

Aus dem Max-Planck-Institut
für Physiologische und Klinische Forschung
Kerckhoff – Klinik
Abteilung Klinische Pharmakologie
Leiter: Prof. Dr. med. V. Mitrovic
in Bad Nauheim

**Hämodynamik bei Patienten mit idiopathischem
Vorhofflimmern nach Kardioversion in den Sinusrhythmus.**

**Hämodynamische Effekte unter Rezidivprophylaxe mit
Sotalol, Cordichin und Amiodaron.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Stefan André Lehinant
aus Mainz

Frankfurt am Main, 2004

Dekan:	Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter
Referent:	Prof. Dr. med. V. Mitrovic
1. Koreferent:	Priv.-Doz. Dr. med. E. Lindhoff-Last
2. Koreferent:	Prof. Dr. med. S. Hohnloser
Tag der mündlichen Prüfung:	15. August 2005

Meinen Eltern

**Hämodynamik bei Patienten mit idiopathischem
Vorhofflimmern nach Kardioversion in den Sinusrhythmus.**

**Hämodynamische Effekte unter Rezidivprophylaxe mit
Sotalol, Cordichin und Amiodaron.**

von

Stefan André Lehinant

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
<i>1.1 Vorhofflimmern</i>	1
1.1.1 Zur Geschichte	1
1.1.2 Definition und Einteilung	2
1.1.3 Epidemiologie	3
1.1.4 Ätiologie und Prävalenz	5
1.1.5 Klinischer Verlauf	9
1.1.6 Prognose	12
1.1.7 Pathophysiologie	14
1.1.8 Hämodynamik	16
<i>1.2 Pharmakotherapie bei Vorhofflimmern</i>	17
1.2.1 Allgemeines	17
1.2.2 Cordichin	22
1.2.3 Sotalol	24
1.2.4 Amiodaron	24
1.2.5 Antikoagulation	26
<i>1.3 Externe transthorakale Kardioversion</i>	28
2. Zielsetzung der Arbeit und Fragestellung	30
3. Patienten und Methodik	31
<i>3.1 Studiengliederung</i>	31
<i>3.2 Patientenauswahl</i>	32
<i>3.3 Ein- und Ausschlusskriterien</i>	32
3.3.1 Einschlußkriterien	32
3.3.2 Ausschlußkriterien	33
<i>3.4 Behandlungsdauer</i>	35
<i>3.5 Studienablauf</i>	36
3.5.1 Aufnahme des Patienten	36
3.5.2 Vorperiode	39

3.5.3	Konversionsperiode	39
3.5.4	Prophylaxeperiode	41
3.6	<i>Klinische Charakteristika der untersuchten Patienten</i>	41
3.6.1	Cordichin-Gruppe	42
3.6.2	Sotalol-Gruppe	42
3.6.3	Amiodaron-Gruppe	42
3.7	<i>Randomisierung, Studien- und Begleitmedikation</i>	43
3.8	<i>Unerwünschte Ereignisse</i>	44
3.9	<i>Methodik</i>	45
3.9.1	Ruhe-EKG	45
3.9.2	Langzeit-EKG	45
3.9.3	Blutdruckmessung	45
3.9.4	Transthorakale Echokardiographie	45
3.9.5	Transösophageale Echokardiographie	46
3.9.6	Ergospirometrie	46
3.9.7	Rechtsherzkatheteruntersuchung	47
3.9.8	Technetium ^{99m} -Radionuklid-Ventrikulographie	49
4.	Statistische Verfahren	49
5.	Ergebnisse	50
5.1	<i>Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchungen</i>	50
5.1.1	Herzfrequenz	50
5.1.2	Systolischer Blutdruck	55
5.1.3	Diastolischer Blutdruck	58
5.1.4	Rechtsatrialer Mitteldruck	62
5.1.5	Pulmonalarterieller Mitteldruck	65
5.1.6	Pulmonalkapillärer Mitteldruck	69
5.1.7	Herzzeitvolumen	72
5.1.8	Schlagvolumen	76
5.1.9	Pulmonaler Gefäßwiderstand	79
5.1.10	Peripherer Gefäßwiderstand	83

<i>5.2 Ergebnisse der Technetium^{99m}-Radionuklid-Ventrikulographie</i>	86
5.2.1 Ejektionsfraktion	87
5.2.2 Endsystolisches Ventrikelvolumen	89
5.2.3 Enddiastolisches Ventrikelvolumen	90
<i>5.3 Medikamentöse Kardioversion – Auswirkungen von Cordichin, Sotalol und Amiodaron</i>	93
<i>5.4 Ergospirometrische Parameter</i>	93
5.4.1 Sauerstoffaufnahme	94
5.4.2 Kohlendioxydabgabe	96
5.4.3 Atemäquivalent	97
<i>5.5 Echokardiographische Parameter</i>	98
5.5.1 Rechter Ventrikel	98
5.5.2 Aortenwurzeldurchmesser und linker Vorhof	99
5.5.3 Linker Ventrikel	100
<i>5.6 Elektrokardiographische Parameter</i>	103
<i>5.7 Plasmaspiegelbestimmung von Chinidin, Verapamil und Sotalol</i>	103
6. Diskussion	104
6.1 Hämodynamische Effekte	108
6.2 Antiarrhythmische Auswirkungen	109
7. Zusammenfassung	112
8. Tabellen	116
9. Literaturverzeichnis	147
Liste der Abkürzungen	156
Danksagung	157
Curriculum vitae	158
Ehrenwörtliche Erklärung	159

1. Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Zur Geschichte

Während Kammerflimmern bereits 1850 im Tierexperiment durch faradische Reizung von *Ludwig* und *Hoffa* hervorgerufen wurde, geht der erste Bericht über experimentell erzeugtes Vorhofflimmern auf *Mac William* (1887) zurück, der die so ausgelöste Herzrhythmusstörung allerdings als "auricular flutter" bezeichnete. Erste EKG-Aufzeichnungen dieser Rhythmusstörung sind von *Einthoven* (1906), *Hering* (1908) und *Lewis* (1909) publiziert worden. Der Nachweis des Zusammenhangs von Vorhofflimmern und absoluter Arrhythmie der Kammern, damals auch als "Arrhythmia perpetua" bezeichnet, geht auf *Rothberger* und *Winterberg* (1909) zurück. *Wenckebach* berichtete erstmals über die erfolgreiche Konversion der Rhythmusstörung durch Chinin (1914). Auf *Frey* (1918) geht die Einführung des überlegenen und auch heute noch gebräuchlichen Chinidin zurück [201].

Eine Diskussion über den mutmaßlichen pathophysiologischen Mechanismus setzte schon früh ein: Neben einer abnormen Automatie wurde als Ursache des Vorhofflimmerns eine Kreiserregung diskutiert. Bereits 1914 waren wesentliche Grundprinzipien von Reentry-Vorgängen tierexperimentell von *Mayer* und *Mines* erarbeitet worden. Als wesentliche Voraussetzungen für eine kreisende Erregung wurden anatomische Gegebenheiten in Form eines zentralen Hindernisses angesehen [123, 134].

Eine zentrale Stelle in der frühen Diskussion um die Pathophysiologie von Vorhofflimmern nahm die Bedeutung anatomischer Gegebenheiten wie z. B. die Einmündung der oberen und der unteren Hohlvene, sowie Trikuspidal- und Mitralling ein. *Lewis* vermutete, daß Vorhofflattern auf einer kreisenden Erregung um die Einmündung der oberen und unteren Hohlvene beruhe. Aus den frühen Arbeiten ist die Beobachtung von *Garey* hervorzuheben. Er erkannte, daß für das Aufrechterhalten von Vorhofflimmern eine kritische Gewebsmasse erforderlich ist [170, 171, 181].

1964 veröffentlichten *Moe et al.* ein Computermodell von Vorhofflimmern und -flattern. Daraus entwickelten sie die Vorstellung, daß multiple, gleichzeitig kreisende Reentry-Fronten dem Mechanismus von Vorhofflimmern zugrunde liegen [136].

Den experimentellen Beweis für die Richtigkeit dieser Theorie trat in den 70er Jahren die Arbeitsgruppe von *Allessie* an. Sie entwickelten das Konzept des "leading circle", von dem aus zentripetale Erregungsfronten ein funktionelles zentrales Hindernis schaffen und so die Perpetuierung der kreisenden Erregung ermöglichen. Den gleichen Autoren gelang auch durch Mapping der Nachweis multipler Erregungskreise bei Vorhofflimmern in verschiedenen Tierexperimenten [5, 71].

1.1.2 Definition und Einteilung

Definitionsgemäß wird Vorhofflimmern eingeteilt in:

1. Primäres, *idiopathisches*, Vorhofflimmern bei Herzgesunden, auch „*lone atrial fibrillation*“ genannt, und
2. Sekundäres Vorhofflimmern mit
 - a) *kardialer Ursache*, wie z. B. Mitralklappenkrankheit, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und Linksherzinsuffizienz, Kardiomyopathien, Myokarditis, Perikarditis, Herzoperationen, Sick-Sinus-Syndrom und Präexcitationssyndrom, oder mit
 - b) *extrakardialer Ursache*, wie arterielle Hypertonie, Lungenembolie, Hyperthyreose, Herztrauma, alkoholtoxisch als „Holiday-Heart-Syndrome“ oder medikamentös-toxisch.

Für das therapeutische Vorgehen hat sich nachfolgende formale Einteilung des primären, idiopathischen, Vorhofflimmerns als praktikable Richtlinie erwiesen:

1. *Paroxysmales* Vorhofflimmern – anfallsweise auftretend und selbstterminierend
2. *Persistierendes* Vorhofflimmern – anhaltend und durch Kardioversion terminierbar
3. *Permanentes* Vorhofflimmern – anhaltend und nicht mit Standardmethoden terminierbar.

Dabei bleibt die Suche nach möglicherweise behandelbaren Grunderkrankungen geboten. Die meisten Probleme bereitet das persistierende Vorhofflimmern.

1.1.3 Epidemiologie

Schätzungen ergeben, daß in der Bundesrepublik mehr als 600.000 und in den USA ca. 2,2 Millionen Einwohner von Vorhofflimmern betroffen sind [57].

In den USA wurde 1995 in Arztpraxen bei 1,3 Millionen Patienten die Primär-diagnose „Vorhofflimmern“ gestellt [140]. Bei den Krankenhauseinweisungen war es unter den Herzrhythmusstörungen die häufigste genannte Diagnose [24]. Die Anzahl der Krankenhausentlassungen mit dieser Diagnose stieg von 110.000 im Jahre 1984 auf 270.000 im Jahre 1994 [75, 93] und da es seit dem als altersbezogene Arrhythmie verstanden wird, spricht man auch von einer „neuen Epidemie“ als kardiovaskuläre Erkrankung in der westlichen Bevölkerung, bezogen auf einen stetig wachsenden Anteil an älteren Menschen [28].

Die *sozio-ökonomische* Bedeutung wird durch die in den USA anfallenden 1 Mio. Hospitaltage illustriert. Jährlich werden dort 75.000 Schlaganfälle auf cerebrale Embolien [1, 2, 86] zurückgeführt. Da das Auftreten embolischer Komplikationen eine deutliche Altersabhängigkeit zeigt, ist mit der zu erwartenden demographischen Entwicklung eine weitere Zunahme abzusehen. Extrapoliert man die Daten verschiedener epidemiologischer Studien, so kann man von ca. 2 Mio. Patienten mit Vorhofflimmern in den USA ausgehen [57].

So stieg die *Prävalenz* des Vorhofflimmerns, demographisch erklärt, altersbezogen bei Männern mit Herzinfarkt von 4,9% in den Jahren 1968/70 auf 17,4% in den Jahren 1987/89. Dieser Trend läßt sich mit einer besseren Überlebensrate nach Herzinfarkt erklären [205]. Heutzutage sind etwa 70% der Patienten mit Vorhofflimmern zwischen 65 und 85 Jahre alt [57]. Der Prozentsatz an Amerikanern, die 65 Jahre oder älter sind, wird im Jahr 2015 auf 14,8% geschätzt. 1990 waren es 12,5% [206]. Diese Daten demonstrieren, daß Vorhofflimmern ein großes Gesundheitsproblem darstellt und weiter an Bedeutung zunehmen wird.

Da das Vorkommen von Vorhofflimmern in der Bevölkerung erheblich schwankt, sind Prävalenz- und Inzidenzangaben für definierte Bevölkerungsgruppen informativer als Durchschnittswerte: Die Prävalenz betrug bei Patienten einer Medizinischen Klinik 15%, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt 9-10% und bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz 20-24% [52, 184, 191].

Idiopathisches Vorhofflimmern wurde bei 11,4% der Vorhofflimmer-Patienten beobachtet [27]. Während Männer einen altersabhängigen Anstieg der Prävalenz zeigten, ließ sich gleiches für das weibliche Geschlecht nicht nachweisen.

Vorhofflimmern tritt bei männlichen Patienten ca. 1,5mal häufiger auf als bei weiblichen [21, 69].

In verschiedenen epidemiologischen Studien aus USA, England und Island beträgt die *Inzidenz* von Vorhofflimmern 0,5 - 1,0%. In 2 Studien lag die Inzidenz bei Menschen über 60 Jahren bei 2,3 - 5% und stieg auf 5 - 9% nach einer Beobachtungsdauer von 5 - 15 Jahren an [107, 119]. In einer geriatrischen Population wurde gar eine Prävalenz von 17,35% gefunden [85].

Hinsichtlich *Inzidenz* und *Prävalenz* des Vorhofflimmerns werden epidemiologische Daten der *Framingham-Erhebung* am häufigsten zitiert. Die Daten wurden durch Langzeitbeobachtung der ca. 5.000 Einwohner über einen Zeitraum von inzwischen 40 Jahren gewonnen [21, 27, 102]. Hier lag die durchschnittliche 2-Jahresinzidenz von neu aufgetretenem Vorhofflimmern bei 2/1.000 der Population [102, 103].

In der 1994 publizierte *Cardiovascular Health Study*, die die Vorhofflimmer-Prävalenz bei 5.200 Patienten über 65 Jahre untersuchte, betrug der Anteil der Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern 7,5% [69].

In einer weiteren Studie von Patienten, die in einer Notaufnahme rekrutiert wurden, waren von 291 Patienten mit Vorhofflimmern 21 (7,6%) als idiopathisches Vorhofflimmern eingestuft worden [127].

Alle Untersuchungen zeigen, daß zwei Determinanten das Vorkommen von Vorhofflimmern wesentlich bestimmen: Höheres Lebensalter und das Vorliegen von Begleiterkrankungen, insbesondere kardiovasulärer Genese.

1.1.4 Ätiologie und Prävalenz

Während Vorhofflimmern in der Vergangenheit in einem hohen Anteil durch rheumatische Klappenerkrankungen verursacht wurde, kommt dieser Ursache heute nur noch eine geringe Bedeutung zu. Dieser Wandel in der Ätiologie von Vorhofflimmern geht aus einer Zusammenstellung von *Morris* und *Hurst* hervor [138].

Die häufigste begleitende Erkrankung ist die *arterielle Hypertonie*. Obgleich die Prävalenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie nur bei ca. 5 - 10% liegt [103, 138], bedingt die Häufigkeit der Grunderkrankung, daß ca. 50% der Patienten mit Vorhofflimmern und einer identifizierbaren Begleiterkrankung an einem Hochdruck leiden [102].

Unter den *kongenitalen Vitiën* ist insbesondere der Vorhofseptumdefekt von Vorhofflimmern begleitet. Bis zu 15% der Erwachsenen entwickeln diese Herzrhythmusstörung [189], nicht selten auch erst nach operativem Verschuß. Wesentliche Ursache ist wahrscheinlich die Volumenbelastung der Vorhöfe. Bei den postoperativ auftretenden Fällen werden Folgen der Vorhofkanülierung diskutiert.

Zwar ist Vorhofflimmern im Rahmen eines *rheumatischen Vitium cordis* heute wesentlich seltener geworden als noch vor einer Generation, dennoch ist dieser Anteil mit 10 - 20% nicht zu vernachlässigen. Hervorzuheben ist ein signifikant häufigeres Auftreten bei Frauen. Die Prävalenz von Vorhofflimmern bei der Mitralstenose wird mit bis zu 40% angegeben. Vorhofflimmern korreliert hier mit Lebensalter und Vorhofgröße. Biopsien vom Herzohr bei operierten Patienten zeigten eine moderate bis schwere Fibrose, wie auch eine Störung der Faserarchitektur [11, 19, 102].

Die Prävalenz von Vorhofflimmern bei der *rheumatischen Mitralinsuffizienz* wird mit bis zu 75% angegeben. Bei der nicht-rheumatischen Mitralinsuffizienz liegt die Prävalenz bei bis zu 40% [173].

Das Vorliegen einer *Herzinsuffizienz* ist mit als bedeutendste kardiale Ursache anzusehen. Klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz erhöhen das Risiko für Vorhofflimmern bei Männern um das 4,5- und bei Frauen um das 5,9fache [21].

Die Prävalenz von Vorhofflimmern bei Herzinsuffizienz wird mit 10 - 20% angegeben [138]. Je nach untersuchtem Kollektiv ist die Prävalenz sehr unterschiedlich. So sind es ca. 10% in der Framingham-Studie [102], während in stationären Kollektiven der Anteil bis zu 40% ansteigt [4, 125].

Die Prävalenz von Vorhofflimmern wird bei den *hypertrophen Kardiomyopathien* mit ca. 10% angegeben. Das Auftreten dieser Herzrhythmusstörung insbesondere bei Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie signalisiert eine ernste Prognose und erfordert oft eine rasche Konversion der Rhythmusstörung [130, 138, 168].

In einem Kollektiv von *Brembilla-Perrot* war Vorhofflimmern die häufigste Ursache von *Synkopen*. 18 von 27 Patienten mit Synkopen hatten paroxysmales Vorhofflimmern [29].

Patienten mit *akutem Myokardinfarkt* haben in 9-10% Vorhofflimmern. Diese Patienten sind im Mittel um 8 Jahre älter als Patienten ohne Vorhofflimmern und weisen ein ungünstigeres Risikoprofil wie früherer Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienzzeichen bei Krankenhausaufnahme und einen Diabetes mellitus auf. Zwar tritt Vorhofflimmern beim Akuten Koronarsyndrom recht häufig auf, ist jedoch bei der chronischen koronaren Herzkrankheit eher selten, die Prävalenz liegt um 0,2 - 1,1% [20, 52, 152].

Vorhofflimmern im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts mag bei einem Teil der betroffenen Patienten mit der Infarktlokalisierung zu erklären sein. So berichtet *Hod* [87], daß 7 von 214 Patienten mit akutem Myokardinfarkt innerhalb von 3 Std.

Vorhofflimmern entwickelten (3%). Dabei lag meist ein inferiorer Myokardinfarkt vor. So berichtete *Mendes* 1995, daß die Rhythmusstörung häufiger bei signifikanten Stenosen der rechten Herzkranzarterie (43% der Patienten) auftrat, hingegen bei 19% der Patienten ohne signifikante Stenosen der rechten Kranzarterie [132].

Bemerkenswert ist noch eine Information über die Zunahme von Vorhofflimmern beim akuten Myokardinfarkt im Zeitraum von 1975 - 1986. In dieser Studie wurde eine Zunahme der Häufigkeit von Vorhofflimmern beim akuten Myokardinfarkt in 16 Krankenhäusern in Massachusetts/USA von 13,3 auf 20,3% beobachtet. Auch in einer dänischen Studie fand sich in einem Zeitraum von 1979 - 1988 eine Zunahme der Häufigkeit von Vorhofflimmern beim akuten Myokardinfarkt von 11 auf 18% [73, 84].

Als eine der *extrakardialen Erkrankungen* ist vor allem der *Diabetes mellitus* zu nennen, da er das Risiko um das 1,4fache erhöht [21, 33].

Weiterhin ist das Auftreten von Vorhofflimmern bei *hyperthyreoter Stoffwechsellage* gut belegt. Eine solche Stoffwechselstörung ist jedoch in neueren Untersuchungen bei Patienten mit Vorhofflimmern mit ca. 3% selten [191]. Vorhofflimmern entwickelt sich bei ca. 10 - 20% der Patienten mit manifester Hyperthyreose. Ferner kann auch eine subklinische Hyperthyreose für Vorhofflimmern verantwortlich sein. So fand sich z.B. bei 75 älteren Patienten mit Vorhofflimmern ein mit einer latenten Hyperthyreose konsistenter TSH-Test bei 6,6% der Patienten [186]. *Forfar* geht davon aus, daß bei ca. 10% der als idiopathisch eingestuften Patienten mit Vorhofflimmern die Ursache in einer Hyperthyreose zu suchen ist [61]. Wichtige ätiologische Faktoren sind ein erhöhter adrenerger Tonus und eine Verkürzung des atrialen Aktionspotentials und damit der Refraktärzeit [203].

Lungenembolie und *chronische Lungenerkrankungen* sind ebenfalls nicht selten mit dieser Rhythmusstörung assoziiert [42]. Bei Patienten mit schweren pulmonalen Erkrankungen ist das Auftreten von komplizierendem Vorhofflimmern nicht ungewöhnlich [96]. In Kollektiven von Patienten mit Vorhofflimmern wird die Prävalenz mit 2-3% angegeben [92].

Eine Reihe klinischer Studien spricht dafür, daß sowohl *chronischer Alkoholkonsum* als auch ein *akuter Alkoholexzess* bei Patienten ohne Vorliegen eines gravierenden organpathologischen Substrats Anlaß zu paroxysmalem Vorhofflimmern sein kann [110, 111]. Alkoholtoxische Wirkungen auf Myokard und Erregungsleitungssystem sowie Störungen der autonomen Regulation sind die wahrscheinlich dominierenden pathophysiologischen Mechanismen. Das relative Risiko für Vorhofflimmern wird mit 2,3 angegeben [43]. Bei 289 Fällen mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern wurde in 36% idiopathisches Vorhofflimmern angenommen. Bei einem Teil dieser Patienten mit am Wochenende aufgetretenen Rhythmusstörungen fand sich überproportional häufig ein chronischer Alkoholkonsum [117]. Dieses Phänomen hat den Begriff des „*Holiday Heart Syndrome*“ geprägt.

Die Prävalenz von Vorhofflimmern bei *akuter Perikarditis* wird mit 5% angegeben. Eine direkte Schädigung des Vorhofs durch den zugrundeliegenden Prozeß wird wohl der wesentliche ätiologische Faktor sein. Bei der *Perikarditis constrictiva* liegt die Prävalenz mit 20% deutlich höher [138].

Die Prävalenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit *WPW-Syndrom* liegt bei 15% [122]. Die Degeneration einer Makro-Reentry-Tachykardie in Vorhofflimmern ist wahrscheinlich der dominierende Mechanismus. Auch bei AV-Knoten-Reentry-Tachykardien kann es zum Auftreten von Vorhofflimmern kommen, die Prävalenz ist hier jedoch niedriger.

Perioperativ tritt bei Bypassoperationen, wie auch bei anderen *Herzoperationen*, in 20 - 30% der Fälle Vorhofflimmern auf. Meist stellt sich diese Rhythmusstörung am 2. und 3. postoperativen Tag ein [66, 68]. Disponierend sind Lebensalter, obstruktive Atemwegserkrankungen und Absetzen einer präoperativen Betarezeptorenblockertherapie. Prophylaktische Gabe eines Betarezeptorenblockers kann sein Auftreten signifikant mindern [167].

1.1.5 Klinischer Verlauf

Bei Patienten mit Vorhofflimmern stehen die Symptome im Vordergrund: Am häufigsten berichten die Patienten über Palpitationen, eingeschränkte körperliche Belastbarkeit, „allgemeines Unwohlsein“ und Schwindel bzw. Prä-Synkope. Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern klagen häufiger über Schwindel und Synkope, Patienten mit permanentem Vorhofflimmern vermehrt über Dyspnoe. Häufig ist die klinische Beobachtung anzutreffen, daß sich Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern durch die Unvorhersagbarkeit der Vorhofflimmer-Rezidive wesentlich in ihrer Lebensführung eingeschränkt fühlen [201].

Charakteristisches Zeichen des Vorhofflimmerns im EKG ist das Fehlen von P-Wellen im EKG. An ihrer Stelle findet man Flimmerwellen, die als unregelmäßige Oszillationen der isoelektrischen Grundlinie imponieren. Sie können am besten in den Ableitungen II, III, aVF und V_1 erkannt werden. Die Frequenz dieser f-Wellen wird mit 400-650/min angegeben, wobei Dauer, Amplitude und Konfiguration variabel sind. In Abhängigkeit von der Amplitude der f-Wellen spricht man von feinem (Amplitudenlänge ab 0,5mm) oder von grobem Vorhofflimmern (Amplitudenlänge ab 1mm) [153, 188]. Die Kammerfrequenz liegt bei nicht vorbehandelten Patienten oft zwischen 130 und 180 Schlägen pro Minute und führt über eine Verkürzung der diastolischen Füllungszeit sowie einem Verlust der atrialen Kontraktion zu einer Reduktion des Herzminutenvolumens. Insbesondere bei Patienten mit Mitralstenose, hypertrophischer Kardiomyopathie oder Linksherzinsuffizienz kann diese Art der Rhythmusstörung in kurzer Zeit zu einem Lungenödem führen.

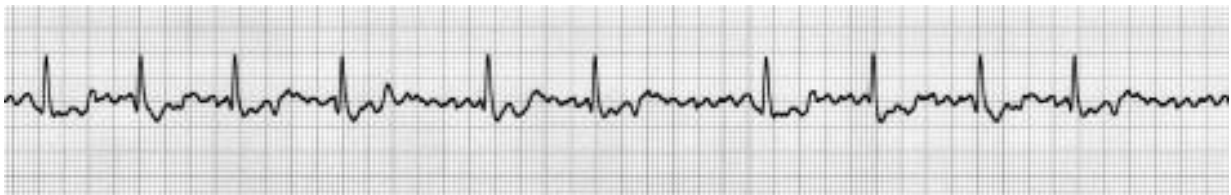


Abb.1 Dokumentation einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern im EKG.

Das *Langzeit-EKG* ist die Methode der Wahl zur Registrierung spontan aufgetretener, intermittierender Rhythmusstörungen. Üblicherweise werden Registrierzeiten von 24 Stunden vorgenommen. Es ist deshalb ideal zur Abklärung von Symptomen wie Palpitationen, Herzrasen und Präsynkopen, wie sie bei

intermittierendem Vorhofflimmern typisch sind. Das Langzeit-EKG ist somit auch zur Überprüfung eines antiarrhythmischen Therapieeffekts geeignet [36, 56, 211].

Die *Spiroergometrie* wird zusätzlich zur Beurteilung der funktionellen Leistungsreserven herangezogen. Nur die Spiroergometrie ist geeignet, den funktionellen kardiopulmonalen Status von Patienten mit Vorhofflimmern ausreichend zu erfassen [18, 26].

Patienten mit Vorhofflimmern haben im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung eine eingeschränkte Lebensqualität. Die mit Vorhofflimmern assoziierten Beschwerden sind auf die Unregelmäßigkeit der Herzaktionen und auf den Abfall des Herzzeitvolumens zurückzuführen. Letzteres ist Folge der fehlenden AV-Synchronisation und der teilweise tachykarden Kammerfrequenzen [32].

Bei Patienten mit Vorhofflimmern ist der Anstieg der Herzfrequenz unter Belastung in aller Regel höher als bei Patienten mit Sinusrhythmus. Untersuchungen mittels Spiroergometrie haben gezeigt, daß nicht nur bei Patienten mit Sinusrhythmus, sondern auch bei Patienten mit Vorhofflimmern eine signifikant positive Korrelation zwischen Sauerstoffaufnahme und Herzfrequenz besteht. Es darf daher vermutet werden, daß der stärkere Frequenzanstieg bei Vorhofflimmerpatienten Ausdruck eines erhöhten Sauerstoffbedarfs ist und nicht pathologisch im Sinne einer inadäquaten überschießenden Frequenzregulation [16, 17, 80].

Vorhofflimmern kann sich beim gleichen Patienten sowohl mit als auch ohne klinische Beschwerden manifestieren. In einer Langzeiterfassung hatten Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern 12mal häufiger asymptomatische als symptomatische Episoden. In einer weiteren Langzeit-EKG-Untersuchung berichteten die Patienten nur in 29% aller Vorhofflimmerepisoden über Beschwerden, wobei sich Arrhythmie- und Beschwerdebeginn bei 25 der 118 Episoden um mehr als 30 Minuten voneinander unterscheiden [149, 209].

Die Abhängigkeit der hämodynamischen Auswirkungen und damit der Symptome vom Vorliegen bzw. vom Fehlen einer kardiovaskulären Schädigung wird in einer Studie von *Atwood* deutlich. Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern zeigten

eine normale Belastungstoleranz, hingegen war sie beim Vorliegen einer kardiovaskulären Grunderkrankung deutlich reduziert [16].

Von praktischer Bedeutung ist auch die Frage, wie zuverlässig aus dem Schwinden der Symptome unter einer Therapie auf das tatsächliche Schwinden der Herzrhythmusstörungen geschlossen werden kann. In einer Studie mit transtelefonischem Rhythmusmonitoring an 113 Patienten fanden *Bhandari et al.* zwar eine recht gute Korrelation zwischen Symptomen und aktuellem Herzrhythmus, dennoch war dokumentiertes Vorhofflimmern bei ca. 10% der Episoden asymptomatisch [23].

In der *PAFAC-Studie* ging es primär darum, die Wirksamkeit einer medikamentösen Rezidivprophylaxe nach erfolgreicher Elektrokardioversion bei Vorhofflimmern zu prüfen. Beim Aufspüren von Arrhythmie-Episoden wollten sich die Untersucher allerdings nicht allein auf die Symptomatik verlassen. Angestrebt wurde vielmehr eine möglichst breite Dokumentation der aufgetretenen Vorhofflimmer-Rezidive per EKG-Aufzeichnung. Nur 30 Prozent aller Patienten mit elektrokardiographisch dokumentiertem Vorhofflimmer-Rezidiv gaben an, auch Symptome verspürt zu haben. 70 Prozent aller nachgewiesenen Flimmer-Episoden waren völlig asymptomatisch [178].

Patienten mit Symptomen hatten während des Vorhofflimmerns eine signifikant höhere Herzfrequenz als Patienten mit asymptomatischen Rezidiven. Paroxysmales Vorhofflimmern war etwas häufiger mit Symptomen assoziiert als chronisches. Darüber hinaus waren keine weiteren klinischen Faktoren auszumachen, die Einfluß darauf hatten, ob es zu klinischen Symptomen beim Vorhofflimmern kam [177].

In einer kanadischen Studie (*CARAF*) wurden über 600 Patienten, darunter 80% mit paroxysmalem Vorhofflimmern und 20% mit chronischem Vorhofflimmern, nach ihren Symptomen befragt und diese klinischen Daten zugeordnet. Nur 21% der Patienten waren beschwerdefrei. Zu den häufigsten Symptomen gehörten Palpitationen, Stenokardien, Erschöpfung und Benommenheit [105].

1.1.6 Prognose

Die *Framingham-Heart-Study* zeigte, daß sich unter chronischem Vorhofflimmern im Vergleich zur Kontrollgruppe die Mortalität verdoppelte. Eine sogar 3fach höhere Mortalität wurde bei Männern mit koronarer Herzerkrankung beobachtet [102, 103]. Die erhöhte Mortalität ist vorwiegend Folge der zugrundeliegenden Herzkrankheit wie einer Progression der Herzinsuffizienz oder koronarer Ereignisse.

Der Stellenwert von Vorhofflimmern als einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten *apoplektischer Insulte* wurde zunächst in großen epidemiologischen bzw. Fall-Kontrollstudien gezeigt [21, 129, 204]. In diesen Untersuchungen verviunffachte Vorhofflimmern das Risiko eines Schlaganfalls. Eine deutlich höhere Inzidenz an embolischen Komplikationen haben Patienten mit Vorhofflimmern, die bereits eine transiente ischämische Attacke (TIA) erlitten haben (17% pro Jahr) [51].

Das Risiko thromboembolischer Komplikationen beträgt weniger als 1% für Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern, die jünger als 65 Jahre sind. Jenseits des 65. Lebensjahres steigt auch bei diesen Patienten die jährliche Ereignisrate auf 3-4% an [15, 55, 109].

Auch nach den Daten einer Lebensversicherung [70] fand sich für Patienten mit chronischem Vorhofflimmern eine deutliche Übersterblichkeit. In der *CASS-Studie* [35] lag bei Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit der Anteil von Vorhofflimmern bei nur 0,6% (116 von 18343 Patienten). Für diese Patienten wurde eine Verdoppelung des Sterblichkeitsrisikos beschrieben, die Rhythmusstörung wurde als unabhängiger prognosebestimmender Faktor eingeschätzt. Allerdings war auch hier eine Zuordnung zu höherem Lebensalter, männlichem Geschlecht, Mitralinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion auffallend. Denkbar ist, daß auch hier die Herzrhythmusstörung eher als Marker einer schwerwiegenden linksventrikulären Funktionsstörung anzusehen ist [84, 112, 160].

In der *Reykjavik-Studie* [146] lag die Mortalität bei einem Follow up über 14 Jahre um 60% höher als im Vergleichkollektiv. Ebenso fand sich in der *Busselton-Studie* [119] -

Patienten mit Vorhofflimmern über 60 Jahre - nach Korrektur anderer Risikofaktoren eine deutliche Übersterblichkeit. Auch für ein geriatrisches Krankengut zwischen 75-95 Jahren lag die Sterblichkeit in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren mehr als doppelt so hoch, wenn Vorhofflimmern vorlag (40 vs. 73%) [128].

Beim Vorliegen einer Herzinsuffizienz wird bei nur geringer Einschränkung der linksventrikulären Funktion keine Beeinträchtigung der Prognose berichtet [38]. Deutlich beeinträchtigt war hingegen die Prognose bei Patienten mit ausgeprägter Herzinsuffizienz Stadium NYHA III-IV. Bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 236 ± 303 Tagen waren 48% der Patienten mit Vorhofflimmern, aber nur 29% der Patienten mit Sinusrhythmus verstorben [133]. Auch die Inzidenz eines plötzlichen Herztodes war bei den Patienten mit Vorhofflimmern signifikant höher. Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie war das Vorliegen von Vorhofflimmern ein unabhängiger prognosebestimmender Faktor [160, 165, 195].

Die Datenlage zur Einschätzung der prognostischen Bedeutung von idiopathischem Vorhofflimmern ist uneinheitlich. Während in der *Framingham-Studie* [27] 31% der Patienten mit Vorhofflimmern als idiopathisch eingeschätzt wurden, davon waren 56% älter als 70 Jahre und 32% wiesen eine behandelte und kontrollierte Hochdruckerkrankung auf, wurden in der *Olmstedt County-Studie* [109] nur 2,7% der unter 65jährigen Patienten als idiopathisch eingestuft, Hochdruckpatienten waren ausgeschlossen. Während in der Framingham-Studie [102] die Prognose des idiopathischen Vorhofflimmerns als ernst eingeschätzt wird, konnten *Kopecky et al.* [109] weder eine erhöhte Mortalität noch ein erhöhtes Schlaganfallrisiko nachweisen. Auch die *Reykjavik-Studie*, in der 38 Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern über 14 Jahre verfolgt wurden [146], kommt zu einer ähnlich günstigen Beurteilung. Andererseits ergibt sich in der Studie von *Gajewski et al.* [70, 133] kein Unterschied zwischen idiopathischem Vorhofflimmern und den Patienten mit einer nachweisbaren kardiovaskulären Erkrankung. Auch *Kulbertus* fand bei einer Gruppe von Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern eine höhere Sterblichkeit als bei einer Kontrollgruppe mit Sinusrhythmus. Allerdings lag das Alter dieser Patienten mit 67 ± 10 Jahren relativ hoch [115].

1.1.7 Pathophysiologie

Als elektrophysiologischen Mechanismus für die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern wird die Ausbildung einer kritischen Anzahl von atrialen Reentry-Kreiserregungen angesehen. Veränderungen des elektrophysiologischen Substrates des Vorhofmyokards, wie Verkürzung der Refraktärverhältnisse, lokale Differenzen in den Refraktärzeiten verschiedener Vorhofabschnitte, Verzögerung und Inhomogenität der atrialen Erregungsleitung, sind Faktoren, die die Ausbildung von Vorhofflimmern begünstigen [6, 108].

Epidemiologisch ist der Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Lebensalter sehr ausgeprägt. Die Frage nach Altersveränderungen des Vorhofmyokards ermöglicht einen möglichen Erklärungsansatz: Bereits in der zweiten Lebensdekade beginnt der Verlust an Myokardfasern und der fettige Umbau in Arealen des rechten Vorhofes. Es kommt im weiteren Verlauf zur Zunahme von Kollagenplaques und Sklerosierung mit Atrophie der Muskulatur. Vergleichende histologische Befunde von *Ich* und *Saitoh* [95] zeigten beim Kontrollkollektiv und bei Vorhofflimmerpatienten qualitativ gleiche altersabhängige Veränderungen wie Bindegewebiszunahme, interstitielle Lipomatose, Abnahme der Muskulatur und Abnahme der Sinusknotenzellen. Patienten mit Vorhofflimmern wiesen jedoch quantitativ ausgeprägtere pathologische Veränderungen auf, welche durch die hypertensive Herzkrankheit bewirkt werden. Neueste Befunde weisen auf eine Bedeutung des apoptotischen Zelltodes mit Myolyse für das zelluläre Remodeling hin [3, 7, 14, 45, 67, 124, 144, 180].

Experimentelle Befunde deuten daraufhin, daß Vorhofflimmern sich selbst durch *elektrophysiologisches remodeling* der Vorhöfe die Voraussetzung zur Aufrechterhaltung schafft [202]. Die Assoziation von Vorhofgröße und Vorhofflimmern ist epidemiologisch gut dokumentiert [49, 158, 198].

Die *Framingham-Studie* fand in multivariater Analyse die linke Vorhofgröße als einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von Vorhofflimmern. Es fand sich ein relatives Risiko von 1,39 für jede weitere linksatriale Vergrößerung [198].

Die *Cardiovascular Health Study* bestätigte prinzipiell die Resultate anhand einer Population älterer Patienten. So wurde bei einer Vorhofgröße von über 5 cm ein relatives Risiko für Vorhofflimmern von 4,05 gefunden [158]. Die Komplexität der Relation von Vorhofgröße und Vorhofflimmern wird umgekehrt auch dadurch dokumentiert, daß Vorhofflimmern selbst zu einer Vergrößerung der Vorhöfe führen kann [169], mit einer erneuten Größenreduktion nach erfolgreicher Kardioversion [192, 196].

Bei einem Teil der Betroffenen erfolgt die Initiierung der Rhythmusstörung durch ektopische Foci, die größtenteils in den Pulmonalvenen zu lokalisieren sind. Eine elektrische Aktivität in Muskelbändern, die vom Vorhofmyokard in die Pulmonalvenen hineinreichen, wurde schon früh beschrieben [77, 79, 179, 212].

Das wesentliche *elektrophysiologische Prinzip* der Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns ist das „*Multiple Wavelet Reentry*“ [67, 72, 120]. Dieses Prinzip nach *Moe et al.* [135, 136, 137] fand durch die Arbeitsgruppe von *Allessie* [8, 9] mittels hochauflösendem Mappingverfahren am Vorhofpräparat seine Bestätigung und ist heute allgemein akzeptiert. Es hat zu einer Vielfalt von neuen Erkenntnissen geführt [10, 202].

Als *zelluläre Basis* des Remodelings wird eine Beteiligung von Ca^{2+} - und K^{+} -Kanälen an dem Geschehen diskutiert [207].

Eine *genetische Ursache* von Vorhofflimmern ist nicht bekannt, jedoch sind mehrere Familien identifiziert worden, in denen das häufige und frühe Auftreten der Rhythmusstörung zu dem Verdacht einer hereditären Form geführt hat. Insgesamt sind inzwischen über 100 Familien bekannt, in denen in autosomal-dominanter Form Vorhofflimmern vererbt wird [82]. Der erste Genlokus wurde auf dem langen Arm des Chromosom 10q22-q24 lokalisiert [78].

Erst ansatzweise liegen Befunde über mögliche *molekularbiologische Ursachen* von Vorhofflimmern vor. Bei den Vorgängen des Remodeling ist zu vermuten, daß die Veränderungen der Einwärtsströme auf einer geänderten Expression oder Verteilung von Connexinproteinen bzw. Ionenkanalproteinen beruht [156]. Für familiär

auftretendes Vorhofflimmern konnten *Brugada et al.* [31] eine chromosomale Anomalie nachweisen. Auch tierexperimentell konnte festgestellt werden, daß ein genetisch bedingter Mangel an Connexin-40 bei Mäusen zu einer gesteigerten Vorhofvulnerabilität führen kann [76].

1.1.8 Hämodynamik

Die Beschwerden der Patienten mit Vorhofflimmern erklären sich, abgesehen von den Folgen embolischer Komplikationen, weitgehend aus den hämodynamischen Auswirkungen der Herzrhythmusstörung. Dabei ist zunächst der Wegfall der Vorhoftransportfunktion zu erwähnen, ferner die meist erhöhte Herzfrequenz mit irregulären Kammerintervallen, die bei akut ausgelöstem Vorhofflimmern zu einer Abnahme der kardialen Leistung um bis zu 30% führen können [65, 139]. Zu bedenken sind darüber hinaus neuroendokrine Regulationsmechanismen [193], die beim Auftreten von Vorhofflimmern aktiviert werden und die wohl insbesondere bei chronischem Vorhofflimmern das klinische Bild mitbestimmen. Die hämodynamischen Veränderungen bei Vorhofflimmern führen zu einer neuroendokrinen Aktivierung. So wurden bei Patienten mit Vorhofflimmern erhöhte Spiegel von ANP und Aldosteron gefunden [22, 60]. Erhöhte Renin- und ADH-Spiegel wurden bei Patienten mit hämodynamischer Beeinträchtigung nachgewiesen. Nach erfolgreicher Kardioversion tritt eine anhaltende Normalisierung der zuvor erhöhten Spiegel von ANP ein [154].

Schwerwiegende hämodynamische Konsequenzen eines akut auftretenden Vorhofflimmerns sind insbesondere beim Vorliegen einer diastolischen Funktionsstörung des linken Ventrikels zu erwarten. Dies trifft Patienten mit einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie, beim *Cor hypertensivum*, bei valvulärer Aortenstenose, bei der hypertrophen Kardiomyopathie, ferner auch Patienten mit koronarer Herzkrankheit [138, 159].

Ein Abfall der kardialen Förderleistung vermindert auch die regionale Durchblutung. Tierexperimentell kam es bei akut ausgelöstem Vorhofflimmern und gleichbleibenden arteriellen Druckwerten zu einer Abnahme des Herz-Minuten-Volumens um 20%.

Dabei stellte sich eine Umverteilung der regionalen Durchblutung ein. Gemessen wurde eine Abnahme der Organdurchblutung von Niere, Gastrointestinaltrakt und in geringem Maße auch des Gehirns [64]. *Petersen et al.* [155] konnten bei erfolgreicher Konversion zu Sinusrhythmus am Patienten eine deutliche Verbesserung der cerebralen Durchblutung nachweisen.

1.2 Pharmakotherapie bei Vorhofflimmern

1.2.1 Allgemeines

Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern stellt sich die grundlegende therapeutische Frage entweder nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus oder Belassen des Vorhofflimmerns und damit verbundener Frequenzkontrolle. Die meisten Kliniker entscheiden sich für Rhythmuskontrolle mit Kardioversion und medikamentöser antiarrhythmischer Prophylaxe. Der Prozentsatz an Ärzten, die Rhythmuskontrolle als Behandlung der Wahl betrachten, liegt zwischen 81 und 96% [30].

Antiarrhythmika sind Mittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen. Nach ihren elektrophysiologischen Wirkungsmechanismen werden sie nach **VAUGHAN WILLIAMS** in vier verschiedene Klassen eingeteilt.

Klasse-I-Antiarrhythmika: Die sog. Natriumantagonisten oder Membranstabilisatoren mit den Untergruppen *Ia* bis *Ic*:

- *Klasse-Ia-Antiarrhythmika* sind die chinidinartig wirkenden Substanzen Chinidin, Procainamid, Disopyramid, Prajmalium und Ajmalin. Eine Zwischenstellung nimmt das Propafenon ein. Es kann sowohl zur Klasse Ia als auch zur Klasse Ic gerechnet werden. Haupteigenschaft der Klasse-Ia-Antiarrhythmika sind v.a. die Verlängerung der Dauer des Aktionspotentials.
- *Klasse-Ib-Antiarrhythmika* sind Lidocain, Tocainid, Mexiletin und Phenytoin. Hauptangriffspunkt sind die Kammern, weniger die Vorhöfe. Die Wirkung der Klasse-Ib-Antiarrhythmika besteht in der Verkürzung der Aktionspotentialdauer.

- Klasse-Ic-Antiarrhythmika umfassen die Substanzen Flecainid u. Propafenon. Eine Einwirkung auf die Aktionspotentialdauer ist nicht erkennbar.

Klasse-II-Antiarrhythmika: Hierzu zählen die Betarezeptorenblocker. In therapeutischer Konzentration besitzen sie keine eigene antiarrhythmische Wirkung. Haupteffekte bestehen in einer Suppression der katecholamininduzierten elektrophysiologischen Veränderungen.

Klasse-III-Antiarrhythmika: Sie hemmen insbesondere die schnelle Komponente des Kalium-Ausstroms (K⁺-Kanalblocker). Ihr Wirkprinzip besteht in einer selektiven Verlängerung der Aktionspotentialdauer. Hauptsubstanzen sind Amiodaron und Sotalol, ein Betablocker mit Klasse-III-Wirkung, sowie derzeit in Forschung befindlicher Substanzen wie Tedisamil, Azimilide, Dofetilide und Dronedaron.

Klasse-IV-Antiarrhythmika: Calciumantagonisten mit antiarrhythmischen Eigenschaften. Hauptvertreter sind Verapamil, Gallopamil und Diltiazem.

Prinzipiell stehen zwei therapeutische Strategien zur medikamentösen Behandlung des Vorhofflimmerns zur Auswahl: 1. Rhythmuskontrolle, das heißt Kardioversion und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus oder 2. Frequenzkontrolle, bezeichnet als alleinige Begrenzung der Ventrikelfrequenz in Ruhe und unter Belastung bei weiter bestehendem Vorhofflimmern.

Durch eine dem Risiko angepaßte Embolieprophylaxe, in der Regel mit Phenprocoumon, z.B. Marcumar®, kann die Häufigkeit zerebraler Ereignisse verringert werden [81]. Durch Senken der Herzfrequenz mit Betarezeptoren-Blockern, Kalziumantagonisten und/oder Digitalis wird ein großer Teil der Patienten mit Vorhofflimmern symptomarm [91]. Ohne eine antiarrhythmische Prophylaxe erleiden innerhalb des nächsten Jahres etwa 75% der Patienten ein Rezidiv [44, 121].

Die Therapie mit antiarrhythmisch wirksamen Medikamenten ist problematisch. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist nach Gabe von *Klasse-I-Antiarrhythmika* der plötzliche Herztod häufiger [40]. In einer Metaanalyse zeigte sich, daß durch die

Gabe von Chinidin bei Patienten mit Vorhofflimmern zwar häufiger ein Sinusrhythmus erhalten werden kann, die Sterblichkeit aber ansteigt [44].

Bei Patienten mit kardialer Grundkrankheit ist die Wahl des Antiarrhythmikums schwierig. Klasse-Ic-Antiarrhythmika erhalten zwar häufiger den Sinusrhythmus [12, 162, 194], sollten aber wegen des statistisch häufigeren plötzlichen Herztodes nicht mehr verabreicht werden [40, 113].

Daten der *SPAF-Studie* deuten auf eine erhöhte Sterblichkeit unter Klasse-I-Antiarrhythmika bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern hin. Das Risiko proarrhythmischer Effekte ist allerdings bei Patienten ohne Herzinsuffizienz und ohne koronare Herzkrankheit gering [59]. Trotzdem finden sich in den meisten, oft kleinen Kardioversions-Studien auch bei Patienten ohne diese Risikofaktoren in 0,5-5% maligne proarrhythmische Effekte unter Antiarrhythmika [162, 166, 194].

Nach neueren Daten kann sowohl durch eine Vorbehandlung mit den Klasse-III-Antiarrhythmika Ibutilid [147] oder Sotalol [118] als auch durch orale Aufsättigung mit Amiodaron [37] die Chance erhöht werden, durch elektrische Kardioversionsbehandlung einen Sinusrhythmus zu erreichen.

Eine prophylaktische Wirkung der Beta-Blocker hinsichtlich des Auftretens von Vorhofflimmern ist bisher nur für die Situation nach Herzoperationen ausreichend belegt [13].

Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern sind gesondert zu betrachten, da meist nach einigen Stunden spontan wieder Sinusrhythmus auftritt. Viele dieser Patienten haben trotz frequenzsenkender Medikamente weiterhin Symptome. Mit Antiarrhythmika kann oft nur die Häufigkeit der Anfälle gesenkt werden [190].

Bei Herzgesunden kann zur Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern zwischen verschiedenen Antiarrhythmika mit nahezu identischer Wirksamkeit ausgewählt werden [98, 162]. Nach klinischen Kriterien und an Hand von Ruhe-EKG-Kontrollen kann bei etwa 50% der Patienten ein beständiger Sinusrhythmus über 6-12 Monate erreicht werden [44, 194].

Erste Daten zu *Dofetilide* zeigten hohe Raten ventrikulärer Torsaden. Nach Gabe von *Dronedarone*, einer Tochtersubstanz von Amiodaron, wurden keine proarrhythmischen Effekte beobachtet (*EURIDIS-Studie*) [190].

In der *CHF-STAT-Studie* ergaben sich Hinweise darauf, daß bei Patienten mit klinischer Herzinsuffizienz die Wiederherstellung des Sinusrhythmus mit einer besseren Überlebenschance assoziiert war [46].

Neu aufgetretenes Vorhofflimmern, speziell wenn die Dauer der Episode noch unterhalb 24-48 Stunden liegt, erfordert häufig keine therapeutische Intervention. In Untersuchungen zum Spontanverlauf bei Patienten mit neuer und kurzfristiger Manifestation der absoluten Arrhythmie konvertieren 40-60% der betroffenen Patienten spontan in Sinusrhythmus [141, 157].

Im Gegensatz zur weit verbreiteten Ansicht verbessern die hier zum Einsatz kommenden *Digitalisglykoside* sowie der Calciumantagonist *Verapamil* die Rate der Spontankonversionen *nicht*. In der größten prospektiv randomisierten Studie, in der Digoxin i.v. verabreicht mit einem Placebo bei 231 Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern mit mittlerer Dauer von 21 Stunden verglichen wurde, zeigte sich nach 16 Stunden kein Vorteil gegenüber den Patienten, die Placebo erhielten. Die Konversionsrate lag um 46% vs. 51%, $p=n.s.$ [187].

Bei Vorhofflimmern von kurzer Dauer haben sich die Klasse-Ic-Antiarrhythmika als besonders effektiv erwiesen. So sind nach Gabe relativ hoher oraler Dosen, z.B. 600 mg Propafenon p.o. oder 200 mg Flecainid p.o. oder nach i.v.- Verabreichung, z.B. 1,0-1,5 mg/kg Flecainid i.v., Kardioversionsraten von 60-80% beschrieben worden [74].

Aber auch bei den *Antiarrhythmika der Klasse III* finden sich proarrhythmische Wirkungen [142]. Generell ist daher festzuhalten, daß die pharmakologische Kardioversionsbehandlung nur unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen von Ärzten durchgeführt werden sollte, die eine ausreichende Erfahrung mit dieser Behandlungsform haben [210].

Als kardial wirksamstes und zugleich sicherstes Antiarrhythmikum, sowohl bezüglich der proarrhythmischen Nebenwirkungen als auch bei eingeschränkter LV-Funktion, kann *Amiodaron* gelten [89]. Für einen breiten Einsatz sind jedoch die Pharmakokinetik mit einem extrem großen Verteilungsvolumen, das eine längere Aufsättigung erfordert, sowie die zahlreichen extrakardialen Nebenwirkungen vor allem in der Dauertherapie limitierend [175]. In der Intensivmedizin findet die Substanz aber bei akut oder rezidivierend auftretender Tachyarrhythmie mit hämodynamischer Beeinträchtigung kardial vorgeschädigter Patienten zunehmend Verwendung, hier auch häufig nur als kurzfristige intravenöse Applikation über wenige Tage [8, 116]. Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie Störungen der Schilddrüsenfunktion, Lungenfibrose und Polyneuropathie treten aber in einer Größenordnung von 2-3% pro Jahr auf [9, 161]. Insbesondere die durch Amiodaron induzierte Hyperthyreose und Lungenfibrose mit wahrscheinlich immunologischer Genese sind wegen der langen Halbwertszeit des Medikaments schwer zu therapieren.

Zur *akuten medikamentösen Kardioversion* und für die medikamentöse Rezidivprophylaxe werden häufig die gleichen Pharmaka verwandt. Mit zunehmender Dauer der Arrhythmie sinken jedoch die Erfolgsraten der pharmakologischen Konversion gegenüber neu aufgetretenem Vorhofflimmern deutlich [200]. Daneben ist auch die Zeitspanne bis zu einer erfolgreichen Kardioversion nach Einleitung der Therapie verlängert. So zeigte ein Vergleich der Substanzen *Sotalol* und *Chinidin* bei einer mittleren Dauer der Arrhythmie von 44±56 Tagen für beide Substanzen, daß nach 4 Tagen erst die Hälfte der erfolgreich behandelten Patienten konvertiert waren; die längste Dauer für immerhin noch 1/5 der Patienten lag bei 7 Tagen [90].

Die antiarrhythmische Therapie hat sich in den letzten Jahren entscheidend verändert. Hierfür sind unter anderem folgende Entwicklungen verantwortlich: Verbesserte Therapie der den Rhythmusstörungen zugrundeliegenden Herzkrankheit, Verfügbarkeit alternativer Therapieverfahren wie die Hochfrequenzablation und der implantierbare Kardioverterdefibrillator, neue Erkenntnisse aus kontrollierten Studien, nach denen die Wirksamkeit von Antiarrhythmika zur Prävention des plötzlichen Herztodes außerordentlich kritisch

gesehen werden muß, neue Erkenntnisse zur Häufigkeit und klinischen Relevanz proarrhythmischer Nebenwirkungen von Antiarrhythmika.

In der roten Liste sind etwa 50 Antiarrhythmika bzw. Antiarrhythmika-Kombinationen als in Deutschland verschreibbar aufgeführt. In der täglichen Praxis spielen nur etwa 15 der Antiarrhythmika tatsächlich eine Rolle. Alle übrigen haben mit seltenen Ausnahmen praktisch keine Bedeutung mehr [131, 177].

1.2.2 Cordichin

Cordichin® ist ein Kombinationspräparat bestehend aus 160 mg Chinidin und 80 mg Verapamil, somit eine Kombination eines Klasse-I- und Klasse-IV-Antiarrhythmikums.

Zu den Klasse-Ia-Stoffen, den chinidinartig wirkenden Verbindungen gehören außer Chinidin auch Ajmalin und Prajmalium, Procainamid und Disopyramid. Charakteristisch ist, daß sie die Dauer des Aktionspotentials verlängern, die Erholungszeit der Natriumkanäle praktisch nicht verändern und bei jedem Membranruhepotential gleich stark wirken.

Gemeinsame Nebenwirkungen der chinidinartig wirkenden Verbindungen sind im Zusammenhang mit der Erniedrigung der Kontraktilität Blutdrucksenkung sowie aufgrund der anticholinergen Wirkungskomponente gastrointestinale Störungen, Mundtrockenheit, erschwerte Miktion und Akkomodationsstörungen. Bei Überdosierung können Erregungsleitungsstörungen, evtl. AV-Block, und polytope Extrasystolen und evtl. Asystolie auftreten.

Kontraindikationen sind dekompensierte Herzinsuffizienz, Bradykardie, Erregungsleitungsstörungen und Digitalis-Intoxikation. Durch trizyklische Antidepressiva und Neuroleptika wird der antiarrhythmische Effekt erhöht.

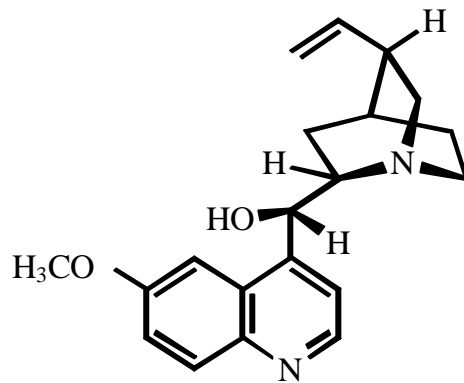


Abb.2a Strukturformel **Cordichin**

Die Antiarrhythmika der Klasse IV umfassen Calciumantagonisten mit antiarrhythmischen Eigenschaften, d.h. Verapamil, dessen Analogon Gallopamil sowie Diltiazem. Diese Substanzen hemmen am langsamen, spannungsabhängigen Calciumkanal den Calciumioneneinstrom, vermindern dadurch die Depolarisationsgeschwindigkeit langsamer Aktionspotentiale im Sinus- und AV-Knoten und Verlängern die atrioventrikuläre Überleitung. Außerdem erhöhen sie die effektive Refraktärzeit und unterdrücken Nachpotentiale, die zu Herzrhythmusstörungen führen können.

Calciumkanalblocker bewirken somit eine direkte Verringerung der Herzarbeit durch eine Hemmung der elektromechanischen Koppelung und eine dadurch bedingte Erniedrigung der Kontraktilität, ferner eine indirekte Entlastung des Herzens durch Reduktion der Nachlast und auch der Vorlast. An den Koronarien greifen sie vor allem an den größeren Arterienästen an und sind dort in der Lage, Koronarspasmen aufzuheben. Die verschiedenen Stoffgruppen unterscheiden sich bezüglich der Beeinflussung der Erregungsbildung im Sinusknoten und der Erregungsleitung im AV-Knoten. Nur Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ sowie Diltiazem wirken am Sinusknoten negativ chronotrop und am AV-Knoten negativ dromotrop.

Als Nebenwirkungen wurden Überleitungsstörungen, Bradykardien, unerwünschter Blutdruckabfall, Verstärkung einer Herzinsuffizienz, Hautrötung, Obstipation und allergische Hautreaktionen beobachtet. Bei AV-Block II. und III. Grades, dekompensierter Herzinsuffizienz, Sinusknoten-Syndrom, frischem Herzinfarkt und schwerer Hypotonie ist Verapamil kontraindiziert.

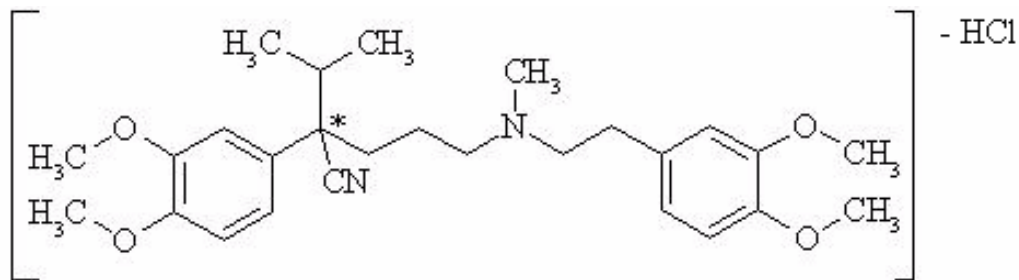


Abb.2b Strukturformel **Verapamil**

1.2.3 Sotalol

Klasse-III-Antiarrhythmika, zu denen Sotalol und Amiodaron zählen, sind dadurch gekennzeichnet, daß sie – und zwar vorrangig durch Blockade von Kaliumkanälen – annähernd selektiv die Aktionspotentialdauer verlängern. Sotalol weist als bisher einziger β -Blocker neben der β -blockierenden Wirkung typische Eigenschaften eines Klasse-III-Antiarrhythmikums auf. Dabei sind beide Enantiomere der als Razemat applizierten Substanz bezüglich der Kaliumkanal-blockierenden Wirkung gleich effektiv. In mehreren Studien hat sich Sotalol als wirksames und gut verträgliches Antiarrhythmikum erwiesen. Sotalol wird bei oraler Gabe praktisch vollständig resorbiert, die Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 100%. Die Plasmahalbwertszeit wird mit 7-18 Stunden angegeben, die Elimination erfolgt renal.

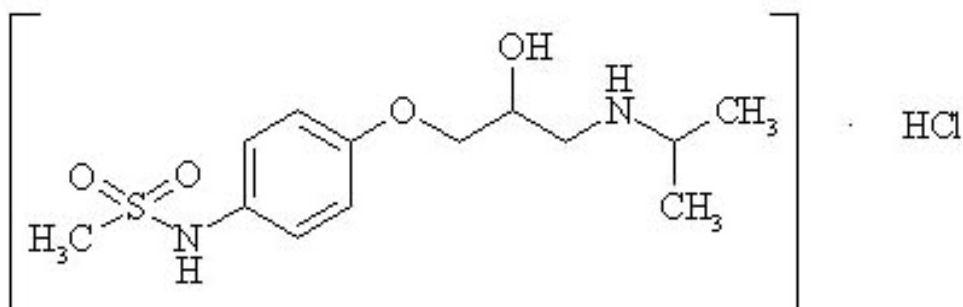


Abb.3 Strukturformel **Sotalol**

1.2.4 Amiodaron

Amiodaron nimmt in mehrfacher Hinsicht eine Sonderstellung unter den antiarrhythmisch wirkenden Substanzen ein. Als Vertreter der *Klasse-III-*

Antiarrhythmika beruht seine Wirksamkeit in erster Linie auf einer starken Verlängerung der Repolarisation durch Blockade des Kaliumauswärtsstroms. Zudem entfaltet Amiodaron einen antiadrenergen Effekt. Interessant ist auch sein besonderes pharmakokinetisches Profil, bedingt durch die hohe Lipophilie. Bei einer sehr geringen Bioverfügbarkeit, langsamer Absorptionsrate und einem großen Verteilungsvolumen besteht nach oraler Dauertherapie eine Halbwertszeit von bis zu 60 Tagen [164].

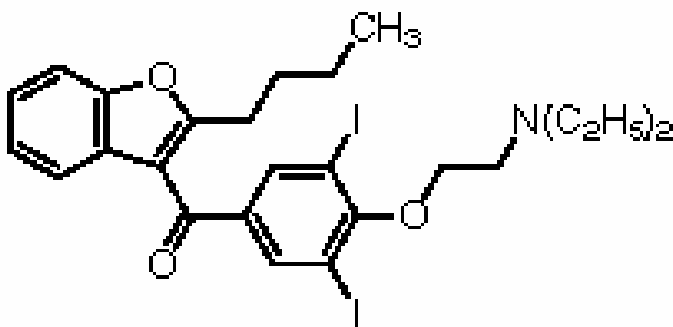


Abb.4 Strukturformel Amiodaron

Auch können erhebliche Nebenwirkungen auftreten. Besonders häufig sind gelbbraune Ablagerungen auf der Vorderfläche der Hornhaut. Außerdem kann es zu Photosensibilität, Schilddrüsenfunktionsstörungen, sowohl Hypo- als auch Hyperthyreosen, sowie zu Veränderungen im Interstitium der Lungen mit Atembeschwerden und Leberfunktionsstörungen kommen.

Aufgrund seiner komplexen Pharmakokinetik gilt Amiodaron nicht als Mittel der ersten Wahl zur pharmakologischen Kardioversion von Vorhofflimmern, da die elektrophysiologisch relevante Wirkung erst verzögert eintritt. Nach ausreichender Aufsättigung liegt die Erfolgsrate dann etwa bei 50%.

Eine von einer argentinischen Arbeitsgruppe vorgestellte Untersuchung ließ erkennen, daß bei allein mit Amiodaron (600 mg/Tag) rhythmisierten Patienten (36% des Kollektivs) eine statistisch signifikant höhere Chance auf dauerhaften Sinusrhythmus bestand, als wenn zusätzlich eine elektrische Kardioversion erforderlich gewesen war (44% des Kollektivs). Ein Rezidiv war unter der

anschließenden niedrigdosierten Amiodaron-Prophylaxe (200 mg/Tag) nicht nur seltener, sondern trat auch später auf (nach im Mittel 16 statt 7 Monaten) [183].

Die *Canadian Trial of Atrial fibrillation* (CTAF)-Studie schloss insgesamt 403 Patienten aus 19 kanadischen Zentren ein, bei denen in den vergangenen sechs Monaten mindestens einmal eine Episode von Vorhofflimmern aufgetreten war. Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Amiodaron, Sotalol oder Propafenon zugeteilt. Zu Beginn des Follow-up befanden sich 93% der mit Amiodaron behandelten Patienten und 81% der Sotalol/Propafenon-Gruppe im Sinusrhythmus. Nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 16 Monaten erlitten 35% der Patienten unter Amiodaron ein Rezidiv, in der Sotalol-/Propafenon-Gruppe war dies bei 63% der Fall. Die statistische Wahrscheinlichkeit, ein Jahr lang rezidivfrei zu bleiben, war mit 69% im Amiodaron-Kollektiv gegenüber 39% unter konventioneller Medikation deutlich größer. Hier erwies sich niedrig-dosiertes Amiodaron zur Rezidivprophylaxe des Vorhofflimmerns bei vergleichbarer Verträglichkeit als doppelt so wirksam wie Sotalol oder Propafenon [34, 97, 166].

1.2.5 Antikoagulation

Im Vordergrund steht die Stase des Blutes in den flimmernden und nicht mehr geordnet kontrahierenden Vorhöfen. Besondere Bedeutung für die Lokalisation der Thromben kommt dabei der Blutstase im linken Vorhof zu. Die Verlangsamung der Blutströmung in den Vorhöfen beim Auftreten von Vorhofflimmern kann heute durch die transösophageale Echokardiographie verdeutlicht werden. Marker der verlangsamten Blutströmung ist der spontane Echokonstrast. Diesem liegt wahrscheinlich eine Erythrozytenaggregation bei Blutstase zugrunde.

Vorhofflimmern geht mit einer Gerinnungsaktivierung einher. So fanden sich signifikant erhöhte Spiegel von Fibrinogen, D-Dimeren und Thrombin-Antithrombin-Komplex [94, 100, 106, 126]. Eine Antikoagulation führte zu einer Normalisierung der D-Dimere, wahrscheinlich senkt sie den erhöhten Fibrinumsatz. Patienten mit Vorhofflimmern ohne Antikoagulation hatten niedrigere Protein-C- und Protein-S-

Spiegel und höhere Fibrinopeptidspiegel als Patienten eines anderen Kontrollkollektivs [99].

Die Gerinnungsaktivierung setzt schon rasch nach Beginn der Rhythmusstörung ein. Bereits 12 Stunden nach ihrem Beginn konnte bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eine Gerinnungsaktivierung, signifikante Anstiege des Beta-Thromoglobulin, Thrombin-Antithrombin III Komplexes, Fibrinogen und des Plättchen-Faktors IV nachgewiesen werden [176]. Die Aktivierung des Gerinnungssystems korreliert dabei mit dem Ausmaß der atrialen Entleerungsstörung [174].

Von Bedeutung ist, daß auch eine Kardioversion zu einer Zunahme der Hyperkoagulabilität führen kann. Sogar nach pharmakologischer Kardioversion von akut aufgetretenem Vorhofflimmern mit einer Dauer von weniger als 48 Std. kam es vorübergehend zu einem signifikanten Anstieg des Thrombin-Antithrombin Komplexes und von Fibrinopeptid A als Marker der Thrombinaktivität. Die Kardioversion per se verstärkt also den hyperkoagulablen Zustand [145]. Zwei Wochen nach erfolgreicher Kardioversion war eine Normalisierung der Gerinnungsparameter eingetreten [126].

Das Risiko von Thromboembolien ist bei nicht-rheumatisch bedingtem Vorhofflimmern 5,6fach, bei Vorhofflimmern auf dem Boden eines rheumatisch bedingten Herzklappenfehlers sogar 17,6fach erhöht [102]. Als pathophysiologischer Faktor scheint neben der Stase im linken Vorhof, hervorgehoben durch eine herabgesetzte Vorhofkontraktilität, auch eine Hyperkoagulabilität eine Rolle zu spielen [83]. Etwa 75% aller Thromboembolien betreffen zudem das zerebrale Stromgebiet. Daher ist verständlich, daß 6-24% aller ischämischen Insulte auf eine kardiale Embolie bei Vorhofflimmern zurückgeführt werden [41].

Zur genauen Beurteilung, ob die Intensität der oralen Antikoagulation unter- oder übersteuert ist, wurde der INR-Wert eingeführt. Dieser ergibt sich aus der Hochrechnung der Prothrombinratio mit dem internationalen Standardisierungsindex (ISI) des verwendeten Thromboplastinreagenz. Für die meisten Erkrankungen liegt der INR-Zielwert bei 2,5 (erlaubter INR-Bereich: 2,0-3,0).

Eine orale Langzeitantikoagulation zur Primär- und Sekundärprävention thromboembolischer Komplikationen ist derzeit hauptsächlich für das permanente Vorhofflimmern indiziert. Anfang der 90er Jahre wurden fünf große Studien hinsichtlich der Primärprävention des zerebralen ischämischen Insultes bei Vorhofflimmern durchgeführt. Die Metaanalyse dieser Studien zeigt eine relative Reduktion der Häufigkeit ischämischer Insulte durch orale Antikoagulantien um 68% [15]. Der *European Atrial Fibrillation Trial* zur Wirksamkeit der oralen Antikoagulation in der Sekundärprävention dokumentierte bei Patienten im mittleren Alter von 71 Jahren eine Risikoreduktion um 66% [53]. Den größten Benefit einer Antikoagulation haben ältere Patienten: Bei Patienten über 75 Jahre liegt die Insultrate unbehandelt bei 13%, behandelt dagegen bei 2%. Dies gilt vor allem für Patienten mit bereits stattgehabtem Ereignis oder Herzinsuffizienz, die mit einer Intensität der oralen Antikoagulation von INR = 2,0-3,0 behandelt werden sollten.

Durch diese Strategie ließen sich bei Patienten mit Vorhofflimmern pro Jahr etwa 70-80% der thromboembolischen Ereignisse vermeiden, bei niedriger Inzidenz von Blutungskomplikationen [182].

1.3 Externe transthorakale Cardioversion

Elektrische Maßnahmen zur Terminierung von anhaltenden atrialen Tachyarrhythmien wie Vorhofflimmern sind unter Verwendung optimaler Techniken [54, 104] und bei Beachtung anerkannter Indikationen und Kontraindikationen [108, 189, 199] sicher, effektiv und mit hoher Patientenakzeptanz einsetzbar.

Im Rahmen der Kardioversion werden kreisende Erregungsfronten vollständig oder zumindest im Bereich einer kritischen Masse des Vorhofmyokards durch elektrische Alteration atrialer transmembranöser Potentiale terminiert und dadurch die Voraussetzung geschaffen, daß der Sinusknoten seine Rolle als physiologischer Schrittmacher wieder übernehmen kann [54, 189].

Zur Durchführung der elektrischen Kardioversion stehen viele verschiedene Geräte unterschiedlicher Anbieter zur Verfügung. Die maximal auf den Kondensatoren zu

speichernde Energie ist auf 360 J limitiert. Die Abgabe der elektrischen Energie zur Konversion von Vorhofflimmern muß *R-Zacken-synchronisiert* erfolgen. Zu beachten ist, daß zu jeder elektrischen Kardioversion der synchronisierte Modus eingeschaltet ist.

Für die elektrische Kardioversion von Vorhofflimmern können verschiedene Elektrodentypen verwendet werden. In der Regel bedient man sich mit der traditionellen, in der Hand zu haltenden Defibrillatorpaddels aus Metall mit isoliertem Griff. Der optimale Elektrodendurchmesser beträgt 12 bis 13cm [54]. Die Elektroden können anterior-posterior, apex-anterior und apex-posterior platziert werden.

Nach jeder Energieapplikation muß das Oberflächen-EKG sorgfältig analysiert werden. Häufig finden sich nach Terminierung der Arrhythmie junctionale Rhythmen oder Salven von supraventrikulären Extrasystolen, die als persistierendes Vorhofflimmern fehlgedeutet werden und dann zu unnötigen weiteren Schockabgaben Anlaß geben können. Unter Verwendung von optimalen Techniken wird die Erfolgsrate der externen Kardioversion mit mehr als 95% angegeben [54, 210].

Besteht die Arrhythmieepisode länger als 48h, ist vor Durchführung der Kardioversion eine effektive Antikoagulation (INR 2,0-3,0) über einen Zeitraum von mindestens drei Wochen erforderlich. Falls dies nicht zu realisieren ist, kann die Kardioversion nach Ausschluß von intraatrialen Thromben mittels TEE unmittelbar auch ohne erhöhtes Risiko erfolgen. Eine anschließende orale Antikoagulation über mindestens vier Wochen ist in allen Fällen angezeigt.

Die Entscheidung für eine pharmakologische oder elektrische Kardioversion hängt im Wesentlichen von der Dauer des Vorhofflimmerns ab. Besteht die Arrhythmie länger als sieben Tage, sinkt die Chance einer Rhythmisierung mit oraler Gabe von Klasse-I- oder -III-Antiarrhythmika auf unter 50%, während eine elektrische Kardioversion in über 90% der Fälle zum Erfolg führen. In drei Viertel der Fälle gelingt mit der ersten Energieabgabe – nicht unter 200 Joule – das Umspringen in den Sinusrhythmus. Anderenfalls wird das Prozedere nach einem Intervall von mindestens drei Minuten mit höherer Energie (360 Joule) ein- oder maximal zweimal wiederholt [182].

Vorhoffarrhythmien sind häufig und führen oft zu Krankenhausaufenthalten. Eine Studie aus den USA untersuchte die Sicherheit ambulanter elektrischer Kardioversionen. An der *Loyola Universität in Chicago* wurden innerhalb von 5 Jahren 532 Kardioversionen bei 370 Patienten (69% Männer, mittleres Alter 65 Jahre, maximal 93 Jahre) durchgeführt und retrospektiv ausgewertet. Ein primärer Erfolg der Kardioversion, d.h. anhaltender Sinusrhythmus nach 2h, wurde bei 90% der Patienten festgestellt. 6% waren nicht zu kardiovertieren, 4% erlitten ein frühes Rezidiv. Es waren durchschnittlich 1,5 Schocks notwendig. Bei 0,5% der Patienten traten neurologische Komplikationen auf, welche immer im Zusammenhang mit einer inadäquaten Antikoagulation, insbesondere auch postinterventionell, standen. In dem beobachteten Kollektiv wurden nach Kardioversion 5 symptomatische Bradykardien und ein kompletter AV-Block beobachtet. Bei einem Patienten trat eine Aspirationspneumonie auf, bei zweien ein Lungenödem. Die Komplikationsrate betrug insgesamt 2,6%. Eine stationäre Aufnahme war bei 11 Patienten (2%) notwendig [197, 208].

Eine elektrische Kardioversion kann bei unproblematischen und kreislaufstabilen Patienten sehr gut ambulant durchgeführt werden. Jedoch gilt als Voraussetzung eine adäquate Antikoagulation und die Möglichkeit einer mehrstündigen Monitorüberwachung [25, 47].

2. Zielsetzung der Arbeit und Fragestellung

Das primäre Ziel einer antiarrhythmischen Therapie bei Vorhofflimmern ist, durch Herstellung eines regelmäßigen Sinusrhythmus die ungünstigen hämodynamischen Folgen von Vorhofflimmern zu beseitigen. Ferner wird durch eine Rhythmisierung insbesondere auch das Thrombembolierisiko gesenkt. Der hämodynamische Vorteil einer Rhythmuskontrolle im Vergleich zur alleinigen Frequenzkontrolle sollte nun klar herausgearbeitet worden sein.

Durch eine pharmakologische bzw. eine elektrische Kardioversion ist, abhängig von der gewählten Medikation und der Dauer des Vorhofflimmerns, bei 50 bis 90% der Patienten mit Vorhofflimmern eine Herstellung des Sinusrhythmus möglich (vgl.

Costeas et al. 1998). Für die Aufrechterhaltung der regelmäßigen Herzaktion ist allerdings eine antiarrhythmische Dauertherapie erforderlich. Da alle Antiarrhythmika neben ihren unerwünschten pharmakodynamischen Effekten jedoch auch unerwünschte spezifische Nebenwirkungen verschiedener Art aufweisen, sollte vor Einleitung einer antiarrhythmischen Therapie die Nutzen-Risiko-Relation für jeden einzelnen dieser Patienten klar definiert sein.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die *hämodynamischen Auswirkungen* einer Therapie mit Cordichin im Vergleich zu Sotalol bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern im Gruppenvergleich (Gruppe 1), sowie bei einer weiteren Gruppe nach Amiodarongabe (Gruppe 2) zu untersuchen.

Innerhalb der ersten Patientengruppe galt es primär festzustellen, wie die Ejektionsfraktion, gemessen mittels Technetium^{99m}-Radionuklid-Ventrikulographie, als Maß der kardialen Leistung durch die medikamentöse Rhythmisierung mittels einer Chinidin/Verapamil-Kombination bzw. Sotalol beeinflusst wird. Eine Technetium^{99m}-Radionuklid-Ventrikulographie wurde in der zweiten Patientengruppe nicht durchgeführt.

Die einzelnen hämodynamischen Parameter beider Gruppen wurden durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung ermittelt. Anschließend wurden die erhobenen Parameter der einzelnen Substanzklassen miteinander verglichen. Darüber hinaus sollte die antiarrhythmische Effektivität der einzelnen Substanzen gegenüber gestellt werden.

3. Patienten und Methodik

3.1 Studiengliederung

Die Studie wurde für Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern konzipiert und gliederte sich in zwei Gruppen:

- Gruppe 1: Konzipiert als monozentrischer, doppelblinder und randomisierter Gruppenvergleich zwischen einer fixen Chinidin-Verapamil-Kombination (Cordichin®) und Sotalol (Sotalex®).

- Gruppe2: Gestaltet als offene, prospektive und Baseline-kontrollierte Gruppenuntersuchung unter Amiodaron-Therapie (Cordarex®).

Die Studie wurde an der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim nach Erhalt des Votums der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen durchgeführt.

3.2 Patientenauswahl

An der Studie nahmen insgesamt 32 Patienten (24 Männer, 8 Frauen) im Alter zwischen 45 und 77 Jahren mit der Diagnose „chronisch symptomatisches Vorhofflimmern“ teil, wobei darunter Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern gemeint waren. Das chronische Vorhofflimmern wurde durch zwei Langzeit-EKG-Aufzeichnungen gesichert, deren zeitlicher Aufzeichnungsabstand nicht mehr als drei Monate betragen sollte.

Nach Erhebung der demographischen und anamnestischen Angaben wurden in der Vorphase die Vitalzeichen des Patienten überprüft, ein körperlicher Status erhoben und ein Ruhe-EKG angefertigt. Zusätzlich wurde der Patient echokardiographisch untersucht.

3.3 Ein- und Ausschlußkriterien

Für beide Gruppen galten gleiche Ein- und Ausschlußkriterien:

3.3.1 Einschlußkriterien

Patienten konnten in die klinische Studie aufgenommen werden, wenn sie nachfolgende Einschlußkriterien erfüllten:

- Männer und Frauen im Alter zwischen 18 bis 80 Jahren
- Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, dokumentiert mittels 24h-EKG vor Krankenhausaufnahme bzw. Studienstart, oder alternativ durch zwei zeitlich

unabhängige Ruhe-EKGs vor Krankenhausaufnahme bzw. Studienstart (nicht älter als 3 Monate)

- Klinische Indikation zur medikamentösen bzw. elektrischen Kardioversion
- Mindestens 21 Tage vor Beginn der Therapie eingeleitete ausreichende Antikoagulation (bei Heparin-Gabe PTT > 70s, bei Gabe von Vitamin-K-Antagonisten INR 2,0–3,0)
- Ausschluß von Thromben im linken Vorhof und linken Herzhohr mittels transösophagealer Echokardiographie
- Serum-Kalium $\geq 4,2$ und $\leq 5,5$ mval/l
- Schriftliche Einwilligung des Patienten nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung durch einen Arzt

3.3.2 Ausschlußkriterien

Bei Vorliegen eines der folgenden Kriterien wurden die Patienten nicht in die klinische Untersuchungsphase aufgenommen:

- Alter < 18 bzw. > 80 Jahre
- Herz-Kreislauf Schock
- Apoplex innerhalb der letzten drei Monate
- Instabile Angina pectoris
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten drei Monate
- Kardiochirurgischer Eingriff innerhalb der letzten drei Monate
- Akute Myokarditis oder akute Endokarditis
- Ruhe-Herzinsuffizienz, klinischer Schweregrad NYHA-Stadium IV
- Dokumentiertes Sick-Sinus-Syndrom
- Spätstadium peripherer Durchblutungsstörungen (Fontaine III und IV)
- Obstruktive Atemwegserkrankungen (z.B. Asthma)
- Myasthenia gravis
- Schwere Kardiomyopathie (LVEDD ≥ 60 mm)
- Überleitungsstörungen, insbesondere AV-Block II. und III. Grades, sinuatrialer Block in der Anamnese
- Bradykardie (< 50 Schläge/min als mittlere gemessene Frequenz)

- QTc-Verlängerung über 0,42 sec, gemessen in gleichfrequenten EKG-Abschnitten vor Beginn und unter der antiarrhythmischen Therapie
- Präexcitationssyndrom
- Thrombembolien innerhalb der letzten 2 Jahre
- Gleichzeitige Therapie mit Antiarrhythmika der Klasse I-III nach Vaughan Williams bei bestehenden ventrikulären Rhythmusstörungen (Vorbehandlung mit Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ waren erlaubt). Sofern eine Vorbehandlung durchgeführt worden war, wurde der Patient erst therapiert nach einer Auswaschphase von mindestens 5 Halbwertszeiten des jeweiligen Wirkstoffes
- Schrittmacherrhythmus
- Schwere arterielle Hypertonie (>200 mmHg systolisch und/oder >105 mmHg diastolisch)
- Hämodynamisch wirksame Vitien oder Zustand nach Implantation von Mitralklappenprothesen, wenn der echokardiographisch gemessene Durchmesser des linken Vorhofes > 45 mm
- Kontraindikationen gegen Antikoagulantien
- Erheblich eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (EF ≤ 30%)
- Symptomatische Hypotonie (Kollapsneigung)
- Obstruktive Bronchialerkrankung jeden Grades
- Spätstadien einer arteriellen Verschlusskrankheit
- Schwere neurologische Erkrankungen
- Adipositas permagna
- Behandlungsbedürftige Hauterkrankungen
- Nicht ausgleichbare Elektrolytstörungen, speziell wiederholte Serum-K⁺-Werte < 4,2 mval, ebenso Serum-Mg⁺⁺ < 0,8 mmol/l bei Beginn der Studie
- Schwere Allgemeinerkrankungen
- Magen-Darm-Erkrankungen
- Hereditäre Porphyrie
- Niereninsuffizienz (z.B. Kreatinin > 2 mg/dl und/oder Harnstoff > 80 mg/dl) oder deutlich eingeschränkte Nierenclearance
- Klinisch relevante Leberfunktionsstörung (z.B. Bilirubin > 2 mg/dl oder Transaminasen > 2fache der Norm)
- Suchterkrankung oder andere psychische Erkrankungen

- Gravidität und Stillzeit
- Blutzellerkrankung
- Frauen im gebärfähigen Alter ohne Anwendung einer wissenschaftlich akzeptierten Methode der Schwangerschaftsverhütung
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Sotalol, Sulfonamide, Chinidin, Amiodaron oder Verapamil
- Patienten mit schweren Lungenerkrankungen
- Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen
- Geschäftsunfähigkeit und/oder sonstige Umstände, die es dem Patienten nicht erlauben, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu verstehen
- Mangelnde Kooperationsbereitschaft

Begleiterkrankungen, die nicht unter die hier genannten Ausschlusskriterien fallen, mußten vor Aufnahme unter geeigneter Medikation stabilisiert sein. Die Medikation sollte während der gesamten Studiendauer unverändert beibehalten werden. Erkrankungen, die zusätzlich zur Einschlußdiagnose bereits bei Aufnahme in die klinische Überwachungsphase bestanden, galten als Begleiterkrankung und wurden im Dokumentationsbogen dementsprechend festgehalten.

3.4 Behandlungsdauer

Der reguläre Studienablauf wurde mit der Abschlußuntersuchung ca. 3 Tage nach Kardioversion bzw. am 10. Studientag beendet. Sofern bei Patienten eine längere Beobachtungszeit möglich war, wurden diese in eine Prophylaxeperiode von weiteren vier Wochen aufgenommen. Während dieser Zeit erhielten die Patienten die entsprechenden dem Randomisationsplan zugeteilte Medikation in einer Erhaltungsdosis von 3x1 Tablette/Tag. Diese Prophylaxephase endete spätestens nach Gesamtstudiendauer von 6 Wochen mit einer erneuten Abschlußuntersuchung. Abb.5 (S.37) veranschaulicht den Ablauf der klinischen Untersuchung. Bei den Patienten der Gruppe 2 wurde auf eine Technetium^{99m}-Radionuklid-Ventrikulographie verzichtet.

3.5 Studienablauf

3.5.1 Aufnahme des Patienten

In die Studie wurden ausschließlich volljährige Patienten mit chronischem Vorhofflimmern unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien einbezogen. Abb.6 (S.38) gibt eine Übersicht über den Studienablauf. Vor Studienbeginn wurde nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung durch einen Arzt das Einverständnis des Patienten zur freiwilligen Teilnahme an dieser Studie schriftlich dokumentiert.

Nach erfolgter Einwilligung und vor Beginn der Therapie mit einem der Medikamente wurden nun durchgeführt:

- eine gezielte Anamnese
- internistisch-neurologische Untersuchung
- eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluß von Thromben im linken Vorhof oder Vorhofohr. In Abhängigkeit vom individuellen Risiko des Patienten (z.B. Vorhofthromben, spontane Echos), das u.a. durch
 - die Dauer des Vorhofflimmerns
 - die Grunderkrankung und
 - das Alter des Patienten

determiniert war, wurde vom Studienarzt über die Notwendigkeit und Art der Antikoagulation entschieden.

- ein Ruhe- sowie ein 24-Std.-Langzeit-EKG
- transthorakale echokardiographische Untersuchungen (2D und M-Mode)
- ergospirometrische Untersuchungen am Fahrradergometer im Liegen mit gleichzeitiger Rechtsherzkatheteruntersuchung und Ermittlung der hämodynamischen Parameter in Ruhe und während der Belastung.

Ablauf der Untersuchungen im Einzelnen

	Vorlauf-Phase	Low Dose 2 Tage	High Dose 3 Tage	bei erfolgreicher medikamentöser Kardioversion	Elektro-Konversion bei Non- Response	bei erfolgreicher elektrischer Kardioversion	Erhaltungsdosis nach erfolgreicher Kardioversion	Tag 7	Erhaltungs- Dosis	Tag 28
Tag-Nummer	1 - 2	3 - 4	5 - 6 - 7	nach- folgender Tag	sonst 8	nach- folgender Tag	2 Tage	spätestens 10. Tag	ca. 4 Wochen	ca. 4 Wochen nach Kardioversion
Medikation nach Randomisationsplan (morg./mitt./abend)	Chinidin- Test- Dosis	1-1-1; 1-1-1	1-2-1; 1-2-1; 1-2-1	1-1-1	DC-Kardioversion nach Schema	1-1-1	1-1-1	1-1-1	1-1-1	1-1-1
klinische Untersuchung	#		#	#	#	#		#		#
Transösophageale Echokardiographie (TEE)	#									
Randomisierung	#									
EKG mit "langem Streifen"	#	#, #	#, #, #	#		#	#, #			#
Langzeit- EKG	#		#, , #	#		#		#		#
Echo- kardio- graphie	#			#		#		#		#
Spiro- ergometrie	#							#		#
Rechts- herz- katheter	#							#		#
Sicherheitslabor	#	#	#	#		#		#		#
Zusatzlabor	#			#		#		#		#
Radionuklid- ventrikulo- graphie	#							#		#

Abb.5 Ablauf der klinischen Untersuchungen

Studienablaufplan

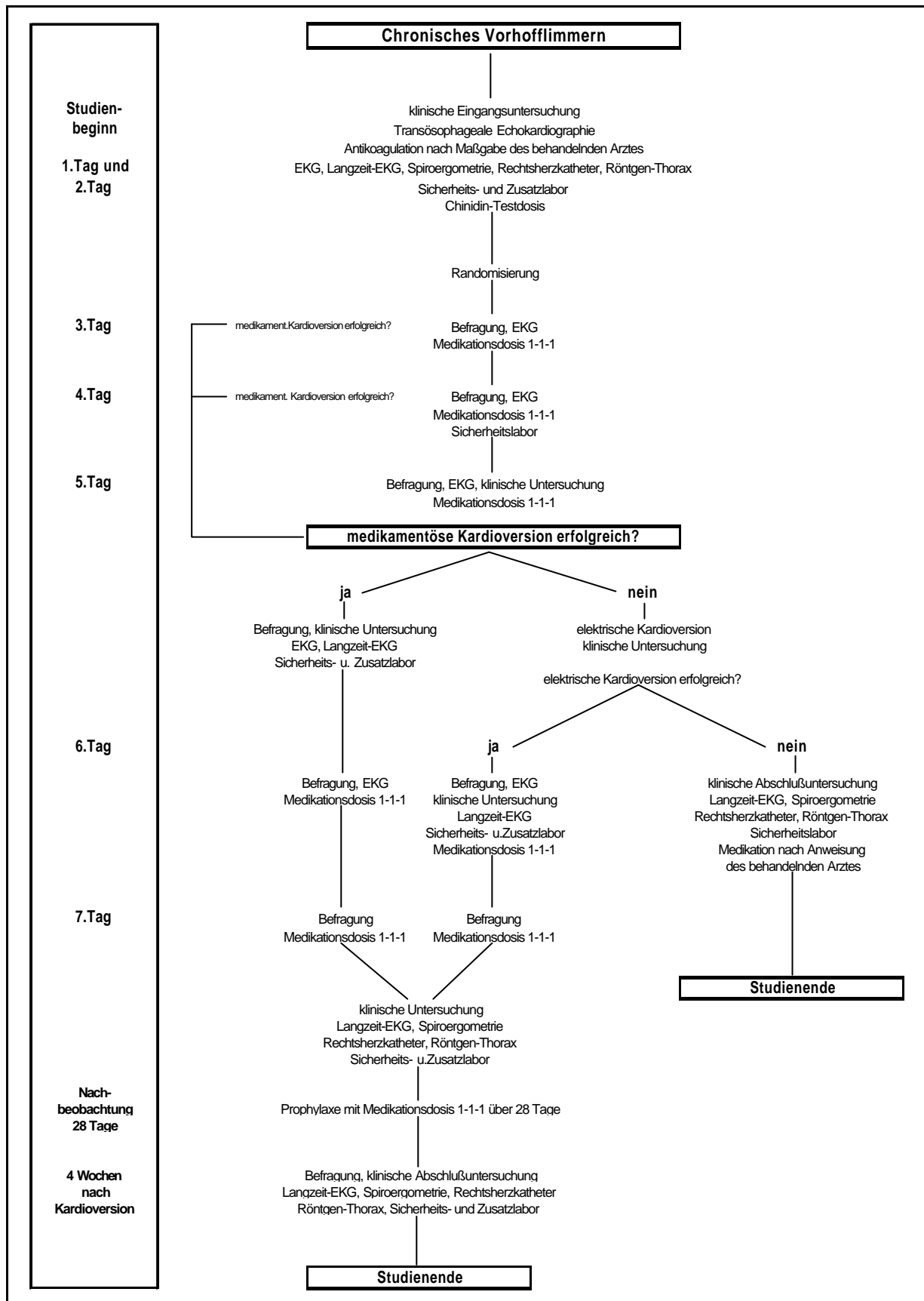


Abb.6 Studienablaufplan

Sofern nicht bereits eine entsprechende medikamentöse Behandlung mit einem Digitalisglykosid vorlag, wurden die Patienten digitalisiert. Als relevante Begleitmedikation wurde Digitoxin vorzugsweise gegenüber Digoxin in einer Dosierung von 0,07-0,10 mg/Tag oder in begründeten Fällen Digoxin in einer Dosierung von 0,1-0,2 mg/Tag vorgeschrieben. In der Aufsättigungsphase erfolgte die Dosierung nach Einschätzung des Arztes. Bei einem gemessenen Serum-Kaliumwert von $<4,2$ mval/l erfolgte eine perorale Substitution, jedoch durfte ein Serum-Kaliumwert von $>5,5$ mval/l nicht überschritten werden. Sofern eine Vorbehandlung mit Antiarrhythmika der Klasse I-III nach Vaughan-Williams bei dem Patienten vorlag, wurde der Patient erst nach einer Auswaschphase von mindestens 5-7 Halbwertszeiten des jeweiligen Wirkstoffs therapiert.

3.5.2 Vorperiode (2 Tage)

Bei den Patienten wurde eine Chinidin-Testdosis verabreicht und dann jeweils nach den Mahlzeiten 3x täglich jeweils 1 Filmtablette Placebo sowie die erlaubte Begleitmedikation appliziert. Am 1. und 2. Tag der Vorperiode wurden ein Ruhe-EKG und ein 24-Std.-Langzeit-EKG aufgezeichnet.

3.5.3 Konversionsperiode (bis 5 Tage)

Entsprechend dem Randomisationsplan wurde bei den Patienten ein Konversionsversuch entweder mit Cordichin® oder Sotalex® durchgeführt. Diejenigen Patienten, die während des Verlaufes dieses Konversionsversuches erfolgreich konvertiert werden konnten, wurden als „Responder“ bezeichnet. Diese Patienten erhielten dann nach Erreichen eines stabilen Sinusrhythmus (Nachweis mittels Langzeit-EKG) eine Erhaltungstherapie mit 3x1 Tablette der ihnen nach dem Randomisierungsplan zugeteilten Medikation.

Bei jedem Patienten erfolgten täglich morgens 2 Stunden nach der Medikamenteneinnahme nachfolgende Messungen:

- Bestimmung der Herzfrequenz,
- des Blutdrucks und der
- PQ-, QRS- und QTc-Zeiten im EKG

Langzeit-EKG-Kontrollen erfolgten an den Tagen 1, 5 und 7 der Konversionsperiode. Sofern mittels EKG-Monitoring ein Anhalt für eine eventuell erfolgte medikamentöse Konversion bestand, erfolgte die Verifizierung mittels zweier zeitlich um 2 Stunden versetzter Ruhe-EKG-Aufzeichnungen mit jeweils 3-minütiger Registrierung einer 3-Kanal-Schreibung. Danach erfolgte die Dokumentation in Form eines 24-Std.-EKG.

Wurde der Eintritt von Sinusrhythmus bestätigt, erhielt der Patient die Erhaltungsmedikation von 3x1 Tablette/Tag. Während der Konversionsperiode wurde an den Tagen 2, 4, 6 und nach zweitägiger Gabe der Erhaltungsdosis jeweils 2 Std. nach Applikation der morgendlichen Tablettendosis im Zeitraum zwischen 6:00 und 10:00 Uhr eine Blutprobe zur Kontrolle der Serum-Kalium-Konzentration abgenommen. An den gleichen Tagen erfolgt die Blutentnahme zur Plasmaspiegelbestimmung der verabreichten Studienmedikamente. Traten während der Konversionsphase

- abnorme Verlängerungen des QTc-Intervalls über 550ms,
- QTc-Verlängerungen über 30% relativ zum Ausgangswert oder
- Schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen auf,

so wurde der Konversionsversuch abgebrochen.

Bei erfolglosem medikamentösen Konversionsversuch wurde dann eine elektrische Kardioversion durchgeführt. Blieb ein DC-Kardioversion ohne Erfolg, wurde dieser Patient nach entsprechender Abschlussuntersuchung aus der Studie entlassen und die Kammerfrequenz durch geeignete Antiarrhythmika eingestellt. Bei Patienten, die vorzeitig, d.h. vor Beendigung der regulären Studiendauer, aus der klinischen Überwachungsphase ausschieden, wurde zum Zeitpunkt des Ausscheidens eine vollständige Abschlußuntersuchung durchgeführt. Der reguläre Prüfungsablauf wurde mit der Abschlußuntersuchung ca. 3 Tage nach Kardioversion bzw. am 10. Prüfungstag beendet.

3.5.4 Prophylaxeperiode (28 Tage)

Sofern bei Patienten eine längere Beobachtungszeit möglich war, wurden diese in eine Prophylaxeperiode von weiteren 4 Wochen aufgenommen. Während dieser Zeit erhielten die Patienten die entsprechend dem Randomisationsplan zugeteilte Medikation in einer Erhaltungsdosis von 3x1 Tablette/Tag. Diese Prophylaxe endete spätestens nach der Gesamtprüfungsdauer von 6 Wochen mit einer erneuten Abschlußuntersuchung.

3.6 Klinische Charakteristika der untersuchten Patienten

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug in der Cordichin-Gruppe $56,3 \pm 9,2$, in der Sotalol-Gruppe $64,3 \pm 6,5$ und in der Amiodaron-Gruppe $58 \pm 7,1$ Jahre.

Die genauen Patientencharakteristika und deren Begleitmedikation sind in Tab.94-97 (Kap.8) einzusehen. Die wichtigsten klinischen Charakteristika der Patienten sind hier im Überblick aufgeführt (Abb.7):

Klinische Charakteristika der untersuchten Patienten

	Cordichin	Sotalol	Amiodaron
Anzahl	10	10	12
Geschlecht (m/w)	10/0	6/4	8/4
Alter (J)	$56,3 \pm 9,2$	$64,3 \pm 6,5$	$58 \pm 7,1$
Gewicht (kg)	$88,4 \pm 12,4$	$79,9 \pm 15,1$	$77,1 \pm 11$
Größe (cm)	181 ± 5	169 ± 8	175 ± 11
HF (1/min)	$94 \pm 12,5$	93 ± 18	$85 \pm 0,09$
RR (mmHg)	$122,5 \pm 17,5 / 76 \pm 5,2$	$141,5 \pm 16 / 87,5 \pm 8,9$	$124,6 \pm 13,4 / 81,8 \pm 9,6$
CI (l/min/m ²)	$2,76 \pm 0,71$	$2,66 \pm 0,25$	$2,56 \pm 0,61$
SV (ml)	$61,5 \pm 18$	$57,5 \pm 18$	$61,4 \pm 22$
PA (mmHg)	$19,22 \pm 4,6$	$20,56 \pm 4,9$	$20,09 \pm 6,73$
PC (mmHg)	$12,2 \pm 5,9$	$12,8 \pm 4,9$	$12,2 \pm 5,9$
RA (mmHg)	$4,7 \pm 2,1$	$4,7 \pm 2,0$	$5,5 \pm 3,2$
SVR (dyn*s*cm ⁵)	1279 ± 359	1623 ± 339	1554 ± 450

Abb.7 Anthropometrische und hämodynamische Parameter unter Vorhofflimmern (baseline Charakteristika)

3.6.1 Cordichin-Gruppe

In dieser Gruppe befanden sich 10 männliche Patienten im Alter zwischen 45 und 77 Jahren. Als Vorerkrankungen konnte anamnestisch bei 4 Patienten eine milde, bei 2 Patienten eine labile arterielle Hypertonie erfasst werden. Bei 2 Patienten war eine koronare Herzerkrankung und bei einem Patienten ein latenter Diabetes mellitus bekannt. „Lone atrial fibrillation“ bestand bei einem Patienten.

6 Patienten waren mit einem Vit.-K-Antagonisten, 4 mit einem ACE-Hemmer (Lopirin 6,25-12,5 mg 2x tgl.) und 3 mit einem Diuretikum (Dytide H 0,5-1x1/Tag) in Behandlung. Bei 5 Patienten bestand eine Therapie mit Digitalis (β -Acetyldigoxin 0,2mg 1x1). 2 Patienten nahmen Acetylsalicylsäure (100mg/Tag), weitere 2 ISDN. Orale Antidiabetika waren bei nur einem Patienten anamnestisch zu erheben.

3.6.2 Sotalol-Gruppe

Das Alter dieser Patienten (10 Patienten, davon 6 Männer, 4 Frauen) lag zwischen 53 und 71 Jahren. Aus der Anamnese konnte bei 2 Patienten eine arterielle Hypertonie, bei 1 eine koronare Herzerkrankung, bei 2 Patienten eine Hypothyreose, bei 1 ein latenter Diabetes mellitus und bei 1 weiteren Patienten eine Hyperurikämie festgestellt werden.

Unter der Begleitmedikation fanden sich bei 2 Patienten ein Vit.-K-Antagonist, bei 7 Patienten Acetylsalicylsäure (1x100mg/Tag), bei weiteren 2 ACE-Hemmer. Diuretika, Calcium-Antagonisten und periphere Analgetika nahmen jeweils 2 Patienten. 6 wurden mit Digitalis therapiert, bei jeweils 1 Patient bestand die Einnahme von ISDN (3x20mg), β -Blocker, Schilddrüsensubstitutionspräparate, Antidiabetika, Statine sowie Urikostatika.

3.6.3 Amiodaron-Gruppe

Die Patienten aus dieser Gruppe (insgesamt 12 Patienten, davon 8 Männer, 4 Frauen) waren im Durchschnitt $58 \pm 7,1$ Jahre alt. Bei 4 Patienten konnte

anamnestisch eine leichte essentielle Hypertonie, bei 2 Patienten eine labile arterielle Hypertonie und bei weiteren 2 ein abgelaufener Hinterwandinfarkt festgestellt werden. Bei den übrigen 4 Patienten konnte Vorhofflimmern als „lone atrial fibrillation“ betrachtet werden.

Als Begleitmedikation nahmen 6 Patienten Diuretika (Xipamid und Hydrochlorothiazid), 2 Patienten ACE-Hemmer (Captopril 2-3x 12,5mg), weitere 2 Nitrate (ISDN ret. 2-3x20mg) und 6 Patienten Acetylsalicylsäure (100-300mg/Tag) ein. Bei 4 Patienten bestand eine β -Blocker-Therapie, bei weiteren 2 eine Vit.-K-Antagonistentherapie.

3.7 Randomisierung, Studien- und Begleitmedikation, Compliance

Die Kennzeichnung der Patienten mit Kürzel und Nummer erfolgte in der Reihenfolge ihrer Zusage zur Teilnahme an der Studie. Die Patientenummer entsprach der Random-Nummer.

Die Studienmedikation bestand aus

- Testpräparat Chinidin 160 mg und Verapamil 80 mg in fixer Kombination,
- Referenzpräparat Sotalol 80 mg,
- Referenzpräparat Amiodaron 200 mg oder
- Placebo.

Die Medikamente wurde zu den angegebenen Tageszeiten jeweils mit ca. 200 ml Flüssigkeit nach den Mahlzeiten eingenommen. Eine Begleitmedikation war erlaubt, sofern diese nach Ermessen des Arztes für das Wohlergehen des Patienten als notwendig war und die Beurteilung der Wirksamkeit der zu untersuchenden Medikamente nicht beeinträchtigte.

Die Compliance wurde während des stationären Aufenthaltes durch persönliche Verabreichung der Medikamente gewährleistet.

Entsprechend des Randomplans wurde bei den Patienten ein Konversionsversuch entweder mit Chinidin/Verapamil, Sotalol oder Amiodaron durchgeführt. Diejenigen Patienten, die während des Verlaufes des Konversionsversuchs erfolgreich konvertierten, wurden als „Responder“ bezeichnet und erhielten nach Erreichen eines stabilen Sinusrhythmus, nachgewiesen mittels Langzeit-EKG, eine Erhaltungsdosis von jeweils 3x1 Tablette der ihnen nach dem Randomisationsplans zugeteilten Medikation. Die Patienten in der Amiodarongruppe (Gruppe 2) erhielten nach fünftägiger Aufsättigungsphase mit 5x1 Tablette à 200mg pro Tag eine Erhaltungsdosis von 1x1 Tablette Amiodaron 200mg/Tag.

Bei erfolglosem medikamentösen Konversionsversuch wurde dann eine elektrische Kardioversion durchgeführt. Blieb eine elektrische Kardioversion ohne Erfolg, wurde dieser Patient nach entsprechender Abschlußuntersuchung aus der Studie entlassen und nach Maßgabe des behandelnden Arztes durch geeignete Antiarrhythmika frequenzkontrolliert eingestellt.

3.8 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind alle im Rahmen einer klinischen Studie beobachteten Befindlichkeitsstörungen, subjektive und objektive Krankheitssymptome, einschließlich Laborwertveränderungen, interkurrente Krankheiten und Unfälle, und zwar unabhängig von einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit der Gabe der Prüfpräparate. Zu den genannten unerwünschten Ereignissen zählen auch solche, die im Rahmen der klinischen Studie in den medikationsfreien Vor- und Nachperioden auftreten. Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) liegt dann vor, wenn durch weitergehende Analysen der Verdacht begründet wird, daß das unerwünschte Ereignis durch das Prüfpräparat verursacht oder mitverursacht wurde.

3.9 Methodik

3.9.1 Ruhe-EKG

Es wurde jeweils ein Ruhe-EKG mit 12 Standardableitungen und einer Papiergeschwindigkeit von 50 mm/s für die Extremitätenableitungen nach *Einthoven* und *Goldberger*, sowie mit einer Papiergeschwindigkeit von 25mm/s über zwei Minuten für die Brustwandableitungen nach *Wilson* – jeweils morgens und abends vor Medikamenteneinnahme – angefertigt.

3.9.2 Langzeit-EKG

Im Anschluß an die Ruhe-Blutdruckmessung nach Riva Rocci-Methode und EKG-Aufzeichnung wurde ein Langzeit-EKG über 24 Std. registriert (Tag 1, 5, 7 bzw. nach vermuteter erfolgreicher Kardioversion und zum Abschluß „Tag 7“ bzw. „Tag 28“. Die Auswertung erfolgte halbautomatisch an einem Gerät mit Bildschirm-Display unter gerafftem Zeitablauf.

3.9.3 Blutdruckmessung

Der systemische Blutdruck wurde am liegenden Patienten automatisch mittels Oberarmdruckmanschette nach der Methode nach *Riva-Rocci* und *Korotkoff* ermittelt, der dann digital angezeigt wurde.

3.9.4 Transthorakale Echokardiographie

Zu Beginn der Prüfung in der Vorlaufphase, kurz nach erfolgreicher Kardioversion sowie zu den Zeitpunkten „Tag 7“ und „Tag 28“ wurden transthorakale Echokardiographien mit einem Hewlett-Packard-Gerät und einem 2,5 mHz Schallkopf durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte in Linksseitenlage bei um 45° angehobenem Oberkörper. Ableitungsebenen waren die kurze und lange Achse, der

apikale 4- und 2-Kammerblick. Es erfolgten 3-5 Messungen bei gleichzeitiger EKG-Registrierung zur Herzfrequenzbestimmung. Die Dokumentation erfolgte auf speziellen Untersuchungs- und Auswertebögen sowie mittels VHS-Video und Hardcopies. Folgende echokardiographische Parameter wurden erhoben:

- Aortenwurzeldurchmesser
- Linksatrialer Diameter
- Enddiastolischer und endsystolischer linksventrikulärer Diameter
- Fractional shortening
- Septum- und Hinterwanddicke
- Herzfrequenz

3.9.5 Transösophageale Echokardiographie

Zum Ausschluß von Vorhoffthromben sowie Thromben im linken Herzhohr wurde eine transösophageale Echokardiographie vor Beginn der klinischen Prüfung durchgeführt. Ebenso wurde auf spontane Echos im linken Vorhof geachtet. Als Schnittebene wurden Standard-Longitudinal- und Transversal-Ebenen unter gleichzeitiger EKG-Registrierung verwendet.

3.9.6 Ergospirometrie

Die ergospirometrische Untersuchung erfolgte zu Beginn der Prüfung sowie zu den Zeitpunkten „Tag 7“ und „Tag 28“, wobei die Belastung auf einem Fahrradergometer im Liegen, Fa. Ergoline, durchgeführt wurde. Die Analyse des externen Gasaustausches erfolgt mittels einer Spiroergometrie-Einheit der Fa. Sensomedics. Hierbei wurden über ein Flow-Modul die Ventilation sowie die Sauerstoffaufnahme (VO_2max) und CO_2 -Produktion analysiert. Vor Beginn der Belastung erfolgte eine 2-minütige Ruhephase mit Registrierung der Ruhewerte. Anschließend erfolgte eine ergometrische Belastung, beginnend mit 25 Watt und alle 2 min steigend um weitere 25 Watt. Der Blutdruck, gemessen nach *Riva Rocci*-Methode, wurde während und nach der Belastung am Ende jeder Wattstufe registriert. Dabei wurde ein EKG

kontinuierlich aufgezeichnet. Der Belastungsabbruch erfolgt nach den WHO-Kriterien.

3.9.7 Rechtsherzkatheteruntersuchung

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung wurde gleichzeitig mit der ergospirometrischen Untersuchung durchgeführt, zu Beginn der Prüfung sowie zu den Zeitpunkten „Tag 7“ und „Tag 28“. Nach Punktion einer Cubitalvene nach *Seldinger*-Technik [172] wurde ein 7,5 F Swan-Ganz-Thermodilutions/EF-Katheter (Modell 93A-431H-7,5F, Fa. American Edwards Laboratories, St. Ana, California, USA) unter sterilen Bedingungen und Lokalanästhesie in PA/PC-Position platziert. Die weitere Vorgehensweise bis zur Lage der Katheterspitze in pulmonalkapillärer Verschlussposition erfolgte in der durch *Swan et al.* 1970 [185] und *Forrester et al.* 1972 [62] beschriebenen Art und Weise. Sowohl die Positionierung als auch die Lagekontrolle des Katheters während der Untersuchung erfolgte anhand kontinuierlicher Registrierung der Druckkurven.

Zur Bestimmung von Herzzeitvolumen und RV-Ejektionsfraktion wurden über ein geschlossenes Schlauchsystem für Kältemessungen, CO-Set II Modell 93-500, Fa. Baxter Deutschland, 10 ml einer eisgekühlten 0,9%igen NaCl-Indikatorlösung bolusartig appliziert. Zu Beginn jeder Meßreihe wurde der Katheter kurz gespült, um die erwärmte Kochsalzlösung zu entfernen und so konstante Meßbedingungen zu schaffen. Die anschließende Berechnung des Herzzeitvolumens und der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion erfolgte mittels Thermodilutionsmethode [143] bzw. Plateaumethode durch einen REF-1™ Ejection fraction / Cardiac Output Computer der Fa. Baxter Deutschland. Der jeweilige Mittelwert wurde in Ruhe aus fünf und während der Belastung aus zwei Einzelmessungen gewonnen.

In Bezug auf das HZV betrug die Systemgenauigkeit in Bezug auf Computer, Katheter, Spritze und Injektionssonde $\pm 6\%$, und für die RV-EF belief sich die Computergenauigkeit auf $\pm 3\%$ gemäß Herstellerangaben.

Nach Ermittlung der Ruhe-Druckwerte im rechten Vorhof, rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie und PC-Wedge-Position erfolgt eine ergometrische Belastung am Fahrradergometer im Liegen, beginnend mit 25 Watt und alle 2 min steigend um weitere 25 Watt. Die hämodynamischen Messungen erfolgten am Ende der 2. Belastungsminute. Bei der erreichten maximalen Wattstufe erfolgte die Blutabnahme aus der Pulmonalarterie zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung und zur Ermittlung des Herzzeitvolumens nach dem Fickschen Prinzip. Gleichzeitig wurde aus 3 – 5 HZV-Messungen nach der Thermodilutionsmethode ein Mittelwert bestimmt. Aus diesem Parameter wurden Cardiac Index, Schlagvolumen, pulmonaler und peripherer Gefäßwiderstand nach Standard-Formeln errechnet.

Rechter Vorhofdruck, pulmonalarterieller Druck und pulmonalkapillärer Verschlussdruck wurden ebenfalls unter Zuhilfenahme der Rechtsherzkathetertechnik ermittelt. Die Registrierung der Druckkurven geschah über einen Druckwandler, Modell Trantic BT800, Fa. Baxter-Edwards, der den Katheter über ein geschlossenes, mit Kochsalzlösung luftblasenfrei gefülltes Spülsystem mit einem Monitor, Hellige Servomed und einem Registriergerät, Schwarzer/Picker Cardioscript CD6000, verband. Während der Meßpausen wurde das System von einer 0,9% Kochsalzlösung plus Heparinzusatz Liquemin N 2500 durchströmt, um eine Thrombosierung zu vermeiden.

Die Drucke im rechten Vorhof und in der Pulmonalarterie wurden über entsprechend mündende Katheterlumina ermittelt. Zur Bestimmung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks wurde ein an der Katheterspitze befindlicher Ballon aufgeblasen, bis eine Okklusion des Pulmonalarterienasts eintrat. Die Druckmessung erfolgte soweit wie möglich in Atemruhelage [114], wobei jeweils der Mittelwert aus 5 Meßwerten gebildet wurde.

Bei Abwesenheit einer Mitralstenose bilden gegen Ende der Diastole linker Ventrikel, linker Vorhof und Pulmonalarterie ein offenes System ohne Druckgradienten. Der enddiastolische linksventrikuläre Druck und der pulmonalkapilläre Mitteldruck zeigen dann eine hohe Übereinstimmung, weshalb der PCPm als Maß für den LVEDP verwendet wurde [63, 101].

3.9.8 Technetium^{99m}-Radionuklid-Ventrikulographie

Die Radionuklid-Ventrikulographie wurde nach in vivo-Markierung der Erythrozyten mit 20 mCi (740 mbq) Tc^{99m} nach Gleichverteilung durch Aufnahme von 120-200 Herzzyklen EKG-getriggert mit einer Kleinfeldkamera, LEM Siemens, in der Projektion LAO 55° ermittelt. Die globale und regionale linksventrikuläre Funktion und das enddiastolische Volumen wurden mit dem Frankfurter Auswertprogramm (Dr. Standke) ermittelt. Diese Untersuchung erfolgte in der Vorlaufphase sowie zum Zeitpunkt „Tag 7“ und – sofern möglich – „Tag 28“ nach vierwöchiger Therapie.

4. Statistische Verfahren

Für den intraindividuellen Vergleich wurde der Student t-test für verbundene Stichproben sowie der Wilcoxon-Test für die Paardifferenzen verwendet.

Für den Gruppenvergleich (z.B. Sotalol vs. Chinidin) wurde der Student ttest für unverbundene Stichproben sowie der U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney benutzt.

Als Zeitpunkt „Tag7“ wurde die Messung unmittelbar eine Woche nach Kardioversion, als Zeitpunkt „Tag 28“ die Messung nach Abschluß der Nachbeobachtungszeit bezeichnet.

Die Daten sämtlicher Parameter sind mit dem entsprechenden Mittelwert (mean) und der Standardabweichung (SD) tabellarisch aufgelistet (s. Kap.8).

Zum Vergleich zweier Mittelwerte wurde der Student t-Test angewandt.

Zum Vergleich von drei oder mehreren Mittelwerten wurde ANOVA (Analyzis of Variance) verwandt. Die entsprechenden Wahrscheinlichkeiten wurden dann mit p^* bezeichnet. $p < 0,05$ wurde als signifikant betrachtet.

5. Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchungen

Nachfolgend werden die hämodynamischen Parameter unter Ruhe- und Belastungsbedingungen beschrieben. Alle weiteren Ergebnisse sowie detaillierte Angaben sind den entsprechenden Diagrammen (s. hier) und Tabellen (s. Kap. 8) zu entnehmen. Die einzelnen hämodynamischen Parameter der Substanzgruppen Amiodaron, Sotalol und Cordichin sind in den Diagrammen direkt nebeneinander und in Gruppen nach Erhebungszeitpunkt „Kontrolle“, „Tag 7“ und „Tag 28“ geordnet. Sie wurden mittels oben beschriebener Rechtsherzkatheteruntersuchung gewonnen. „Kontrolle“ entspricht dem Zeitpunkt vor Studienbeginn, am Ende der wash-out Phase, bei absoluter Arrhythmie und ohne medikamentöse antiarrhythmische Therapie. „Tag 7“ repräsentiert die hämodynamischen Werte nach einer Woche bestehendem Sinusrhythmus. „Tag 28“ zeigt die hämodynamischen Parameter nach vier Wochen anhaltendem Sinusrhythmus unter der jeweiligen medikamentösen Therapie.

5.1.1 Herzfrequenz

5.1.1.1 Herzfrequenzverhalten unter Ruhebedingungen

Zum Zeitpunkt „Kontrolle“ unter Vorhofflimmern fand sich bei allen Patienten eine erhöhte Herzfrequenzrate, die dann, nach hergestelltem Sinusrhythmus, bereits an „Tag 7“ deutlich niedriger lag:

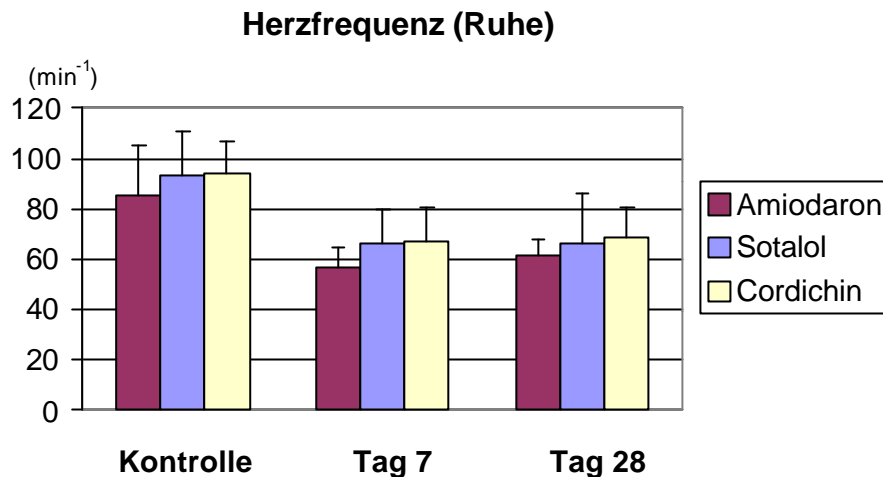


Abb.8 Herzfrequenzverhalten vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) in Ruhe unter Amiodaron-, Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erklärung und Signifikanzen sind dem Text zu entnehmen.

In Ruhe kam es zu einer **signifikanten** Abnahme der Herzfrequenz unter Amiodarontherapie von im Mittel $85 \pm 20 \text{ min}^{-1}$ bei „Kontrolle“ auf $56,8 \pm 7,4 \text{ min}^{-1}$ an „Tag 7“ ($p=0,004$). Ein anhaltendes Ergebnis war auch an „Tag 28“ mit $61,5 \pm 6,60 \text{ min}^{-1}$ zu verzeichnen ($p=0,004$). Die Differenz zwischen „Tag 7“ und „28“ war nicht signifikant ($p=0,169$). Siehe Abb.8, Tab.1 und 3.

Unter Amiodaron war eine **signifikante** Abnahme der Herzfrequenzrate nach einer Woche mit anhaltendem Ergebnis nach vier Wochen zu erkennen.

Auch unter Sotaloltherapie kam es zu einer **signifikanten** Abnahme der Herzfrequenz von im Mittel $93 \pm 18,1 \text{ min}^{-1}$ bei „Kontrolle“ auf $66 \pm 13,9 \text{ min}^{-1}$ an „Tag 7“ ($p=0,005$) mit gleich bleibendem Ergebnis auch nach vier Wochen ($66,4 \pm 19,8 \text{ min}^{-1}$) ($p=0,012$). Siehe Abb.8, Tab.1 und 4. Die Differenz zwischen „Tag 7“ und „28“ war nicht signifikant ($p=0,589$).

Auch unter Sotalol kam es bereits nach einer Woche zu einer **signifikanten** Abnahme der Herzfrequenzrate mit anhaltender Wirkung auch nach vier Wochen.

Die Herzfrequenzrate fiel auch unter Cordichintherapie **signifikant** von im Mittel $94,3 \pm 12,5 \text{ min}^{-1}$ bei „Kontrolle“ auf $67,4 \pm 13,2 \text{ min}^{-1}$ nach einer Woche ($p=0,000$) und

blieb mit $68,8 \pm 12,1 \text{ min}^{-1}$ nach vier Wochen unverändert ($p=0,002$). Siehe Abb.8, Tab.1 und 5. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,653$).

Auch Cordichin führte zu einer **signifikanten** Frequenzabnahme schon nach einer Woche mit konstantem Ergebnis nach einem Monat.

Insgesamt konnte bereits nach einer Woche eine vergleichbare **signifikante** Abnahme der Herzfrequenzrate sowohl unter Cordichin ($-28,1 \pm 14,2 \text{ min}^{-1}$), als auch unter Sotalol ($-27,3 \pm 21,1 \text{ min}^{-1}$), als auch unter Amiodaron ($-27,3 \pm 24 \text{ min}^{-1}$) beobachtet werden. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,995$).

Bezogen auf die Kontrollmessung war auch nach vier Wochen eine **signifikante** Abnahme der Herzfrequenz sowohl unter Cordichin ($-25,4 \pm 16,4 \text{ min}^{-1}$), als auch unter Sotalol ($-23,6 \pm 19,9 \text{ min}^{-1}$), als auch unter Amiodaron ($-23,5 \pm 22,6 \text{ min}^{-1}$) zu verzeichnen. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,975$).

Zwischen „Tag 7“ und „Tag 28“ bleiben die gemessenen Werte unverändert (Sotalol: $-4,6 \pm 21,2 \text{ min}^{-1}$. Amiodaron: $-4,2 \pm 9,4 \text{ min}^{-1}$. Cordichin: $+1,5 \pm 9 \text{ min}^{-1}$). Auch hier waren die Differenzen zwischen den Mittelwerten nicht signifikant ($p=0,599$).

Auf die Herzfrequenz bezogen zeigten Amiodaron, Sotalol und Cordichin **signifikante** Resultate bereits nach einer Woche. Die gemessenen Werte waren auch nach vier Wochen nahezu unverändert und zeigten untereinander keine Differenzen.

5.1.1.2 Herzfrequenzverhalten unter Belastungsbedingungen

Zum Zeitpunkt „Kontrolle“ unter Vorhofflimmern war bei allen Patienten eine hohe Herzfrequenzrate zu verzeichnen. Nach wieder hergestelltem Sinusrhythmus war bereits ab „Tag 7“ eine deutlich niedrigere Herzfrequenzrate zu erkennen:

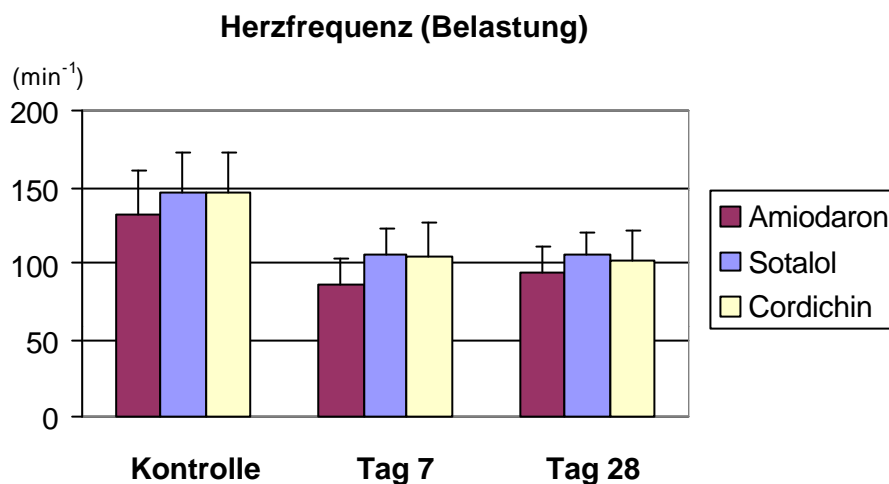


Abb.9 Herzfrequenzverhalten vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) unter Belastung und Amiodaron-, Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erläuterung und Signifikanzen siehe Text.

Unter vergleichbaren Belastungsbedingungen auf gleicher Wattstufe fiel die Herzfrequenzrate unter Amiodarontherapie **signifikant** von im Mittel $132 \pm 28,8 \text{ min}^{-1}$ bei „Kontrolle“ auf $86 \pm 16,7 \text{ min}^{-1}$ nach einer Woche ($p=0,019$). Ein anhaltendes Ergebnis konnte auch nach vier Wochen gemessen werden: $94,1 \pm 17,6 \text{ min}^{-1}$ ($p=0,013$). Siehe Abb.9, Tab.2 und 6. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,282$).

Unter Amiodaron kam es zu einem **signifikanten** Frequenzrückgang schon nach einer Woche mit anhaltendem Effekt nach einem Monat.

Auch unter Sotalol nahm die Herzfrequenzrate bereits nach einer Woche **signifikant** ab: $146,9 \pm 25,2 \text{ min}^{-1}$ bei „Kontrolle“, $105 \pm 17,9 \text{ min}^{-1}$ an „Tag 7“ ($p=0,019$). Gleiche Werte konnten nach vier Wochen erhoben werden: $104,7 \pm 16,1 \text{ min}^{-1}$ ($p=0,013$).

Siehe auch Abb.9, Tab.2 und 7. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,282$).

Ein **signifikanter** Rückgang der Herzfrequenzrate war auch unter Sotalol bereits nach einer Woche zu beobachten. Die Frequenz blieb nach einem Monat weiterhin konstant.

Die Herzfrequenz fiel auch unter Cordichintherapie **signifikant** von im Mittel $146,9 \pm 25,2 \text{ min}^{-1}$ bei „Kontrolle“ auf $103,7 \pm 23,8 \text{ min}^{-1}$ nach einer Woche ($p=0,001$) und blieb auch nach einem Monat unverändert: $101 \pm 21,2 \text{ min}^{-1}$ ($p=0,000$). Siehe Abb.9, Tab.2 und 8. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,220$).

Auch unter Cordichin war ein **signifikanter** Rückgang der Herzfrequenzrate nach einer Woche mit anhaltendem Ergebnis zu erkennen.

Zu einer **signifikanten** Frequenzabnahme führten alle Substanzen bereits nach einer Woche (Sotalol $-45,7 \pm 37,9 \text{ min}^{-1}$; Cordichin $-42,7 \pm 26,3 \text{ min}^{-1}$, Amiodaron $-40,8 \pm 30 \text{ min}^{-1}$). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,946$).

Verglichen mit dem Kontrollwert blieben diese Werte auch nach vier Wochen unverändert: Sotalol $-46,6 \pm 35,4 \text{ min}^{-1}$; Amiodaron $-37,5 \pm 36,6 \text{ min}^{-1}$; Cordichin $-44,9 \pm 20,4 \text{ min}^{-1}$. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,803$).

Auch zwischen „Tag 7“ und „Tag 28“ blieben die Messwerte der einzelnen Substanzen gleich: Sotalol $-11,3 \pm 17,2 \text{ min}^{-1}$; Amiodaron $-7,6 \pm 11,8 \text{ min}^{-1}$; Cordichin $+4,5 \pm 9,5 \text{ min}^{-1}$. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,066$).

Auf die Herzfrequenz bezogen zeigten Amiodaron, Sotalol und Cordichin auch unter Belastungsbedingungen sehr gute Resultate bereits nach einer Woche. Nach einem

Monat blieben die Werte unverändert. Alle drei Substanzen zeigten untereinander keine signifikanten Differenzen.

5.1.2 Systolischer Blutdruck

5.1.2.1 Verhalten des Systolischen Blutdrucks unter Ruhebedingungen

Alle drei Substanzen übten auf den systolischen Blutdruck keinen signifikanten Einfluß aus:

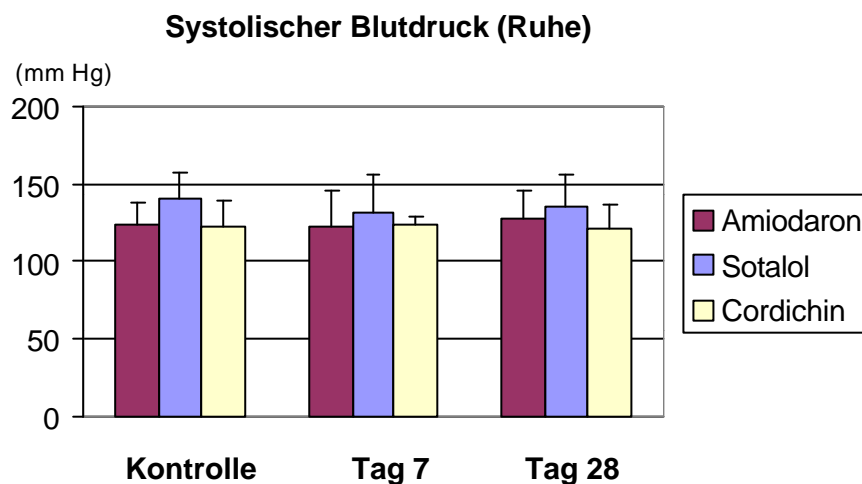


Abb.10 Verhalten des Systolischen Blutdrucks vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) in Ruhe unter Amiodaron-, Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erläuterungen und Signifikanzen sind dem Text zu entnehmen.

Der systolische Blutdruck blieb unter Amiodarontherapie unverändert: 124,6±13,4 mmHg bei „Kontrolle“, 123,6±21,9 mmHg an „Tag 7“ (p=0,791) und 127,8±17,8 mmHg an „Tag 28“: (p=0,541). Siehe Abb.10, Tab.9 und 11. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant (p=0,448).

Amiodaron übte keinen Einfluß auf den systolischen Blutdruck aus.

Auch unter Sotaloltherapie änderte sich der systolische Blutdruck nicht. Hier die gemessenen Werte im zeitlichen Verlauf: Bei „Kontrolle“ 141,5±16 mmHg, an „Tag 7“ 132,2±23,7 mmHg (p=0,048) und an „Tag 28“ 136,3±20,7 mmHg (p=0,750). Siehe

auch Abb.10, Tab.9 und 12. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,052$).

Nach einer wie auch nach vier Wochen war unter Sotalol keine signifikante Änderung des systolischen Blutdrucks zu erkennen.

Unter Cordichin blieb der systolische Blutdruck konstant: $122,5 \pm 17,5$ mmHg an „Kontrolle“, $125 \pm 4,2$ mmHg an „Tag 7“ ($p=0,894$) und $122,8 \pm 14,8$ mmHg an „Tag 28“ ($p=1,000$). Siehe Abb.10, Tab.9 und 13. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,534$).

Auch unter Cordichin änderte sich der systolische Blutdruck nicht.

Unter den Substanzen blieb der systolische Blutdruck nach einer Woche unverändert (Sotalol $-12,8 \pm 16,4$ mmHg, Amiodaron $-1,4 \pm 16,6$ mmHg, Cordichin $+12,8 \pm 16,4$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,150$).

Auch nach vier Wochen blieben die systolischen Druckwerte im Vergleich zu „Kontrolle“ gleich (Sotalol $-1,9 \pm 16$ mmHg, Amiodaron $+3,3 \pm 17,9$ mmHg, Cordichin $0,00 \pm 20,2$ mmHg).

Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,816$).

Auch im Zeitraum „Tag 7“ bis „Tag 28“ wurden keine Änderungen der Druckwerte gemessen (Sotalol $+11,4 \pm 12,5$ mmHg, Amiodaron $+4,9 \pm 20,6$ mmHg, Cordichin $-3,8 \pm 16,2$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,253$).

5.1.2.2 Verhalten des Systolischen Blutdrucks unter Belastungsbedingungen

Eine deutliche Abnahme des systolischen Blutdrucks war nach einer Woche unter Sotalol-Therapie zu erkennen. Die übrigen Substanzen übten keinen Einfluß aus:

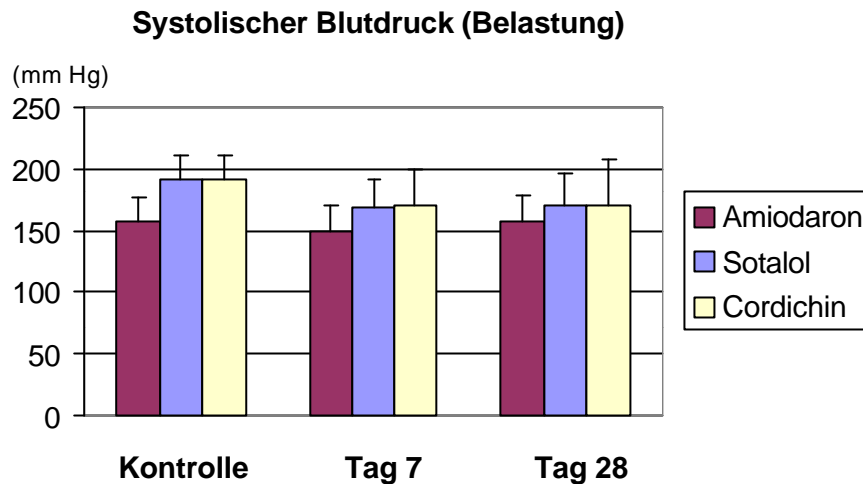


Abb.11 Verhalten des Systolischen Blutdrucks vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) unter Belastung und Amiodaron-, Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erklärung und Signifikanzen siehe Text.

Unter vergleichbaren Belastungsbedingungen auf gleicher Wattstufe am Fahrradergometer blieb der systolische Blutdruck unter Amiodarontherapie unverändert: Bei „Kontrolle“ $158,2 \pm 19,3$ mmHg, an „Tag 7“ $150 \pm 20,7$ mmHg ($p=0,245$), an „Tag 28“ $158 \pm 20,2$ mmHg ($p=0,869$). Siehe Abb.11, Tab.10 und 14. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,420$).

Eine Therapie mit Amiodaron übte auf den systolischen Blutdruck keinen Einfluß aus.

Unter Sotaloltherapie nahm der systolische Blutdruck von im Mittel $192,5 \pm 19,3$ bei „Kontrolle“ auf $168,9 \pm 23,7$ mmHg an „Tag 7“ **signifikant** ab ($p=0,001$) und blieb nach einem Monat mit $171,3 \pm 25,3$ mmHg unverändert ($p=0,020$). Siehe Abb.11, Tab.10 und 15. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,654$).

Hier zeigte sich unter Sotalol bereits nach einer Woche ein **signifikanter** Blutdruckabfall mit anhaltenden Werten im weiteren Verlauf.

Der systolische Blutdruck wurde durch eine Therapie mit Cordichin nicht verändert: $192,5 \pm 19,3$ mmHg bei „Kontrolle“, $171,7 \pm 27,8$ mmHg an „Tag 7“ ($p=0,620$) und $171,1 \pm 36,6$ mmHg an „Tag 28“ ($p=0,951$). Siehe auch Abb.11, Tab.10 und 16. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,935$).

Signifikante Auswirkungen auf den systolischen Blutdruck waren unter Cordichin nicht zu beobachten.

Nach einer Woche wurde eine **signifikante** Abnahme des systolischen Blutdruckes nur unter Sotalol beobachtet ($-22,8 \pm 13,5$ mmHg). Unter Cordichin ($-3,3 \pm 19,4$ mmHg) und Amiodaron ($-6 \pm 15,2$ mmHg) blieben die gemessenen Parameter konstant. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren **signifikant** ($p=0,035$).

Beim Vergleich der einzelnen Substanzen nach vier Wochen war keine signifikante Änderung des systolischen Blutdrucks zu erkennen: Sotalol $-19,4 \pm 18,2$ mmHg, Cordichin $-0,6 \pm 26$ mmHg und Amiodaron $-0,8 \pm 16$ mmHg. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,110$).

In der Zeit zwischen „Tag 7“ und „Tag 28“ blieben die gemessenen Parameter konstant: Amiodaron $+6,1 \pm 22,6$ mmHg, Sotalol $+2,9 \pm 16$ mmHg und Cordichin $+0,6 \pm 20,8$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,851$).

In Ruhe blieb der systolische Blutdruck unter allen Substanzen unverändert. Während der Belastungsphase war jedoch nur unter Sotalol eine signifikante Abnahme des systolischen Blutdrucks zu erkennen. Amiodaron und Cordichin hingegen übten dabei keinen Effekt aus.

5.1.3 Diastolischer Blutdruck

5.1.3.1 *Verhalten des diastolischen Blutdruckes in Ruhe*

Ein signifikanter Abfall des diastolischen Blutdrucks war unter Sotaloltherapie nach bereits einer Woche zu erkennen. Die übrigen Parameter blieben konstant:

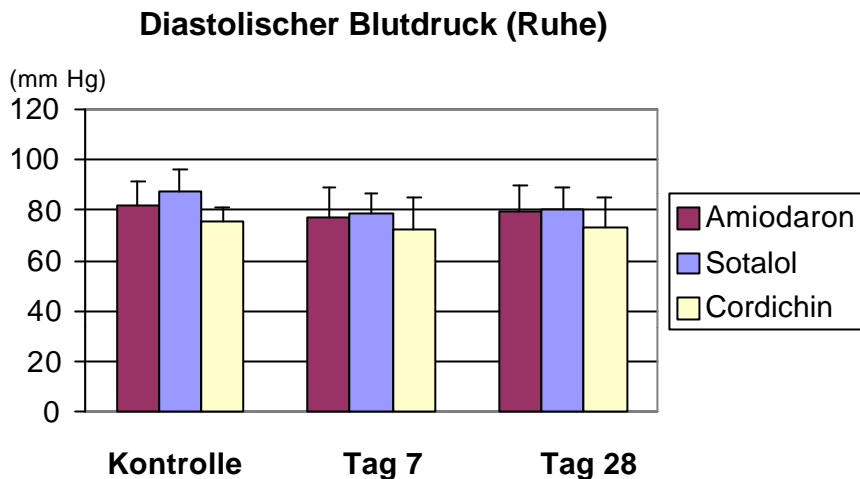


Abb.12 Verhalten des Diastolischen Blutdrucks vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) in Ruhe unter Amiodaron-, Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erläuterungen und Signifikanzen sind aus dem Text zu entnehmen.

Unter Amiodarontherapie blieb der diastolische Blutdruck konstant. Hier die Messwerte im Verlauf: 81,8±9,6 mmHg bei „Kontrolle“, 77,5±11,1 mmHg an „Tag 7“ ($p=0,124$), 79,6±10,4 mmHg an „Tag „28““ ($p=0,507$). Siehe Abb.12, Tab.17 und 19. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,346$).

Der diastolische Blutdruck blieb unter einer Therapie mit Amiodaron unbeeinflusst.

Unter Sotaloltherapie sank der diastolische Blutdruck **signifikant** von im Mittel 87,5±8,9 mmHg bei „Kontrolle“ auf 78,3±8,7 mmHg an „Tag 7“ ($p<0,001$). Im Verlauf blieb er konstant bei 80±8,9 mmHg ($p=0,003$). Siehe auch Abb.12, Tab.17 und 20. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,289$).

Somit kam es unter Sotalol zu einer **signifikanten** Abnahme des diastolischen Blutdrucks bereits nach einer Woche mit unverändertem Verlauf nach einem Monat.

Der diastolische Blutdruck blieb unter Cordichintherapie konstant: Bei „Kontrolle“ 76±5,2 mmHg, an „Tag7“ 72±12,8 mmHg ($p=0,321$) und an „Tag 28“ 72,8±12,5 mmHg ($p=0,508$). Siehe Abb.12, Tab.17 und 21.

Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=1,000$).

In der Beobachtungsperiode blieben die gemessenen Werte unter Cordichin gleich.

Nach einer Woche war ein **signifikanter** Blutdruckabfall nur unter Sotalol (-10±5 mmHg) zu beobachten. Unter Amiodaron (-4,5±9,3 mmHg) und Cordichin (-4,4±12,6

mmHg) blieben die Messwerte unverändert. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,369$).

Auch nach vier Wochen zeigte sich gegenüber „Kontrolle“ ein **signifikanter** Blutdruckabfall unter Sotalol um $7,5 \pm 4,6$ mmHg. Keinen Einfluß üben Cordichin ($-2,8 \pm 12$ mmHg) und Amiodaron ($-2,3 \pm 11,5$ mmHg) aus. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten zeigten keine Signifikanzen ($p=0,513$).

Im Zeitraum „Tag 7“ bis „Tag 28“ blieben die gemessenen Parameter konstant (Amiodaron $-3 \pm 10,6$ mmHg, Sotalol $-2,1 \pm 4,9$ mmHg und Cordichin $0 \pm 11,7$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren auch hier nicht signifikant ($p=0,808$).

5.1.3.2 Verhalten des diastolischen Blutdruckes unter Belastung

Eine signifikante Abnahme des diastolischen Blutdrucks zeigte sich nach einer Woche unter Amiodaron und Sotalol, wobei unter Sotalol im Verlauf wieder Ausgangswerte erreicht wurden:

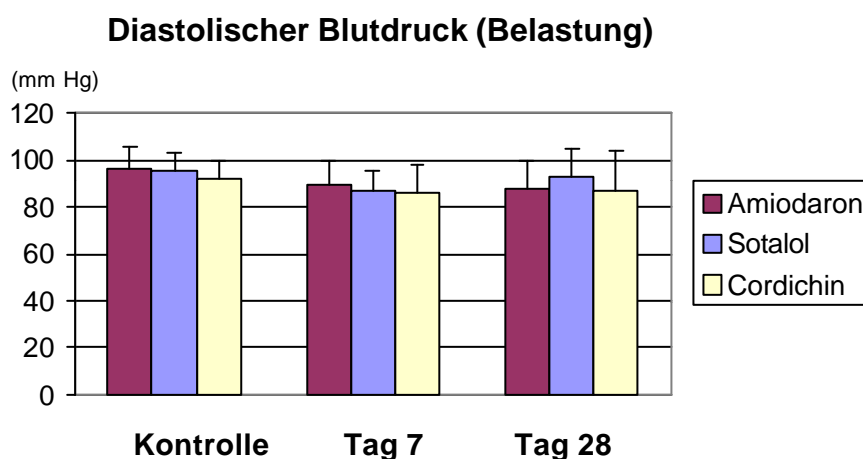


Abb.13 Verhalten des Diastolischen Blutdrucks vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) unter Belastung und Amiodaron-, Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erklärung und Signifikanzen siehe Text.

Unter vergleichbaren Belastungsbedingungen auf gleicher Belastungsstufe des Fahrradergometers sank der diastolische Blutdruck unter Amiodarontherapie **signifikant** von im Mittel $96\pm 9,4$ mmHg bei „Kontrolle“ auf $89,4\pm 10,3$ mmHg an „Tag 7“ ($p=0,033$) mit gleich bleibendem Ergebnis mit $87,7\pm 11,7$ mmHg nach vier Wochen ($p=0,057$). Siehe Abb.13, Tab.18 und 22. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,874$).

Somit zeigte Amiodaron einen **signifikanten** Einfluß schon nach einer Woche, der auch nach einem Monat noch zu beobachten war.

Auch unter Sotaloltherapie nahm der diastolische Blutdruck **signifikant** von im Mittel $95\pm 8,5$ mmHg bei „Kontrolle“ auf $86,7\pm 8,9$ an „Tag 7“ ab ($p=0,015$). Nach vier Wochen wurden mit $92,5\pm 12$ mmHg wieder Ausgangswerte erreicht ($p=0,336$). Siehe Abb.13, Tab 18 und 23.

Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,202$).

Auch hier zeigte Sotalol einen **signifikanten** Blutdruckabfall an „Tag 7“. Nach vier Wochen wurden wieder Ausgangswerte erreicht.

Der diastolische Blutdruck blieb unter Cordichintherapie unverändert. Hier die gemessenen Werte im Verlauf: $92\pm 7,9$ mmHg bei „Kontrolle“, $86,1\pm 11,9$ mmHg an „Tag 7“ ($p=0,056$) und $87,2\pm 17,2$ mmHg an „Tag 28“ ($p=0,491$). Siehe Abb.13, Tab.18 und 24.

Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,685$).

Unter Cordichin blieben die Messwerte unverändert.

Bis „Tag 7“ kam es nur unter Sotalol ($-10\pm 9,7$ mmHg) und Amiodaron ($-6,1\pm 7,8$ mmHg) zu einer **signifikanten** Drucksenkung. Cordichin ($-6,1\pm 8,2$ mmHg) übte keinen Einfluß aus. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,550$).

Der diastolische Blutdruck blieb an „Tag 28“ konstant (Amiodaron $-8,5\pm 12,5$ mmHg, Cordichin $-3,9\pm 16,2$ mmHg und Sotalol $+3,8\pm 10,3$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,681$).

Auch zwischen „Tag 7“ und „Tag 28“ blieben die Messwerte unverändert (Amiodaron $-1,1 \pm 14,3$ mmHg, Cordichin $+1,3 \pm 8,3$ mmHg und Sotalol $+7,1 \pm 13,2$ mmHg. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,340$).

5.1.4 Rechtsatrialer Mitteldruck

5.1.4.1 Verhalten des Rechtsatrialen Mitteldrucks in Ruhe

Eine signifikante Abnahme des Rechtsatrialen Mitteldrucks war unter Cordichin-Therapie nach vier Wochen zu verzeichnen. Die übrigen Substanzen führten zu keinen signifikanten Veränderungen:

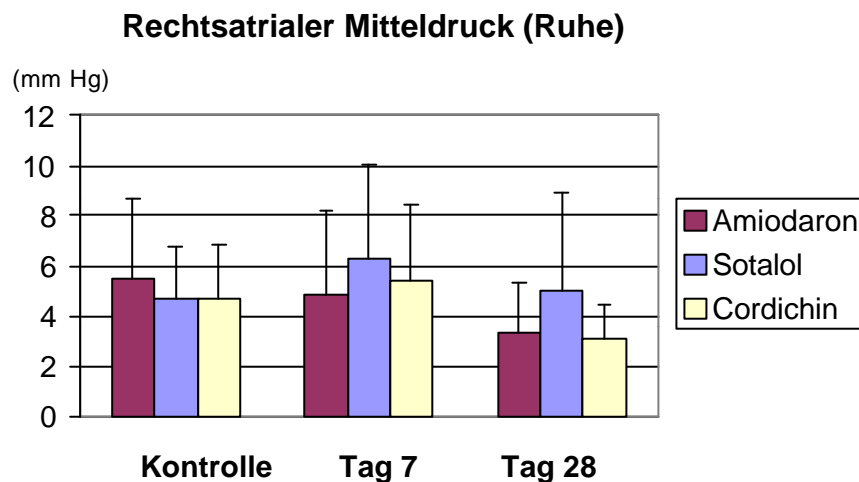


Abb.14 Verhalten des rechtsatrialen Mitteldrucks vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) in Ruhe unter Amiodaron-, Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Signifikanzen und Erläuterungen sind dem Text zu entnehmen.

Amiodaron übte auf den Rechtsatrialen Mitteldruck keinen Einfluß aus. Die gemessenen Werte stellen sich wie folgt dar: $5,5 \pm 3,2$ mmHg bei „Kontrolle“, $4,8 \pm 3,4$ mmHg an „Tag 7“: ($p=0,474$) und $3,3 \pm 2,06$ mmHg „Tag 28“ ($p=0,075$). Siehe Abb.14, Tab.59 und 61. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,152$).

Auch unter Sotaloltherapie blieb der Rechtsatriale Mitteldruck unverändert mit $4,7 \pm 2,1$ mmHg an „Kontrolle“, $6,3 \pm 3,8$ mmHg nach einer Woche ($p=0,245$) und mit $5 \pm 3,9$ mmHg nach vier Wochen ($p=0,756$). Siehe auch Abb.14, Tab. 59 und 62. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,276$).

Lediglich unter Cordichin kam es nach vier Wochen zu einer **signifikanten** Abfall des Rechtsatrialen Mitteldrucks. Nachfolgend die erhobenen Messwerte im Verlauf: $4,7 \pm 2,1$ mmHg an „Kontrolle“, $5,4 \pm 3$ mmHg an „Tag 7“ ($p=0,535$) und $3,1 \pm 1,4$ mmHg an „Tag 28“ ($p=0,022$). Siehe Abb.14, Tab.59 und 63. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,073$).

Eine **signifikante** Abnahme des Rechtsatrialen Mitteldrucks war unter Cordichin nach vier Wochen zu verzeichnen.

An „Tag 7“ zeigten sich unveränderte Messwerte (Cordichin $+0,8 \pm 3,6$ mmHg, Sotalol $+1,6 \pm 3,6$ mmHg, und Amiodaron $-1,1 \pm 4,9$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,355$).

Auch an „Tag 28“ wurden nicht-signifikante Messwerte erhoben (Cordichin $-2 \pm 2,1$ mmHg, Amiodaron $-2,2 \pm 3,8$ mmHg und Sotalol $+0,6 \pm 4,7$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,256$).

Im Zeitraum zwischen „Tag 7“ und „Tag 28“ änderte sich der Rechtsatriale Mitteldruck nicht: Amiodaron $-1,3 \pm 2,7$; Sotalol $-3,4 \pm 6$; Cordichin $-2,8 \pm 3,7$ mmHg. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,539$).

Auf den rechtsatrialen Mitteldruck bezogen kam es lediglich unter Cordichin zu einem **signifikanten** Druckabfall, jedoch erst nach vier Wochen. Die beiden anderen Substanzen übten keinen Einfluß aus.

5.1.4.2 Verhalten des Rechsatrialen Mitteldrucks unter Belastung

Unter Belastungsbedingungen konnte unter allen Substanzen keine signifikante Änderung des Rechsatrialen Mitteldrucks verzeichnet werden:

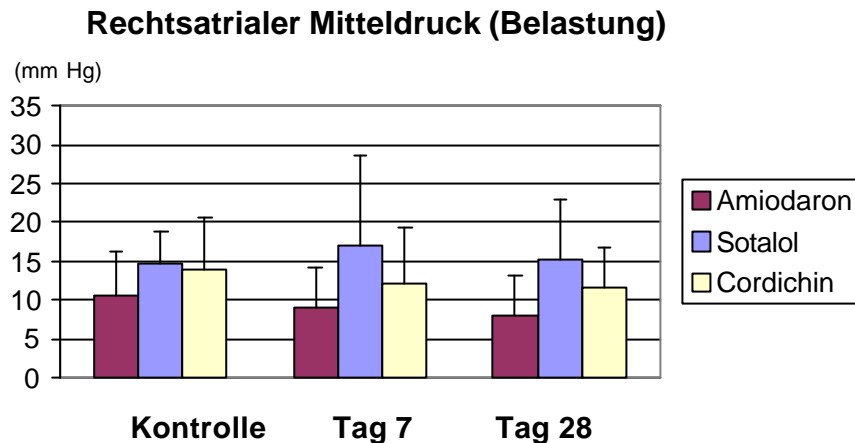


Abb.15 Verhalten des rechsatrialen Mitteldrucks vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) unter Belastung und Amiodaron-, Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erklärung und Signifikanzen siehe Text.

Unter vergleichbaren Belastungsbedingungen auf gleicher Wattstufe des Fahrradergometers blieb der Rechsatriale Mitteldruck unter Amiodarontherapie konstant. Nachfolgend die Meßwerte im Verlauf: 10,7±5,5 mmHg bei „Kontrolle“, 9,1±5,2 mmHg an „Tag 7“ ($p=0,321$) und 8±5,3 mmHg an „Tag 28“ ($p=0,284$). Siehe Abb.15, Tab.60 und 64. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,856$).

Unter Belastungsbedingungen kam es unter Amiodaron zu keiner Veränderung.

Auch unter Sotaloltherapie kam es zu keiner Veränderung: 14,6±4,3 mmHg bei „Kontrolle“, 7,1±11,5 mmHg an „Tag 7“ ($p=0,440$) und 15,1±7,8 mmHg an „Tag 28“ ($p=0,677$). Siehe auch Abb.15, Tab.60 und 65. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 ist nicht signifikant ($p=0,302$).

Der Rechsatriale Mitteldruck blieb unter Sotaloltherapie unverändert.

Eine Therapie mit Cordichin zeigte konstante Werte: $13,8 \pm 6,8$ mmHg bei „Kontrolle“, $12,1 \pm 7,3$ mmHg an „Tag 7“ ($p=0,694$) und $11,7 \pm 5,2$ mmHg an „Tag 28“ ($p=0,160$). Siehe Abb.15, Tab. 60 und 66. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,352$).

Unter Cordichintherapie war keine signifikante Änderung des Rechtsatrialen Mitteldrucks zu beobachten.

Bis „Tag 7“ blieben die Druckverhältnisse unverändert (Sotalol $+3,3 \pm 11,2$ mmHg, Cordichin $-1,3 \pm 8,6$ und Amiodaron $-2,5 \pm 7,5$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,405$).

Alle Substanzen führten bis „Tag 28“ zu keiner Änderung des Rechtsatrialen Mitteldrucks (Cordichin $-3,4 \pm 6,7$ mmHg, Amiodaron $-2,6 \pm 7,5$ mmHg und Sotalol $-1,1 \pm 6,9$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,813$).

Auch im Beobachtungszeitraum „Tag 7“ bis „Tag 28“ zeigten sich konstante Meßwerte (Amiodaron $-0,3 \pm 5$ mmHg, Sotalol $-7 \pm 13,2$ mmHg, Cordichin $-2,8 \pm 7,1$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,335$).

5.1.5 Pulmonalarterieller Mitteldruck

5.1.5.1 *Verhalten des Pulmonalarteriellen Mitteldrucks in Ruhe*

Eine signifikante Abnahme des Pulmonalarteriellen Mitteldrucks konnte nach vier Wochen unter Cordichintherapie beobachtet werden:

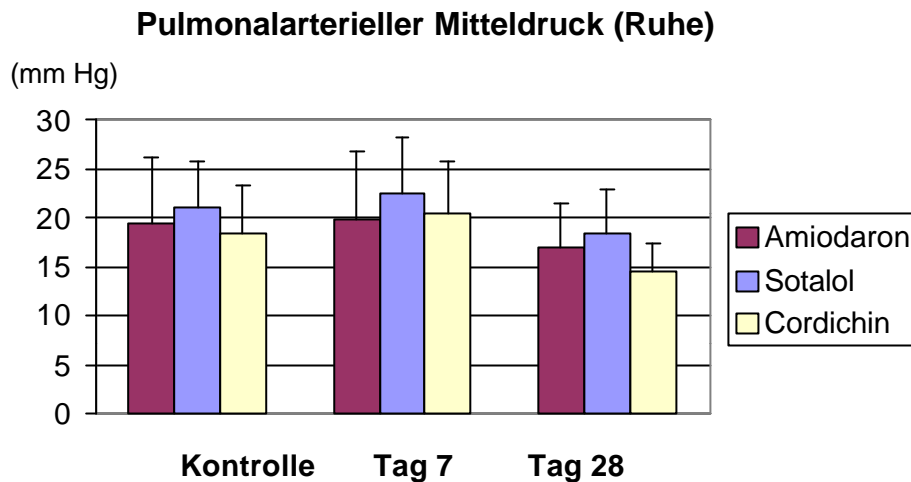


Abb.16 Verhalten des Pulmonalarteriellen Mitteldrucks vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) in Ruhe und unter Amiodaron-, Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erläuterungen und Signifikanzen sind dem Text zu entnehmen.

Der Pulmonalarterielle Mitteldruck blieb unter Amiodarontherapie konstant: 19,4±6,8 mmHg bei „Kontrolle“, 19,9±7 mmHg an „Tag 7“ ($p=0,950$) und 16,9±4,7 mmHg an „Tag 28“ ($p=0,121$). Siehe Abb.16, Tab.43 und 45. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,197$).

Unter Sotaloltherapie kam es zu keiner Änderung des Pulmonalarteriellen Mitteldrucks: 21±4,9 mmHg bei „Kontrolle“, 22,4±5,7 mmHg an „Tag 7“ ($p=0,288$) und 18,1±4,5 mmHg an „Tag 28“ ($p=0,232$). Siehe auch Abb.16, Tab.43 und 46. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,050$).

Unter Cordichintherapie nahm der Pulmonalarterielle Mitteldruck nach vier Wochen **signifikant** ab. Nachfolgend die gewonnenen Messwerte im Verlauf: 18,4±5 mmHg bei „Kontrolle“, 20,4±5,3 mmHg an „Tag 7“ ($p=0,502$) und 14,4±3,1 mmHg an „Tag 28“ ($p=0,005$). Siehe Abb.16, Tab.43 und 47. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war **signifikant** ($p=0,019$).

Unter Cordichin-Therapie fiel der Pulmonalarterielle Mitteldruck nach vier Wochen **signifikant** ab.

Bis „Tag 7“ blieb der Pulmonalarterielle Mitteldruck unverändert (Cordichin $+1,2 \pm 5,1$ mmHg, Sotalol $+1,9 \pm 4,3$ mmHg und Amiodaron $-0,2 \pm 9,4$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,793$).

Auch nach vier Wochen konnten konstante Meßwerte erhoben werden (Cordichin $-4,7 \pm 3,6$ mmHg, Sotalol $-4,3 \pm 8,5$ mmHg und Amiodaron $-3,2 \pm 6,2$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,858$).

Auch im Zeitraum „Tag 7“ bis „Tag 28“ war eine nicht-signifikante Abnahme des pulmonalarteriellen Mitteldruckes zu beobachten (Sotalol $-7 \pm 6,7$ mmHg, Cordichin -6 ± 6 mmHg und Amiodaron $-1,7 \pm 3,9$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten blieben ohne Signifikanz ($p=0,107$).

5.1.5.2 Verhalten des Pulmonalarteriellen Mitteldrucks unter Belastung

Auf den Pulmonalarteriellen Mitteldruck bezogen zeigte Cordichin nach vier Wochen einen signifikanten Druckabfall. Unter Amiodaron fiel ein nicht-signifikantes Absinken nach einer Woche auf:

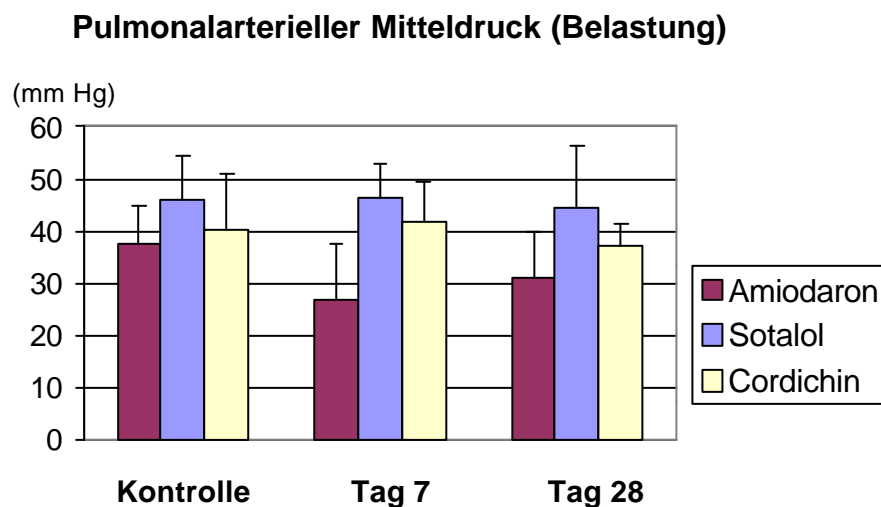


Abb.17 Verhalten des pulmonalarteriellen Mitteldrucks vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) unter Belastung und Amiodaron-, Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Signifikanzen und Erklärung siehe Text.

Unter Belastungsbedingungen kam es unter Amiodaron zu einer Abnahme des Pulmonalarteriellen Mitteldrucks von im Mittel $37,7 \pm 7,2$ mmHg bei „Kontrolle“ auf $26,8 \pm 10,9$ mmHg nach einer Woche ($p=0,051$) mit gleich bleibenden Werten ($31,3 \pm 8,7$ mmHg) nach vier Wochen ($p=0,054$). Siehe Abb.17, Tab.44 und 48.

Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,161$).

Unter Sotaloltherapie blieb der Pulmonalarterielle Mitteldruck unverändert. Nachfolgend die Messwerte im Verlauf: Bei „Kontrolle“ $45,9 \pm 8,5$ mmHg, an „Tag 7“ $46,4 \pm 6,5$ mmHg ($p=0,681$), an „Tag 28“ $44,6 \pm 11,7$ mmHg ($p=0,387$). Siehe auch Abb.17, Tab.44 und 49.

Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,502$).

Es zeigte sich jedoch eine **signifikante** Abnahme des Pulmonalarteriellen Mitteldrucks unter Cordichin nach vier Wochen: Bei „Kontrolle“ $40,4 \pm 10,6$ mmHg, an „Tag 7“ $41,8 \pm 7,7$ mmHg ($p=0,745$) und an „Tag 28“ $37,2 \pm 4,2$ mmHg ($p=0,126$). Siehe Abb.17, Tab.44 und 50.

Die Differenz zwischen Tag 7 und Tag 28 war **signifikant** ($p=0,029$).

Nach einer Woche war eine nicht-signifikante Abnahme des Pulmonalarteriellen Mitteldrucks unter Amiodaron zu beobachten ($-7,6 \pm 10,7$ mmHg), unveränderte Werte zeigten Cordichin ($+1,1 \pm 9,9$ mmHg) und Sotalol ($+1 \pm 7$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,084$).

Unter allen Substanzen nahm der Pulmonalarterielle Mitteldruck nach vier Wochen ohne Signifikanz ab (Cordichin $-4,3 \pm 7,6$ mmHg, Sotalol $-3,3 \pm 9,3$ mmHg, Amiodaron $-6,8 \pm 9,7$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,704$).

Auch im Zeitraum „Tag 7“ bis „Tag 28“ blieben die Messwerte unverändert (Amiodaron $+4,5 \pm 10,4$ mmHg, Sotalol $-4 \pm 13,6$ mmHg und Cordichin $-5,8 \pm 5,9$

mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,075$).

5.1.6 Pulmonalkapillärer Mitteldruck

5.1.6.1 Verhalten des Pulmonalkapillären Mitteldrucks in Ruhe

Auf den Pulmonalkapillären Mitteldruck bezogen zeigten die einzelnen Substanzen im Verlauf keine signifikanten Veränderungen:

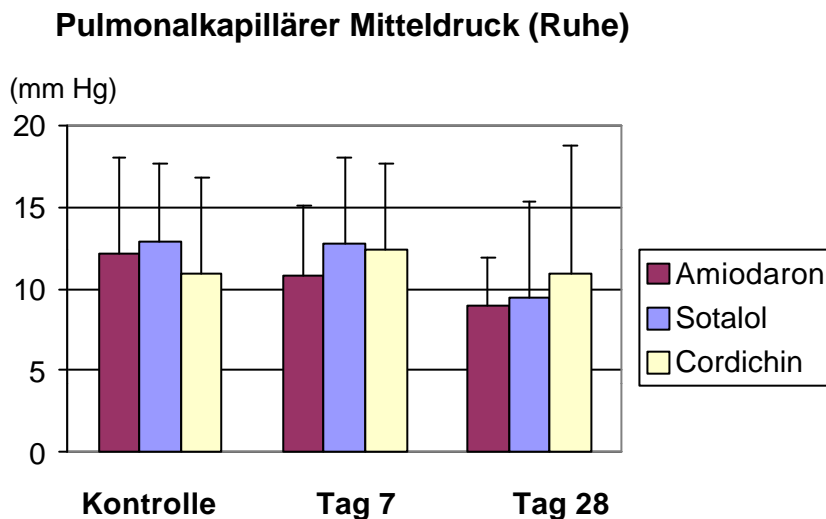


Abb.18 Verhalten des Pulmonalkapillären Mitteldrucks vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) in Ruhe unter Amiodaron-, Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erläuterungen und Signifikanzen sind dem Text zu entnehmen.

Der Pulmonalkapilläre Mitteldruck änderte sich unter Amiodarontherapie nicht. Nachfolgend die gemessenen Druckwerte: Bei „Kontrolle“ $12,2 \pm 5,9$ mmHg, an „Tag 7“ $10,8 \pm 4,2$ mmHg ($p=0,447$) und an „Tag 28“ $9,4 \pm 2,9$ mmHg ($p=0,092$). Siehe Abb.18, Tab.51 und 53. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,115$),

Auch unter Sotalol blieb der Pulmonalkapilläre Mitteldruck unverändert: $12,8 \pm 4,9$ mmHg bei „Kontrolle“, $12,8 \pm 5,2$ mmHg an „Tag 7“ ($p=1,00$) und $9,4 \pm 5,8$ mmHg an „Tag 28“ ($p=0,210$). Siehe auch Abb.18, Tab. 51 und 54. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,240$).

Eine Therapie mit Cordichin führte zu keinen Veränderungen: $10,9 \pm 5,9$ mmHg bei „Kontrolle“, $12,4 \pm 5,2$ mmHg nach einer Woche ($p=0,549$) und $10,9 \pm 7,9$ mmHg nach vier Wochen ($p=0,949$). Siehe Abb.18, Tab. 51 und 55. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,687$).

Unter keinem der jeweiligen Präparate kam es bis „Tag 7“ zu signifikanten Veränderungen (Cordichin $+1 \pm 4,8$ mmHg, Sotalol $+0 \pm 3,2$ mmHg und Amiodaron $-1,6 \pm 6,9$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,549$).

Auch an „Tag 28“ konnten unter allen Substanzen gleich bleibende Werte gemessen werden (Sotalol $-4,9 \pm 9,2$ mmHg, Amiodaron $-3,2 \pm 6$ mmHg, Cordichin $-0,22 \pm 10$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,523$).

Auch im Zeitraum „Tag 7“ bis „Tag 28“ änderte sich der pulmonalkapilläre Mitteldruck nicht (Amiodaron $-1,7 \pm 3,3$ mmHg, Sotalol $-4,5 \pm 8,3$ mmHg und Cordichin $-1,8 \pm 11,8$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,767$).

5.1.6.2 Verhalten des Pulmonalkapillären Mitteldrucks unter Belastung

Eine signifikante Abnahme des pulmonalkapillären Mitteldrucks zeigte sich unter Amiodaron nach einer Woche, sowie unter Cordichin nach vier Wochen. Sotalol übte keinen Einfluß aus:

Pulmonalkapillärer Mitteldruck (Belastung)

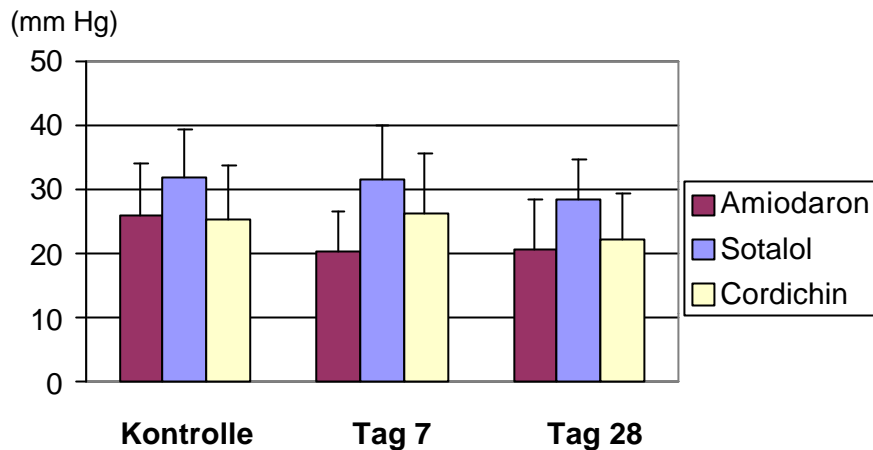


Abb.19 Verhalten des pulmonalkapillären Mitteldrucks vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) unter Belastung und Amiodaron-, Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Signifikanzen und Erläuterungen siehe Text.

Unter vergleichbaren Belastungsbedingungen auf gleicher Wattstufe des Fahrradergometers sank der Pulmonalkapilläre Mitteldruck unter Amiodarontherapie **signifikant** von im Mittel 25,8±8,2 mmHg bei „Kontrolle“ auf 20,3±6,2 mmHg nach einer Woche ($p=0,025$) und blieb nach vier Wochen mit 20,8±7,8 mmHg unverändert ($p=0,109$). Siehe Abb.19, Tab.52 und 56.

Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=1,000$).

Unter Sotaloltherapie kam es zu keiner Veränderung. Hier die Messwerte im zeitlichen Verlauf: 31,7±7,7 mmHg bei „Kontrolle“, 31,5±8,3 mmHg an „Tag 7“ ($p=0,878$) und 28,4±6,2 mmHg an „Tag 28“ ($p=0,05$). Siehe auch Abb.19, Tab.52 und 57. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,419$).

Unter Cordichintherapie kam es nach vier Wochen zu einer **signifikanten** Abnahme des Pulmonalkapillären Mitteldrucks: 25,2±8,4 mmHg bei „Kontrolle“, 26,2±9,3 mmHg an „Tag 7“ ($p=0,698$) und 22±7,4 mmHg an „Tag 28“ ($p=0,091$). Siehe Abb.19, Tab.52 und 58. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war **signifikant** ($p=0,025$).

An „Tag 7“ war unter Belastungsbedingungen ein nicht-signifikanter Druckabfall unter Amiodarontherapie zu erkennen ($-7,4 \pm 8,7$ mmHg). Die beiden übrigen Substanzen übten keinen Einfluß auf den Pulmonalkapillären Mitteldruck aus (Cordichin $+1,3 \pm 10$ mmHg und Sotalol $-0,4 \pm 6,7$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,084$).

An „Tag 28“ zeigten sich bei allen Substanzen unveränderte Meßwerte (Cordichin: $-4 \pm 6,2$ mmHg, Sotalol $-5,4 \pm 5,7$ mmHg, Amiodaron: $-5,7 \pm 10,8$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,892$).

Zwischen „Tag 7“ und „Tag 28“ war eine **signifikante** Abnahme des Pulmonalkapillären Mitteldrucks unter Cordichintherapie um $6,3 \pm 11,8$ mmHg zu beobachten. Unveränderte Werte für Sotalol ($-4,2 \pm 11,6$ mmHg) und Amiodaron ($+0 \pm 7,5$ mmHg). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,288$).

5.1.7 Herz-Zeit-Volumen

5.1.7.1 *Verhalten des Herz-Zeit-Volumens unter Ruhebedingungen*

Amiodaron führte zu einer signifikanten Zunahme des Herz-Zeit-Volumens nach vier Wochen. Unter den übrigen Substanzen wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet:

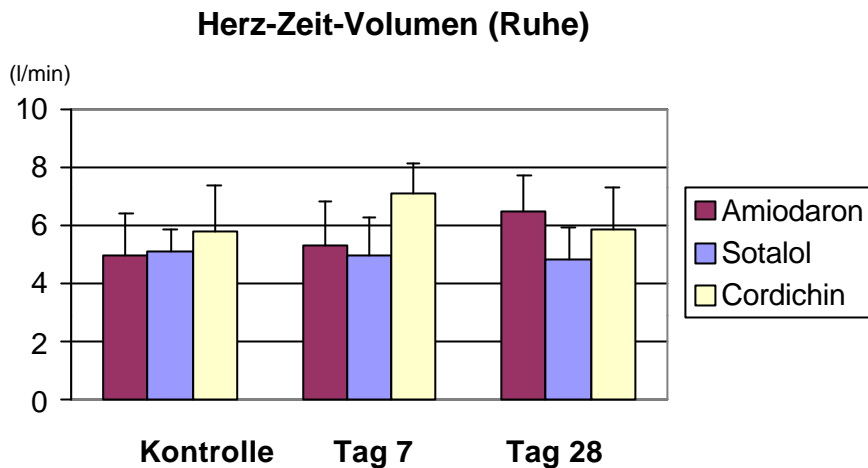


Abb.20 Verhalten des Herz-Zeit-Volumens vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) in Ruhe unter Amiodaron-, Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erläuterungen und Signifikanzen sind dem Text zu entnehmen.

Das Herz-Zeit-Volumen nahm nach vier Wochen unter Amiodaron **signifikant** zu. Nachfolgend die erhobenen Messwerte: $5,1 \pm 1,4$ l/min bei „Kontrolle“, $5,3 \pm 1,6$ l/min an „Tag 7“ ($p=0,415$), $6,5 \pm 1,2$ l/min an „Tag 28“ ($p=0,004$). Siehe Abb.20, Tab.25 und 29. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 ist **signifikant** ($p=0,035$).

Unter Sotaloltherapie blieb das Herz-Zeit-Volumen unverändert mit $5,1 \pm 0,7$ l/min bei „Kontrolle“, $5,1 \pm 1,3$ l/min nach einer Woche ($p=0,689$) und $4,9 \pm 1,1$ l/min nach vier Wochen ($p=0,356$). Siehe auch Abb.20, Tab.25 und 30.

Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,799$).

Auch unter Cordichin blieb das Herz-Zeit-Volumen konstant mit $5,8 \pm 1,6$ l/min bei „Kontrolle“, $7,1 \pm 1,1$ l/min an „Tag 7“ ($p=0,091$) und $5,9 \pm 1,5$ l/min an „Tag 28“ ($p=1,000$). Siehe Abb.20, Tab.25 und 31.

Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,082$).

An „Tag 7“ kam es zu einer geringen Zunahme des Herz-Zeit-Volumens, jedoch ohne Signifikanz (Cordichin $+1,2 \pm 1,9$ l/min, Sotalol $+0,1 \pm 0,9$ l/min, Amiodaron $+0,3 \pm 1,3$ l/min). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,299$).

Im Vergleich der einzelnen Substanzen zeigte Amiodaron an „Tag 28“ eine **signifikante** Zunahme des Herz-Zeit-Volumens um $1,5 \pm 1,4$ l/min. Keine Änderungen zeigten Cordichin ($+0 \pm 0,7$ l/min) und Sotalol ($+0,3 \pm 0,8$ l/min). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren **signifikant** ($p=0,003$).

Auch im Zeitraum „Tag 7“ bis „Tag 28“ nahm das Herz-Zeit-Volumen unter Amiodarontherapie **signifikant** um $1,2 \pm 1,6$ l/min zu (Sotalol $-0,2 \pm 1,6$ l/min, Cordichin $-0,8 \pm 1,2$ l/min). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren **signifikant** ($p=0,023$).

5.1.7.2 Verhalten des Herz-Zeit-Volumens unter Belastungsbedingungen

Unter Amiodaron und Cordichin kam es nach vier Wochen zu einer signifikanten Steigerung des Herz-Zeit-Volumens:

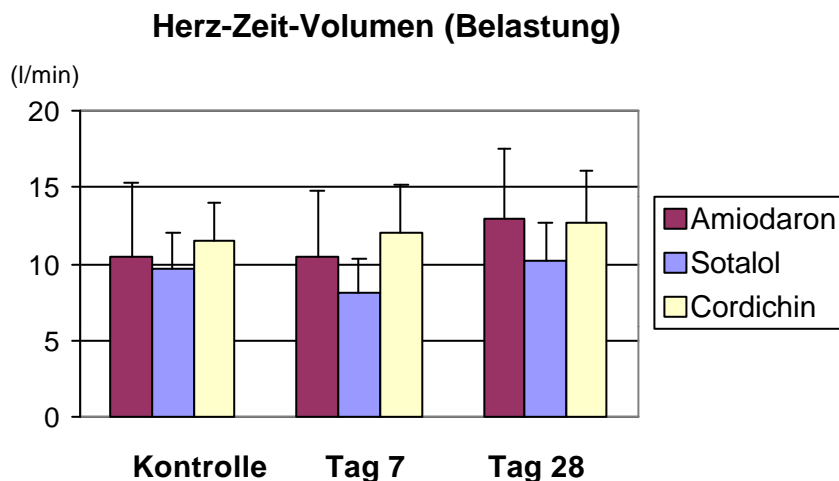


Abb.21 Verhalten des Herz-Zeit-Volumens vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) unter Belastung und Amiodaron-, Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Signifikanzen und Erklärung siehe Text.

Auch hier führte eine Therapie mit Amiodaron nach vier Wochen unter vergleichbaren Belastungsbedingungen auf gleicher Belastungsstufe des

Fahrradergometers zu einer **signifikanten** Steigerung des Herz-Zeit-Volumens an „Tag 28“: Nachfolgend die erhobenen Messwerte im zeitlichen Verlauf: $10,5 \pm 4,9$ l/min bei „Kontrolle“, $10,5 \pm 4,3$ l/min an „Tag 7“ ($p=0,598$) und $13 \pm 4,6$ l/min an „Tag 28“ ($p=0,022$). Siehe Abb.21, Tab.26 und 32. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,118$).

Unter Sotalol konnte eine **signifikante** Zunahme des Herz-Minuten-Volumens von $8,1 \pm 2,3$ l/min an „Tag 7“ ($p=0,143$) auf $10,3 \pm 2,4$ l/min „Tag 28“ ($p=1,000$) beobachtet werden. Bei „Kontrolle“ lag das Herz-Minuten-Volumen bei $9,7 \pm 2,4$ l/min. Siehe Abb.21, Tab.26 und 33.

Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war **signifikant** ($p=0,011$).

Unter Cordichin zeigten sich zwischen „Kontrolle“ ($11,6 \pm 2,4$ l/min) und „Tag 7“ ($12 \pm 3,2$ l/min, $p=1,000$) keine signifikanten Änderungen. Jedoch stieg bis „Tag 28“ das Herz-Zeit-Volumen auf $12,8 \pm 3,3$ l/min ($p=0,009$) **signifikant** an. Siehe Abb.21, Tab.26 und 34. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,140$).

An „Tag 7“ war im Substanzvergleich keine Änderung des Herz-Zeit-Volumens zu beobachten (Sotalol $-0,9 \pm 1,3$ l/min, Cordichin $+0 \pm 3$ l/min und Amiodaron $+0,7 \pm 3,8$ l/min). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren ohne Signifikanz ($p=0,604$).

An „Tag 28“ zeigte sich eine **signifikante** Steigerung des Herz-Zeit-Volumens unter Amiodaron um $2,7 \pm 2,8$ l/min und Cordichin um $1,8 \pm 1,6$ l/min. Sotalol wies keine Änderung auf ($+0 \pm 2,3$ l/min). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,131$).

Im Zeitraum „Tag 7“ bis „Tag 28“ kam es lediglich unter Sotalol zu einer **signifikanten** Zunahme des Herz-Zeit-Volumens um 2 ± 1 l/min. Unter Amiodaron ($+3,1 \pm 4,3$ l/min) und Cordichin ($+0,6 \pm 1,1$ l/min) kam es zu einer nicht-signifikanten

Steigerung des Herz-Zeit-Volumens. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,252$).

5.1.8 Schlagvolumen

5.1.8.1 Verhalten des Schlagvolumens unter Ruhebedingungen

Auf das Schlagvolumen bezogen zeigten alle drei Substanzen schon bereits nach einer Woche eine signifikante Zunahme:

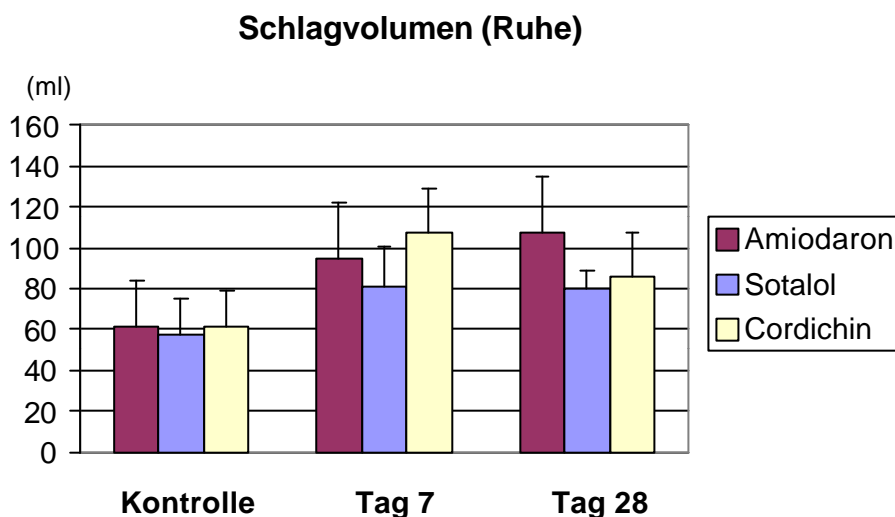


Abb.22 Verhalten des Schlagvolumens vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) in Ruhe unter Amiodaron-, Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erklärung und Signifikanzen sind dem Text zu entnehmen.

Eine **signifikante** Zunahme des Schlagvolumens zeigten nachfolgende Messwerte unter Amiodarontherapie bereits nach einer Woche: $61,4 \pm 22,3$ ml bei „Kontrolle“, $94,2 \pm 28,2$ ml an „Tag 7“ ($p=0,004$) und $107 \pm 27,3$ ml ($p=0,001$) an „Tag 28“. Siehe Abb.22, Tab.35 und 37.

Die Differenz zwischen Tag 7 und Tag 28 war nicht signifikant ($p=0,190$).

Unter Sotalol kam es auch zu einer **signifikanten** Zunahme des Schlagvolumens von $57,5 \pm 17,8$ ml bei „Kontrolle“ auf $80,7 \pm 21$ ml nach einer Woche ($p=0,018$) mit anhaltendem Ergebnis ($79,8 \pm 9,6$ ml) nach vier Wochen ($p=0,038$). Siehe auch

Abb.22, Tab.35 und 38. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,668$).

Auch unter Cordichintherapie zeigte sich eine **signifikante** Steigerungen bereits nach einer Woche: $61,5 \pm 17,8$ ml bei „Kontrolle“, $107,4 \pm 20,4$ ml an „Tag 7“ ($p=0,001$) und $86,3 \pm 21,2$ ml an „Tag 28“ ($p=0,001$). Siehe Abb.22, Tab.35 und 39.

Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war ohne Signifikanz ($p=0,217$).

An „Tag 7“ war eine **signifikante** Zunahme des Schlagvolumens unter allen Substanzen zu erkennen: Unter Cordichin um $45,6 \pm 28,7$ ml, Amiodaron um $32,4 \pm 28,5$ ml und Sotalol um $22,7 \pm 18,6$ ml. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,239$).

Auch an „Tag 28“ konnte eine **signifikante** Zunahme des Schlagvolumens beobachtet werden: Unter Amiodaron um $45,7 \pm 34,2$ ml, Cordichin um $23,6 \pm 14,7$ ml, Sotalol um $17,6 \pm 17,6$ ml). Auch hier waren die Differenzen zwischen den drei Mittelwerten nicht signifikant ($p=0,055$).

Im Zeitraum „Tag 7“ bis „Tag 28“ zeigten keine Änderungen des Schlagvolumens (Amiodaron $+13,6 \pm 32$ ml, Sotalol $-4,2 \pm 20,2$ ml und Cordichin $-13,2 \pm 27,5$). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,143$).

5.1.8.2 Verhalten des Schlagvolumens unter Belastungsbedingungen

Auf das Schlagvolumen bezogen zeigten Amiodaron, Sotalol und Cordichin signifikante Resultate nach einer wie auch nach vier Wochen, untereinander zeigten die Substanzen keine signifikanten Differenzen:

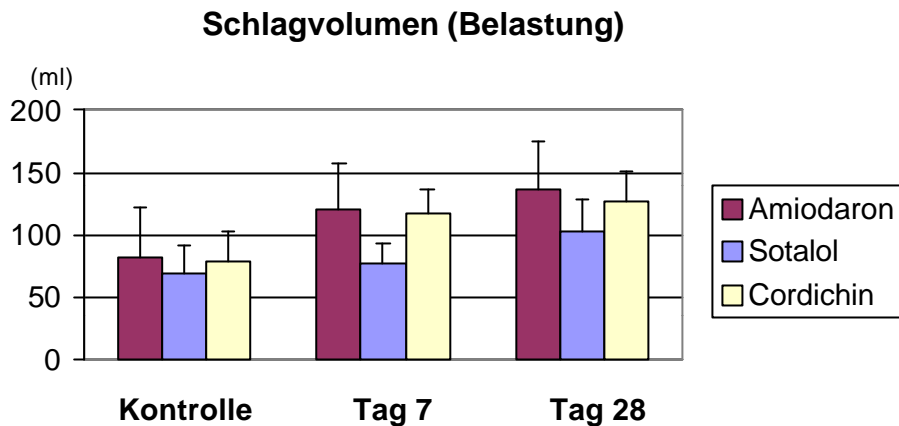


Abb.23 Verhalten des Schlagvolumens vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) unter Belastung und Amiodaron-, Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Signifikanzen und Erläuterungen siehe Beschreibung.

Unter vergleichbaren Belastungsbedingungen auf gleicher Wattstufe am Fahrradergometer nahm das Schlagvolumen unter Amiodarontherapie bereits nach einer Woche **signifikant** zu von 81,4±40 ml bei „Kontrolle“ auf 119,9±36,6 ml an „Tag 7“ ($p=0,022$) und auf 136,9±38 ml an „Tag 28“ ($p=0,002$). Siehe Abb.23, Tab.36 und 40. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,347$).

Eine Therapie mit Sotalol führte auch zu einer **signifikanten** Zunahme bereits nach einer Woche: 68,5±22 ml bei „Kontrolle“, 76,3±16,8 ml an „Tag 7“ ($p=0,041$), 101,7±26,3 ml an „Tag 28“ ($p=0,000$). Siehe auch Abb.23, Tab.36 und 41.

Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,218$).

Auch unter Cordichin nahm das Schlagvolumen bereits nach einer Woche **signifikant** zu: Es steigerte sich von 78,6±23,3 bei „Kontrolle“ auf 116,6±19 ml nach einer Woche ($p=0,006$) und auf 127±23,6 ml nach vier Wochen ($p=0,000$). Siehe Abb.23, Tab.36 und 42.

Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,158$).

An „Tag 7“ war eine **signifikante** Zunahme des Schlagvolumens unter allen drei Wirkstoffen zu verzeichnen: Unter Amiodaron um $39,2 \pm 44,9$ ml, Cordichin um $33,9 \pm 27$ ml und Sotalol um $15,8 \pm 14,2$ ml. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,408$).

Auch an „Tag 28“ war im Vergleich zu „Kontrolle“ eine **signifikante** Volumenzunahme zu beobachten: Unter Amiodaron um $51,2 \pm 39,7$ ml, Cordichin um $49,9 \pm 17,2$ ml und Sotalol um $29,9 \pm 6,6$ ml. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren ohne Signifikanz ($p=0,306$).

In der Therapiephase zwischen „Tag 7“ und „Tag 28“ konnte eine Zunahme des Schlagvolumens unter Sotalol um $11,6 \pm 15,4$, unter Cordichin um $10,8 \pm 19,3$ und unter Amiodaron um $9,3 \pm 29,7$ ml ohne Signifikanz beobachtet werden. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,981$).

5.1.9 Pulmonaler Gefäßwiderstand

5.1.9.1 Verhalten des Pulmonalen Gefäßwiderstandes unter Ruhebedingungen

Unter Amiodaron und Sotalol kam es nach vier Wochen zu einem deutlichen Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes. Bereits nach einer Woche zeigte sich dieser Effekt unter Therapie mit Cordichin:

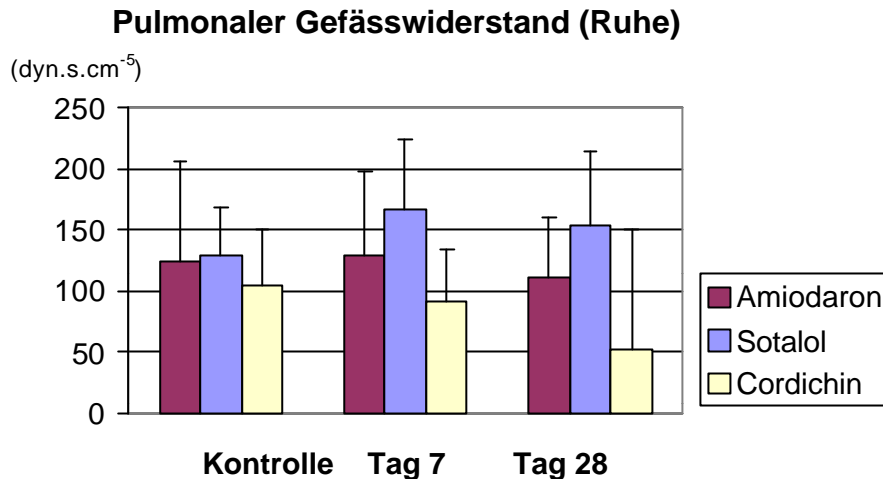


Abb.24 Verhalten des Pulmonalen Gefäßwiderstandes vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) in Ruhe unter Amiodaron-, Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erklärung und Signifikanzen siehe Text.

In Ruhe kam es an „Tag 28“ zu einer **signifikanten** Abnahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes unter Amiodarontherapie von $17,9 \pm 4,9$ dyn*s*cm⁻⁵ bei „Kontrolle“ und $16,5 \pm 4,7$ dyn*s*cm⁻⁵ an „Tag 7“ ($p=0,343$) auf $13,8 \pm 2,7$ dyn*s*cm⁻⁵ an „Tag 28“ ($p=0,008$). Siehe Abb.24, Tab.67 und 71. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,088$).

Auch unter Sotaloltherapie nahm der pulmonale Gefäßwiderstand **signifikant** von $18,6 \pm 3,9$ dyn*s*cm⁻⁵ bei „Kontrolle“ und $18,1 \pm 6,6$ dyn*s*cm⁻⁵ an „Tag 7“ ($p=0,343$) auf $19,6 \pm 6,2$ dyn*s*cm⁻⁵ an „Tag 28“ ($p=0,008$) ab. Siehe Abb.24, Tab.67 und 72. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,088$).

Der pulmonale Gefäßwiderstand nahm unter Cordichintherapie nach einer Woche **signifikant** ab und erreichte nach vier Wochen wieder den Ausgangswert: $14,6 \pm 3,9$ dyn*s*cm⁻⁵ bei „Kontrolle“, $11,2 \pm 2,9$ dyn*s*cm⁻⁵ an „Tag 7“ ($p=0,049$), „Tag 28“ $14,3 \pm 4,5$ dyn*s*cm⁻⁵ ($p=0,762$). Siehe auch Abb.24, Tab.67 und 73. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war ohne Signifikanz ($p=0,153$).

An „Tag 7“ war eine **signifikante** Abnahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes unter Cordichin um $3,6 \pm 4,7$ dyn*s*cm⁻⁵ ($p=0,049$) zu beobachten. Unter den übrigen

Substanzen blieben die Werte unverändert (Sotalol $-1,4 \pm 4,5 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$, Amiodaron $-1,6 \pm 5,4 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,600$).

An „Tag 28“ zeigten Amiodaron ($-4,2 \pm 4,5 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) und Sotalol ($+1,6 \pm 2,6 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) **signifikante** Änderungen des pulmonalen Gefäßwiderstandes. Cordichin übte keinen Einfluß auf diesen Parameter aus ($-0,3 \pm 3,1 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren **signifikant** ($p=0,008$).

Im Zeitraum „Tag 7“ bis „Tag 28“ zeigten sich keine signifikanten Änderungen des pulmonalen Gefäßwiderstandes (Amiodaron $-2,6 \pm 4,5 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$, Sotalol $+2,4 \pm 5,4 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$, Cordichin $+2,4 \pm 4,2 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,052$).

5.1.9.2 Verhalten des Pulmonalen Gefäßwiderstandes unter Belastung

Unter allen Substanzen war unter Belastung eine deutliche Abnahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes nach vier Wochen im Vergleich zum Ausgangswert zu erkennen:

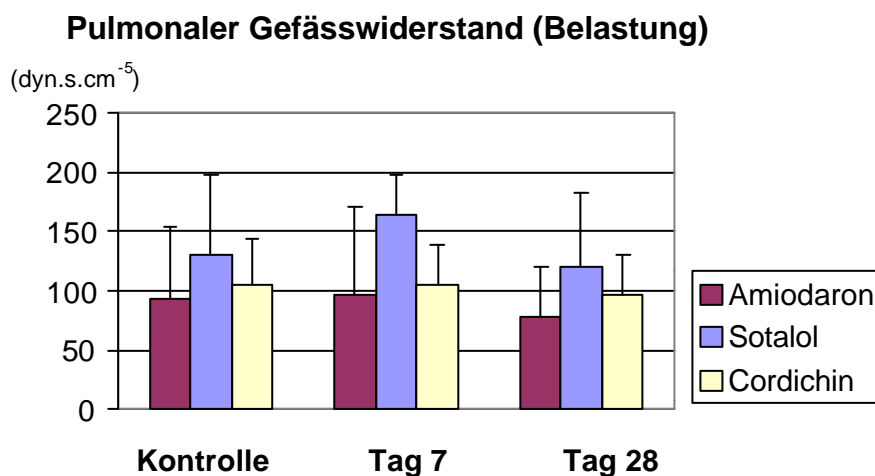


Abb.25 Verhalten des Pulmonalen Gefäßwiderstandes vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) unter Belastung und Amiodaron-, Sotalol oder Cordichin-Therapie. Erklärung und Signifikanzen sind dem Text zu entnehmen.

Unter vergleichbaren Belastungsbedingungen auf gleicher Wattstufe am Fahrradergometer sank der pulmonale Gefäßwiderstand unter Amiodarontherapie **signifikant** nach vier Wochen. Hier die erhobenen Parameter im zeitlichen Verlauf: $10,2 \pm 3,4 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ bei „Kontrolle“, $9,8 \pm 4,2 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ an „Tag 7“ ($p=0,495$) und $7,7 \pm 2,8 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ an „Tag 28“ ($p=0,045$). Siehe Abb.25, Tab.68 und 74. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,984$).

Auch unter Sotaloltherapie änderte sich der pulmonale Gefäßwiderstand nach vier Wochen **signifikant**. Die Messwerte im Verlauf: $10,5 \pm 3,2 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ bei „Kontrolle“, $10,7 \pm 3,2 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ an „Tag 7“ ($p=0,736$) und $9,5 \pm 2,9 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ an „Tag 28“ ($p=0,028$). Siehe auch Abb.25, Tab.68 und 75. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,105$).

Gleiches war unter Cordichintherapie zu erkennen: Der Pulmonale Gefäßwiderstand nahm an „Tag 28“ **signifikant** ab: $10,6 \pm 3,2 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ bei „Kontrolle“, $7,7 \pm 2,4 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ an „Tag 7“ ($p=0,736$) und $7,5 \pm 1,6 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ an „Tag 28“ ($p=0,028$). Siehe Abb.25, Tab.68 und 76. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,105$).

Bis „Tag 7“ war unter Belastungsbedingungen unter allen Substanzen nahezu keine Veränderung des pulmonalen Gefäßwiderstands zu beobachten. Dieser sank unter Cordichin um $0,7 \pm 1,2 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$, unter Sotalol um $0,6 \pm 1,2 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ und unter Amiodaron um $0,4 \pm 3,5 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,973$).

Auch nach vier Wochen blieb der pulmonale Gefäßwiderstand unverändert. Es kam unter Cordichin zu einer nicht-signifikanten Widerstandsabnahme um $1,3 \pm 1,7 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$, unter Sotalol um $0,45 \pm 1,4 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ und unter Amiodaron um $1,9 \pm 2,3 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,303$).

Im Zeitraum „Tag 7“ bis „Tag 28“ zeigen sich keine nennenswerten Veränderungen (Amiodaron $-1,6 \pm 2,7$, Sotalol $-0,9 \pm 1,6$ und Cordichin $-0,0 \pm 0,9$ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$). Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten sind nicht signifikant ($p=0,298$).

5.1.10 Peripherer Gefäßwiderstand

5.1.10.1 Verhalten des Peripheren Gefäßwiderstandes in Ruhe

Nach bereits einer Woche war kurzzeitig ein signifikanter Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes unter Cordichin zu erkennen. Unter Amiodaron nahm dieser nach vier Wochen deutlich ab. Unter Sotalol zeigen sich keine Veränderungen:

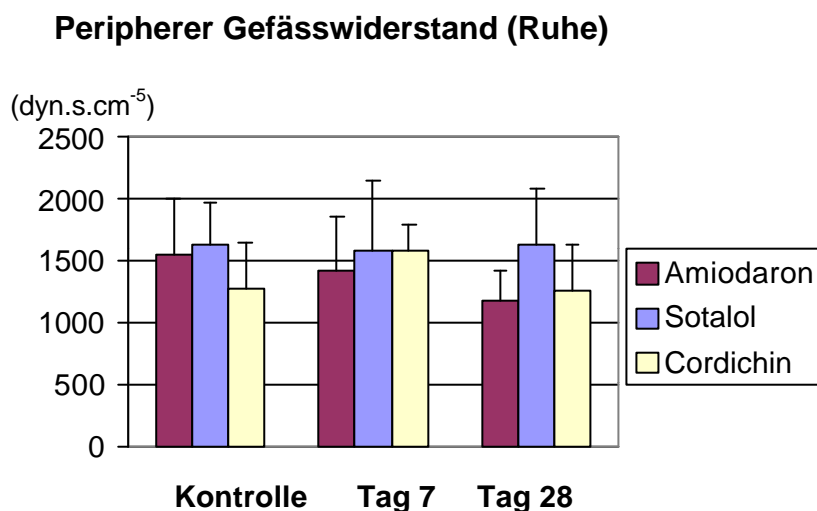


Abb.26 Verhalten des peripheren Gefäßwiderstandes vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) in Ruhe unter Amiodaron-, Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Signifikanzen und Erklärung siehe Text.

Unter Amiodarontherapie nahm der periphere Gefäßwiderstand nach vier Wochen **signifikant** von $1554,1 \pm 450,1$ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ bei „Kontrolle“, $1423,9 \pm 439$ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ an „Tag 7“ ($p=0,363$) auf $1175,0 \pm 234,8$ $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ an „Tag 28“ ($p=0,008$) ab. Siehe Abb.26, Tab.77 und 81. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,076$).

Der Periphere Gefäßwiderstand änderte sich unter Sotaloltherapie nicht: $1623,0 \pm 338,8 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ bei „Kontrolle“, $1577,3 \pm 572,5 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ an „Tag 7“: ($p=0,285$), $1630,2 \pm 458,8 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ „Tag 28“ ($p=0,674$). Siehe Abb.26, Tab.77 und 82. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,511$).

Unter Cordichintherapie nahm der periphere Gefäßwiderstand **signifikant** von $1278,6 \pm 359,4 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ bei „Kontrolle“ auf $1577,3 \pm 217,1 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ an „Tag 7“ ($p=0,048$) zu. „Tag 28“ war im Vergleich zum Ausgangswert mit $1252,6 \pm 374,3 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ unverändert ($p=0,962$). Siehe Abb.26, Tab.77 und 83. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,065$).

An „Tag 7“ kam es lediglich zu einer Zunahme Peripheren Gefäßwiderstandes unter Cordichin um $308 \pm 396,3 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$. Unter Sotalol ($-151,4 \pm 341,2 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) und unter Amiodaron ($-147,1 \pm 511,4 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) zeigten sich keine Veränderungen. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant ($p=0,675$).

An „Tag 28“ kam es nur unter Amiodaron zu einer Abnahme des Peripheren Gefäßwiderstandes ($-379,1 \pm 406,6 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$). Die Messwerte unter Cordichin ($-3,93 \pm 240,6 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) und Sotalol ($+31,6 \pm 187,6 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) blieben unverändert. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren **signifikant** ($p=0,012$).

Während der Beobachtungsphase zwischen „Tag 7“ und „Tag 28“ nahm der periphere Gefäßwiderstand unter Amiodaron ab ($-236,2 \pm 395,8 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$). Eine Zunahme war unter Sotalol ($+134,5 \pm 417,4$) und unter Cordichin ($+221 \pm 286,5 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) zu verzeichnen. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren **signifikant** ($p=0,033$).

5.1.10.2 Verhalten des Peripheren Gefäßwiderstandes unter Belastung

Nachfolgend die erhobenen Parameter für Peripherer Gefäßwiderstand. Signifikante Abnahme dessen war unter Amiodaron und Cordichin zu beobachten:

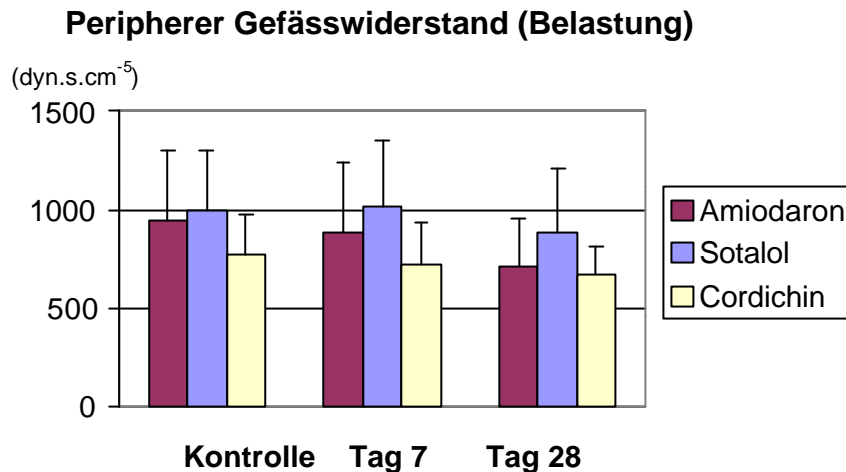


Abb.27 Verhalten des peripheren Gefäßwiderstandes vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) unter Belastung und Amiodaron-, Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erklärungen und Signifikanzen sind dem Text zu entnehmen.

Unter Amiodarontherapie sank der periphere Gefäßwiderstand von $940,6 \pm 356$ dyn*s*cm⁻⁵ bei „Kontrolle“ und 878 ± 359 dyn*s*cm⁻⁵ an „Tag 7“ ($p=0,405$) **signifikant** auf $708,2 \pm 248,6$ dyn*s*cm⁻⁵ an „Tag 28“ ($p=0,018$). Siehe Abb.27, Tab.78 und 84. Die Differenz zwischen Tag 7 und Tag 28 war nicht signifikant ($p=0,129$).

Unter Belastung blieb der periphere Gefäßwiderstand unter Sotaloltherapie unverändert: $996,3 \pm 307,9$ dyn*s*cm⁻⁵ bei „Kontrolle“, $1011,3 \pm 342,1$ dyn*s*cm⁻⁵ an „Tag 7“ ($p=0,131$) und $877,9 \pm 332,2$ dyn*s*cm⁻⁵ an „Tag 28“ ($p=0,331$). Siehe auch Abb.27, Tab.78 und 85. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant ($p=0,384$).

Unter Cordichintherapie fiel der periphere Gefäßwiderstand von $773,5 \pm 21,5$ dyn*s*cm⁻⁵ bei „Kontrolle“ und $719,1 \pm 211,3$ an „Tag 7“ ($p=0,477$) **signifikant** auf

670,7±142,2 dyn*s*cm⁻⁵ an „Tag 28“ (p=0,029). Siehe Abb.27, Tab.78 und 86. Die Differenz zwischen Tag 7 und 28 war nicht signifikant (p=0,766).

An „Tag 7“ verhielten sich die erhobenen Messwerte im Vergleich zu „Kontrolle“ konstant. Im Einzelnen war eine nichtsignifikante Abnahme unter Cordichin um 58,4±219,7 dyn*s*cm⁻⁵, unter Sotalol um 80,3±121,5 dyn*s*cm⁻⁵ und unter Amiodaron um 97,9±35,7 dyn*s*cm⁻⁵ zu erkennen. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant (p=0,952).

Im Vergleich der einzelnen Substanzen war an „Tag 28“ im Vergleich zum Kontrollwert eine nicht-signifikante Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes zu beobachten: Sotalol -64,2±160,8 dyn*s*cm⁻⁵, Cordichin -123,6±139,4 dyn*s*cm⁻⁵, Amiodaron -216,3±252,6 dyn*s*cm⁻⁵. Auch hier waren die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten nicht signifikant (p=0,282).

Auch im Zeitraum zwischen „Tag 7“ und „Tag 28“ konnten keine signifikanten Veränderungen der Parameter festgestellt werden: Amiodaron -129,9±245,5 dyn*s*cm⁻⁵, Sotalol -69,3±158,7 dyn*s*cm⁻⁵, Cordichin +14,1±120,1 dyn*s*cm⁻⁵. Die Differenzen zwischen diesen drei Mittelwerten waren nicht signifikant (p=0,496).

5.2 Ergebnisse der Technetium^{99m}-Radionuklid-Ventrikulographie

Die nachstehenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der Technetium^{99m}-Radionuklid-Ventrikulographie im Verlauf der klinischen Studie aus Gruppe 1 (Cordichin und Sotalol). In Gruppe 2 (Amiodaron-Gruppe) wurde keine Technetium^{99m}-Radionuklid-Ventrikulographie durchgeführt.

5.2.1 Ejektionsfraktion

In nachfolgenden Abbildungen sind die Meßwerte der Ejektionsfraktion sowohl unter Cordichin- wie auch unter Sotalol-Therapie unter Ruhe- wie auch unter Belastungsbedingungen dargestellt:

5.2.1.1 Verhalten der Ejektionsfraktion unter Ruhebedingungen

Sowohl in der Sotalol-Gruppe als auch in der Cordichin-Gruppe konnte, verglichen mit den Befunden vor Kardioversion, eine Zunahme der Ejektionsfraktion gemessen werden:

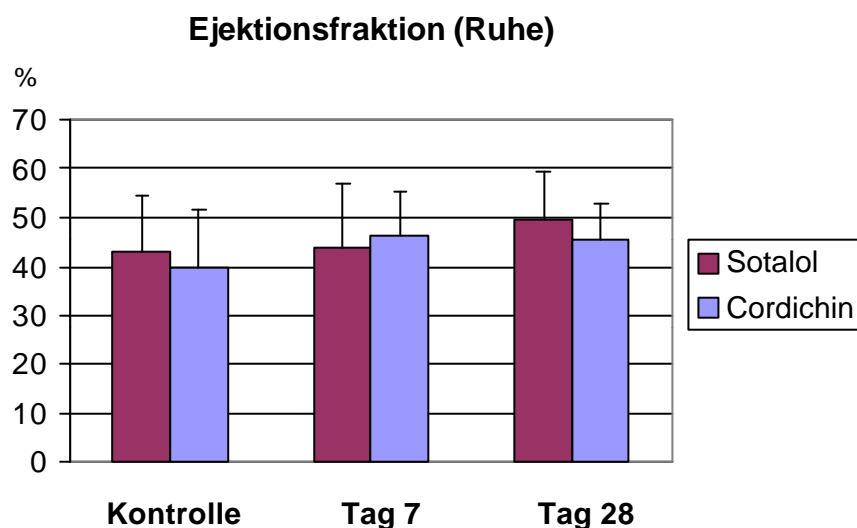


Abb.28 Verhalten der Ejektionsfraktion vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) in Ruhe und unter Sotalol- und Cordichin-Therapie. Signifikanzen und Erklärung s. Text.

Die Zunahme der Ejektionsfraktion stieg bereits nach einer Woche in der Cordichin-Gruppe **signifikant** im Vergleich zum Ausgangsbefund an: Von $39,7 \pm 12,0\%$ vor auf $46,3 \pm 9,1\%$ unmittelbar nach Kardioversion an „Tag 7“ und mit nahezu anhaltendem Ergebnis ($45,6 \pm 7,1\%$) an „Tag 28“. Siehe Abb.28.

In der Sotalol-Gruppe wurde nach Kardioversion an „Tag 7“, im Vergleich zum Vorbefund, zunächst keine wesentliche Änderung der Ejektionsfraktion gefunden. (S.

Abb.28) Zwar stieg auch hier die Ejektionsfraktion von $42,9 \pm 11,8\%$ auf $44,0 \pm 13\%$ geringfügig an, jedoch wurde der Unterschied im Vergleich zur Ausgangslage erst nach Abschluß der Nachbeobachtungszeit an „Tag 28“ statistisch **signifikant** ($p < 0,005$), als eine Ejektionsfraktion von $49,5 \pm 9,7\%$ gemessen wurde.

5.2.1.2 Verhalten der Ejektionsfraktion unter Belastungsbedingungen

In folgender Abbildung ist das Verhalten der Ejektionsfraktion unter Belastungsbedingungen dargestellt, hier zeigt sich eine nicht signifikante Abnahme nach vier Wochen:

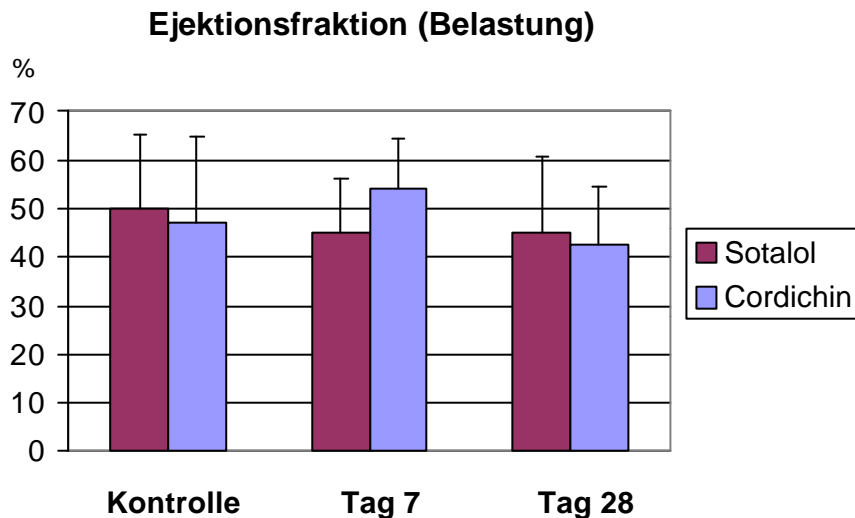


Abb.29 Verhalten der Ejektionsfraktion vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) unter Belastung und unter Sotalol- und Cordichin-Therapie. Erläuterungen und Signifikanzen s. Text.

Unter Belastung hingegen wurden in beiden Gruppen keine signifikanten Änderungen im Vergleich zum Ausgangsbefund vor Kardioversion gefunden. In beiden Gruppen jedoch sank die Ejektionsfraktion im Vergleich zum Ausgangsbefund um jeweils etwa 5% (siehe Abb.29).

5.2.2 Endsystolisches Ventrikelvolumen

Die folgenden Abbildungen zeigen die das Verhalten des Endsystolischen Ventrikelvolumens in Ruhe- und unter Belastungsbedingungen:

5.2.2.1 Verhalten des Endsystolischen Ventrikelvolumens in Ruhe

Unter Cordichin zeigt sich eine **signifikante** Zunahme des Endsystolischen Ventrikelvolumens nach vier Wochen. Unter Sotalol werden keine signifikanten Veränderungen gemessen:

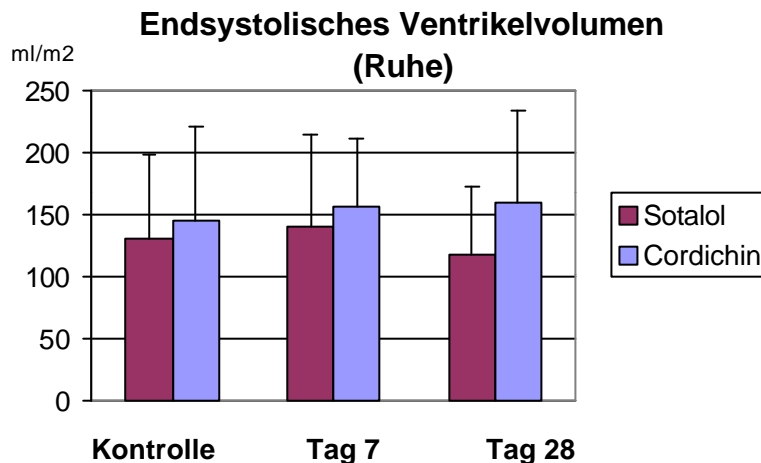


Abb.30 Verhalten des Endsystolischen Ventrikelvolumens vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) in Ruhe und unter Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erklärung und Signifikanzen siehe Text.

In Ruhe ist eine **signifikante** Zunahme des Endsystolischen Ventrikelvolumens an „Tag 28“ im Vergleich zu „Kontrolle“ unter Cordichin-Therapie zu beobachten. Nachfolgend die erhobenen Meßwerte im Verlauf: „Kontrolle“: $146 \pm 74,9 \text{ ml/m}^2$, an „Tag 7“: $157 \pm 55 \text{ ml/m}^2$ und an „Tag 28“: $160 \pm 74,2 \text{ ml/m}^2$, ($p < 0,05$), s. Abb.30.

Unter Sotalol-Therapie wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet. Es kam lediglich nach vier Wochen zu einer minimalen Abnahme des Endsystolischen Ventrikelvolumens: An „Kontrolle“ $131 \pm 68,5 \text{ ml/m}^2$, an „Tag 7“: $141 \pm 73,9 \text{ ml/m}^2$ und an „Tag 28“: $119 \pm 53,5 \text{ ml/m}^2$, s. Abb.30.

5.2.2.2 Verhalten des Endsystolischen Ventrikelvolumens unter Belastung

Sowohl unter Sotalol als auch unter Cordichin ist im Verlauf eine nicht-signifikante Zunahme des Endsystolischen Ventrikelvolumens zu erkennen:

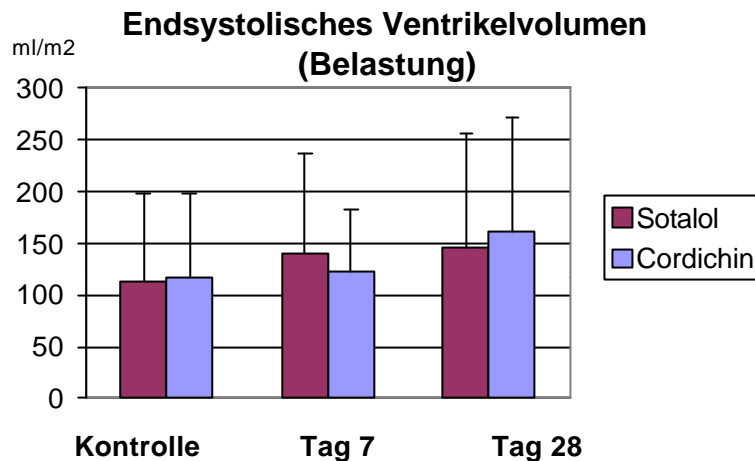


Abb.31 Verhalten des endsystolischen Ventrikelvolumens vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) unter Belastung und unter Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erklärung und Signifikanzen sind dem Text zu entnehmen.

Unter Cordichin-Therapie zeigte sich im Verlauf eine Zunahme des Endsystolischen Ventrikelvolumens, jedoch ohne Signifikanz: An „Kontrolle“: $117 \pm 79,8$ ml/m², an „Tag 7“: $123 \pm 59,9$ ml/m², an „Tag 28“: 161 ± 111 ml/m², siehe Abb. 31.

Auch unter einer Therapie mit Sotalol zeigte sich eine stete, jedoch nicht-signifikante Zunahme des Endsystolischen Ventrikelvolumens. Hier die Meßwerte im Verlauf: „Kontrolle“: $112 \pm 85,2$ ml/m², „Tag 7“: $139 \pm 97,6$ ml/m² und „Tag 28“: 145 ± 111 ml/m². Siehe auch Abb.31.

5.2.3 Enddiastolisches Ventrikelvolumen

Nachfolgend werden die Abbildungen für das Enddiastolische Ventrikelvolumen unter Ruhe- und unter Belastungsbedingungen aufgeführt:

5.2.3.1 Enddiastolisches Ventrikelvolumen in Ruhe

Eine **signifikante** Zunahme des Enddiastolischen Ventrikelvolumens kann nach einer Woche unter Therapie mit Cordichin beobachtet werden. Unter Sotalol zeigen sich nicht-signifikante Veränderungen:

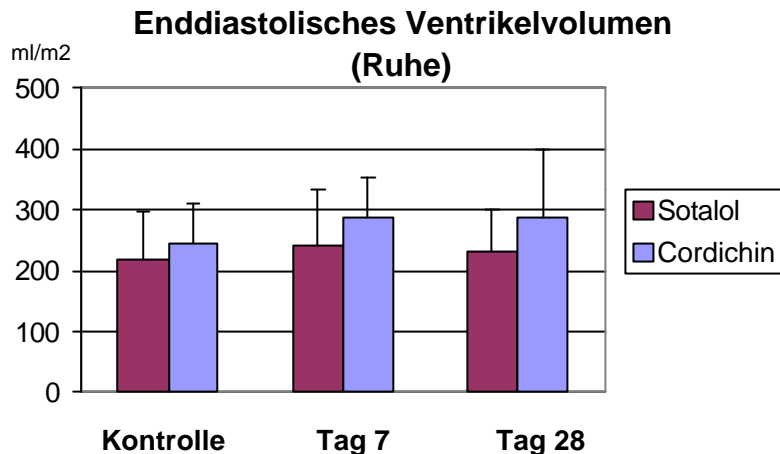


Abb.32 Verhalten des enddiastolischen Ventrikelvolumens vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) in Ruhe und unter Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Signifikanzen und Erläuterungen siehe Text.

In Ruhebedingungen blieb das Enddiastolische Ventrikelvolumen unter Sotalol-Therapie nahezu unverändert. Nachfolgend die im Verlauf gemessenen Parameter: An „Kontrolle“: $218 \pm 77,6$ ml/m², an „Tag 7“: $241 \pm 91,3$ ml/m² und an „Tag 28“: $230 \pm 70,6$ ml/m². Die Differenzen zeigten untereinander keine Signifikanzen, siehe Abb.32.

Eine **signifikante** Zunahme des Enddiastolischen Ventrikelvolumens war unter Cordichin-Therapie bereits nach einer Woche zu verzeichnen. Es zeigte sich eine Zunahme von $243 \pm 68,1$ ml/m² bei „Kontrolle“ auf $287 \pm 66,2$ ml/m² an „Tag 7“ mit gleich bleibendem Ergebnis an „Tag 28“ mit $287 \pm 111,1$ ml/m² ($p < 0,05$), siehe Abb. 32.

5.2.3.2 Enddiastolisches Ventrikelvolumen unter Belastungsbedingungen

Unter Belastungsbedingungen nahm das Enddiastolische Ventrikelvolumen unter beiden Substanz-Gruppen ohne Signifikanz zu:

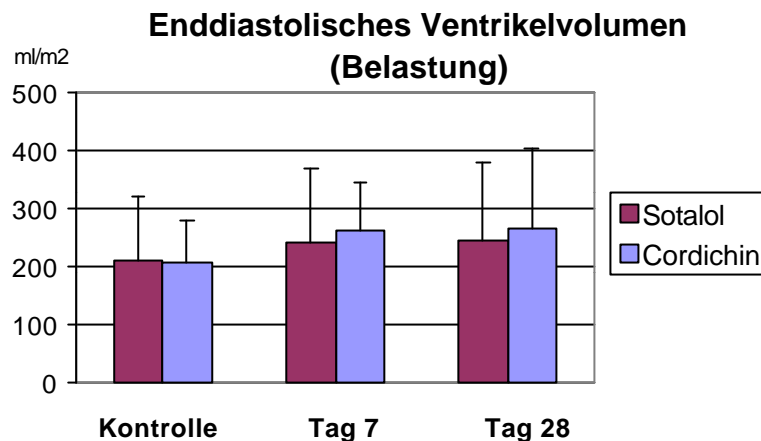


Abb.33 Verhalten des enddiastolischen Ventrikelvolumens vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) unter Belastung und unter Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erläuterungen und Signifikanzen siehe Text.

Unter Therapie mit Sotalol nahm das Enddiastolischen Ventrikelvolumen von $209 \pm 111,1$ ml/m² bei „Kontrolle“ auf 240 ± 128 ml/m² an „Tag 7“ mit fast unverändertem Ergebnis von 244 ± 134 ml/m² an „Tag 28“ zu. Die Differenzen untereinander zeigten keine Signifikanz. Siehe Abb. 33.

Auch Cordichin führte unter Belastung zu einer Zunahme des Enddiastolischen Ventrikelvolumens von $206 \pm 71,8$ ml/m² bei „Kontrolle“ auf $261 \pm 82,2$ ml/m² an „Tag 7“ mit keiner Veränderung an „Tag 28“ ($265 \pm 137,2$ ml/m²). S. Abb. 33. Die Differenzen untereinander sind nicht signifikant.

5.3 Medikamentöse Kardioversion – Auswirkungen von Cordichin, Sotalol und Amiodaron

Bei einem der Patienten aus der *Sotalol-Gruppe* kam es nach einer 6-tägigen Therapie mit Sotalol zu einer Konversion in den Sinusrhythmus.

Dagegen kam es bei 5 von 10 Patienten in der *Cordichin-Gruppe* zu einer Konversion in den Sinusrhythmus. Hier bestand eine 3-6-tägige Medikation mit Cordichin in steigender Dosierung entsprechend den Vorgaben des Studienplans.

Bei den restlichen 14 Patienten wurde ein Konversionsversuch durch elektrische Kardioversion mit einer Stromstärke von 200-300 Joule durchgeführt, wobei ein stabiler Sinusrhythmus nur bei 12 Patienten erzielt werden konnte. Bei 2 Patienten konnte ein Vorhofflimmern nicht in den Sinusrhythmus überführt werden.

Alle 5 Patienten, die mit *Cordichin* vorbehandelt wurden, konnten erfolgreich mittels elektrischer Kardioversion in den Sinusrhythmus konvertiert werden.

Dagegen konnten in der *Sotalol-Gruppe* nur 5 von 7 Patienten erfolgreich elektrisch kardiovertiert werden.

Die 2 Patienten, die nicht in den Sinusrhythmus überführt werden konnten, waren mit Sotalol vorbehandelt.

Bei 5 von 12 Patienten konnte unter Amiodaron anhaltender Sinusrhythmus erzielt werden. Bei den restlichen 7 Patienten wurde ein stabiler Sinusrhythmus erst nach elektrischer Kardioversion erzielt. Somit konnte bei allen Patienten aus der Amiodaron-Gruppe Sinusrhythmus erreicht werden.

5.4 Ergospirometrische Parameter

Die Abbildungen 34-37 zeigen die Auswertung der *ergospirometrischen Untersuchungen* der *Cordichin-* und *Sotalol-Gruppe* im Verlauf der klinischen Prüfung im Gruppenvergleich:

5.4.1 Verhalten der Sauerstoffaufnahme

Bezüglich der Sauerstoffaufnahme in Ruhe unterscheiden sich die beiden Behandlungsgruppen nicht, hier kam es in beiden Gruppen zu einer geringfügigen Abnahme nach Kardioversion, jedoch erreichte die Abnahme kein Signifikanzniveau.

Unter Belastung hingegen verdoppelte sich vor Kardioversion der Sauerstoffverbrauch in der Sotalol-Gruppe, während er sich in der Cordichin-Gruppe in etwa verdreifachte. Nach Kardioversion stieg der Sauerstoffverbrauch auch in der Cordichin-Gruppe unter Belastung an, war jedoch nach Kardioversion **signifikant** niedriger als in der Sotalol-Gruppe ($p < 0,01$), siehe Abb. 34:

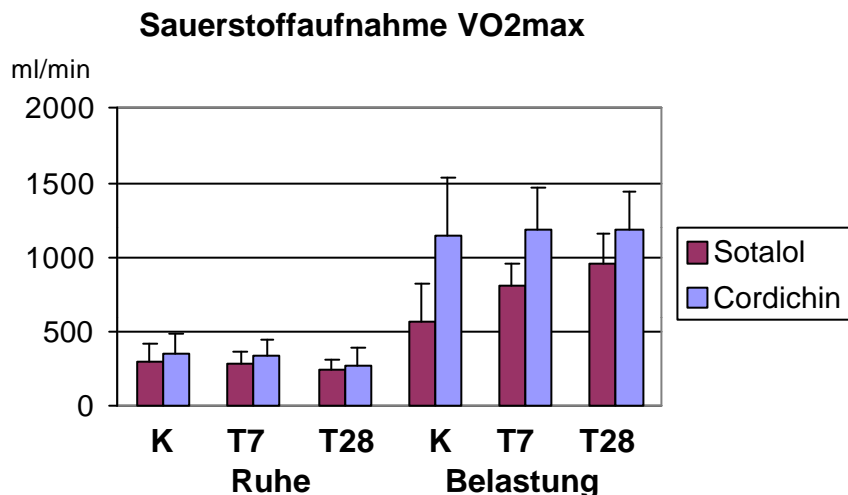


Abb.34 Sauerstoffaufnahme in Ruhe und unter Belastung vor (Kontrolle=K) und nach Kardioversion (Tag 7=T7 und Tag 28=T28) unter Sotalol- oder Cordichin-Therapie.

In Ruhe und unter *Sotalol* zeigten die erhobenen Parameter der Sauerstoffaufnahme im Verlauf konstante Werte, lediglich kam es nach einem Monat zu einer geringfügigen Abnahme: „Kontrolle“: 287 ± 130 ml/min, „Tag 7“: 284 ± 81 ml/min und „Tag 28“: 240 ± 72 ml/min. Ähnliches wurde in der *Cordichin*-Gruppe beobachtet: 347 ± 140 ml/min bei „Kontrolle“, 333 ± 113 ml/min an „Tag 7“ und 269 ± 126 ml/min an „Tag 28“. Die Differenzen untereinander und im Gruppenvergleich sind nicht signifikant.

Unter Belastungsbedingungen konnte unter *Sotalol* eine Zunahme ohne Signifikanz beobachtet werden: „Kontrolle“: 566 ± 252 ml/min, „Tag 7“: 799 ± 152 ml/min und „Tag 28“: 955 ± 204 ml/min, siehe Abb. 34. Unter Therapie mit *Cordichin* zeigten sich die Meßwerte konstant“. Nachfolgend die gewonnenen Werte: 1145 ± 394 ml/min bei „Kontrolle“, 1179 ± 290 ml/min an „Tag 7“ und 1176 ± 264 ml/min an „Tag 28“. Die Differenz zwischen den Substanzgruppen ist an „Tag 7“ **signifikant** ($p < 0,01$ vs. *Sotalol*).

Nachfolgende Abbildung zeigt die Sauerstoffaufnahme pro kg Körpergewicht in Ruhe und unter Belastungsbedingungen (Abb.35):

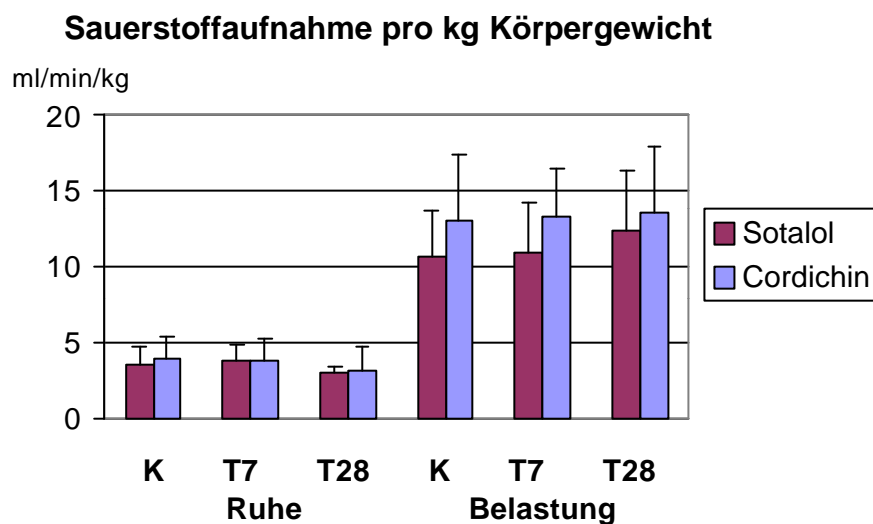


Abb.35 Sauerstoffaufnahme/kg KG in Ruhe und unter Belastung vor (Kontrolle=K) und nach Kardioversion (Tag 7=T7 und Tag 28=T28) unter Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erläuterungen siehe Text.

In Ruhe konnten sowohl in der *Sotalol*-Gruppe als auch in der *Cordichin*-Gruppe konstant bleibende Werte erhoben werden. Nachfolgend die Meßwerte im zeitlichen Verlauf: *Sotalol*-Gruppe: $3,55 \pm 1,2$ ml/min bei „Kontrolle“, $3,79 \pm 1$ ml/min an „Tag 7“, $2,95 \pm 0,5$ ml/min an „Tag 28“. *Cordichin*-Gruppe: $3,9 \pm 1,5$ ml/min bei Vorhofflimmern, $3,82 \pm 1,5$ ml/min nach einer Woche Sinusrhythmus und $3,11 \pm 1,6$ ml/min nach einem Monat.

Gleiches zeigte sich auch unter Belastungsbedingungen für beide Substanzgruppen. Signifikante Änderungen konnten auch hier nicht registriert werden: *Sotalol*-Gruppe:

10,7±3 ml/min unter Vorhofflimmern, 11±3,2 ml/min nach einer Woche Sinusrhythmus und 12,4±4 ml/min nach einem Monat. *Cordichin*-Gruppe: 13,09±4,4 ml/min bei „Kontrolle“, 13,36±3,1 ml/min an „Tag 7“ und 13,59±4,4 ml/min an „Tag 28“.

5.4.2 Verhalten der Kohlendioxydabgabe

Ähnlich wie bei der Sauerstoffaufnahme verhielten sich die erhobenen Parameter für „Kohlendioxydabgabe“. Eine signifikante Differenz konnte unter Belastung an „Tag 7“ gemessen werden:

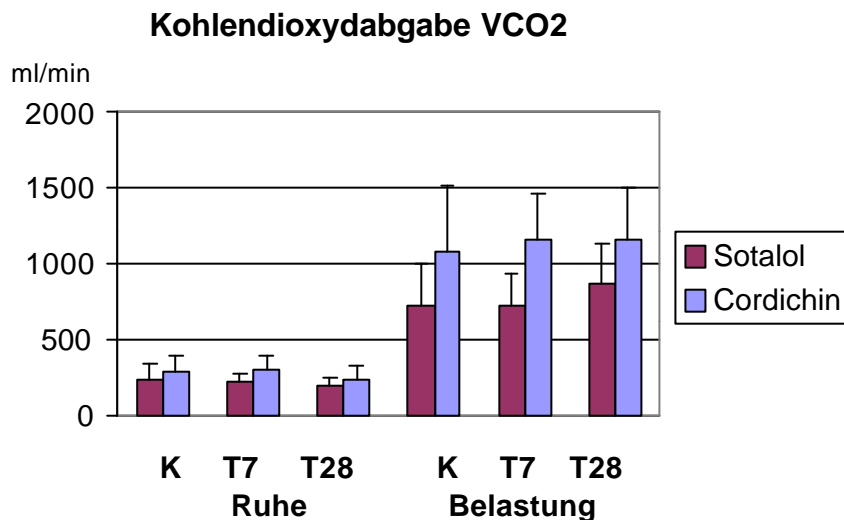


Abb.36 Kohlendioxydabgabe VCO₂ in Ruhe und unter Belastung vor (Kontrolle=K) und nach Kardioversion (Tag 7=T7 und Tag 28=T28) unter Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erläuterungen siehe Text.

In Ruhe konnte unter Therapie mit *Sotalol* eine geringfügige Abnahme der Kohlendioxydabgabe von 239±100 ml/min bei „Kontrolle“ auf 222±57 ml/min an „Tag 7“ und auf 198±49 ml/min an „Tag 28“ beobachtet werden, signifikante Änderungen zeigten sich jedoch nicht, siehe Abb.36.

Unter *Cordichin*-Therapie konnte Ähnliches beobachtet werden: Die Kohlendioxydabgabe nahm von 284±107 ml/min bei „Kontrolle“ auf 296±99 ml/min an „Tag 7“ und auf 231±96 ml/min an „Tag 28“ nicht-signifikant ab.

Unter Belastungsbedingungen zeigten sich auch hier im Verlauf konstante Meßwerte, jedoch war hier die Differenz zwischen Cordichin und Sotalol **signifikant** ($p < 0,01$). Unter *Sotalol* zeigten sich folgende Werte: 729 ± 275 ml/min bei „Kontrolle“, 719 ± 214 ml/min an „Tag 7“ und 867 ± 266 ml/min an „Tag 28“.

Konstante Werte wurden für die *Cordichin*-Gruppe ermittelt: „Kontrolle“: 1088 ± 422 ml/min, „Tag 7“: 1167 ± 303 ml/min, „Tag 28“: 1157 ± 349 ml/min.

5.4.3 Atemäquivalent (VEO_2) in Ruhe und unter Belastung

Die Messwerte für das Atemäquivalent bleiben in Ruhe wie auch unter Belastung gleich (Abb.37):

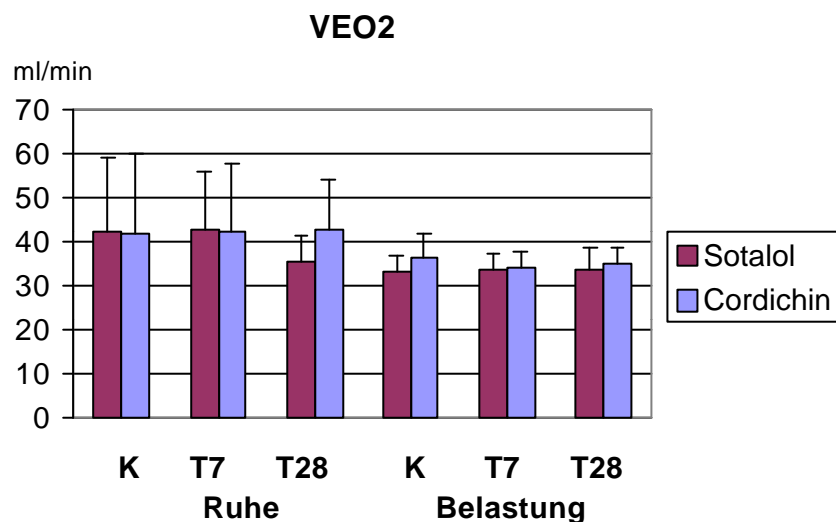


Abb.37 VEO_2 in Ruhe und unter Belastung vor (Kontrolle=K) und nach Kardioversion (Tag 7=T7 und Tag 28=T28) unter Sotalol- oder Cordichin-Therapie.

Für das Atemäquivalent konnten in beiden Gruppen sowohl in Ruhe als auch unter Belastung gleich bleibende Werte gemessen werden. Lediglich kam es in der Sotalol-Gruppe in Ruhe bei „Tag 28“ zu einer nicht-signifikanten Abnahme.

Nachfolgend die Meßwerte für *Sotalol*: In Ruhe: $42,1 \pm 17,2$ bei „Kontrolle“, $42,6 \pm 13,5$ an „Tag 7“, $35,3 \pm 6,2$ an „Tag 28“. Unter Belastung: Bei „Kontrolle“ $33,1 \pm 3,7$, an „Tag 7“ $33,4 \pm 4$, an „Tag 28“ $33,6 \pm 5$.

Für *Cordichin*: In Ruhe: „Kontrolle“: $41,7 \pm 18,5$, „Tag 7“: $42,1 \pm 15,5$, „Tag 28“: $42,7 \pm 11,4$. Unter Belastung: „Kontrolle“: $36,1 \pm 5,7$, „Tag 7“: $34,2 \pm 3,6$, „Tag 28“: $34,9 \pm 3,7$.

5.5 Echokardiographische Parameter

Die folgenden Abbildungen (Abb.38-43) zeigen die Auswertung der echokardiographischen Untersuchungen im Verlauf der klinischen Prüfung im Gruppenvergleich:

5.5.1 Rechter Ventrikel

5.5.1.1 Durchmesser des Rechten Ventrikels

Der Durchmesser des rechten Ventrikels, gemessen in der longitudinalen Achse, blieb unter der Therapie mit Sotalol konstant, wobei unter Cordichin an „Tag 7“ eine nicht-signifikante passagere Zunahme zu verzeichnen war:

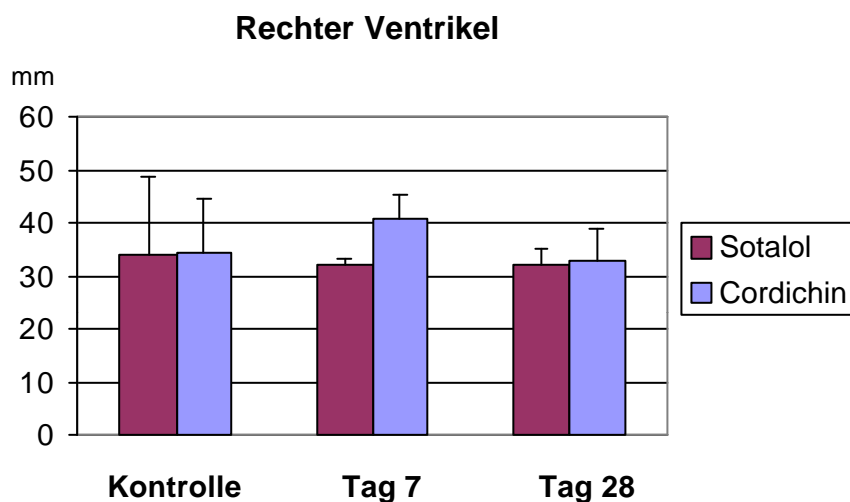


Abb 38 Durchmesser des rechten Ventrikels vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) und unter Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erklärung und Signifikanzen sind dem Text zu entnehmen.

Unter *Sotalol* blieben die gewonnenen Meßwerte im zeitlichen Verlauf unverändert: $34,1 \pm 14,8$ mm bei „Kontrolle“, $32,1 \pm 1,3$ mm an „Tag 7“ und $32,2 \pm 2,9$ mm an „Tag 28“.

Unter der Therapie mit *Cordichin* kam es eine Woche nach Kardioversion zu einer kurzzeitigen Zunahme des rechtsventrikulären Durchmessers von $34,4 \pm 10,3$ mm auf $41 \pm 4,24$ mm mit nachfolgender Abnahme auf $32,8 \pm 6,19$ mm an „Tag 28“, siehe Abb.38. Signifikante Änderungen wurden nicht registriert.

5.5.2 Aortenwurzeldurchmesser und Durchmesser linker Vorhof

Während bei der Relation Aortenwurzeldurchmesser zu Durchmesser linker Vorhof keine Änderungen gefunden wurden, zeigte sich, daß nach Kardioversion der Durchmesser des linken Vorhofes unter der Therapie mit Sotalol von $34,1 \pm 14,8$ auf $25,3 \pm 10,5$ mm abnahm, stieg dann aber im Verlauf der weiteren Therapie wieder auf $32,1 \pm 1,3$ mm bzw. an „Tag 28“ auf $32,2 \pm 2,9$ mm an (S. Abb.39):

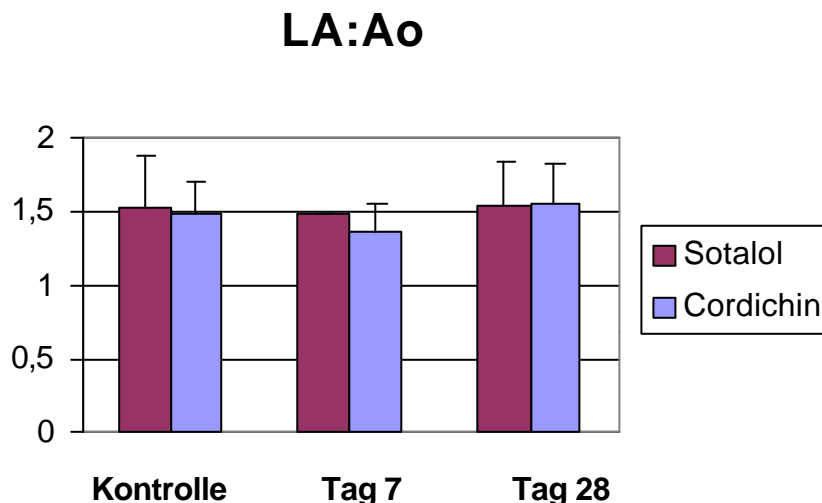


Abb 39 Relation Aortenwurzeldurchmesser zu Durchmesser linker Vorhof vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) unter Belastung und unter Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erklärung und Signifikanzen sind dem Text zu entnehmen.

5.5.3 Linker Ventrikel

5.5.3.1 Enddiastolischer und Endsystolischer Durchmesser

Im linken Ventrikel sank der enddiastolische Diameter in der *Sotalol*-Gruppe von $47,5 \pm 8,5$ mm vor Kardioversion zunächst auf $39,8 \pm 1,9$ mm, um im weiteren Verlauf wieder auf $52,6 \pm 8,0$ mm an „Tag 28“ anzusteigen.

In der *Cordichin*-Gruppe stieg der enddiastolische Diameter kontinuierlich von $50,2 \pm 10,3$ mm vor Kardioversion auf $55,1 \pm 6,7$ mm an „Tag 28“ an ohne das in der *Sotalol*-Gruppe beobachtete vorübergehende Absinken. Ähnliche Verläufe wurden auch bei der Messung des endsystolischen Diameters gefunden (S. Abb 40 und 41):

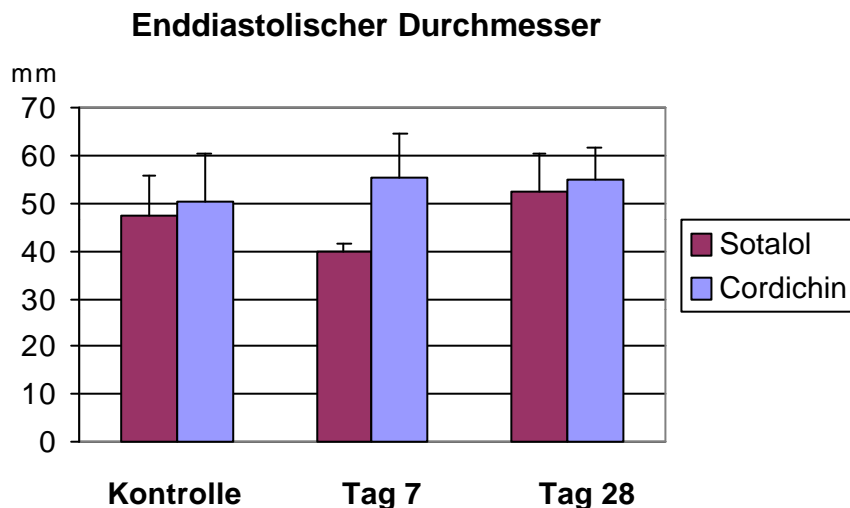


Abb.40 Enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) unter unter *Sotalol*- oder *Cordichin*-Therapie. Erklärung und Signifikanzen siehe Text.

Der Enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels nahm unter *Sotalol* von $47,5 \pm 8,5$ mm bei „Kontrolle“ auf $39,8 \pm 1,9$ mm an „Tag 7“ nicht-signifikant ab, nahm dann im weiteren Verlauf bis „Tag 28“ auf $52,6 \pm 8$ mm zu.

Unter *Cordichin*-Therapie vergrößerte sich der Enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels von $50,2 \pm 10,3$ mm bei „Kontrolle“ auf $55,6 \pm 8,9$ mm an „Tag 7“ und blieb dann nach einem Monat mit $55,1 \pm 6,7$ mm konstant. Signifikante Veränderungen wurden nicht beobachtet. (Siehe Abb. 40).

Der Endsystolische Durchmesser des linken Ventrikels nahm unter Therapie mit *Sotalol* von $33,3 \pm 7,3$ mm bei Vorhofflimmern auf $26 \pm 1,1$ mm nach einer Woche Sinusrhythmus nicht-signifikant ab, erreichte nach einem Monat mit $36,6 \pm 7,9$ mm nahezu den Ausgangswert.

Unter *Cordichin* wurde lediglich eine nicht-signifikante passagere Zunahme an „Tag 7“ dokumentiert, hier die Meßwerte im zeitlichen Verlauf: „Kontrolle“: $34,1 \pm 10,5$ mm, „Tag 7“: $39,3 \pm 6,7$ mm, „Tag 28“: $36,8 \pm 7,8$ mm, siehe Abb.41:

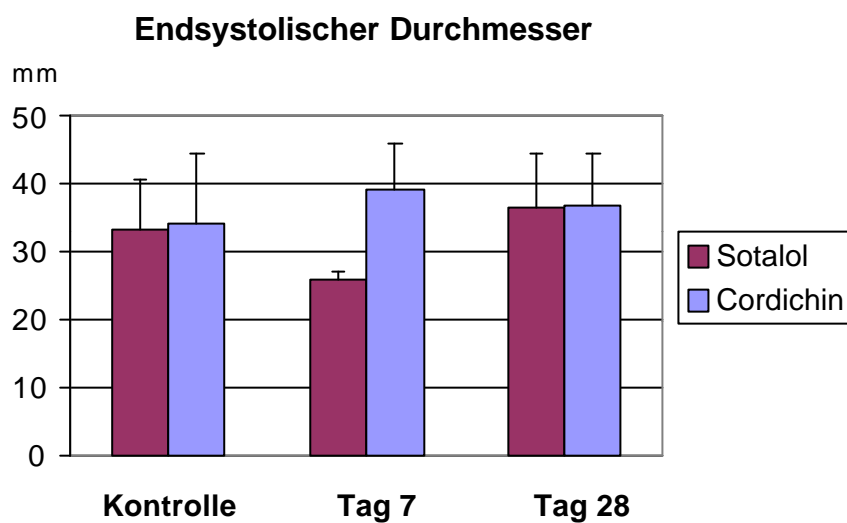


Abb.41 Endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) unter Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erklärung und Signifikanzen sind dem Text zu entnehmen.

5.5.3.2 Enddiastolische Hinterwand- und Septumdicke

Sowohl bei der enddiastolischen Hinterwand als auch bei der Septumdicke zeigten sich im Verlauf der Therapie in beiden Gruppen und im Gruppenvergleich keine signifikanten Änderungen (S. Abb. 42 und 43):

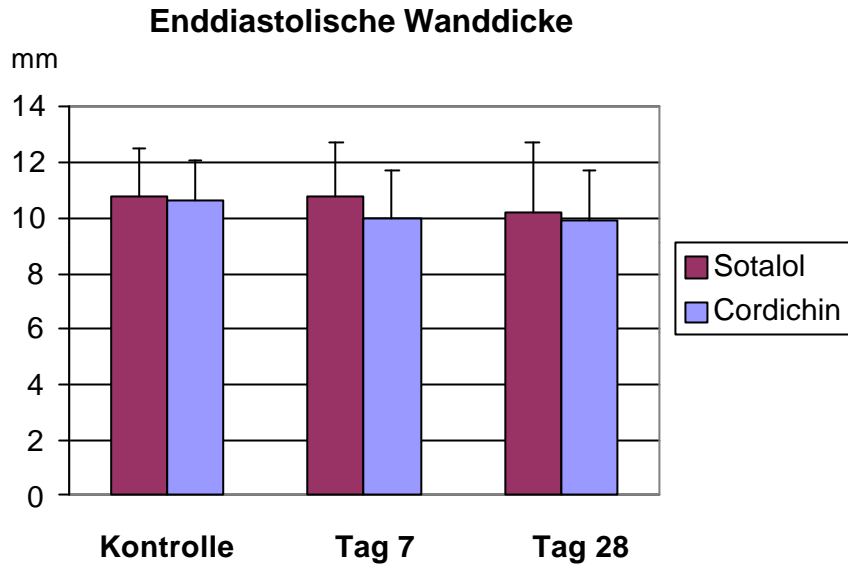


Abb.42 Enddiastolische Hinterwanddicke vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) unter Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erklärung und Signifikanzen siehe Text.

Unter Sotalol oder Cordichin änderte sich die Enddiastolische Hinterwanddicke nicht. Nachfolgend die Meßwerte für *Sotalol*: „Kontrolle“: 10,8±1,7 mm, „Tag 7“: 10,8±1,9 mm, „Tag 28“: 10,2±2,5 mm und für *Cordichin*: „Kontrolle“: 10,6±1,5 mm, „Tag 7“: 10±1,7 mm, „Tag 28“: 9,9±1,8 mm, siehe Abb.42.

Auch für die Septumdicke wurden keine signifikanten Veränderungen registriert:

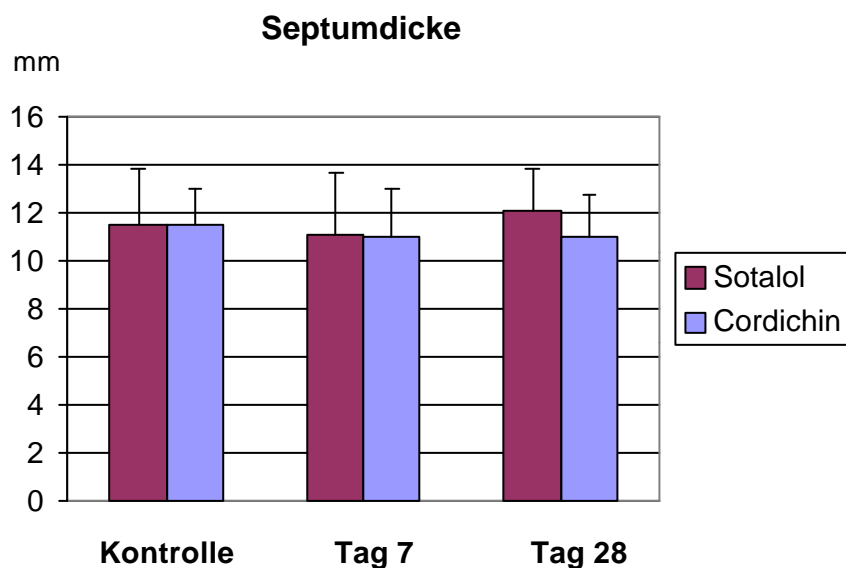


Abb.43 Septumdicke vor (Kontrolle) und nach Kardioversion (Tag 7 und 28) unter Sotalol- oder Cordichin-Therapie. Erklärung und Signifikanzen sind dem Text zu entnehmen

Unter *Sotalol*-Therapie zeigten sich konstante Meßwerte im zeitlichen Verlauf: $11,5 \pm 2,3$ mm bei „Kontrolle“, $11,1 \pm 2,5$ mm an „Tag 7“ und $12,1 \pm 1,7$ mm an „Tag 28“.

Gleiches konnte unter *Cordichin* beobachtet werden: „Kontrolle“: $11,5 \pm 1,5$ mm, „Tag 7“: 11 ± 2 mm, „Tag 28“: $11 \pm 1,7$ mm.

5.5.3.3 Ejektionsfraktion

Die echokardiographisch gemessene Ejektionsfraktion der *Cordichin*-Gruppe von $53 \pm 9,4\%$ nach Kardioversion auf $44,3 \pm 6,0\%$ an „Tag 28“ nicht-signifikant ab, während sie in der *Sotalol*-Gruppe konstant bei etwa 50% blieb.

5.6 Elektrokardiographische Parameter

Nach Auswertung der einzelnen Erregungsleitungszeiten im EKG (PQ-Zeit, QRS-Komplex, QT-Dauer, QTc-Zeit sowie QS_I-Intervall) konnten sowohl innerhalb der jeweiligen Substanzklasse als auch im Gruppenvergleich keine signifikanten Änderungen dokumentiert werden. Alle Werte verhielten sich im zeitlichen Verlauf der klinischen Prüfung konstant. Auf Abbildungen wurde daher an dieser Stelle verzichtet.

5.7 Plasmaspiegelbestimmung von Chinidin, Verapamil und Sotalol

Die bei den Visiten abgenommenen Serumröhrchen aller 20 Patienten, insgesamt 77 Proben, wurden auf die jeweilige Plasmaspiegelkonzentration der Substanzen Chinidin, Verapamil und Sotalol untersucht. Hier zeigten sich folgende Konzentrationen, die in unten stehender Abbildung (Abb.44) gegenüber gestellt werden. Der Referenzbereich für *Cordichin* lag zwischen 2-5 mg/l, für Verapamil zwischen 50-300 µ/l und für *Sotalol* zwischen 1-3 mg/l.

LABOR - BEFUNDE			
	Chinidin	Verapamil	Sotalol
MW	1,40	323,81	0,81
SD	1,41	312,17	1,03
Median	0,70	209,00	0,20
Q25	0,50	212,00	0,10
Q75	1,90	420,00	1,25

Abb.44 Plasmaspiegel-Bestimmungen von Chinidin, Verapamil und Sotalol.

6. Diskussion

Vorhofflimmern ist, wie bereits im Eingangsteil erwähnt, die häufigste Form aller Arrhythmien, die einer therapeutischen Intervention bedürfen. Die Prävalenz beträgt ca. 2,3% in der über 40-jährigen, 5,9% in der über 65-jährigen und ca. 9% in der über 80-jährigen Bevölkerung. Ungefähr 70% aller Patienten mit Vorhofflimmern sind zwischen 65 und 85 Jahre alt [57, 173, 205, 206].

Vorhofflimmern verursacht üblicherweise Symptome, die Patienten können den schnellen, unregelmäßigen Rhythmus als unangenehme Palpitationen oder Missempfindungen in der Brust wahrnehmen. Die hämodynamischen Folgen des Vorhofflimmerns können als Schwäche, Schwindel oder Atemnot erfahren werden. Vorhofflimmern kann auch mit Symptomen und Befunden systemischer Embolien in Erscheinung treten (z.B. Schlaganfall durch eine Thrombusbildung im flimmernden Vorhof), besonders wenn eine Mitralstenose besteht [32, 201].

Die Behandlung von Vorhofflimmern erfordert

1. eine Behandlung jeglicher zugrunde liegender ursächlicher Störungen, z.B. Hyperthyreose,
2. eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus (Rhythmuskontrolle)
3. eine Kontrolle der ventrikulären Herzfrequenz (Frequenzkontrolle)
4. eine Verhütung von Embolien

Die Regulierung der ventrikulären Frequenz bei Vorhofflimmern wird im Allgemeinen mit Digoxin erreicht. Wenn Digoxin im Allgemeinen nicht ausreicht, ist zur Verstärkung der negativ-dromotropen Wirkung die Kombination mit einem Beta-Blocker oder Kalzium-Antagonisten mit höherer Wahrscheinlichkeit wirksam. Eine kurzfristige Herzfrequenzkontrolle zur Vorbereitung auf die Kardioversion wird normalerweise mit einem Betablocker und Verapamil durchgeführt, um Postkonversions-Arrhythmien zu vermeiden.

Bei der Mehrheit der Patienten mit neu aufgetretenem, intermittierendem oder chronischem Vorhofflimmern kann durch medikamentöse Behandlung oder elektrische transthorakale bzw. intrakardiale Kardioversion eine Überführung des Vorhofflimmerns in einen Sinusrhythmus erzielt werden.

Die Notwendigkeit einer Kardioversion bzw. einer anschließenden Rezidivprophylaxe ergibt sich bei vielen Patienten aufgrund der potentiellen thromboembolischen Komplikationen [81], aber auch aufgrund der günstigen Einflüsse auf die Hämodynamik sowie aufgrund der teilweise erheblichen klinischen Symptomatik [91]. In der Regel erholt sich die aktive Transportfunktion des Vorhofs nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus mit einer Latenz von wenigen Tagen bis mehreren Wochen, so daß die hämodynamische Verbesserung bzw. Risikoreduktion im Zusammenhang mit den gefürchteten thromboembolischen Komplikationen erst nach einer gewissen Zeit zum tragen kommen [65, 126, 139, 145, 174].

Die Konversion des Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus kann bei einer Minderzahl von Patienten mit Klasse-Ia- und -Ic-Medikamenten und mit Amiodaron erreicht werden, eine optimale Strategie verspricht die elektrische Kardioversion [104, 189].

Wenn dieses Vorgehen selektiv durchgeführt wird und wenn Vorhofflimmern von mehr als 48 Stunden Dauer ist, ist eine vorübergehende orale Antikoagulation normalerweise zu empfehlen, um das Risiko der Embolie zu vermindern. Die elektrische Kardioversion sollte über antero-posteriore Elektroden appliziert werden [54].

Neue Studien zeigen, daß es unter Verapamil zu einer Erhöhung der Vorhofflimmerschwelle kommt, so daß eine antiarrhythmische Potenzierung von Chinidin möglich erscheint. Diese Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit den vorhandenen Literaturdaten. Einschränkend muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß die Schlußfolgerungen hier auf einem relativ kleinen Patientenkollektiv beruhen.

Je länger das Vorhofflimmern besteht, insbesondere im Zeitfenster von etwa sechs Monaten, desto größer werden die Vorhöfe und desto schwerwiegender ist die zugrunde liegende kardiovaskuläre Erkrankung. Bleibt die Herzkrankheit weiterhin unbehandelt, so zeigt sich eine deutlich erhöhte Rezidivrate [44, 121]. Ob die medikamentöse bzw. elektrische Konversion eine unterschiedliche Wirkung auf die Vorhoffunktion hat, ist z. Z. noch nicht abschließend geklärt.

Obwohl Chinidin relativ häufig zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus eingesetzt wird, gibt es wenige Hinweise dafür, daß unter dieser Therapie ein Rückfall zum Vorhofflimmern verhindert werden kann. Disopyramid, Amiodaron und Klasse-Ic-Präparate sind wahrscheinlich effektiver, ihre Nutzen-Risiko-Ratio muß jedoch individuell abgewogen werden.

In bestimmten Fällen ist das Vorhofflimmern gegenüber einer medikamentösen Therapie resistent. In diesem Fall kann eine Vorhofflimmer-Ablation mit Isolation der Pulmonalvenen als Mittel der Wahl in Erwägung gezogen werden. Diese Verödung kann mittels Hochfrequenz-Strom-Katheter oder durch Applikation von Kälte über einen Katheter durchgeführt werden.

Weiterhin wäre eine AV-Knotenablation möglich, diese erfordert jedoch die Implantation eines permanenten Schrittmachers.

Das Risiko systemischer Embolien bei Vorhofflimmern ist am höchsten bei linksatrialer Vergrößerung und Mitralklappenveränderungen. Dennoch wird eine Langzeittherapie mit Antikoagulantien allen Patienten mit Vorhofflimmern angeraten, beruhend auf neuen, kontrollierten Studien, die eine Abnahme der Morbidität und Mortalität gezeigt haben. Der INR-Wert sollte generell zwischen 2,0 und 3,0 liegen [53, 174, 176].

Die Beseitigung der typischen Beschwerden eines Vorhofflimmerns wie Palpitationen, Dyspnoe oder Schwindel kann ein trügerisches Erfolgskriterium sein. Viele Arrhythmie-Episoden verlaufen asymptomatisch und bleiben unentdeckt. Das Embolie- und Schlaganfall-Risiko wird dadurch aber vermutlich in gleichem Maße erhöht wie durch symptomatisches Vorhofflimmern [201].

Inzwischen gibt es Schrittmacher-Systeme mit einem sensitiven Algorithmus für die Erkennung atrialer Tachyarrhythmien und speziellen Speichermöglichkeiten einschließlich Elektrogrammen. Die gespeicherten Daten sind jederzeit abrufbar. Damit ist über längere Zeit eine "Full-time"-Überwachung des Vorhofrhythmus möglich.

Klinische Symptomfreiheit oder die Abwesenheit von Vorhofflimmern, etwa im Ruhe-EKG bei einer Kontrolluntersuchung, sind kein ausreichender Indikator dafür, daß ein stabiler Sinusrhythmus auf Dauer erhalten bleibt.

Vor allem für die Notwendigkeit der Antikoagulation hat dies erhebliche Bedeutung. Neue Befunde sprechen dafür, daß Patienten mit Vorhofflimmern und einem erhöhten Schlaganfall-Risiko dauerhaft mit Antikoagulantien behandelt werden sollten - auch dann, wenn der Sinusrhythmus stabil zu sein scheint.

In der Praxis jedoch werden nach wie vor die meisten Patienten mit Vorhofflimmern nicht mit Antikoagulantien therapiert. Gerade erst haben US-Forscher Behandlungstrends beim Vorhofflimmern in den letzten zehn Jahren genauer untersucht. Danach liegt die Quote der Patienten mit Antikoagulation selbst bei deutlich erhöhtem Schlaganfallrisiko noch immer unter 50 Prozent [151].

Hoffnung auf Verbesserung wecken neue Substanzen, die im Vergleich zu den bisher verwendeten Cumarin-Derivaten die Behandlung wesentlich vereinfachen könnten. Ein vielversprechender Kandidat ist der Thrombinhemmer Ximelagatran [148].

6.1 Hämodynamische Effekte

Nachfolgend werden die in dieser Studie gewonnenen Messwerte interpretiert. Van Gelder et al. (1993) untersuchten die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels nach Kardioversion. Sie fanden hier eine Zunahme der Ejektionsfraktion von $36 \pm 13\%$ vor auf $53 \pm 8\%$ einen Monat nach Kardioversion.

Diese Resultate stehen im Einklang zu Ergebnissen, die in dieser Arbeit gefunden wurden. In der Cordichin-Gruppe stieg die Ejektionsfraktion, ermittelt durch Technetium^{99m}-Radionuklidventrikulographie, im Vergleich zum Ausgangsbefund sofort um 16,6% unmittelbar nach Kardioversion signifikant an und blieb in der Nachbeobachtungsphase konstant.

Bei Auswertung der Technetium^{99m}-Radionuklidventrikulographie zeigte sich in der Sotalolgruppe im Vergleich zum Ausgangsbefund vor Kardioversion zunächst keine wesentliche Änderung der Ejektionsfraktion – diese verbesserte sich hier lediglich um 2,6%. Erst nach Abschluß der Nachbeobachtungszeit zeigte sich eine signifikante Zunahme der Ejektionsfraktion um 15,4% im Vergleich zum Ausgangswert.

Unabhängig von der jeweiligen Medikation ist generell eine Zunahme der Ejektionsfraktion nach wiederhergestelltem Sinusrhythmus zu beobachten. Dies zeigte sich teils schon kurz nach Wiederherstellung in den Sinusrhythmus, teils erst nach einer gewissen Latenzzeit zum Ende der Nachbeobachtungszeit.

Eine Verbesserung der Hämodynamik nach elektrischer bzw. medikamentöser Kardioversion zeigen die mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung erhobenen Parameter: Hier ist zu beobachten, daß die Herzfrequenz hochsignifikant in Ruhe als auch unter Belastungsbedingungen gesenkt werden kann. Dabei ist besonders hervorzuheben, daß sich trotz Abnahme der Herzfrequenz das Herzzeitvolumen nicht wesentlich ändert. Dagegen kommt es sowohl unter Cordichin als auch unter Sotalol und Amiodaron zu einer hochsignifikanten Verbesserung des Schlagvolumens bereits nach erfolgreicher Kardioversion und mit anhaltendem Ergebnis im weiteren

Verlauf. Diese Beobachtungen sind von klinischer Relevanz, da es hierdurch zu einer wesentlichen Verbesserung der Ökonomisierung der Herzarbeit kommt.

Generell verbessert sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus, wobei dieser Effekt unter Sotalol erst nach etwa einem Monat deutlich auftritt, während bereits schon nach einer Woche günstige hämodynamische Effekte unter Cordichintherapie zu beobachten sind. Der oben schon erwähnte minimale Anstieg der Ejektionsfraktion unter Therapie mit Sotalol ist möglicherweise auf die negative Inotropie von Sotalol zurückzuführen.

6.2 Antiarrhythmische Auswirkungen

Patienten mit Symptomen haben während des Vorhofflimmerns eine signifikant höhere Herzfrequenz als Patienten mit asymptomatischen Rezidiven. Eine schnelle AV-Überleitung scheint danach für klinische Symptome von größerer Bedeutung zu sein als das Vorhofflimmern selbst. Paroxysmales Vorhofflimmern ist etwas häufiger mit Symptomen assoziiert als chronisches. Darüber hinaus sind keine weiteren klinischen Faktoren auszumachen, die Einfluß darauf haben, ob es zu klinischen Symptomen bei Vorhofflimmern kommt [58].

Dies läßt vermuten, daß paroxysmales Vorhofflimmern häufiger als erwartet auftritt als unter rein symptomatischen Patienten. Daher stellt sich die Frage, inwieweit Symptome als klinischer Parameter aussagekräftig sind.

Diese Ergebnisse lassen es ratsam erscheinen, einige der bisherigen Vorstellungen neu zu überdenken. So stützt sich etwa die Klassifizierung des Vorhofflimmerns in eine paroxysmale und chronische Form allein auf die Symptomatik. Auch ist zu fragen, welche Ziele für die Therapie maßgeblich sein sollten wie z.B. nur die Beseitigung von Symptomen oder mehr. Vorhofflimmern ist bekanntlich ein Risiko für Schlaganfall, und dieses Risiko geht nicht allein von symptomatischen Episoden aus [58].

Bei Patienten mit symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern ist eine Fixkombination aus Chinidin plus Verapamil in der Langzeitrezidivprophylaxe ebenso wirksam wie Sotalol. Unter beiden Antiarrhythmika ist die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen gering [150].

Es konnten, bei nur kleinem Patientenkollektiv, weder Synkopen noch proarrhythmische Effekte innerhalb der Behandlungsgruppen gefunden werden.

Die SOPAT-Studie demonstriert z.B., daß eine antiarrhythmische Therapie bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern unter der Kombinationstherapie mit Chinidin plus Verapamil einer mit Sotalol nicht unterlegen ist. Das Wiederauftreten nach einem 12-Monats-Follow-Up war relativ hoch in allen Gruppen. Dies zeigt, wie schwierig eine effektive Therapie für Patienten mit hochsymptomatischen Episoden von paroxysmalem Vorhofflimmern ist.

Die Beobachtung, daß bei Patienten mit symptomatischen Vorhofflimmer-Episoden paroxysmales Vorhofflimmern häufiger auftritt als erwartet, zeigt, daß eine regelmäßige Aufzeichnung von Ruhe-EKGs oder die Nutzung eines Eventrecorders keine nützliche Aussage über einen möglichen anhaltenden Sinusrhythmus machen kann. Hier wären Langzeit-EKG-Kontrollen über mindestens 48h zu empfehlen.

Eine antiarrhythmische Therapie unter der Kombination Chinidin plus Verapamil im Vergleich zu Sotalol oder Placebo konnte das Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern signifikant vermindern, wobei eine fixe Kombination aus Chinidin und Verapamil Sotalol signifikant überlegen ist. Alle Torsade de points Tachykardien traten, bei ansonsten vergleichbarer Verträglichkeit, in der Sotalol-Gruppe auf [58].

Der Einsatz von Chinidin in Kombination mit Verapamil sollte im Rahmen der aktuellen Studienergebnisse heute wieder neuen Anklang finden, auch in Anbetracht des möglichen Auftretens von Torsaden unter Sotalol.

Eine Zugabe von Verapamil zu einem Klasse-I-Antiarrhythmikum kann dessen Wirksamkeit deutlich verbessern, dies zeigen auch Studien, bei denen z.B. Verapamil zu Amiodaron oder Flecainid zusätzlich verabreicht wurden [48].

Auch neuere pharmakologische Wirkstoffe wie z.B. Dronedaron im Vergleich zu Placebo können das Wiederauftreten von Vorhofflimmern signifikant reduzieren. Dies belegen Ergebnisse der EURIDIS- und ADONIS-Studie. Hier traten unter 400 mg Dronedaron nahezu ein gleich häufiges Auftreten unerwünschter Ereignisse auf wie unter Placebo (65,8% vs. 69,8%). Proarrhythmische Effekte, wie z.B. Torsaden, konnten im 12-Monats-Follow-Up nicht dokumentiert werden. Eine effektive Kontrolle der Herzfrequenzrate scheint möglich zu sein.

Die Resultate der AFFIRM-Studie haben gezeigt, daß bei Patienten mit Vorhofflimmern eine Rhythmuskontrolle keinen Vorteil gegenüber einer Frequenzkontrolle bietet, hochsymptomatische Patienten waren hier nicht einbezogen worden [197].

Weiterhin ist zu beobachten, daß sich die Lebensqualität bei Patienten mit häufigen symptomatischen Vorhofflimmer-Episoden unter einer Rhythmuskontrolle deutlich verbessert hat [50]

In Bezug auf diese klinische Studie kam es unter medikamentöser Therapie mit Cordichin deutlich häufiger zu einer spontanen Konversion in den Sinusrhythmus als unter Sotalol (5 von 10 vs. 1 von 10 Patienten). Unter Amiodaron kam es bei 4 von 12 zu einer Spontankonversion in den Sinusrhythmus.

Ebenso waren die Erfolge einer DC-Kardioversion deutlich höher unter einer Vorbehandlung mit Cordichin oder Amiodaron im Vergleich zu einer Vorbehandlung mit Sotalol.

Unter allen Substanzen war während der Beobachtungsdauer nach Kardioversion in den Sinusrhythmus eine deutliche Abnahme der Herzfrequenzrate um ca. 28% zu beobachten.

Die gemessene linksventrikuläre Ejektionsfraktion mittels Technetium^{99m}-Radionuklidventrikulographie nahm dabei deutlich zu. Auffällig war, daß es im Verlauf zu keiner wesentlichen Änderung des Herzzeitvolumens kam, wobei das Schlagvolumen deutlich zunahm.

In Bezug auf die erhobenen Werte der Ergospirometrie kam es nach einer Wiederherstellung des Sinusrhythmus zu einer deutlichen Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) sowohl unter Einnahme von Cordichin als auch unter Sotalol.

Während es nach Gabe von Cordichin und Amiodaron bereits innerhalb einer Woche zu einer deutlichen Verbesserung der hämodynamischen Parameter kam, war eine maximale Verbesserung der hämodynamischen Parameter unter Sotalol erst nach vier Wochen zu beobachten. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte auf die negativ inotrope Wirkung von Sotalol zurück zu führen sein.

7. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

In vorliegender Studie wurde bei 32 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern die Wirksamkeit einer Therapie mit 3x1 Tbl. Cordichin, einem Kombinationspräparat aus 160 mg Chinidin und 80 mg Verapamil, im Vergleich zu 3x1 Tbl. Sotalol 80 mg und 1x1 Tbl. Amiodaron 200 mg im Hinblick auf die hämodynamischen Auswirkungen und Rückführung in den Sinusrhythmus untersucht.

Im Rahmen der *medikamentösen Therapie* konvertierten bei den mit Cordichin behandelten Patienten innerhalb von 5 Tagen 5 von 10 Patienten in den Sinusrhythmus, in der Sotalol-Gruppe hingegen nur 1 Patient von 10. In der Amiodaron-Gruppe konvertierten 4 von 12 Patienten. Bei den restlichen 10 Patienten wurde ein Konversionsversuch durch eine elektrische Kardioversion mit einer Stromstärke von 200-300 Joule durchgeführt, wobei bei allen Patienten, die mit Amiodaron oder Cordichin vorbehandelt waren, ein stabiler Sinusrhythmus erzielt werden konnte. Bei den Patienten der Sotalol-Gruppe konnte ein Sinusrhythmus nur bei einer geringen Anzahl an Patienten erzielt werden.

Alle 5 Patienten, die mit Cordichin vorbehandelt worden waren, wurden erfolgreich durch Kardioversion in den Sinusrhythmus konvertiert, dagegen konnten in der Sotalol-Gruppe nur 5 von 7 und in der Amiodaron-Gruppe alle Patienten erfolgreich kardiovertiert werden.

Aus dieser klinischen Studie kann, bei jedoch relativ kleinem Patientenkollektiv, eine sehr gute Aussage über die hämodynamischen Effekte nach Kardioversion und unter der bekannten medikamentösen Rezidivprophylaxe-Therapie getroffen werden:

Bezogen auf die *Technetium*^{99m}-Radionuklidventrikulographie konnte sowohl in der Sotalol-Gruppe als auch in der Cordichin-Gruppe, verglichen mit den Befunden vor Kardioversion, eine deutliche Zunahme der Ejektionsfraktion gemessen werden, wobei die Zunahme in der Cordichin-Gruppe sogar schon unmittelbar nach Kardioversion signifikant im Vergleich zur Ausgangslage anstieg.

In der Sotalol-Gruppe wurde im Vergleich zum Vorbefund vor Kardioversion zunächst keine wesentliche Änderung der Ejektionsfraktion gemessen, jedoch wurde der Unterschied im Vergleich zur Ausgangslage nach Abschluß der Nachbeobachtungszeit statistisch signifikant.

Nach Auswertung der Ergebnisse der *Technetium*^{99m}-Radionuklidventrikulographie stieg die Ejektionsfraktion unter Cordichin sofort um 16,6% unmittelbar nach Kardioversion signifikant an und blieb dauerhaft auf gleichem Niveau.

Unter Sotalol verbesserte sich die Ejektionsfraktion kurz nach Kardioversion lediglich um 2,6% - erst nach Abschluß der Nachbeobachtungszeit zeigte sich eine signifikante Zunahme um 15,4% im Vergleich zum Ausgangswert. Der schon oben erwähnte minimale Anstieg der Ejektionsfraktion direkt nach Kardioversion ist wahrscheinlich auf die negative Inotropie von Sotalol zurückzuführen.

Hier zeigt sich deutlich, daß, unabhängig von der jeweiligen Medikation, generell eine Zunahme der Ejektionsfraktion nach wiederhergestelltem Sinusrhythmus zu verzeichnen ist. Dies zeigte sich teils schon kurz nach Wiederherstellung in den Sinusrhythmus, teils erst nach einer gewissen Latenzzeit.

Nebenbefundlich führte eine Therapie mit Cordichin zu einem deutlichen Anstieg des Endsystolischen Ventrikelvolumens nach vier Wochen, sowie zu einem Anstieg des Enddiastolischen Ventrikelvolumens nach einer Woche jeweils in Ruhe.

Auch die Ergebnisse der *Rechtsherzkatheteruntersuchungen* wiesen eine deutliche Verbesserung der Hämodynamik nach medikamentöser bzw. elektrischer Kardioversion auf:

Die Herzfrequenzrate konnte hochsignifikant in Ruhe als auch unter Belastungsbedingungen gesenkt werden kann. Dabei ist besonders hervorzuheben, daß sich trotz Abnahme der Herzfrequenz das Herzzeitvolumen nicht wesentlich änderte.

Dagegen kam es sowohl unter Cordichin als auch unter Sotalol und Amiodaron zu einer hochsignifikanten Verbesserung des Schlagvolumens bereits nach erfolgreicher Kardioversion und mit anhaltendem Ergebnis im weiteren Verlauf.

Die weiteren untersuchten Parameter der Rechtsherzkatheteruntersuchungen konnten auch signifikante Änderungen vor und nach Kardioversion, sowohl in Ruhe als auch unter Belastungsbedingungen aufzeigen, jedoch waren diese Werte, bezogen auf die Hämodynamik, klinisch weniger relevant:

Hier zeigte sich z.B. auf den Systolischen Blutdruck bezogen eine signifikante Abnahme nur unter Sotalol und während der Belastungsphase. Auf den Diastolischen Blutdruck bezogen konnte eine Abnahme in Ruhe unter Sotalol nach einer Woche, sowie unter Belastungsbedingungen unter Sotalol und Amiodaron schon nach einer Woche festgestellt werden.

Eine Therapie mit Cordichin führte zu einer Abnahme des Rechtsatrialen Mitteldrucks in Ruhe nach vier Wochen. Der Pulmonalarterielle Mitteldruck nahm erst nach vier Wochen sowohl in Ruhe als auch unter Belastungsbedingungen ab.

Eine Therapie mit Amiodaron führte bereits nach einer Woche zu einer Abnahme des Pulmonalkapillären Mitteldrucks unter Belastungsbedingungen, dies konnte unter Cordichin am Ende der Nachbeobachtungszeit festgestellt werden.

Auf den Pulmonalen Gefäßwiderstand bezogen zeigte sich ein Abfall nach einer Woche unter einer Therapie mit Cordichin, nach vier Wochen unter Amiodaron und

Sotalol. Unter Belastung war ein Absinken gegen Ende der Nachbeobachtungsphase unter allen Substanzen zu erkennen.

Der Periphere Gefäßwiderstand stieg unter Cordichin in Ruhe und nach einer Woche kurzzeitig signifikant an, unter Amiodaron war nach vier Wochen eine Abnahme zu verzeichnen. Hingegen war unter Belastungsbedingungen eine signifikante Abnahme unter Amiodaron und Cordichin nach vier Wochen deutlich.

Aus den *ergospirometrischen Untersuchungen* konnten, bezüglich der Sauerstoffaufnahme, in Ruhe keine signifikanten Unterschiede in beiden Behandlungsgruppen beobachtet werden. Unter Belastung hingegen verdoppelte sich vor Kardioversion der Sauerstoffverbrauch in der Sotalol-Gruppe, während er sich in der Cordichin-Gruppe in etwa verdreifachte. Nach Kardioversion stieg der Sauerstoffverbrauch auch in der Cordichin-Gruppe unter Belastung an, war jedoch nach Kardioversion signifikant niedriger als in der Sotalol-Gruppe.

Auf die *echokardiographischen* sowie *elektrokardiographischen Parameter* bezogen konnten keine wesentlichen Veränderungen gemessen werden.

Die oben geschilderten Beobachtungen – signifikanter Anstieg der Ejektionsfraktion, Abnahme der Herzfrequenzrate und Verbesserung der Zunahme Schlagvolumens bei nahezu gleich bleibendem Herzzeitvolumen, und Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme – sind von bedeutsamer klinischer Relevanz, da es bei wieder hergestelltem Sinusrhythmus zu einer wesentlichen Verbesserung der Ökonomisierung der Herzarbeit kommt.

Proarrhythmische Effekte, wie sie unter Therapie mit Antiarrhythmika beobachtet werden können, wurden aktuell bei dem recht kleinen Patientenkollektiv nicht dokumentiert [58].

8. Verzeichnis der Tabellen

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
Kontrolle	85.00 ± 19.99	93.00 ± 18.13	94.30 ± 12.53	0.402
Tag 7	56.82 ± 7.39	66.00 ± 13.89	67.44 ± 13.18	0.099
Tag 28	61.50 ± 6.64	66.37 ± 19.77	68.78 ± 12.08	0.435
Dif. Tag 7- Kontrolle	-27.27 ± 23.96	-27.33 ± 21.14	-28.11 ± 14.17	0.995
Dif. Tag 28- Kontrolle	-23.50 ± 22.62	-23.62 ± 19.88	-25.44 ± 16.38	0.975
Dif. Tag 28- Tag 7	4.18 ± 9.35	4.57 ± 21.22	-1.50 ± 9.02	0.599

Tab.1 Ausgangswerte für **Herzfrequenz in Ruhe** in der **Amiodaron-, Sotalol- und Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
Kontrolle	132.09 ± 28.80	146.90 ± 25.22	146.90 ± 25.22	0.285
Tag 7	86.00 ± 16.73	105.00 ± 17.88	103.67 ± 23.84	0.093
Tag 28	94.08 ± 17.57	104.71 ± 16.12	101.00 ± 21.19	0.456
Dif. Tag 7- Kontrolle	-40.80 ± 30.00	-45.71 ± 37.92	-41.67 ± 26.31	0.946
Dif. Tag 28- Kontrolle	37.45 ± 36.56	-46.57 ± 35.43	-44.89 ± 20.38	0.803
Dif. Tag 28- Tag 7	7.60 ± 11.81	11.25 ± 17.19	-4.50 ± 9.46	0.066

Tab.2 Ausgangswerte für **Herzfrequenz unter Belastung** in der **Amiodaron-, Sotalol- und Cordichingruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	84.09 ± 0.09	56.82 ± 20.70	0.004
Kontrolle- Tag 28	85.00 ± 19.99	61.50 ± 6.64	0.004
Tag 7 - Tag 28	56.82 ± 7.39	61.00 ± 6.72	0.169

Tab.3 Ausgangswerte für **Herzfrequenz in Ruhe** in der **Amiodarongruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	93.66 ± 19.20	66.00 ± 13.89	0.005
Kontrolle- Tag 28	90.00 ± 19.09	66.37 ± 19.77	0.012
Tag 7 - Tag 28	60.57 ± 5.26	65.14 ± 21.02	0.589

Tab.4 Ausgangswerte für **Herzfrequenz in Ruhe** in der **Sotalolgruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	95.56 ± 12.61	67.44 ± 13.18	0.000
Kontrolle- Tag 28	94.22 ± 13.29	68.78 ± 12.08	0.002
Tag 7 - Tag 28	68.00 ± 13.98	66.50 ± 10.65	0.653

Tab.5 Ausgangswerte für **Herzfrequenz in Ruhe** in der **Cordichingruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	150.71 ± 26.84	105.00 ± 17.88	0.019
Kontrolle- Tag 28	151.29 ± 29.47	104.71 ± 16.12	0.013
Tag 7 - Tag 28	96.75 ± 15.78	108.00 ± 7.26	0.282

Tab.6 Ausgangswerte für **Herzfrequenz unter Belastung** in der **Amiodarongruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	150.71 ± 26.84	105.00 ± 17.88	0.019
Kontrolle- Tag 28	151.29 ± 29.47	104.71 ± 16.12	0.013
Tag 7- Tag 28	96.75 ± 15.78	108.00 ± 7.26	0.282

Tab.7 Ausgangswerte für **Herzfrequenz** unter **Belastung** in der **Sotalolgruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	145.33 ± 24.08	103.67 ± 23.84	0.001
Kontrolle- Tag 28	145.89 ± 25.14	101.00 ± 21.19	0.000
Tag 7 - Tag 28	102.87 ± 25.36	98.37 ± 21.03	0.220

Tab.8 Ausgangswerte für **Herzfrequenz** unter **Belastung** in der **Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
Kontrolle	124.58 ± 13.39	141.50 ± 15.95	122.50 ± 17.52	0.0019
Tag 7	123.64 ± 21.92	132.22 ± 23.73	125.00 ± 4.17	0.614
Tag 28	127.83 ± 17.76	136.25 ± 20.66	122.78 ± 14.81	0.307
Dif. Tag 7- Kontrolle	-1.36 ± 16.60	-12.78 ± 16.41	-12.78 ± 16.41	0.150
Dif. Tag 28- Kontrolle	3.25 ± 17.85	-1.87 ± 16.02	0.00 ± 20.16	0.816
Dif. Tag 28- Tag 7	4.91 ± 20.59	11.43 ± 12.49	-3.75 ± 16.20	0.253

Tab.9 Ausgangswerte für **Systolischer Blutdruck** in **Ruhe** in der **Amiodaron-, Sotalol** und **Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
Kontrolle	158.18 ± 19.27	192.50 ± 19.34	192.50 ± 19.33	0.002
Tag 7	150.00 ± 20.68	168.89 ± 23.69	171.67 ± 27.84	0.121
Tag 28	158.00 ± 20.24	171.25 ± 25.32	171.11 ± 36.55	0.457
Dif. Tag 7- Kontrolle	-6.00 ± 15.24	-22.78 ± 13.49	-3.33 ± 19.36	0.035
Dif. Tag 28- Kontrolle	-0.82 ± 15.98	-19.37 ± 18.21	-0.56 ± 26.03	0.110
Dif. Tag 28- Tag 7	6.10 ± 22.85	2.86 ± 16.04	0.62 ± 20.78	0.851

Tab.10 Ausgangswerte für **Systolischer Blutdruck** unter **Belastung** in der **Amiodaron-, Sotalol- und Cordichingruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	125.00 ± 13.96	123.64 ± 21.92	0.791
Kontrolle- Tag 28	124.58 ± 13.39	127.83 ± 17.76	0.541
Tag 7 - Tag 28	123.64 ± 21.92	128.55 ± 18.45	0.448

Tab.11 Ausgangswerte für den **Systolischer Blutdruck in Ruhe** in der **Amiodarongruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	145.00 ± 12.25	132.22 ± 23.73	0.048
Kontrolle- Tag 28	138.12 ± 16.02	136.25 ± 20.66	0.750
Tag 7 - Tag 28	127.14 ± 24.13	138.57 ± 21.16	0.052

Tab.12 Ausgangswerte für **Systolischer Blutdruck in Ruhe** in der **Sotalolgruppe**

	mean \pm SD	mean \pm SD	p
Kontrolle- Tag 7	124.44 \pm 17.40	125.00 \pm 12.50	0.894
Kontrolle- Tag 28	122.78 \pm 18.56	122.78 \pm 14.81	1.000
Tag 7 - Tag 28	125.62 \pm 13.21	121.87 \pm 15.57	0.534

Tab.13 Ausgangswerte für **Systolischer Blutdruck in Ruhe** in der **Cordichingruppe**

	mean \pm SD	mean \pm SD	p
Kontrolle- Tag 7	156.00 \pm 18.83	150.00 \pm 20.68	0.245
Kontrolle- Tag 28	158.18 \pm 19.27	157.36 \pm 21.11	0.869
Tag 7 - Tag 28	150.00 \pm 20.68	156.10 \pm 21.80	0.420

Tab.14 Ausgangswerte für **Systolischer Blutdruck unter Belastung** in der **Amiodarongruppe**

	mean \pm SD	mean \pm SD	p
Kontrolle- Tag 7	191.67 \pm 20.31	168.89 \pm 23.69	0.001
Kontrolle- Tag 28	190.62 \pm 18.60	171.25 \pm 25.32	0.020
Tag 7 - Tag 28	167.14 \pm 26.90	170.00 \pm 27.08	0.654

Tab.15 Ausgangswerte für **Systolischer Blutdruck unter Belastung** in der **Sotalolgruppe**

	mean \pm SD	mean \pm SD	p
Kontrolle- Tag 7	175.00 \pm 20.62	171.67 \pm 27.84	0.620
Kontrolle- Tag 28	171.67 \pm 22.08	171.11 \pm 36.55	0.951
Tag 7 - Tag 28	169.37 \pm 28.84	170.00 \pm 38.91	0.935

Tab.16 Ausgangswerte für **Systolischer Blutdruck unter Belastung** in der **Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
Kontrolle	81.82 ± 9.56	87.50 ± 8.90	76.00 ± 5.16	0.014
Tag 7	77.50 ± 11.12	78.33 ± 8.66	72.00 ± 12.77	0.449
Tag 28	79.55 ± 10.36	80.00 ± 8.87	72.78 ± 12.53	0.293
Dif. Tag 7- Kontrolle	-4.50 ± 9.26	-10.00 ± 5.00	-4.44 ± 12.61	0.369
Dif. Tag 28- Kontrolle	-2.27 ± 11.48	-7.50 ± 4.63	-2.77 ± 12.02	0.513
Dif. Tag 28- Tag 7	3.00 ± 10.59	2.14 ± 4.88	0.00 ± 11.65	0.808

Tab.17 Ausgangswerte für **Diastolischer Blutdruck in Ruhe** in der **Amiodaron-, Sotalol** und **Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
Kontrolle	96.00 ± 9.37	95.00 ± 8.50	92.00 ± 7.89	0.564
Tag 7	89.44 ± 10.34	86.67 ± 8.92	86.11 ± 11.93	0.770
Tag 28	87.70 ± 11.70	92.50 ± 11.95	87.22 ± 17.16	0.664
Dif. Tag 7- Kontrolle	-6.11 ± 7.82	-10.00 ± 9.68	-6.11 ± 8.21	0.550
Dif. Tag 28- Kontrolle	-8.50 ± 12.48	-3.75 ± 10.26	-3.89 ± 16.16	0.681
Dif. Tag 28- Tag 7	-1.11 ± 14.31	7.14 ± 13.18	-1.29 ± 8.34	0.340

Tab.18 Ausgangswerte für **Diastolischer Blutdruck** unter **Belastung** in der **Amiodaron-, Sotalol-** und **Cordichingruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle-Tag 7	81.82 ± 9.56	77.36 ± 10.56	0.124
Kontrolle-Tag 28	81.67 ± 9.13	79.50 ± 9.88	0.507
Tag 7 - Tag 28	77.36 ± 10.56	80.36 ± 9.87	0.346

Tab.19 Ausgangswerte für **Diastolischer Blutdruck in Ruhe** in der **Amiodarongruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle-Tag 7	88.33 ± 9.01	78.33 ± 8.66	0.000
Kontrolle-Tag 28	87.50 ± 9.26	80.00 ± 8.86	0.003
Tag 7 - Tag 28	77.85 ± 9.94	80.00 ± 9.57	0.289

Tab.20 Ausgangswerte für **Diastolischer Blutdruck in Ruhe** in der **Sotalolgruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle-Tag 7	76.67 ± 5.00	72.22 ± 12.77	0.321
Kontrolle-Tag 28	75.56 ± 5.27	72.78 ± 12.53	0.508
Tag 7 - Tag 28	71.25 ± 13.30	71.25 ± 12.46	1.000

Tab.21 Ausgangswerte für **Diastolischer Blutdruck in Ruhe** in der **Cordichingruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle-Tag 7	95.50 ± 9.26	89.60 ± 10.13	0.033
Kontrolle-Tag 28	95.91 ± 8.89	88.09 ± 11.84	0.057
Tag 7 - Tag 28	89.60 ± 10.13	88.90 ± 12.15	0.874

Tab.22 Ausgangswerte für **Diastolischer Blutdruck unter Belastung** in der **Amiodarongruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	96.67 ± 7.07	86.67 ± 8.29	0.015
Kontrolle- Tag 28	96.25 ± 9.16	92.50 ± 11.95	0.336
Tag 7 - Tag 28	85.71 ± 7.32	92.68 ± 1286	0.202

Tab.23 Ausgangswerte für **Diastolischer Blutdruck** unter **Belastung** in der **Sotalolgruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	92.22 ± 8.33	86.11 ± 11.93	0.056
Kontrolle- Tag 28	91.11 ± 7.82	87.22 ± 17.16	0.491
Tag 7 - Tag 28	84.37 ± 11.48	83.12 ± 12.80	0.685

Tab.24 Ausgangswerte für **Diastolischer Blutdruck** unter **Belastung** in der **Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
Kontrolle	4.99 ± 1.41	5.10 ± 0.74	5.80 ± 1.55	0.313
Tag 7	5.29 ± 1.55	5.00 ± 1.29	7.07 ± 1.05	0.007
Tag 28	6.47 ± 1.23	4.86 ± 1.07	5.89 ± 1.45	0.043
Dif. Tag 7- Kontrolle	0.34 ± 1.32	0.14 ± 0.90	1.18 ± 1.85	0.299
Dif. Tag 28- Kontrolle	1.48 ± 1.42	-0.29 ± 0.76	0.00 ± 0.71	0.003
Dif. Tag 28- Tag 7	1.17 ± 1.59	-0.20 ± 1.64	-0.84 ± 1.17	0.023

Tab.25 Ausgangswerte für **Herz-Zeit-Volumen in Ruhe** in der **Amiodaron-, Sotalol- und Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
Kontrolle	10.49 ± 4.90	9.70 ± 2.41	11.60 ± 2.41	0.538
Tag 7	10.50 ± 4.30	8.14 ± 2.27	12.00 ± 3.20	0.111
Tag 28	12.98 ± 4.59	10.29 ± 2.43	12.78 ± 3.31	0.298
Dif. Tag 7- Kontrolle	0.66 ± 3.81	-0.86 ± 1.34	0.00 ± 2.96	0.604
Dif. Tag 28- Kontrolle	2.73 ± 2.83	0.00 ± 2.31	1.78 ± 1.56	0.131
Dif. Tag 28- Tag 7	3.06 ± 4.27	2.00 ± 1.00	0.62 ± 1.06	0.252

Tab.26 Ausgangswerte für **Herz-Zeit-Volumen** unter **Belastung** in der **Amiodaron-**, **Sotalol-** und **Cordichingruppe**

	Amiodaron	Cordichin	p
	mean ± SD	mean ± SD	
Dif. Tag 28- Tag 7	1.17 ± 1.59	-0.84 ± 1.17	0.008

Tab.27 Ausgangswerte für **Herz-Zeit-Volumen** in **Ruhe** in der **Amiodaron-** und **Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	p
	mean ± SD	mean ± SD	
Dif. Tag 28- Kontrolle	1.48 ± 1.42	-0.29 ± 0.76	0.008

Tab.28 Ausgangswerte für **Herz-Zeit-Volumen** in **Ruhe** in der **Amiodaron-** und **Sotalolgruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	4.95 ± 1.47	5.29 ± 1.55	0.415
Kontrolle- Tag 28	4.99 ± 1.41	6.47 ± 1.23	0.004
Tag 7 - Tag 28	5.29 ± 1.55	6.46 ± 1.29	0.035

Tab.29 Ausgangswerte für **Herz-Zeit-Volumen** in **Ruhe** in der **Amiodarongruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	4.86 ± 0.69	5.00 ± 1.29	0.689
Kontrolle- Tag 28	5.14 ± 0.69	4.86 ± 1.07	0.356
Tag 7 - Tag 28	5.00 ± 1.58	4.80 ± 1.09	0.799

Tab.30 Ausgangswerte für das **Herz-Zeit-Volumen** in **Ruhe** in der **Sotalolgruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	5.89 ± 1.62	7.07 ± 1.05	0.091
Kontrolle- Tag 28	5.89 ± 1.62	5.89 ± 1.45	1.000
Tag 7 - Tag 28	6.84 ± 0.85	6.00 ± 1.51	0.082

Tab.31 Ausgangswerte für **Herz-Zeit-Volumen** in **Ruhe** in der **Cordichingruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	9.84 ± 4.63	10.50 ± 4.30	0.598
Kontrolle- Tag 28	10.49 ± 4.90	12.72 ± 4.71	0.022
Tag 7 - Tag 28	10.50 ± 4.30	12.21 ± 4.64	0.118

Tab.32 Ausgangswerte für **Herz-Zeit-Volumen** unter **Belastung** in der **Amiodarongruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	9.00 ± 2.00	8.14 ± 2.27	0.143
Kontrolle- Tag 28	10.29 ± 2.56	10.29 ± 2.43	1.000
Tag 7 - Tag 28	8.00 ± 2.12	10.00 ± 2.00	0.011

Tab.33 Ausgangswerte für **Herz-Zeit-Volumen** unter **Belastung** in der **Sotalolgruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	12.00 ± 3.46	12.00 ± 3.20	1.000
Kontrolle- Tag 28	11.00 ± 3.12	12.78 ± 3.31	0.009
Tag 7 - Tag 28	12.25 ± 3.33	12.87 ± 3.52	0.140

Tab.34 Ausgangswerte für **Herz-Zeit-Volumen** unter **Belastung** in der **Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
Kontrolle	61.39 ± 22.30	57.54 ± 17.76	61.54 ± 17.76	0.857
Tag 7	94.23 ± 28.19	80.72 ± 20.96	107.40 ± 20.37	0.109
Tag 28	107.04 ± 27.31	79.76 ± 9.64	86.33 ± 21.21	0.030
Dif. Tag 7- Kontrolle	32.43 ± 28.54	22.65 ± 18.63	45.55 ± 28.65	0.239
Dif. Tag 28- Kontrolle	45.66 ± 34.24	17.57 ± 17.59	23.64 ± 14.70	0.055
Dif. Tag 28- Tag 7	13.56 ± 31.97	-4.17 ± 20.18	-13.21 ± 27.51	0.143

Tab.35 Ausgangswerte für **Schlagvolumen** in **Ruhe** in der **Amiodaron-, Sotalol- und Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
Kontrolle	81.74 ± 40.06	68.45 ± 22.00	78.62 ± 23.33	0.582
Tag 7	119.93 ± 36.58	76.29 ± 16.78	116.61 ± 19.04	0.012
Tag 28	136.88 ± 37.97	101.72 ± 26.25	127.04 ± 23.60	0.102
Dif. Tag 7- Kontrolle	39.20 ± 44.89	15.82 ± 14.18	33.94 ± 27.04	0.408
Dif. Tag 28- Kontrolle	51.16 ± 39.72	29.86 ± 6.57	49.90 ± 17.20	0.306
Dif. Tag 28- Tag 7	9.31 ± 29.65	11.95 ± 15.38	10.80 ± 19.3(n = 8)	0.981

Tab.36 Ausgangswerte für **Schlagvolumen** unter **Belastung** in der **Amiodaron-, Sotalol-** und **Cordichingruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	61.80 ± 23.34	94.23 ± 28.19	0.004
Kontrolle- Tag 28	61.39 ± 23.30	107.04 ± 27.31	0.001
Tag 7 - Tag 28	94.23 ± 28.19	107.80 ± 28.51	0.190

Tab.37 Ausgangswerte für **Schlagvolumen** in **Ruhe** in der **Amiodarongruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	58.08 ± 21.00	80.72 ± 20.96	0.018
Kontrolle- Tag 28	62.20 ± 19.26	79.76 ± 9.64	0.038
Tag 7 - Tag 28	82.06 ± 25.17	77.89 ± 10.68	0.668

Tab.38 Ausgangswerte für das **Schlagvolumen** in **Ruhe** in der **Sotalolgruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	61.85 ± 15.70	107.40 ± 20.37	0.001
Kontrolle- Tag 28	62.69 ± 15.35	86.33 ± 21.21	0.001
Tag 7- Tag 28	103.14 ± 16.97	89.94 ± 19.51	0.217

Tab.39 Ausgangswerte für **Schlagvolumen** in **Ruhe** in der **Cordichingruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	80.73 ± 72.04	119.93 ± 36.58	0.022
Kontrolle- Tag 28	81.74 ± 40.06	132.91 ± 37.10	0.002
Tag 7 - Tag 28	119.93 ± 36.58	129.24 ± 36.95	0.347

Tab.40 Ausgangswerte für **Schlagvolumen** unter **Belastung** in der **Amiodarongruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	60.47 ± 20.32	76.29 ± 16.78	0.041
Kontrolle- Tag 28	71.86 ± 27.37	101.72 ± 26.25	0.000
Tag 7 - Tag 28	78.97 ± 12.20	90.92 ± 22.28	0.218

Tab.41 Ausgangswerte für **Schlagvolumen** unter **Belastung** in der **Sotalolgruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	82.67 ± 20.67	116.61 ± 19.04	0.006
Kontrolle- Tag 28	77.14 ± 24.24	127.04 ± 23.60	0.000
Tag 7 - Tag 28	119.82 ± 17.55	130.62 ± 22.46	0.158

Tab.42 Ausgangswerte für **Schlagvolumen** unter **Belastung** in der **Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
Kontrolle	19.42 ± 6.83	21.00 ± 4.88	18.40 ± 5.02	0.598
Tag 7	19.91 ± 6.98	22.44 ± 5.72	20.44 ± 5.34	0.640
Tag 28	16.91 ± 4.70	18.14 ± 4.52	14.44 ± 3.09	0.209
Dif. Tag 7- Kontrolle	-0.18 ± 9.42	1.89 ± 4.34	1.22 ± 5.12	0.793
Dif. Tag 28- Kontrolle	-3.18 ± 6.23	-4.29 ± 8.52	-4.66 ± 3.64	0.858
Dif. Tag 28- Tag 7	-1.70 ± 3.86	-7.00 ± 6.66	-6.00 ± 5.97	0.107

Tab. 43 Ausgangswerte für **Pulmonalarterieller Mitteldruck** in **Ruhe** in der **Amiodaron-**, **Sotalol-** und **Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
Kontrolle	37.70 ± 7.17	45.90 ± 8.49	40.40 ± 10.56	0.127
Tag 7	26.75 ± 10.89	46.44 ± 6.54	41.78 ± 7.69	0.000
Tag 28	31.25 ± 8.68	44.57 ± 11.70	37.22 ± 4.18	0.010
Dif. Tag 7- Kontrolle	-7.60 ± 10.67	1.00 ± 7.04	1.11 ± 9.88	0.084
Dif. Tag 28- Kontrolle	-6.80 ± 9.73	-3.28 ± 9.32	-4.33 ± 7.60	0.704
Dif. Tag 28- Tag 7	4.50 ± 10.36	-4.00 ± 13.56	-5.75 ± 5.92	0.075

Tab. 44 Ausgangswerte für **Pulmonalarterieller Mitteldruck** unter **Belastung** in der **Amiodaron-** **Sotalol-** und **Cordichingruppe**

	mean \pm SD	mean \pm SD	p
Kontrolle- Tag 7	20.09 \pm 6.73	19.91 \pm 6.98	0.950
Kontrolle- Tag 28	20.09 \pm 6.73	16.91 \pm 4.70	0.121
Tag 7 - Tag 28	18.90 \pm 6.54	17.20 \pm 4.85	0.197

Tab. 45 Ausgangswerte für **Pulmonalarterieller Mitteldruck** in **Ruhe** in der **Amiodarongruppe**

	mean \pm SD	mean \pm SD	p
Kontrolle- Tag 7	20.56 \pm 4.95	22.44 \pm 5.72	0.288
Kontrolle- Tag 28	22.43 \pm 4.58	18.15 \pm 4.52	0.232
Tag 7 - Tag 28	25.17 \pm 4.17	18.17 \pm 4.96	0.050

Tab. 46 Ausgangswerte für **Pulmonalarterieller Mitteldruck** in **Ruhe** in der **Sotalolgruppe**

	mean \pm SD	mean \pm SD	p
Kontrolle- Tag 7	19.22 \pm 4.55	20.44 \pm 5.34	0.502
Kontrolle- Tag 28	19.11 \pm 4.75	14.44 \pm 3.09	0.005
Tag 7 - Tag 28	20.75 \pm 5.62	14.37 \pm 3.29	0.019

Tab. 47 Ausgangswerte für **Pulmonalarterieller Mitteldruck** in **Ruhe** in der **Cordichingruppe**

	mean \pm SD	mean \pm SD	p
Kontrolle- Tag 7	37.70 \pm 7.17	30.10 \pm 8.36	0.051
Kontrolle- Tag 28	37.70 \pm 7.17	30.90 \pm 9.25	0.054
Tag 7 - Tag 28	26.75 \pm 10.89	31.25 \pm 8.68	0.161

Tab. 48 Ausgangswerte für **Pulmonalarterieller Mitteldruck** unter **Belastung** in der **Amiodarongruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	45.44 ± 8.88	46.44 ± 6.54	0.681
Kontrolle- Tag 28	47.86 ± 6.59	44.57 ± 11.70	0.387
Tag 7 - Tag 28	47.67 ± 6.62	43.67 ± 12.55	0.502

Tab. 49 Ausgangswerte für **Pulmonalarterieller Mitteldruck** unter **Belastung** in der **Sotalolgruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	40.67 ± 11.17	41.78 ± 7.69	0.745
Kontrolle- Tag 28	41.56 ± 10.51	37.22 ± 4.18	0.126
Tag 7 - Tag 28	43.25 ± 6.73	37.50 ± 4.37	0.029

Tab. 50 Ausgangswerte für **Pulmonalarterieller Mitteldruck** unter **Belastung** in der **Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
Kontrolle	12.17 ± 5.86	12.80 ± 4.87	10.90 ± 5.86	0.687
Tag 7	10.82 ± 4.21	12.75 ± 5.23	12.44 ± 5.17	0.638
Tag 28	9.00 ± 2.92	9.43 ± 5.83	10.89 ± 7.85	0.742
Dif. Tag 7- Kontrolle	-1.63 ± 6.86	0.00 ± 3.18	1.00 ± 4.80	0.549
Dif. Tag 28- Kontrolle	-3.17 ± 5.95	-4.85 ± 9.15	-0.22 ± 10.02	0.523
Dif. Tag 28- Tag 7	-1.73 ± 3.32	-4.50 ± 8.26	-1.75 ± 11.78	0.767

Tab. 51 Ausgangswerte für **Pulmonalkapillärer Mitteldruck** in **Ruhe** in der **Amiodaron-, Sotalol- und Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
Kontrolle	25.82 ± 8.21	31.70 ± 7.72	25.20 ± 8.42	0.158
Tag 7	20.30 ± 6.22	31.50 ± 8.33	26.22 ± 9.26	0.025
Tag 28	20.75 ± 7.74	28.43 ± 6.16	22.00 ± 7.40	0.094
Dif. Tag 7- Kontrolle	-7.40 ± 8.68	-0.37 ± 6.67	1.33 ± 9.95	0.084
Dif. Tag 28- Kontrolle	-5.73 ± 10.78	-5.43 ± 5.71	-4.00 ± 6.24	0.892
Dif. Tag 28- Tag 7	0.00 ± 7.50	-4.17 ± 11.60	-6.25 ± 11.78	0.288

Tab.52 Ausgangswerte für **Pulmonalkapillärer Mitteldruck** unter **Belastung** in der **Amiodaron-**, **Sotalol-** und **Cordichingruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	12.45 ± 6.06	10.82 ± 4.21	0.447
Kontrolle- Tag 28	12.17 ± 5.86	9.00 ± 2.92	0.092
Tag 7 - Tag 28	10.82 ± 4.21	9.09 ± 3.05	0.115

Tab.53 Ausgangswerte für **Pulmonalkapillärer Mitteldruck** in **Ruhe** in der **Amiodarongruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	12.75 ± 5.28	12.75 ± 5.28	1.000
Kontrolle- Tag 28	14.29 ± 5.06	9.43 ± 5.83	0.210
Tag 7 - Tag 28	13.83 ± 4.96	9.33 ± 6.83	0.240

Tab.54 Ausgangswerte für **Pulmonalkapillärer Mitteldruck** in **Ruhe** in der **Sotalolgruppe**

	mean \pm SD	mean \pm SD	p
Kontrolle- Tag 7	11.44 \pm 3.54	12.44 \pm 5.17	0.549
Kontrolle- Tag 28	11.11 \pm 3.92	10.89 \pm 7.85	0.949
Tag 7 - Tag 28	12.75 \pm 5.45	11.00 \pm 8.38	0.687

Tab.55 Ausgangswerte für **Pulmonalkapillärer Mitteldruck** in **Ruhe** in der **Cordichingruppe**

	mean \pm SD	mean \pm SD	p
Kontrolle- Tag 7	27.70 \pm 5.62	20.30 \pm 6.22	0.025
Kontrolle- Tag 28	25.82 \pm 8.21	20.29 \pm 7.75	0.109
Tag 7 - Tag 28	20.30 \pm 6.22	20.30 \pm 8.14	1.000

Tab.56 Ausgangswerte für den **Pulmonalkapillärer Mitteldruck** unter **Belastung** in der **Amiodarongruppe**

	mean \pm SD	mean \pm SD	p
Kontrolle- Tag 7	31.87 \pm 7.30	31.50 \pm 8.33	0.878
Kontrolle- Tag 28	33.86 \pm 6.23	28.43 \pm 6.16	0.046
Tag 7 - Tag 28	32.33 \pm 7.84	28.17 \pm 6.71	0.419

Tab.57 Ausgangswerte für den **Pulmonalkapillärer Mitteldruck** unter **Belastung** in der **Sotalolgruppe**

	mean \pm SD	mean \pm SD	p
Kontrolle- Tag 7	24.89 \pm 8.87	26.22 \pm 9.26	0.698
Kontrolle- Tag 28	26.00 \pm 8.51	22.00 \pm 7.40	0.091
Tag 7 - Tag 28	28.00 \pm 8.09	21.75 \pm 7.87	0.025

Tab.58 Ausgangswerte für den **Pulmonalkapillärer Mitteldruck** unter **Belastung** in der **Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean \pm SD	mean \pm SD	mean \pm SD	
Kontrolle	5.50 \pm 3.20	4.70 \pm 2.06	4.70 \pm 2.11	0.698
Tag 7	4.82 \pm 3.43	6.25 \pm 3.77	5.44 \pm 3.00	0.668
Tag 28	3.30 \pm 2.06	5.00 \pm 3.92	3.11 \pm 1.36	0.278
Dif. Tag 7- Kontrolle	-1.09 \pm 4.87	1.62 \pm 3.62	0.78 \pm 3.60	0.355
Dif. Tag 28- Kontrolle	-2.17 \pm 3.81	0.57 \pm 4.65	-2.00 \pm 2.12	0.256
Dif. Tag 28- Tag 7	-1.27 \pm 2.72	-3.40 \pm 6.02	-2.75 \pm 3.69	0.539

Tab.59 Ausgangswerte für **Rechtsatrialer Mitteldruck** in Ruhe in der **Amiodaron-, Sotalol-** und **Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean \pm SD	mean \pm SD	mean \pm SD	
Kontrolle	10.73 \pm 5.51	14.60 \pm 4.27	13.80 \pm 6.81	0.263
Tag 7	9.10 \pm 5.22	17.12 \pm 11.48	12.12 \pm 7.34	0.140
Tag 28	8.00 \pm 5.26	15.14 \pm 7.82	11.67 \pm 5.15	0.054
Dif. Tag 7- Kontrolle	-2.50 \pm 7.53	3.25 \pm 11.22	-1.25 \pm 8.61	0.405
Dif. Tag 28- Kontrolle	-2.55 \pm 7.46	-1.14 \pm 6.91	-3.44 \pm 6.67	0.813
Dif. Tag 28- Tag 7	-0.30 \pm 5.01	-7.00 \pm 13.21	-2.77 \pm 7.11	0.335

Tab.60 Ausgangswerte für **Rechtsatrialer Mitteldruck** unter **Belastung** in der **Amiodaron-, Sotalol-** und **Cordichingruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	5.91 ± 3.01	4.82 ± 3.43	0.474
Kontrolle- Tag 28	5.50 ± 3.20	3.30 ± 2.06	0.075
Tag 7 - Tag 28	4.82 ± 3.43	3.54 ± 2.02	0.152

Tab.61 Ausgangswerte für den **Rechtsatrialer Mitteldruck** in **Ruhe** in der **Amiodarongruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	4.62 ± 2.07	6.25 ± 3.77	0.245
Kontrolle- Tag 28	4.43 ± 2.30	5.00 ± 3.92	0.756
Tag 7 - Tag 28	7.20 ± 4.15	3.80 ± 2.95	0.276

Tab.62 Ausgangswerte für den **Rechtsatrialer Mitteldruck** in **Ruhe** in der **Sotalolgruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	4.67 ± 2.24	5.44 ± 3.00	0.535
Kontrolle- Tag 28	5.11 ± 1.76	3.11 ± 1.36	0.022
Tag 7 - Tag 28	5.62 ± 3.16	2.87 ± 1.25	0.073

Tab.63 Ausgangswerte für **Rechtsatrialer Mitteldruck** in **Ruhe** in der **Cordichingruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	11.60 ± 4.95	9.10 ± 5.22	0.321
Kontrolle- Tag 28	10.73 ± 5.51	8.18 ± 5.47	0.284
Tag 7 - Tag 28	9.10 ± 5.22	8.80 ± 5.35	0.856

Tab.64 Ausgangswerte für **Rechtsatrialer Mitteldruck** unter **Belastung** in der **Amiodarongruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	13.87 ± 4.12	17.12 ± 11.48	0.440
Kontrolle- Tag 28	16.29 ± 3.04	15.14 ± 7.82	0.677
Tag 7 - Tag 28	21.80 ± 12.21	14.80 ± 9.52	0.302

Tab.65 Ausgangswerte für **Rechtsatrialer Mitteldruck** unter **Belastung** in der **Sotalolgruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	13.37 ± 7.65	12.12 ± 7.34	0.694
Kontrolle- Tag 28	5.11 ± 5.73	11.67 ± 5.15	0.160
Tag 7 - Tag 28	13.23 ± 7.09	10.57 ± 5.19	0.352

Tab.66 Ausgangswerte für **Rechtsatrialer Mitteldruck** unter **Belastung** in der **Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
Kontrolle	17.90 ± 4.87	18.63 ± 3.87	14.63 ± 3.87	0.129
Tag 7	16.49 ± 4.72	18.12 ± 6.62	11.20 ± 2.88	0.014
Tag 28	13.75 ± 2.68	19.56 ± 6.22	14.27 ± 4.53	0.024
Dif. Tag 7- Kontrolle	-1.61 ± 5.37	-1.42 ± 4.49	-3.59 ± 4.66	0.600
Dif. Tag 28- Kontrolle	-4.15 ± 4.46	1.56 ± 2.64	-0.33 ± 3.13	0.008
Dif. Tag 28- Tag 7	-2.57 ± 4.51	2.38 ± 5.44	2.37 ± 4.19	0.052

Tab.67 Ausgangswerte für **Pulmonaler Gefäßwiderstand** in **Ruhe** in der **Amiodaron-, Sotalol- und Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
Kontrolle	10.18 ± 3.37	10.54 ± 3.18	10.55 ± 3.18	0.306
Tag 7	9.80 ± 4.18	10.73 ± 3.16	7.73 ± 2.36	0.203
Tag 28	7.74 ± 2.82	9.49 ± 2.93	7.49 ± 1.56	0.252
Dif. Tag 7- Kontrolle	-0.39 ± 3.51	-0.63 ± 1.22	-0.66 ± 1.22	0.973
Dif. Tag 28- Kontrolle	-1.94 ± 2.34	-0.45 ± 1.44	-1.33 ± 1.68	0.303
Dif. Tag 28- Tag 7	-1.56 ± 2.74	-0.87 ± 1.58	-0.01 ± 0.90	0.298

Tab.68 Ausgangswerte für **Pulmonaler Gefäßwiderstand** unter **Belastung** in der **Amiodaron-**, **Sotalol-** und **Cordichingruppe**

	Amiodaron	Cordichin	p
	mean ± SD	mean ± SD	
Dif. Tag 28- Kontrolle	-4.15 ± 4.46	-0.33 ± 3.13	0.041

Tab.69 Ausgangswerte für **Pulmonaler Gefäßwiderstand** in **Ruhe** in der **Amiodaron-** und **Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	p
	mean ± SD	mean ± SD	
Dif. Tag 28- Kontrolle	-4.15 ± 4.46	1.56 ± 2.64	0.007

Tab.70 Ausgangswerte für **Pulmonaler Gefäßwiderstand** in **Ruhe** in der **Amiodaron-** und **Sotalolgruppe**

	mean \pm SD	mean \pm SD	p
Kontrolle- Tag 7	18.11 \pm 5.05	16.49 \pm 4.72	0.343
Kontrolle- Tag 28	17.90 \pm 4.87	13.75 \pm 2.68	0.008
Tag 7- Tag 28	16.49 \pm 4.72	13.92 \pm 2.74	0.088

Tab.71 Ausgangswerte für **Pulmonaler Gefäßwiderstand** in **Ruhe** in der **Amiodarongruppe**

	mean \pm SD	mean \pm SD	p
Kontrolle- Tag 7	18.11 \pm 5.05	16.50 \pm 4.72	0.343
Kontrolle- Tag 28	17.90 \pm 4.87	13.75 \pm 2.68	0.008
Tag 7 - Tag 28	16.50 \pm 4.72	13.92 \pm 2.74	0.088

Tab.72 Ausgangswerte für **Pulmonaler Gefäßwiderstand** in **Ruhe** in der **Sotalolgruppe**

	mean \pm SD	mean \pm SD	p
Kontrolle- Tag 7	14.79 \pm 4.34	11.20 \pm 2.88	0.049
Kontrolle- Tag 28	14.60 \pm 4.28	14.27 \pm 4.53	0.762
Tag 7 - Tag 28	11.43 \pm 2.98	11.81 \pm 4.61	0.153

Tab.73 Ausgangswerte für **Pulmonaler Gefäßwiderstand** in **Ruhe** in der **Cordichingruppe**

	mean \pm SD	mean \pm SD	p
Kontrolle- Tag 7	8.39 \pm 2.30	7.73 \pm 2.36	0.495
Kontrolle- Tag 28	8.82 \pm 2.24	7.49 \pm 1.56	0.045
Tag 7- Tag 28	7.22 \pm 1.92	7.22 \pm 1.42	0.984

Tab.74 Ausgangswerte für den **Pulmonaler Gefäßwiderstand** unter **Belastung** in der **Amiodarongruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	10.18 ± 3.37	9.80 ± 4.18	0.736
Kontrolle- Tag 28	10.18 ± 3.37	8.24 ± 2.83	0.028
Tag 7- Tag 28	9.80 ± 4.18	8.24 ± 2.83	0.105

Tab.75 Ausgangswerte für **Pulmonaler Gefäßwiderstand** unter **Belastung** in der **Sotalolgruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	10.18 ± 3.37	9.80 ± 4.17	0.736
Kontrolle- Tag 28	10.18 ± 3.37	8.24 ± 2.83	0.028
Tag 7 - Tag 28	9.80 ± 4.18	8.24 ± 2.83	0.105

Tab.76 Ausgangswerte für **Pulmonaler Gefäßwiderstand** unter **Belastung** in der **Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
Kontrolle	1554.13 ± 450.1	1623.0 ± 338.8	1278.6 ± 359.4	0.128
Tag 7	1423.9 ± 439.0	1577.3 ± 572.5	1577.3 ± 217.1	0.020
Tag 28	1175.0 ± 234.8	1630.2 ± 458.8	1252.6 ± 374.3	0.030
Dif. Tag 7- Kontrolle	-147.1 ± 511.4	-151.4 ± 341.2	-308.0 ± 396.3	0.675
Dif. Tag 28- Kontrolle	-379.1 ± 406.6	31.6 ± 187.6	-3.93 ± 240.6	0.012
Dif. Tag 28- Tag 7	-236.2 ± 395.8	134.5 ± 417.4	221.0 ± 286.5	0.033

Tab.77 Ausgangswerte für **Peripherer Gefäßwiderstand** in **Ruhe** in der **Amiodaron-, Sotalol- und Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	P*
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
Kontrolle	940.6 ± 356.0	996.3 ± 307.9	773.5 ± 21.5	0.236
Tag 7	878.0 ± 359.0	1011.3 ± 342.1	719.1 ± 211.3	0.219
Tag 28	708.2 ± 248.6	877.9 ± 332.2	670.7 ± 142.2	0.229
Dif. Tag 7- Kontrolle	-97.9 ± 35.7	-80.3 ± 121.5	-58.4 ± 219.7	0.952
Dif. Tag 28- Kontrolle	-216.3 ± 252.6	-64.2 ± 160.8	-123.6 ± 139.4	0.282
Dif. Tag 28- Tag 7	-129.9 ± 245.5	-69.25 ± 158.7	-14.1 ± 120.1	0.496

Tab.78 Ausgangswerte für **Peripherer Gefäßwiderstand** unter **Belastung** in der **Amiodaron-, Sotalol- und Cordichingruppe**

	Amiodaron	Cordichin	p
	mean ± SD	mean ± SD	
Dif. Tag 28- Kontrolle	-379.1 ± 406.6	-3.93 ± 240.6	0.024
Dif. Tag 28- Tag 7	-236.2 ± 395.8	221.0 ± 286.5	0.013

Tab.79 Ausgangswerte für **Peripherer Gefäßwiderstand** in **Ruhe** in der **Amiodaron- und Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	p
	mean ± SD	mean ± SD	
Dif. Tag 28- Kontrolle	-236.2 ± 395.8	31.6 ± 187.6	0.023

Tab.80 Ausgangswerte für **Peripherer Gefäßwiderstand** in **Ruhe** in der **Amiodaron- und Sotalolgruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	1571.1 ± 468.0	1423.9 ± 439.0	0.363
Kontrolle- Tag 28	1554.1 ± 450.1	1175.0 ± 234.8	0.008
Tag 7 - Tag 28	1423.9 ± 439.0	1187.7 ± 241.9	0.076

Tab.81 Ausgangswerte für **Peripherer Gefäßwiderstand** in **Ruhe** in der **Amiodarongruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	1728.6 ± 328.1	1577.3 ± 572.5	0.285
Kontrolle- Tag 28	1598.5 ± 369.1	1630.2 ± 458.8	0.671
Tag 7 - Tag 28	1610.9 ± 695.0	1745.3 ± 496.3	0.511

Tab.82 Ausgangswerte für **Peripherer Gefäßwiderstand** in **Ruhe** in der **Sotalolgruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	1284.3 ± 380.7	976.3 ± 217.1	0.048
Kontrolle- Tag 28	1256.5 ± 373.9	1252.6 ± 374.3	0.962
Tag 7 - Tag 28	998.1 ± 221.4	1219.1 ± 385.5	0.065

Tab.83 Ausgangswerte für **Peripherer Gefäßwiderstand** in **Ruhe** in der **Cordichingruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	975.9 ± 354.2	878.0 ± 359.0	0.405
Kontrolle- Tag 28	940.6 ± 356.0	724.3 ± 254.1	0.018
Tag 7 - Tag 28	878.0 ± 359.0	748.2 ± 254.5	0.129

Tab.84 Ausgangswerte für **Peripherer Gefäßwiderstand** unter **Belastung** in der **Amiodarongruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	1091.6 ± 298.1	1011.3 ± 342.1	0.131
Kontrolle- Tag 28	942.1 ± 342.2	887.9 ± 332.2	0.331
Tag 7 - Tag 28	1012.3 ± 354.6	943.0 ± 374.7	0.384

Tab.85 Ausgangswerte für **Peripherer Gefäßwiderstand** unter **Belastung** in der **Sotalolgruppe**

	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	777.5 ± 206.4	719.1 ± 211.3	0.477
Kontrolle- Tag 28	794.3 ± 202.0	670.7 ± 142.2	0.029
Tag 7 - Tag 28	677.9 ± 190.3	663.7 ± 137.9	0.766

Tab.86 Ausgangswerte für **Peripherer Gefäßwiderstand** unter **Belastung** in der **Cordichingruppe**

	Amiodaron	Sotalol	Cordichin	p*
	mean ± SD	mean ± SD	mean ± SD	
Height	175.50 ± 10.97	169.70 ± 7.73	181.00 ± 5.25	0.022
Weight	77.08 ± 11.38	78.60 ± 14.78	88.40 ± 12.40	0.109
BSA	1.93 ± 0.19	1.92 ± 0.20	2.10 ± 0.16	0.053

Tab. 87

	n	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	11	300.00 ± 156.46	387.27 ± 111.81	0.005
Kontrolle- Tag 28	12	325.00 ± 172.49	440.00 ± 126.20	0.005
Tag 7- Tag 28	11	387.27 ± 111.81	436.36 ± 131.70	0.055

Tab.88 DURATION, Amiodaron

	n	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle-Tag 7	11	72.70 ± 7.62	70.56 ± 7.29	0.487
Kontrolle-Tag 28	11	72.70 ± 7.62	73.10 ± 4.54	0.899
Tag 7 - Tag 28	11	70.56 ± 7.29	73.10 ± 4.54	0.213

Tab. 89 O₂-Saturation, Amiodarongruppe in Ruhe

	n	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle-Tag 7	9	41.94 ± 10.09	44.28 ± 13.62	0.719
Kontrolle-Tag 28	9	42.19 ± 10.37	43.69 ± 5.41	0.734
Tag 7 - Tag 28	8	46.54 ± 12.63	43.45 ± 5.73	0.638

Tab. 90 O₂-Saturation, Amiodarongruppe unter Belastung

	n	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle-Tag 7	9	26.08 ± 4.42	26.81 ± 6.83	0.826
Kontrolle-Tag 28	9	25.68 ± 4.00	24.47 ± 301	0.687
Tag 7 - Tag 28	8	27.71 ± 6.71	26.61 ± 3.19	0.735

Tab. 91 PO₂ Amiodaron unter Belastung

	n	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle-Tag 7	8	3.61 ± 0.57	4.01 ± 1.18	0.264
Kontrolle-Tag 28	9	3.63 ± 0.54	371 ± 0.53	0.105
Tag 7 - Tag 28	9	4.02 ± 1.03	3.74 ± 0.56	0.375

Tab. 92 K Amiodaron in Ruhe

	n	mean ± SD	mean ± SD	p
Kontrolle- Tag 7	7	4.25 ± 0.64	4.35 ± 0.74	0.799
Kontrolle- Tag 28	8	4.01 ± 0.58	4.05 ± 0.51	0.883
Tag 7 - Tag 28	7	4.22 ± 0.62	4.10 ± 0.51	0.666

Tab. 93 K Amiodaron unter Belastung

p* - by ANOVA p - by t-test

CORDICHIN - Gruppe				
Nr	Geschlecht	Größe (m)	Gewicht (kg)	Alter (J)
01 - HA	m	1,84	81	60
02 - WH	m	1,7	72	48
04 - HM	m	1,83	103	58
06 - HDB	m	1,76	94	59
09 - BW	m	1,85	81	51
11 - UB	m	1,81	110	58
14 - MB	m	1,85	85	48
15 - KH	m	1,85	98	45
16 - GL	m	1,85	85	59
17 - KM	m	1,76	75	77

	Größe (m)	Gewicht (kg)	Alter (J)
MW	1,81	88,4	56,3
STD	0,05	12,4	9,17
Median	1,84	85	58
N	10	10	10
MIN	1,7	72	45
MAX	1,85	110	77

Tab. 94 Klinische Charakteristika der Patienten der **Cordichin**-Gruppe.

CORDICHIN - Gruppe / Begleitmedikation		
Pat 01	Isoket 20 Lopirin 25 Colfarit	1-1-1 1/2-0-1/2 0-1-0
Pat 02	keine Medikation	
Pat 04	Dytide H Lopirin Cor Euglucon N	1/2-0-0 1/2-0-12 1/2-0-0
Pat 06	Isoket 120 Corvaton 8 Adalat 10 Marcumar n INR Tromcardin	1-0-0 0-0-1 1-1-1 1-1-1
Pat 09	Ass 100 Novodigal 0,2 Marcumar n INR	1-0-0 1-0-0
Pat 11	Novodigal 0,2 Lopirin Cor Marcumar n INR	1-0-0 1-0-1
Pat 14	Marcumar n INR Novodigal 0,2	1-0-0
Pat 15	Novodigal 0,2 Lasix 40	1-0-0 1-0-0
Pat 16	Digimerck 0,07 Marcumar n INR Captopril 50	1-0-0 1/2-0-0
Pat 17	Lanitop Dytide H Lopirin Marcumar n INR	1-0-0 1-0-0 1/2-0-1/2

Tab. 95 Begleitmedikation der Patienten der **Cordichin**-Gruppe.

SOTALOL - Gruppe				
Nr	Geschlecht	Größe	Gewicht	Alter
03 - PK	m	1,67	66	69
05 - JB	m	1,87	85	68
07 - BR	f	1,70	50	68
08 - ER	f	1,62	80	58
10 - KJT	m	1,73	101	67
12 - SG	f	1,68	94	53
13 - GS	m	1,68	83	57
18 - KF	m	1,70	85	68
19 - TM	f	1,58	75	71
20 - HS	m	1,74	67	56

	Größe(m)	Gewicht(kg)	Alter(J)
MW	1,69	79,89	64,33
STD	0,08	15,07	6,48
Median	1,68	83	68
N	9	9	9
MIN	1,58	50	53
MAX	1,87	101	71

Tab. 96 Klinische Charakteristika der Patienten aus der **Sotalol**-Gruppe

SOTALOL - Gruppe / Begleitmedikation		
Pat 03	ASS 100	1-0-0
	Lanitop 0,1	1-0-0
	Lopirin 25	1-0-1
	Dytide H	1/2-0-1/2
	Euglucon N	1-0-1/2
	Isoptin 80	1-1-1
	Isoket	1-1-0
	Mevinacor	0-0-0-1
	Diclofenac 25	0-1-0
Pat 05	Novodigal 0,2	1-0-0
	ASS 100	0-1-0
Pat 07	Euthyrox 50	1-0-0
	ASS 100	1-0-0
Pat 08	Tromcardin	1-1-0
	Godamed	1-0-0
	Veramex 40	1-1-1
	Neotri	2x 1/2 / Woche
Pat 10	Diclofenac 25	1-1-0
	Decortin H 15	1-0-0
	ASS 100	1-0-0
	Allopurinol 300	0-0-1
	Sostril 150	0-0-1
	Novodigal 0,2	1-0-0
	Marcumar n INR	
Pat 12	Novodigal 0,2	1-0-0
	Marcumar n INR	
	L-Thyroxin 150	1-0-0
Pat 13	Dytide H	1-1-1
	ASS 100	1-0-0
Pat 18		
Pat 19	Procorum	1-0-1
	Diblocin	0-1/2-0
	Tensobon comp	1/2-0-1/2
	Novodigal 0,2	1-0-0
Pat 20	Novodigal 0,2	1-0-0
	ASS 100	1-0-0

Tab. 97 Begleitmedikation der Patienten aus der **Sotalol**-Gruppe

9. Literaturverzeichnis

1. **Abbott WM, Maloney RD, McCabe CC, et al.:** (1982) Arterial embolism: a 44 year perspective. *Am. J. Surg.* 143, 460
2. **Aberg H** (1969) Atrial fibrillation. 1. A study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material. *Acta Med. Scan.* 185, 373
3. **Aime-Sempe C, Folliguet T, Rücker-Martin C, Krajewska M, Krajewski S, Heimbürger M, Aubier M, Mercadier JJ, Reed JC, Hatem SN** (1999) Myocardial cell death in fibrillating an dilated human atria. *J Am Coll Cardiol* 34:1577-1586
4. **Ali AS, Fenn NM, Zarowitz BJ, et al.:** (1993) Epidemiology of atrial fibrillation in patients hospitalized in a large hospital. *Panminerva Med.* 35, 209
5. **Allessie MA, Bonke FIM, Schopman FJG:** (1973) Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. *Circulation Res.* 33, 54
6. **Allessie MA, Konigs KTS** (1996) Mapping of Atrial Fibrillation in Humans. In: *Atrial and Ventricular Fibrillation: Mechanisms and Device Therapy.* Allessie M, Fromer M (eds) Futura Publishing Company, Armonk, NY, pp215-234
7. **Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, et al.** (1985) Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: *Zipes DP, Jalife J, eds. Cardiac Electrophysiology and arrhythmias.* New York: Grune & Stratton:265
8. **Allessie MA, Bonke FIM, Schopman FJG.** (1976) Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. I. The role of non-uniform recovery of excitability on the occurrence of unidirectional block as studied with multiple electrodes. *Circ Res;* 39: 168
9. **Allessie MA, Bonke FIM, Schopman FJG.** (1977) Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. The leading circle concept: a new model of circlus movement in cardiac tissue without involvement of anatomic obstacles. *Circ Res;* 41:9
10. **Allessie MA, Rensma PL, Brugada J, Smeets JLRM, Penn O, Kirchhof CJHJ** (1990) Pathophysiology of atrial fibrillation. In: *Zipes DP, Jalife J (eds) Cardiac electrophysiology. From cell to bedside.* W.B.Saunders Company, Philadelphia pp 548-559
11. **Alpert JS:** (1988) Atrial fibrillation: natural history, complications, and management. *Ann. Rev. Med.* 39, 41
12. **Anderson JL, et al.:** (1989) *Circulation*, 80, 1557.
13. **Andrews T, et al.:** (1991) *Circulation*, 85 Suppl. II, II-236.
14. **Aronow WS, Schmoetz KS, Koenigsberg M.** (1987) Correlation of atrial fibrillation with presence or absence of mitral annular calcium in 604 persons older than 60 years. *Am J Cardiol;* 59: 1213-1214
15. **Atrial Fibrillation Investigators** (1994) Risk factors for stroke and efficiency of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data deriving from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 154:1449-1457
16. **Atwood JE, Myers J, Sullivan M, Forbes S, Friis R, Pewen W, Callaham P, Hall P, Froehlicher V** (1988) Maximal exercise testing and gas exchange in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 11:508-513
17. **Atwood JE, Myers J, Sullivan M, et al** (1989) The effect of cardioversion on maximal exercise capacity in patients with chronic atrial fibrillation. *Am Heart J* 118:913-918
18. **Atwood JE, Myers J, Quaglietti S, Grumet J, Gianrossi R, Umman T** (1999) Effect of betaxolol on the hemodynamic, gas exchange, and cardiac output response to exercise in chronic atrial fibrillation. *Chest* 115:1175-1180
19. **Bailey GWH, Braniff BA, et al.:** (1968) Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation and mitral valve disease. *Ann. Intern. Med.* 69, 13
20. **Behar S, Zahavi Z, Goldbourt U, et al.:** (1992) Long-term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *SPRINT Study Group.* *Eur. Heart J.* 13, 45-50
21. **Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostina RB, Belanger AJ, Wolf PA** (1994) Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA* 271:840-844
22. **Berglund, H., Boukter, S., Theodorsson, E., et al.:** (1990) Raised plasma concentrations of atrial natriuretic peptide are independent of left atrial dimensions in patients with chronic atrial fibrillation. *Br. Heart J.* 64, 9-13

23. **Bhandari AK, Anderson JL, Gilbert EM, et al.** (1992) Correlation of symptoms with occurrence of paroxysmal supraventricular tachycardia or atrial fibrillation: a transtelephonic monitoring study. *Am Heart J*; 124: 381-6.
24. **Bially D, Lehmann MH, Shumacher DN, et al.:** (1992) Hospitalisation for arrhythmias in the United States: importance of atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 19, 41 (Abstr.)
25. **Botkin SB, et al.:** (2003) *Am Heart J*: 145, 233.
26. **Botto GL, Capucci A, Bonini W, Boriani G, Broffoni T, Barone P, EspureoM, Lombardi R, Molteni S, Ferrari G** (1997) Conversion of recent onset atrial fibrillation to us rhythm using a single oral loading dose of propafenone: comparison of two regiments. *Int J Cardiol* 58:55-61
27. **Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, et al.** (1985) Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA*; 254: 3449-56.
28. **Braunwald E** (1997) Shattuck lecture – Cardiovascular medicine at the turn of millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*; 337:1360-1369
29. **Brembilla-Perrot B, Terrier de La Chaise A, Beurrier D:** (1993) Paroxysmal atrial fibrillation: main cause of syncope in hypertrophic cardiomyopathy. *Arch. Mal Coeur Vaiss.* 86,1573
30. **Brodsk MA, Chun JG, Podir PJ, et al.** (1996) Regional attitudes of generalists, specialists, and subspecialists about management of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*; 156:2553-2562
31. **Brugada R, Ferreira A, Moolman JC, et al..** (1997) Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*; 336:905
32. **Bulbien RS, Knotts-Dolson SM, Plumb VJ** (1996) Effect of radiofrequency ablation on health-related quality of life and activities of daily living in patients with recurrent arrhythmias. *Circulation* 94: 1585-1591
33. **Bulbien RS, Knotts-Dolson SM, Plumb VJ** (1996) Effect of radiofrequency ablation on health-related quality of life and activities of daily living in patients with recurrent arrhythmias. *Circulation* 94: 1585-1591
34. **Cairns JA, et al.:** (1997) *Lancet*, 349, 675.
35. **Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS:** (1988) Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *Am. J. Cardiol.* 617, 714
36. **Capucci A, Boriani G, Rubino I, Della Casa S, Sanguinetti M, Magnani B** (1994) A controlled study on oral propafenon versus digoxin plus quinidine in converting recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Int J Cardiol* 43:305-313
37. **Capucci A, et al.:** (2000) *Eur. Heart J.*, 21, 66.
38. **Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, et al.** (1993) The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*; 87: VI 102-10.
39. **CASCADE Investigators** (1993) (Cardiac Arrest in Seattle: Conventional vs. Amiodarone Drug Evaluation study): *Am. J. Cardiol.*, 72, 280. (s.a. *AMB* 1994, 28, 92 und 1995, 29, 46).
40. **CAST Investigators** (1989) (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial): *N. Engl. J. Med.*, 321, 406. (s.a. *AMB* 1989, 23, 46; 69; 91).
41. **Cerebral Embolism Task Force** (1989) Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 46:727-743
42. **Chun JG, Brodsky MA, Allen BJ** (1993) Modern concepts of atrial fibrillation. *Herz* 18 (1):67-75
43. **Cohen EJ, Klatsky AL, Armstrong MA:** (1988) Alcohol use and supraventricular arrhythmia. *Am. J. Cardiol.* 62, 971
44. **Coplen SE, et al.:** (1990) *Circulation*, 82, 1106.
45. **Davies MJ, Pomerance A.** (1972) Pathology of atrial fibrillation in man. *Br Heart J*; 34:520
46. **Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen KA et al** (1998) Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Circulation* 98:2574-2579
47. **Der Arzneimittelbrief** (2003): 37, 65.
48. **De Simone A, De Pasquale M, De Matteis C, et al.** (2003) Verapamil plus antiarrhythmic drugs reduce atrial fibrillation recurrences after an electrical cardioversion (VEPARAF Study). *Eur Heart J*; 24: 1425-9.
49. **Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, McBride R, Webel R, Zabalgotia M, Pennock GD, Safford RE, Rothbart RM, Halperin JL, Hart RG,** on behalf of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (1999) Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: An echocardiographic study. *Am Heart J* 137:494-499

50. **Dorian P, Paquette M, Newman D, et al.** (2002) Quality of life improves with treatment in the Canadian trial of atrial fibrillation. *Am Heart J*; 143: 984-90.
51. **EAFIT** (1993) (European atrial fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient attack or minor stroke. *Lancet* 343:1255-1262
52. **Eldar M, Canetti M, Rotstein Z, Boyko V, Gottlieb S, Kaplinsky E, Behar S** (1998) Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. SPRINT and thrombolytic survey groups. *Circulation* 97:965-970
53. **European Atrial Fibrillation Trial Study Group.** (1993) *Lancet*, 342:1255-1262
54. **Ewy GA** (1992) Optimal technique for electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation* 86:1645-1647
55. **Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, Davenport J, Broderick JP, Gupta SR, Thadani V, Meyer ML, Bridgers SL** (1995) Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Circulation* 92:2178-2182
56. **Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, Gotlieb NE, Battinelli NJ** (1987) Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. A randomized, double-blinded trial. *Ann Intern Med* 106:503-506
57. **Feinberg WM, Blackhear JL, Laupacis A, Krommal R, Hart RG** (1995) Prevalence, age, distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 155:469-473
58. **Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al** (2004) For The Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators: Prevention of atrial fibrillation after Cardioversion: Results of the PAFAC trial. *European Heart Journal*; 25: 1385-1394.
59. **Flaker GC, et al.** (1992) (SPAF = Stroke Prevention in Atrial Fibrillation): *J. Am. Coll. Cardiol.*, 20, 527.
60. **Fontana, F., Spagnolo, N., Capelli, M., et al.:** (1989) Fattore natriuretico atriale nell'aritmia ipercinetica atriale acuta e nel fibrillo-flutter atriale cronico. *G. Ital. Cardiol.* 19, 417-427
61. **Forfar JC:** (1979) Occult thyreotoxicosis: a correctable cause of ideopathic atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 44, 9
62. **Forrester JS, Ganz W, Diamond G, McHugh T, Chonette DW, Swan HJC:** (1972) Thermodilution cardiac output determination with a single flow-directed catheter. *Am Heart J*; 83: 306-311.
63. **Forsberg SA:** (1971) Relations between pressure in pulmonary artery, left atrium and left ventricle with special reference to events at end diastole. *Brit Heart J*; 33: 494.
64. **Friedman HS, O'Connor J, Kottmeier S, et al.:** (1987) The effects of atrial fibrillation on regional blood flow in the awake dog. *Can. J. Cardiol.* 3, 240-245
65. **Friedman HS, Scozza J, McGuinn R, et al.:** (1985) The effects of atrial fibrillation on myocardial blood flow and energetics. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 180, 1-8
66. **Frost L, Molgaard H, Christiansen EH, et al.:** (1992) Atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass surgery: epidemiology, risk factors and preventive trials. *Int. J. Cardiol.* 36, 253
67. **Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A** (1997) Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 96:1180-1184
68. **Fuller JA, Adams GG, Buxton B:** (1989) Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Is it a disorder of the elderly? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 97, 821
69. **Furberg CD, Psaty BM, Maniolo TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM** (1994) Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 74:236-241
70. **Gajewski J, Singer R.** (1981) Mortality in an insured population with atrial fibrillation. *JAMA*; 245: 1540-4.
71. **Garey W:** (1914) The nature of fibrillary contraction of the heart: its relation to tissue mass and form. *Am. J. Physiol.* 33, 397
72. **Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ** (1996) Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanism. *Circulation* 94:2968-2974
73. **Goldberg RJ, Seley D, Becker RC, et al.:** (1990) Impact of atrial fibrillation on the in-hospital and long-term survival of patients with acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am. Heart J.* 119, 996
74. **Golzari H, Cebul RD, Bahler RC** (1996) Atrial fibrillation: Restoration and maintenance of sinus rhythm and indications for anticoagulation therapy. *Ann Intern Med* 125:311-323

75. **Graves EJ, Gillum BS.** (1997) Detailed diagnoses and procedures for patients discharged from short-stay hospitals: United States 1994. Vital and health statistics: Series 13. No.127. Washington, D.C.: Government Printing Office,. (DHHS publication no.(PHS)97-1788).
76. **Hagendorff A, Schumacher B, Kirchhoff S, et al..** (1999) Conduction disturbances and increased atrial vulnerability in connexin-40-deficient mice analyzed by transesophageal stimulation. *Circulation*; 99: 1508.
77. **Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al..** (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*; 339:659
78. **Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, 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* 339:656-666
79. **Haissaguerre M, Marcus FI, Fischer B, et al..** (1994) Radiofrequency ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*; 92:1954
80. **Hammond K, Froehlicher VF** (1985) Normal and abnormal heart rate responses to exercise. *Prog Cardiovasc Dis* 28:271-296
81. **Hart RG, et al.:** (1999) *Ann. Int. Med.* 131, 492.
82. **Hashiba K, Centurion OA, Shimizu A** (1996) Electrophysiologic characteristics of human atrial muscle in paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 131:778-789
83. **Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA** (1997) Hemostatic and hemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 77:407-41184
84. **Hildebrandt P, Jensen G, Kober L, et al.:** (1994) Myocardial infarction 1979-1988 in Denmark: secular trends in age-related incidence, in-hospital mortality and complications. *Eur. Heart J.* 15, 877
85. **Hill JD, Mottram EM, Killeen PD:** (1987) Study of prevalence of atrial fibrillation in general practice patients over 65 years of age. *J. R Coll. Gen. Pract.* 37, 172
86. **Hinton RC, Kistler JP, Fallon JT, et al.:** (1977) Influence of etiology of atrial fibrillation on incidence of systemic embolism. *Am. J. Cardiol.* 40, 509
87. **Hod H, Lew AS, Keltai M, Cercek B, Gefit IL, Shah PK, Ganz W:** (1987) Early atrial fibrillation during evolving myocardial infarction: a consequence of impaired left atrial perfusion. *Circulation* 75, 146
88. **Hohnloser SH, Meinertz T, Dammbacher T et al** (1991) Electrocardiographic and antiarrhythmic effects of intravenous amiodarone: Results of a prospective, placebo-controlled study. *Am Heart J* 121:89-94
89. **Hohnloser SH, Klingenhoben T, Singh BN** (1994) Amiodarone-associated proarrhythmic effects: A review with special reference to torsade de points tachycardia. *Ann Intern Med* 121:529-535
90. **Hohnloser SH, van de Loo A, Baedeker F** (1995) Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J Am Coll Cardiol* 26:852-858
91. **Hohnloser SH, et al.** (2000) (PIAF = Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation): *Lancet*, 356, 1789.
92. **Hrowsaiva K, Sekiguiki M, Kasanaki H, et al.:** (1987) Natural history of atrial fibrillation. *Heart Vessel* 2 (Suppl.), 14
93. **Hyattsville, Md:** (1986) National Center for Health Statistics, US Public Health Service; 1997. National Center of Health Statistics, Lawrence L. Detailed diagnoses and procedures for patients discharged from short-stay hospitals: United States 1984. Vital and health statistics: Series 13. No.86. Washington, D.C.: Government Printing Office,. (DHHS publication no.(PHS) 86-1747).
94. **Iga K, Izumi C, Inoko M, et al..** (1998) Increased thrombin-antithrombin III complex during an episode of paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol*; 66:153.
95. **Ih S, Saitoh H** (1982) The histopathological substratum for atrial fibrillation in man. *Acta Pathol Jpn* 32:183-191
96. **Incalzi RA, Postelli R, Fuso L:** (1990) Cardiac arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 97, 1092
97. **Julian DG, et al.:** (1997) *Lancet*, 349, 667.
98. **Juul-Moller S, et al.:** (1990) *Circulation*, 82, 1932. .

99. **Kahn SR, Solymoss S, Flegel KM.** (1997) Nonvalvular atrial fibrillation: evidence for a prothrombotic state. *CMAJ*; 157:673
100. **Kahn SR, Solymoss S, Flegel KM.** (1997) Increased tissue plasminogen activator levels in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *CMAJ*; 157:685
101. **Kaltmann AJ, Herbert WH, Conroy RS, Kossmann CE:** (1966) The gradient in pressure across the pulmonary vascular bed during diastole. *Circulation*; 34: 377.
102. **Kannel WB, Abbot RD, Savage DD, McNamara PM** (1982) Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation; the Framingham study. *N Engl J Med* 306:1018-1022
103. **Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, Mcnamara PM** (1983) Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 106:389-396
104. **Kerber RE** (1996) Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation and flutter: standard techniques and new advances. *Am J Cardiol* 78(suppl 8A):22-26
105. **Kerr CR.** (1997) Who wants to be treated for atrial fibrillation? Relationship of clinical variables to symptoms. In: Murgatroyd FD, Camm AJ, Hrsg. *Nonpharmacological management of atrial fibrillation*. Armonk NY: Futura Publ. Com. Inc.,: 15-35.
106. **Kistler JP, Singer DE, Millenson MM, et al..** (1993) Effect of low-intensity warfarin anticoagulation on level of activity of the hemostatic system in patients with atrial fibrillation. *BAATAF Investigators. Stroke*; 24:1360
107. **Kitchin AH, Milne JS:** (1977) Longitudinal survey of ischemic heart disease in randomly selected sample of older population. *Br. Heart J.* 39, 889
108. **Konigs KTS, Kirchhof CJHJ, Smeets JRLM, Wellens HJJ, Penn OC, Allessie MA** (1994). High density mapping of electrically induced atrial fibrillation in man. *Circulation* 89:1665-1680
109. **Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnatt JP, Homes DR, Istrup DM, Frye RL,** (1987) The natural history of lone atrial fibrillation. *N Engl J Med* 317:669-674
110. **Koskinen P, Kupari M, Leinonen H, Luomanmäki K** (1987) Alcohol and new onset atrial fibrillation: a case-controlled study of a current series. *Br Heart J* 57:468-473
111. **Koskinen P, Kupari M:** (1994) The role of alcohol in atrial fibrillation. In Olson, S.B., Allessie, M. A., Campbell, R. W. F. (eds.): *Atrial fibrillation, mechanisms and therapeutic strategies*. Futura, Armonk NY, S. 225
112. **Kramer RJ, Želidis SM, Hamby RI:** (1982) Atrial fibrillation - a marker for abnormal left ventricular function in coronary heart disease. *Br. Heart J.* 47, 606
113. **Kuck KH, et al.:** (1993) *PACE*, 16, 552.
114. **Kühn R, Birkenfeld R:** (1987) *Herzkatheterpraxis*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo
115. **Kulbertus HE, de Leval-Rutten F, Bartsch P, et al.** (1982) Atrial fibrillation in elderly ambulatory patients. In: Kulbertus HE, Olsson SB, Schlepper M, eds. *Atrial Fibrillation*. Mölndal: AB Hässle,: 148-55.
116. **Kumar A** (1996) Intravenous amiodarone for therapy of atrial fibrillation patients with severely depressed left ventricular function. *South Med J* 89:779-785
117. **Kupari M, Koskinen P:** (1991) Time of onset of supraventricular tachyarrhythmia in relation to alcohol consumption. *Am. J. Cardiol.* 67, 718
118. **Lai L-P, et al.:** (2000) *J. Am. Coll. Cardiol.*, 35, 1434.
119. **Lake FR, Cullen KJ, de Klerk NH, et al.:** (1989) Atrial Fibrillation and mortality in an elderly population. *Aust. N. Z. J. Med.* 19, 321
120. **Langberg JJ** (1999) "Atrial fibrillopathy": Is atrial fibrillation really self-perpetuating? *J Cardiovasc Electrophysiol* 10:1109-1111
121. **Laupacis A, Boysen G, Connolly S et al** (1994) For the Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 154:1449-1457
122. **Leather RA, Kerr CR:** (1992) Atrial fibrillation in the absence of overt cardiac disease. In Falk, R.H., Podrid, P.J. (eds.): *Atrial fibrillation*. Raven Press, New York, p. 93
123. **Lewis T:** (1912) *Der Mechanismus der Herzaktion und seine klinische Pathologie*. Verl. J. Safar, Wien und Leipzig, S. 205 ff.
124. **Lie JT, Hammond PI.** (1988) Pathology of the senescent heart: anatomic observations on 237 autopsy studies of patients of 90 to 105 years old. *Mayo Clin Proc*; 63:552
125. **Lip GY, Tean KN, Dunn FG:** (1994) Treatment of atrial fibrillation in a district general hospital. *Br. Heart J.* 71, 92-95
126. **Lip GYH, Lowe GDO, Rumley A.** (1995) Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *Br Heart J* ; 73:527

127. **Lok NS, Lau CP:** (1995) Presentation and management of patients admitted with atrial fibrillation: a review of 291 cases in a regional hospital. *Int. J. Cardiol.* 48, 271
128. **Martin A, Bendow LJ, Butrous GS, et al.** (1984) Five year follow-up of 101 elderly subjects by means of long term ambulatory cardiac monitoring. *Eur Heart J*; 5: 592-6.
129. **Mattioli AV, Vivoli D, Mattioli G** (1998) Influence of pacing modalities on the incidence of atrial fibrillation in patients without prior atrial fibrillation. *Eur Heart J* 19:282-286
130. **McKenna W, Deanfield J, Farugi A, et al.:** (1981) Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am. J. Cardiol.* 47, 532
131. **Meinertz T** (1998), *Herz* Nr.2: S.143-145
132. **Mendes LA, Connelly GP, McKenney PA, et al.:** (1995) Right coronary artery stenosis: an independent predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 25, 198
133. **Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW.** (1991) Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation*; 84: 40-8.
134. **Mines GR:** (1914) On circulating excitation in heart muscles and their possible relations to tachycardia and fibrillation. *Trans. R. Soc. Can.* 43, 8
135. **Moe GK.** (1962) On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther*; 140:183.
136. **Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA:** (1964) A computer model of atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 67, 200
137. **Moe GK.** (1968) A conceptual model of atrial fibrillation. *J Electrocardiol*; 1:145.
138. **Morris DC, Hurst JW:** (1980) Atrial fibrillation. In: *Current problems in cardiology.* Year book Med. 5, 5-50
139. **Naito M, David D, Michelson EL, et al.:** (1983) The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am. Heart J.* 106, 284-291
140. **National Center for Health Statistics.** Public Use Data Tape Documentation: 1995 National Ambulatory Medical Care Survey.
141. **Nattel S, Hadijs T, Talijs M** (1994) The Treatment of atrial fibrillation – An evaluation of drug therapy, electrical modalities and therapeutic consideration. *Drugs* 48:345-371
142. **Nattel S** (1995) Newer developments in the management of atrial fibrillation. *Am Heart J* 130:1094-1106
143. **Nechwatal W, Eversmann A, Bier P, König E:** (1976) Die Bestimmung des Herzzeitvolumens mit einer automatisierten Thermodilutionsmethode. *Klin Wschr*; 54: 667-682.
144. **Neuzner J, Pitschner HF** (2000) *Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Aktuelle Diagnostik und Therapie*, Steinkopfverlag Darmstadt
145. **Oltrona L, Broccolino M, Merlini PA, et al..** (1997) Activation of the hemostatic mechanism after pharmacological cardioversion of acute nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*; 95:2003
146. **Omundarson PT, Thorgevisson G, Jonmundsson E, et al.** (1987) Chronic atrial fibrillation: epidemiologic features and 14 year follow-up. A case control study. *Eur Heart J*; 8; 521-8.
147. **Oral H, et al.:** *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 1849.
148. **Overbeck P:** *Ärzte Zeitung*, 06.02.2004.
149. **Page RL, Wilkinson WE, Clair WK** (1994) Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 89:224-227
150. **Patten M, Maas R, Bauer P. et al** for the SOPAT Investigators: Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias – results of the SOPAT trial: *European Heart Journal* 25: 1395-1404.
151. **Patten M** (2004) *Arch Intern Med*; 164: 55-60.
152. **Pedersen OD, Bagger H, Køber L, et al.:** (1996) Inzidenz und prognostische Bedeutung von Vorhofflimmern/flattern nach einem akuten Myokardinfarkt. *Europ. Heart J.* 17 (Abstr. Suppl.), 264
153. **Peter RH, Morris JJ jr, McIntosh HD.** (1966) Relationship of fibrillatory waves and P-waves in the electrocardiogram. *Circulation* ; 33:599.

154. **Petersen P, Kastrup J, Vilhelmsen R, Schutten HJ:** (1988) Atrial natriuretic peptide in atrial fibrillation before and after electrical cardioversion therapy. *Eur. Heart J.* 9, 639-641
155. **Petersen P, Kastrup J, Videbaek R, et al.:** (1989) Cerebral blood flow before and after cardioversion of atrial fibrillation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 9, 422-425
156. **Priori SG, Barhanin J, Hauer RNW, et al..** (1999) Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: Impact on clinical management. *Circulation*; 99:518
157. **Prystowsky EN, Benson DW, Fuster V, Hart RG, Kay GN, Myerburg RJ, Naccarelli GV, Wyse DG** (1996) Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals from the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 93:1262-1277
158. **Psaty BM, Maniolo TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM** (1997) Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 96:2455-2461
159. **Rahimtoola SH, Ehsain A, Sinno MZ, et al.:** (1975) Left atrial transport function in myocardial infarction: importance of its booster pump function. *Am. J. Med.* 59, 686-694
160. **Rajale S, Haavisto M, Kaltiala K, et al.:** (1985) ECG findings and survival in very old people. *Eur. Heart J.* 6, 247
161. **Reiffel JA:** (2000) *Am. J. Cardiol.*, 85, 12D.
162. **Reimold SC, et al.:** (1993) *Am. J. Cardiol.*, 71, 558.
163. **Resnekov L, Chen PS, Mandel WJ** (1995) High-energy electrical current in the management of cardiac dysrhythmias. In: Mandel WJ (ed) *Cardiac Arrhythmias. Their mechanisms, diagnosis, and management.* J.B. Lippincott Company, Philadelphia 979-996
164. **Rhythmus aktuell** (2000) Hrsg. Medizin & Markt GmbH, 80539 München. Mit Unterstützung der Sanofi-Synthelabo GmbH, Berlin
165. **Romeo F, Pelliccia F, Cianfrocca C, et al.** (1989) Predictors of sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*; 63: 138-40.
166. **Roy D, et al.** (2000) (CTAF = Canadian Trial of Atrial Fibrillation): *N. Engl. J. Med.*, 342, 913.
167. **Rubin DA, Nieminski KE, Reed GE, Hermann MV:** (1987) Predictors, prevention, and long-term prognosis of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 94, 3331
168. **Samukawa M, Hasegawa K, Harada Y, Nakao M, Tadaoka S, Yoneda M, Fujiwara T, Nakamura T, Nezu S, Sawayama T:** (1987) Clinical features and significance of hypertrophic cardiomyopathy with atrial fibrillation. *J. Cardiol.* 17, 465-474
169. **Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, Weyman AE** (1990) Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation: a prospective echocardiographic study. *Circulation* 82:792-797
170. **Scherf D, Romano FJ, Teranova R** (1958) Experimental studies on auricular flutter and auricular fibrillation. *Am. Heart J.* 36, 241
171. **Schütz E** (1958) *Physiologie des Herzens.* Springer Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg, S.157 ff.
172. **Seldinger SJ:** (1953) Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. *Acta radiol. (Stockh.)*; 39: 368
173. **Selzer A, Katayama F:** (1972) Mitral regurgitation - clinical patterns, pathophysiology, and natural history. *Medicine* 51, 337
174. **Shinohara H, Fukuda N, Soeki T, et al..** (1998) Relationship between flow dynamics in the left atrium and hemostatic abnormalities in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Jpn Heart J*; 39:721
175. **Singh BN, Venkaesh N, Nademanee K** (1989) The historical development, cellular electrophysiology and pharmacology of amiodarone. *Prog Cardiovasc Dis* 31:249-280
176. **Sohara H, Amitani S, Kurose M, et al..** (1997) Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: A study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *JACC*; 29: 106.
177. **Sonntag F,** (1998) *Herz Nr.1:* S.62-63
178. **Sonntag F** (1998) PAFAC – SOPAT: mehr als zwei Akronyme. *Herz* 23:61-63/59.
179. **Spach MS, Barr RC, Jewett PH.** (1972) Spread of excitation from the atrium into thoracic veins in human beings and dogs. *Am J Cardiol*; 30:844
180. **Spach MS, Dolber PC.** (1986) Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle: evidence for electrical uncoupling of side-to-side connections with increasing age. *Circ Res*; 58:719

181. **Spang K:** (1957) Rhythmusstörungen des Herzens. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 190 f.
182. **Springer-Beilage** (April 2000) Band 41, Heft 4
183. **Springer-Beilage** für Internisten (November 2000) Band 41, Heft 11
184. **Stevenson WG, Stevenson LW, Middelkauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA, Saxon LA, Natterson PD, Steimle A, Walden JA, Tillisch JH** (1996) Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *JACG* 28:1458-1463
185. **Swan HJC, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette G:** (1970) Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med*; 283:447-451.
186. **Tajiri J, Hamasaki S, Shimida T, et al.:** (1986) Masked thyroid dysfunction among elderly patients with atrial fibrillation. *Jap. Heart J.* 27, 183
187. **The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group** (1997) Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. *Eur Heart J* 18:649-654
188. **Thurmann M, Janney JG:** (1962) The diagnostic importance of fibrillatory wave size. *Circulation*; 25:991
189. **Tikoff G, Schmidt AM, Hecht HH:** (1968) Atrial fibrillation in atrial septal defect. *Arch. Intern. Med.* 121, 402
190. **Torp-Pedersen C, et al.:** (1999) *N. Engl. J. Med.*, 341, 857.
191. **Tröster S, Schuster HP, Bodmann KF** (1991) Vorhofflimmern bei Patienten einer Medizinischen Klinik – ein Marker für Multimorbidität und ungünstige Prognose. *Med Klinik* 86:338-343
192. **Tse HF, Lau CP, Yu CM, Lee KLF, Michaud GF, Knight BP, Morady F, Strickberger SA** (1999) Effect of the implantable atrial defibrillator on the natural history of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Elektrophysiol* 10:1200-1209
193. **Twidale N, Sutton K, Bartlett L, et al.:** (1993) Effects on cardiac performance of atrioventricular node catheter ablation using radiofrequency current for drug-refractory atrial arrhythmias. *Pace* 16, 1275-1284
194. **UK Propafenone PSVT Study Group:** (1995) *Circulation*, 92, 2550.
195. **Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, et al..** (1984) Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*; 54: 147-52.
196. **Van Gelder IC, Crijns HJGM, Van Gilst WH, Hamer HPM, Lie KI** (1991) Decrease of right and left atrial sizes after direct current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 67:93-95
197. **Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al.** (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Eng J Med*, 347: 1834-40.
198. **Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D** (1994) Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 89:724-730
199. **Viskin S, Barron HV, Olgin JE, Heller K, Scheinmann MM** (1997) The treatment of atrial fibrillation: pharmacologic and nonpharmacologic strategies. *Curr Probl Cardiol* 22:39-108
200. **Waldo AL, Cooper TB** (1996) Spontaneous onset of type I atrial flutter in patients. *J Am Coll Cardiol* 28:707-712
201. **Wenckebach KF, Winterberg H:** (1927) Die unregelmäßige Herztätigkeit. Wilhelm Engelmann, Leipzig, S. 441 f.
202. **Wijffles MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA** (1995) Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92:1954-1968
203. **Woeber KA:** Thyrotoxicosis and the heart. *N. Engl. J. Med.* 327, 94 (1992)
204. **Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB** (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22:983-988
205. **Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, et al.** (1996) Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham study. *Am Heart J*; 131:790-795
206. **Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, et al.** (1998) Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med*; 158:229-234
207. **Wood MA, Caponi D, Sykes AM, et al..** (1998) Atrial electrical remodeling by rapid pacing in the isolated rabbit heart: effects of Ca⁺⁺ and K⁺ channel blockade. *J Interv Card Electrophysiol*; 2:15.
208. **Wyse DG, et al.** (2002) (AFFIRM=Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management): *N Engl J Med*; 347, 1825

209. **Yamashita T, Murakawa Y, Sezaki K, Inoue M, Hayami N, Shuzui Y, Omata M** (1997) Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 96:1537-1541
210. **Yurchak PM, Williams SV, Achord JL et al** (1993) Clinical competence in elective direct current (DC) cardioversion. A statement for physicians from the AHA/ACC/ACP Task Force on Clinical Privileges in Cardiology. *Circulation* 88:342-345
211. **Zimetbaum PJ, Schreckengost VE, Cohen DJ, Lemery R, Love D, Epstein LM, Laham R, Josephson ME** (1999) Evaluation of outpatient initiation of antiarrhythmic drug therapy in patients reverting to sinus rhythm after an episode of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 83:450-452, A9
212. **Zipes DP, Knope RF.** (1972) Electrical properties of the thoracic veins. *Am J Cardiol*; 29:372

Liste der Abkürzungen

ADH	Antidiuretisches Hormon
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
CO ₂	Kohlendioxyd
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
HF	Herzfrequenz
HZV	Herz-Zeit-Volumen
INR	International nominized ratio
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
n.s.	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PA	Pulmonalarterieller Druck
PC	Pulmonalkapillärer Verschußdruck
p.o.	per os
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Dauer
TEE	Transösophageale Echokardiographie
vs.	versus

Danksagung

Allen Mitarbeitern der Abteilung für Klinische Pharmakologie der Kerckhoff-Klinik, Max-Planck-Institut für Physiologische und Klinische Forschung, möchte ich für ihre freundliche und zuvorkommende Hilfsbereitschaft danken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. V. Mitrovic, für die Überlassung des Themas sowie die sachkundige Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. C. Hamm danke ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes und der erforderlichen Meßgeräte in der Kerckhoff-Klinik.

Herrn Prof. Bankovic und Herrn Dr. M. Volz danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten und Erstellung von Graphiken und Tabellen.

Curriculum vitae

Zu meiner Person:

Name	Stefan André Lehinant
Geburtstag:	03. November 1972
Geburtsort:	Mainz
Familienstand:	ledig
Nationalität:	deutsch
Konfession:	evangelisch

Schulbildung

1979-1980	Riederberg-Grundschule, Wiesbaden
1980-1983	Martinus-Grundschule, Mainz
1983-1990	Augustiner-Schule, Gymnasium, Friedberg
1990-1992	Burg-Gymnasium, Friedberg, Abitur

Zivildienst

1992 – 1993	William Harvey Klinik, Bad Nauheim
-------------	------------------------------------

Berufsausbildung

1993	Staatliche Prüfung zum Krankenpflegehelfer
1993 – 2002	Studium der Medizin an der J. W. Goethe-Universität in Frankfurt am Main
1998	Ärztliche Vorprüfung
1999	Erstes Staatsexamen
2001	Zweites Staatsexamen
2002	Drittes Staatsexamen

Arzt im Praktikum

Juli 2002 – Juni 2003	Kliniken des Main Taunus Kreises, Bad Soden a.Ts. Innere Medizin, Abteilung Kardiologie Leitung: PD. Dr. med. D. Röhl
Juli – Dezember 2003	Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Abteilung Kardiologie Leitung: Prof. Dr. med. C. Hamm

Assistenzarzt

Seit Januar 2004	Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim Abteilung Kardiologie, Leitung: Prof. Dr. med. Hamm
------------------	--

Frankfurt am Main, den

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Medizin der J. W. Goethe – Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

„Hämodynamik bei Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern nach Kardioversion in den Sinusrhythmus. Hämodynamische Effekte unter Rezidivprophylaxe mit Sotalol, Cordichin und Amiodaron.“

im Max-Planck-Institut für Physiologische und Klinische Forschung, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. V. Mitrovic ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den