

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Universitäres Herzzentrum Hamburg

Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie

Direktor: Professor Dr. Stephan Willems

Biphasische Elektrokardioversion: Energiereduktion und erhöhte Erfolgsrate durch die Gabe von intravenös injizierten Magnesium- und Kaliumlösungen

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Philip Christian Meyer
aus Buchholz i. d. N.

Hamburg, 2014

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 29.06.2016

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. S. Willems

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. K. Müllerleile

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. V. Fuhrmann

Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon
AF-CHF	Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (Studie)
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (Studie)
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CFAE	Complex Fractionated Atrial Electrogram
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
et al.	et alii/et aliae (und andere)
ggf.	gegebenenfalls
GTP	Guanosintriphosphat
H	Stunde
HLP	Hyperlipoproteinämie
HTN	Hypertonus
i.v.	intravenös
Inj.	Injektion
INR	International Normalized Ratio
J	Joule
K	Kalium
kg/qm	Kilogramm/Quadratmeter
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
Mg	Magnesium
mg/dl	Milligramm/Deziliter

Mg-K-Lösung	Magnesium-Kalium-Elektrolytlösung
Mm	Millimeter
mmol/l	Millimol/Liter
mV	Millivolt
Na	Natrium
Na-K-ATPasen	Natrium-Kalium-Adenosintriphosphatase
NYHA	New York Heart Association
o.g.	oben genannt
PVI	Pulmonalvenenisolation
RACE	RAte Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation (Studie)
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
u. a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Altersverteilung von Vorhofflimmern
Abbildung 2:	Pathophysiologie von Vorhofflimmern
Abbildung 3:	Klassifikation von Vorhofflimmern
Abbildung 4:	Blutungs- und Schlaganfallrisiko in Abhängigkeit vom INR
Abbildung 5:	Monophasische und biphasische Wellenformen
Abbildung 6:	Paddelpositionen bei elektrischer Kardioversion
Abbildung 7:	Physiologische Magnesium- und Kaliumkonzentrationen
Abbildung 8:	GTP und Magnesium gesteuerte L-Typ-Calciumkanäle
Abbildung 9:	Schema zum Kardioversionsablauf
Abbildung 10:	Altersverteilung im Gesamtkollektiv der Patienten
Abbildung 11:	Begleiterkrankungen im Gesamtkollektiv der Patienten
Abbildung 12:	Häufigkeitsverteilung der kardialen Basisedikamente im Gesamtkollektiv der Patienten
Abbildung 13:	Erfolgsraten der Kardioversion in Studiengruppen I und II
Abbildung 14:	Effektive Energieabgaben in Studiengruppen I und II

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	EHRA-Klassifikation der Symptome bei Vorhofflimmern
Tabelle 2:	Risikofaktoren für Schlaganfall und Thrombembolien
Tabelle 3:	CHA2DS2-VASc-Score
Tabelle 4:	Schlaganfallwahrscheinlichkeiten bei Vorhofflimmern
Tabelle 5:	HAS-BLED-Score
Tabelle 6:	Einflussfaktoren auf die Impedanz bei der elektrischen Kardioversion
Tabelle 7:	Nebenwirkungen der elektrischen Kardioversion
Tabelle 8:	Ursachen für die verminderte Zufuhr von Kalium und Magnesium
Tabelle 9:	Ursachen für den vermehrten Bedarf und die erhöhte Ausscheidung von Kalium und Magnesium
Tabelle 10:	Der standardisierte Anamnesebogen
Tabelle 11:	Zusammensetzung der Trophicard-Köhler-Injektionslösung
Tabelle 12:	Vergleich der Grundcharakteristika in Studiengruppen I und II

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 Pathophysiologie von Vorhofflimmern.....	2
1.2 Einteilung von Vorhofflimmern	4
1.3 Symptomatik und Folgen von Vorhofflimmern	5
1.4 Therapieoptionen bei Vorhofflimmern	7
1.4.1 Medikamentöse Therapie	7
1.4.2 Invasive Therapie	12
1.4.3 Externe transthorakale Kardioversion	13
1.5 Der Elektrolythaushalt	19
1.5.1 Wirkungen von Kalium an Kaliumkanälen	23
1.5.2 Wirkungen von Magnesium	25
1.5.3 Interaktion von Magnesium und Kalium	29
1.6 Ziele dieser Arbeit	30
2. Material und Methodik	31
2.1 Studienaufbau und Patientenkollektiv	31
2.1.1 Stufenschema der Kardioversion.....	31
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	35
2.2.1 Einschlusskriterien.....	35
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	35
2.3 Statistische Datenanalyse	36

3. Ergebnisse.....	37
3.1 Grundcharakteristika des Patientenkollektivs.....	37
3.2 Kardioversionserfolge und Energieabgaben	41
3.3 Komplikationen während der Kardioversion und im Verlauf.....	43
4. Diskussion.....	44
4.1 Bedeutung der elektrischen Kardioversion im klinischen Alltag	44
4.2 Erfolgsraten und Energieabgaben bei der elektrischen Kardioversion	45
4.3 Rhythmuserhaltende Eigenschaften des Magnesiums	48
4.4 Rhythmuserhaltende Eigenschaften des Kaliums	50
4.5 Schlussfolgerungen.....	50
4.6 Limitationen der Studie	51
5. Zusammenfassung	52
6. Literaturverzeichnis	54
7. Danksagung	67
8. Eidesstattliche Erklärung.....	68

1. Einleitung

Vorhofflimmern mit einer Prävalenz von 1-2% in der Bevölkerung ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen. In Europa sind über sechs Millionen Menschen betroffen. Das Vorhofflimmern wird definiert als eine kardiale Arrhythmie mit den Charakteristika absolut irregulärer RR-Intervalle und keinen eindeutig abgrenzbaren P-Wellen im EKG (Stewart et al. 2001, Go et al. 2001).

Neben einem altersbedingten Auftreten des Vorhofflimmerns (ATRIA-Studie (Go et al. 2001)) mit einer Prävalenz von 10% bei den über 80 Jährigen spielen Faktoren wie Hypertonus, Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathien, Koronare Herzerkrankungen, Hyperthyreose, Adipositas, Diabetes Mellitus, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), Schlafapnoe, chronische Niereninsuffizienz sowie Herzinsuffizienz ebenfalls eine tragende Rolle für das Auftreten und Aufrechterhalten von Vorhofflimmern (Camm et al. 2010).

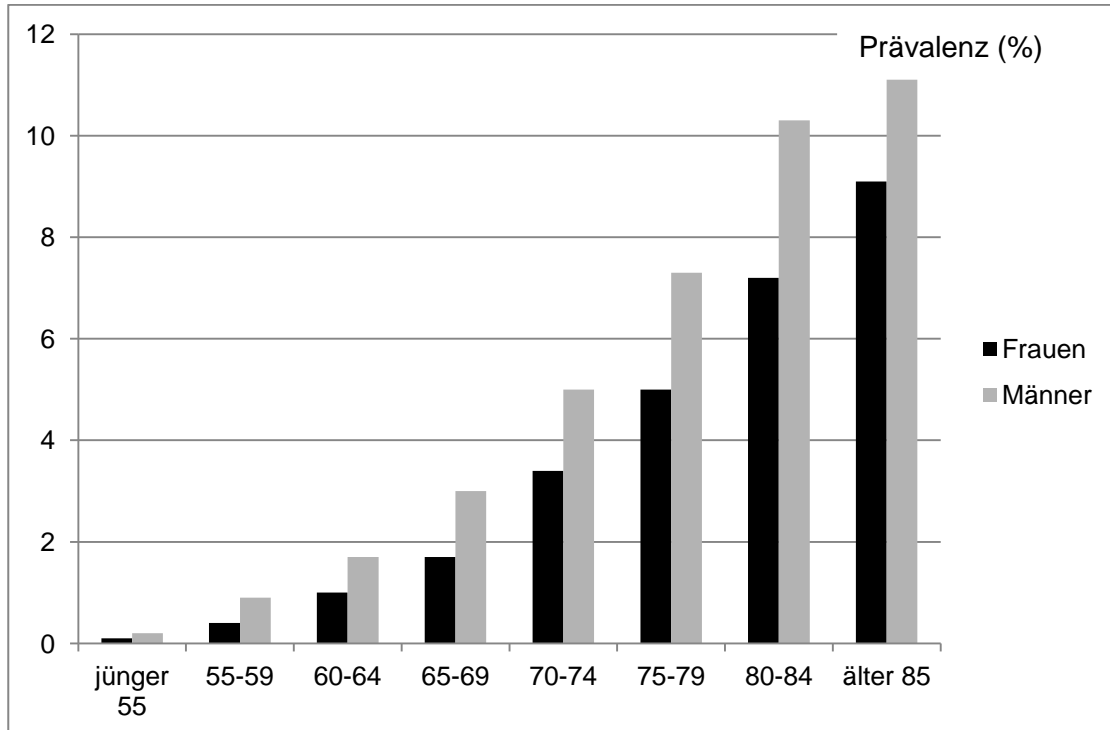


Abbildung 1: Altersverteilung von Vorhofflimmern (Go et al. 2001)

Reversible Ursachen wie Hyperthyreose, Adipositas, akute Entzündungen und Elektrolytentgleisungen begünstigen Vorhofflimmern ebenso wie chronische, kardiale und extrakardiale Erkrankungen, die zu einer dauerhaften strukturellen Veränderung des linken Vorhofes führen und somit ein Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen (Nabauer et al. 2009, Nieuwlaat et al. 2005). So weisen 30% der Patienten mit Vorhofflimmern relevante Herzklappenerkrankungen auf, über 20% der Patienten zeigen Veränderungen der Herzkranzgefäße und etwa ein Fünftel leidet an Diabetes mellitus (Nieuwlaat et al. 2005, Nabauer et al. 2009). Bei 20-25% der Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie tritt Vorhofflimmern auf, welches zu einer Aggravierung des klinischen Beschwerdebildes des Patienten führen kann (Camm et al. 2010). Arterieller Hypertonus bildet einen unabhängigen Risikofaktor für Vorhofflimmern und führt zu einer deutlich erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit (Camm et al. 2010). Darüber hinaus führen Erkrankungen weiterer Organsysteme wie bei COPD und dem Schlafapnoe-Syndrom durch Beeinflussung des atrialen Diameters und atrialen Druckes zu strukturellen Veränderungen des linken Vorhofes. Diese Strukturveränderungen, welche ebenso in Folge chronischer Niereninsuffizienz auftreten, sind mit einer erhöhten Prävalenz von Vorhofflimmern vergesellschaftet (Camm et al. 2010).

1.1 Pathophysiologie von Vorhofflimmern

Die Entstehung von Vorhofflimmern ist pathophysiologisch ebenso komplex wie seine Ursachen. Sie ist auf einen multifaktoriellen Prozess aus elektrischem Remodeling, strukturellem Remodeling und Inflammation zurückzuführen. Die Wechselwirkung zwischen diesen Prozessen führt zum dauerhaften Erhalt der Rhythmusstörung (Kourliouros et al. 2009).

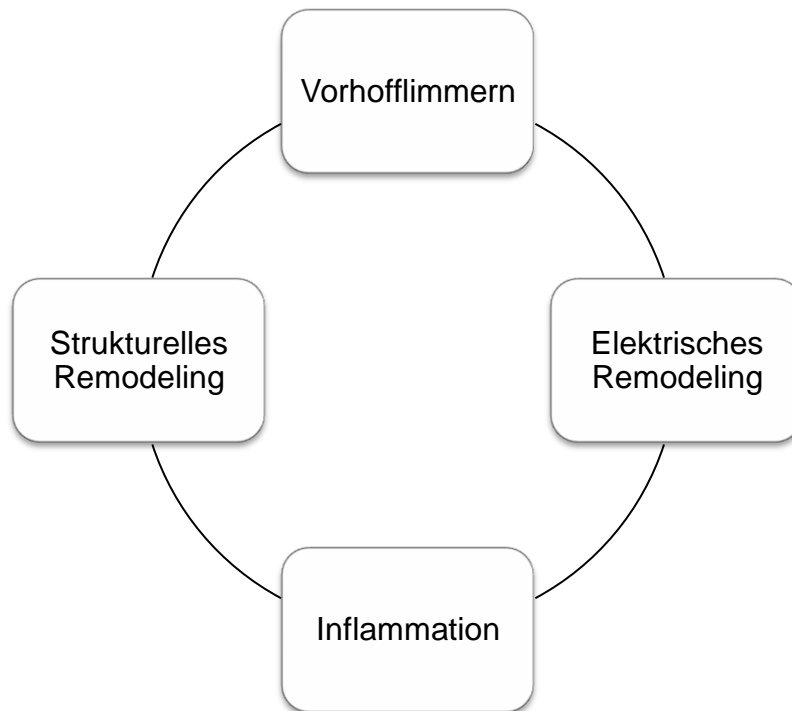


Abbildung 2: Pathophysiologie von Vorhofflimmern (Kourliouros et al. 2009)

Das elektrische Remodeling stellt einen auf elektrophysiologischer Ebene zustande kommenden Prozess dar, welcher die Erregungs- und Leitungseigenschaften des linken Vorhofs verändert (Kourliouros et al. 2009). Die Resultate dieses Prozesses sind eine Herabsetzung der atrialen effektiven Refraktärzeit, eine Verminderung der Aktionspotentialdauer des linken Vorhofs und eine verminderte Frequenzadaptation des linken Atriums (Yue et al. 1997). Durch eine herabgesetzte Leitfähigkeit der L-Typ-Calciumkanäle kommt es zu einem verminderten Calciumeinstrom in die Kardiomyozyten. Dies führt dazu, dass sich die im Sinusrhythmus vorhandene Plateauphase des Aktionspotentials der Kardiomyozyten im Verlauf immer mehr verkürzt und schließlich ganz verschwindet. Es entsteht eine Art Dreiecksform des Aktionspotentials bei Vorhofflimmern. Die Ursache der Downregulation der L-Typ-Calciumkanäle ist eine Überladung der Kardiomyozyten mit Calcium. Letztlich führt dies zu einer Verkürzung des kardialen Aktionspotentials. Eine erhöhte Leitfähigkeit für spezielle Kaliumkanäle wirkt hier supportiv auf die Verkürzung, da sie die Repolarisation der Kardiomyozyten sowie den Erhalt des Ruhemembranpotentials ermöglichen (Kourliouros et al. 2009, Bosch et al. 2000).

Der Hauptaspekt des interstitiellen Remodelingprozesses stellt die atriale Fibrosierung dar. Mit zunehmendem Grad des Umbauprozesses kommt es zum Verlust von Zell-Zell-Kontakten. Ebenso zeigt sich aufgrund des physiologischen Alterungsprozesses eine vermehrte Kollagenbildung und Kollagenablagerung im Interstitium. Dies führt zu einer geringeren Erregungsleitgeschwindigkeit und aufgrund des heterogenen Bildes des Fibrosierungsgrades zu einer unphysiologischen Erregungsübertragung mit leichter Initiation von isolierten Mikro-Reentry-Kreisläufen (Xu et al. 2004, Anne et al. 2005).

1.2 Einteilung von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern wird nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) in paroxysmale, persistierende und permanente Verläufe eingeteilt. Kriterien hierfür sind der zeitliche Verlauf der Erkrankung und die Kardiovertierbarkeit (Camm et al. 2010).

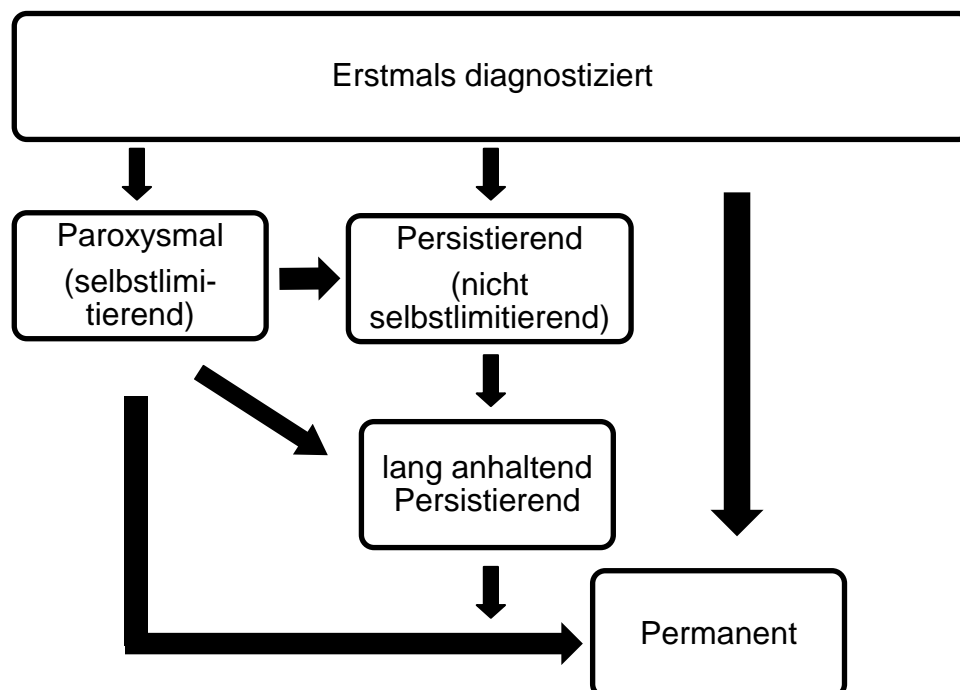


Abbildung 3: Klassifikation von Vorhofflimmern (Camm et al. 2010)

Paroxysmales Vorhofflimmern ist definiert als eine Arrhythmie, welche meist innerhalb von 48h selbstständig terminiert. Längere Verläufe bis zu einer Woche sind jedoch auch möglich.

Persistierendes Vorhofflimmern ist definiert als nicht selbstständig terminierende, jedoch potentiell durch Einsatz medikamentöser oder elektrischer Kardioversion zu beendende Arrhythmie.

Lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern hält seit mindestens einem Jahr an.

Permanentes Vorhofflimmern ist definiert als eine Arrhythmie, welche durch Patient und Arzt akzeptiert wird. Es werden keine rhythmuserhaltenden Maßnahmen durchgeführt.

Das Vorhofflimmern zeigt eine Progredienz des Verlaufs, sodass es häufig von paroxysmalen zu persistierenden Verläufen kommt.

1.3 Symptomatik und Folgen von Vorhofflimmern

Neben einem negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten mit deutlich variierender Häufigkeit und Intensität der Symptome (Palpitationen, Brustschmerz, Dyspnoe, Schwindel und Synkopen) kommt es im Laufe der Zeit zu einer deutlich eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit der Patienten. Verantwortlich hierfür sind einerseits die Aggravation der o.g. ursächlichen und begleitenden Erkrankungen der Arrhythmie, welche Vorhofflimmern verstärken. Andererseits führt auch eine Verstärkung des Vorhofflimmerns zu einer Verschlechterung der begleitenden Erkrankungen (Kirchhof et al. 2007a). Insbesondere persistierendes und langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern können zur Entstehung einer chronischen Herzinsuffizienz führen. Bei bis zu 30% der Vorhofflimmerpatienten zeigt sich eine Herzinsuffizienz NYHA II-IV (Nabauer et al. 2009, Nieuwlaat et al. 2005).

Zur Klassifikation des Schweregrades der Symptome, die durch Vorhofflimmern verursacht werden, wurde der European Heart Rhythm Association-Score (EHRA-Score) etabliert.

EHRA-Klasse	Erklärung
EHRA I	Keine Symptome
EHRA II	Leichte Symptome, die normale Alltagstätigkeit ist nicht beeinflusst
EHRA III	Schwere Symptome, die Alltagstätigkeit ist beeinträchtigt
EHRA IV	Massiv behindernde Symptome, die Alltagstätigkeit kann nicht mehr wahrgenommen werden

Tabelle 1: EHRA-Klassifikation der Symptome bei Vorhofflimmern (Kirchhof et al. 2007a)

Schwerwiegende Folgen des Vorhofflimmerns sind ein deutlich erhöhtes Risiko von thrombembolischen Komplikationen und eine Reduktion der linksventrikulären Funktion. Beides führt zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität der Patienten (Kirchhof et al. 2007a, Friberg et al. 2010, Knecht et al. 2008). Zur Behandlung des Vorhofflimmerns und damit Vermeidung der Symptome und Komplikationen insbesondere der schwerwiegenden thrombembolischen Ereignisse haben sich mehrere Therapiemöglichkeiten etabliert, die auch kombiniert angewendet werden (Camm et al. 2010, Camm et al. 2012).

1.4 Therapieoptionen bei Vorhofflimmern

1.4.1 Medikamentöse Therapie

Ziel der langfristigen Therapie von Vorhofflimmern ist es einerseits auftretende Symptome zu minimieren und andererseits durch Wiederherstellung des Sinusrhythmus die Risiken und Komplikationen von Vorhofflimmern zu reduzieren. Nach den Leitlinien der ESC werden hierfür grundsätzlich zwei verschiedene Therapieansätze unterschieden.

Die Frequenzkontrolle verfolgt das Ziel der Normalisierung der Kammerfrequenz mittels einer negativ dromotropen Therapie (Camm et al. 2010). Zum Einsatz kommen Medikamente, die zu einer Verzögerung der intrinsischen AV-Knotenleitung führen. Hierzu zählen Betablocker, Calciumkanalblocker sowie Digitalispräparate (Camm et al. 2010). Anzustreben sind Kammerfrequenzen unter 110 Schlägen/min. Striktere Regime in Bezug auf die Frequenzreduktion bieten keinen signifikanten Benefit und sind mit mehr Komplikationen vergesellschaftet (Van Gelder et al. 2010, Wyse et al. 2002).

Die antiarrhythmische Therapie verfolgt das Ziel der Wiederherstellung des Sinusrhythmus (Camm et al. 2010, Camm et al. 2012). Es werden Medikamente eingesetzt, welche durch Inhibition von Natrium- und Kalium-Ionenkanälen an kardialen Zellen die Aktionspotentialdauer verlängern und neben der bradykarisierenden Wirkung auch eine potentielle Sinuskonversion hervorrufen können. Hierzu zählen Flecainid, Propafenon, Amiodaron, Dronaderon sowie Vernakalant. Die Klasse III Antiarrhythmika (Amiodaron, Dronaderon, Vernakalant), welche die kardialen Kaliumkanäle blockieren, weisen im Vergleich zu anderen Rhythmusmedikamenten, z.B. Klasse IC Antiarrhythmika, eine erhöhte Nebenwirkungsrate auf, was häufig zu Therapieabbrüchen führt (Klassifikation nach Vaughan-Williams). Klasse I Antiarrhythmika (Flecainid, Propafenon) kommen bei Patienten in Betracht, welche strukturell kardial gesund oder nur geringe strukturelle Erkrankungen aufweisen. Die Wahl des passenden Präparates sollte nach dem individuellen Gefährdungsprofil des Patienten erfolgen (Camm et al. 2012, Camm et al. 2010).

Mehrere große Studien zum Vergleich der beiden Behandlungssäulen wurden durchgeführt und zeigen, dass die Frequenzkontrolle der Rhythmuskontrolle nicht unterlegen ist (Van Gelder et al. 2002, Wyse et al. 2002, Roy et al. 2008). In der größten dieser Studien, der AFFIRM-Studie, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Mortalität und Schlaganfallraten zwischen beiden Behandlungsstrategien (Wyse et al. 2002). Darüber hinaus zeigten auch die RACE-Studie sowie die AF-CHF-Studie, welche Patienten mit begleitender Herzinsuffizienz verglichen, keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Morbidität und Mortalität beim Vergleich beider Behandlungssäulen (Van Gelder et al. 2002, Roy et al. 2008). Die Wahl der Behandlungsstrategie sollte in Abhängigkeit vom Beschwerdebild des Patienten individuell getroffen werden, wobei symptomatische Patienten eher von einer Rhythmuskontrolle profitieren. Grundsätzlich gilt, dass bei Therapieversagen oder Wiederauftreten von Symptomen die Behandlungsstrategie reevaluiert und ggf. angepasst werden sollte (Camm et al. 2010).

Unabhängig von der Wahl der Behandlungsstrategie gilt es die Indikation einer oralen Antikoagulation zur Vermeidung thrombembolischer Komplikationen zu eruieren. Die Hauptmanifestationsorte kardial bedingter Embolien sind die Gefäße des Gehirns, etwa 20% der zerebralen Insulte sind mit vorhofflimmerbedingten Thrombembolien assoziiert, sowie des Mesenteriums (Grau et al. 2001, Kirchhof et al. 2007b). Die Indikationsstellung erfolgt mit Hilfe des CHA₂DS₂-VASc-Score (**C**ongestive heart failure, **H**ypertension, **A**ge ≥ 75 Jahre, **D**iabetes, **S**troke, **V**ascular Disease, **A**ge 65-74 Jahre, **S**ex). In diesen Score fließen verschieden gewichtet die „Haupt“-Risikofaktoren und die „Klinisch relevanten Nicht-Haupt“-Risikofaktoren für Vorhofflimmern ein und erlauben eine Abschätzung des individuellen Ein-Jahres-Insultrisiko.

„Haupt“-Risikofaktoren	„Klinisch relevante Nicht-Haupt“-Risikofaktoren
Abgelaufener Insult	Herzinsuffizienz
TIA (Transitorisch Ischämische Attacke)	Hypertonie
Systemische Embolien	Diabetes Mellitus
Alter ≥75 Jahre	Weibliches Geschlecht
	Alter: 65-74 Jahre
	Vaskuläre Erkrankungen

Tabelle 2: Risikofaktoren für Schlaganfall und Thrombembolien (Lip et al. 2010)

CHA2DS2-VASc-Score Kriterien	Score
Abgelaufener Insult oder TIA	2
Alter ≥75 Jahre	2
Alter: 65-74 Jahre	1
Weibliches Geschlecht	1
Arterieller Hypertonus	1
Vaskuläre Erkrankungen	1
Diabetes Mellitus	1
Herzinsuffizienz	1

Tabelle 3: CHA2DS2-VASc-Score (Lip et al. 2010)

Mit zunehmendem Score steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Schlaganfalls, wobei sich eine jährliche Auftretenswahrscheinlichkeit von bis zu 15,2% bei maximalem CHA2DS2-VASc-Score von 9 Punkten zeigt.

Jährliche Schlaganfallrate (Prozent pro Jahr)	CHA2DS2-VASc-Score
0	0
1,3	1
2,2	2
3,2	3
4,0	4
6,7	5
9,8	6
9,6	7
6,7	8
15,2	9

Tabelle 4: Schlaganfallwahrscheinlichkeiten bei Vorhofflimmern (Lip et al. 2010)

Die Thrombembolieprophylaxe erfolgt mittels oraler Antikoagulantien, z.B. Cumarinen, oder neuer oraler Antikoagulantien. In Metaanalysen zeigte sich eine Risikoreduktion für thrombembolische Ereignisse von über 60% bei Cumarinderivaten im Vergleich zu Placebo (Hart et al. 1999a). Die Kombinationstherapie von Cumarinen mit ASS besitzt keinen Vorteil gegenüber der Monotherapie mit Cumarinen (Camm et al. 2010). Mögliche Risiken einer Behandlung mit Cumarinderivaten sind die erhöhte Blutungsneigung (Hart et al. 1999b). Es ist aus diesem Grund ein Ziel-INR von 2,0-3,0 anzustreben, welcher regelmäßig kontrolliert und konsequent eingehalten werden sollte (Camm et al. 2010).

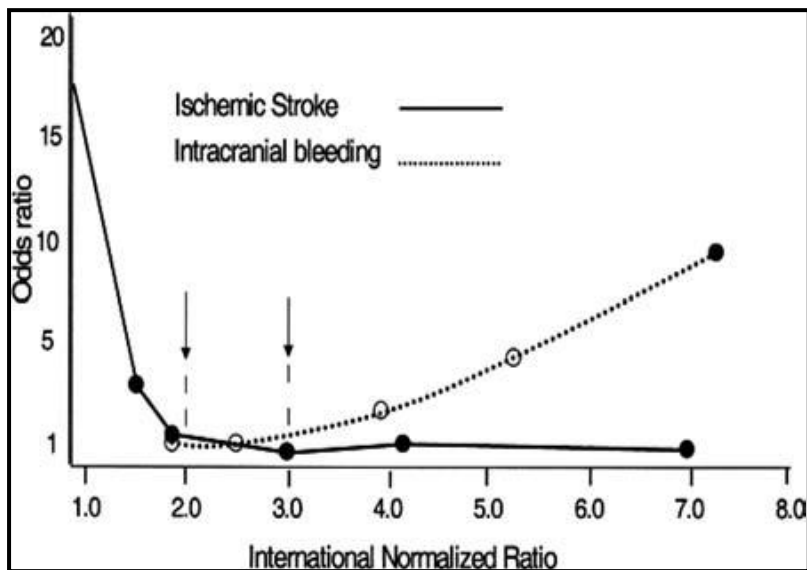


Abbildung 4: Blutungs- und Schlaganfallrisiko in Abhängigkeit vom INR (Fuster et al. 2006)

Zur Abschätzung des individuellen Blutungsrisikos wird der HAS-BLED-Score herangezogen. Sieben Risikofaktoren in unterschiedlicher Gewichtung lassen eine Risikoabschätzung für eine Blutung zu (Pisters et al. 2010).

Buchstabe	Klinische Variable	Punkte
H	Hypertonie	1
A	Abnormale Leber- und/oder Nierenfunktion (je 1 Punkt)	1 oder 2
S	Schlaganfall	1
B	Blutung	1
L	Labiler INR	1
E	Alter ≥ 65 (Elderly)	1
D	Plättchenhemmer/NSAR oder Alkoholabusus (je 1 Punkt)	1 oder 2
		Gesamt: 9

Tabelle 5: HAS-BLED-Score (Pisters et al. 2010)

Die neuen oralen Antikoagulantien sind direkte Inhibitoren von einerseits Thrombin in Form von Dabigatran und andererseits von Faktor Xa in Form von Rivaroxaban, Apixaban u.a. (Ahrens et al. 2010).

Dabigatran zeigte in Vergleichsstudien mit Cumarinderivaten in einer täglichen Dosierung von 150mg eine erhöhte Erfolgsrate bei der Schlaganfallprävention ohne signifikant erhöhte Blutungsrisiken (Connolly et al. 2009). Rivaroxaban zeigte keine signifikante Unterlegenheit in der Schlaganfallprävention in Vergleichsstudien mit Cumarinderivaten, jedoch eine signifikante Minderung von hämorrhagischen Schlaganfällen und intrakraniellen Blutungen (Patel et al. 2011). Apixaban zeigte bei Vergleichen mit Cumarinderivaten eine signifikante Minderung von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei signifikant geringerem Blutungsrisiko. Die Gesamtmortalität zeigte sich bei Apixaban ebenfalls signifikant gemindert (Granger et al. 2011).

1.4.2 Invasive Therapie

Neben den erwähnten pharmakologischen Therapieoptionen des Vorhofflimmerns konnten in den letzten 15 Jahren kurative katheterinterventionelle Therapieoptionen des Vorhofflimmerns etabliert werden. Haissaguerre et al. konnten 1998 erstmals einen Ursprungsort der Triggerfaktoren für das paroxysmale Vorhofflimmern isolieren. Sie stellten fest, dass Extrasystolen als Ursache und Initiatoren des Vorhofflimmerns in hoher Anzahl aus den Ostien der Pulmonalvenen stammen (Haissaguerre et al. 1998). Diesen Erkenntnissen folgend wurden bis heute mehr und mehr verfeinert katheterinterventionelle Therapiestrategien mit dem Ziel der elektrischen Isolation dieser Trigger mittels Hochfrequenzstromablation entwickelt und etabliert. Insbesondere bei der Behandlung von paroxysmalem Vorhofflimmern konnten mit diesem Verfahren hohe Erfolgsraten erzielt werden, sodass mittlerweile Pulmonalvenenisolationen (PVI) bei paroxysmalen Vorhofflimmern als Therapie der 1. Wahl bei Patienten mit geringem Interventionsrisiko empfohlen werden (Lazar et al. 2004, Camm et al. 2012). Bei der Behandlung von persistierendem Vorhofflimmern konnten jedoch mit der gleichen Ablationstechnik (reine PVI) weitaus geringere Erfolgsraten bei hohen Rezidivraten erzielt werden (Willems et al. 2006).

Die Ursachen hierfür scheinen die fortgeschrittenen Umbauprozesse des linken Vorhofs in Bezug auf die Struktur und die elektrische Reizleitung im Zuge des Fortschreitens der Krankheit zu sein (Kourliouros et al. 2009). Zur Behandlung persistierender Verläufe wurde die PVI durch die Defragmentationsablation erweitert (Oral et al. 2007). Durch Aufsuchen sogenannter komplexer fraktionierter Elektrogramme (CFAE) im linken Vorhof kann weiteres Substrat ablatiert werden, welches ebenfalls an der Entstehung und Aufrechterhaltung der persistierenden Formen des Vorhofflimmerns beteiligt ist. Pharmakologische Therapien werden hier häufig adjuvant ergänzt um die Erfolgsrate beim komplexeren persistierenden Vorhofflimmern zu erhöhen (Camm et al. 2012). Weitere interventionelle Ansätze verfolgen das Ziel des Verschlusses des linken Vorhofohres, wobei es sich hier um ein Verfahren zur Vermeidung der thrombembolischen Komplikationen handelt und keine kurative Behandlung des Vorhofflimmersubstrates darstellt. Dieses Verfahren findet bei Patienten mit stark erhöhtem Blutungsrisiko Anwendung, bei denen eine Kontraindikation zur dauerhaften oralen Antikoagulation besteht (Fountain et al. 2006). Bei Patienten, die medikamentös und invasiv therapieresistent sind und weiterhin symptomatisches Vorhofflimmern mit deutlichem Leidensdruck aufweisen, kann als ultimo ratio eine AV-Knotenablation mit Unterbrechung der physiologischen Reizleitung nach vorheriger Schrittmacherimplantation erfolgen (Wood et al. 2000). Neben den erwähnten Hauptsäulen der medikamentösen und katheterinterventionellen Therapie des Vorhofflimmerns stellt die elektrische Kardioversion eine schnell und ubiquitär verfügbare Therapieoption zur Akutbehandlung des Vorhofflimmerns dar.

1.4.3 Externe transthorakale Kardioversion

Ziel der transthorakalen Kardioversion ist die rasche Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Hierzu werden die autonom entstandenen Erregungspotentiale bzw. die Erregungsfronten mittels elektrischer Ströme unterbrochen, damit nach Synchronisation aller Myokardzellen wieder eine regelhafte physiologische Erregung vom Sinusknoten ausgehen kann (Ewy 1992).

Voraussetzung für eine adäquate Modulation der Myokardzellen ist eine hohe Stromdichte, die auf das Myokardgewebe wirkt (Neuzner and Pitschner 2007). Diese ist wiederum abhängig von der gespeicherten Energie im Defibrillator. Ziel ist es einen adäquaten Stromfluss durch das atriale, myokardiale Gewebe zu gewährleisten ohne das Gewebe übermäßig zu schädigen. Es werden zwei Formen von externen Kardioverter Defibrillatoren unterschieden: Monophasische und Biphasische Typen.

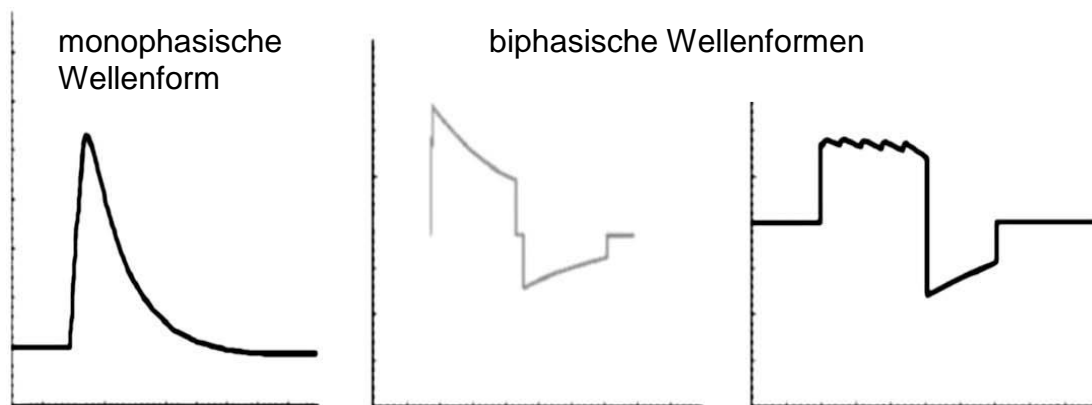


Abbildung 5: Monophasische und biphasische Wellenformen
(Kim and Knight 2009)

Die monophasische Wellenform ist charakterisiert durch einen initialen hohen Amplitudenpeak, welcher direkt von einem exponentiellen Abfall des Stroms auf Null gefolgt wird. Aktuell werden biphasische Wellenformen in externen Kardioverter bevorzugt. Sie sind charakterisiert durch geringere Amplitudenpeaks, welchen eine negative Wellenfront folgt. Die geringeren Amplitudenpeaks sind mit einer geringeren Verletzung des myokardialen Gewebes verbunden (Bardy et al. 1996). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass biphasische Wellenformen mit einer höheren Erfolgsquote und mit weniger Energieaufwand für eine erfolgreiche elektrische Kardioversion verbunden sind als die monophasischen Wellenformen (Mittal et al. 2000, Khaykin et al. 2003).

Neben den Wellenformen beeinflusst der Widerstand im Gewebe, welcher von unterschiedlichen Faktoren abhängig ist, die effektiv wirkende Stromdichte im Myokard und damit die Erfolgsrate der Kardioversion (Caterine et al. 1997, Ewy 1992, Cohen et al. 1997, Garcia et al. 1998, Kerber 1996, Neuzner and Pitschner 2007).

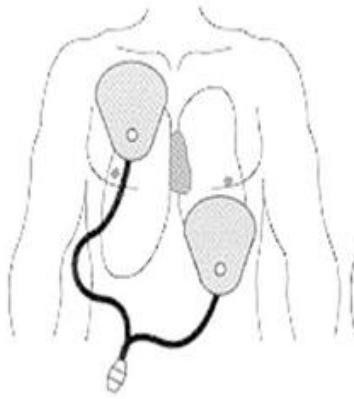
Anatomie des Brustkorbs des Patienten
Art und Größe der Elektroden
Der Abstand zwischen den Elektroden
Der Anpressdruck der Elektroden auf dem Brustkorb des zu Untersuchenden
Art des Elektrodengels zur Minderung der Impedanz
Anzahl der vorangegangenen Schocks
Abgelaufene Sternotomie
Atemlage des zu Untersuchenden
Energiemenge

Tabelle 6: Einflussfaktoren auf die Impedanz bei der elektrischen Kardioversion

Die akute elektrische Kardioversion ist indiziert bei stark symptomatischen Patienten, welche dadurch eine rasche signifikante Verbesserung ihrer Symptomatik und der Hämodynamik bei entsprechender Kompromittierung erfahren (Mickley et al. 2004, Falk 2002, Camm et al. 2010). Die Energie- bzw. Schockabgabe erfolgt im Gegensatz zur Defibrillation „R-Zackensynchronisiert“ um die Gefahr zu vermeiden die vulnerable Phase des kardialen Aktionspotentials zu treffen und möglicherweise Kammerflimmern zu induzieren. Die Anlage der Patches zur Energieabgabe erfolgt in zwei möglichen Positionen: Anterior-Posteriore Position oder Anterior-Laterale Position.

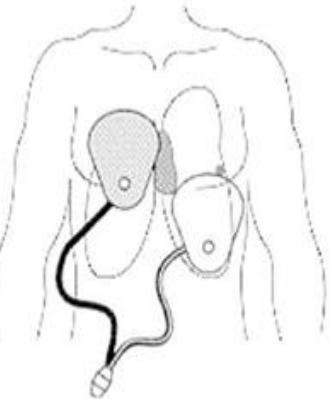
Vorderseite:

Anterior-Laterale
Position



Vorderseite:

Anterior-Posteriore
Position



Rückseite:

Anterior-Posteriore
Position

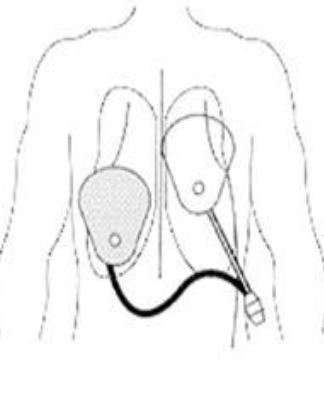


Abbildung 6: Paddelpositionen bei elektrischer Kardioversion (Kim and Knight 2009)

Kirchhof et al. zeigten, dass die anterior-posteriore Paddelposition der klassischen anterior-lateralen Position überlegen ist und initial Anwendung finden sollte (Kirchhof et al. 2003).

Vor Prozedurbeginn erfolgt die Verifizierung einer adäquaten Antikoagulation, welche nachweislich seit mindestens 4 Wochen bestehen sollte, da nach elektrischer Impulsabgabe und Wiederherstellung des Sinusrhythmus ansonsten die Gefahr besteht, dass sich ein kardialer Thrombus aus dem linken Vorhof löst und zu einer Ischämie im peripheren Gewebe führt. In den ersten 4 Wochen postinterventionell besteht aufgrund des „atrial stunnings“ weiterhin ein erhöhtes Risiko von Thrombembolien durch stasebedingte Thrombenbildung, sodass die Antikoagulation in diesem Zeitraum weitergeführt werden sollte. Die langfristige Antikoagulation erfolgt in Abhängigkeit vom CHA₂DS₂-VASc-Score und kann unter Umständen lebenslang erforderlich sein (Camm et al. 2010).

Als Alternative zur vierwöchigen präinterventionellen Antikoagulation kann bei inadäquater oder fehlender Antikoagulation im Vorfeld der elektrischen Kardioversion eine transösophageale Echokardiographie (TEE) zum Thrombenausschluss erfolgen. Nach erfolgreichem Thrombenausschluss kann rasch eine elektrische Kardioversion erfolgen. Postinterventionell erfolgt in diesen Fällen ebenfalls eine vierwöchige Antikoagulation (Camm et al. 2010). Beim Einsatz neuer oraler Antikoagulantien kann wegen der noch geringen klinischen Erfahrung mit diesen Medikamenten im Vorfeld der Kardioversion ebenfalls eine TEE durchgeführt werden.

Zur Minderung des körperlichen und psychischen Stresses (z.B. schmerzhafte Stromapplikation) für den Patienten während der Behandlung erfolgt die elektrische Kardioversion in aller Regel in tiefer Sedation. Es kommen kurzwirksame, intravenöse Sedativa zum Einsatz (Bubien et al. 1998). Ziel ist es eine deutliche Bewusstseinstäubung bei noch erhaltenen Schutzreflexen zu erreichen. Der Patient atmet während der Intervention weiterhin selbstständig, sodass das Risiko der Aspiration von Mageninhalt minimiert werden kann. Die Überwachung der Vitalparameter während der Narkose erfolgt mittels Pulsoxymetrie und EKG. Sedativa der Wahl sind Midazolam, Metohexital und Propofol/Etomidate. Postinterventionell erfolgt eine Monitorüberwachung der Vitalparameter bis zur vollständigen Wiedererlangung des Bewusstseins (Neuzner and Pitschner 2007, Bubien et al. 1998).

Die primäre akute Erfolgsrate der Kardioversionen ist hoch. Dennoch wird in der Literatur eine Schwankungsbreite von 60-95% beschrieben (Ricard et al. 2002). Es werden nur geringe Nebenwirkungen beobachtet. Es kann jedoch bei einer Vorbehandlung mit Antiarrhythmika nach erfolgreicher Kardioversion mit Wiederherstellung des Sinusrhythmus zu symptomatischen Bradykardien und QT-Zeit-Verlängerungen kommen. In diesem Fall sollte unter kontinuierlicher Monitorüberwachung eine Dosisanpassung erfolgen (Ewy 1992, Neuzner and Pitschner 2007).

Im Falle einer primär erfolglosen Kardioversion kann durch u.a. Wechsel der Elektrodenposition und/oder durch supportive medikamentöse Akutgabe (Amiodaron und Flecainid) die Erfolgsrate erhöht werden (Capucci et al. 2000, Kirchhof et al. 2002). Der Einfluss einer Elektrolytgabe auf den Kardioversionserfolg und mögliche weitere Einflüsse auf die benötigte Energiemenge sind bis dato unzureichend untersucht.

Hautverbrennungen
Kammerflimmern bei einer nicht synchronen Schockabgabe
thrombembolische Komplikationen
Hypotonie nach Narkose
Bradykardie bei AV-Knoten-Erkrankungen und Sinusknoten-Erkrankungen und damit verbundenem temporären Einsatz eines Schrittmachers
myokardiale Schädigung wegen zu hoher Energieabgabe
Lungenödem
Erregungsrückbildungsstörungen, welche meist selbstterminierend sind
Erhöhungen der Kreatininkinase im Serum des Patienten

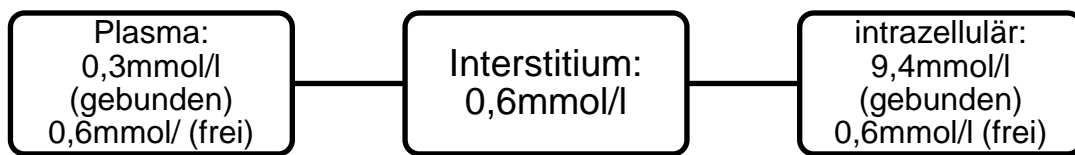
Tabelle 7: Nebenwirkungen der elektrischen Kardioversion (Neuzner and Pitschner 2007)

1.5 Der Elektrolythaushalt

Bereits die pathophysiologischen Grundlagen zur Entstehung von Vorhofflimmern zeigen, wie wichtig ein funktionierender Elektrolythaushalt für das kardiale Gewebe ist. Störungen im Zusammenspiel von Kanalproteinen und Konzentrationsgradienten der Elektrolyte führen zu komplikationsreichen kardialen Erkrankungen, wie z.B. dem Long-QT-Syndrom (Kim 2014). Die Mineralstoffe Kalium und Magnesium gehören zu den wichtigsten Elektrolyten im menschlichen Körper und sind ubiquitär bedeutend.

Die täglich für den menschlichen Organismus benötigte Menge an Kalium beträgt im Durchschnitt 100mmol. Der Großteil hiervon wird im Jejunum resorbiert und teilweise im restlichen Magen-Darm-Trakt wieder sezerniert. Die Ausscheidung erfolgt im Stuhl mit 10mmol und im Urin mit 90mmol (Vierling 1997, Löffler et al. 2007). Die tägliche benötigte Menge an Magnesium beträgt 12mmol. Hiervon werden 4mmol, also nur etwa 30% im Dünndarm resorbiert und später wieder renal eliminiert. Die restlichen 8mmol werden über den Stuhl ausgeschieden (Vierling 1997, Agarwal et al. 1994, Biesalski et al. 2010, Löffler et al. 2007). Hauptspeicher bzw. der Ort der höchsten Konzentration für Kalium ist die Muskulatur (Vierling 1997). Magnesium liegt zu etwa 50% gebunden an Hydroxylapatit im Knochen vor. Die anderen etwa 50% sind im Weichteilgewebe gebunden (Biesalski et al. 2010). Kalium und Magnesium sind vorwiegend intrazellulär vorkommende Elektrolyte. Nur ein sehr geringer Anteil beider Mineralstoffe befindet sich frei in Plasma und Interstitium (kleiner als 0,5%) mit dennoch wichtiger physiologischer Funktion, wie z.B. der Stabilisierung des Ruhemembranpotentials von Zellen (Löffler et al. 2007). Die Gesamtmasse an Kalium beträgt 3,6mol, die von Magnesium ist erheblich kleiner und liegt bei 1mol (Biesalski et al. 2010).

Magnesiumkonzentrationen:



Kaliumkonzentrationen:

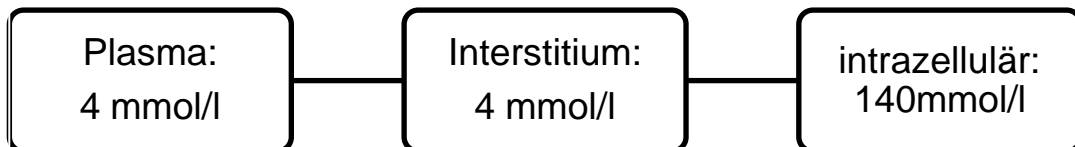


Abbildung 7: Physiologische Magnesium- und Kaliumkonzentrationen
(Vierling 1997)

Der physiologische Bereich der Kaliumkonzentration im Blutplasma im menschlichen Körper hat eine nur geringe Breite. Physiologisch ist eine Konzentration zwischen 3,5 und 5,5mmol/l. Bei Konzentrationen über 6,5mmol/l kann es zu Komplikationen wie Parästhesien, Muskelschwächen und Herzrhythmusstörungen bis hin zum Kammerflimmern kommen (Löffler et al. 2007). Der physiologische Konzentrationsbereich von Magnesium liegt bei 0,7-1,0mmol/l. Der tolerierbare Bereich ist hier weitaus breiter bis eine toxische Schwelle erreicht wird. Außerdem unterliegt der Magnesiumhaushalt zirkadianen Schwankungen (Löffler et al. 2007). Der Erhalt der physiologischen Konzentrationsgradienten wird mittels verschiedener Regulationsmechanismen gewährleistet. Bei einer erhöhten Plasmakonzentration von Kalium werden regulatorisch Insulin und Katecholamine ausgeschüttet Sie fördern die Aufnahme von Kalium in die Zelle durch den Einbau von Natrium-Kalium-Adenosintriphosphatasen (Löffler et al. 2007, Biesalski et al. 2010). Diese Na-K-ATPasen sind Ionenpumpen, welche Ionen unter Verbrauch von ATP verschieben. Es werden drei Natrium-Ionen von intra- nach extrazellulär und im Gegenzug zwei Kalium-Ionen von extra- nach intrazellulär verschoben. Da dieser Austausch nicht landungsneutral abläuft, entsteht ein elektrischer Auswärtsstrom, welcher zur Elektronegativität des Zellinneren beiträgt (Löffler et al. 2007).

Zur besseren Eliminierung des Überangebotes kommt es zu erhöhten Spiegeln von Aldosteron. Aldosteron führt zu einer vermehrten Aktivität von Na-K-ATPasen und erhöht die Kaliumsekretionsrate in den Sammelrohren der Niere (Löffler et al. 2007). Ein Mangel an Magnesium kann ebenso direkt Einfluss auf die Kaliumhomöostase nehmen. Durch einen Magnesiummangel erhöht sich die Durchlässigkeit der Zellmembran für Kaliumionen, was das Ruhemembranpotential negativ beeinflusst (Vierling 1997). Bei einer erhöhten Plasmakonzentration von Magnesium wird regulatorisch Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse sezerniert, was die renale Ausscheidung von Magnesium steigert. Ebenso hemmt Calcitonin das Parathormon und Calcitriol, was zu einer geminderten Resorption von Magnesium im Darm führt und die tubuläre Rückresorption in der Niere mindert. Darüber hinaus steigern Aldosteron und ADH sowie eine erhöhte Zufuhr von Calcium die renale Ausscheidung von Magnesium (Löffler et al. 2007, Biesalski et al. 2010). Bei geminderten Plasmamagnesiumkonzentrationen werden regulatorisch vermehrt Parathormon und Calcitriol gebildet, welche die renale Eliminierung von Magnesium hemmen (Biesalski et al. 2010, Löffler et al. 2007).

Ursachen einer Mangelversorgung mit Kalium und Magnesium sind verminderte Zufuhr, vermehrter Bedarf oder erhöhte Ausscheidung der Elektrolyte (Ryan 1993, Vierling et al. 2013).

Kalium	Magnesium
<i>Verminderte Zufuhr</i>	<i>Verminderte Zufuhr</i>
Falsche Ernährung Diät, Alkohol	Falsche Ernährung Diät, Alkohol
Erbrechen	Durchfall, Laxantien
Durchfall, Laxantien Malabsorption	Malabsorption

Tabelle 8: Ursachen für die verminderte Zufuhr von Kalium und Magnesium (Vierling 1997)

Kalium	Magnesium
<i>Vermehrter Bedarf</i>	<i>Vermehrter Bedarf</i>
Schwangerschaft	Schwangerschaft
<i>Erhöhte Ausscheidung</i>	<i>Erhöhte Ausscheidung</i>
Schleifen- und Thiaziddiuretika	Schleifen- und Thiaziddiuretika
Hyperaldosteronismus	Digitalis
Cortison	Nierenerkrankungen
Alkalose	Nierenschädigung durch
Digitalis	Gentamicin,
Nierenerkrankungen	Cisplatin, Ciclosporin
Nierenschädigung durch	Diabetes
Gentamicin,	Sport
Cisplatin, Ciclosporin	
Diabetes	
Sport	

Tabelle 9: Ursachen für den vermehrten Bedarf und die erhöhte Ausscheidung von Kalium und Magnesium (Vierling 1997)

1.5.1 Wirkungen von Kalium an Kaliumkanälen

Stabilisierung des Ruhemembranpotentials

Die Zellen des Arbeitsmyokards des Herzens bedienen sich zur Weiterleitung von Erregungszuständen elektrischer Impulse. Ohne äußere Einflussnahme befinden sie sich in einem stabilen elektrischen Zustand. In diesem Zustand herrscht ein Membranpotential zwischen dem Zellinneren und dem Zelläußeren von -90mV . Ursächlich verantwortlich für diesen Zustand ist die Einflussnahme von Kalium im Ruhezustand der Zelle. Das Ruhemembranpotential entspricht in etwa dem Gleichgewichtspotential für Kaliumionen zwischen intra- und extrazellulär ($140\text{mmol/l}:4\text{mmol/l}$), da im elektrisch ruhenden Zustand der Zelle lediglich eine erhöhte Ionenkanalleitfähigkeit für Kaliumionen vorhanden ist. Die inward-rectifier Kaliumkanäle (I_{K1}), welche bei Spannungen größer -70mV inaktiviert werden, sind hier maßgebend (Michael et al. 2009, Vierling et al. 2013, Ravens and Cerbai 2008).

Herzaktionspotential

Neben der Stabilisierung des Ruhemembranpotentials spielen Kaliumkanäle auch in der Entstehung und Aufrechterhaltung des Herzaktionspotentials eine Rolle. Nachdem die inward-rectifier Kaliumkanäle bei -70mV in Folge der erhöhten Leitfähigkeit für Natriumionen (verantwortlich für die Depolarisation) inaktiviert wurden, werden bei Höchstwerten des Membranpotentials reaktiv weitere Kaliumkanäle aktiviert. Sie führen zu einer frühen teilweisen Repolarisation. Verantwortlich hierfür sind die transient-outward-rectifier Kaliumkanäle (I_{to}). Diese auswärtsgerichteten Kaliumströme sind ebenfalls mitverantwortlich für die Plateauphase des Aktionspotentials, da sie als Gegenspieler des Calciumeinwärtsstroms fungieren und somit ein Potentialgleichgewicht herbeiführen. Für die abschließende Repolarisationsphase sind weitere spezifische Kaliumkanäle verantwortlich, nachdem die plateauphaseerhaltenden Calciumkanäle inaktiviert wurden.

Diese delayed-rectifier Kaliumkanäle sind Ionenkanäle, die während der Depolarisationsphase zeitlich verzögert aktiviert werden. Man unterscheidet hier einen schnellen Anteil (I_{kr}) und langsamen Anteil (I_{ks}). Sie führen das Membranpotential der myokardialen Zelle aufgrund der nun wieder erhöhten Leitfähigkeit für Kaliumionen in Richtung Ruhemembranpotential zurück (Repolarisation). Durch eine erhöhte Leitfähigkeit für Kaliumionen kommt es zur Verkürzung des kardialen Aktionspotentials. Auf Vorhofebene führt dies zur erleichterten Initiation von Mikroentrykreisläufen. Bei einer extrem verkürzten Leitfähigkeit für Kaliumkanäle z.B. in Folge einer Behandlung mit Klasse III Antiarrhythmika kommt es zur Verlängerung des Aktionspotentials, was das Auftreten von Vorhofflimmern vermindert (Ravens and Cerbai 2008, Michael et al. 2009). Auf Ventrikel Ebene kann es durch übersteigerte Verlängerung des Aktionspotentials zu Torsade-de-Pointes-Arrhythmien kommen, welche mit einer erhöhten Gefahr von Kammerflimmern vergesellschaftet sind (Ravens and Cerbai 2008).

Depolarisation der kardialen Zelle

Die Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration führt zu einer Verschiebung des Ruhemembranpotentials hin zu positiveren Werten, d.h. es ist eine erleichterte Spontanerregung der kardialen Zelle möglich, da sich das Ruhemembranpotential dem Schwellenpotential für die Auslösung eines Aktionspotentials annähert.

Eine erniedrigte extrazelluläre Kaliumkonzentration führt ebenfalls zu einer erleichterten Spontanerregung trotz des steigenden Konzentrationsgradienten für Kaliumionen zwischen intra- und extrazellulär. Ursache hierfür ist die abnehmende Aktivität der Kaliumkanäle bei Hypokaliämie, d.h. die Kaliumkanäle verlieren zunehmend ihre Fähigkeit Kalium durchtreten zu lassen. Dies führt zu einer eingeschränkten Repolarisation im Anschluss an ein Aktionspotential der kardialen Zelle und damit zu einer Verschiebung des Ruhemembranpotentials in Richtung Schwellenpotential. Das Resultat ist ein erhöhtes Risiko für Herzrhythmusstörungen (Vierling 1997, Klinke et al. 2010).

Aktivierung der Na-K-ATPase

Durch die Herzaktion kommt es in kleinen Mengen zu Ionenverschiebungen zwischen intra- und extrazellulär. Die Na-K-ATPase stabilisiert das Ionengleichgewicht und damit das Ruhemembranpotential. Kalium moduliert die Aktivität dieser Ionenpumpen (Vierling et al. 2013).

1.5.2 Wirkungen von Magnesium

Magnesium kommt ubiquitär im menschlichen Körper vor und ist an mehr als 300 verschiedenen Reaktionen beteiligt (Vester 1997, Vierling et al. 2013). Es wirkt im Bereich der Modulation von Kanälen und Enzymen und besitzt Einfluss auf das Membranpotential der kardialen Zellen und dessen Erregbarkeit.

Hemmung von Calciumkanälen

Der Kontraktionsmechanismus der kardialen Muskulatur stellt einen komplexen Prozess dar, bei dem Calcium eine wichtige Rolle spielt. Während des Herzaktionspotentials werden spannungsgesteuerte L-Typ-Calciumkanäle geöffnet, welche einen Einwärtsstrom von Calciumionen in die Zelle bewirken und damit zur Kontraktion der kardialen Muskulatur beitragen. Darüber hinaus hat das eingeströmte Calcium einen weiteren Effekt. Das ins Zytosol gelangte Calcium bindet an Ryanodinrezeptoren im sarkoplasmatischen Retikulum und Calciumkanäle werden geöffnet. Calcium strömt aus dem sarkoplasmatischen Retikulum ins Zytosol der Zelle und führt nach Bindung an Troponin C zur Kontraktion. Es kommt zu einer calciumgetriggerten Calciumfreisetzung. Magnesium moduliert die calciumgetriggerte Kontraktion der kardialen Muskulatur. Am sarkoplasmatischen Retikulum kommt es zu einer kompetitiven Hemmung der Ryanodinrezeptoren. Magnesium führt jedoch zu keinem kompletten Block der Calciumkanäle (Kawano 1998, Vierling et al. 2013).

Des Weiteren moduliert Magnesium auch die L-Typ-Calciumkanäle und beeinflusst damit den Calciuminflux in die Zelle. Magnesium kontrolliert die Anzahl der funktionstüchtigen Calciumkanäle im Zusammenspiel mit Guanosintriphosphat (GTP) (Petit-Jacques et al. 1999). L-Typ-Calciumkanäle besitzen Bindungsstellen sowohl für Magnesium also auch für GTP und befinden sich unter basalen Bedingungen im ungeöffneten Zustand. Durch Phosphorylierung der Calciumkanäle kann die Bindungsaffinität sowohl für Magnesium als auch für GTP abnehmen. Der Calciumkanal befindet sich nun im geöffneten Zustand.

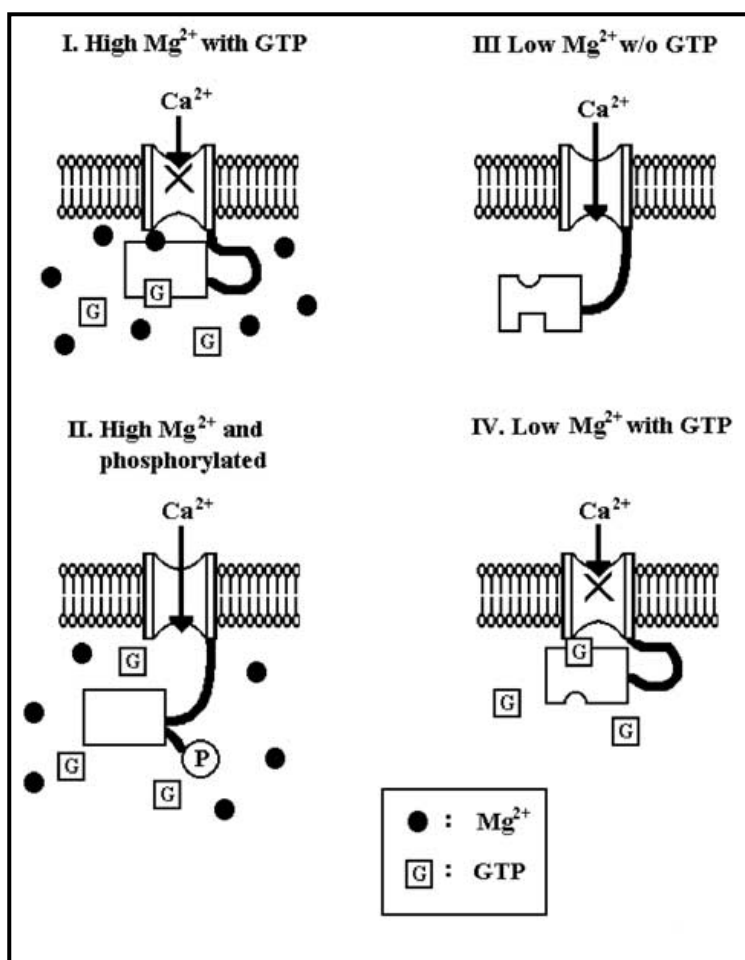


Abbildung 8: GTP und Magnesium gesteuerte L-Typ-Calciumkanäle (Petit-Jacques et al. 1999)

Ziel dieser doppelten Modulation der L-Typ-Calciumkanäle ist die Kontrolle des Calciuminfluxes über eine große dynamische Breite und damit die Vermeidung früher und später Nachpotentiale, welche zu Arrhythmien führen können (Saris et al. 2000, Gunther 1993, Kawano 1998, Petit-Jacques et al. 1999, Vierling 1997, Vester 1997).

Stabilisierung des Ruhemembranpotentials

Magnesium besitzt modulatorische Effekte auf mehrere Kaliumkanäle, welche an der kardialen Aktionspotentialbildung sowie der Reizweiterleitung beteiligt sind. Die inward-rectifier Kaliumkanäle (Ik1) tragen zur Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials bei und können an der Entstehung und Aufrechterhaltung von Arrhythmien beteiligt sein. Ihre Funktionsweise ähnelt einem Ventil. Bei Hyperpolarisation wird ein Einwärtsstrom von Kaliumionen in die Zelle erlaubt, jedoch wird ein Auswärtsstrom bei Depolarisation aufgrund des Ventilmechanismus verhindert. Diese Eigenschaften der Kaliumkanäle führen einerseits zur Stabilisierung des Ruhemembranpotentials und andererseits aufgrund des erhöhten Membranwiderstandes während der Plateauphase zu einer lang anhaltenden Depolarisation. Magnesium führt unter physiologischen Bedingungen zur Blockade der inward-rectifier Kaliumkanäle von innen, sodass es zu keinem Auswärtsstrom von Kalium kommen kann (Kelepouris et al. 1993). Magnesium stabilisiert nicht nur das Ruhemembranpotential, sondern führt zu einer Erhöhung der Erregungsschwelle der Herzmuskelzelle. Dies bedeutet, dass die kardiale Zelle unter dem Einfluss von Magnesium stärker depolarisiert werden muss um einen Effekt zu erzielen (Hall and Fry 1992, Vierling et al. 2013). Die Fortleitungsgeschwindigkeiten der Aktionspotentiale werden im Gegensatz zu Klasse I Antiarrhythmika, welche Natriumkanäle blockieren, nicht beeinflusst (Vierling et al. 2013).

Elektrolytgleichgewicht

Neben zahlreichen Enzymen kontrolliert und reguliert Magnesium auch Ionenpumpen in ihrer Funktion. Magnesium fördert die Na-K-ATPase und führt zur Kaliumaufnahme in die Zelle (Ryan 1993). In der Relaxationsphase der Herzmuskelzelle muss das während der Aktivierungsphase aus dem Extrazellularraum und dem sarkoplasmatischen Retikulum ins Zytosol verlagerte Calcium wieder heraus transportiert werden. Dies geschieht über zwei Wege. Einerseits über einen Natrium-Calcium-Austauscher, welcher sich innerhalb der Zellmembran befindet und Calcium wieder aus der Zelle heraus schleust. Auf der anderen Seite wird über eine Calciumpumpe ATP-abhängig Calcium zurück in das sarkoplasmatische Retikulum transportiert. Diese sarkoendoplasmatische Retikulum-ATPase wird durch Magnesium beeinflusst und reguliert.

Minderung der Transmitterfreisetzung

Magnesium führt zur geminderten Freisetzung von Katecholaminen wie Noradrenalin und Adrenalin, was die Gefahr der Entstehung von gefährlichen Arrhythmien senkt.

1.5.3 Interaktion von Magnesium und Kalium

Magnesium und Kalium sind die beiden wichtigsten intrazellulären Ionen und interagieren auf verschiedenen Ebenen miteinander. Dies wird u.a. an der Tatsache deutlich, dass Kaliummangelsituationen oft gekoppelt sind an Magnesiummangelsituation und Supplementierung beider Elektrolyte gemeinsam eine gesteigerte Effektivität in der Behandlung gegenüber einer Monoersatztherapie besitzen. Die Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials hängt hauptsächlich von der Kaliumhomöostase im kardialen Gewebe ab. Für die Aufrechterhaltung des hierfür essentiellen Konzentrationsgradienten ist die Na-K-ATPase von entscheidender Bedeutung, welche von Kalium und Magnesium aktiviert und moduliert wird. Selbst die Ionenpumpendichte auf der kardialen Zelloberfläche hängt von Magnesium ab. Darüber hinaus übt Magnesium einen erheblichen Einfluss auf die Leitfähigkeit diverser Kaliumkanäle aus, welche für das Herzaktionspotential und das Ruhemembranpotential wichtig sind (Vierling 1997, Vierling et al. 2013).

1.6 Ziele dieser Arbeit

Die biphasische Elektrokardioversion stellt im heutigen medizinischen Alltag eine Standardmethode zur Behandlung des akuten Vorhofflimmerns dar. Diese Studie untersucht den Einfluss einer vorab intravenös infundierten Magnesium-Kalium-Elektrolytlösung auf die benötigte Energiemenge zur erfolgreichen Kardioversion sowie auf den Gesamterfolg der Kardioversion. In diesem Zusammenhang werden den Patienten in einem festgelegten Zeitraum 5 min vor der Durchführung der elektrischen Kardioversion eine definierte Menge einer standardisierten Elektrolytlösung aus Magnesium und Kalium i.v. injiziert und die effektive Energieabgabe sowie der Kardioversionserfolg nach elektrischer Kardioversion dokumentiert. Durch Vergleich dieses Patientenkollektivs mit Patienten, welche nach Standardmethode ohne die Magnesium-Kalium-Elektrolytlösung kardiovertiert wurden, kann nun der Einfluss der unterstützenden Elektrolytgabe eruiert werden.

2. Material und Methodik

2.1 Studienaufbau und Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser Studie setzte sich ausschließlich aus ambulanten und stationären Patienten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf zusammen.

Die Datenerhebung dieser prospektiven Studie fand über einen definierten Zeitraum zwischen dem 01. Januar 2006 und dem 31. März 2009 statt. Patienten, die sich in dieser Zeit einer elektrischen Kardioversion im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unterzogen und die Einschlusskriterien erfüllten wurden in dieser Studie erfasst. Die nötigen Patientendaten zur Vervollständigung der Studie wurden entweder persönlich im Dialog, mittels Patientenakten und/oder mittels Archivsuche erfasst.

In einem randomisierten Verfahren wurden die 170 erfassten Patienten, 49 Frauen und 121 Männer, mit bekanntem persistierendem Vorhofflimmern entweder Studiengruppe I oder Studiengruppe II zugeordnet und mittels eines Stufenschemas kardiovertiert, welches den genauen Ablauf der elektrischen Kardioversion festlegt.

2.1.1 Stufenschema der Kardioversion

Zur standardisierten Durchführung der Kardioversion wurde ein Stufenschema zur Anwendung erarbeitet, welches den genauen Ablauf der Kardioversion erläutert. Somit ist eine standardisierte und untersucherunabhängige Studie möglich (vgl. Abbildung 9: Schema zum Kardioversionsablauf).

Nach Aufklärung des Patienten über den Studienaufbau und dessen Umsetzung sowie über die Risiken und Nebenwirkungen der Behandlung wurde ein standardisierter Anamnesebogen individuell, mit Hilfe der aktuellen Laborparameter, früherer Arztbriefe oder der persönlichen Befragung des Patienten vervollständigt um etwaige Nebenerkrankungen sowie die aktuelle Medikation zu eruieren und letztlich Vergleichbarkeit zwischen den Patienten zu schaffen.

1. Allgemeine Patientendaten	1.1 Alter
	1.2 Geschlecht
2. Vorhofflimmerspezifische Informationen	2.1 Vorhofflimmerbeginn
	2.2 Vorhofflimmerdauer
3. Kardiale und relevante nicht kardiale Nebenerkrankungen	3.1 Koronare Herzerkrankung
	3.2 Mitral- und Aortenvitien
	3.3 Kardiomyopathien
	3.4 Hypertonus
	3.5 Diabetes Mellitus
	3.6 Hyperlipoproteinämie
	3.7 Alkoholabusus
	3.8 Nikotinabusus
4. Echokardiographische Befunde	4.1 Linksventrikuläre Funktion
	4.2 Linksatrialer Durchmesser
5. Kardiale Interventionen	5.1 Pulmonalvenenisolationen
6. Wirksame Rhythmusmedikamente	6.1 Flecainid
	6.2 Amiodaron
	6.3 Betablocker
	6.4 Sotalol
	6.5 Verapamil/Diltiazem
	6.6 Digoxin/Digitoxin
7. Elektrolythaushalt	7.1 Serum-Kalium
	7.2 Serum-Natrium
	7.3 Serum-Magnesium
8. Nierenfunktionszustand	8.1 Kreatinin-Clearance
9. Body-Mass-Index	

Tabelle 10: Der standardisierte Anamnesebogen

Nach der vollständigen Bearbeitung des Fragebogens wurde ein 12-Kanal Ruhe-EKG angefertigt um das zu behandelnde persistierende Vorhofflimmern zu dokumentieren. Es folgte die Anlage der Defibrillatorpatches in anterior-posteriorer Position. Zur Energieübertragung wurden selbstklebende Defibrillatorpatches (3M™ Defib Pads, 3M Deutschland GmbH, Carl-Schurz-Str. 1, Neuss) verwendet. Darüber hinaus wurde mittels Clip eine Pulsoxymetrie-sonde (Dräger: Infinity Masimo SET SpO2 SmartPod, Modell-Nummer: MS 20667) am Patienten angelegt um diesen kontinuierlich mit Hilfe von Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz während der Intervention zu überwachen (Dräger: Infinity Delta; Modell-Nummer: MS 13464E539D, Dräger Medical Deutschland GmbH, Moislinger Allee 53-55, Lübeck). Im Anschluss erfolgte gewichtsadaptiert die Sedation des Patienten mittels des kurzwirksamen Anästhetikums Propofol (Braun: Propofol-Lipuro 1%, 50ml (10mg/ml), B. Braun Melsungen AG, Carl-Braun-Straße 1, Melsungen). Bei jedem zweiten Patienten erfolgte die standardisierte i.v. Applikation der vorher fest definierten Magnesium-Kalium-Lösung (Trophicard-Köhler-Injektionslösung, Köhler Pharma GmbH, Neue Bergstraße 3-7, Alsbach-Hähnlein).

Trophicard-Köhler-Injektionslösung
500 mg Magnesium DL-Hydrogenaspartat 500 mg Kalium DL-Hydrogenaspartat in H ₂ O

Tabelle 11: Zusammensetzung der Trophicard-Köhler-Injektionslösung

Nach fünf minütiger Wartezeit erfolgte im Anschluss die biphasische Energieabgabe zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Die Energieabgabe erfolgte nach einem konstanten Stufenschema beginnend mit 75 Joule, 100 Joule, 150 Joule (ZOLL: M-Series, ZOLL Medical Deutschland GmbH, Emil-Hoffmann Straße 13, Köln).

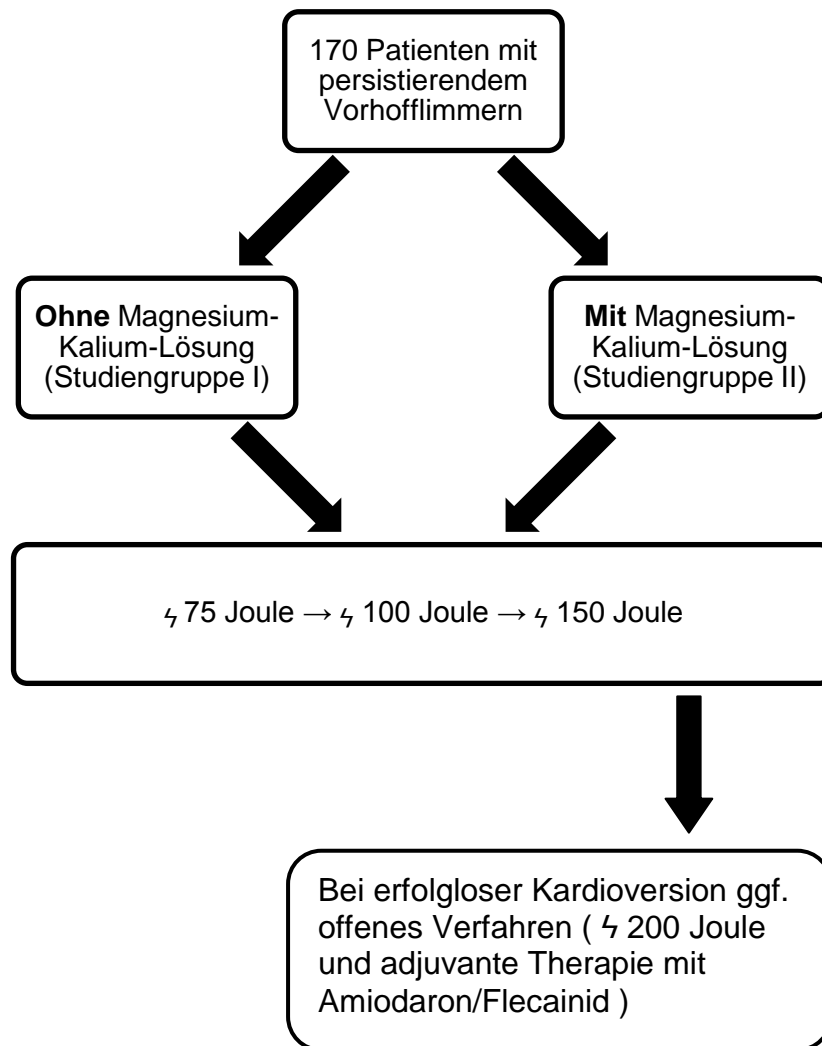


Abbildung 9: Schema zum Kardioversionsablauf

Bei inadäquater Antikoagulation der Patienten erfolgte vor der elektrischen Kardioversion eine echokardiographische Kontrolluntersuchung. Adäquat wurde definiert als eine nachweisbare Antikoagulation des Patienten, welche seit mindestens vier Wochen bestand und dokumentiert wurde und welche sich zu jeder Zeit in einem INR-Wert zwischen 2,0 und 3,0 widerspiegelte.

Zum Ausschluss eines Thrombus im linken Vorhof des Herzens wurde bei allen übrigen Patienten gemäß der Leitlinien eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt um das Risiko eines thrombembolischen Ereignisses zu minimieren. Nebenbefundlich wurden im Rahmen des Thrombenausschlusses der Herzklappenstatus, die linksventrikuläre Funktion und der linksatriale Durchmesser ermittelt (Siemens: Acuson Cypress; Modell-Nummer: 08659422, Siemens Healthcare, Siemens AG, Healthcare Sector, Henkelstraße 127, Erlangen).

Im Anschluss an die Kardioversion erfolgte die erneute Registrierung eines Elektrokardiogramms mittels 12-Kanal-EKG zur Verifizierung des Kardioversionserfolgs. Zur weiteren Überwachung wurden die Patienten unter Kontrolle der Vitalparameter für weitere 2h monitorüberwacht um etwaige Komplikationen und Nebenwirkungen der Kardioversion, der Kurznarkose sowie der echokardiographischen Untersuchung schnell und effektiv behandeln zu können.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

2.2.1 Einschlusskriterien

1. Schriftliches Einverständnis des Patienten
2. Dokumentiertes, symptomatisches, persistierendes Vorhofflimmern seit mindestens 72h

2.2.2 Ausschlusskriterien

1. Alter unter 18 Jahren
2. akutes thrombembolisches Ereignis
3. akute Hyperkaliämie
4. Schwangerschaft
5. Signifikante Hypotension (systolisch: ≤ 80 mmHg)
6. akute Niereninsuffizienz

2.3 Statistische Datenanalyse

Die Datenerfassung und graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des Programms „Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS für Windows, Version 10.0, Firma SPSS Inc., 233 S. Wacker Drive, 11th floor, Chicago, Illinois 60606-630, USA). Darüber hinaus wurde zur Berechnung statistischer Mittelwerte und deren Standardabweichungen das Programm Microsoft Excel 2007 herangezogen (Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, WA 98052-6399, USA).

Zur Signifikanztestung wurde der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet, wobei eine Varianzgleichheit der beiden Stichproben im Vorfeld bewiesen wurde. Dies erfolgte mit Hilfe des Levene-Tests der Varianzgleichheit. Da sämtliche per T-Test zu vergleichenden Stichproben eine signifikante Varianzgleichheit von $p \leq 0,01$ aufwiesen, kamen keine weiteren Signifikanztests außer dem T-Test zu Anwendung.

Ein signifikantes Ergebnis wurde bei einem P-Wert mit $p \leq 0,05$ angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Grundcharakteristika des Patientenkollektivs

Die Einschlusskriterien für die vorliegende prospektive Studie erfüllten 170 Patienten. Das mittlere Lebensalter des Patientenkollektivs betrug 67 Jahre ($\pm 9,9$ Jahre). Die Altersverteilung der Patienten besaß eine deutliche Spitze im Bereich zwischen 60 und 80 Jahren.

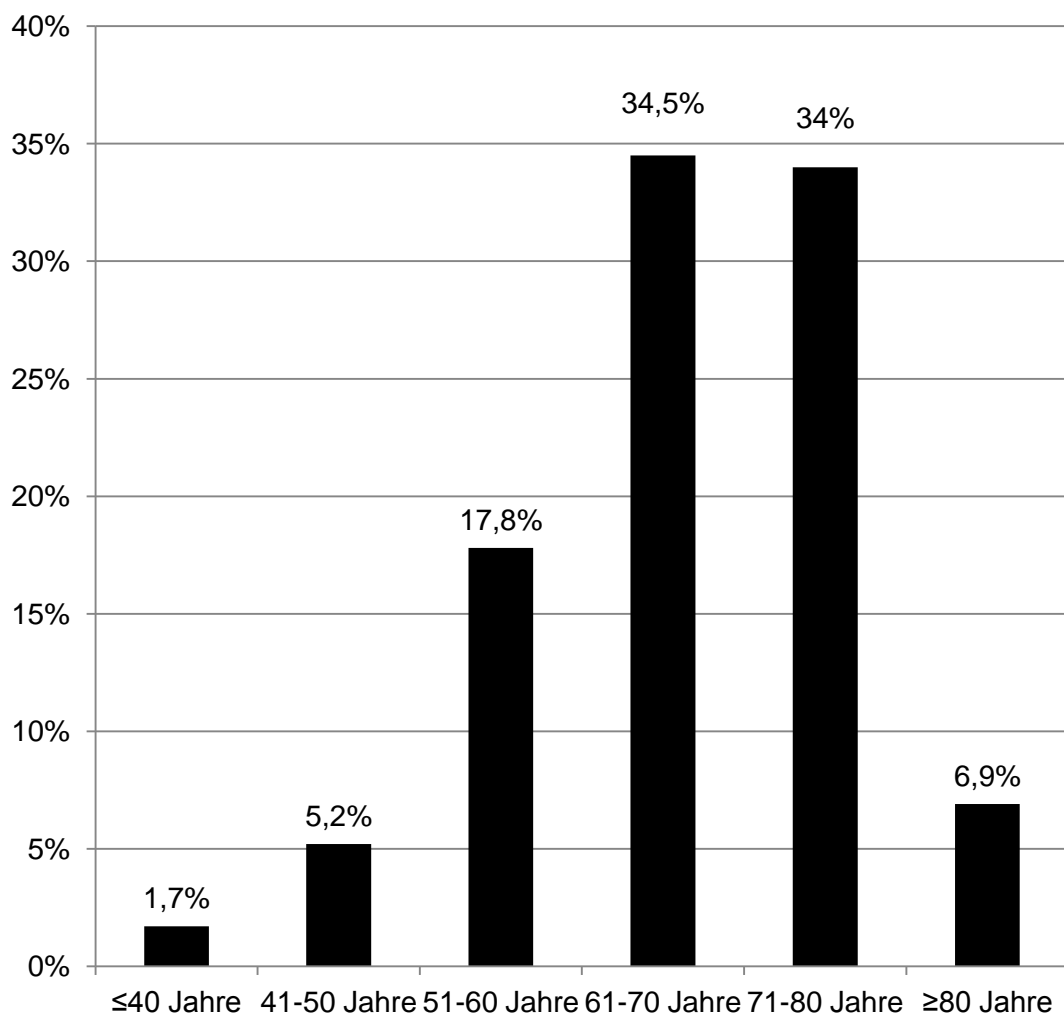


Abbildung 10: Altersverteilung im Gesamtkollektiv der Patienten

Insgesamt wurden in die Studie 49 (28,8%) Frauen und 121 (71,2%) Männer eingeschlossen.

Die definierte Magnesium-Kalium-Elektrolytlösung (Mg-K-Lösung) erhielten 49,4% der Patienten vor Beginn der Kardioversion. Alle in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten wiesen ein persistierendes Vorhofflimmern auf. Die durchschnittliche Vorhofflimmerdauer betrug 89,8h. Die Koronare Herzerkrankung (KHK), definiert als eine signifikante Stenose (min. 70%) der Herzkranzgefäße zeigte sich bei 25,9%. Unter einer Kardiomyopathie litten 8,8% der Patienten. Als kardiale Risikofaktoren wiesen 65,3% einen im Vorfeld diagnostizierten arteriellen Hypertonus (HTN) auf, 12,4% litten unter Diabetes Mellitus und 22,4% hatten eine bekannte Hyperlipoproteinämie (HLP). Eine Pulmonalvenenisolation (PVI) zur Behandlung der Herzrhythmusstörungen wurde bei 24,1% der Patienten bereits im Vorfeld der Kardioversion durchgeführt. Darüber hinaus zeigten 2,9% der Patienten einen bekannten Alkoholabusus (C2-Abusus) und 13,5% einen bekannten Nikotinabusus.

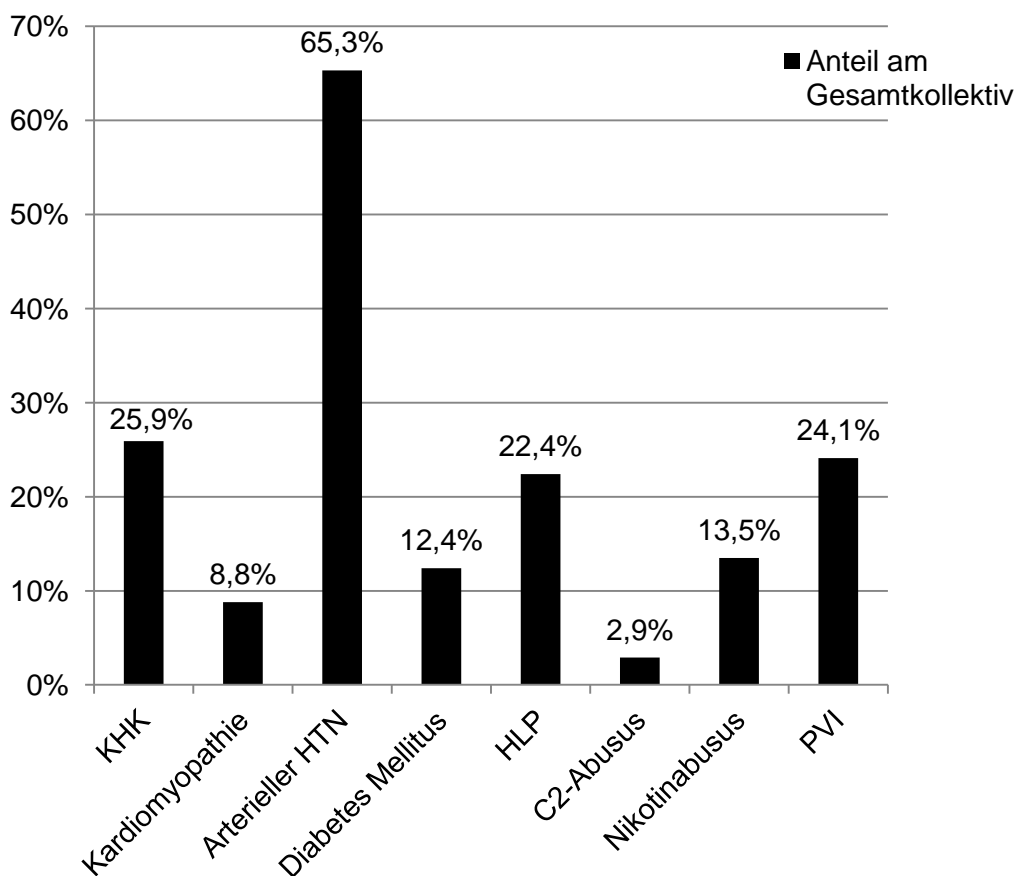


Abbildung 11: Begleiterkrankungen im Gesamtkollektiv der Patienten

Ein Mitralklappenvitium zeigte sich bei 40,0% der Patienten. Ein Aortenklappenvitium bestand bei 22,4% der eingeschlossenen Patienten. Neben den genannten kardialen Grunderkrankungen wurden im Vorfeld der Kardioversion echokardiographisch die Größe des linken Vorhofs (LA-Diameter) und die linksventrikuläre Funktion (LV-Funktion) bestimmt. Der durchschnittliche Linksatriale-Diameter betrug 45,5mm ($\pm 7,3$ mm) und die durchschnittliche Linksventrikuläre-Funktion lag bei 58,3% ($\pm 13,7$ %). Die Einnahme der Basisrhythmusmedikamente Felcainid, Amiodaron, Betablocker, Sotalol, Calciumkanalblocker und Digoxin/Digitoxin zeigte eine deutliche Häufung im Patientenkollektiv für Betablocker (42,4%) und Amiodaron (29,3%).

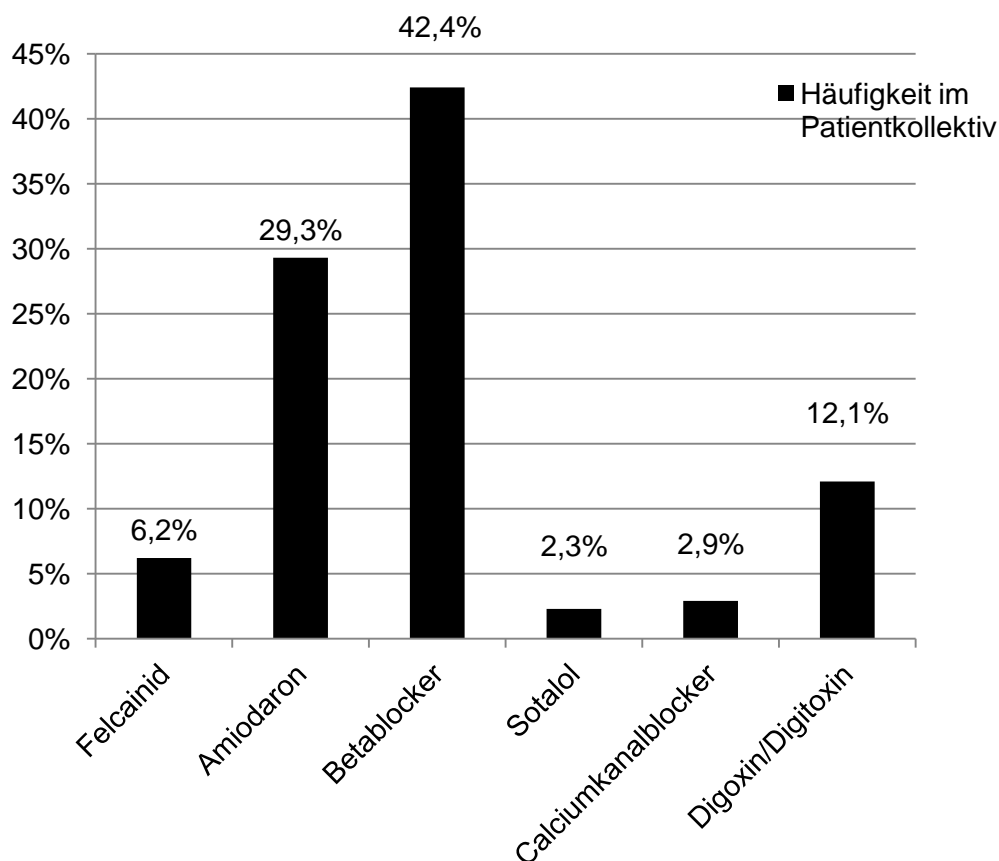


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der kardialen Basismedikamente im Gesamtkollektiv der Patienten

Es zeigte sich ein durchschnittlicher Serumkreatininwert von 1,0 ($\pm 0,3$)mg/dl, ein Basis-Serumnatriumwert von 141,6 ($\pm 3,7$)mmol/l, ein durchschnittlicher Serumkaliumwert von 3,7 ($\pm 0,5$)mmol/l und ein durchschnittlicher Serummagnesiumwert von 0,85 ($\pm 0,1$)mmol/l. Der Body-Mass-Index (BMI) betrug durchschnittlich 28,1kg/qm.

	Studien- gruppe I Ohne Mg-K- Lösung	Studien- gruppe II Mit Mg-K- Lösung	p-Wert
Patientenanzahl	86	84	
Patientenalter (Jahre)	66,0	68,1	p \geq 0,41
Flimmerdauer (h)	89,4	90,3	p \geq 0,14
KHK (%)	26,1	25,8	p \geq 0,21
Amiodaron (%)	30,4	28,2	p \geq 0,56
Flecainid (%)	5,9	6,6	p \geq 0,18
Beta-Blocker (%)	41,4	43,3	p \geq 0,71
Digoxin/Digitoxin (%)	11,0	13,3	p \geq 0,43
Kalium (mmol/l)	3,7 \pm 0,5	3,6 \pm 0,6	p \geq 0,82
Magnesium (mmol/l)	0,9 \pm 0,1	0,8 \pm 0,2	p \geq 0,42
Natrium (mmol/l)	141,7 \pm 4,0	141,5 \pm 3,1	p \geq 0,11
LV- Funktion (%)	58,1	58,6	p \geq 0,21
LA-Diameter (mm)	45,3	45,7	p \geq 0,18
BMI (kg/qm)	27,9	28,3	p \geq 0,13

Tabelle 12: Vergleich der Grundcharakteristika in Studiengruppen I und II

Nach Vergleich der Studiengruppen I und II ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Nebenkriterien beider Patientengruppen. Folglich wurden beide Patientenkollektive direkt anhand der Kriterien Kardioversionserfolg und Energieabgabe miteinander verglichen.

3.2 Kardioversionserfolge und Energieabgaben

Im Gesamtkollektiv kam es in 160 von 170 Fällen zu einer erfolgreichen Kardioversion (94,3%), d.h. innerhalb der Überwachungsphase nach Prozedurende blieb der Sinusrhythmus erhalten. In Studiengruppe I zeigte sich eine effektive, durchschnittlich abgegebene Energiemenge von 182,5 Joule ($\pm 52,2$ J). Die Kardioversion war in 86,0% der Fälle erfolgreich. In Studiengruppe II zeigte sich eine effektive, durchschnittlich abgegebene Energiemenge von 140,8 Joule ($\pm 26,9$ J). Die Kardioversion war in 96,4% der Fälle erfolgreich.

Der Kardioversionserfolg war in Studiengruppe II signifikant höher als in Studiengruppe I (96,4% vs. 86,0%, $p \leq 0,005$).

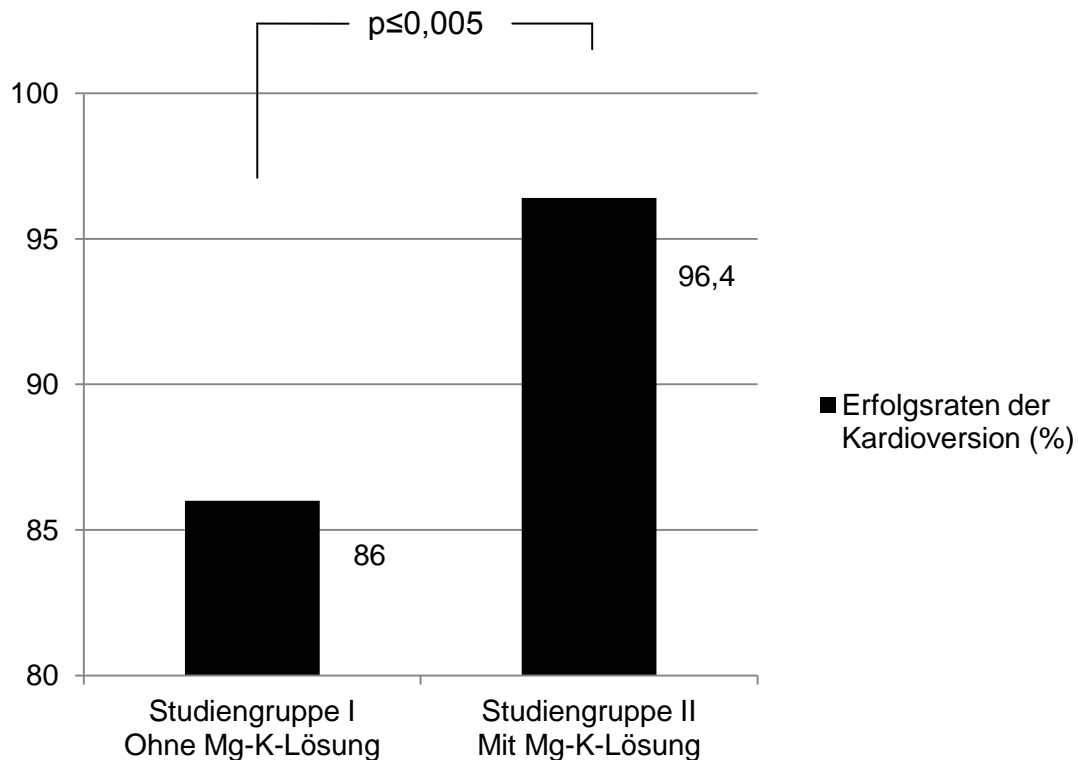


Abbildung 13: Erfolgsraten der Kardioversion in Studiengruppen I und II

Die effektive Energieabgabe, welche benötigt wurde um einen Sinusrhythmus zu erlangen, war in Studiengruppe II, welche vorab mit der definierten Magnesium-Kalium-Lösung behandelt wurde, signifikant geringer als in Studiengruppe I, welche vorab nicht mit der definierten Magnesium-Kalium-Lösung behandelt wurde (140,8 Joule \pm 26,9J vs. 182,5 Joule \pm 52,2J, $p \leq 0,02$). Darüber hinaus wurden signifikant mehr Patienten in Studiengruppe II beim niedrigsten Energielevel von 75 Joule erfolgreich kardiovertiert (51,2% (43 Patienten) vs. 29,1% (25 Patienten); $p \leq 0,03$). Bei 100 Joule und 150 Joule zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für beide Studiengruppen bezüglich der Erfolgsraten (100J: 27,4% vs. 30,2%; 150J: 17,9% vs. 25,6%).

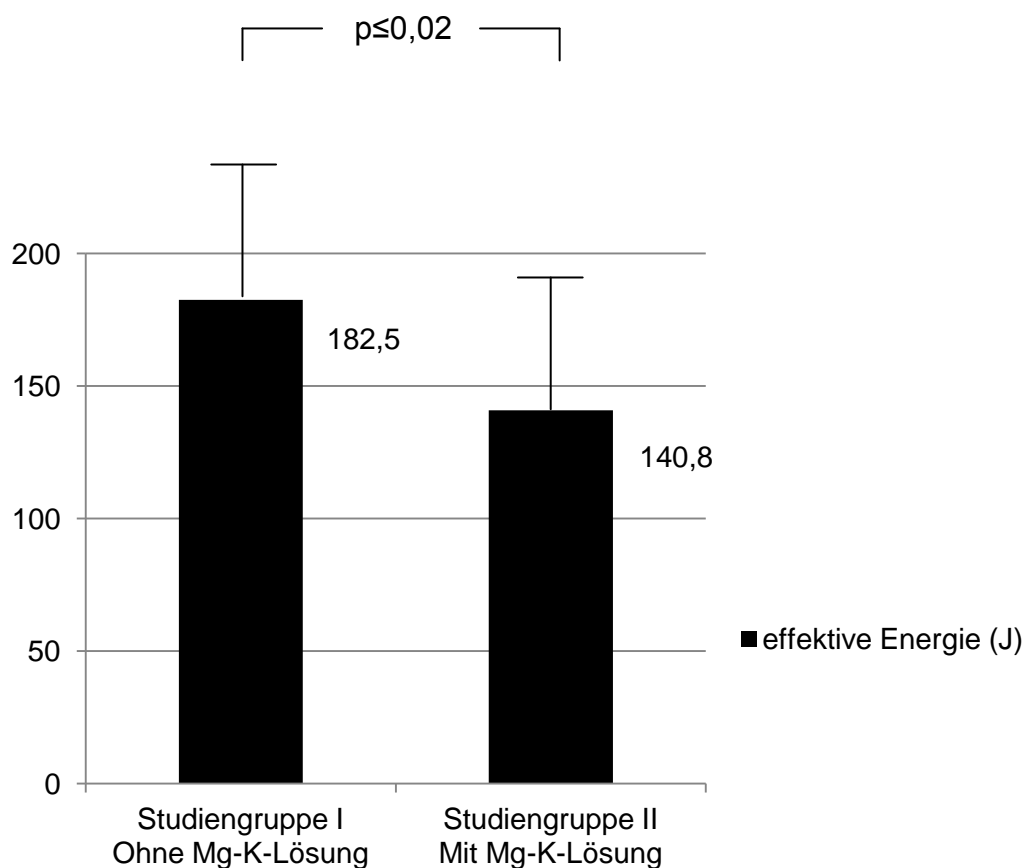


Abbildung 14: Effektive Energieabgaben in Studiengruppen I und II

3.3 Komplikationen während der Kardioversion und im Verlauf

Fünf Patienten des Gesamtkollektivs (4 aus Studiengruppe I und 1 aus Studiengruppe II) konnten erst nach der zusätzlichen Gabe von 300mg Amiodaron und biphasischer Kardioversion mit 200 Joule wieder erfolgreich in den Sinusrhythmus überführt werden. Diese Patienten blieben in den o.g. Ergebnissen unberücksichtigt (Wertung als erfolglose Kardioversion), da die Kardioversion nicht dem Standardprocedere folgte. Bei 10 Patienten des Gesamtkollektivs (6 aus Studiengruppe I und 4 aus Studiengruppe II) kam es zu einer erfolglosen Kardioversion trotz adjuvanter Antiarrhythmikatherapie und höheren applizierten Energiedosen. Während der Beobachtungsphase kam es bei drei Patienten aus Studiengruppe I zu einem Wiederauftreten von Vorhofflimmern, sodass eine erneute erfolgreiche Kardioversion erfolgte. In Studiengruppe II, welche vorab mit der definierten Mg-K-Lösung behandelt wurde, kam es zu keinem Wiederauftreten von Vorhofflimmern in der Beobachtungsphase.

Im Gesamtkollektiv der Studie traten während der gesamten Prozedur einschließlich der Beobachtungsphase keine weitreichenden Komplikationen oder Auffälligkeiten auf.

4. Diskussion

4.1 Bedeutung der elektrischen Kardioversion im klinischen Alltag

Das Verständnis der pathophysiologischen Grundlagen von Vorhofflimmern wurde durch die Forschung insbesondere der letzten 15 Jahre revolutioniert. Die Entdeckung der Pulmonalvenenostien als Ursprungsort fokaler Trigger bei paroxysmalen Vorhofflimmern und die zusätzliche Detektion komplexer fraktionierter Elektrogramme bei persistierenden Verläufen erweiterten nicht nur das Verständnis zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern, sondern führten ebenso dazu, dass neue kurative Therapieoptionen entwickelt und etabliert wurden, welche die bisherigen Therapiemöglichkeiten erweiterten (Haissaguerre et al. 1998, Camm et al. 2010, Oral et al. 2007). Trotz der modernen invasiven Therapiemöglichkeiten stellt die medikamentöse Therapie und die nichtinvasive Behandlungsoption der elektrischen Kardioversion immer noch eine Standardmethode bei der Akutbehandlung des Vorhofflimmerns dar (Camm et al. 2010, Camm et al. 2012). Die Vorteile der etablierten Methoden insbesondere der elektrischen Kardioversion sind die Verfügbarkeit für eine breite Masse an Patienten und ihre einfache und effektive Anwendung (Kim and Knight 2009). Trotzdem besteht eine hohe Variabilität bezüglich der Erfolgsraten der elektrischen Kardioversion von 60-95% (Ricard et al. 2002). Die Ursachen hierfür liegen u.a. in der unterschiedlichen Höhe der applizierten Energiemenge, in der Variabilität des apparativen Aufbaus wie z.B. der Elektrodenposition und in den unterschiedlichen Charakteristika des Patientenkollektivs wie Ungleichgewichten im Elektrolythaushalt.

Ziel dieser Studie war es den Einfluss der intravenösen Gabe einer definierten Elektrolytlösung aus Magnesium und Kalium vor der elektrischen Kardioversion auf den Gesamterfolg und die dafür benötigte Energiedosis zu untersuchen.

4.2 Erfolgsraten und Energieabgaben bei der elektrischen Kardioversion

Es konnte gezeigt werden, dass eine intravenöse Vorbehandlung mit einer definierten Elektrolytlösung aus Magnesium und Kalium vor elektrischer Kardioversion zu einer erhöhten Erfolgsrate bezüglich der Wiedererlangung des Sinusrhythmus führt. Es zeigte sich ebenso, dass eine signifikant geringere Energiemenge zur Wiedererlangung des Sinusrhythmus appliziert werden musste, wenn vorab die definierte Magnesium-Kalium-Elektrolytlösung appliziert wurde.

Die Erfolgsrate der elektrischen Kardioversion von 96,4% in der mit den Elektrolyten vorbehandelten Studiengruppe II liegt oberhalb des Referenzbereiches von 60-95%, welcher sich aus Literaturvergleichen ergibt (Ricard et al. 2002). Gründe für dieses äußerst positive Resultat sind u.a. im angepassten apparativen Aufbau zu vermuten, da auch in Studiengruppe I, welche vorab nicht mit der definierten Magnesium-Kalium-Lösung behandelt wurde, eine im Vergleich zur Literatur mit 86,0% hohe Erfolgsrate erzielt wurde. Die Verwendung eines biphasischen Kardioverters, die anterior-posteriore Patchanlage und die Maßnahmen zur Impedanzminderung, u.a. die Verwendung selbstklebender und in ihrer Größe optimierter Elektroden führen zu gesteigerten Erfolgsraten bei der elektrischen Kardioversion (Kim and Knight 2009, Kerber 1996, Kirchhof et al. 2003, Caterine et al. 1997). Die aktuelle Studie bestätigt die These, dass Erfolgsraten von knapp 90% und mehr konstant möglich sind (Kim et al. 2009). Bei einer vergleichbaren, großen spanischen Studie mit 1355 Patienten, welche unter persistierendem Vorhofflimmern litten und sich einer elektrischen Kardioversion unterzogen, konnten 92% der Patienten erfolgreich wieder in den Sinusrhythmus überführt werden (Kim and Knight 2009, Alegret et al. 2007).

Bisher wurden nur wenige Studien durchgeführt, die den Einfluss einer standardisierten intravenösen Applikation einer Magnesium-Kalium-Lösung auf den Kardioversionserfolg und die Energieabgabe untersuchten. In dieser Studie wurde deshalb eine definierte Elektrolytlösung aus Magnesium und Kalium (vgl. Tabelle 11) nach einem definierten Procedereplan vorab intravenös appliziert und die Kardioversion nach einem standardisierten Energieabgabeprotokoll durchgeführt (vgl. Abbildung 9). Früheren Untersuchungen mangelte es oft an fest definierten und strukturierten Schemata zur Energieabgabe bei der elektrischen Kardioversion (Hayashi et al. 2005). Der Kardioversionserfolg wurde ebenfalls klar definiert: Das Vorhandensein eines konstanten Sinusrhythmus für mindestens 2h nach der Kardioversion. Es wurden ausschließlich Patienten in diese Studie eingeschlossen, welche unter persistierendem Vorhofflimmern litten, da der Typ des Vorhofflimmerns unterschiedlichen Einfluss auf den Erfolg der Kardioversion besitzt (Van Gelder et al. 1991).

Neben den höheren Erfolgsraten der Kardioversion in Studiengruppe II zeigte sich ebenso eine signifikant geringere Energieapplikation im Vergleich zu Studiengruppe I, was die rhythmusfördernden Eigenschaften der supportiven, intravenösen Gabe von Magnesium und Kalium auf die elektrische Kardioversion unterstreichen. Nicht nur in Studiengruppe I, sondern ebenso in der Literatur zeigen sich bei vergleichbaren Erfolgsraten höhere Energiedosen, wenn vorab keine vergleichbare Elektrolytlösung intravenös appliziert wurde. In einer Vergleichsstudie zur Effektivität von monophasischen und biphasischen Kardioversionen zeigte sich erst nach der Applikation einer biphasisch abgegebenen Energiedosis von 200 Joule eine mit dieser Studie vergleichbare Erfolgsrate von 95,1% (Bei 100 Joule wurden 57,4% der Patienten erfolgreich kardiovertiert). Die Energieabgabe erfolgte hier nach einem Stufenschema beginnend mit 100 Joule, 200 Joule bis zu 360 Joule. Alle eingeschlossenen Patienten litten vergleichbar mit unserer Studie unter persistierendem Vorhofflimmern (Neumann et al. 2004).

In einer weiteren Vergleichsstudie zeigte sich bei der primären Applikation einer vergleichbaren Energiedosis von 150 Joule lediglich eine Erfolgsrate von 86%, bei der wiederholten Applikation steigerte sich die Erfolgsrate auf 93%. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden die Kardioversionspatches anterior-lateral positioniert und es wurden neben Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern auch Patienten mit paroxysmalen Verläufen eingeschlossen (Ricard et al. 2001).

Die signifikant geringere Energieabgabe nach Vorbehandlung mit Magnesium und Kalium scheint von besonderem Interesse, da hohe kumulativ wirkende Energiedosen verstärkt mit myokardialen Schäden vergesellschaftet sind und zu einem Anstieg der myokardialen Kreatininkinase (CK-MB) führen (Simon et al. 2006, Lund et al. 2000). Diese Studie unterstreicht die spezielle Bedeutung der Elektrolyte für das kardiale Reizleitungssystem. Magnesium als elementarer Bestandteil des menschlichen Körpers besitzt einen unterstützenden rhythmusfördernden, elektrophysiologischen Effekt bei intravenöser Applikation (Brugada 2000).

4.3 Rhythmuserhaltende Eigenschaften des Magnesiums

Die kardialen Wirkungen von Magnesium wurden bereits Mitte des 20. Jahrhunderts beschrieben. Eine mögliche rhythmusstabilisierende Wirkung auf supraventrikulärer und ventrikulärer Ebene ist seither bekannt (Stuhlinger et al. 2000, Zehender et al. 1997). Magnesium besitzt u.a. Eigenschaften von Klasse IV-Antiarrhythmika durch Beeinflussung des Sinus- und AV-Knotens und mindert den Einfluss des Sympathikus im Sinne von Klasse II-Antiarrhythmika ohne dabei deren spezifische Nebenwirkungen aufzuweisen (Vierling et al. 2013, Kulick et al. 1988, Shimosawa et al. 2004). Trotz dieser bekannten Wirkungsmechanismen findet die Behandlung mit Magnesium nur im geringen Maße Einzug in die Leitlinien der kardiologischen Fachgesellschaften. Uneingeschränkt etabliert ist Magnesium bei der Behandlung von Torsade-de-Pointes-Tachykardien und ist hier Behandlung der Wahl (Tzivoni et al. 1988). In der Prophylaxe von Torsade-de-Pointes-Tachykardien werden im oberen Referenzbereich befindliche Magnesium- und Kaliumkonzentrationen empfohlen (Drew et al. 2010). Darüber hinaus wirkt Magnesium bei polymorphen ventrikulären Tachykardien mit verlängerter QT-Zeit rhythmusfördernd (Zipes et al. 2006). Weitere etablierte Verwendung findet Magnesium bei Digitalisintoxikationen durch Reaktivierung von gehemmt bzw. inaktivierten Na-K-ATPasen. Die Gefahr einer Hyperkaliämie und damit verbundenen digitalisassozierten ventrikulären Tachykardien wird durch den Einsatz von Magnesium deutlich gemindert. Eine gemeinsame Gabe von Digitalisantikörpern und Magnesium intravenös wird als Therapie empfohlen (Iseri et al. 1992, Tzivoni and Keren 1990). Magnesium kann bei Hypomagnesiämie oral und supportiv bei einem ausgeglichenen Elektrolythaushalt intravenös verabreicht werden (Vierling et al. 2013). Die regelmäßige Gabe von Magnesium führt zu einer deutlichen Reduktion von Kammertachykardien und ventrikulären Extrasystolen bei chronisch kardial erkrankten Patienten, welche unter Herzinsuffizienz und koronarer Herzerkrankung leiden (Gottlieb et al. 1993, Sueta et al. 1994, Li et al. 2007).

In Tierversuchen zeigten Pu et. al., dass reperfundierte ischämische Kaninchenherzen infolge einer Behandlung mit Magnesium-Kalium-Lösungen weitaus seltener unter Ventrikelarrhythmien litten als eine Vergleichsgruppe ohne Elektrolytapplikation (Pu et al. 2008). Magnesium besitzt darüber hinaus einen supportiven Effekt auf den antiarrhythmischen Einsatz von Ibutilide. Es wirkt durch den Einsatz von Magnesium nicht nur effektiver, sondern auch sicherer, da das Risiko der Komplikation der Torsade-de-Pointes-Tachykardien reduziert wird (Patsilidakos et al. 2010).

Auf supraventrikulärer Ebene zeigte sich, dass ein erniedrigter Serummagnesiumspiegel mit einer erhöhten Inzidenz von Vorhofflimmern assoziiert ist (Khan et al. 2013). Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern wiesen in 20% der Fälle einen signifikant erniedrigten Magnesiumspiegel gegenüber Patienten ohne Vorhofflimmern auf (DeCarli et al. 1986). In der Akutbehandlung von Vorhofflimmern besitzt Magnesium einen frequenz- und rhythmusstabilisierenden Effekt und kann hier effektiv und sicher eingesetzt werden (Davey and Teubner 2005, Onalan et al. 2007). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten nach Bypassoperationen signifikant weniger Vorhofflimmern zeigten, wenn sie mit Magnesium postoperativ behandelt wurden. Magnesium scheint hier einen kardioprotektiven antiarrhythmischen Effekt auf das strapazierte Myokardgewebe zu besitzen (Gu et al. 2012, Tiryakioglu et al. 2009). Amiodaron und Magnesium führten in der postoperativen Phase nach pulmonalen Lobektomien zu einem signifikant geringeren Auftreten von Vorhofflimmern (Khalil et al. 2012). Beim Vergleich von Magnesium als Antiarrhythmikum bei Vorhofflimmern mit Calcium-Kanalblocker vom Typ Verapamil und Diltiazem zeigte Magnesium in Einzelstudien ein besseres Resultat bezüglich der Konversion in den Sinusrhythmus (Chiladakis et al. 2001, Gullestad et al. 1993). Ein ausgeglichener Magnesiumhaushalt bzw. die supportive Gabe von Magnesium intravenös scheint einen positiv rhythmusfördernden und stabilisierenden Effekt auf das kardiale Gewebe zu besitzen (Vierling et al. 2013). Auf ventrikulärer und ebenso supraventrikulärer Ebene scheint Magnesium klassische Antiarrhythmika zu verstärken und per se insbesondere nach interventionellen Eingriffen rhythmuserhaltend zu wirken.

4.4 Rhythmuserhaltende Eigenschaften des Kaliums

Veränderungen der Kaliumserumkonzentrationen scheinen sich auf den Erfolg kardialer Interventionen insbesondere auf die elektrische Kardioversion bei Vorhofflimmern auszuwirken. In zwei voneinander unabhängigen Studien zeigte sich, dass der Einsatz von Diuretika proarrhythmische Effekte auf anfangs positive Kardioversionserfolge hatte, da es durch den Einsatz der Diuretika zu einer Hypokaliämie kam. Der Einsatz von Valsartan führte zu einer geringeren Auftretenswahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern. Hierfür verantwortlich scheint der erhöhte Serumkaliumwert, welcher in Folge der kaliumsparenden Effekte von Valsartan auftrat (Kim et al. 2009, Disertori et al. 2010).

4.5 Schlussfolgerungen

Die elektrische Kardioversion stellt eine erfolgreiche und etablierte Methode zur Behandlung des persistierenden Vorhofflimmerns dar. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es durch die Applikation einer definierten Elektrolytlösung aus Magnesium und Kalium vor elektrischer Kardioversion zu einer erhöhten Rhythmisierungstendenz kommt. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass eine signifikant geringere Energiedosis für die Konversion in den Sinusrhythmus benötigt wurde. Dies führt möglicherweise zu einer weiteren Reduktion möglicher Komplikationen der elektrischen Kardioversion wie z.B. myokardiale Schäden.

4.6 Limitationen der Studie

Dem Studiendesign folgend wurde vorab ein Singleshot der Elektrolyte Magnesium und Kalium appliziert, welcher im Vergleich zu regelmäßigen über einen längeren Zeitraum applizierten Elektrolytgaben zu einem geringeren Anstieg der Serumlaborkonzentrationen führte. Darüber hinaus erfolgte eine Erfolgskontrolle der Kardioversion bis Ende der Überwachungsphase zwei Stunden nach der Intervention.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Die elektrische Kardioversion ist eine etablierte Methode zur Akutbehandlung von Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern. Die Erfolgsraten der Kardioversion werden mit 60-95% beziffert.

Ziel: Diese Studie untersuchte den Einfluss einer vorab intravenös infundierten Magnesium-Kalium-Elektrolytlösung auf die benötigte Energiemenge zur erfolgreichen Kardioversion sowie auf den Gesamterfolg der Kardioversion.

Methodik: Es wurden 170 Patienten mit symptomatischem, persistierendem Vorhofflimmern in eine prospektiv randomisierte Analyse eingeschlossen. Es erfolgte eine 1:1 Randomisierung des Kollektivs auf Studiengruppe I, welche vor der Elektrokardioversion keine Elektrolytlösung erhielt und Studiengruppe II, welche vorab eine definierte Magnesium-Kalium-Elektrolytlösung erhielt. Gemäß eines Stufenschemas der Energieabgabe mit 75J, 100J, 150J wurde bei beiden Gruppen die biphasische Elektrokardioversion durchgeführt. Die Anlage der Kardioversionspatches erfolgte stets in anterior-posteriorer Lage.

Ergebnisse: Nachdem relevante Unterschiede in Bezug auf epidemiologische Einflussfaktoren, kardiale Grunderkrankungen und auch kardiale Begleitmedikationen bei beiden Studiengruppen ausgeschlossen wurden, ergaben sich folgende Ergebnisse:

In Studiengruppe I, welche vorab nicht mit der Mg-K-Lösung behandelt wurde, ergab sich eine durchschnittliche effektive Energieabgabe von 182,5 Joule ($\pm 52,2$ J). Die Kardioversion war in 86,0% der Fälle erfolgreich.

In Studiengruppe II, welche vorab mit der Mg-K-Lösung behandelt wurde, ergab sich eine durchschnittliche effektive Energieabgabe von 140,8 Joule ($\pm 26,9$ J). Die Kardioversion war in 96,4% der Fälle erfolgreich.

Es zeigte sich eine signifikant geringere Energieabgabe in Studiengruppe II gegenüber Studiengruppe I ($140,8 \pm 26,9$ J vs. $182,5 \pm 52,2$ J vs.; $p \leq 0,02$).

Der Kardioversionserfolg war in Studiengruppe II signifikant höher als in Studiengruppe I (96,4% vs. 86,0%; $p \leq 0,005$).

Schlussfolgerung: Die Verwendung der definierten intravenös verabreichten Magnesium-Kalium-Elektrolytlösung vor biphasischer Elektrokardioversion erhöht den Erfolg der Kardioversion bei weitaus geringeren benötigten Energiedosen.

6. Literaturverzeichnis

- Agarwal, R., Afzalpurkar, R. & Fordtran, J. S. (1994) Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. *Gastroenterology* 107: 548-71.
- Ahrens, I., Lip, G. Y. & Peter, K. (2010) New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 104: 49-60.
- Alegret, J. M., Vinolas, X., Sagrista, J., Hernandez-Madrid, A., Perez, L., Sabate, X., Mont, L. & Medina, A. (2007) Predictors of success and effect of biphasic energy on electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Europace* 9: 942-6.
- Anne, W., Willems, R., Roskams, T., Sergeant, P., Herijgers, P., Holemans, P., Ector, H. & Heidbuchel, H. (2005) Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 67: 655-66.
- Bardy, G. H., Marchlinski, F. E., Sharma, A. D., Worley, S. J., Luceri, R. M., Yee, R., Halperin, B. D., Fellows, C. L., Ahern, T. S., Chilson, D. A., Packer, D. L., Wilber, D. J., Mattioni, T. A., Reddy, R., Kronmal, R. A. & Lazzara, R. (1996) Multicenter comparison of truncated biphasic shocks and standard damped sine wave monophasic shocks for transthoracic ventricular defibrillation. Transthoracic Investigators. *Circulation* 94: 2507-14.
- Biesalski, H., Bischoff, S. & Puchstein, C. (eds.) (2010). *Ernährungsmedizin, Nach dem neuen Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer*, 4 ed, Stuttgart: Thieme Verlag.
- Bosch, R. F., Grammer, J. B., Kuhlkamp, V. & Seipel, L. (2000) [Electrical remodeling in atrial fibrillation--cellular and molecular mechanisms]. *Z Kardiol* 89: 795-802.
- Brugada, P. (2000) Magnesium: an antiarrhythmic drug, but only against very specific arrhythmias. *Eur Heart J* 21: 1116.
- Bubien, R. S., Fisher, J. D., Gentzel, J. A., Murphy, E. K., Irwin, M. E., Shea, J. B., Dick, M., 2nd, Ching, E., Wilkoff, B. L. & Benditt, D. G. (1998) NASPE expert consensus document: use of i.v. (conscious) sedation/analgesia by nonanesthesia personnel in patients undergoing

- arrhythmia specific diagnostic, therapeutic, and surgical procedures. *Pacing Clin Electrophysiol* 21: 375-85.
- Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., Van Gelder, I. C., Al-Attar, N., Hindricks, G., Prendergast, B., Heidbuchel, H., Alfieri, O., Angelini, A., Atar, D., Colonna, P., De Caterina, R., De Sutter, J., Goette, A., Gorenek, B., Haldal, M., Hohloser, S. H., Kolh, P., Le Heuzey, J. Y., Ponikowski, P. & Rutten, F. H. (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 12: 1360-420.
- Camm, A. J., Lip, G. Y., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., Hohnloser, S. H., Hindricks, G., Kirchhof, P., Bax, J. J., Baumgartner, H., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Hasdai, D., Hoes, A., Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Popescu, B. A., Reiner, Z., Sechtem, U., Sirnes, P. A., Tendera, M., Torbicki, A., Vahanian, A., Windecker, S., Vardas, P., Al-Attar, N., Alfieri, O., Angelini, A., Blomstrom-Lundqvist, C., Colonna, P., De Sutter, J., Ernst, S., Goette, A., Gorenek, B., Hatala, R., Heidbuchel, H., Haldal, M., Kristensen, S. D., Le Heuzey, J. Y., Mavrakis, H., Mont, L., Filardi, P. P., Ponikowski, P., Prendergast, B., Rutten, F. H., Schotten, U., Van Gelder, I. C. & Verheugt, F. W. (2012) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 33: 2719-47.
- Capucci, A., Villani, G. Q., Aschieri, D., Rosi, A. & Piepoli, M. F. (2000) Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 21: 66-73.
- Caterine, M. R., Yoerger, D. M., Spencer, K. T., Miller, S. G. & Kerber, R. E. (1997) Effect of electrode position and gel-application technique on predicted transcardiac current during transthoracic defibrillation. *Ann Emerg Med* 29: 588-95.

- Chiladakis, J. A., Stathopoulos, C., Davlouros, P. & Manolis, A. S. (2001) Intravenous magnesium sulfate versus diltiazem in paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 79: 287-91.
- Cohen, T. J., Ibrahim, B., Denier, D., Haji, A. & Quan, W. (1997) Active compression cardioversion for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 80: 354-5.
- Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P. A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu, J., Diaz, R., Lewis, B. S., Darius, H., Diener, H. C., Joyner, C. D. & Wallentin, L. (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361: 1139-51.
- Davey, M. J. & Teubner, D. (2005) A randomized controlled trial of magnesium sulfate, in addition to usual care, for rate control in atrial fibrillation. *Ann Emerg Med* 45: 347-53.
- Decarli, C., Sprouse, G. & Larosa, J. C. (1986) Serum magnesium levels in symptomatic atrial fibrillation and their relation to rhythm control by intravenous digoxin. *Am J Cardiol* 57: 956-9.
- Disertori, M., Lombardi, F., Barlera, S., Latini, R., Maggioni, A. P., Zeni, P., Di Pasquale, G., Cosmi, F. & Franzosi, M. G. (2010) Clinical predictors of atrial fibrillation recurrence in the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation (GISSI-AF) trial. *Am Heart J* 159: 857-63.
- Drew, B. J., Ackerman, M. J., Funk, M., Gibler, W. B., Kligfield, P., Menon, V., Philippides, G. J., Roden, D. M. & Zareba, W. (2010) Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 55: 934-47.
- Ewy, G. A. (1992) Optimal technique for electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation* 86: 1645-7.
- Falk, R. H. (2002) Management of atrial fibrillation--radical reform or modest modification? *N Engl J Med* 347: 1883-4.
- Fountain, R. B., Holmes, D. R., Chandrasekaran, K., Packer, D., Asirvatham, S., Van Tassel, R. & Turi, Z. (2006) The PROTECT AF (WATCHMAN

- Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Am Heart J* 151: 956-61.
- Friberg, L., Hammar, N. & Rosenqvist, M. (2010) Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 31: 967-75.
- Fuster, V., Ryden, L. E., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Curtis, A. B., Ellenbogen, K. A., Halperin, J. L., Le Heuzey, J. Y., Kay, G. N., Lowe, J. E., Olsson, S. B., Prystowsky, E. N., Tamargo, J. L., Wann, S., Smith, S. C., Jr., Jacobs, A. K., Adams, C. D., Anderson, J. L., Antman, E. M., Hunt, S. A., Nishimura, R., Ornato, J. P., Page, R. L., Riegel, B., Priori, S. G., Blanc, J. J., Budaj, A., Camm, A. J., Dean, V., Deckers, J. W., Despres, C., Dickstein, K., Lekakis, J., McGregor, K., Metra, M., Morais, J., Osterspey, A. & Zamorano, J. L. (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 8: 651-745.
- Garcia, L. A., Pagan-Carlo, L. A., Stone, M. S. & Kerber, R. E. (1998) High perimeter impedance defibrillation electrodes reduce skin burns in transthoracic cardioversion. *Am J Cardiol* 82: 1125-7, A9.
- Go, A. S., Hylek, E. M., Phillips, K. A., Chang, Y., Henault, L. E., Selby, J. V. & Singer, D. E. (2001) Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 285: 2370-5.
- Gottlieb, S. S., Fisher, M. L., Pressel, M. D., Patten, R. D., Weinberg, M. & Greenberg, N. (1993) Effects of intravenous magnesium sulfate on arrhythmias in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 125: 1645-50.
- Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., Al-Khalidi, H. R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A., Bahit, M.

- C., Diaz, R., Easton, J. D., Ezekowitz, J. A., Flaker, G., Garcia, D., Geraldes, M., Gersh, B. J., Golitsyn, S., Goto, S., Hermosillo, A. G., Hohnloser, S. H., Horowitz, J., Mohan, P., Jansky, P., Lewis, B. S., Lopez-Sendon, J. L., Pais, P., Parkhomenko, A., Verheugt, F. W., Zhu, J. & Wallentin, L. (2011) Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 981-92.
- Grau, A. J., Weimar, C., Buggle, F., Heinrich, A., Goertler, M., Neumaier, S., Glahn, J., Brandt, T., Hacke, W. & Diener, H. C. (2001) Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 32: 2559-66.
- Gu, W. J., Wu, Z. J., Wang, P. F., Aung, L. H. & Yin, R. X. (2012) Intravenous magnesium prevents atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of 7 double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials. *Trials* 13: 41.
- Gullestad, L., Birkeland, K., Molstad, P., Hoyer, M. M., Vanberg, P. & Kjekshus, J. (1993) The effect of magnesium versus verapamil on supraventricular arrhythmias. *Clin Cardiol* 16: 429-34.
- Gunther, T. (1993) Mechanisms and regulation of Mg²⁺ efflux and Mg²⁺ influx. *Miner Electrolyte Metab* 19: 259-65.
- Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Metayer, P. & Clementy, J. (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339: 659-66.
- Hall, S. K. & Fry, C. H. (1992) Magnesium affects excitation, conduction, and contraction of isolated mammalian cardiac muscle. *Am J Physiol* 263: H622-33.
- Hart, R. G., Benavente, O., McBride, R. & Pearce, L. A. (1999a) Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 131: 492-501.
- Hart, R. G., Benavente, O. & Pearce, L. A. (1999b) Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: A meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis* 9: 215-7.
- Hayashi, M., Tanaka, K., Kato, T., Morita, N., Sato, N., Yasutake, M., Kobayashi, Y. & Takano, T. (2005) Enhancing electrical cardioversion

- and preventing immediate reinitiation of hemodynamically deleterious atrial fibrillation with class III drug pretreatment. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16: 740-7.
- Iseri, L. T., Allen, B. J., Ginkel, M. L. & Brodsky, M. A. (1992) Ionic biology and ionic medicine in cardiac arrhythmias with particular reference to magnesium. *Am Heart J* 123: 1404-9.
- Kawano, S. (1998) Dual mechanisms of Mg²⁺ block of ryanodine receptor Ca²⁺ release channel from cardiac sarcoplasmic reticulum. *Receptors Channels* 5: 405-16.
- Kelepouris, E., Kasama, R. & Agus, Z. S. (1993) Effects of Intracellular Magnesium on Calcium, Potassium and Chloride Channels. *Mineral and Electrolyte Metabolism* 19: 277-281.
- Kerber, R. E. (1996) Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation and flutter: standard techniques and new advances. *Am J Cardiol* 78: 22-6.
- Khalil, M. A., Al-Agaty, A. E., Ali, W. G. & Abdel Azeem, M. S. (2012) A comparative study between amiodarone and magnesium sulfate as antiarrhythmic agents for prophylaxis against atrial fibrillation following lobectomy. *J Anesth.*
- Khan, A. M., Lubitz, S. A., Sullivan, L. M., Sun, J. X., Levy, D., Vasan, R. S., Magnani, J. W., Ellinor, P. T., Benjamin, E. J. & Wang, T. J. (2013) Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 127: 33-8.
- Khaykin, Y., Newman, D., Kowalewski, M., Korley, V. & Dorian, P. (2003) Biphasic versus monophasic cardioversion in shock-resistant atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14: 868-72.
- Kim, J. B. (2014) Channelopathies. *Korean J Pediatr* 57: 1-18.
- Kim, S. K., Pak, H. N., Park, J. H., Ko, K. J., Lee, J. S., Choi, J. I., Choi, D. H. & Kim, Y. H. (2009) Clinical and serological predictors for the recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Europace* 11: 1632-8.
- Kim, S. S. & Knight, B. P. (2009) Electrical and pharmacologic cardioversion for atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 27: 95-107, ix.
- Kirchhof, P., Auricchio, A., Bax, J., Crijns, H., Camm, J., Diener, H. C., Goette, A., Hindricks, G., Hohnloser, S., Kappenberger, L., Kuck, K. H., Lip, G.

- Y., Olsson, B., Meinertz, T., Priori, S., Ravens, U., Steinbeck, G., Svernhage, E., Tijssen, J., Vincent, A. & Breithardt, G. (2007a) Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 28: 2803-17.
- Kirchhof, P., Auricchio, A., Bax, J., Crijns, H., Camm, J., Diener, H. C., Goette, A., Hindricks, G., Hohnloser, S., Kappenberger, L., Kuck, K. H., Lip, G. Y., Olsson, B., Meinertz, T., Priori, S., Ravens, U., Steinbeck, G., Svernhage, E., Tijssen, J., Vincent, A. & Breithardt, G. (2007b) Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 9: 1006-23.
- Kirchhof, P., Borggrefe, M. & Breithardt, G. (2003) Effect of electrode position on the outcome of cardioversion. *Card Electrophysiol Rev* 7: 292-6.
- Kirchhof, P., Eckardt, L., Loh, P., Weber, K., Fischer, R. J., Seidl, K. H., Bocker, D., Breithardt, G., Haverkamp, W. & Borggrefe, M. (2002) Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 360: 1275-9.
- Klinke, R., Pape, H.-C., Kurtz, A. & Silbernagl, S. (eds.) (2010). *Physiologie*, 6 ed, Stuttgart: Thieme Verlag.
- Knecht, S., Oelschlager, C., Duning, T., Lohmann, H., Albers, J., Stehling, C., Heindel, W., Breithardt, G., Berger, K., Ringelstein, E. B., Kirchhof, P. & Wersching, H. (2008) Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 29: 2125-32.
- Kourliouros, A., Savelieva, I., Kiotsekoglou, A., Jahangiri, M. & Camm, J. (2009) Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J* 157: 243-52.
- Kulick, D. L., Hong, R., Ryzen, E., Rude, R. K., Rubin, J. N., Elkayam, U., Rahimtoola, S. H. & Bhandari, A. K. (1988) Electrophysiologic effects of intravenous magnesium in patients with normal conduction systems and no clinical evidence of significant cardiac disease. *Am Heart J* 115: 367-73.

- Lazar, S., Dixit, S., Marchlinski, F. E., Callans, D. J. & Gerstenfeld, E. P. (2004) Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation* 110: 3181-6.
- Li, J., Zhang, Q., Zhang, M. & Egger, M. (2007) Intravenous magnesium for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002755.
- Lip, G. Y., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D. A. & Crijns, H. J. (2010) Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 137: 263-72.
- Löffler, G., Petrides, P. & Heinrich, P. (eds.) (2007). *Biochemie & Pathobiochemie*, 8 ed, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Lund, M., French, J. K., Johnson, R. N., Williams, B. F. & White, H. D. (2000) Serum troponins T and I after elective cardioversion. *Eur Heart J* 21: 245-53.
- Michael, G., Xiao, L., Qi, X. Y., Dobrev, D. & Nattel, S. (2009) Remodelling of cardiac repolarization: how homeostatic responses can lead to arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res* 81: 491-9.
- Mickley, F., Loscher, S. & Hartmann, A. (2004) [Current aspects of electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation]. *Med Klin (Munich)* 99: 18-23.
- Mittal, S., Ayati, S., Stein, K. M., Schwartzman, D., Cavlovich, D., Tchou, P. J., Markowitz, S. M., Slotwiner, D. J., Scheiner, M. A. & Lerman, B. B. (2000) Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 101: 1282-7.
- Nabauer, M., Gerth, A., Limbourg, T., Schneider, S., Oeff, M., Kirchhof, P., Goette, A., Lewalter, T., Ravens, U., Meinertz, T., Breithardt, G. & Steinbeck, G. (2009) The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 11: 423-34.
- Neumann, T., Erdogan, A., Reiner, C., Siemon, G., Kurzidim, K., Berkowitsch, A., Kuniss, M., Sperzel, J., Hamm, C. W. & Pitschner, H. F. (2004) [Ambulatory electrocardioversion of atrial fibrillation by means of

- biphasic versus monophasic shock delivery. A prospective randomized study]. *Z Kardiol* 93: 381-7.
- Neuzner, J. & Pitschner, H. F. (eds.) (2007). *Vorhofflimmern Vorhofflattern*, 2 ed.
- Nieuwlaat, R., Capucci, A., Camm, A. J., Olsson, S. B., Andresen, D., Davies, D. W., Cobbe, S., Breithardt, G., Le Heuzey, J. Y., Prins, M. H., Levy, S. & Crijns, H. J. (2005) Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 26: 2422-34.
- Onalan, O., Crystal, E., Daoulah, A., Lau, C., Crystal, A. & Lashevsky, I. (2007) Meta-analysis of magnesium therapy for the acute management of rapid atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 99: 1726-32.
- Oral, H., Chugh, A., Good, E., Wimmer, A., Dey, S., Gadeela, N., Sankaran, S., Crawford, T., Sarrazin, J. F., Kuhne, M., Chalfoun, N., Wells, D., Frederick, M., Fortino, J., Benloucif-Moore, S., Jongnarangsin, K., Pelosi, F., Jr., Bogun, F. & Morady, F. (2007) Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms. *Circulation* 115: 2606-12.
- Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J. L., Hankey, G. J., Piccini, J. P., Becker, R. C., Nessel, C. C., Paolini, J. F., Berkowitz, S. D., Fox, K. A. & Califf, R. M. (2011) Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 883-91.
- Patsilinos, S., Christou, A., Kafkas, N., Nikolaou, N., Antonatos, D., Katsanos, S., Spanodimos, S. & Babalis, D. (2010) Effect of high doses of magnesium on converting ibutilide to a safe and more effective agent. *Am J Cardiol* 106: 673-6.
- Petit-Jacques, J., Sui, J. L. & Logothetis, D. E. (1999) Synergistic activation of G protein-gated inwardly rectifying potassium channels by the betagamma subunits of G proteins and Na(+) and Mg(2+) ions. *J Gen Physiol* 114: 673-84.
- Pisters, R., Lane, D. A., Nieuwlaat, R., De Vos, C. B., Crijns, H. J. & Lip, G. Y. (2010) A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of

- major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 138: 1093-100.
- Pu, J., Zhang, C., Quan, X., Zhao, G., Lv, J., Li, B., Bai, R., Liu, N., Ruan, Y. & He, B. (2008) Effects of potassium aspartate and magnesium on ventricular arrhythmia in ischemia-reperfusion rabbit heart. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 28: 517-9.
- Ravens, U. & Cerbai, E. (2008) Role of potassium currents in cardiac arrhythmias. *Europace* 10: 1133-7.
- Ricard, P., Imianitoff, M. & Saoudi, N. (2002) [Cardioversion in atrial fibrillation]. *Rev Prat* 52: 1313-6.
- Ricard, P., Levy, S., Boccara, G., Lakhal, E. & Bardy, G. (2001) External cardioversion of atrial fibrillation: comparison of biphasic vs monophasic waveform shocks. *Europace* 3: 96-9.
- Roy, D., Talajic, M., Nattel, S., Wyse, D. G., Dorian, P., Lee, K. L., Bourassa, M. G., Arnold, J. M., Buxton, A. E., Camm, A. J., Connolly, S. J., Dubuc, M., Ducharme, A., Guerra, P. G., Hohnloser, S. H., Lambert, J., Le Heuzey, J. Y., O'hara, G., Pedersen, O. D., Rouleau, J. L., Singh, B. N., Stevenson, L. W., Stevenson, W. G., Thibault, B. & Waldo, A. L. (2008) Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 358: 2667-77.
- Ryan, M. P. (1993) Interrelationships of Magnesium and Potassium Homeostasis. *Mineral and Electrolyte Metabolism* 19: 290-295.
- Saris, N. E., Mervaala, E., Karppanen, H., Khawaja, J. A. & Lewenstam, A. (2000) Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 294: 1-26.
- Shimosawa, T., Takano, K., Ando, K. & Fujita, T. (2004) Magnesium inhibits norepinephrine release by blocking N-type calcium channels at peripheral sympathetic nerve endings. *Hypertension* 44: 897-902.
- Simon, C., Roscitano, A., Capuano, F., Benedetto, U., Di Nucci, G., Tonelli, E. & Sinatra, R. (2006) Effect of topic defibrillation on serum markers of myocardial damage. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 5: 75-7.
- Stewart, S., Hart, C. L., Hole, D. J. & McMurray, J. J. (2001) Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 86: 516-21.

- Stuhlinger, H. G., Kiss, K. & Smetana, R. (2000) [Significance of magnesium in cardiac arrhythmias]. *Wien Med Wochenschr* 150: 330-4.
- Sueta, C. A., Clarke, S. W., Dunlap, S. H., Jensen, L., Blauwet, M. B., Koch, G., Patterson, J. H. & Adams, K. F., Jr. (1994) Effect of acute magnesium administration on the frequency of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *Circulation* 89: 660-6.
- Tiryakioglu, O., Demirtas, S., Ari, H., Tiryakioglu, S. K., Huysal, K., Selimoglu, O. & Ozyazicioglu, A. (2009) Magnesium sulphate and amiodarone prophylaxis for prevention of postoperative arrhythmia in coronary bypass operations. *J Cardiothorac Surg* 4: 8.
- Tzivoni, D., Banai, S., Schuger, C., Benhorin, J., Keren, A., Gottlieb, S. & Stern, S. (1988) Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation* 77: 392-7.
- Tzivoni, D. & Keren, A. (1990) Suppression of ventricular arrhythmias by magnesium. *Am J Cardiol* 65: 1397-9.
- Van Gelder, I. C., Crijns, H. J., Van Gilst, W. H., Verwer, R. & Lie, K. I. (1991) Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 68: 41-6.
- Van Gelder, I. C., Groenveld, H. F., Crijns, H. J., Tuininga, Y. S., Tijssen, J. G., Alings, A. M., Hillege, H. L., Bergsma-Kadijk, J. A., Cornel, J. H., Kamp, O., Tukkie, R., Bosker, H. A., Van Veldhuisen, D. J. & Van Den Berg, M. P. (2010) Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 362: 1363-73.
- Van Gelder, I. C., Hagens, V. E., Bosker, H. A., Kingma, J. H., Kamp, O., Kingma, T., Said, S. A., Darmanata, J. I., Timmermans, A. J., Tijssen, J. G. & Crijns, H. J. (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347: 1834-40.
- Vester, E. G. (1997) [Clinico-electrophysiologic effects of magnesium, especially in supraventricular tachycardia]. *Herz* 22 Suppl 1: 40-50.
- Vierling, W. (1997) [Comments on the kinetics and extracellular effects of potassium and magnesium]. *Herz* 22 Suppl 1: 3-10.

- Vierling, W., Liebscher, D. H., Micke, O., Von Ehrlich, B. & Kisters, K. (2013) [Magnesium deficiency and therapy in cardiac arrhythmias: recommendations of the German Society for Magnesium Research]. *Dtsch Med Wochenschr* 138: 1165-71.
- Willems, S., Klemm, H., Rostock, T., Brandstrup, B., Ventura, R., Steven, D., Risius, T., Lutomsky, B. & Meinertz, T. (2006) Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison. *Eur Heart J* 27: 2871-8.
- Wood, M. A., Brown-Mahoney, C., Kay, G. N. & Ellenbogen, K. A. (2000) Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation : a meta-analysis. *Circulation* 101: 1138-44.
- Wyse, D. G., Waldo, A. L., Dimarco, J. P., Domanski, M. J., Rosenberg, Y., Schron, E. B., Kellen, J. C., Greene, H. L., Mickel, M. C., Dalquist, J. E. & Corley, S. D. (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347: 1825-33.
- Xu, J., Cui, G., Esmailian, F., Plunkett, M., Marelli, D., Ardehali, A., Odum, J., Laks, H. & Sen, L. (2004) Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation* 109: 363-8.
- Yue, L., Feng, J., Gaspo, R., Li, G. R., Wang, Z. & Nattel, S. (1997) Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 81: 512-25.
- Zehender, M., Meinertz, T., Faber, T., Caspary, A., Jeron, A., Bremm, K. & Just, H. (1997) Antiarrhythmic effects of increasing the daily intake of magnesium and potassium in patients with frequent ventricular arrhythmias. Magnesium in Cardiac Arrhythmias (MAGICA) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 29: 1028-34.
- Zipes, D. P., Camm, A. J., Borggrefe, M., Buxton, A. E., Chaitman, B., Fromer, M., Gregoratos, G., Klein, G., Moss, A. J., Myerburg, R. J., Priori, S. G., Quinones, M. A., Roden, D. M., Silka, M. J., Tracy, C., Blanc, J. J., Budaj, A., Dean, V., Deckers, J. W., Despres, C., Dickstein, K., Lekakis, J., McGregor, K., Metra, M., Morais, J., Osterspey, A., Tamargo, J. L., Zamorano, J. L., Smith, S. C., Jr., Jacobs, A. K., Adams, C. D., Antman, E. M., Anderson, J. L., Hunt, S. A., Halperin, J. L., Nishimura, R.,

Ornato, J. P., Page, R. L. & Riegel, B. (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death--executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 27: 2099-140.

7. Danksagung

Ich bedanke mich herzlichst bei Prof. Dr. med. Stephan Willems, Direktor der Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie am Universitären Herzzentrum Hamburg, dass ich an seiner Klinik diese wissenschaftliche Arbeit durchführen durfte. Darüber hinaus möchte ich mich bei ihm für das Überlassen des Themas und die Unterstützung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Arian Sultan. Sie hat mich von der Einarbeitung bis zur Fertigstellung der Arbeit in vorbildlicher Weise begleitet und ist in der wissenschaftlichen Arbeit ein Vorbild geworden.

Ich danke meiner Familie und insbesondere meinem Vater Dr. Hans-Jürgen Meyer für die nie endende Unterstützung beim Verfassen dieser Promotionsarbeit.

Zuletzt gilt mein Dank allen in der elektrophysiologischen Abteilung tätigen Schwestern, MTA's und Ärzten ohne die eine Durchführung der Untersuchungen nicht möglich gewesen wäre.

8. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig 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 Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Hamburg, 2014