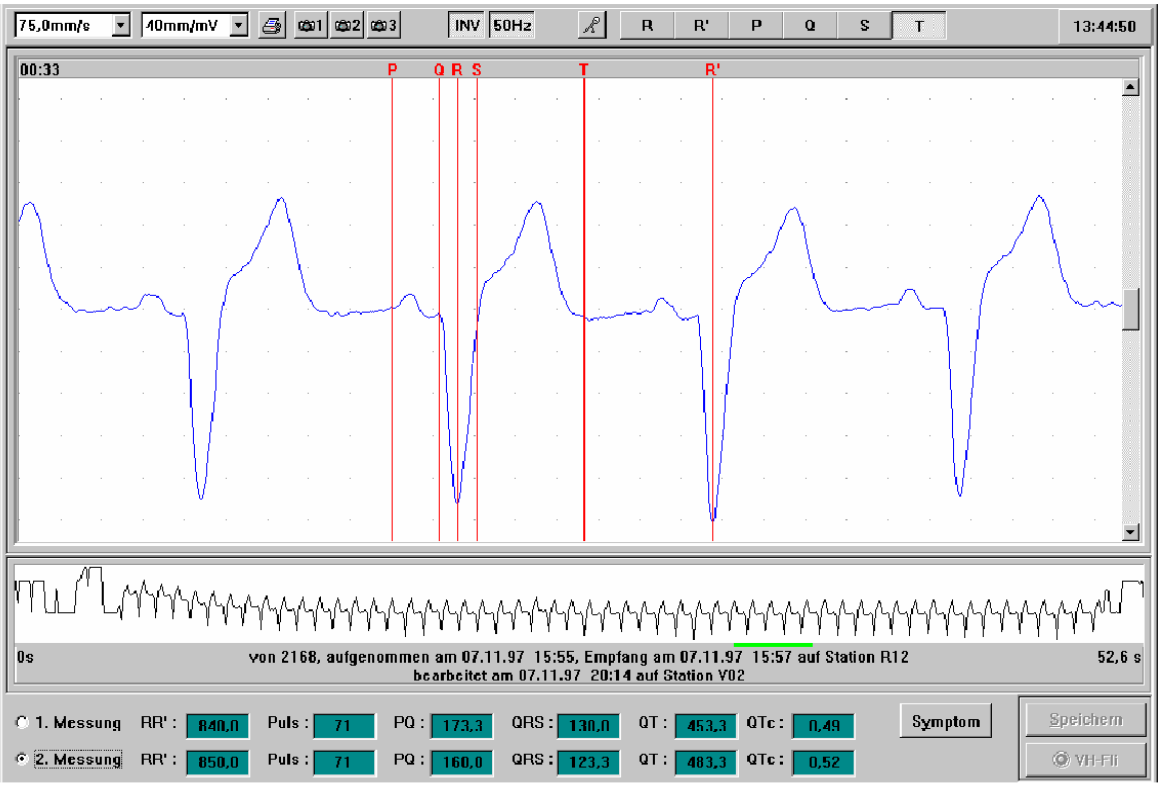

Abbildung 2.2.1.1 Tele-EKG mit SR bei 1-Kanal-Auswertung am PC

Einzelne Intervalle und Zacken wurden zweifach ausgemessen.
Über die „Symptom"-Taste (unten rechts) wurden Beschwerden des Patienten abgehört und ggf. mittels der Taste mit dem Mikrophon-Symbol (oben mittig) Anweisungen des Auswerters an den Patienten zurückgeleitet.

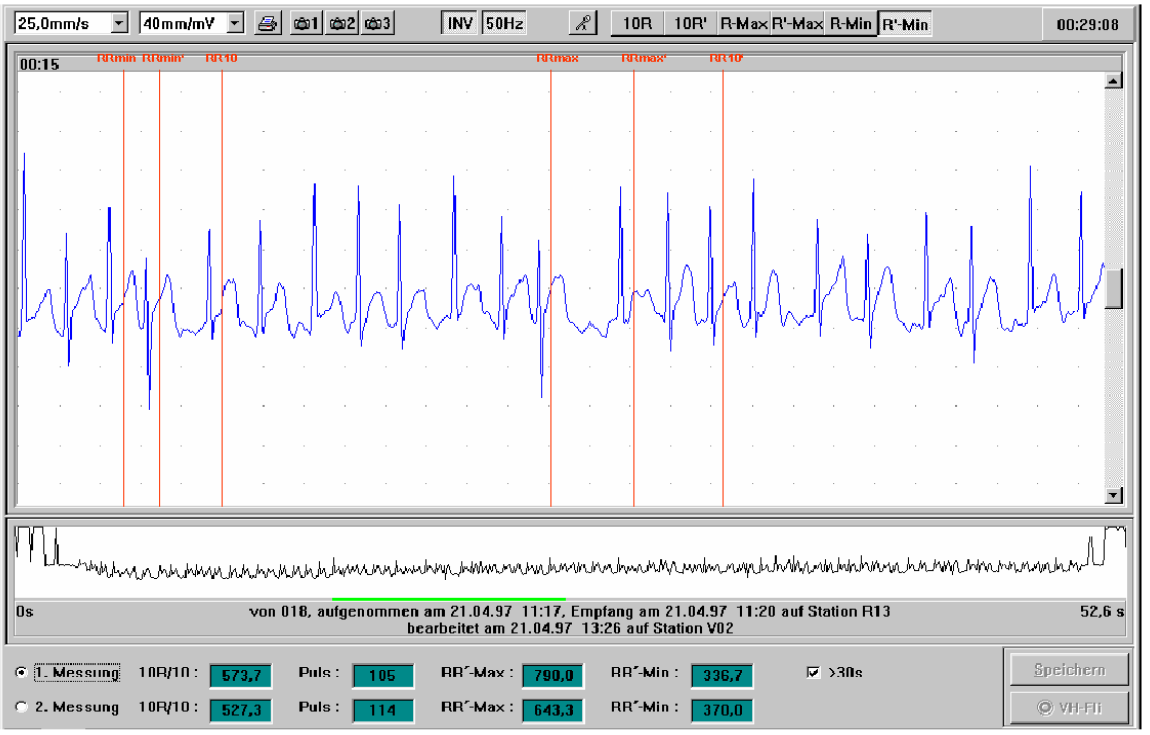

Abbildung 2.2.1.2 Tele-EKG mit PAF bei 1-Kanal-Auswertung am PC

Bei PAF wurden zweifach jeweils der minimale und der maximale RR-Abstand bestimmt, wobei in Abhängigkeit von der Dauer der PAF-Episode zwischen kurzen oder langen PAF-Ereignissen (<, > 30 sec) differenziert wurde.

2.2.2. Liste der erfassten Symptome

Die von Patienten zu ihren EKGs angegebenen Beschwerden wurden von den Auswertern folgenden Gruppen zugeordnet:

- Herzrasen
- Palpitationen
- Herzschmerzen
- Dyspnoe
- Schwindel
- Schweißausbrüche
- Polyurie
- Unspezifisch
- Keine

2.2.3. Auswertekriterien Tele-EKG

Um den im EKG vorliegenden Rhythmus einheitlich zu spezifizieren, erfolgte die Auswertung gemäß den folgenden, festgelegten Kriterien (Standard Operating Procedures):

Sinusrhythmus (SR):

1. eindeutige P-Wellen Erkennung
2. einer P-Welle folgt ein QRS-Komplex

Vorhofflimmern (PAF):

1. keine P-Wellen-Erkennung
2. unregelmäßiger Rhythmus
3. Beurteilung, ob < oder > 30 sec andauernd

Vorhofflattern (FLUTT):

1. regelmäßiger Rhythmus
2. Flatterwellen sichtbar

Supraventrikuläre Tachykardie (SVT):

1. P-Wellen nicht erkennbar
2. Tachykardie (>100/min) mit regelmäßigem Rhythmus

Neben der Bildqualität wurden folgende Parameter in der Auswertezentrale bestimmt:

Bei Sinusrhythmus	**Bei Vorhofflimmern**
(in Doppelbestimmung):	(in Doppelbestimmung)
-RR-Abstand	-der maximale
-PQ-Zeit	-der minimale
-QRS-Dauer	-und der mittlere
-und QT-Intervall	RR-Abstand

Tabelle 2.2.3.1 Auswerteparameter der Tele-EKG-Analyse in Abhängigkeit vom Rhythmus

Bei aufgetretenem Vorhofflimmern wurde zusätzlich die Dauer des Auftretens beurteilt (< oder >30 sec). Das Programm ermöglichte dem Auswerter den Patienten konkret anzusprechen, um zum Beispiel bei schlechter Aufzeichnungsqualität Hinweise zur Verbesserung zu geben oder auf eine leere Rekorder-Batterie hinzuweisen. Diese Nachrichten konnten dann beim nächsten Anruf vom Patienten abgehört werden. Wenn bei der Auswertung Probleme bzw. Unsicherheit bezüglich der Rhythmuseinordnung auftraten, wurde das EKG von einem approbierten Arzt beurteilt und ggf. bei weiterer Unklarheit ein erfahrener Kardiologe zu Rate gezogen. In Ergänzung zum SOPAT-Protokoll wurden im Rahmen dieser Dissertation auch supra- bzw. ventrikuläre Extrasystolen und Bigeminus bzw. Salven erfasst.

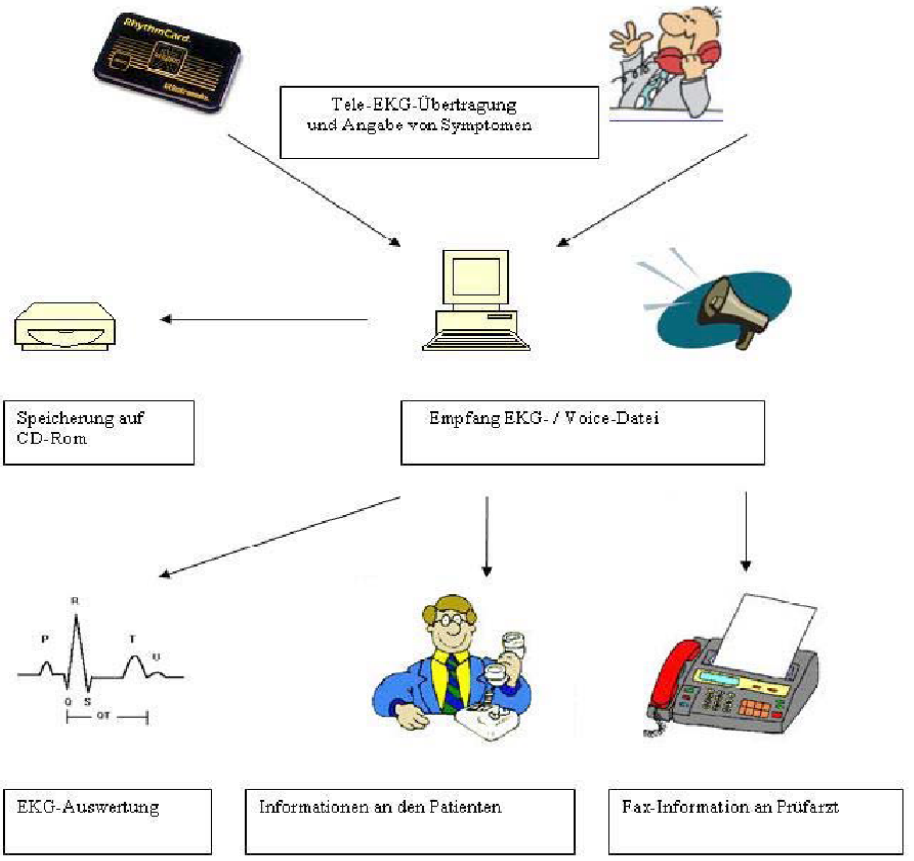

Abbildung 2.2.3.1 Struktur der Empfangsanlage

Schematische Darstellung des Ablaufs der EKG-Übertragung und –Bearbeitung in der Auswertezentrale des UKE.

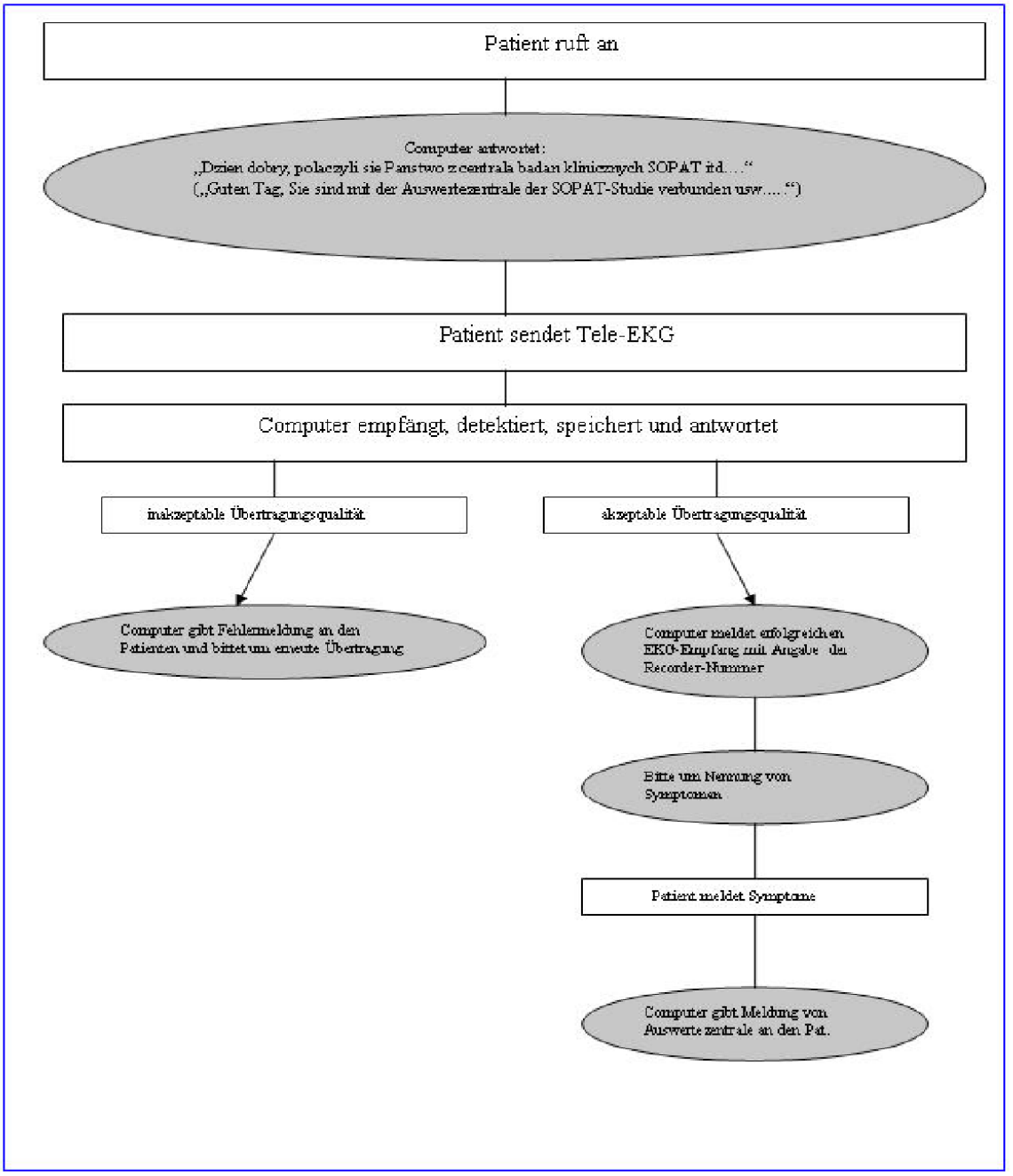

Abbildung 2.2.3.2 Umgang mit dem Tele-EKG

Dargestellt ist die elektronische Weiterverarbeitung der vom Patienten telefonisch per Tele-EKG-Rekorder übermittelten Dateninformationen

2.3. Langzeit-EKGs

Die Langzeit-EKGs wurden konventionell, analog auf MC-Kassetten aufgenommen, später digitalisiert, dann mittels einer speziellen Software (CardioDay®, entworfen von

Firma GeTeMed) für die Studie vorausgewertet und anschließend für diese Dissertation detailliert am PC analysiert. Hierbei wurden folgende Parameter/Arrhythmien erfasst:

- Analyse der ST-Strecke
- PQ- und QT-Zeit
- RR-Variabilität
- Anzahl der supra- und ventrikulären Extrasystolen
- Klassifikation Vorhofflimmern/-Flattern/supraventrikuläre Tachykardie
- Gesamtdauer der Arrhythmien
- Anzahl und Dauer einzelner Arrhythmie-Episoden
- Analyse der 30 sec langen Intervalle jeweils direkt vor den Tachyarrhythmie Episoden im Sinne von Triggereffekten
- Mittlere Herzfrequenz
- Anzahl der Pausen von ≥ 2 s Dauer
- Anzahl der Bradykardien (≥ 10 Herzschläge bei der Herzfrequenz von < 60/min)
- Intervalle der Sinusarrhythmie (≥ 10 Herzschläge mit Schwankungen der RR-Zeit von über 10% der Herzfrequenz) (s. Abbildung 2.2.3.1).

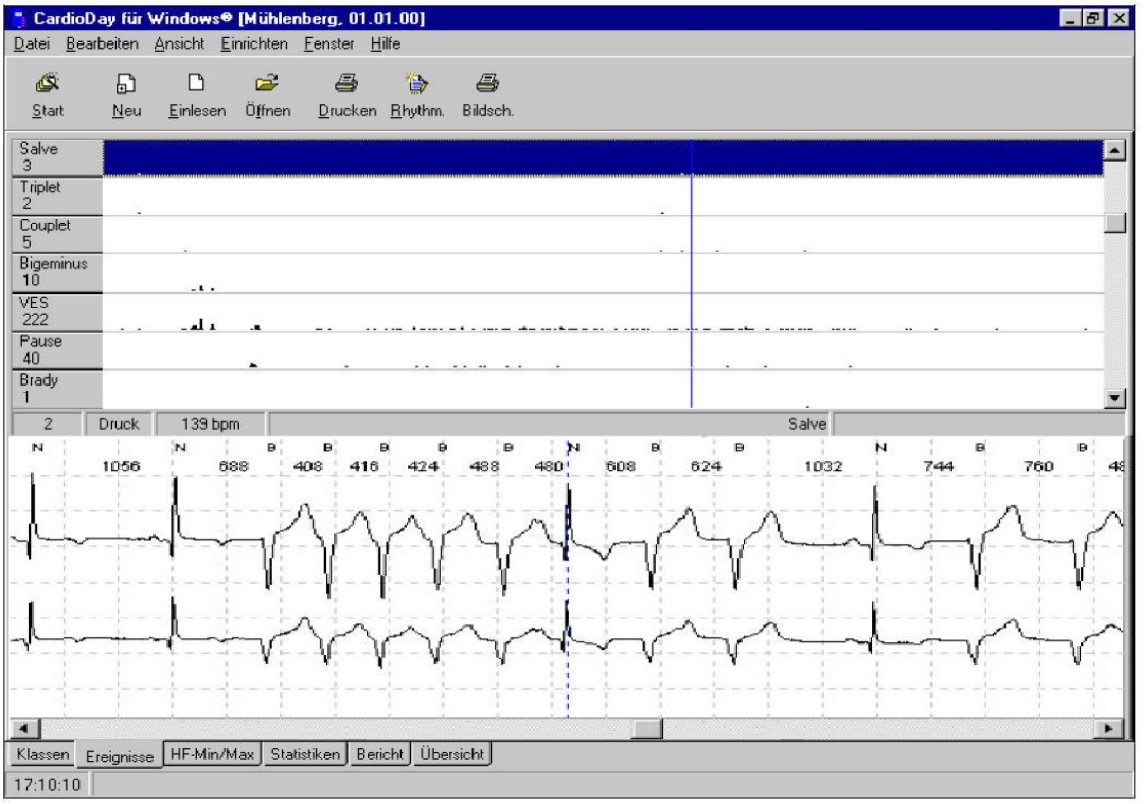

Abbildung 2.2.3.1 Langzeit-EKG bei 2-Kanal-Auswertung am PC

Im oberen Teil erkennt man eine Übersicht aller Ereignisse wie einzelne ES, Couplets, Bigeminus, Salven, Tachykardien usw, unten wird eine Detailanalyse der jeweiligen Zeitintervalle vorgenommen.

2.4. Zusätzliche anamnestische und klinische Daten

Es wurden Vorerkrankungen wie koronare Herzkrankheit (mit oder ohne Z.n. Myokardinfarkt), arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Hyperlipoproteinämie und Klappenvitien berücksichtigt. Darüber hinaus wurden anamnestisch Herzoperationen und kardiovaskuläre Ereignisse wie TIA, PRIND und Synkope eruiert. Herzinsuffizienz wurde sowohl klinisch nach NYHA (mit und ohne Z.n. Herzversagen) als auch echokardiographisch klassifiziert.

Die Vorhof- und Ventrikelgröße wurden in den Zentren ebenfalls echokardiographisch untersucht.

2.5. Statistik

Die Verteilung der Daten wurde durch Histogramme mit Normalverteilungskurve und den Kolmogorov-Smirnov-Test bestimmt. Normalverteilte Daten wurden mittels T-Test (gepaart und ungepaart je nach Vergleich) bzw. ANOVA (bei mehr als zwei Gruppen) verglichen. Bei nicht normalverteilten Daten wurden die korrespondierenden nichtparametrischen Tests (Mann-Whitney-U und Kruskal-Wallis-H) verwendet. Ereignisfreie "Überlebenszeiten" wurden mittels Kaplan-Meier-Analysen verglichen. Abgesehen von den vordefinierten Zielvariablen dieser Auswertung (Vergleich der im Tele und Holter-EKG festgestellten Rhythmusstörungen, Kaplan Meier Analyse der Symptomfreiheit unter Therapie und der Vergleich der Arrhythmiehäufigkeit 30s vor Vorhofflimmern im Holter-EKG) sind alle Analysen als explorativ anzusehen. Die in den übrigen Analysen und Tabellen angegebenen p-Werte dienen deshalb nur zur Orientierung, auf eine Bonferoni-Korrektur wurde verzichtet [70].

3. Ergebnisse

3.1. Demographische und klinische Daten

Das Patientenkollektiv umfasste 108 Patienten, davon 68 männliche und 40 weibliche Patienten mit einem mittleren Alter von 59,3 Jahren.

Bezüglich basaler klinischer und demographischer Daten fanden sich keine Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen (s. Tabelle 2.2.3.1).

	Alle Patienten	Chinidin + Verapamil hoch dosiert	Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	Sotalol	Placebo	p*
Patientenzahl n (%)	108 (100)	29 (26,9)	30 (27,8)	25 (23,1)	24 (22,2)	
Frauen n (%)	40 (37,0)	7 (24,1)	12 (40,0)	10 (40,0)	11 (45,8)	0,392
Alter [Jahre] MW (±SD)	59,3 (1,1)	58,7 (12,2)	56,7 (13,2)	60,9 (13,4)	61,8 (11,9)	0,344
Körpergröße [cm] MW (±SD)	171,8 (8,5)	173,7 (6,3)	171,5 (8,7)	172,2 (10,0)	169,5 (8,6)	0,352
Körpergewicht [kg] MW (±SD)	83,4 (13,9)	81,9 (8,7)	85,7 (14,9)	85,2 (16,6)	80,4 (14,8)	0,440
Blutdruck bei Einschluss MW (±SD) [mmHg]						
systolisch	133,9 (16,6)	127,9 (13,5)	133,3 (17,9)	137,4 (14,1)	138,1 (19,2)	0,891
diastolisch	83,3 (9,7)	80,3 (8,8)	83 (9,9)	85 (9,1)	85,4 (10,3)	0,194
Herzfrequenz MW [Schläge/min] (±SD)	69,9 (10,9)	67,8 (8,8)	72,3 (15,8)	70,8 (8,2)	68,5 (7,6)	0,371 §

Tabelle 2.2.3.1 Demographische und klinische Daten

* - Kruskal-Wallis; § - ANOVA –Test

3.1.1. Vorerkrankungen

Die Hälfte der Patienten n=53 (49%) hatten eine arterielle Hypertonie. Bei n=37 (34%) bzw. n=16 (15%) wurde klinisch eine Herzinsuffizienz NYHA II bzw. III diagnostiziert und bei n=25 (23%) war eine koronare Herzkrankheit bekannt. Anhand echokardiographischer Untersuchungen wurde ein mittlerer linksatrialer Durchmesser von 38,5 mm, ein mittlerer linksventrikulärer Durchmesser von 36,2 mm und eine Ejektionsfraktion von durchschnittlich 61,7% bestimmt (s. Tabelle 3.1.1.1).

Die vier Gruppen unterschieden sich nicht relevant in ihren Ausgangsdaten.

	Alle Patienten	Chinidin + Verapamil hoch dosiert	Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	Sotalol	Placebo	p*
Patientenzahl n (%)	108 (100)	29 26,9)	30 (27,8)	25 (23,1)	24 (22,2)	
Grunderkrankungen n (%)						
KHK	25 (23,1)	10 (34,5)	8 (26,7)	1 (4,0)	6 (25,0)	0,580
Z.n. MI	4 (3,7)	1 (3,4)	2 (6,7)	0 (0,0)	1 (4,2)	0,331
Z.n. Herz-OP	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,2)	0,321
Klappenvitien ja	11 (10,2)	1 (3,4)	3 (10,0)	5 (20,0)	2 (8,3)	0,244
klinische Herzinsuffizienz n (%)						
NYHA I	27 (25,0)	8 (27,6)	6 (20,0)	5 (20,0)	8 (33,2)	0,670
NYHA II	37 (34,3)	10 (34,5)	7 (23,3)	12 (48,0)	8 (33,2)	0,340
NYHA III	16 (15,2)	3 (10,3)	5 (16,7)	2 (8,0)	6 (24,9)	0,571
Z.n. dekompensiertem Herzversagen	2 (1,9)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (4,2)	0,550
Hypercholesterinämie	17 (15,7)	4 (13,8)	6 (20,0)	5 (20,0)	2 (8,3)	0,612
Diabetes mellitus II	9 (8,3)	2 (6,9)	4 (13,3)	1 (4,0)	2 (8,3)	0,641
Arterielle Hypertonie	53 (49,1)	15 (51,7)	16 (53,3)	11 (44,0)	11 (45,8)	0,884
Z.n. TIA	3 (2,7)	0 (0,0)	1 (3,3)	1 (4,0)	1 (4,2)	0,343
Z.n. PRIND	2 (1,8)	1 (3,4)	1 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,490
Z.n. Synkope	13 (12,0)	4 (13,8)	4 (13,3)	3 (12,0)	2 (8,3)	0,450
Echokardiographie MW (±SD)						
Linker Vorhof ∅ [mm]	38,5 (6,0)	38,4 (6,7)	39 (6,3)	38,9 (5,4)	37,6 (5,7)	0,661
Linker Ventrikel ∅ [mm]	36,2 (5,8)	36,2 (6,3)	36,1 (6,1)	36,3 (5,9)	36,2 (6,2)	0,743
Ejektionsfraktion [in %]	61,7 (7,5)	61,2 (7,2)	62,2 (7,9)	61,6 (6,5)	61,6 (8,8)	0,542

Tabelle 3.1.1.1 Vorerkrankungen

* - Kruskal-Wallis-Test

3.1.2. Begleitmedikation

Als antikoagulatorische bzw. thrombozytenaggregationshemmende Begleitmedikation wurde am häufigsten Acetylsalicylsäure (ASS®) (29%), Phenprocoumon (Marcumar®) (16%) und relativ selten Ticlopidin (3%) eingenommen (s. Tabelle 3.1.2.1).

	Alle Patienten	Chinidin + Verapamil hoch dosiert	Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	Sotalol	Placebo	p*
Patientenzahl n (%)	108 (100)	29 (26,9)	30 (27,8)	25 (23,1)	24 (22,2)	
ASS® n (%)	31 (28,7)	10 (34,5)	7 (23,3)	6 (24,0)	8 (28,7)	0,721
Marcumar® n (%)	17 (15,7)	5 (17,2)	7 (23,3)	1 (4,0)	4 (16,7)	0,263
Ticlopidin n (%)	3 (2,8)	1 (3,4)	1 (3,3)	1 (4,0)	0 (0,0)	0,822

Tabelle 3.1.2.1 Begleitmedikation

* - Kruskal-Wallis-Test

3.1.3. Einschlussdiagnose des PAF

Das symptomatische PAF war im Median seit 27 (IQR 13-53) Monaten bekannt, wobei die Patienten im Median unter einer Episode (IQR 1-2) pro Monat litten (s. Tabelle 3.1.3.1). Die geschätzte Anzahl der PAF-Episoden wurde anhand der Routine-EKG-Aufnahmen bestimmt. Bei allen Patienten, bei denen paroxysmales Vorhofflimmern festgestellt wurde, wurde die Erstdiagnose überwiegend anhand eines Ruhe-EKGs (96,3%), sonst im Rahmen eines Langzeit-EKG-Monitorings (3,7%) gestellt.

Bei all diesen Patienten wurde (anhand der vor dem Studieneinschluss durchgeführten EKG-Aufnahmen) die mittlere Häufigkeit der Vorhofflimmerepisoden auf mindestens 2 pro Monat eingeschätzt.

Andererseits war bei allen Patienten innerhalb von 4 Wochen vor der Aufnahme in die Studie mindestens einmal paroxysmales Vorhofflimmern aufgetreten, somit also das notwendige Einschlusskriterium erfüllt.

	Alle Patienten	Chinidin + Verapamil hoch dosiert	Chinidn + Verapamil niedrig dosiert	Sotalol	Placebo	p *
Patientenzahl (n)	108 (100)	29 (26,9)	30 (27,8)	25 (23,1)	24 (22,2)	
PAF bekannt seit MW [in Monaten] (±SD) Median (IQR)	47 (52,0) 27 (13-53)	45 (54,3) 26 (9-54)	37 (41,9) 25 (9-49)	54 (61,4) 28 (14-74)	55 (32,3) 44 (17-73)	0,381
Geschätzte Anzahl der PAF-Episoden pro Monat MW (±SD) MW Median (IQR)	2 (2,7) 1 (1-2)	2 (1,9) 1 (1-3)	3 (4,0) 1 (1-3)	2 (1,9) 1 (1-2)	2 (0,1) 1 (1-2)	0,542
Diagnose gestellt in :						
Ruhe-Kurzzeit-EKG n (%)	104 (96,3)	28 (96,6)	27 (90,0)	25 (100)	24 (100)	0,150
24h-EKG n (%)	4 (3,7)	1 (3,4)	3 (10,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,160

Tabelle 3.1.3.1 Einschlussdiagnose des PAF

* - Kruskal-Wallis-Test;
IQR- interquartile range

3.2. Langzeit-EKGs

3.2.1. Qualität

Insgesamt wurden 268 24h-EKGs untersucht, wovon 52 Aufnahmen nicht auswertbar waren. Die restlichen 216 24h-EKGs konnten analysiert werden, davon waren 40,3% von sehr guter, 34,7% von guter, 19,4% von mäßiger und 5,6% von schlechter Qualität (s. Abbildung 3.2.1.1).

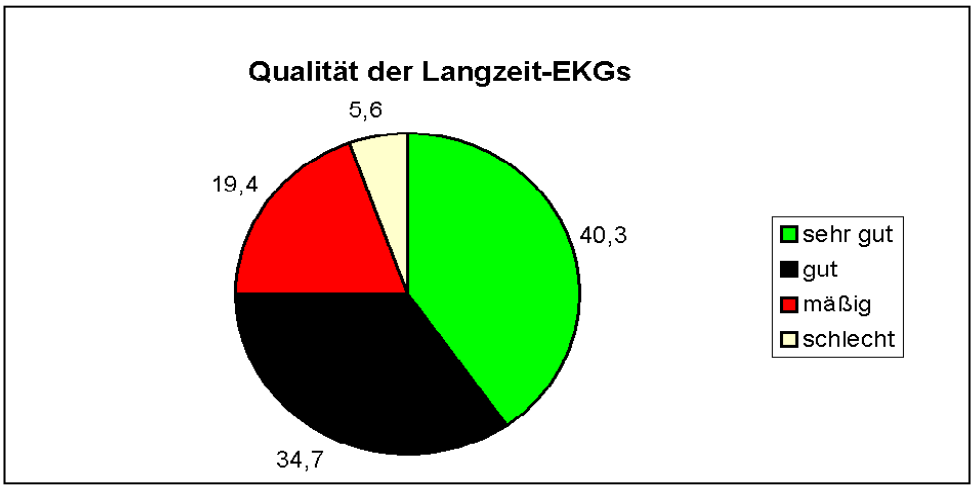

Abbildung 3.2.1.1 Qualität der Langzeit-EKGs

Prozentuale Verteilung

3.2.2. Vergleich beider Langzeit-EKGs: vor (I) und unter Medikation (II)

Um therapeutische Effekte bzw. Anitarrhythmika-assoziierte Nebenwirkungen in den Langzeit-EKGs erfassen zu können, wurden je 108 Holter-EKGs vor (Holter I) und unter der (Holter II) Studienmedikation untersucht.

Die Daten sind in Tabelle 3.2.2.1 bis Tabelle 3.2.2.10 zusammengefasst.

Es wurden das Auftreten von PAF, durchschnittliche Herzfrequenz sowie Anzahl von SVES, VES, Pausen, Sinusarrhythmien und Bradykardien jeweils pro Minute untersucht.

Damit war nicht nur der interindividuelle Vergleich zwischen den Medikamentengruppen, sondern auch der intraindividuelle Vergleich innerhalb der Gruppen (je vor und während antiarrhythmischer Therapie) möglich.

3.2.2.1. Durchschnittliche individuelle Aufnahmedauer

Die durchschnittliche individuelle Aufnahmedauer betrug 1359 min (Holter I) bzw. 1380 min (Holter II), wobei davon 38 min (Holter I) bzw. 36 min (Holter II) auf gesamte PAF-Dauer entfiel.

3.2.2.2. Auftreten von PAF insgesamt

Insgesamt trat bei 22 Patienten vor und bei 21 Patienten unter Therapie mindestens einmal eine PAF-Episode auf. Diesbezüglich fanden sich weder interindividuell noch intraindividuell signifikante Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen (s. Tabelle 3.2.2.1).

		Holter-Aufnahme I	Holter-Aufnahme II	pI/II*
Medikation	n	PAF ja (%)		
Alle	108	22 (20,4)	21 (19,4)	0,301
Chinidin + Verapamil hoch dosiert	29	5 (17,2)	6 (20,7)	0,564
Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	30	8 (26,7)	6 (20,0)	0,564
Sotalol	25	4 (16,0)	3 (12,0)	0,527
Placebo	24	5 (20,8)	6 (25,0)	0,705
		pI§=0,754	pII§=0,710	

Tabelle 3.2.2.1 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Auftreten von PAF vor (I) und unter Medikation (II)

* - Kruskal-Wallis; § - ANOVA-Test

3.2.2.3. Individuelle PAF-Dauer pro Holter-Aufnahme insgesamt

Hinsichtlich der durchschnittlichen individuellen PAF-Dauer pro Holter-EKG (Summe aller PAF-Episoden) unter Therapie konnte beobachtet werden, dass sie am kürzesten in der Sotalol- (0,2 min) und in der Placebo-Gruppe (131 min) am längsten war.

In den beiden Chinidin-Verapamil-Gruppen betrug sie 12,6 min (hoch dosiert) bzw. 13,7 min (niedrig dosiert), für das Gesamtkollektiv 36,4 min. (p=0,041) (s. Tabelle 3.2.2.2).

		Holter-Aufnahme I	Holter-Aufnahme II	pI/II*
Medikation	n	Durchschnittliche individuelle PAF-Dauer pro Holter insgesamt (min) (±SD)		
Alle	108	37,9 (172,8)	36,4 (185,2)	0,561
Chinidin + Verapamil hoch dosiert	29	23,7 (71,6)	12,6 (34,2)	0,512
Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	30	17,1 (49,4)	13,7 (43,1)	0,382
Sotalol	25	53,7 (268,5)	0,2 (0,7)	0,890
Placebo	24	64,5 (229,1)	131,0 (379,0)	0,244
		pI§=0,709	pII§=0,041	

Tabelle 3.2.2.2 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Durchschnittliche individuelle PAF-Dauer vor (I) und unter Medikation (II)

* - Kruskal-Wallis; § - ANOVA-Test

3.2.2.4. Durchschnittliche Anzahl der PAF-Episoden pro Patient und Aufnahme

Bei der Betrachtung der durchschnittlichen Anzahl der PAF-Episoden pro Patient und Aufnahme zeigte sich überraschenderweise folgendes Verhältnis: 2,6 (Holter I) und 13,2

(Holter II), wobei jedoch diese Unterschiede sowohl inter- als auch intraindividuell nicht signifikant waren (s. Tabelle 3.2.2.3).

		Holter-Aufnahme I	Holter-Aufnahme II	pI/II*
Medikation	n	Durchschnittliche Anzahl der PAF-Episoden pro Patient (±SD)		
Alle	108	2,6 (18,6)	13,2 (98,9)	0,453
Chinidin + Verapamil hoch dosiert	29	6,8 (35,8)	4,8 (14,9)	0,552
Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	30	1,8 (3,8)	6,0 (28,1)	0,454
Sotalol	25	0,5 (1,8)	0,4 (1,2)	0,893
Placebo	24	0,4 (0,9)	45,8 (207,0)	0,244
		pI§=0,620	pII§=0,680	

Tabelle 3.2.2.3 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Anzahl der PAF-Episoden pro Patient vor (I) und unter Medikation (II)

* - Kruskal-Wallis; § - ANOVA-Test

3.2.2.5. Durchschnittliche Dauer der einzelnen PAF-Episode

Die durchschnittliche Dauer der einzelnen PAF-Episode betrug 15,1 min (Holter I) bzw. 26,0 min (Holter II) pro Patient und Aufnahme. Auch diese Werte waren nicht signifikant unterschiedlich (s. Tabelle 3.2.2.4).

		Holter-Aufnahme I	Holter-Aufnahme II	pI/II*
Medikation	n.	Durchschnittliche Dauer der einzelnen PAF-Episode pro Patient (min) (±SD)		
Alle	108	15,1 (66,9)	26,0 (182,6)	0,851
Chinidin + Verapamil hoch dosiert	29	16,8 (63,1)	1,0 (4,1)	0,954
Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	30	7,2 (34,4)	2,4 (11,2)	0,344
Sotalol	25	6,0 (29,8)	0,2 (0,7)	0,340
Placebo	24	32,3 (114,6)	112,8 (379,6)	0,242
		pI§=0,692	pII§=0,618	

Tabelle 3.2.2.4 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Durchschnittliche Dauer der einzelnen PAF-Episode pro Holter-EKG vor (I) und unter Medikation (II)

* - Kruskal-Wallis; § - ANOVA-Test

3.2.2.6. Durchschnittliche Herzfrequenz

Im interindividuellen Vergleich unter Studienmedikation fand sich die niedrigste mittlere Herzfrequenz bei 60,1/min (Sotalol-Gruppe) und die höchste bei 75,8/min (Placebo) (s. Tabelle 3.2.2.5).

In den beiden Chinidin-Verapamil-Gruppen betrug sie 70,5 (hoch dosiert) bzw. 72,1/min (niedrig dosiert) ($p<0,001$) (s. Abbildung 3.2.2.1).

Vor Studienbeginn konnten interindividuell keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Auch intraindividuell konnte bezüglich der Herzfrequenz für das Gesamtkollektiv keine eindeutige Tendenz nachgewiesen werden: vor der Therapie betrug sie durchschnittlich 69,6/min, unter der Studienmedikation: 69,7/min.

Jedoch zeigte sich innerhalb der Sotalol-Gruppe eine deutliche Abnahme der Herzfrequenz ($p<0,001$): 71,2/min (Holter I) versus 60,1/min (Holter II) (s. Abbildung 3.2.2.2).

In den beiden Chinidin-Verapamil-Gruppen entsprechend 67,2 bzw. 70,5/min (hoch dosiert) und 70,2 bzw. 72,1/min (niedrig dosiert) vor bzw. während Therapie.

		Holter-Aufnahme I	Holter-Aufnahme II	pI/II*
Medikation	n	Durchschnittliche Herzfrequenz pro min mw (±SD)		
Alle	108	69,6 (10,8)	69,7 (12,9)	0,573
Chinidin + Verapamil hoch dosiert	29	67,2 (10,2)	70,5 (10,4)	0,133
Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	30	70,2 (11,9)	72,1 (11,4)	0,730
Sotalol	25	71,2 (10,4)	60,1 (7,9)	<0,001
Placebo	24	69,9 (10,7)	75,8 (16,5)	0,075
		pI§=0,444	pII§<0,001	

Tabelle 3.2.2.5 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Durchschnittliche Herzfrequenz pro Holter-EKG vor (I) und unter Medikation (II)

* - Kruskal-Wallis; § - ANOVA-Test

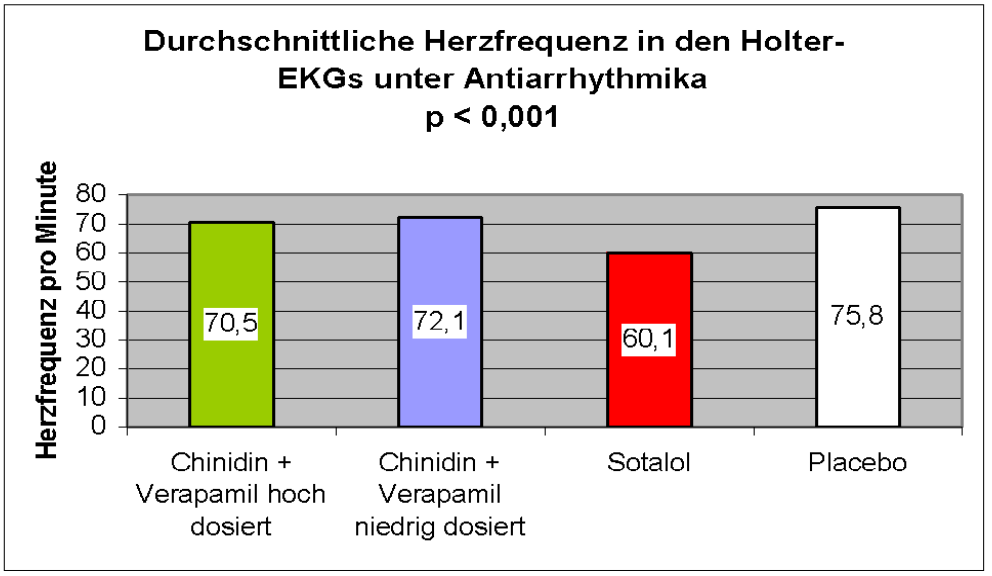

Abbildung 3.2.2.1 Durchschnittliche Herzfrequenz in den Langzeit-EKGs unter Antiarrhythmika

Verteilung in den einzelnen Medikamentengruppen

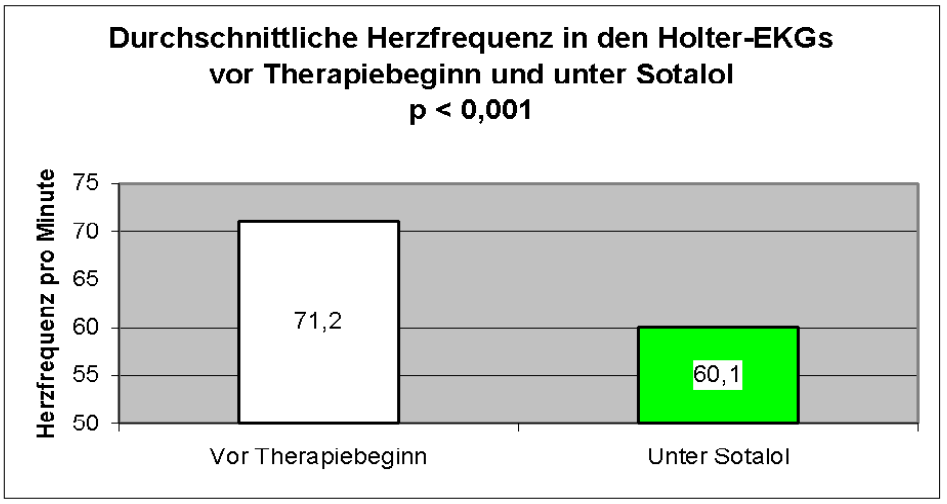

Abbildung 3.2.2.2 Durchschnittliche Herzfrequenz in den Langzeit-EKGs vor Therapiebeginn und unter Sotalol

3.2.2.7. Auftreten von Extrasystolen

Extrasystolen traten sowohl vor als auch unter der antiarrhythmischen Therapie, annähernd gleich häufig auf: die SVES 0,145/min (Holter I) bzw. 0,262/min (Holter II), die VES je 0,085/min (Holter I und II) (s. Tabelle 3.2.2.6 und Tabelle 3.2.2.7).

		Holter-Aufnahme I	Holter-Aufnahme II	pI/II*
Medikation	n	SVES Anzahl pro Patient/min (gesamte Aufnahme) (±SD)		
Alle	108	0,145 (0,5)	0,262 (0,8)	0,412
Chinidin + Verapamil hoch dosiert	29	0,229 (0,9)	0,189 (0,6)	0,934
Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	30	0,156 (0,4)	0,470 (1,1)	0,230
Sotalol	25	0,113 (0,3)	0,045 (0,1)	0,744
Placebo	24	0,063 (0,2)	0,345 (0,9)	0,290
		pI§=0,551	pII§=0,969	

Tabelle 3.2.2.6 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Auftreten von SVES pro Patient vor (I) und unter Medikation (II)

* - Kruskal-Wallis; § - ANOVA-Test

		Holter-Aufnahme I	Holter-Aufnahme II	pI/II*
Medikation	n	VES Anzahl pro Patient/min (gesamte Aufnahme) (±SD)		
Alle	108	0,085 (0,2)	0,085 (0,3)	0,894
Chinidin + Verapamil hoch dosiert	29	0,038 (0,1)	0,039 (0,1)	0,854
Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	30	0,140 (0,3)	0,093 (0,3)	0,250
Sotalol	25	0,073 (0,2)	0,066 (0,2)	0,531
Placebo	24	0,085 (0,2)	0,149 (0,4)	0,310
		pI§=0,550	pII§=0,336	

Tabelle 3.2.2.7 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Auftreten von VES pro Patient vor (I) und unter Medikation (II)

* - Kruskal-Wallis; § - ANOVA-Test

3.2.2.8. Auftreten von Sinusarrhythmie

Es konnten keine interindividuellen, jedoch intraindividuelle (im Vergleich vor – während Therapie) Unterschiede in der Häufigkeit von Sinusarrhythmien beobachtet werden (s. Tabelle 3.2.2.8).

Die Häufigkeit der Sinusarrhythmie unter Sotalol ist deutlich (p=0,011) zurückgegangen: 0,08/min (Holter I) versus 0,02min (Holter II) (s. Abbildung 3.2.2.3) gegenüber 0,03/min (Holter I) versus 0,02/min (Holter II) für das Gesamtkollektiv (p = 0,762).

In der Placebo-Gruppe ist sie wiederum von 0,01/min auf 0,03/min gestiegen (p = 0,005).

Unter Chinidin + Verapamil fanden sich keine signifikanten Veränderungen.

		Holter-Aufnahme I	Holter-Aufnahme II	pI/II*
Medikation	n	Sinusarrhythmie Anzahl pro Patient/min (±SD)		
Alle	108	0,03 (0,2)	0,02 (0,1)	0,762
Chinidin + Verapamil hoch dosiert	29	0,02 (0,1)	0,02 (0,4)	0,430
Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	30	0,03 (0,1)	0,02 (0,0)	0,330
Sotalol	25	0,08 (0,3)	0,02 (0,1)	0,011
Placebo	24	0,01 (0,0)	0,03 (0,1)	0,005
		pI§=0,202	pII§=0,654	

Tabelle 3.2.2.8 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Auftreten von Sinusarrhythmie pro Patient vor (I) und unter Medikation (II)

* - Kruskal-Wallis; § - ANOVA-Test

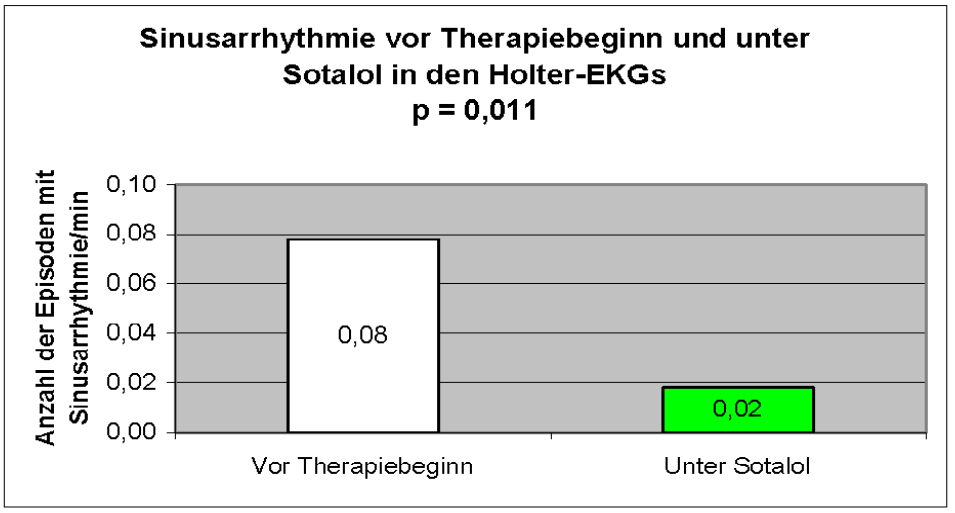

Abbildung 3.2.2.3 Langzeit-EKGs mit sinusarrhythmischen Phasen pro Minute vor Therapiebeginn und unter Sotalol

3.2.2.9. Auftreten von Bradykardien

Am häufigsten fanden sich Bradykardien (Quotient von bradykarden Phasen zu Aufnahmezeit pro Patient und Langzeit-EKG) unter Sotalol: 1,4/min, in der Placebo-Gruppe waren sie am seltensten: 0,1/min (p=0,007) (s. Tabelle 3.2.2.9 und Abbildung 3.2.2.4).

Auch im intraindividuellen Vergleich zeichneten sich Unterschiede ab.

Unter Sotalol traten Bradykardien viel häufiger als vor Studienbeginn auf: 1,4/min versus 0,7/min (p=0,022) (s. Abbildung 3.2.2.5).

Für andere Gruppen fanden sich keine Effekte.

		Holter-Aufnahme I	Holter-Aufnahme II	pI/II*
Medikation	n	Bradykardie Anzahl pro Patient/min (⊥SD)		
Alle	108	0,5 (1,7)	0,6 (1,4)	0,154
Chinidin + Verapamil hoch dosiert	29	0,5 (1,3)	0,7 (1,4)	0,390
Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	30	0,7 (1,4)	0,4 (1,1)	0,392
Sotalol	25	0,7 (2,7)	1,4 (2,1)	0,022
Placebo	24	0,3 (0,8)	0,1 (0,4)	0,684
		pI§=0,176	pII§=0,007	

Tabelle 3.2.2.9 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Auftreten von bradykarden Phasen pro Patient vor (I) und unter Medikation (II)

Quotient von bradykarden Phasen zu Aufnahmezeit pro Patient und Langzeit-EKG
* - Kruskal-Wallis; § - ANOVA-Test

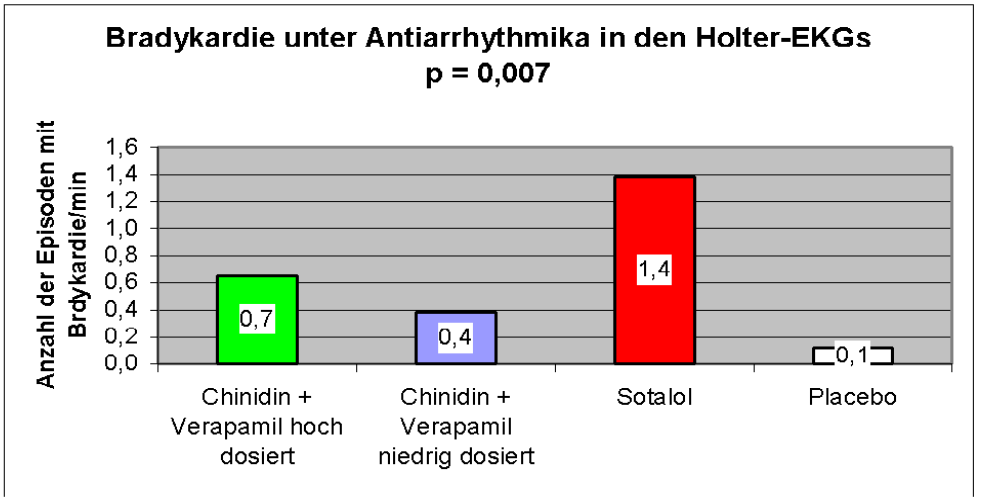

Abbildung 3.2.2.4 Langzeit-EKGs mit bradykarden Phasen pro Minute unter Antiarrhythmika

Verteilung in den einzelnen Medikamentengruppen
Quotient von bradykarden Phasen zu Aufnahmezeit pro Patient und Langzeit-EKG

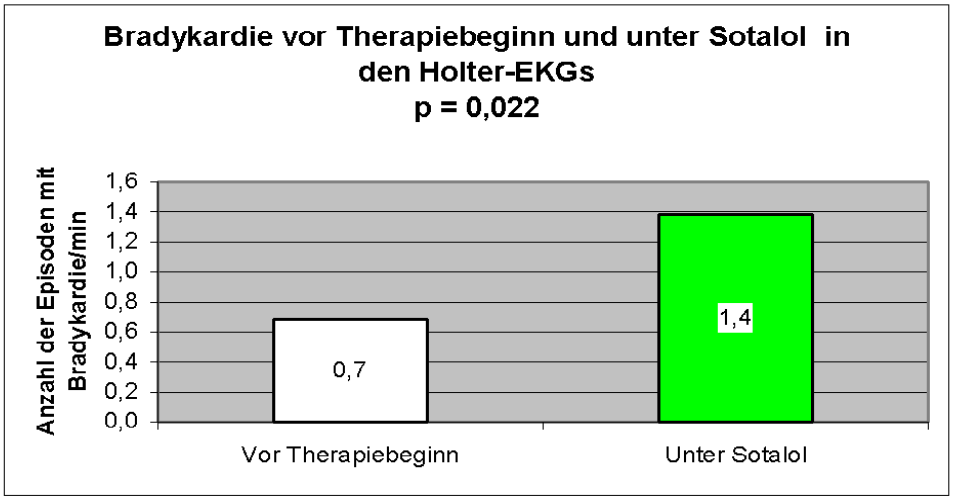

Abbildung 3.2.2.5 Langzeit-EKGs mit bradykarden Phasen pro Minute vor Therapiebeginn und unter Sotalol

Quotient von bradykarden Phasen zu Aufnahmezeit pro Patient und Langzeit-EKG

3.2.2.10. Auftreten von Pausen

Pausen von mindestens 2 sec Dauer waren sowohl zwischen als auch innerhalb der Gruppen vor (0,0008/min) und während Therapie (0,0007/min) gleichmäßig verteilt (s. Tabelle 3.2.2.10).

		Holter-Aufnahme I	Holter-Aufnahme II	pI/II*
Medikation	n	Pausen Anzahl pro Patient/min (±SD) bezogen auf die gesamte Aufnahmedauer		
Alle	108	0,0008 (0,01)	0,0007 (0,01)	0,721
Chinidin + Verapamil hoch dosiert	29	0,0001 (0,01)	0,0001 (0,01)	0,710
Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	30	0,0005 (0,00)	0,0022 (0,01)	0,600
Sotalol	25	0,0026 (0,01)	0,0003 (0,00)	0,462
Placebo	24	0,0002 (0,00)	0,0001 (0,00)	0,284
		pI§=0,832	pII§=0,570	

Tabelle 3.2.2.10 Vergleich beider Langzeit-EKGs: Auftreten von Pausen pro Patient vor (I) und unter Medikation (II)

* - Kruskal-Wallis; § - ANOVA-Test

3.2.3. Vergleich beider Langzeit-EKGs: ES in 30 sec-Intervallen vor Beginn der PAF-Episoden und in restlicher SR-Zeit/min im Verhältnis

Ferner wurde das Auftreten der Extrasystolen in 30 sec-Intervallen direkt vor jeder einzelnen PAF-Episode untersucht (s. Tabelle 3.2.3.1 und Tabelle 3.2.3.2).

Es wurde analysiert, ob die Extrasystolen gehäuft im Sinne eines Triggereffektes unmittelbar vor den PAF-Ereignissen auftreten bzw. dieses eventuell induzieren können. Ausserdem sollte in dieser Hinsicht ein möglicher therapeutischer Effekt der Antiarrhythmika auf das Auftreten solcher Triggereffekte untersucht werden.

Die Gesamtzahl der Extrasystolen (je SVES und VES getrennt) wurde addiert und die Extrasystolenfrequenz pro Minute berechnet. Dieser Wert wurde durch die restliche Sinusrhythmuszeit (=Gesamtdauer der Holter-Aufnahme minus PAF-Gesamtdauer minus Summe der 30 sec-Intervalle direkt vor den PAF-Episoden) dividiert.

Die so erhaltenen Quotienten (für jede Medikamentengruppe je vor und während Therapie) wurden verglichen.

Dabei konnte keine signifikante Zunahme der Extrasystolenhäufigkeit unmittelbar vor den PAF-Episoden nachgewiesen werden.

Das Verhältnis der SVES bzw. VES in den 30 sec-Intervallen direkt vor dem PAF zur restlichen SR-Zeit betrug 8,5 (Holter I) versus 4,6 (Holter II) für SVES bzw. 4,9 (Holter I) versus 2,9 (Holter II) für VES. Diese Unterschiede waren aufgrund der großen interindividuellen Schwankungen nicht signifikant.

		Holter-Aufnahme I	Holter-Aufnahme II	pI/II*
Medikation	n	Verhältnis SVES in 30s vor PAF zur Rest-SR-Zeit/min		
Alle	108	8,5	4,6	0,691
Chinidin + Verapamil hoch dosiert	29	32,8	7,5	0,781
Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	30	22,7	4,6	0,202
Sotalol	25	1,6	47,2	0,140
Placebo	24	3,8	1,1	0,070
		pI§=0,286	pII§=0,983	

Tabelle 3.2.3.1 Vergleich beider Langzeit-EKGs: SVES/min in 30sec-Intervallen vor PAF

Im Verhältnis zur restlichen SR-Zeit
*- Kruskal-Wallis; §- ANOVA-Test

		Holter-Aufnahme I	Holter-Aufnahme II	pI/II*
Medikation	n	Verhältnis VES in 30s vor PAF zur Rest-SR-Zeit/min		
Alle	108	4,9	2,9	0,610
Chinidin + Verapamil hoch dosiert	29	29,8	0,4	0,772
Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	30	2,7	2,3	0,260
Sotalol	25	0	11,1	0,950
Placebo	24	0	0,5	0,412
		pI§=0,642	pII§=0,493	

Tabelle 3.2.3.2 Vergleich beider Langzeit-EKGs: VES/min in 30sec-Intervallen vor PAF

Im Verhältnis zur restlichen SR-Zeit
*- Kruskal-Wallis; §- ANOVA-Test

3.3. Tele-EKGs

3.3.1. Qualität

Von den insgesamt 7492 untersuchten Tele-EKGs waren 7103 (94,7%) auswertbar.

Von den auswertbaren Aufnahmen waren 36,2% von sehr guter, 51,1% von guter und 7,4% von mäßiger Qualität (s. Abbildung 3.3.1.1).

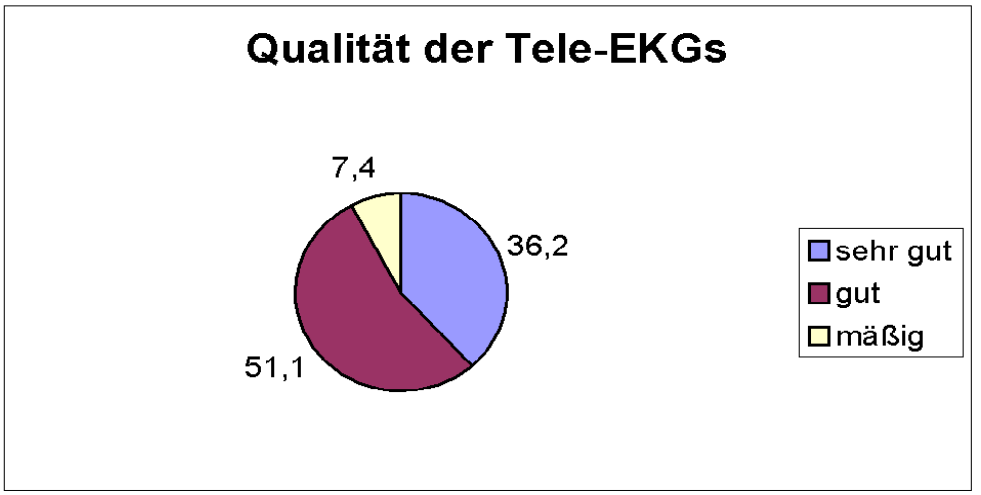

Abbildung 3.3.1.1 Qualität der Tele-EKGs.

Prozentuale Verteilung

3.3.2. Tele-EKGs in Bezug auf Grundrhythmus

Bei 7094 Tele-EKGs (94,7%) erlaubte die Qualität der Übertragung eine Auswertung, wobei es sich bei dem zugrunde liegenden Rhythmus zu 95,1% (6745) um Sinusrhythmus (SR), zu 4,8% (337 EKGs) um Vorhofflimmern (PAF), zu 0,014% (1 EKG) um Vorhofflattern (FLUTT) und zu 0,14% (11 EKGs) um supraventrikuläre Tachykardie (SVT) handelte.

(s. Abbildung 3.3.2.1).

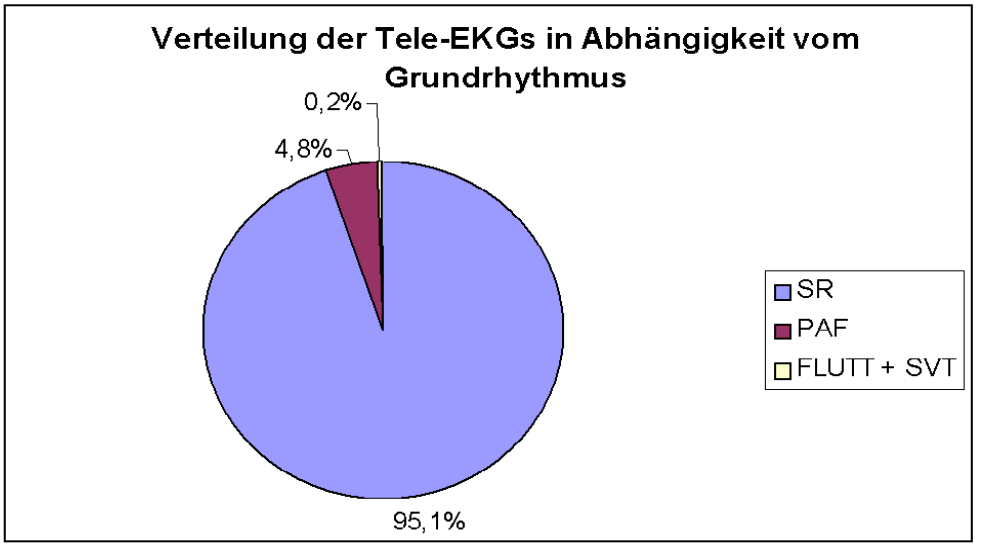

Abbildung 3.3.2.1 Verteilung der Tele-EKGs bezogen auf den Grundrhythmus

3.3.3. Tele-EKGs bezogen auf den einzelnen Patienten

Da die Auswertung der Tele-EKGs in absoluten Zahlen durch einzelne Patienten (die sehr viele oder sehr wenig EKGs übertragen haben) verzerrt sein könnte, wurden die Tele-EKGs auch bezogen auf den einzelnen Patienten ausgewertet.

Mit anderen Worten, es wurde für jeden Patienten der Anteil der PAF- oder SR-EKGs an allen EKGs des jeweiligen Patienten bestimmt, und für die jeweilige Therapiegruppe der Mittelwert /Median aus allen Patienten der Gruppe. (s. Tabelle 3.3.3.1)

Unabhängig von der Therapiegruppe hat jeder einzelne Patient in einem Beobachtungszeitraum von im Median 90 (86-90) Tagen durchschnittlich 65,7 (±22,3) Tele-EKGs übertragen, davon 62,5 (95%) mit SR; 3,1 (4,8%) mit PAF; 0,009 (0,014%) mit Vorhofflattern und 0,09 (0,14%) mit supraventrikulärer Tachykardie.

Von den SR-EKGs hat der einzelne Patient im durchschnittlich 4,5 symptomatische, 51,2 asymptomatische und 6,8 EKGs ohne Angaben zur Symptomatik übertragen.

Von den PAF-EKGs waren das entsprechend: 1,2 symptomatische, 1,7 asymptomatische und 0,2 ohne Symptomangaben EKGs pro Patient. Die Verteilung der Tele-EKGs pro Patient innerhalb der Medikamentengruppen war nicht signifikant unterschiedlich.

	Alle Patienten	Chinidn + Verapamil hoch dosiert	Chinidn + Verapamil niedrig dosiert	Sotalol	Placebo	p*
Patientenzahl n (%)	108 (100)	29 (26,9)	30 (27,8)	25 (23,1)	24 (22,2)	
Beobachtungszeit-raum (Tage) MW (±SD) Median (IQR)	**83** (16,8) 90 (86-90)	**81** (20,5) 90 (84-90)	**84** (15) 90 (88-90)	**84** (14,2) 90 (87-90)	**80** (3,5) 90 (75-90)	0,742
EKGs pro Patient MW						
Tele-EKG (±SD) Median (IQR)	**65,7** (22,3) 68 (46-86)	**60,7** (24,1) 65 (45-80)	**67,6** (22,3) 65 (44-86)	**70,8** (26,5) 66 (39-87)	**64** (24,8) 63 (42-84)	
SR-EKG (%) (±SD) Median (IQR)	**62,5** (94,9) (23,9) 66 (44-82)	**58,5** (96,4) (25,1) 63 (43-79)	**64,1** (94,9) (21) 64 (43-84)	**68,9** (97,4) (25,4) 65 (38-85)	**58,4** (91,2) (23,9) 62 (39-80)	0,322
SR sympt. (%) (±SD) Median (IQR)	**4,5** (7,3) (9,8) 1 (0-4)	**2,1** (4,3) (3,8) 0 (0-2)	**6,2** (9,7) (10,2) 1,5 (0-7,3)	**5,6** (7,3) (14,3) 1 (0-3,5)	**4,4** (8,9) (8,9) 1 (0-6,5)	0,380
SR asympt. (%) (±SD) Median (IQR)	**51,2** (81,9) (25,5) 53,5 (32-75)	**49,1** (82,9) (25,4) 51 (28-67)	**50,5** (81,8) (24,7) 55 (33-70)	**55,6** (80,5) (28,3) 64 (30-81)	**49,8** (83,4) (24,6) 53 (31-70)	0,800
SR ohne Angabe zur Sympt. (%) (±SD) Median (IQR)	**6,8** (10,8) (12,2) 3 (1-6,8)	**7,5** (12,8) (15,4) 3 (1-5,5)	**7,4** (11,5) (9,2) 4 (1-10,4)	**7,8** (11,3) (16,1) 3 (1-7)	**4,2** (7,2) (4,5) 2,5 (1-6)	0,721
PAF-EKG (%) (±SD) Median (IQR)	**3,1** (4,8) (6,3) 1 (0-3)	**2** (3,7) (2,9) 0 (0-3)	**3,2** (4,5) (6,6) 1 (0-3,5)	**1,9** (2,8) (4,2) 0 (0-1,5)	**5,6** (9,2) (9,7) 1 (0-9,3)	0,133

	Alle Patienten	Chinidn + Verapamil hoch dosiert	Chinidn + Verapamil niedrig dosiert	Sotalol	Placebo	p*
PAF sympt. (%)	**1,2** (38,7)	**0,8** (40)	**1,1** (34,4)	**0,8** (42,1)	**2,0** (35,7)	0,130
(±SD)	(2,1)	(1,8)	(2,0)	(1,8)	(4,5)	
Median (IQR)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0,5)	1 (0-3,8)	
PAF asympt. (%)	**1,7** (54,8)	**0,9** (45)	**1,9** (59,3)	**0,8** (47,4)	**3,2** (57,2)	0,300
(±SD)	(5,0)	(1,8)	(6,1)	(1,8)	(7,7)	
Median (IQR)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0,5)	0 (0-2,5)	
PAF ohne Angabe	**0,2**	**0,3**	**0,2**	**0,2**	**0,4**	0,952
zur Sympt. (%)	(6,5)	(15)	(6,3)	(10,5)	(7,1)	
(±SD)	(0,9)	(1,3)	(0,5)	(16,1)	(0,8)	
Median (IQR)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (3-7)	0 (0-0)	
Flutt-EKG	**0,009**	**0**	**0,033**	**0**	**0**	0,461
(%)	(0,0)	(0)	(0,04)	(0)	(0)	
(±SD)	(0,0)	(0)	(0,2)	(0)	(0)	
Median (IQR)	0 (0-0)	(0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	
SVT-EKG (%)	**0,090** (0,1)	**0,103** (0,2)	**0,167** (0,3)	**0** (0)	**0,083** (0,2)	0,410
(±SD)	(0,4)	(0,4)	(0,5)	(0)	(0,4)	
Median (IQR)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0(0-0)	

Tabelle 3.3.3.1 Tele-EKGs bezogen auf den einzelnen Patienten

Verteilung in Abhängigkeit von Symptomen in den einzelnen Medikamentengruppen
* - Kruskal-Wallis-Test;
Die prozentualen Angaben in Klammern beziehen sich auf den Tele-EKG-Anteil des jeweiligen Rhythmus.

3.3.3.1. Tele-EKGs mit Sinusrhythmus (SR)

Von den Sinusrhythmus-EKGs waren 7,2% (n=486) symptomatisch, wobei die Verteilung innerhalb der Gruppen signifikant unterschiedlich war: die meisten fanden sich unter niedrig dosierter Chinidin-Verapamil-Kombination (38,1% aller SR-Tele-EKGs), gefolgt von der Sotalol-Gruppe (28,6% aller SR-Tele-EKGs), Placebo (21,8% aller SR-Tele-EKGs) und die wenigsten unter hoch dosierter Chinidin-Verapamil-Kombination (11,5% aller SR-Tele-EKGs) ($p<0,001$) (s. Tabelle 3.3.3.2 und Abbildung 3.3.3.1).

	Alle Patienten	Chinidin + Verapamil hoch dosiert	Chinidn + Verapamil niedrig dosiert	Sotalol	Placebo	p*
Patientenzahl n (%)	108 (100)	29 (26,9)	30 (27,8)	25 (23,1)	24 (22,2)	
Tele-EKGs n (%)	7094 (100)	1759 (24,8)	2027 (28,6)	1771 (24,9)	1537 (21,7)	
SR-EKGs n (%) (% von Tele-EKGs gesamt)	6745 (100) (95,1)	1697 (25,2) (96,5)	1924 (28,5) (94,9)	1724 (25,6) (97,3)	1400 (20,8) (91,1)	0,572
SR sympt. n (%) (% von SR-EKGs gesamt)	486 (100) (7,2)	56 (11,5) (3,3)	185 (38,1) (9,6)	139 (28,6) (8,1)	106 (21,8) (7,6)	< 0,001
SR asympt. n (% der Zeile) (% von SR-EKGs gesamt)	5532 (100) (82,0)	1429 (25,8) (84,2)	1518 (27,4) (78,9)	1391 (25,2) (80,7)	1194 (21,6) (85,3)	0,393
SR ohne Angabe n (% der Zeile) (% von SR-EKGs gesamt)	727 (100) (10,8)	212 (29,2) (12,5)	221 (30,4) (11,5)	194 (26,7) (11,3)	100 (13,8) (7,2)	< 0,001

Tabelle 3.3.3.2 Tele-EKGs mit Sinusrhythmus

Verteilung in Abhängigkeit von Symptomen in den einzelnen Medikamentengruppen
* Chi-Quadrat

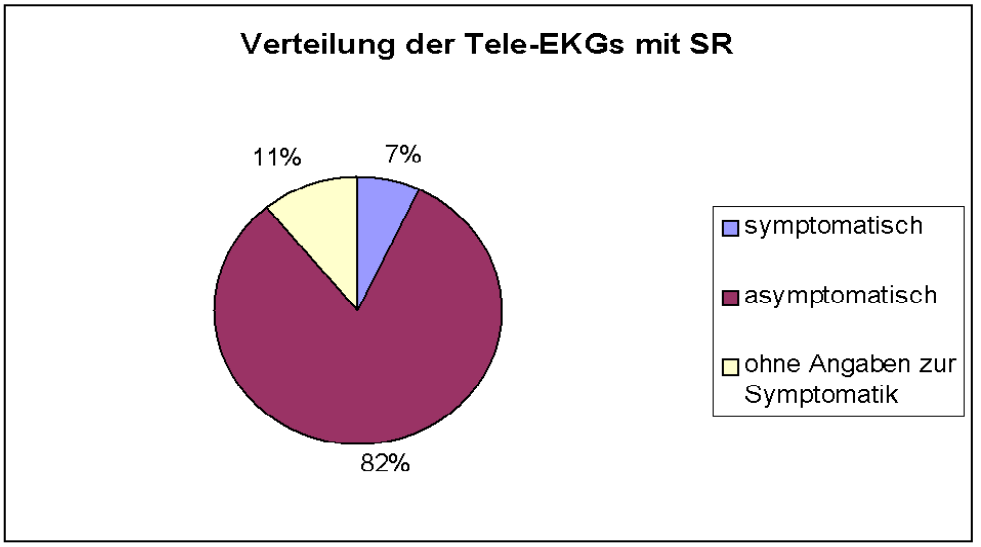

Abbildung 3.3.3.1 Tele-EKGs mit Sinusrhythmus

Prozentuale Verteilung in Abhängigkeit von Symptomen

3.3.4. Tele-EKGs mit SR und Rhythmusstörungen

Sinusrhythmus-EKGs wurden hinsichtlich Tachykardie, Bradykardie, SVES und VES ausgewertet (s.Tabelle 3.3.4.1).

Bezogen auf den einzelnen Patienten waren das durchschnittlich 6,3 EKGs mit SVES (10,2% aller SR-Tele-EKGs), 2,9 mit VES (4,8%), 3,3 mit Bradykardie (5,4%) und 2,4 mit Tachykardie (3,9%).

Hierbei zeigte sich, dass sowohl bei SR-Tele-EKGs mit Bradykardie (p=0,004) als auch mit Tachykardie (p=0,012) signifikante Unterschiede vorliegen.

So war Bradykardie unter Sotalol mit 8,9 EKGs pro Patient (11,7% aller SR-Tele-EKGs) am häufigsten und unter Placebo mit 0,6 (1,03% aller SR-Tele-EKGs) am seltensten zu finden.

Unter den restlichen bradykarden SR-Tele-EKGs waren es 2,3 (3,9% aller SR-Tele-EKGs) bzw. 3,1 (4,8% aller SR-Tele-EKGs) in den Chinidin-Verapamil-Gruppen (hoch bzw. niedrig dosiert) (s. Abbildung 3.3.4.1).

Demgegenüber war Tachykardie unter Sotalol mit 0,05 (0,08% aller SR-Tele-EKGs) am seltensten und unter Placebo mit 4,4 EKGs (7,6% aller SR-Tele-EKGs) pro Patient am häufigsten zu sehen. In den beiden Chinidin-Verapamil-Gruppen entsprechend 0,7 (1,2% aller

SR-Tele-EKGs)-hochdosiert und 4,2 SR-Tele-EKGs mit Tachykardie (6,6% aller SR-Tele-EKGs)-niedrig dosiert (s. Abbildung 3.3.4.2).

Pro Patient	Alle Patienten	Chinidin + Verapamil hoch dosiert	Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	Sotalol	Placebo	p*
Patientenzahl n (%)	108 (100)	29 (26,9)	30 (27,8)	25 (23,1)	24 (22,2)	
Tele-EKG n (±SD)	65,7 (23,9)	60,7 (21,5)	67,6 (34,2)	70,8 (25,3)	64 (22,9)	
SR-EKGs n (%)	62,3 (94,9)	58,3 (96,1)	64,4 (95,2)	68,9 (97,4)	57,9(90,6)	0,320
SR mit SVES n (%) der SR-EKGs	6,3 (10,2)	5,3 (9,1)	8,9 (13,8)	2,3 (3,31)	8,3 (14,3)	0,202
SR mit VES n (%)	2,9 (4,8)	1,1 (1,9)	1,7 (2,6)	4,2 (6,1)	5,5 (9,5)	0,211
SR mit Brady-kardie n (%)	3,3 (5,3)	2,3 (3,9)	3,1 (4,8)	8,9 (11,7)	0,6 (1,0)	0,004
SR mit Tachy-kardie n (%)	2,4 (3,8)	0,7 (1,2)	4,2 (6,5)	0,1 (0,1)	4,4 (7,6)	0,012

Tabelle 3.3.4.1 Tele-EKGs mit SR und Rhythmusstörungen gesamt

Alle Werte jeweils bezogen auf den einzelnen Patienten.
Verteilung in Abhängigkeit von Symptomen in den einzelnen Medikamentengruppen;
* - Kruskal-Wallis-Test

Bei den symptomatischen EKG-Aufnahmen fanden sich 0,5 (11,7% von symptomatischen SR-Tele-EKGs) mit SVES, 0,2 (5,3%) mit VES, 0,4 (7,7%) mit Bradykardie und 0,2 (4,5%) Tele-EKGs pro Patient mit Tachykardie.

Unter den symptomatischen SR-Tele-EKGs mit Bradykardie waren die meisten (0,6 EKGs pro Patient und 12,6% von allen symptomatischen SR-Tele-EKGs) in der Sotalol-, die wenigsten (0,1 EKGs pro Patient und 2,3% von symptomatischen SR-Tele-EKGs) in der Placebo-Gruppe zu finden (p=0,004). In den beiden Chinidin-Verapamil-Gruppen waren es 0,2 (7,2%)-hoch dosiert bzw. 0,5 EKGs pro Patient (8%)-niedrig dosiert.

Die tachykarden SR-Tele-EKGs traten unter Chinidin-Verapamil (hoch dosiert) nicht, unter Sotalol mit 0,008 (0,2%) deutlich seltener und unter Placebo mit 0,7 (13,4%) am häufigsten auf (p=0,030) (s. Tabelle 3.3.4.2).

Pro Patient	Alle Patienten	Chinidin + Verapamil hoch dosiert	Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	Sotalol	Placebo	p*
Patientenzahl n (%)	108 (100)	29 (26,9)	30 (27,8)	25 (23,1)	24 (22,2)	
Tele-EKG n (±SD)	65,7 (23,9)	60,7 (21,5)	67,6 (34,2)	70,8 (25,3)	64 (22,9)	
SR sympt. n (%)	4,7 (7,5)	2,5 (4,3)	6,2 (9,7)	5,0 (7,3)	5,2 (8,9)	0,383
SR sympt. mit SVES n (%)	0,5 (11,6)	0,3 (11,1)	0,8 (12,9)	0,3 (5,3)	0,9 (17,3)	0,343
SR sympt mit VES n (%)	0,2 (5,3)	0,1 (2,6)	0,4 (6,5)	0,4 (7,4)	0,3 (4,8)	0,210
SR sympt. mit Bradykardie n (%)	0,4 (7,7)	0,2 (7,2)	0,5 (8)	0,6 (12,6)	0,1 (2,3)	0,004
SR sympt. mit Tachykardie n (%)	0,2 (4,5)	0,0 (0)	0,3 (5,2)	0,008 (0,2)	0,7 (13,4)	0,030

Tabelle 3.3.4.2 Tele-EKGs mit SR und Rhythmusstörungen mit spezifischen Symptomen

Alle Werte jeweils bezogen auf den einzelnen Patienten.
Verteilung in Abhängigkeit von Symptomem in den einzelnen Medikamentengruppen;
* - Kruskal-Wallis-Test

Die 50 (80,3%) asymptomatischen EKGs pro Patient wiesen eine ähnliche Tendenz auf, wobei die Häufigkeiten der SVES und VES entsprechend 4,2 (8,5%) und 2,1 (4,2%) betrugen, Bradykardie insgesamt bei 1,7 (3,5%), am häufigsten unter Sotalol: 5,7 (10,2%), am seltensten unter Placebo: 0 (0%) und Tachykardie insgesamt bei 1,6 (3,3%), am häufigsten in der Placebo-Gruppe: 1,2 (2,4%) und am seltensten unter Sotalol: 0,05 (0,1%) (p=0,007) auftrat. In den beiden Chinidin-Verapamil-Gruppen fanden sich je 0,7 (1,4% von asymptomatischen SR-Tele-EKGs) mit Bradykardie und Tachykardie (hoch dosiert) bzw. 1,3 (2,7% von asymptomatischen SR-Tele-EKGs) mit Bradykardie und 4,1 (8,5% von asymptomatischen SR-Tele-EKGs) (niedrig dosiert) (s. Tabelle 3.3.4.3).

Pro Patient	Alle Patienten	Chinidin + Verapamil hoch dosiert	Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	Sotalol	Placebo	p*
Patientenzahl n (%)	108 (100)	29 (26,9)	30 (27,8)	25 (23,1)	24 (22,2)	
Tele-EKG n (±SD)	65,7 (23,9)	60,7 (21,5)	67,6 (34,2)	70,8 (25,3)	64 (22,9)	
SR asympt. n (%)	50 (80,3)	48,3 (82,9)	48,4 (75,2)	55,5 (80,5)	48,3(83,4)	0,802
SR asympt. mit SVES n (%)	4,2 (8,5)	3,7 (7,6)	5,5 (11,4)	2,1 (3,8)	5,4 (11,2)	0,464
SR asympt. mit VES n (%)	2,1 (4,2)	0,8 (1,7)	1,2 (2,4)	2,1 (3,8)	4,7 (9,8)	0,050
SR asympt. mit Bradykardie n (%)	1,7 (3,5)	0,7 (1,4)	1,3 (2,7)	5,7 (10,2)	0,0 (0)	0,022
SR asympt. mit Tachykardie n (%)	1,6 (3,3)	0,7 (1,4)	4,1 (8,5)	0,1 (0,1)	1,2 (2,4)	0,007

Tabelle 3.3.4.3 Tele-EKGs mit asymptomatischem SR und Rhythmusstörungen

Alle Werte jeweils bezogen auf den einzelnen Patienten.
Verteilung in Abhängigkeit von Symptomem in den einzelnen Medikamentengruppen;
* - Kruskal-Wallis-Test

Auch bei den 0,8 (10,8% von allen SR-Tele-EKGs) EKGs ohne Angaben zur Symptomatik konnte Bradykardie am häufigsten unter Sotalol mit im Durchschnitt einer Aufnahme (12,4%) und am seltensten unter Placebo mit 0,03 (0,8%) Aufnahmen pro Patient festgestellt werden (p= 0,006).

In den beiden Chinidin-Verapamil-Gruppen waren es 0,2 (3,1% von SR-Tele-EKGs ohne Symptomangaben)-hoch dosiert bzw. 0,4 SR-Tele-EKGs ohne Angaben zur Symptomatik (3,8% von SR-Tele-EKGs ohne Symptomangaben)-niedrig dosiert.

SVES waren mit 0,8 (10,8%), VES mit 0,3 (4,1 %), Bradykardie mit 0,4 (4,9 %) und Tachykardie mit 0,3 (3,8 %) vertreten (s. Tabelle 3.3.4.4).

Pro Patient	Alle Patienten	Chinidin + Verapamil hoch dosiert	Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	Sotalol	Placebo	p*
Patientenzahl n (%)	108 (100)	29 (26,9)	30 (27,8)	25 (23,1)	24 (22,2)	
Tele-EKG n (±SD)	65,7 (23,9)	60,7 (21,5)	67,6 (34,2)	70,8 (25,3)	64 (22,9)	
SR ohne Angabe zur Symptomatik n (%)	7,5 (12,0)	7,5 (12,9)	9,6 (14,9)	8,2 (11,9)	4,3 (7,5)	0,720
SR ohne Angabe zur Sympt mit SVES n (%)	0,8 (10,8)	0,7 (9,4)	1,1 (11,5)	0,4 (4,9)	0,8 (17,8)	0,570
SR ohne Angabe zur Sympt mit VES n (%)	0,3 (4,1)	0,2 (2,3)	0,4 (4,2)	0,3 (3,9)	0,3 (6,4)	0,450
SR ohne Angabe zur Sympt n (%) mit Bradykardie	0,4 (4,9)	0,2 (3,1)	0,4 (3,8)	1 (12,4)	0,03 (0,8)	0,006
SR ohne Angabe zur Sympt n (%) mit Tachykardie	0,3 (3,8)	0,2 (2,2)	0,6 (6)	0,0 (0)	0,3 (7,1)	0,222

Tabelle 3.3.4.4 Tele-EKGs mit SR und Rhythmusstörungen ohne Angaben zur Symptomatik

Alle Werte jeweils bezogen auf den einzelnen Patienten.
Verteilung in Abhängigkeit von Symptomem in den einzelnen Medikamentengruppen;
* - Kruskal-Wallis-Test

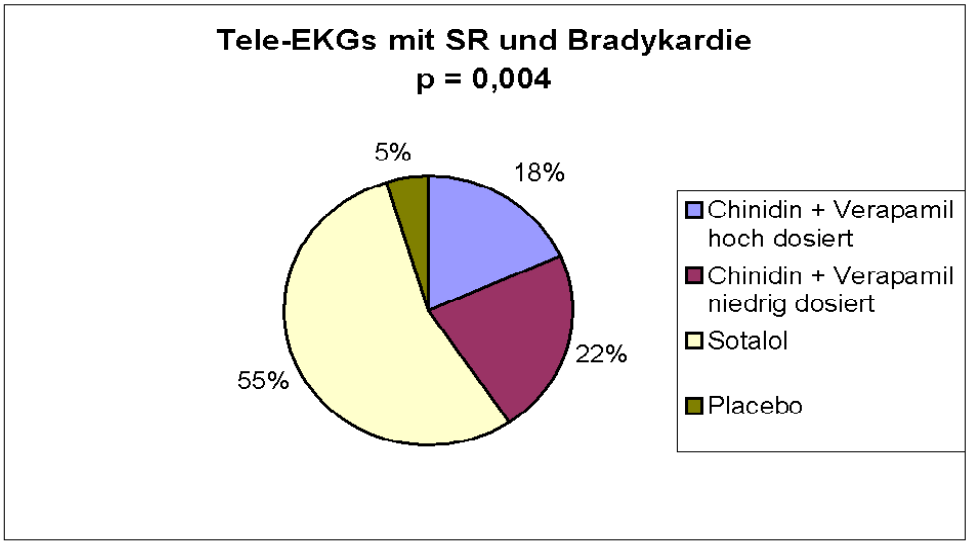

Abbildung 3.3.4.1 Tele-EKGs mit Sinusrhythmus und Bradykardie

Prozentuale Verteilung in den einzelnen Medikamentengruppen, bezogen auf den einzelnen Patienten

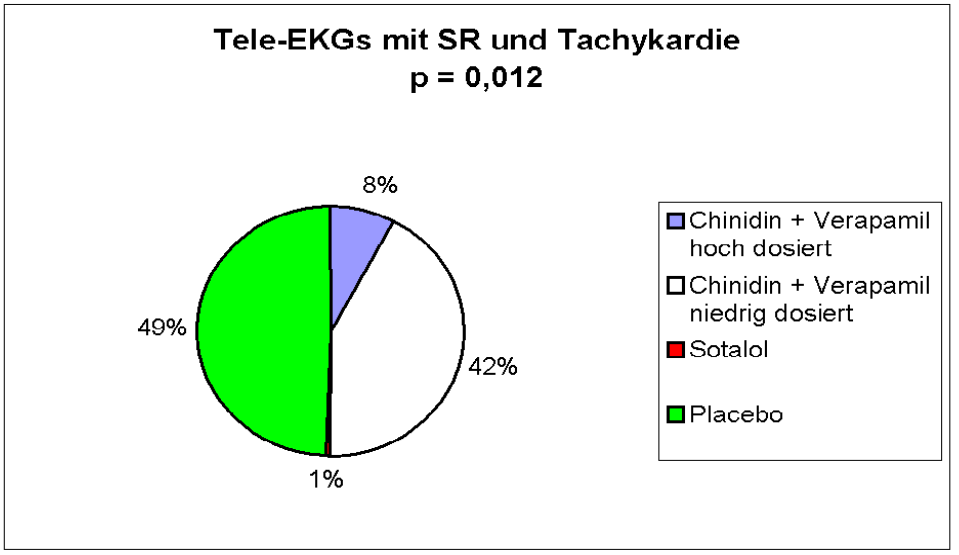

Abbildung 3.3.4.2 Tele-EKGs mit Sinusrhythmus und Tachykardie

Prozentuale Verteilung in den einzelnen Medikamentengruppen, bezogen auf den einzelnen Patienten

3.3.5. Extrasystolen in den SR-Tele-EKGs

Für den späteren Vergleich der Tele- mit den Holter-EKGs wurde auch die Rate der Extrasystolen pro Minute bestimmt (s. Tabelle 3.3.5.1).

Da die Medikation auch einen Einfluss auf symptomatische Extrasystolien haben könnte und sowohl anti- als auch proarrhythmische Effekte denkbar sind, wurde separat zwischen SVES und VES differenziert.

Bei der detaillierten Analyse wurden bezüglich der SVES signifikante Unterschiede beobachtet, wobei SVES/min am häufigsten in der Placebo-Gruppe: 0,99/min und am seltensten unter Sotalol: 0,06/min anzutreffen waren (p=0,040). In den beiden Chinidin-Verapamil-Gruppen waren es 0,48/min (hoch dosiert) bzw. 0,75/min (niedrig dosiert). Die SVES waren im Durchschnitt mit 0,57/min, davon 0,68/min symptomatische, 0,30/min asymptomatische und 0,49/min ohne Angaben zur Symptomatik (s. Abbildung 3.3.5.1) vertreten. VES demgegenüber wurden in allen Medikamentengruppen gleich häufig beobachtet: unter Chinidin-Verapamil 0,04/min (hoch dosiert) bzw. 0,07/min (niedrig dosiert), unter Sotalol 0,17/min und 0,32/min unter Placebo.

	Alle Patienten	Chinidin + Verapamil hoch dosiert	Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	Sotalol	Placebo	p *
Patientenzahl n (%)	108 (100)	29 (26,9)	30 (27,8)	25 (23,1)	24 (22,2)	
SVES pro min.MW	**0,57**	**0,48**	**0,75**	**0,06**	**0,99**	0,040
(±SD)	(3,0)	(2,8)	(3,1)	(1,2)	(4,3)	
Median	0,03	0,02	0,03	0,03	0,04	
(IQR)	(0-6,7)	(0-4,9)	(0-5,6)	(0-0,3)	(0-6,7)	
Bei sympt. SR MW	**0,68**	**1,02**	**0,46**	**0,13**	**1,11**	0,250
(±SD)	(2,1)	(2,9)	(1,1)	(0,4)	(2.5)	
Median	0	0	0	0	0	
(IQR)	(0-14)	(0-14)	(0-5)	(0-2)	(0-8)	
Bei asym. SR MW	**0,30**	**0.30**	**0.55**	**0,07**	**0,65**	0,162
(±SD)	(1,0)	(0,7)	(1,1)	(0,1)	(1,5)	

	Alle Patienten	Chinidin + Verapamil hoch dosiert	Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	Sotalol	Placebo	p *
Median (IQR)	0,01 (0-5,9)	0,01 (0-3,7)	0 (0-12,5)	0 (0-1)	0,04 (0-5,5)	
Bei SR ohne Symptomangabe (±SD) Median (IQR)	**0,49** (1,6) 0 (0-12,5)	**0,33** (0,7) 0 (0-2,5)	**0,70** (2,4) 0 (0-12,5)	**0,13** (0,3) 0 (0-1)	**0,80** (1,8) 0 (0-5,5)	0,370
VES pro Min. MW (±SD) Median (IQR)	**0,14** (1,2) 0,01 (0-4)	**0,04** (0,1) 0,1 (0-1)	**0,07** (0,9) 0 (0-1)	**0,17** (1,3) 0 (0-2)	**0,32** (1,8) 0,03 (0-4)	0,571
Bei sympt. SR MW (±SD) Median (IQR)	**0,14** (0,6) 0 (0-5)	**0,06** (0,2) 0 (0-1)	**0,16** (0,6) 0 (0-1)	**0,10** (0,5) 0 (0-3)	**0,23** (1,0) 0 (0-5)	0,790
Bei asym. SR MW (±SD) Median (IQR)	**0,10** (0,4) 0 (0-3)	**0,03** (0,1) 0 (0-1)	**0,03** (0,1) 0 (0-1)	**0,09** (0,2) 0 (0-1)	**0,26** (0,7) 0,03 (0-3)	0,060
Bei SR ohne Symptomangabe (±SD) Median (IQR)	**0,06** (0,4) 0 (0-4)	**0,01** (0,0) 0 (0-0,5)	**0,05** (0,1) 0 (0-1)	**0,04** (0,1) 0 (0-1)	**0,16** (0,7) 0 (0-4)	0,454

Tabelle 3.3.5.1 SR-Tele-EKGs mit Extrasystolen pro Minute

Verteilung in Abhängigkeit von Symptomem in den einzelnen Medikamentengruppen
* - Kruskal-Wallis-Test;

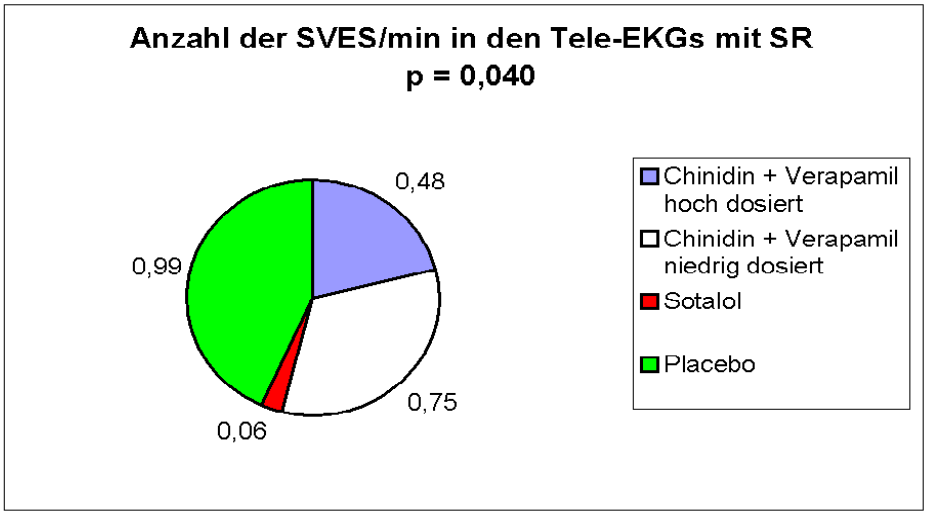

Abbildung 3.3.5.1 Anzahl der supraventrikulären Extrasystolen pro Minute in den EKGs mit Sinusrhythmus

Verteilung in den einzelnen Medikamentengruppen

3.3.5.1. Tele-EKGs mit anderen Arrhythmien als SR und PAF

Als weitere Rhythmusstörungen konnten Vorhofflattern (FLUTT) mit 0,014% und supraventrikuläre Tachykardie (SVT) mit 0,14% aller Tele-EKGs registriert werden. Allerdings waren die Ereigniszahlen zu gering um signifikante Unterschiede zu identifizieren (s. Tabelle 3.3.5.2).

	Alle Patienten	Chinidin + Verapamil hoch dosiert	Chinidn + Verapamil niedrig dosiert	Sotalol	Placebo	p*
Patientenzahl n (%)	108 (100)	29 (26,9)	30 (27,8)	25 (23,1)	24 (22,2)	
Tele-EKGs n (%)	7094 (100)	1759 (24,8)	2027 (28,6)	1771 (24,9)	1537 (21,7)	
FLUTT-EKGs n (% der Zeile) (% von Tele-EKGs gesamt)	1 (100) (0,014)	0 (0) (0)	1 (100) (0,049)	0 (0) (0)	0 (0) (0)	n.s.
SVT-EKGs n (% der Zeile) (% von Tele-EKGs gesamt)	11 (100) (0,14)	4 (37) (0,20)	5 (46) (0,23)	0 (0) (0)	2 (17) (0,13)	n.s.

Tabelle 3.3.5.2 Tele-EKGs mit anderen Arrhythmien

Verteilung in den einzelnen Medikamentengruppen
* Chi-Quadrat
n.s. – nicht signifikant

3.3.6. Therapieeffekte im Tele-EKG

Insgesamt wurde in der Therapiephase bei 56 (52%) Patienten PAF (symptomatisch und asymptomatisch) registriert, wobei sich die wenigsten in der Sotalol- (40% der Gruppe 3), die meisten in der Placebo-Gruppe (67% der Gruppe 4) fanden. In den beiden Chinidin-Verapamil-Gruppen waren es 48% (hoch dosiert) bzw. 53% (niedrig dosiert) der Patienten. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Bei der Betrachtung der absoluten Zahlen, d.h. ungeachtet der Zeitspanne bis zum Auftreten von PAF, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von PAF zwischen den 4 Therapiegruppen (48,3%/ 53,3%/ 40%/ 67%), wobei sich eventuell ein Vorteil durch Sotalol als ein diskreter Trend abzeichnet (s. Tabelle 3.3.6.1).

	Alle Patienten	Chinidin + Verapamil hoch dosiert	Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	Sotalol	Placebo	p *
n Patientenzahl (%)	108 (100)	29 (26,9)	30 (27,8)	25(23,1)	24 (22,2)	
Patientenzahl mit PAF-Ereignissen	56 (51,8)	14 (48,3)	16 (53,3)	10 (40,0)	16 (66,7)	0,440

Tabelle 3.3.6.1 Therapieeffekte im Tele-EKG: Anzahl der Patienten, bei denen PAF erfasst wurde

* - Kruskal-Wallis-Test;

Berücksichtigt man jedoch die Zeitspanne bis zum Auftreten von PAF, ergibt sich ein anderes Bild:

	Alle Patienten	Chinidin + Verapamil hoch dosiert	Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	Sotalol	Placebo	p *
n Patientenzahl	108 (100)	29 (26,9)	30 (27,8)	25 (23,1)	24 (22,2)	
Mittlere Zeitspanne zum Erstauftreten von PAF in Tagen						
PAF insgesamt Median (IQR)	20 (1-90)	10 (1-60)	22 (1-69)	38 (4-90)	16 (1-60)	0,221 (#)
PAF symptomatisch Median (IQR)	25 (1-67)	29 (1-64)	28 (5-67)	28 (4-51)	20 (1-60)	0,020

Tabelle 3.3.6.2 Therapieeffekte im Tele-EKG: Zeitspanne zum Erstauftreten von PAF im Tele-EKG

* - Kruskal-Wallis-Test;
\# - Vergleich Sotalol versus Placebo: p = 0,019;

Während der Prüfphase der Studie ist das symptomatische PAF im Median nach 25 Tagen (1-67) aufgetreten, am längsten war das ereignisfreie Intervall unter hoch dosierter Kombination von Chinidin und Verapamil (29 Tage [1-64]), am kürzesten in der Placebo-Gruppe (20

Tage[1-60]) (p=0,020). Unter niedrig dosierter Chinidin-Verapamil-Kombination und unter Sotalol betrug das durchschnittliche ereignisfreie Intervall je 28 (5-67) und (4-51) Tage.

Die mittlere Zeitspanne bis zum erstmaligen Auftreten von PAF insgesamt (ungeachtet der Symptomangabe) betrug 20 Tage (1-90), wobei die Patienten der Sotalol-Gruppe deutlich länger (38 Tage [4-90]) im SR blieben als die in der Placebo-Gruppe (16 Tage [1-60]) (p=0,019).

In den beiden Chinidin-Verapamil-Gruppen waren es entsprechend 10 (1-60) (hoch dosiert) und 22 (1-69) (niedrig dosiert) Tage.

Die mittlere Zeitspanne bis zum Erstauftreten von PAF, jedoch bezogen auf den einzelnen Patienten, lässt sich graphisch mittels s.g. Überlebensfunktionen darstellen (s. Abbildung 3.3.6.1 und Abbildung 3.3.6.2).

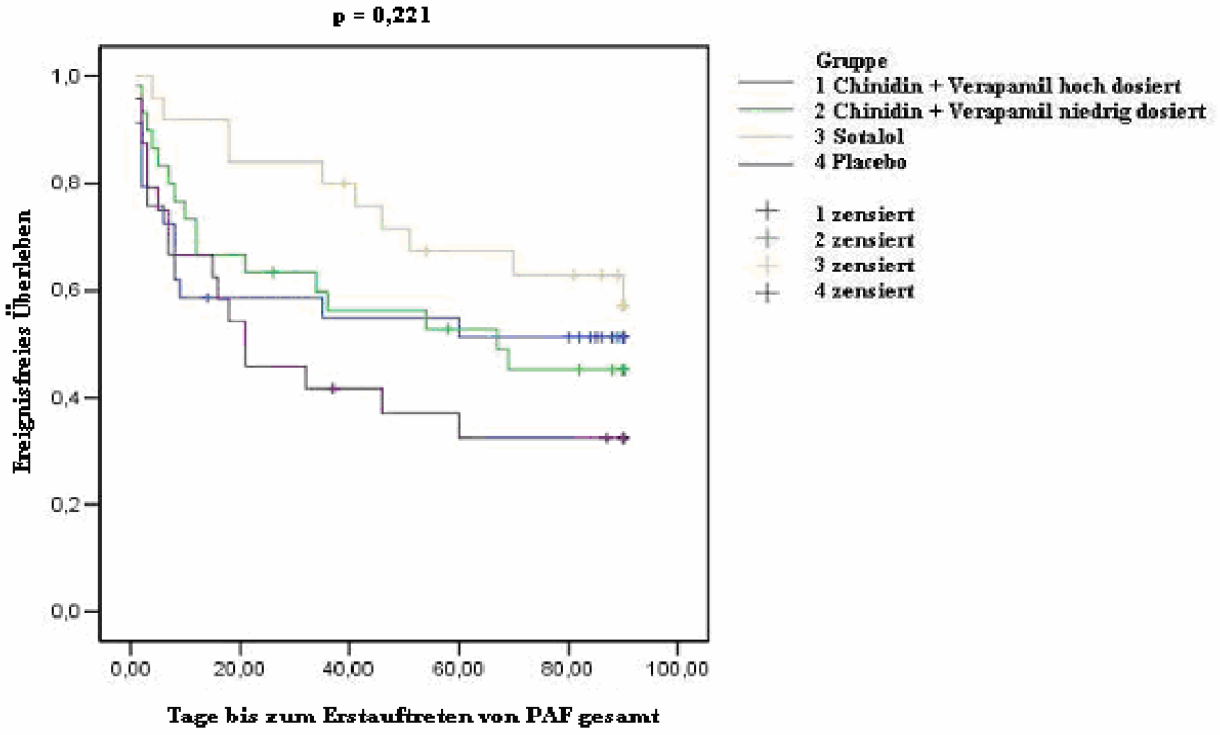

Abbildung 3.3.6.1 Mittlere Zeitspanne bis zum Erstauftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern

Dargestellt ist die kumulative Wahrscheinlichkeit, unter Studienmedikation kein PAF (symptomatisch und asymptomatisch) zu entwickeln.

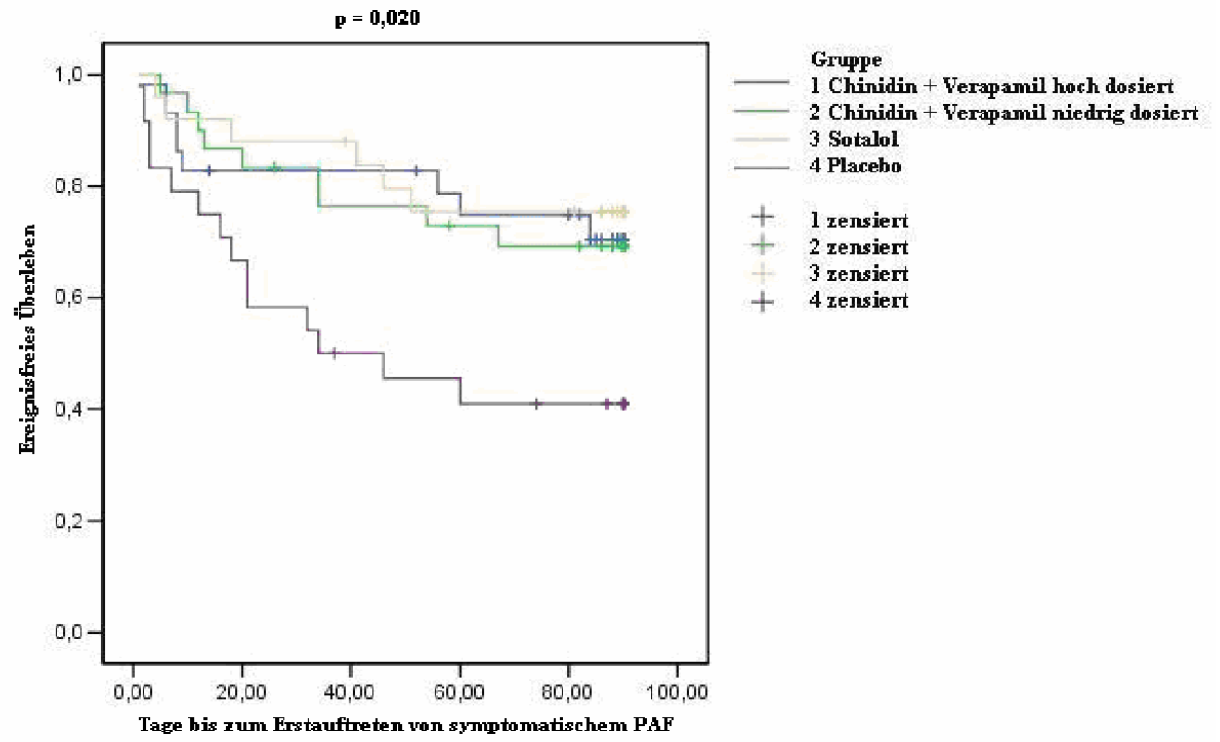

Abbildung 3.3.6.2 Mittlere Zeitspanne bis zum Erstauftreten von symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern

Dargestellt ist die kumulative Wahrscheinlichkeit, unter Studienmedikation kein symptomatisches PAF zu entwickeln.

3.3.6.1. Verteilung der Tele-EKGs mit paroxysmalem Vorhofflimmern (PAF) in Abhängigkeit von der Medikation

Die Verteilung von Tele-EKGs mit PAF in den einzelnen Therapiegruppen war jedenfalls signifikant unterschiedlich: von allen Tele-EKGs fanden sich die meisten EKGs mit PAF in der Placebo- (8,8%), die wenigsten in der Sotalol-Gruppe (2,7%). Unter Chinidin-Verapamil-Kombination waren es 4,8% (niedrig dosiert) bzw. 3,3% (hoch dosiert) aller Tele-EKGs ($p<0,001$) (s. Tabelle 3.3.6.3).

Von den PAF-EKGs waren 37,1% mit spezifischen Symptomen assoziiert, 54% asymptomatische und 8,9% ohne Angaben zur Symptomatik (s. Abbildung 3.3.6.3).

	Alle Patienten	Chinidin + Verapamil hoch dosiert	Chinidn + Verapamil niedrig dosiert	Sotalol	Placebo	p*
Patientenzahl n (%)	108 (100)	29 (26,9)	30 (27,8)	25 (23,1)	24 (22,2)	
Tele-EKGs n (%)	7094 (100)	1759 (24,8)	2027 (28,6)	1771 (24,9)	1537 (21,7)	
PAF-EKGs n (% der Zeile) (% von Tele-EKGs gesamt)	337 (100) (4,8)	58 (17,2) (3,3)	97 (28,8) (4,8)	47 (13,9) (2,7)	135 (40,1) (8,8)	< 0,001
PAF sympt. n (% der Zeile) (% von PAF-EKGs gesamt)	125 (100) (37,1)	23 (18,4) (39,7)	32 (25,6) (33,0)	21 (16,8) (44,7)	49 (39,2) (36,3)	0,820
PAF asympt. n (% der Zeile) (% von PAF-EKGs gesamt)	182 (100) (54,0)	27 (14,8) (46,6)	58 (31,9) (59,8)	20 (11) (42,6)	77 (42,3) (57,0)	0,632
PAF ohneAngabe n (% der Zeile) (% von PAF-EKGs gesamt)	30 (100) (8,9)	8 (26,7) (13,8)	7 (23,3) (7,2)	6 (20) (12,8)	9 (30) (6,7)	0,381

Tabelle 3.3.6.3 Tele-EKGs mi paroxysmalem Vorhofflimmern

Verteilung in Abhängigkeit von Symptomen in den einzelnen Medikamentengruppen
* Chi-Quadrat

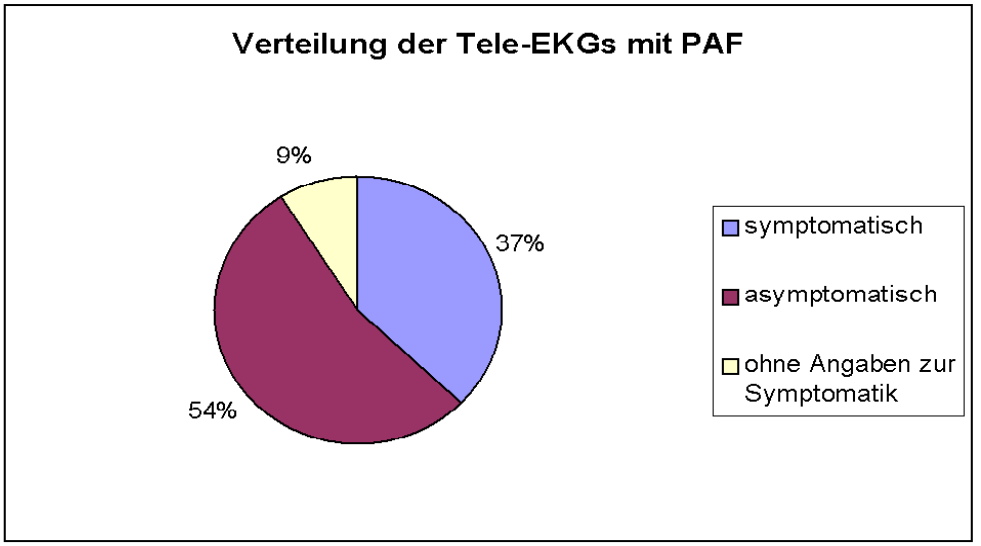

Abbildung 3.3.6.3 Tele-EKGs mit paroxysmalem Vorhofflimmern

Prozentuale Verteilung in Abhängigkeit von Symptomen

3.4. Vergleich Tele-EKGs versus Langzeit-EKGs II

Ein primäres Ziel dieser Arbeit war der direkte Vergleich von Holter- und Tele-EKG zum Nachweis von Arrhythmien und Therapieeffekten.

3.4.1. Auftreten von PAF

Im Follow-up wurde PAF bei 56 (52%) Patienten mittels Tele- und nur bei 21 (19%) mittels Holter-Monitoring beobachtet ($p<0,001$) (s. Abbildung 3.4.1.1).

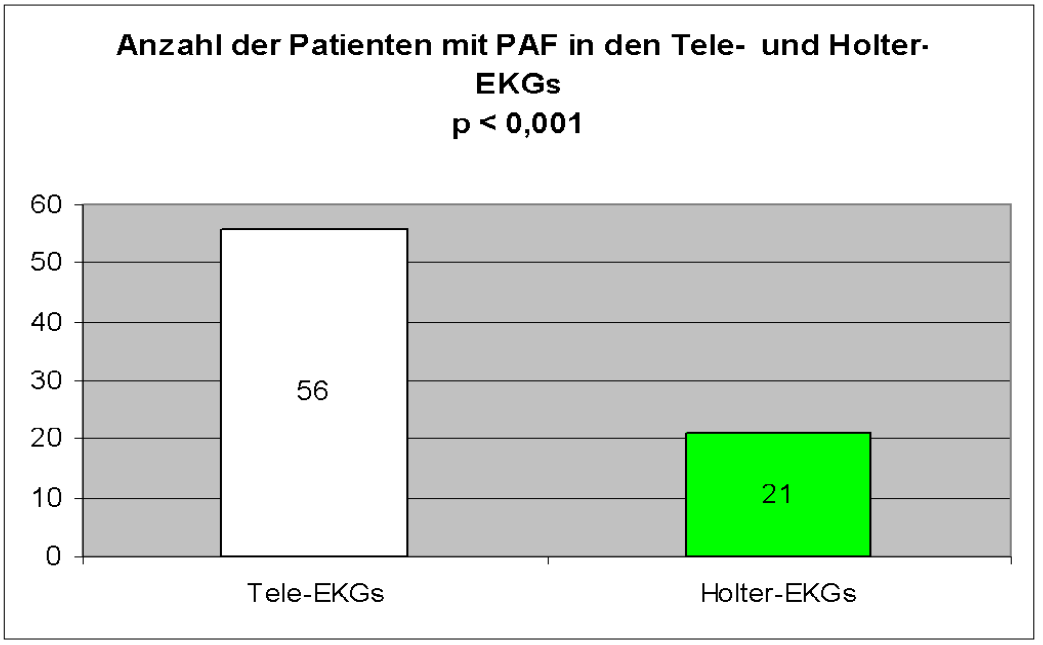

Abbildung 3.4.1.1 Vergleich Tele-EKGs versus Langzeit-EKGs bezüglich des Auftretens von paroxysmalem Vorhofflimmern unter Antiarrhythmika

3.4.2. Auftreten von Extrasystolen

Auch bezüglich der Extrasystolenhäufigkeit in den Tele-EKGs wurden, im Gegensatz zu den Holter-EKGs, signifikante Unterschiede beobachtet.

Für das Gesamtkollektiv betrug die SVES-Häufigkeit in den Tele-EKGs 0,57/min, unter Sotalol war sie jedoch deutlich niedriger: 0,06/min, und unter Placebo viel höher: 0,99/min.

In den beiden Chinidin-Verapamil-Gruppen lag sie bei 0,48 (hoch dosiert) bzw. 0,75/min (niedrig dosiert) (p=0,039) (s. Tabelle 3.4.2.1).

In den Holter-EKGs unter Studienmedikation sind keine interindividuellen Unterschiede festgestellt worden, die mittlere SVES-Frequenz betrug bei allen Patienten 0,26/min.

Für die VES sind interindividuelle Unterschiede weder in den Tele- noch in den Holter-EKGs gesehen worden (s. Tabelle 3.4.2.2).

Darüber hinaus ist eine signifikant höhere Extrasystolenhäufigkeit in den Tele-EKGs im Vergleich zu den Holter-EKGs gesehen worden. SVES waren durchschnittlich mit 0,57/min (Tele-EKG) versus 0,26/min (Holter II) (p=0,008) (s. Abbildung 3.4.2.1), VES demgegenüber mit 0,14/min (Tele-EKG) versus 0,08/min (Holter II) (p=0,034) anzutreffen (s. Abbildung 3.4.2.2).

		Tele-EKG	Holter-Aufnahme II	pT/II*
Medikation	n	Durchschnittliche Anzahl der SVES pro min mw (±SD) / Median (IQR)		
Alle	108	0,57 (3,0) 0,03 (0-14)	0,26 (0,8) 0 (0-0,6)	0,008
Chinidin + Verapamil hoch dosiert	29	0,48 (2,8) 0,02 (0-4,9)	0,19 (0,6) 0 (0-2)	0,252
Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	30	0,75 (3,1) 0,03 (0-5,6)	0,47 (1,1) 0,02 (0-5)	0,390
Sotalol	25	0,06 (1,2) 0,03 (0-0,3)	0,04 (0,1) 0 (0-0,5)	0,510
Placebo	24	0,99 (4,3) 0,04 (0-6,7)	0,35 (0,9) 0,01 (0-3)	0,025
		pT§=0,039	pII§=0,487	

Tabelle 3.4.2.1 Vergleich Tele-EKGs versus Langzeit-EKG-Aufnahme II: Auftreten von SVES

*- Kruskal-Wallis; § - ANOVA-Test

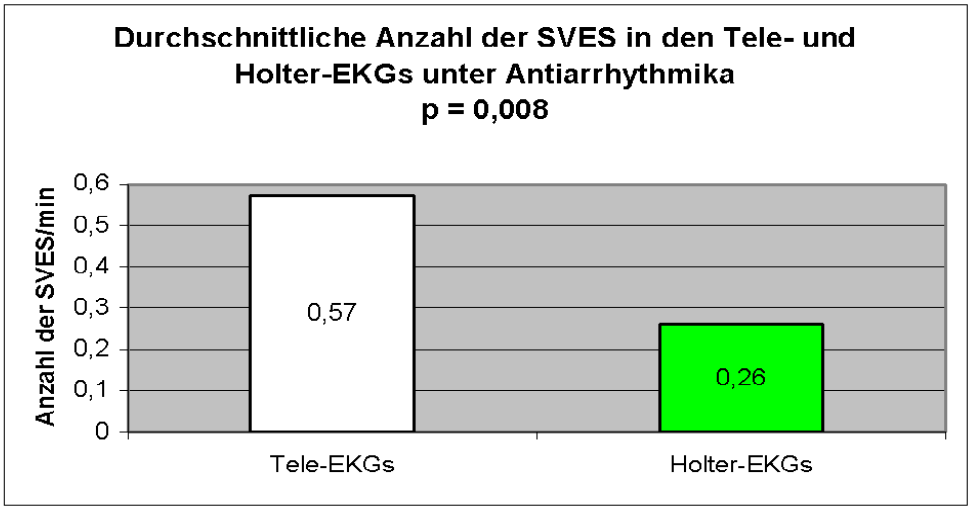

Abbildung 3.4.2.1Vergleich Tele-EKGs versus Langzeit-EKGs bezüglich des Auftretens von supraventrikulären Extrasystolen pro Minute unter Antiarrhythmika

		Tele-EKG	Holter-Aufnahme II	pT/II*
Medikation	n	Durchschnittliche Anzahl der VES pro min mw (±SD) / Median (IQR)		
Alle	108	0,14 (1,2) 0,01 (0-4)	0,08 (0,3) 0 (0-1)	0,034
Chinidin + Verapamil hoch dosiert	29	0,04 (0,1) 0 (0-1)	0,04 (0,1) 0 (0-1)	1,000
Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	30	0,07 (0,9) 0 (0-1)	0,09 (0,3) 0 (0-1)	0,750
Sotalol	25	0,17 (1,3) 0 (0-2)	0,07 (0,2) 0 (0-1)	0,111
Placebo	24	0,32 (1,8) 0,03 (0-4)	0,15 (0,4) 0 (0-2)	0,082
		pT§=0,574	pII§=0,074	

Tabelle 3.4.2.2 Vergleich Tele-EKGs versus Langzeit-EKG-Aufnahme II: Auftreten von VES

* - Kruskal-Wallis; § - ANOVA-Test

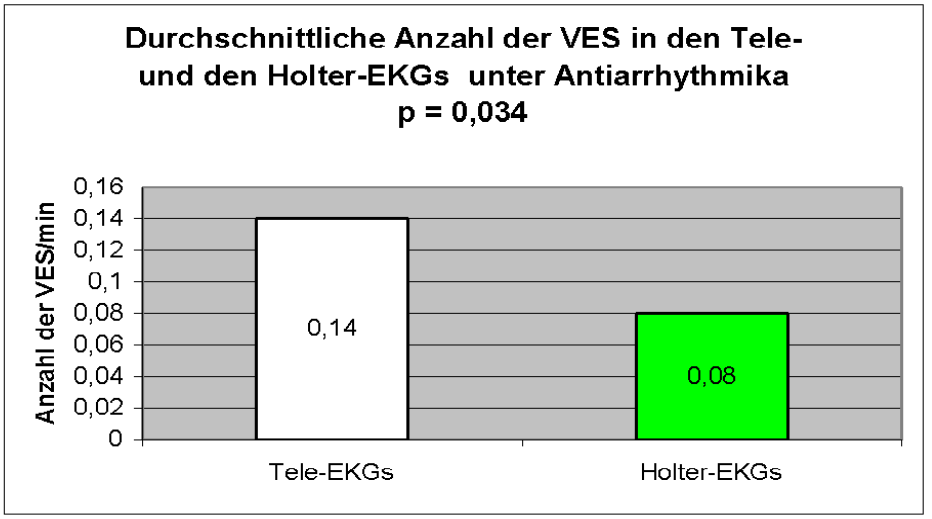

Abbildung 3.4.2.2 Vergleich Tele-EKG versus Langzeit-EKGs bezüglich des Auftretens von ventrikulären Extrasystolen pro Minute unter Antiarrhythmika

3.4.3. Durchschnittliche Herzfrequenz

Die interindividuelle Analyse der durchschnittlichen Herzfrequenz ergab sowohl für die Tele- als auch für die Holter-EKGs signifikante Unterschiede (s. Tabelle 3.4.3.1 und Abbildung 3.4.1.1).

So lag sie in den Tele-EKGs bei allen Patienten bei 75,5/min, war am höchsten in der Placebo-Gruppe (82,4/min) und am niedrigsten unter Sotalol (62,4/min), unter Chinidin-Verapamil entsprechend 76,9 (hoch dosiert) bzw. 79,6/min (niedrig dosiert) ($p<0,001$).

In den Holter-EKGs betrug sie 69,7/min für alle Patienten, wobei der niedrigste Wert wieder unter Sotalol (60,1/min) und der höchste unter Placebo (75,8/min) gefunden wurden. In den beiden Chinidin-Verapamil-Gruppen lag er bei 70,5 (hoch dosiert) bzw. bei 72,1/min (niedrig dosiert) ($p<0,001$).

Interessanterweise konnte ein intraindividueller Unterschied in der Herzfrequenz ($p<0,001$) nicht nur für das Gesamtkollektiv: 75,5/min (Tele-EKG) versus 69,7/min (Holter II), sondern auch für beide Chinidin-Verapamil-Gruppen: 76,9/min (Tele-EKG) versus 70,5/min (Holter II) (hoch dosiert) ($p=0,032$) und 79,6/min (Tele-EKG) versus 72,1/min (Holter II) (niedrig dosiert) ($p=0,010$) nachgewiesen werden.

Unter Sotalol und Placebo jedoch zeigte sich dieses intraindividuelle Phänomen nicht.

		Tele-EKG	Holter-Aufnahme II	pT/II*
Medikation	n	Durchschnittliche Herzfrequenz/min (±SD)		
Alle	108	75,5 (12,4)	69,7 (12,9)	<0,001
Chinidin + Verapamil hoch dosiert	29	76,9 (8,3)	70,5 (10,4)	0,032
Chinidin + Verapamil niedrig dosiert	30	79,6 (12,2)	72,1 (11,4)	0,010
Sotalol	25	62,4 (7,6)	60,1 (7,9)	0,232
Placebo	24	82,4 (10,8)	75,8 (16,5)	0,650
		pT§<0,001	pII§<0,001	

Tabelle 3.4.3.1 Vergleich Tele-EKG versus Langzeit-EKG-Aufnahme II: Durchschnittliche Herzfrequenz

*- Kruskal-Wallis; § - ANOVA-Test

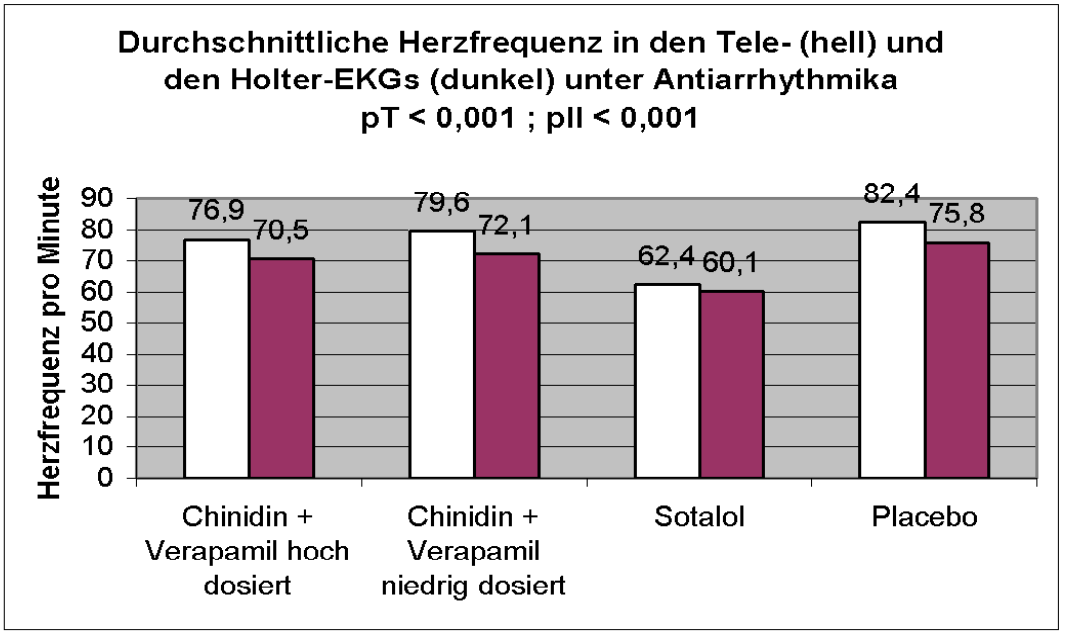

Abbildung 3.4.3.1 Vergleich Tele- versus Langzeit-EKGs bezüglich durchschnittlicher Herzfrequenz unter Antiarrhythmika in den einzelnen Medikamentengruppen

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sind über 7000 Tele- und 216 Holter-EKGs von 108 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern unter Placebo und antiarrhythmischer Therapie untersucht worden.

Wie im Folgenden dargestellt, konnte gezeigt werden, dass beide Methoden der EKG-Aufzeichnung sowohl für die Diagnostik von Rhythmusstörungen als auch zur Kontrolle der Antiarrhythmikatherapie geeignet sind.

Tele-EKGs können alleine effektiv zur Detektion von PAF und seinen Therapieeffekten eingesetzt und diesbezüglich von den Holter-EKGs wertvoll ergänzt werden.

4.1. Nachweis der Wirksamkeit einer antiarrhythmischen Therapie

Hier war das Tele-EKG dem Langzeit-EKG überlegen: bezüglich der Patientenzahl in den Tele-EKGs, die PAF entwickelt hatten, war Sotalol am stärksten suppressiv wirksam, wobei 60 % der Fälle im SR blieben, dazu im Vergleich in der Placebo-Gruppe lediglich 43 %. In den beiden Chinidin-Verapamil-Gruppen waren 52 (hoch dosiert) bzw. 47 % (niedrig dosiert) der Patienten PAF-frei.

Demgegenüber wurde PAF signifikant häufiger in den Tele- als in den Holter-EKGs dokumentiert.

Die Verteilung der Tele-EKGs mit PAF hat trotz der geringen Fallzahl signifikante interindividuelle Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen ergeben. So fanden sich die wenigsten PAF-Tele-EKGs unter Sotalol, gefolgt von hoch und niedrig dosierter Chinidin-Verapamil-Kombination, und die meisten aller Tele-EKGs mit PAF unter Placebo. Dies steht im Einklang mit früheren Berichten zum transtelefonischen Monitoring [12, 13, 18, 82], nach denen sich Tele-EKGs gegenüber den Holter-EKGs, insbesondere für das Monitoring relativ selten auftretender (paroxysmaler) Arrhythmien, als überlegen erwiesen hat. Allerdings handelte es sich bei den meisten bisher untersuchten Tele-EKG- Systemen um relativ große und für den Patienten umständlich zu handhabende Geräte, die insbesondere auch keine automatische Übertragung zuließen (die also Empfangsstationen erforderten, die Tag und Nacht besetzt waren) und generell für einen kürzeren Zeitraum eingesetzt waren.

Diese Beobachtungen unterstreichen den diagnostischen Wert der Tele-EKGs, der bereits von vielen Autoren belegt wurde [12, 13, 18, 20, 50, 73] und sich auch in der Kontrolle der Wirksamkeit und Sicherheit einer antiarrhythmischen Therapie zunehmend etabliert hat [3, 13, 72, 74, 75, 84, 86].

In den Holter-Aufnahmen war im intraindividuellen Vergleich keine Reduktion (da im initialen Holter-EKG nur bei 22 Patienten PAF auftrat- also nur für 22 Patienten ein intraindividueller Vergleich möglich war) der PAF-Häufigkeit zu sehen. Im interindividuellen Vergleich (der alle Patienten einschloss) wurde jedoch ein deutlicher Unterschied der durchschnittlichen individuellen PAF-Dauer pro Aufnahme festgestellt. So war sie unter Sotalol am kürzesten und unter Placebo am längsten und unter hoch dosierter Chinidin-Verapamil-Kombination kürzer als unter niedrig dosierter.

Auch konnte in den Holter-Aufnahmen kein therapeutischer Effekt der Studienmedikation auf die durchschnittliche Anzahl der PAF-Episoden und die durchschnittliche Dauer der einzelnen PAF-Episode pro Patient und Aufnahme nachgewiesen werden. Das untermauert die Vermutung, dass die Holter-Technik allein für das Monitoring von PAF nicht optimal ist [77], insbesondere nicht bei Patienten mit relativ seltenen Ereignissen [80]. Auch für die Überwachung der antiarrhythmischen Therapie erscheinen Holter-EKGs wegen ihrer geringen Sensitivität nur begrenzt geeignet [49, 99].

Im Gegensatz zu konventionellen Holter-EKGs erlauben die Event-Rekorder eine direkte Korrelation von Symptomen und Rhythmusstörungen [7, 79, 89].

Es ist auch erwähnenswert, dass diese innovative Methode unter weiteren Gesichtspunkten den Holter-EKGs überlegen scheint. Denn im Gegensatz zum ambulanten Holter-Monitoring ist die transtelefonische EKG-Übertragung ökonomisch günstiger und deswegen nicht nur auf eine relativ kurze Periode beschränkt, sondern kann auch langfristig durchgeführt werden [33, 40, 50].

Ein weiterer Vorteil ergibt sich aus der direkten Kommunikation zwischen dem Patienten und dem behandelnden Arzt, was die Zeit zwischen dem Anfall, der Auswertung der EKGs und dem Therapieanfang erheblich verkürzt, was wiederum die Morbidität reduziert und gleichzeitig den Kostenaufwand senkt [38, 61]. Die Analyse der Tele-EKGs hat außerdem

ergeben, dass nur in 37 % aller PAF-Episoden eine spezifische Begleitsymptomatik vorlag, während 63 % der übertragenen PAF-Episoden asymptomatisch (bzw. ohne Symptomangabe) verliefen, die trotzdem aber durch die tägliche routinemäßige EKG-Aufzeichnung der Patienten detektiert wurden. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass (entsprechend dem Studienprotokoll) nach jeder symptomatischen Tele-EKG-Aufnahme auch anschließend nach Abklingen der Beschwerden ein zusätzliches Tele-EKG gesendet wurde, was die Anzahl der detektierten (bereits asymptomatischen) PAF-Episoden erhöhte.

Es ist anzunehmen, dass die tatsächliche Anzahl asymptomatischer PAF-Episoden somit noch deutlich höher liegt [7, 31, 48, 62, 66]. Das kann seinerseits natürlich therapeutische Konsequenzen haben, und zwar nicht nur für die antiarrhythmische Therapie, sondern auch für die begleitende Antikoagulation. Da das jährliche Schlaganfallrisiko ähnlich dem bei chronischen Vorhofflimmern ist, sollten in jedem Fall ältere Patienten, Patienten mit länger als 3 Tage bestehenden oder häufigen Flimmerepisoden eine Antikoagulation (INR 2,0 - 3,0) erhalten [87]. Für Patienten mit PAF gestaltet sich die Indikationsstellung zur Antikoagulation jedoch diffizil [60, 68, 88]. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass die Zahl der PAF-Episoden, die für einen Patienten gefunden wurden, sehr von der Methode abhängt, mit der sie bestimmt wurden. Im vorliegenden Fall hätte man im Holter-EKG unter Therapie nur bei 21 Patienten PAF nachgewiesen (gegenüber 56 Patienten im Tele-EKG).

Ferner erlaubte das Tele-EKG-Monitoring die Bestimmung des anfallsfreien Intervalls bis zum Erstauftreten von PAF in den einzelnen Medikamentengruppen als Ausdruck der therapeutischen Wirksamkeit dieser Antiarrhythmika gegenüber Placebo. Somit war die mittlere Zeitspanne bis zum Erstauftreten von symptomatischem PAF unter der hoch dosierten Chinidin-Verapamil-Kombination am längsten, gefolgt von Sotalol und niedrig dosierter Chinidin-Verapamil-Kombination (beide gleich lang), die im Vergleich zu Placebo auch signifikant länger waren. Bezüglich der Anfallsprophylaxe von PAF allgemein (gleich mit oder ohne Begleitsymptomatik) war Sotalol deutlich wirksam und hielt die Patienten deutlich länger im Sinusrhythmus als Placebo. Diese Erkenntnisse stimmen mit den Ergebnissen der Gesamtstudie überein [66]. Für beide Chinidin-Verapamil-Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Durch die lange kontinuierliche Aufzeichnung konnten einzelne PAF-Episoden jedoch besser im Holter-EKG untersucht werden. Nicht nur die durchschnittliche individuelle Anzahl, sondern auch die Gesamtdauer von PAF und die durchschnittliche Dauer der einzelnen PAF-Episoden konnten bestimmt werden. Ereignisse, die in den Tele-EKGs gesehen wurden, waren immer auf ca. 1 Minute Dauer der Patienten-getriggerten Aufnahme (und eine Aufnahme anschließend nach dieser symptomatischen Episode) limitiert, so dass die tatsächliche PAF-Häufigkeit und -Dauer unbekannt blieben. Jedoch war das Tele-Monitoring in der Detektion von PAF viel effektiver und ermöglichte zusätzlich noch eine Zuordnung von Symptomen ermöglichte.

Eine einmalige, obwohl viel längere (1 versus ca. 1370 min) Holter-Aufnahme, vermag wahrscheinlich paroxysmale, relativ seltene Arrhythmien nicht so effektiv zu erfassen, wie kurze, jedoch wiederholte, Patienten-getriggerte Tele-EKGs.

4.2. Spektrum der mittels Tele- und Langzeit-EKG erfassten Arrhythmien

Auch andere Rhythmusstörungen wurden untersucht und die therapeutischen bzw. proarrhythmogenen Effekte der Studienmedikation im Vergleich Tele- versus Holter-EKGs überprüft. So wurde das Auftreten von Extrasystolen sowohl anhand Tele- als auch Holter-EKGs analysiert. Bezüglich der Häufigkeit von supraventrikulären Extrasystolen wurden in den Tele-EKGs interindividuelle Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen gefunden. Es konnte gezeigt werden, dass SVES am häufigsten in der Placebo-Gruppe und am seltensten unter Sotalol, und unter der hoch dosierten Chinidin-Verapamil-Kombination seltener als unter der niedrig dosierten Kombination auftraten. Diese Ergebnisse sprechen für eine gute antiarrhythmische Wirkung der Studienmedikation, insbesondere für eine effektive Suppression von Ektopien supraventrikulären Ursprungs im Falle von Sotalol [93, 96].

Die VES waren unter Therapie in den Tele-EKGs in allen Gruppen gleich häufig anzutreffen. Im Vergleich beider Holter-Aufnahmen (vor und während Studienmedikation) konnte ebenso kein signifikanter Unterschied sowohl inter- als auch intraindividuell nachgewiesen werden.

Als eindeutige Antiarrhythmika-assoziierte Wirkungen konnte in den Tele-EKGs dokumentiert werden, dass SR-Bradykardien am häufigsten unter Sotalol und am seltensten unter Placebo, SR-Tachykardien wiederum am häufigsten unter Placebo, am seltensten unter Sotalol und unter niedrig dosierter Chinidin-Verapamil-Kombination häufiger als unter hoch dosierter auftraten.

Auch in den Holter-EKGs war dieses Phänomen zu sehen, wo SR-Bradykardien am häufigsten unter Sotalol und unter der hoch dosierten Chinidin-Verapamil-Kombination häufiger als unter der niedrig dosierten Kombination gesehen wurden. Auch im intraindividuellen Vergleich (vor und während Therapie) konnte in den Holter-EKGs diese deutliche bradykardiesierende Wirkung von Sotalol beobachtet werden. Allerdings war diese Analyse der bradykarden Phasen in den Holter-EKGs viel genauer möglich (zusätzlich zur Herzfrequenz) als in den Tele-EKGs. Auch das Auftreten anderer Rhythmusstörungen wie Sinusarrhythmien und Pausen konnte in den Holter-EKGs untersucht werden, die in dem Tele-Monitoring übersehen wurden. Sofern sich für Pausen keine signifikanten Unterschiede abzeichneten, konnte für Sinusrhythmusarrhythmien eine deutliche Suppression unter Sotalol und ein Anstieg dieser Arrhythmieform unter Placebo dokumentiert werden. Diese Erkenntnis belegt die potente antiarrhythmische Klasse III-Wirkung auf Vorhofaktion von Sotalol, die seit langem bekannt ist [93, 97].

Die Analyse der durchschnittlichen Herzfrequenz war mit beiden Methoden der EKG-Aufzeichnung möglich, wodurch die oben angeführten Trends bestätigt bzw. vervollständigt wurden.

Sowohl in den Tele-EKGs als auch in den Holter-EKGs (inter- und intraindividuell) wurde diese negativ chronotrope Wirkung der Studienantiarrhythmika, insbesondere jedoch unter Sotalol, festgestellt. Dies sind nicht unerwartete Erkenntnisse, die für die meisten Antiarrhythmika, u.a. auch für Verapamil, beschrieben wurden [43, 98], insbesondere jedoch für die mit (partiellen) ß1-Rezeptoren-blockierenden Eigenschaften wie Sotalol [30].

Außerdem wurden in den Tele-EKGs in der Regel höhere Herzfrequenzen beobachtet als in den Holter-EKGs.

Dieses Phänomen ist wahrscheinlich Ausdruck eines Additionseffekts des nächtlichen Parasympathikotonus (ähnlich wie die ES-Häufigkeit) im Holter-EKG [9].
Gleichzeitig muss man auch beachten, dass die Event-Rekorder häufig bei Auftreten von Beschwerden aktiviert wurden, die meistens mit Stress und gesteigertem Sympathikotonus einhergehen, was sich wiederum im Anstieg der Herzfrequenz und ES-Häufigkeit widerspiegelt [48].
Den Patienten-aktivierten Tele-EKGs entgeht also größtenteils der Nachweis von Ereignissen während der Schlafphase oder bei Bewusstlosigkeit wie z.B. Synkope. Die mithilfe von Event-Rekordern registrierten Rhythmusstörungen sind selten funktionell stark beeinträchtigend, sonst wäre die EKG-Aufzeichnung nicht möglich. Diese können jedoch verlässlicher mit Holter-Aufnahmen [58, 59] oder mit inzwischen verfügbaren Event-Rekordern mit automatischer Pausenerkennung dokumentiert werden [77]. Die Geräte müssen, ähnlich den Holter-Systemen, 24h getragen werden (festgeklebte Elektroden), was insgesamt viel umständlicher ist, wodurch es bisher nicht bei größeren Patientenkollektiven praktiziert wird. Die Erkennung vom Vorhofflimmern im Event-EKG ist hingegen bisher schlecht automatisierbar.

4.3. Triggereffekte vor Arrhythmien

Die Analyse von Holter-EKGs bezüglich der ES-Häufigkeit in den 30 sec-Intervallen unmittelbar vor den PAF-Episoden konnte keinen Zusammenhang im Sinne von Triggereffekten erbringen, die von einigen Autoren beschrieben wurden [41, 93, 94]. Allerdings konnte von Bonnemeier et al. [9] gezeigt werden, dass 30 % aller PAF-Episoden ohne ersichtlichen Triggermechanismus initiiert werden. Im Vergleich beider EKG-Aufnahmetechniken wurde jedoch festgestellt, dass Extrasystolen viel häufiger mit Tele- als mit Holter-EKGs detektiert werden. Dies wurde sowohl für SVES als auch für VES bei allen Patienten nachgewiesen. Diese Tendenz lässt sich, wie bereits angedeutet, am ehesten dadurch erklären, dass Tele-EKGs ausschließlich von wachen, aktiven Patienten aufgezeichnet wurden, wobei mit Holter-Aufnahmen auch zusätzlich nächtliche Ruhephasen

erfasst wurden und die mittlere ES-Häufigkeit deswegen niedriger lag [9]. Zusätzlich waren die Extrasystolen häufig symptomatisch und konnten deswegen mittels symptomgetriggerter Tele-EKG-Aufzeichnung auch häufiger erfasst werden.

5. Zusammenfassung

Primäres Ziel dieser Arbeit war es, die Wertigkeit von Patienten-aktivierten Tele-EKGs und konventionellen Holter-EKGs zur Überwachung der Sicherheit und des Therapieerfolges bei antiarrhythmischer Therapie zu vergleichen.

Untersucht wurden über 7000 Tele-EKGs (unter Studienmedikation) und 216 Holter- EKGs (je 108 vor und unter der Einnahme von Studienmedikation) von 108 Patienten mit bekanntem symptomatischen paroxysmalen Vorhofflimmern. In den Tele-EKGs konnten im Gegensatz zu den Holter-EKGs auch schon bei relativ geringen Fallzahlen therapeutische Effekte der Antiarrhythmika nachgewiesen werden. Die Event-Rekorder haben dabei unabhängig von der Symptomatik viel mehr PAF-Ereignisse registriert als die Holter-EKGs, was die diagnostische Effektivität der Tele-EKGs (nicht nur für das symptomatische PAF) unterstreicht.

Mittels Holter-EKGs war jedoch eine detaillierte Analyse aller PAF-Episoden über 24h und somit das Erkennen therapeutischer Unterschiede in der durchschnittlichen individuellen PAF-Dauer pro Aufnahme möglich, die unter Sotalol am kürzesten, unter hoch dosierter Chinidin-Verapamil-Kombination kürzer als unter niedrig dosierter und unter Placebo am längsten war. Auch bezüglich Detektion anderer Rhythmusstörungen wie Extrasystolen (Therapieeffekte), Brady-, Tachykardie (Antiarrhythmika-Nebenwirkungen) waren Tele-EKGs effektiv und konnten signifikante Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen aufzeigen. Mit den Holter-EKGs konnten ergänzend Therapieeffekte auf das Auftreten von Pausen, Bradykardien und Sinusarrhythmien untersucht werden.

Es konnte jedoch in den Holter-EKGs kein gehäuftes Auftreten von ES im Sinne von Triggereffekten direkt vor PAF-Episoden nachgewiesen werden.

Insgesamt stellte sich das Tele-Monitoring als wertvolle diagnostische Maßnahme zur Detektion und Therapiekontrolle von PAF dar, die sinnvollerweise durch Holter-Überwachung ergänzt werden kann.

6. Literaturverzeichnis

1. Allesie MA, Rensma PL, Brugada J (1990) Pathophysiology of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J (eds.) Cardiac electrophysiology. From cell to bedside. W.B. Saunders Company, Philadelphia pp 548-559
2. Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthoern RW, Waldo AK, Bhandari RW, Hawkinson RW, Pritchett ELC (1989) Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy. Circulation 80:1557-1570
3. Anderson Jl, Platt ML, Guarnieri T, Fox TL, Maser MJ, Pritchett ELC, Kay GN (1994) Flecainide acetate for paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. Am J Cardiol. 74(6):578-584
4. Bachour G (1982) Antiarrhythmische Langzeittherapie mit Chinidin / Verapamil Kombination. Herz Kreisl 14:33-41
5. Beck AO, Günther R, Hochrein H (1982) Kombinierte Anwendung von Chinidin und Verapamil bei chronischem Vorhofflimmern und –flattern. Münch Med Wschr 124:383-86
6. Van den Berg, MP, Hassink RJ, Tuinenburg AE, van-Sonderen EF, Lefrandt JD (2001) Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system. Eur Heart J 22(3):247-53
7. Bhandari AK, Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL (1992) Correlation of symptoms with occurance of paroxysmal supraventricular tachycardia or atrual fibrillation: a transtelephonic monitoring study. The Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. Am Heart J 124(2):381-6
8. Blucher S, Kaemmerer H, Lammers A, Brodherr-Heberlein S, Hess J (2000) Event-Rekorder zur ätiologischen Abklärung sporadisch auftretender kardialer Beschwerden und Symptome. Herz 25:643-50
9. Bonnemeier H, Krenzien AS, Bode F, Wiegand UK (2003) Incidence, Onset Scenarios and Circadian Variation of Paroxysmal Atrial Fibrillation. Postervortrag: Ablation

ventrikulärer und supraventrikulärer Tachykardien. Vorhofflimmern. 69. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 24.04.2003 Lübeck

10. Botto GL, Capucci A, Bonini W (1997) Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single oral loading dose of propafenone: comparison of two regimens. Int J Cardiol 58:55-61
11. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB (1985) Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham Study. J Am Med Ass 254:3449-3453
12. Brown AP, Dawkins KD, Davies JG (1987) Detection of arrhythmias: use of a patient-activated ambulatory electrocardiogram device with a solide-state memory loop. Br Heart J 58:251-253
13. Caires G, Aguiar C, Parreira L, Adragao P, Morgado F (1997) Value of "cardiac event recorder" in the assessment of sporadic cardiac symptoms. Rev Port Cardiol 16(11):863-71, 947-8
14. Capucci A, Boriani G, Rubino I (1994) A controlled study on oral propafenone versus digoxin plus quinidin in converting recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. Int J Cardiol 43:305-313
15. Capucci A, Aschieri D, Villani GQ (1997) Clinical pharmacology of antiarrhythmic drugs. Herz 22(1):51-6
16. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D (1999) Safety of oral propafenone in the conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo-controlled multicenter study. Int J Cardiol 68:187-196
17. Carlsson J, Neuzner J (2000) Pathophysiologie und klinische Klassifikation. In: Vorhofflimmern, Vorhofflattern. Aktuelle Diagnostik und Therapie. Neuzner J, Pitschner HF (Hrsg) Steinkopff Verlag Darmstadt, 1.Aufl, S. 220-24
18. Celiker A, Tokel K, Medikoglu M, Ozme S (1997) Transtelephonic ECG versus electrophysiologic study in children with reccurent palpitation attacs. Turk J Pediatr 39(1):45-50
19. Chatap G, Giraud K, Vincent JP (2002) Atrial fibrillation in the elderly: facts and managemment. Drugs aging 19(11):819-46

20. Clair WK, Wilkinson WE, McCarthy EA, Page RL, Pritchett ELC (1993) Spontaneous occurance of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia in untreated patients. Circulation 87(4):1114-1122
21. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC (1990) Efficacy and safety of quinidin therapy for maintenance of sinusrhythm after cardiversion. A meta-analysis of randomized control trials. Circulation 82:1106-1116
22. Coumel P (1984) Atrial fibrillation. In: Surawicz B, Pratap Reddy C, Prystovsky EN (eds) Tachycardias. Boston (Martinus Nijhoff 321-244)
23. Di Benedetto S (1997) Quinidine versus propafenone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. Vnitr Lek 43(4):217-20
24. Di Marco JP, Philbrick JT (1990) Use of ambulatory ECG Holter-monitoring. Ann Intern Med 113(1):53-68
25. Doggrell SA, Brown L (1998) D-Sotalol: death by the SWORD or deserving of further consideration for clinical use? Drugs 55(3):331-46
26. Dorian P, Jung, W, Newman D, Paquette M, Wood K (2000) The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: impilaction for the assessment of investgational therapy. J Am Coll Cardiol 36(4):1303-9
27. Ezekovitz MD, James KE, Nazarin SM (1995) Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. Circulation 92:2178-2182
28. Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA (1987) Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. A randomised, doubleblinded trial. Ann Intern Med 106:503-506
29. Feinberg WM, Blackhear JL, Laupacis A (1995) Prevalence, age, distribution and gender of patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 155:469-473 = 01
30. Feld GK, Venkatesh N, Singh BN (1986) Pharmacologic conversion and suppression of experimental canine atrial flutter: differing effects of d-sotalol, quinidine, and lidocaine and significance of changes in refractoriness and conduction. Circulation 74:197-204

31. Fetsch T, Breithardt G, Engberding R (1999) Die Analyse von 1706 Vorhofflimmer-episoden zeigt: Vorhofflimmern tritt überwiegend ohne jegliche Symptome auf. Z Kardiol 88(Suppl. 1):68 (Abstr)
32. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G, Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators (2004) Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. Internist 45(9): 1035-41
33. Fogel RI, Evans JJ, Prystovsky EN (1997) Utility and cost of event recorders in the diagnosis of palpitations, presyncope, and syncope. Am J Cardiol 79(2):207-8
34. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA (1994) Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (The Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol 74:236-241
35. Gallager MM, Camm AJ (1997) Classification of atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 20:1603-1605
36. Van Gelder IC, Brugemann J, Crijns HJ (1998) Current treatment recommendations in antiarrhythmic therapy. Drugs Aging 13(1):51-70
37. Goldmann R, Folwarczny S, Skrizalova A, Pieniazkova V (1997) Is quinidine an outmoded drug? Curr Opin Cardiol 12(1):24-32
38. Gorjup V, Jazbec A, Gersak B (2000) Transtelephonic transmission of electrocardiograms in Slovenia. J Telemed Telecare 6(4):205-8
39. Halligan SC, Gers BJ, Brown RD Jr, Rosales AG, Munger TM, Shen WK, Hammill SC, Friedman PA (2004) The natural story of lone atrial flutter. Ann Intern Med 140(4):265-8
40. Humhal J (1997) Experiece with "blanket monitoring" of patients with cardiovascular disease by telephone. Prakt Lek 77(3):138-141
41. Hnatkova K, Waktare JE, Murgatroyd FD (1998) Analysis of the cardiac rhythm preceding episodes of paroxysmal atrial fibrillation. Am Heart J 135:1010-9
42. Innes GD, Vertesi L, Dillon EC, Metcalfe C (1997) Effectiveness of verapamil-quinidine versus digoxin-quinidine in the mergency department treatment of paroxysmal atrial fibrillation. Annals Emerg Med 29:126-134

43. Josephson ME, Seides SF, Batsford WP, Weisfogel GM, Akhtar M, Caracta AR, Lau SH, Damato AN (1974) The electrophysiological effects of intramuscular quinidine on the atrioventricular conducting system in man. Amer Heart J 87:55-64
44. Jung W, Lüderitz B, (1998) Quality of life in patients with atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 9:177-186
45. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD (1982) Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. N Engl J Med 306:1018-1022
46. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D, Pritchett E, Reiffel JA (1998) Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: Population-based estimates Am J Cardiol 82:2N-9N
47. Karch M, Schmitt C, Plewan A, Schmidt G, Schömig A (2006) Torsade de pointes tachycardia during administration of quinidine and verapamil in atrial fibrillation. Arch Intern Med 166(7):719-28
48. Karim A (2002) Analyse der Beschwerdesymptomatik und ihrer Einflussfaktoren bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern im Rahmen eines einjährigen Tele-EKG-Monitorings. Med. Dissertation. Universität Hamburg
49. Kim SG, Felder SD, Figura I, Johnston DR (1987) Value of Holter monitoring in predicting long-term efficasy and inefficacy of amoidarone used alone and in combination with class IA antiarrhythmic agents in patients with ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 9(1):169-74
50. Kinlay S, Leitch JW, Neil A (1996) Cardiac event recorders yield more diagnoses and are more cost effecitive than 48-Hour Holter monitoring in patients with palpitations. Ann Int Med 124:16-20=65
51. Chu CP, Ilstrup DM, Chesebro JH, Whisnant JP (1989) Lone atrial fibrillation in elderly persons: a marker for cardiovascular risk. Arch Intern Med 159(10):1118-22
52. Lake RR, Cullen KJ, Deklerk NH (1989) Atrial fibrillation in elderly population. Aust N Z J Med 19:321-326
53. Levy S (1998) Epidemiology and classification of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 9:78-82

54. Levy S (2000) Classification system of atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol 15(1):54-7
55. Levy S (2007) Do we need pharmacological therapy for atrial fibrillation in the ablation era? Med J Aust 186(4):197-202
56. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, Ellenbogen KA, Sgarbossa EB, Huang SK, Marinchak RA, Estes NA 3rd, Mitchell GF, Lieberman EH, Mangione CM, Goldman L. (1998) Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. N Engl J Med 338(16):1097-104.
57. Li YB, Hu CL, Liu J, Chen YX, Qu JL, Chen JB, Wan J, Tang QZ, Huang CX (2007) Atrial fibrillation: Rhythm control offers no advantage over rate control for some, but not all. Med Hypotheses 69(1):206-8
58. Lipski J, Cohen L, Espinoza J, Motro M, Dack S (1976) Value of Holter monitoring in assessing cardiac arrhythmias in symptomatoc patients. Am J Cardiol 37(1): 102-7
59. Manchanda S, Ehsanullah M (2001) Suspected cardiac syncope in elderly patients: use of the 12-lead electrocardiogram to select patients for holter monitoring. Gerontology 47(4):195-7
60. Meinertz T (2006) Treatment of atrial fibrillation-the goal is frequency control. Dtsch Med Wochenschr 131(39):2159
61. Molinari G, Reboa G, Frascio M, Leoncini M, Rolandi A, Balzan C, Barsotti A (2002) The role of telecardiology in supporting the decision-making process of general practitioners during the management of patients with suspected cardiac events. J Telemed Telecare 8(2):97-101
62. Murgatroyd FD, Camm AJ (1993) Atrial arrhythmias. Lancet 341:1317-1322
63. Nacarelli GV, Dorian P, Hohnloser SH, Coumel P (1992) Prospective comparison of flecainide versus quinidine for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation/flutter. The Flecainide Multicenter Atrial Fibrillation Study Group. Am Heart J 124(4):924-32
64. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK (1994) Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. Circulation 89:224-227

65. Patten M, Koch HP, Sonntag F, Lüderitz B, Meinertz T (1999) Medicamentous prevention of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation/flutter onset. Goals and design of the SOPAT Study. Executive committee of the investigators representing trial physicians Z Kardiol 88(3):185-94.
66. Patten M, Maas R, Bauer P, Lüderitz B, Sonntag F, Dluzniewski M, Hatala R, Opolski G, Müller HW, Meinertz T (2004) Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias-results of the SOPAT trial. Eur Heart J 25:1395-1404
67. Patten M, Meinertz T (2004) Antiarrhythmic therapy-recent aspects of pharmacologic treatment. Eur Heart J 25(16):1395-404.
68. Patten M (2005) Asymptomatic atrial fibrillation with systematic screening using tele-ECG-relevance for anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation. J Telemed Telecare 11(1):14-6
69. Perings C, Hennersdorf MG, Vester EG, Weirich J, Strauer BE (1998) Epidemiologie und Komplikationen des Vorhofflimmerns. Internist 39:2-11 Pathophysiologie,;=23
70. Perneger, T V (1998) What's wrong with Bonferroni adjustments. BMJ 316(7139):1236 - 1238
71. Pianzola EL, Fernandez FD, Ricci L (1986) Holter electrocardiography. Analysis of 700 cases. Arch Inst Cardiol-Mex 56(6):507-13
72. Pietersen AH, Hellemann H (1991) Usefulness of flecainide for prevention of paroxysmal atrial fibrillation and flutter. Danish-Norvegian Flecainid Multicenter Study Group. Am J Cardiol 67:713-717
73. Pritchett ELC, McCarthy EA, Wilkinson WE (1991) Propafenone treatment of symptomatic paroxysmal supraventricular arrhythmias. Ann Intern Med 114:539-544
74. Pritchett ELC (1997) Treatment of atrial fibrillation and paroxysmal supraventrikular tachycardia within bidisomide Circulation 96(8):2625-2632
75. Pritchett ELC, Page RL, Connolly SJ, Marcello SR, Schnell, DJ, Wilkinson WE (2000) Antiarrhythmic effects of azinilide in atrial fibrillation: efficacy and dose-response. Azimilide Supraventricular Arrythmia Program 3 (SVA-3). J Am Coll Cardiol 36(3):794-802

76. Reimold SC, Lamas GA, Cantillon CO (1995) Risc factors for the development of recurrent atrial fibrillation: role of pacing and clinical variables. Am Heart J 1129:1127-1132

77. Roche F, Gaspoz JM, Da Costa A, Isaaz K, Duvereney D, Pichot V, Costez F (2002) Frequent and prolonged asymptomatic episodes of paroxysmal atrial fibrillation revealed by automatic long-term event recorders in patients with a negative 24-hour Holter. Pacing Clin Electrophysiol. 25(11):1587-93

78. Savalieva I, Camm AJ (2000) Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. J Interv Card Electrophysiol 4(2): 369-82

79. Scalvini S, Zanelli E, Martinelli G, Bazatti D, Giordaneo A, Glisenti F (2004) Cardiac event recording yields more diagnoses than 24-hour Holter monitoring in patients with palpitations. Arch Mal Coeur Vaiss 97(2):108-12

80. Schaer BA, Zellweger MJ, Cron TA Kaiser CA, Osswald S (2004) Value of routine holter monitoring for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemic events. Stroke 35(3):68-70

81. Schuchert A, Meinertz T (2000) Epidemiologie, klinischer Verlauf und Prognose in: Neuzner J, Pitschner HF Vorhofflimmern, Vorhofflattern. Aktuelle Diagnostik und Therapie. In: Neuzner J, Pitschner HF (Hrsg) Steinkopff Verlag Darmstadt, 1.Aufl. (220-24)

82. Schuchert A, Behrens G, Meinertz T (2002) Evaluation of infrequent episodes with a patient-activated hand-held electrocardiograph. Z Kardiol 91(1):62-7

83. Seipel L (2005) The clinical value of Holter ECG recording. Dtsch Med Wochenschr 130(21):1325-9

84. Sokoloff NM, Spielmann SR, Greenspan AM, Rae AP (1986) Utility of ambulatory electrocardiographic monitoring for predicting recurrence of sustained ventricular tachyarrhythmias in patients receiving amiodarone. J Amer Coll Cardiol 7(4):938-41

85. Southworth MR, Zarembski D, Viana M, Bauman J (1998) Comparison of sotalol versus quinidine for maintenance of normal sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 9(B Suppl):104-9

86. Steinbeck G, Remp I, Hoffmann E (1998) Effects of class I drugs on atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 9(8):104-8

87. Steinbiegler P, Haberl R, Steinbeck G (1998) Medikamentöse Therapie und Rezidivprophylaxe supraventrikulärer Tachyarrhythmien. Internist (39)1:19-32

88. Steven D, Lutomsky B, Rostock T, Willems S (2006) Modern pharmacotherapy of supraventricular and verntricualr cardiac arrhythmia: An update for conventional therapy. Internist 47(10):1013-23

89. Takizawa Y, Shimetani N, Uchiyama K, Takayanagi K, Mori M (2005) Clinical evaluation of ECG at the onset subjective symptoms using real-time analysis electrocardiograh (event recorder). Fam Pract 22(5):478-84

90. Tamargo J, Caballero R, Delpon E (2004) Pharmacological approaches in the treatment of atrial fibrillation Curr Med Chem 11(1):13-28

91. Trappe HJ, Pfitzner P (1996) Conversion rate and prevention of recurrence of paroxysmal and sustained atrial fibrillation or atrial flutter with verapamil/quinidine. Am J Cardiol 77(3):53A-59A

92. Tröster S, Schuster HP, Bodmann KF (1991) Vorhofflimmern bei Patienten einer Medizinischen Klinik - ein Marker für Multimorbidität und ungünstige Prognose. Med Klinik 86:338-343

93. Tse HF, Lau CP, Ayers GM (1999) Incidence and modes of onset of early reinitiation of atrial fibrillation after successful internal cardioversion, and its prevention by intracutaneus sotalol. Heart 82(3):319-24

94. Waktare JE, Hnatkova K, Sopher SM, Murgatroyd FD, Guo X, Camm AJ, Malik M (2001) The role of atrial ectopics in initiating paroxysmal atrial fibrillation. Eur Heart J 22(4):333-9

95. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, Pitt B, Pratt CM (1996) 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 348:7-12

96. Wang T, Bergstrand RH, Siddoway LA, Duff HJ, Woosley RL, Roden DM (1983) Unterscheidung zwischen den antiarrhythmischen und betablockierenden Wirkungen von Sotalol. Circulation 68:270

97. Wang T, Thompson KA, Bergstrand RH, Siddoway LA, Duff HJ, Woosley RL, Roden DM (1986) Concentration-dependent pharmacologic properties of sotalol. Amer J Cardiol 57:1160-65

98. Waxman HL, Myerburg RJ, Appel R, Sung RJ (1981) Verapamil for Control of Ventricular Rate in Paroxysmal Supraventricular Tachycardia and Atrial Fibrillation or Flutter. Ann Intern Med 94:1-6

99. Wijffels MCEF, Crijns HJGM (2002) Non invasive Charachteristics of Atrial Fibrillation: The Value of Holter Recordings for the Treatment of AF. Cardiac Electrophysio Rewiev 6(3):233-8

100. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. Stroke 22:983-988

101. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS (1998) Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke and medical costs. Arch Intern Med 158:229-234

102. Wood KA, Drew BJ, Scheinman MM (1997) Frequency of disabiling symptoms in supraventricular tachycardia. Am J Cardiol 79(2):145-9

103. Yamashita T, Murakava Y, Sezaku K (1997) Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 96:1537-1541

104. Zimetbaum PJ, Schreckengost VE, Cohen DJ (1999) Evaluation of outpatient initiation of antiarrhythmic drug therapie in patients reverting to sinus rhythm after an episode of atrial fibrillation. Am J Cardiol 83:450-452

7. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Thomas Meinertz für die Überlassung des interessanten Dissertationsthemas.

Gleichfalls danke ich Herrn Dr. Renke Maas für die sehr gute und herzliche Betreuung beim Erstellen dieser Arbeit.

Außerdem bedanke ich mich bei der Abbott GmbH für die Bereitstellung der Daten und bei Herrn Dr. Hans-Walter Müller, Abbott GmbH, für seine technische Hilfe, Ratschläge und Diskussionsbereitschaft.

Weiterhin danke ich Frau Dr. Monica Patten-Hamel und den SOPAT-Mitarbeiterinnen.

Abschließend bedanke ich mich bei meinen Eltern und meinem Ehemann, die mir während meines Studiums und bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützend und hilfreich zur Seite gestanden haben.

8. Lebenslauf

9. Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stelle einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder nicht anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 14.10.2007

Anna Maria Müller