

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG  
PROF. DR. MED. R.H.G. SCHWINGER  
INNERE MEDIZIN II - KARDIOLOGIE

**UNTERSUCHUNG DER WIRKUNG EINER  
INTRAVENÖSEN THERAPIE MIT  
MAGNESIUM-SULFAT AUF  
DIE KONVERSIONSRATE BEI  
NEU AUFGETRETENEM VORHOFFLIMMERN**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Susanna Gratzl

2017



AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG  
PROF. DR. MED. R.H.G. SCHWINGER  
INNERE MEDIZIN II - KARDIOLOGIE

**UNTERSUCHUNG DER WIRKUNG EINER  
INTRAVENÖSEN THERAPIE MIT  
MAGNESIUM-SULFAT AUF  
DIE KONVERSIONSRATE BEI  
NEU AUFGETRETENEM VORHOFFLIMMERN**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Susanna Gratzl

2017

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. R.H.G. Schwinger

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Christof Schmid

Tag der mündlichen Prüfung: 23.02.2018

# **Inhaltsverzeichnis**

## **1. Einleitung**

1.1	Epidemiologie und klinische Bedeutung des Vorhofflimmerns..	7
1.2	Definition und Klassifikation des Vorhofflimmerns.....	9
1.3	Ätiologie bzw. prädisponierende Faktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern .....	12
1.4	Histologisches und pathophysiologisches Substrat des Vorhofflimmerns .....	13
1.5	Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik .....	17
1.6	Komplikationen und Prognose des Vorhofflimmerns .....	16
1.7	Strategien in der Therapie des Vorhofflimmerns .....	21
1.8	Elektrophysiologische Wirkung von Magnesium auf die Myokardzelle .....	28
1.9	Einsatz von Magnesium als Antiarrhythmikum.....	30
1.10	Bedeutung von Magnesiummangel für die Entwicklung des Vorhofflimmerns .....	32
1.11	Fragestellung der Arbeit .....	36

## **2. Methodik**

2.1	Studiendesign .....	37
2.2	Patientenpopulation, Einschluss - und Ausschlusskriterien....	37
2.3	Datenerhebung.....	38

2.4	Magnesiumapplikation bei Vorhofflimmern.....	40
2.5	Therapieziel und Therapiekontrolle.....	41
2.6	Nebenwirkungsprofil und Sicherheit einer Therapie mit Magnesium i.v. ....	42

### **3. Ergebnisse**

3.1	Charakteristik der eingeschlossenen Patienten.....	43
3.1.1	Eingeschlossene Patienten .....	43
	Klinisches Erscheinungsbild der eingeschlossenen Patienten.44	
3.2	Laborparameter der eingeschlossenen Patienten bei Aufnahme .....	48
3.3	EKG-Analyse bei Aufnahme .....	48
3.4	Konversionsrate unter der durchgeführten Standardtherapie..49	
3.5	Effektive Konversion in den Sinusrhythmus durch die Kombination aus Magnesium und Beta-Blocker .....	51
3.6	Klinischer Verlauf in der Non-Responder Gruppe .....	55
3.7	Herzfrequenzkontrolle unter Magnesiumtherapie .....	56
3.8	24-h-Langzeit- EKG-Analyse .....	56
3.9	Einfluss des erhobenen Elektrolytenstatus auf die Responderrate .....	56
3.10	Therapiesicherheit der Magnesiumapplikation.....	58
3.11	Vorhofflimmerrezidiv und Rehospitalisierung.....	58

## **4. Diskussion**

4.1	Klinische Bedeutung von Vorhofflimmern und Konversionsrate von Magnesium.....	60
4.2	Konversionsrate unter Magnesium im Vergleich zu Placebo...	61
4.3	Medikamentöse Konversion von Vorhofflimmern mit Magnesium; Einfluss der Dosierung und einer zusätzlichen $\beta$ -Blocker Medikation.....	62
4.4	Konversationsrate: Vergleich von Magnesium mit anderen Antiarrhythmika.....	65
4.5	Einfluss der Patientencharakteristik auf die Konversationsrate .....	66
4.6	Einfluss der Magnesiumtherapie auf die Herzfrequenz.....	68
4.7	Dosisabhängige Wirkung von Magnesium.....	69
4.8	Einfluss des Elektrolythaushalts auf die Responderrate.....	70
4.9	Verträglichkeit und Sicherheit der Magnesiumtherapie.....	70
4.10	Limitationen der vorliegenden Untersuchung.....	71

<b>5. Zusammenfassung</b> .....	73
---------------------------------	----

<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	75
--------------------------------------	----

<b>7. Vorabveröffentlichung</b> .....	86
---------------------------------------	----

## **8. Lebenslauf**

## **9. Danksagung**

## **10. Eidesstattliche Erklärung**

# **1. Einleitung**

## **1.1 Epidemiologie und klinische Bedeutung des Vorhofflimmerns**

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung. In Europa (35 Staaten) mit mehr als 513 Millionen Einwohnern sind derzeit geschätzt 8,2 Millionen Personen von Vorhofflimmern (1,6 %) betroffen. Dies bedeutet nach aktueller Hochrechnung für die Bundesrepublik Deutschland etwa 1 Million Menschen mit Vorhofflimmern [1] . Ca. 30% aller Krankenhausaufnahmen wegen Herzrhythmusstörungen finden wegen Vorhofflimmern statt. Die Prävalenz wie auch die Inzidenz des Vorhofflimmerns ist in den letzten 20 Jahren deutlich angestiegen [2]. Das Risiko, an Vorhofflimmern zu erkranken, steigt mit zunehmendem Lebensalter. Es beträgt jenseits des 40. Lebensjahres ca. 0,1 – 2,3 % und steigt auf 3 – 6 % bei den über 70- Jährigen und auf ca. 50% bei über 90-Jährigen an [3] .

Das Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen an der Universität Heidelberg konnte nachweisen, dass das Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken, bei einem 40- Jährigen von ca. 0 % auf über 14% im Alter von 80 Jahren ansteigt. Dies macht verständlich, dass Klinikaufenthalte wegen Vorhofflimmern in den folgenden Jahren weiter zunehmen werden, da der Altersdurchschnitt der Bevölkerung stetig ansteigt [4].

Sowohl aufgrund der altersabhängig steigenden Prävalenz der Erkrankung, wie auch aufgrund der zunehmenden Morbidität der Bevölkerung wird z.B. für die Vereinigten Staaten von Amerika, eine Verdopplung der Prävalenz von Vorhofflimmern von 2010 auf 2040 erwartet [4].

Das Risiko für Männer zu erkranken, ist im Vergleich zu Frauen ca. 1,5- fach erhöht; dies zeigen Analysen der Framington- Heart- Study- Kohorte,

nachdem Alter und weitere Risikofaktoren adjustiert worden waren. Dies gilt auch altersabhängig, so zeigen auch Männer jenseits des 65. Lebensjahres eine höhere Rate als Frauen [5].

Die klinischen Manifestationen von Patienten mit Vorhofflimmern sind vielfältig. Die meisten Patienten leiden unter Palpitationen und Dyspnoesympomatik aufgrund der tachysystolischen Überleitung. Viele Jahre bestehendes Vorhofflimmern kann auch zu einer permanenten Beeinträchtigung der Kontraktionseigenschaften des linken Ventrikels mit dem Bild einer Tachykardiomyopathie führen.

Neben diesen häodynamischen und funktionellen Auswirkungen ist Vorhofflimmern der wesentliche Risikofaktor für die Entstehung ischämischer Schlaganfälle und systemischer Embolien [6,11,12,74]. Vorhofflimmern ist ca. für 15- 20 % aller ischämischen Schlaganfälle verantwortlich [7]. Folgen dieser Schlaganfälle sind oft schwere neurologische Beeinträchtigungen und bleibende Behinderung [8]. Zudem ist das Risiko einen weiteren Apoplex zu erlangen für Patienten mit stattgehabtem Schlaganfall innerhalb der nächsten 12 Monate ca. verdoppelt [9]. Dabei können Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, ebenso wie Patienten mit kurzzeitigem oder paroxysmalem Vorhofflimmern in gleicher Wahrscheinlichkeit thrombembolische Ereignisse erleiden[10]. Zudem ist die Mortalität bei Patienten mit Vorhofflimmern (19-35%) im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern (5- 14%) nach stattgehabtem Schlaganfall signifikant erhöht [9,75] . Auch belegen neueste Untersuchungen, dass die Inzidenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit stattgehabtem Apoplex unterschätzt wird; so zeigten Daten bei Patienten nach stattgehabtem Schlaganfall denen ein Eventrekorder implantiert worden war, dass bei ca. 30% Vorhofflimmern vorlag [13].

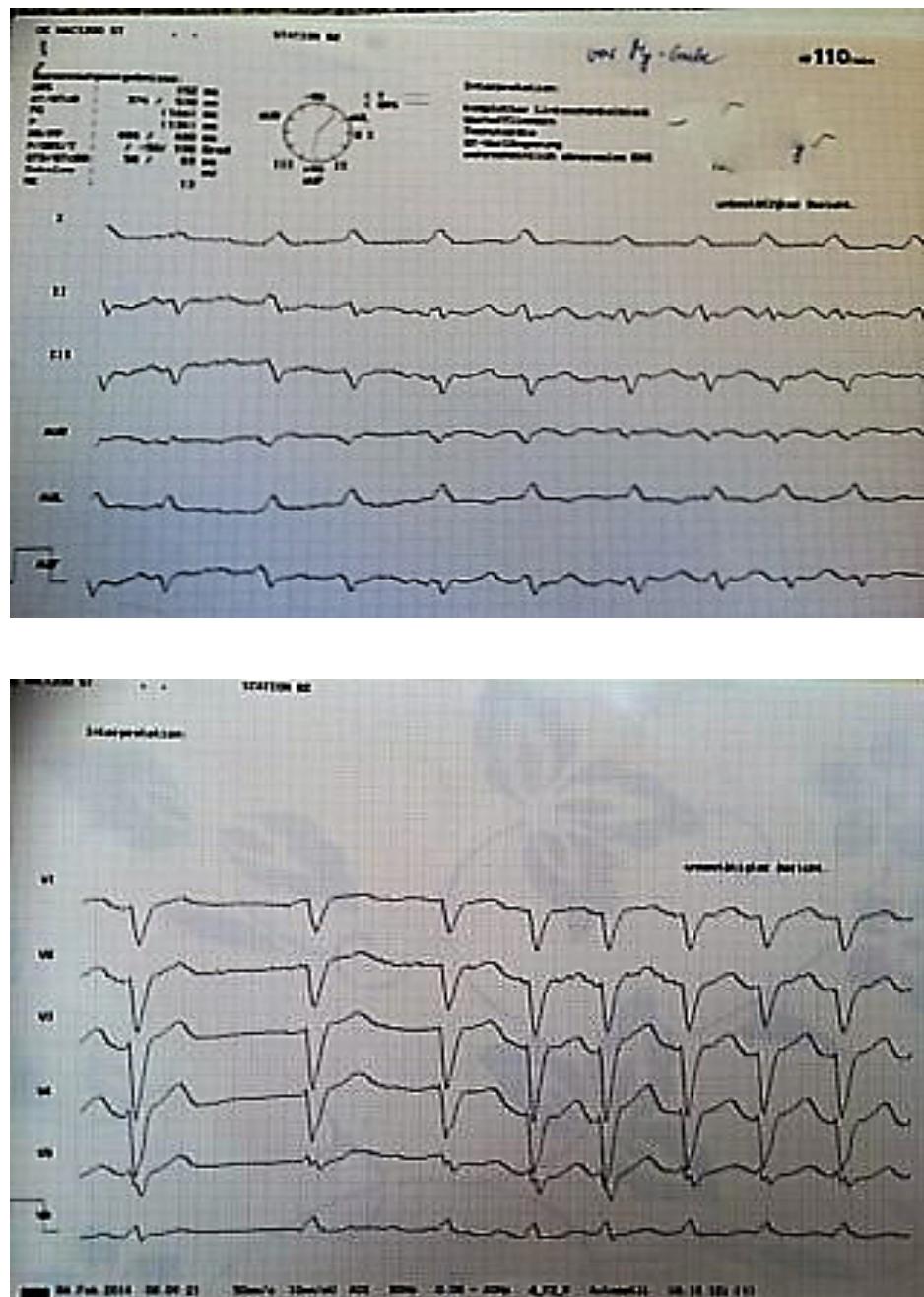
Auch bei Patienten nach Myokardinfarkt und eingeschränkter LV- Funktion, stellt Vorhofflimmern einen Risikofaktor für die weitere Entwicklung maligner Arrhythmien dar [14].

Somit ist das Vorliegen von Vorhofflimmern mit einer erheblichen Morbidität und möglicherweise auch mit einer Steigerung der Mortalität verbunden. Zudem sind Patienten in ihrer Lebensqualität oft beeinträchtigt (Hämodynamik; psychische Belastung)[ 4]. Dabei variiert das Empfinden, wie Vorhofflimmern die persönliche Leistungsfähigkeit und Psyche beeinflusst sehr stark; von wenig bis geringer Belastungseinschränkung bis hin zu deutlicher Symptomatik mit erheblicher Verschlechterung der Lebensqualität.

## **1.2 Definition und Klassifikation des Vorhofflimmerns**

Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre Rhythmusstörung mit folgenden Charakteristika [15,87] :

- 1.** Die registrierten RR- Intervalle im 12- Kanal- EKG sind absolut unregelmäßig und ohne Wiederholung nach einem bestimmten Muster.
- 2.** Im 12- Kanal- EKG finden sich keine P- Wellen, sondern ggf. unterschiedliche Oszillationen vor den Kammerkomplexen



**Abbildung 1.1:** EKG bei Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern (aus dem Archiv der Medizinischen Klinik 2, Klinikum Weiden, Weiden Opf)

Die Überleitung von der Vorhofaktion zur Kammer wird durch die elektrophysiologischen Eigenschaften des AV- Knotens, der Aktivität von Sympathikus und Vagotonus wesentlich mitbestimmt [17]. Nach den ESC-Guidelines [15,87] werden verschiedene Formen des Vorhofflimmerns in Abhängigkeit von der Dauer der bestehenden Arrhythmie unterschieden.

AF Pattern	Definition
First diagnosed AF	AF that has not been diagnosed before, irrespective of the duration of the arrhythmia or the presence and severity of AF-related symptoms
Paroxysmal AF	Self-terminating in most cases within 48 h. Some AF paroxysms may continue for up to 7 days. AF episodes that are cardioverted within 7 days should be considered paroxysmal.
Persistent AF	AF that lasts longer than 7 days, including the episodes that are terminated by cardioversion, either with drugs or by direct current cardioversion, after 7 days or more
Long-standing persistent AF	Continuous AF lasting for > 1 year when it is decided to adopt a rhythm control strategy.
Permanent AF	AF that is accepted by the Patient (and physician). Rhythm control interventions are not pursued in patients with permanent AF. Should a rhythm control strategy be adopted, the arrhythmia would be re-classified as „long-standing persistent AF“

AF Atrial Fibrillation

**Tabelle 1.1.** Klassifikation von Vorhofflimmern [87]

Paroxysmales Vorhofflimmern besteht üblicherweise weniger als 48 Stunden; kann jedoch bis zu 7 Tage bestehen.

Bei persistierendem Vorhofflimmern liegt die Arrhythmie mit einer Dauer von über 7 Tagen vor oder wurde durch Kardioversion beendet.

Langanhaltend / persistierendes Vorhofflimmern bezeichnet Vorhofflimmern mit einer Dauer über 1 Jahr und permanentes Vorhofflimmern bezeichnet Vorhofflimmern, welches vom Arzt und Patienten in der Persistenz akzeptiert wurde.

### **1.3 Ätiologie bzw. prädisponierende Faktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern**

Zahlreiche Faktoren können das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen.

Zu diesen gehören sowohl hämodynamische Faktoren, wie die arterielle

Hypertonie, stoffwechselbedingte Faktoren, wie z. B.

Schildrüsenfunktionsstörungen aber auch Elektrolytveränderungen und Infektionen.

Prädisponierende Faktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern sind z.B.:

- Arterielle Hypertonie
- Symptomatische Herzinsuffizienz NYHA II- IV
- Valvuläre Herzerkrankungen
- Kardiomyopathien
- Vorhofseptumdefekt und andere kongenitale Herzerkrankungen
- Koronare Herzerkrankung und Z. n. Myokardinfarkt
- Schildrüsenfunktionsstörungen
- Übergewicht
- Diabetes mellitus

- Chronische obstruktive Lungenerkrankungen und Schlafapnoe
- Chronische Nierenerkrankungen

Das Auftreten dieser prädisponierenden Faktoren ist in unserer Bevölkerung deutlich zunehmend, wie z. B. die arterielle Hypertonie oder die Herzinsuffizienz. Dabei kann die manifeste Herzinsuffizienz das Risiko für Vorhofflimmern deutlich erhöhen und ebenso erhöht sich bei Patienten, die Vorhofflimmern haben die Wahrscheinlichkeit eine Herzinsuffizienz zu entwickeln [18,19]. Herzklappenvitien wie auch weitere kongenitale Vitien können über Volumen- und Druckbelastungen im Vorhof das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen. Dieser Mechanismus scheint auch bei Patienten mit arterieller Hypertonie vorzuliegen.

Diskutiert wird auch eine familiäre genetisch bedingte Genese von Vorhofflimmern [18,19,81,82,83] . So konnten Brugada P. und Mitarbeiter bei drei Familien eine dominant-vererbte Form von Vorhofflimmern feststellen und dokumentierten einen Locus zwischen D10S1694 und D10S1786 [18,19]

## **1.4 Histologisches und pathophysiologisches Substrat des Vorhofflimmerns**

Bei Patienten mit Vorhofflimmern sind im Bereich der Vorhöfe zahlreiche strukturelle Veränderungen, wie Fibrosierungen, Zellhypertrophien etc. beschrieben [18,19]. Diese Veränderungen scheinen mit zunehmender Dauer des Vorhofflimmerns vermehrt aufzutreten und betreffen sowohl die extrazelluläre Matrix, wie auch die Zellfunktion selbst.

<b>Veränderungen des extrazellulären Matrix</b>
Interstitielle und Zellfibrose
Inflammation
Amyloidablagerung
<b>Veränderungen der Myozyten</b>
Apoptose
Nekrose
Hypertrophie
Dedifferenzierung
Umverteilung der GAP Junction
Intrazelluläre Substratakkumulation wie Hämokromatose, Glycogenablagerung
<b>Microvasculare Veränderungen</b>
<b>Endocardiales Remodelling (endomyocardiale Fibrose)</b>

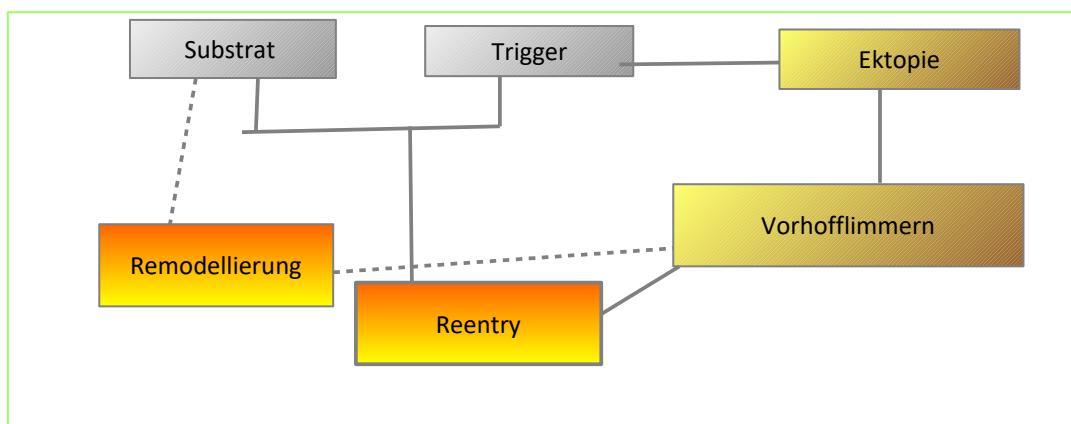
**Tabelle 1.2.** Strukturelle Veränderungen bei Vorhofflimmern [15]

Mit zunehmender Entwicklung von strukturellen Veränderungen scheint sich zum einen das Auftreten von Vorhofflimmern, aber auch die Wahrscheinlichkeit der Persistenz des Vorhofflimmerns zu erhöhen [15,16,17] .

Ausgehend von einem Trigger- Mechanismus ist das vorliegende Substrat (Struktur- und Funktionsveränderungen am Vorhof) Voraussetzung für die Entwicklung von Vorhofflimmern. Dabei können die Trigger sehr unterschiedlich sein (Elektrolytveränderungen, Sympathikusstimulation etc.). Das Auftreten von Vorhofflimmern wird zudem durch sympathische bzw. parasympathische Wirkungen, die auch das Auftreten von Extrasystolen und Tachykardien begünstigen erleichtert. Häufig finden sich initial ektopische Foci im Bereich der Einmündung der pulmonalen Venen und der V. cava, die Vorhofflimmern entstehen lassen [20,21]. So kann besonders in der initialen

Phase bei paroxysmalem Vorhofflimmern eine elektrische Isolation der Pulmonalvenen zum Sistieren von Vorhofflimmern führen. Besteht Vorhofflimmern weiter und ist anzunehmen, dass zusätzliche Substrate das Vorhofflimmern weiter unterstützen, sind neben der Pulmonalvenenisolation zusätzliche Ablationsstrategien gefordert um Vorhofflimmern effektiv durch eine Ablationstherapie zu behandeln. Dies schließt zusätzliche Ablationslinien (ROOF / MI Linie etc.) mit ein und stellt dann eine zunehmend komplexere Ablationsbehandlung dar. Meist sind zudem mehrere Ablations-Behandlungen nötig [21,22,23,24,26].

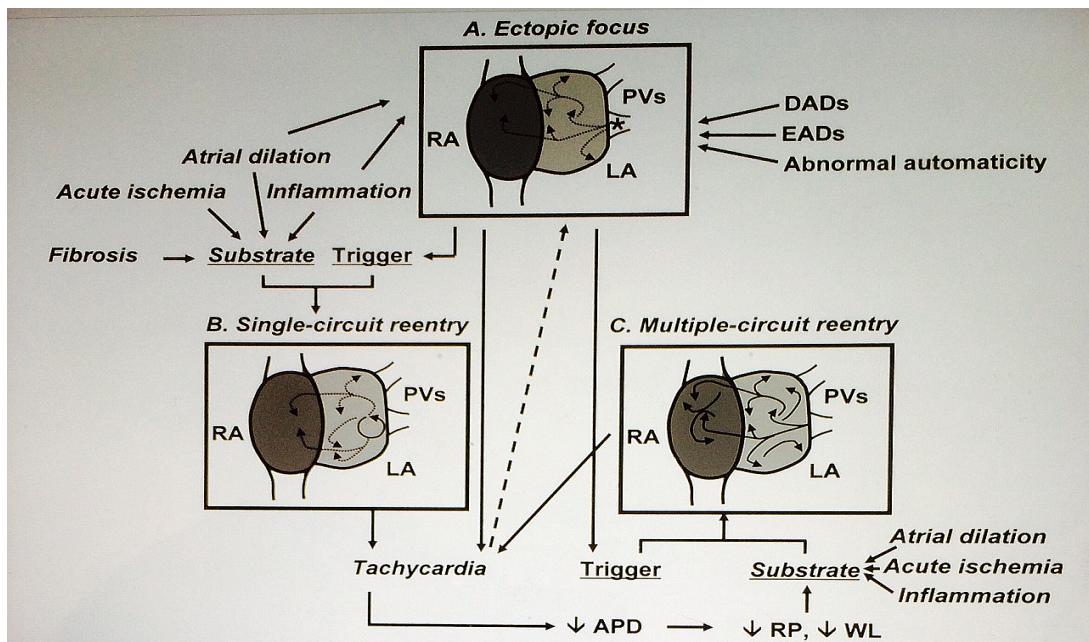
In den Frühstadien der Rhythmusstörung nimmt man an, dass Vorhofflimmern die Präsenz des Triggers braucht. Mit zunehmendem Fortbestehen des Vorhofflimmerns scheint auch ohne Trigger bzw. Auslöser dieses fortzubestehen. Am ehesten ist dies durch den elektrischen und strukturellen Umbau („Remodelling“) einhergehend mit der Dilatation der Vorhöfe begründet [21,25,27]. Somit ist verständlich, dass mit zunehmender Dauer des Vorhofflimmerns die Wahrscheinlichkeit einer effektiven Terminierung z. B. mit Hilfe der Kardioversion sinkt. Zudem erhöhen wiederholte Episoden von Vorhofflimmern die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von weiteren Vorhofflimmerepisoden.



**Abbildung 1.2.** Entwicklung des Vorhofflimmerns und die Rolle der Remodellierung (modifiziert nach [86])

Auch ist es aus den Überlegungen zu den strukturellen Veränderung des Vorhofes als Voraussetzung für das Fortbestehen für Vorhofflimmern verständlich, dass diese die Effektivität einer medikamentösen, aber auch einer elektrischen Therapie (Kardioversion, Ablation) beeinflussen können. Neben strukturellen Veränderungen finden sich auch Veränderungen des Aktionspotentials, z. B. eine Verkürzung der Aktionspotentialdauer [ 25,86] . Man nimmt zudem eine erhöhte Freisetzung an intrazellulär verfügbarem Calciums mit der Folge einer Calciumüberladung möglicherweise im Rahmen einer Störung der mitochondrialen Funktion an. Zudem sind wesentliche, in der Calciumhomöostase eingebundene Strukturproteine und Kanäle (L- Typ-Calciumkanal, Ionen- Kanal etc.) funktionell verändert.

Auch scheint die Aktivität der NAPDH- Oxidase verändert und fördert die Entwicklung des oxidativen Stress. Dies kann Strukturproteine beeinflussen, die zu einer Veränderung der Genexpression führen und Entwicklung der Apoptose fördern können, was zu weiteren strukturellen Veränderungen und somit Erhaltung des Vorhofflimmerns führt [25].



RA- rechter Vorhof

EAD – frühe Nachdepolarisation

PV – pulmonale Venen

DAD – späte Nachdepolarisation

LA-linker Vorhof

WL – Wellenlänge

APD – Aktionspotentialdauer

RP – refraktäre Periode

**Abbildung 1.3.** Entstehung des Vorhofflimmerns (modifiziert nach [86])

## 1.5 Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik

Das klinische Erscheinungsbild der Patienten mit Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern ist sehr unterschiedlich und kann von asymptatisch bis hoch symptomatisch reichen. Dabei sind die am häufigsten beklagten Symptome Palpitationen, Schwindel, Synkope, Übelkeit und thorakale Schmerzen bzw. Engegefühl [17]. Insbesondere bei Patienten mit vorbestehender eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion kann das

Auftreten von Vorhofflimmern zu einer weiteren hämodynamischen Verschlechterung bis hin zur Linksherzdekompensation führen. Bei sonst kardial Strukturgesunden ist in Fallberichten die Entstehung einer Tachykardiomyopathie durch die über lange Zeit bestehende tachysystolische Überleitung bei Vorhofflimmern, beschrieben [15,87] .

Der Verlust der koordinierten Vorhoferregung mit der verminderten Ventrikelfüllung ist mit einer Reduktion der Auswurffraktion um ca. 5- 10% verbunden. Neben dieser hämodynamischen Beeinträchtigung erhöht das Vorliegen von Vorhofflimmern das Risiko thrombembolischer Komplikationen. Neben der asynchronen oder fehlenden koordinierten Erregung und Kontraktion der Vorhofwand ist die progrediente Vorhofdilatation, sowie die Stase des Blutes insbesondere im Bereich der Herzohren hierfür wesentlich. Auch kann der beschriebene strukturelle Umbau insbesondere im Bereich des Endokards die Thrombogenität erhöhen und zu einer verstärkten Expression von Adhäsionsmolekülen führen [28] .

Präsentiert sich der Patient mit bestehendem Vorhofflimmern, kann durch Aufzeichnung eines 12- Kanal- EKGs dieses dokumentiert werden. Nach ESC- Guidelines wird eine Dauer von wenigstens 30 Sekunden der unkontrollierten Ventrikelerregung als Vorhofflimmern bezeichnet. [15]. Bei Patienten mit vermutetem, aber nicht nachweisbarem Vorhofflimmern - da zum Zeitpunkt der Präsentation dieses im EKG nicht abgeleitet werden kann - ist mittels 24- h- Langzeit- EKG- Registrierung oder mittels Eventrekorder der Nachweis von Vorhofflimmern meist möglich.

Die klinische Symptomatik der Patienten mit Vorhofflimmern wird mit Hilfe des EHRA- Scores (EHRA = European Heart Rhythm Association) eingeteilt. [15,87]

<b>Modified EHRA-Score</b>	<b>Symptoms</b>	<b>Description</b>
1	None	AF does not cause any Symptoms
2a	Mild	Normal daily activity not affected by symptoms related to AF
2b	Moderate	Normal daily activity not affected by symptoms related to AF, but patient troubled by symptom
3	Severe	Normal daily activity affected by symptoms related to AF
4	Disabling	Normal daily activity discontinued

**Tabelle 1.4.** EHRA-Score [87]

Die klinische Symptomatik des Patienten bedingt auch weitere diagnostische Schritte. So ist bei Patienten mit TIA oder Schlaganfall eine zusätzliche Bildgebung mittels CT oder MRT und ggf. transösophagealer Echokardiographie notwendig. Bei allen Patienten ist eine Umfelddiagnostik durchzuführen (Elektrolytstatus, adäquate Therapie einer arteriellen Hypertonie, Schilddrüsenfunktionsstörung etc.).

## 1.6 Komplikationen und Prognose des Vorhofflimmerns

Vor allem bei Patienten mit bereits vorbestehender eingeschränkter Ventrikelfunktion kann das Auftreten von Vorhofflimmern zu einer weiteren Verschlechterung bis hin zur kardialen Dekompensation führen. Dies kann

eine umgehende intensivmedizinische Behandlung und notfallmäßiger Kardioversion nötig machen.

Vorhofflimmern erhöht das Risiko cerebraler Ischämien in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren, die im CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> – VASc - Score zusammengefasst werden. [15,87]

	<b>Merkmal</b>	<b>Punkte</b>
C	Herzinsuffizienz	1
H	Hypertension	1
A2	Alter > 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S2	Prior Schlaganfall, TIA oder Thromboembolie	2
V	Vaskuläre Erkrankungen wie PAVK oder KHK	1
A	Alter 65-74 Jahre	1
Sc	Weibliches Geschlecht	1

PAVK – periphere Verschlusskrankheit

TIA – transitorische ischämische Attacke

KHK – koronare Herzkrankheit

**Tabelle 1.5.** CHA2DS2 – VASc – Score (modifiziert nach [15,87])

Thrombembolische Komplikationen und die Auswirkungen der Hämodynamik könnten dazu beitragen, dass das Mortalitätsrisiko der Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus erhöht ist [15, 17,29,87]. Thrombembolische Komplikationen und somit auch das Risiko

tödlicher Schlaganfälle können durch eine konsequente Antikoagulationstherapie effektiv reduziert werden [15,75,87]. Möglicherweise kann zudem der Erhalt des Sinusrhythmus nach Kardioversion oder Ablation eine weitere Reduktion der Mortalität erreichen lassen [AFFIRM-Studie –30]. Patienten mit Vorhofflimmern werden insbesondere durch häufige stationäre Krankenhausaufenthalte beeinträchtigt und in ihrer Lebensqualität limitiert [15,31,87]. Auch sind Veränderungen der kognitiven Wahrnehmung bei Patienten mit Vorhofflimmern auch ohne cerebrale Ischämie oder TIA-Ereignis beschrieben [32] .

## **1.7 Strategien in der Therapie des Vorhofflimmerns**

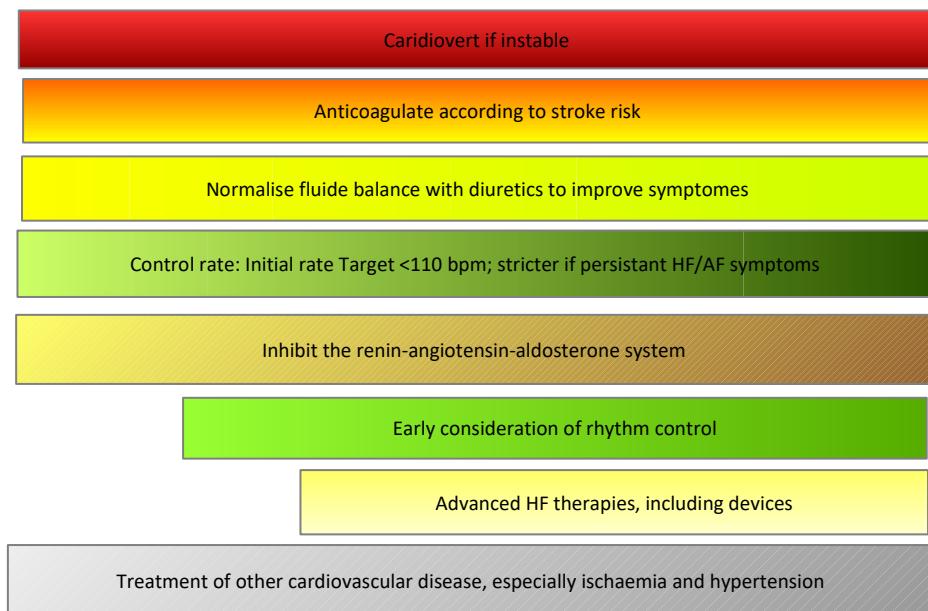
Die Therapie zielt auf die Linderung der Rhythmusbedingten Symptome (Hämodynamik etc.) und auf der Prävention möglicher Komplikationen. Nach den ESC- Guidelines [15,87] ist nach Diagnostik des Vorhofflimmerns mittels eines 12- Kanal- EKGs das thrombembolische Risiko mittels CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>- VASc-Score (siehe oben) abzuschätzen und eine Antikoagulation durchzuführen [15,85] . In Abhängigkeit von der Hämodynamik und klinischer Symptomatik (sehe EHRA-Score [87]) ist eine Entscheidung zur Rhythmus- und Frequenzkontrolle zu fällen und die vermutete zugrundeliegende Erkrankung suffizient zu behandeln (z. B. Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Schilddrüsenfunktionsstörung, Elektrolytausgleich etc.)

<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score</b>	<b>Empfohlene antithrombotische Therapie</b>
> 2	Orale Antikoagulation
1	Orale Antikoagulation wird in Betracht gezogen
0	Keine Antikoagulation und keine Thrombozytenaggregationshemmung

**Tabelle 1.6.** Empfehlungen zur Thromboembolienprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern [87]

Zur Prophylaxe thrombembolischer Ereignisse ist Aspirin den oralen Antikoagulantien signifikant unterlegen. Dies wurde in der AVERROES-Studie im Vergleich zu Apixaban untersucht. Hierbei zeigte Aspirin in einer Dosierung von 81- 224 mg pro Tag ein deutlich erhöhtes kumulatives Risiko für thrombembolische Ereignisse im Vergleich zu Apixaban (55%-ige relative Risikoreduktion im Vergleich zu Aspirin) bei allerdings identischem kumulativem Blutungsrisiko [AVERROES-Studie - 33]. Der Einsatz einer Therapie mit oralen Antikoagulantien sollte entsprechend der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score Beurteilung vorgenommen werden. Bei Patienten mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 0 (d. h. jünger als 65 Jahre und lone atrial fibrillation) wird keine antithrombotische Therapie empfohlen (ESC-Guidelines Evidenz 1 B). Bei Patienten mit zwei oder mehr Punkten im CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score wird eine orale Antikoagulation empfohlen (1 A)

entweder mit dosisangepasstem Vitamin- K- Antagonisten (im Zielbereich INR 2- 3) oder einem direkten Thrombin- Inhibitor (z. B. Dabigatran) oder einem oralen Faktor- 10a- Inhibitor (z. B. Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban) sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Wesentliche Kontraindikationen um den Einsatz einer oralen Antikoagulation abschätzen zu können stellt das Blutungsrisiko dar. Dieses wird mit Hilfe des HAS-BLED-Scores abgeschätzt. [15]



**Abbildung 1.4.** Initial management of newly diagnosed concomitant heart failure and AF (modifiziert nach [87])

Eine rhythmuserhaltende Therapie mit dem Ziel einen Sinusrhythmus wieder herzustellen ist insbesondere in der Notfallsituation bei Patienten mit kardialer Dekompensation aufgrund der neu aufgetretenen Tachyarrhythmie bei vorbestehender eingeschränkter linksventrikulärer Funktion indiziert und sollte nach Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin unverzüglich vorgenommen werden. Bei Patienten die mit Vorhofflimmern hämodynamisch stabil bleiben ist eine frequenzkontrollierende von einer

rhythmuserhaltenden Therapie zu unterscheiden. Denis Roy et al untersuchte an 1376 Patienten im Zeitverlauf über 37 Monate den Einfluss einer frequenzkontrollierenden, im Vergleich zu einer rhythmuserhaltenden Therapie und konnte keinen Einfluss auf die Mortalität zeigen [34]. Zudem war die Rate an neu aufgetretenen Schlaganfällen identisch. I. Van Gelder und Mitarbeiter konnten in einer vergleichenden Studie keine Einflussnahme einer rhythmuserhaltenden Therapie auf Mortalität, Schlaganfallrisiko und Entwicklung einer Herzinsuffizienz nachweisen [35]. In eine ähnliche Richtung weisen die Daten der PIAF- Studie an 253 Patienten (121 in der Frequenzkontrollgruppe, 127 in der Rhythmuskontrollgruppe); auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied auf Lebensqualität bzw. Symptomatik [36,37]. Gleiches belegt auch die STAF- Studie (200 Patienten) [38] .

Insbesondere die Arbeit von Van Gelder und Mitarbeitern konnte zeigen, dass alleine die Frequenzreduktion auf eine mittlere Frequenz von 110/min. im Langzeit- EKG bei Patienten mit Vorhofflimmern zu einer Besserung des klinischen Zustandes führt [39] . Somit scheint derzeit eine suffiziente Herzfrequenzkontrolle wesentliches Ziel zur hämodynamischen Stabilisierung und Verbesserung der Symptomatik der Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern zu sein [30,34 - 38,40] .

Zeigte die AFFIRM- Studie (2002) [30] keinen prognostischen Vorteil durch eine rhythmuserhaltende Therapie, so sind in Subgruppenanalysen günstige Wirkungen auf Symptomatik und Mortalität darlegbar. Die Ergebnisse der AFFIRM- Studie sind insbesondere limitiert, da akut hoch symptomatische Patienten nicht eingeschlossen wurden und viele Patienten in der frequenzkontrollierten Gruppe sich im follow up im Sinusrhythmus befanden (35 % vs. 63% in der rhythmuserhaltenden Gruppe). Zudem wechselten ca. 10 % von der frequenzerhaltenden in den rhythmuserhaltenden Studienarm. Derzeit gibt es somit keinen Beleg aus prospektiven Studien, die einen günstigen Einfluss einer rhythmuserhaltenden Therapie auf die Prognose bei

Patienten mit Vorhofflimmern belegen. Zwei Studien, die diese Fragestellung untersuchen, werden derzeit durchgeführt.

Die medikamentöse Therapie zur Frequenzkontrolle kann mit Beta- Blocker, Calciumantagonisten vom Verapamil Typ und Digitalis durchgeführt werden. Führt dies nicht zu einer Frequenzkontrolle ist das Ultima ratio eine AV-Knoten- Ablation und nachfolgende Schrittmacherimplantation zu erwägen.

Das Erreichen eines Sinusrhythmus bei Patienten mit Vorhofflimmern ist durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion möglich. Die medikamentöse Kardioversion hat eine niedrigere Konversionsrate im Vergleich zur Elektrokardioversion, benötigt aber keine Sedierung und vereinfacht die spätere Einstellung auf eine rhythmuserhaltende Therapie[15,87]. Zur medikamentösen Kardioversion können die Klasse-Ia-Antiarrhythmika Flecainid und Propafenon, sowie das Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron, sowie seit neuestem Vernakalant und Ibutilide eingesetzt werden [15,41,87].

Amiodaron blockiert den Kaliumausstrom in den Phasen I- III des Aktionspotentials und verlängert somit die Repolarisationsdauer und blockiert auch inaktive schnelle Natriumkanäle in der Phase 0 des Aktionspotentials, sowie Calciumkanäle und wirkt zudem als nicht kompetitiver Alpha- Beta- Blocker [42]. Die Konversionsrate unter intravenöser Amiodaron Applikation liegt bei ca. 40- 60 % innerhalb von 24 Stunden und steigt bei vorbestehender oraler Therapie mit Amiodaron an. Wesentliche Risiken bei der Anwendung betreffen eine auftretende Hypotonie und QT- Verlängerung, sowie eine Phlebitis. Die pharmakologische Interaktion von Amiodaron mit Digitalis und Vitamin-K-Antagonisten ist zu berücksichtigen [15,87].

Flecainid ist ein Klasse-Ic-Antiarrhythmikum, welches die offenen und inaktiven Natriumkanäle blockiert. Hierdurch kommt es zur Hemmung des raschen Natriumeinstroms in der Phase 0 des Aktionspotentials. Zudem kommt es zu einer schwachen Blockade des langsamen Kaliumausstroms

und dadurch zu Verzögerung der Repolarisation. Unter Flecainid erreichen 67- 92 % der Patienten den Sinusrhythmus innerhalb von 6 Stunden[42] . Das Medikament ist bei struktureller Herzerkrankung und Nierenfunktionseinschränkung mit einer Creatinin- Clearance unter 50 mg/ml kontraindiziert. Flecainid verlängert die QRS- Dauer und beeinflusst das QT- Intervall. Es kann somit zur Konversion des Vorhofflimmerns in Vorhofflimmern mit konsekutiver 1:1- Überleitung und weiterer Steigerung der Herzfrequenz, einhergehend mit hämodynamischer Instabilität führen [15,87] . Propafenon gehört zur Klasse der Ic-Antiarrhythmika mit vergleichbarer elektrophysiologischer Wirkung wie Flecainid [42]. Die Konversionsrate liegt bei 41- 91% innerhalb von 30 Minuten bis 2 Stunden [42]. Bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion oder struktureller Herzerkrankung ebenso wie bei ischämischer Herzerkrankung ist Propafenon kontraindiziert. Vorsicht geboten ist zudem bei Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung aufgrund der Beta- blockierenden Wirkung. Propafenon kann zudem zu einer Verlängerung der QRS- Dauer führen und Vorhofflimmern in Vorhofflimmern überführen [15,87].

Ibutilide hemmt als Klasse- III-Antiarrhythmikum den Kaliumauswärtsstrom während der Phase I- III des Aktionspotentials und verlängert somit die Repolarisationsdauer [42] . Ibutilide zeigt eine Konversionsrate von ca. 50% innerhalb von 90 Minuten [42]. Als Nebenwirkung sind proarrhythmische Wirkungen mit der Entwicklung polymorpher, meist nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien beschrieben; zudem verlängert es die QT- Zeit. Es scheint zudem effektiver in der Überführung in Sinusrhythmus bei Vorhofflimmern, als bei Vorhofflimmern [15,43] . Die Antiarrhythmika Digoxin, Verapamil, Ajmalin, Sotalol, Metoprolol und andere Beta- Blocker sind nach den Empfehlungen der europäischen Leitlinien für eine medikamentöse Kardioversion nicht ausreichend effektiv oder ungeeignet [15,87] .

Die oben beschriebenen Medikamente zur Konversion von Vorhofflimmern in Sinusrhythmus sind unterschiedlich effektiv, zeigen zahlreiche Nebenwirkungen, bzw. haben Limitationen. Insbesondere die proarrhythmischen Wirkungen, wie auch die Nebenwirkungen limitieren deren Einsatz. Dies hat dazu geführt, dass in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine elektrische Kardioversion nach Sedierung des Patienten und durchgeführtem TEE zum LAA-Thrombusausschluss vorgenommen wird. Zudem ist nach einer erfolgreichen Kardioversion oft die langfristige Einnahme eines Antiarrhythmikums für die weitere Rhythmuskontrolle und Rezidivprophylaxe erforderlich. Für die langfristige Rhythmuskontrolle sind Amiodaron, Dronedaron, Flecainid, Propafenon und Sotalol einsetzbar. Dabei ist Amiodaron vorzuziehen, da es insbesondere auch bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion zugelassen ist. Bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung kann Dronedaron, Flecainid, Propafenon oder Sotalol verabreicht werden. Beta-Blocker sind geeignet zur Frequenzkontrolle und wirken rhythmusstabilisierend, sodass sie insbesondere nach den ersten Episoden von Vorhofflimmern zum Einsatz kommen.[15,87]

Zur Herstellung eines stabilen Sinusrhythmus, insbesondere bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ist die Katheterablation der antiarrhythmischen Therapie überlegen [44,84]. Hierbei wird meist eine elektrische Isolation der Pulmonalvenen mit verschiedenen Kathetertechniken (Kryoablation, Hochfrequenzablation) durchgeführt. Die frequenzkontrollierende Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern wird mit Beta-Blocker, Nichthydropyridin-Calciumantagonisten (Verapamil, Diltiazem), Digoxin, Amiodaron und Dronedaron durchgeführt. Die Zielherzfrequenz sollte im Mittel bei 110/min. liegen [39]. Beta-Blocker sind die Mittel der Wahl und zeigen eine negativinotope, negativ dromotrope und nicht chronotrope Wirkung.

Die Calciumantagonisten Verapamil und Diltiazem hemmen den Calciumeinstrom über langsame Calciumkanäle und wirken daher auch negativ inotrop und sollten bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion vermieden werden.

Digoxin und Digitalis sind effektiv zur Herzfrequenzsenkung insbesondere in Ruhe und nur ungenügend geeignet die Frequenz unter Belastungssituationen zu reduzieren. Zudem können Herzglykoside proarrhythmisch wirken; dies ist insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung zu bedenken.

Amiodaron ist hocheffektiv, zeigt aber in der Langzeitanwendung zahlreiche limitierende Nebenwirkungen (Schilddrüsenfunktionsstörung, Lungenfunktionsstörung, Hautveränderungen, etc.).

Dronedaron ist nur für Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung zugelassen.

## **1.8 Elektrophysiologische Wirkung von Magnesium auf die Myokardzelle**

Magnesium kommt vorwiegend intrazellulär vor, sodass die Bestimmung im Serum oder im Plasma nur ungenügend Information über den tatsächlichen Magnesiumgehalt gibt. Ein erwachsener Mensch besitzt ca. 1000 mmol Magnesium. 60 % des Magnesiums befinden sich im Knochen gebunden und ca. 30 % sind austauschbar [45]. Die normale Serumkonzentration für Magnesium liegt zwischen 0,7 - 1,1 mmol/L und gibt keine Information über den tatsächlichen intrazellulären Magnesiumgehalt. Neben Magnesium sind Kalium und Calcium für die elektrische Stabilität der Myokardzelle wesentlich. Auf zellulärer Ebene beeinflusst Magnesium zahlreiche Phosphorylierungsschritte und ist im Stoffwechsel der Adenosinmono-, bi- und triphosphate eingebunden [46,47]. Magnesium ist Cofaktor zahlreicher

Enzyme und wirkt unter anderem auch auf Kinase- B (Hexokinase, Protein- und Creatininkinase), ATP-asen und GTP-asen und Adenylat- und Guanylatzyklasen; zudem aktiviert es die Phosphatfruktokinase, die Creatinikinase, die 5-Phosphoribosyl-Pyrophosphat-Synthetasen und die Adenylatecyclasen, wie auch die Natrium-Kalium-ATP-asen [45] .

Magnesium wirkt im Bereich der Zellmembran „als natürlicher Calciumantagonist“ auf L- und T- Typ- Calciumkanäle [48]. Außerdem beeinflusst Magnesium verschiedene Kaliumkanäle und damit den Kaliumausstrom. Über Wechselwirkung mit der Natrium-Kalium-ATPase beeinflusst Magnesium den transmembranösen Gradienten von Natrium und Kalium und kann frühe Nachdepolarisation, welche durch die Oszillationen des Membranpotentials auslösbar sind, hemmen [49]. Somit wirkt Magnesium negativ auf die Autonomie der Myokardzelle, prolongiert die atriale und atrioventrikuläre nodale refraktäre Periode und hat somit negative dromotrope und chronotrope Wirkungen [46,47] . An der Endplatte kann die Wechselwirkung zwischen Magnesium und den Calciumkanälen die Freisetzung des Adrenalins hemmen und somit die  $\beta$ -Agonistenstimulation reduzieren.

Die negativ-dromotrope Wirkung von Magnesium auf AV-Knoten-Ebene wurde in vitro und in zahlreichen elektrophysiologischen Untersuchungen in Vivo [49,50,51,52,53] nachgewiesen. Magnesium wirkt streng dosisabhängig und prolongiert das PR- und AH- Intervall, wie die effektive refraktäre Periode des rechten Atriums und des AV- Knotens, wie auch die Sinusknotenerholungszeit und verzögert die sinoatriale Überleitung [53] . In der vorliegenden Untersuchung wurde die Wirkung von 3 Gramm im Vergleich zu 1,5 Gramm intravenöser Magnesiumgabe verglichen.

Die diastolische Rückaufnahme des intrazellulären Calciums wird wesentlich durch die Aktivität der Calcium- ATP-ase des sarkoplasmatischen Retikulums geleistet. Zudem wird über den Natrium- Calcium- Austausch Calcium nach extrazellulär transportiert. Im In-Vitro-Experiment konnte nachgewiesen werden, dass Magnesium bis zu einer Konzentration von 5 mmol signifikant die Calciumaufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum erhöht. Dies kann zu einer verbesserten Relaxation beitragen. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter LV- Funktion und veränderter intrazellulärer Calciumhomöostase kann somit Magnesium über Einflussnahme auf die Calcium- ATP-ase des sarkoplasmatischen Retikulums und den Einstrom über L-Typ-Calciumkanal die intrazelluläre Calciumhomöostase und somit die Kontraktilität beeinflussen. Dies zeigt sich auch in einer Verbesserung der frequenzinduzierten Kontraktionszunahme an isolierten Papillarmuskelstreifen durch Magnesium. Da die Calciumüberladung auch für die Entstehung von Arrhythmien eine Rolle spielt ist diese auch in der Genese des Vorhofflimmerns möglicherweise relevant und kann durch Magnesium günstig beeinflusst werden.

## 1.9 Einsatz von Magnesium als Antiarrhythmisches

Die elektrophysiologischen Wirkungen von Magnesium, wie auch die Wirkung auf die intrazelluläre Calciumhomöostase und die calciumantagonistischen Wirkungen führten zum Einsatz von Magnesium zur Einflussnahme auf kardiale Ischämie (Untersuchungen zur Wirksamkeit von Magnesium bei akutem Myokardinfarkt) und zur Beeinflussung von Arrhythmien [47- 65]. In verschiedenen Studien wurde die rhythmus- und herzfrequenzkontrollierende Wirkung von Magnesium bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht (Tabelle 1.6).

So konnte eine erhöhte Konversionsrate in den Sinusrhythmus durch Magnesium im Vergleich zu Placebo (27 vs. 12 % von Davey et al) [54] und von Brodsky et al [56] (60 vs. 38 %) nachgewiesen werden. Auch im Vergleich zu Diltiazem [55] (47 vs. 22%), Verapamil [57] (47 vs. 5%) und Amiodaron [60] (87 vs. 39%) konnte eine erhöhte Kardioversionrate mit Magnesium dokumentiert werden. Dies konnten allerdings andere Studien nicht bestätigen [59,63] im Vergleich zu Placebo [62] und im Vergleich zu Verapamil, wie auch [65] im Vergleich zu Amiodaron. In einer Metaanalyse [61] mit 8 klinischen Studien mit insgesamt 476 Patienten konnte eine erhöhte Konversionsrate unter Magnesium im Vergleich zu Placebo, Beta-Blocker oder Verapamil belegt werden.

Der Einsatz von Magnesium bewirkt zudem eine Frequenzkontrolle mit einer Reduktion der Frequenz meist unter 100/min. Diese Wirkung war signifikant besser ausgeprägt im Vergleich zu Placebo [59] (100 % vs. 50 %, Zitat 75, 62 % vs. 30 %, Zitat 73, 23 % vs. 5 %). Magnesium war im Bezug auf die Frequenzkontrolle vergleichbar mit Diltiazem [55] (Zitat 74), aber weniger effektiv als Verapamil [57,62]. Auch in der 24- h- EKG Überwachung zeigte Magnesium eine effektivere Frequenzkontrolle als Amiodaron [62].

Zahlreiche Arbeiten belegen, dass unter Monotherapie mit Magnesium eine Konversion in Sinusrhythmus erreicht werden kann (16 von 29 Patienten in einer Untersuchung von Sleeswijk) [66]; und sich zudem die Herzfrequenz reduziert und der zusätzliche Bedarf einer Medikation mit Amiodaron bzw. die proarrhythmischen Wirkungen von Amiodaron günstig beeinflusst werden. Auch in der Kombination mit Ibutilide [67,68] und Dofetilide [69] war Magnesium effekt um zu einer höheren Konversionsrate und einer erhöhten Sicherheit der Therapie beizutragen. Dies zeigte sich in einer geringeren Inzidenz von Torsades- des- Points- Tachykardien. Zudem war Magnesium sicher anwendbar und zeigte wenig Nebenwirkungen; es traten Wärme- oder Hitzegefühl und eine Flashsymptomatik auf [61].

## **1.10 Bedeutung von Magnesiummangel für die Entwicklung des Vorhofflimmerns**

Veränderungen der Elektrolythomöostase, insbesondere Einflussnahmen auf den Kalium- und Magnesiumstoffwechsel, können die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen, unter anderem auch Vorhofflimmern, begünstigen. Dies wird insbesondere in der Langzeittherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und arterieller Hypertonie durch den Einsatz von Diuretika, die zu einem erhöhten Verlust von Magnesium und Kalium führen können, deutlich. So zeigen zahlreiche Untersuchungen Veränderungen des Kalium und, oder Magnesiumspiegels bei Patienten mit Vorhofflimmern [70,71,78, 79]. Auch bei Patienten nach Bypass- OP trat bei niedrigem Serummagnesiumspiegel signifikant häufiger postoperativ Vorhofflimmern auf [72] .

Da Serum- oder Plasmamagnesiumspiegel keine adäquate Information über den intrazellulären Magnesiumgehalt geben, ist verständlich, dass die in der Literatur verfügbaren Daten sehr inhomogen sind. Trotzdem konnten Belege erbracht werden, die zeigen, dass die initiale Magnesiumkonzentration bei Patienten, die nach Magnesiumgabe in den Sinusrhythmus konvertierten oft niedriger war [61] . In der Arbeit von Kiziltepe [65] war die Effektivität der Magnesiumtherapie invers mit dem Ausgangsmagnesiumspiegel (63 % Effektivität bei niedrigem Magnesiumniveau; 55% Effektivität bei normalem Magnesiumnivea und 33% Effektivität bei erhöhtem Magnesiumniveau) verknüpft. Dies mag auch ein Hinweis darauf sein, dass insbesondere bei Patienten mit Vorhofflimmern und hohem Magnesiumspiegel andere als durch Magnesium beeinflussbare Faktoren Trigger für Vorhofflimmern sein können; dies betrifft allerdings nur den Bezug auf die intrazelluläre also metabolisch effektive Magnesiumkonzentration. Da der Serum- oder Plasmaspiegel hier keine adäquate Information geben, ist es auch nicht

verwunderlich, dass die obige Beziehung andere Autoren nicht nachvollziehen konnten [57] .

Studie, Jahr, Land	Zahl der Probanden	Studienmedikation	Endpunkte
Kiziltepe et al, 203, Türkei	20 Probanden mit Arrhythmia absoluta nach einer Herzoperation	Amiodarongruppe (N=10) – 150 mg+60 mg/h über 6 h, 30 mg/h über 18h.  Magnesiumgruppe (N=10) 1,5 über 5-10 min, Wiederholung in 15 min	Rhythmuskonversion, Bradykardie, AV-Block, Hypotension innerhalb von 2 h.
Joshi et al., 1996, Australia	86 Patienten mit einer Arrhythmia absoluta mit einer Herzfrequenz>160	Verapamilgruppe (N=45) 5 mg Wiederholung in 15 min  Magnesiumgruppe (N=41) 2,0 gr. Wiederholung in 15 min.	Konversion, ventrikuläre Antwort<100/min, Bradykardie oder Hypotonie innerhalb von 20/min
Walker et al., 1996, Australien	42 Patienten mit einem Vorhofflimmern (90,2%) oder Vorhofflimmern(9,8%) >100/min Dauer <48 h bei der Erstdiagnose	Kontrollgruppe (N=20): 20 ml Kochsalzlösung, intravenös Digoxin nach 30 min., Magnesiumgruppe (N=22) 5 g Magnesium in 20 ml. Kochsalzlösung, intravenös Digoxin nach 30 min (70%)	Konversion, HF<100/min, Bradykardie, AV-Block, Übelkeit, Hauterscheinungen, notfallmäßige Gabe der Antiarrhythmika innerhalb von 30 min. und in 6 Stunden

Caron et al., 2003, USA	20 Patienten mit Vorhofflimmern (60%) und Vorhofflimmern(40%) vor intravenöser Ibutilide-Gabe	Kontrollgruppe (9) 50 ml Kochsalzlösung 10 min vor Ibutilide-Gabe (1mg)  Magnesiumgruppe (11) 2 g Magnesium über 10 min, danach 2g über 1 h, Ibutilide-Gabe nach den ersten 2 g Magnesium	Konversion innerhalb von 60 min.
Hays et al., 1994, USA	15 Pat mit Vorhofflimmern >99/min mit minimaler Dauer 4-6 Tage nach der Erstdiagnose	Kontrollgruppe (8) Placebo (nicht definiert), intravenös Digitalis nach 30 min.  Magnesiumgruppe (7) 2g über 1min, danach 1g/h über 4h, intravenös digoxin nach 30 min.	Konversion, hypotonie, Hauterscheinungen, Übelkeit innerhalb von 4 Stunden
Davey et al., 2005, Australien	199 Patienten mit Vorhofflimmern >120/min, 62% <24 h Dauer nach der Erstdiagnose	Kontrollgruppe (97) 100 ml Dextrose, intravenös Digoxin  Magnesiumgruppe (102) 2,5 g innerhalb von 20 min danach 2,5 g über 2,5 Stunden, intravenös digoxin	Konversion, HF<100/min, Bradykardie oder AV-Block innerhalb von 24 Stunden.
Brodsky et al., 1994, USA	18 Patienten mit Vorhofflimmern >100/min mit minimaler Dauer 7 Tage	Kontrollgruppe (8) 100 ml 5% Dextrose + simultan intravenös Digoxin 0,375-0,625 mg  Magnesiumgruppe (10) 2 g in 100 ml 5% Dextrose über 15 min danach 8 g über 6 h	Konversion, HF<90/min., Bradykardie oder AV-Block innerhalb von 24 Stunden
Chilidakis et al., 2001, Griechenland	46 Pat mit Vorhofflimmern >100 min <12h Dauer in der kardiologischen	Diltiazemgruppe (23) intravenös Diltiazem 25 mg über 15min danach 12,5 mg/h über 6 h	Konversion, Bradykardie oder AV-Block, Hypotonie, Flash, Übelkeit, notfallmäßige Gabe der Antiarrhythmika

	Abteilung	Magnesiumgruppe (23) 2,5g über 15 min, danach 7,5g über 6 h.	
Moran et al., 1995, Australien	34 Intensivcare-Patienten mit Vorhofflimmern >120/min, Dauer 1h-6 Monate	Amiodarongruppe (18) intravenös Amiodaron 5 mg/kg über 15-20 min, danach 10mg/kg über 24h  Magnesiumgruppe (16) 0,15 mmol (0,6 g)/kg/h über 5 min, danach 0,1 mmol (0,4 g)/kg/h über 24 h.	Konversion, notfallmäßige Gabe der Antiarrhythmika innerhalb von 24 Stunden
Gullestad et al., 1993, Norwegen	35 Patienten mit dem Vorhofflimmern >100/min bis zur 1 Woche Dauer	Verapamilgruppe(20) intravenös Verapamil 5 mg über 5 min, Wiederholung 5 mg in 10 min, danach 0,1 mg/min als Infusion  Magnesiumgruppe (15) 1,2 g über 5 min, Wiederholung nach 10 min, danach Infusion 0,04 mmol(0,01 g)/min	Konversion, HF<90/min, AV-Block, Hypotonie, Flash, Übelkeit, notfallmäßige Gabe der Antiarrhythmika innerhalb von 4 h.
Chu et al., 2009, Australien	48 Patienten mit dem Vorhofflimmern >100/min mit <48 h Dauer	Kontrollgruppe (24) Kochsalzlösung  Magnesiumgruppe (24) 10 mmol (2,5 g) Magnesiumsulfat	Konversion, HF<100/min

**Tabelle 1.6.** Übersicht über die aktuelle Studienlage [61]

## **1.11 Fragestellung der Arbeit**

Das ideale Medikament zur Rhythmuskontrolle ist derzeit nicht verfügbar. Die am meisten eingesetzten Antiarrhythmika zeigen selbst proarrhythmische Wirkungen und sind insbesondere limitiert in ihren Einsatz bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion.

Veränderungen der Elektrolytenkonzentrationen (Kalium und Magnesium) können das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen und somit ist deren Ausgleich wesentlich zur Rhythmusstabilisierung. Zudem wirkt Magnesium über zahlreiche Einflussnahmen (siehe oben) antiarrhythmisch, ohne wesentliches Nebenwirkungsprofil.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun, den Einsatz einer zusätzlichen intravenösen Magnesiumgabe, zusätzlich zum Standardvorgehen, zur Frequenzkontrolle und Rhythmuskontrolle (siehe Guidelines – Einsatz von Beta- Blocker und Magnesium) auf die Konversionsrate in Sinusrhythmus und das Frequenzverhalten bei Patienten mit neu-aufgetretenem Vorhofflimmern zu untersuchen. Zudem sollte das Nebenwirkungsprofil und die Sicherheit der intravenösen Magnesiumgabe an einem unselektionierten Patientengut in einer Klinik der Primärversorgung untersucht werden.

## **2. Methodik**

### **2.1 Studiendesign**

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven Analyse von Patienten, die in den Jahren 2008- 2009 wegen neu aufgetretener Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern in unserer Klinik standardisiert behandelt wurden.

### **2.2 Patientenpopulation, Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Patienten, die im Zeitraum 2008- 2009 wegen neu aufgetretener Tachyarrhythmia absoluta mit Vorhofflimmern in unserer Klinik aufgenommen wurden.

Der Einschluss in die Untersuchung erfolgte unabhängig von vorbekannten arrhythmischen Ereignissen und ggf. Elektrokardioversionen.

Als Ausschlusskriterien galten Kontraindikationen für eine medikamentöse bzw. elektrische Kardioversion, wie zum Beispiel nachgewiesene intrakardiale Thromben, Vorhofflimmern aufgrund einer aktuell vorhandenen, aber behebbaren Grunderkrankung, die als Auslöser oder wenigstens begünstigender Umstand gelten konnte, wie zum Beispiel ausgeprägte Pneumonien oder septische Krankheitsbilder. Zudem wurden nicht eingeschlossen Patienten, die bereits unter einer antiarrhythmischen Therapie wegen Vorhofflimmern standen, zum Beispiel Patienten mit laufender Aufsättigung mit Amiodaron.

Patienten mit permanentem Vorhofflimmern wurden ebenfalls nicht in die Erhebung mit eingeschlossen.

## **2.3 Datenerhebung**

Grundlage der Datenerhebung war die im Archiv dokumentierte Krankenakte der Patienten.

Bei allen Patienten waren nach Standarduntersuchungen ein EKG, eine 24-h- RR- Messung, ein 24- h- Langzeit- EKG, ein Belastungs- EKG und eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt worden. Bei den meisten Patienten lag auch eine transösophageale Echokardiographie vor. Die Standardlaborparameter wie Elektrolyte, Nierenretentionsparameter, Blutbild, Infektparameter, Schilddrüsenparameter wurden bei Aufnahme und im Verlauf kontrolliert.

Die Evaluierung einer vorliegenden Herzinsuffizienz erfolgte nach den NYHA- Kriterien (NYHA I- IV) symptombezogen. Die linksventrikuläre Funktion wurde echokardiographisch nach der Simpson- biplan- Methode evaluiert. Bei Patienten, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterziehen mussten, wurde zudem die LV- Funktion laevokardiographisch bestimmt.

Die Konversion in den Sinusrhythmus wurde elektrokardiographisch dokumentiert; die Frequenzreduktion wurde aus den elektrokardiographischen Verlaufskontrollen bzw. täglichen Blutdruck- und Frequenzmessungen bzw. 24- h- Langzeit- EKG- Aufzeichnungen entnommen. Zudem wurden in den erhobenen Elektrokardiogrammen neben Herzrhythmus, Herzfrequenz auch bradykarde und tachykarde Herzrhythmusstörungen, sowie AV- Blockierungen und QT- Zeit ermittelt.

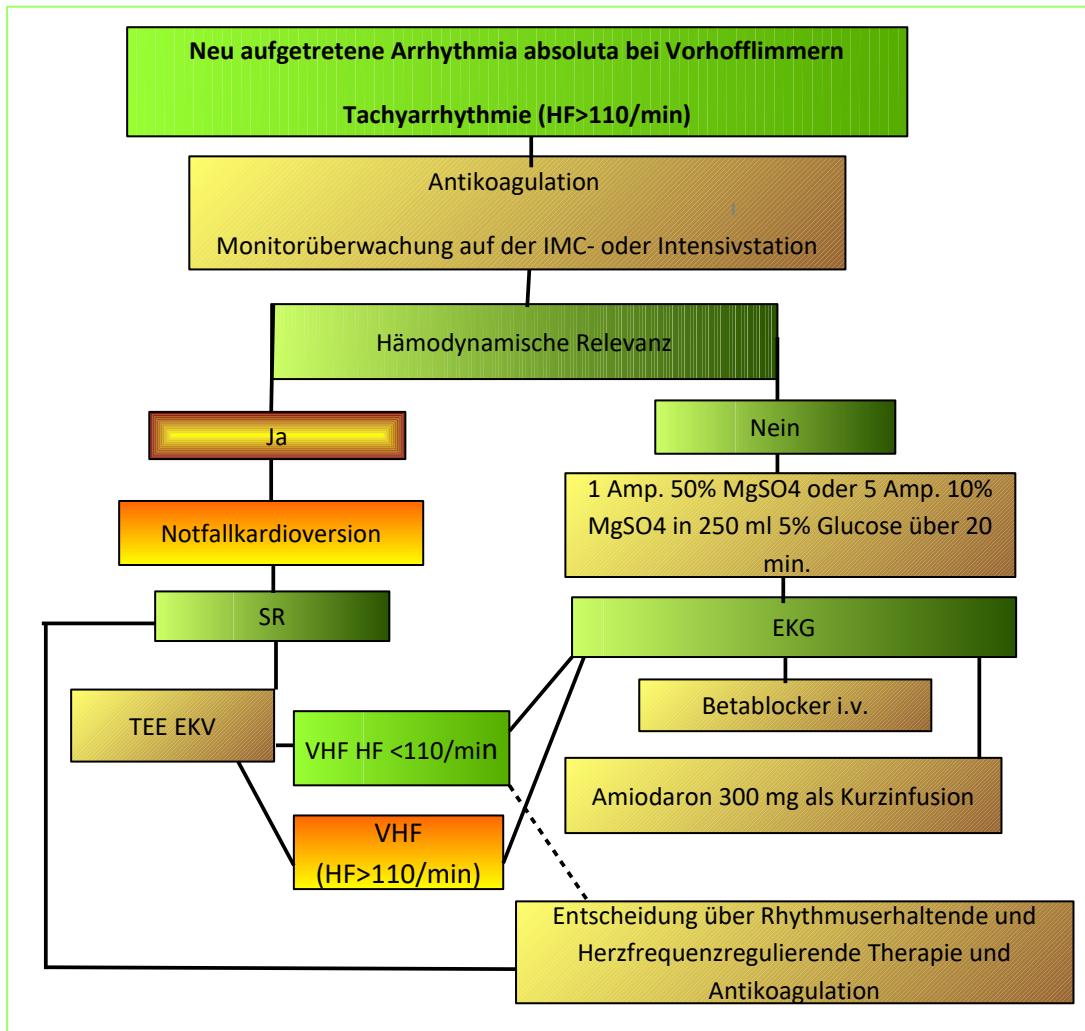
Neben der Applikation von Magnesium wurden die nach Leitlinien eingesetzten Medikamente zur Frequenz- und Rhythmuskontrolle erfasst.

Alle Patienten befanden sich wenigstens 24 Stunden in einer Monitorüberwachungseinheit (Intensivstation, Intermediat Care Station,

Überwachungseinheit). Die Vitalparameter sowie Blutdruck und Herzfrequenz wurden engmaschig kontrolliert und im Überwachungsbogen aufgezeichnet.

Vor einer geplanten Elektrokardioversion wurde eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss intracavitärer Thromben durchgeführt. Elektrische Kardioversionen wurden mit Hilfe synchronisierter 200 Joule Stromschockabgabe und anschließender Monitorüberwachung der Vitalparameter durchgeführt.

## 2.4 Magnesiumapplikation bei Vorhofflimmern



VHF – Vorhofflimmern

i.v. - intravenous

SR – Sinusrhythmus

TEE – transösophageale Echokardiographie

EKV – Elektrokardioversion

**Abbildung 2.1.** Step-Up-Schema der Rhythmus- und Frequenzkontrolle bei Patienten mit einem neu augetretenen Vorhofflimmern

Bei allen Patienten, die initial wegen neu-aufgetretener Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern aufgenommen wurde, wurde nach dem in der

Abbildung 2.1 dargelegten Schema intravenös Magnesium verabreicht. Magnesiumsulfat wurde intravenös über einen Zeitraum von 20 Minuten transfundiert (5 Amp. 10%-iges Magnesiumsulfat gelöst in 200 ml 5 %-iger Glucose; dies entspricht insgesamt 5 g Magnesiumsulfat). Bei ungenügender Frequenzreduktion (Herzfrequenz mehr als 110/min. im Mittel) oder weiter bestehenden Beschwerden bei kreislaufstabilen, normotensiven Patienten ( $RR > 100$  mmHg) wurde zusätzlich Metoprolol 5 mg fraktioniert intravenös verabreicht.

Bei Patienten mit Kreislaufinstabilität, Hypotonie und oder wenigstens mittel- bis höhergradig eingeschränkter LV- Funktion wurde Amiodaron verabreicht (150 mg langsam i. v.). War unter dieser Kombinationstherapie (Magnesium, Beta- Blocker, ggf. Amiodaron) keine adäquate Frequenzkontrolle erreichbar, wurde zusätzlich Digitoxin (0,1 mg fraktioniert i. v.) verabreicht.

Unmittelbar nach Diagnosestellung und nach Ausschluss weiterer relevanter Erkrankungen (z. B. mögliche dringliche Operationsindikation) wurde eine Antikoagulation mit unfractioniertem Heparin PTT- gesteuert vorgenommen; die initiale parenterale Gabe wurde mit 5000 Einheiten begonnen und dann mit kontinuierlicher perfusorgesteuerter Infusion fortgeführt. Die weitere Antikoagulation wurde entsprechend des CHA2DS2- VASc-Score mit Marcumar vorgenommen.

## 2.5 Therapieziel und Therapiekontrolle

Erfasst wurden der Rhythmus und die Herzfrequenz innerhalb von 24 Stunden nach stationärer Aufnahme bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern.

Die Herzfrequenzreduktion unter Magnesium wurde als effektiv bezeichnet, wenn sie unter 100/min. oder einen Herzfrequenzabfall um mehr als 15 Schläge pro Minute zur Ausgangsherzfrequenz erbrachte.

Die Kontrolle des Herzrhythmus und der Herzfrequenz wurde mittels 12-Kanal- EKG, sowie mit Hilfe der durchgeführten 24- h- Monitoraufzeichnung bzw. Langzeit- EKGs dokumentiert.

## **2.6 Nebenwirkungsprofil und Sicherheit einer Therapie mit Magnesium i. v.**

Unerwünschte Wirkungen nach Magnesiumgabe wurden anhand der klinischen Symptomatik, dokumentierten EKG- und Rhythmusaufzeichnungen, sowie der Blutdruckregistrierung evaluiert.

Die klinische Symptomatik wurde nach milder (minimales Unwohlsein des Patienten), moderater (für den Patientenzustand spürbar beeinträchtigende Beschwerden) und schwerer Symptomatik (Beschwerden, die eine Unterbrechung oder Reduktion der Magnesiumgabe notwendig machten) unterschieden.

12- Kanal- EKG- Aufzeichnungen wurden unmittelbar vor Magnesiuminfusion, unmittelbar nach Ende der Magnesiuminfusion und 1 Stunde nach Magnesiumgabe und im weiteren Verlauf täglich bis zur Entlassung des Patienten vorgenommen.

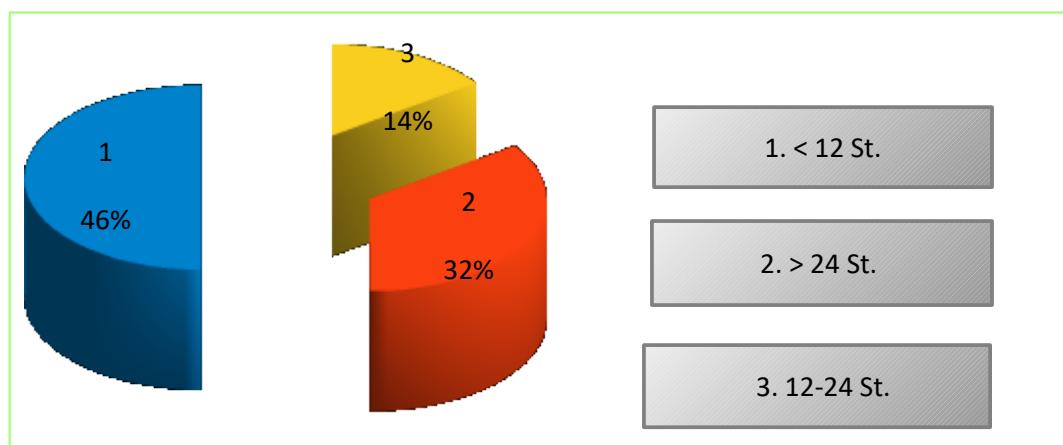
### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Charakteristik der eingeschlossenen Patienten

##### 3.1.1 Eingeschlossene Patienten

Es wurden 71 konsekutive Patienten im Alter von 29-89 Jahren (mittleres Alter  $69 \pm 12$  Jahre) mit neu aufgetretener Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern untersucht.

33 (46%) der eingeschlossenen Patienten waren Frauen, 38 (54%) Männer. Die mittlere stationäre Verweildauer betrug 7,3 Tage. Bei 42 Patienten (60%) lag ein Erstereignis von Vorhofflimmern und bei 29 Patienten (40%) ein Wiederholungsereignis vor. Bereits 9 Patienten (12%) hatten eine elektrische Kardioversion bei früheren Krankenhausaufenthalten erhalten.

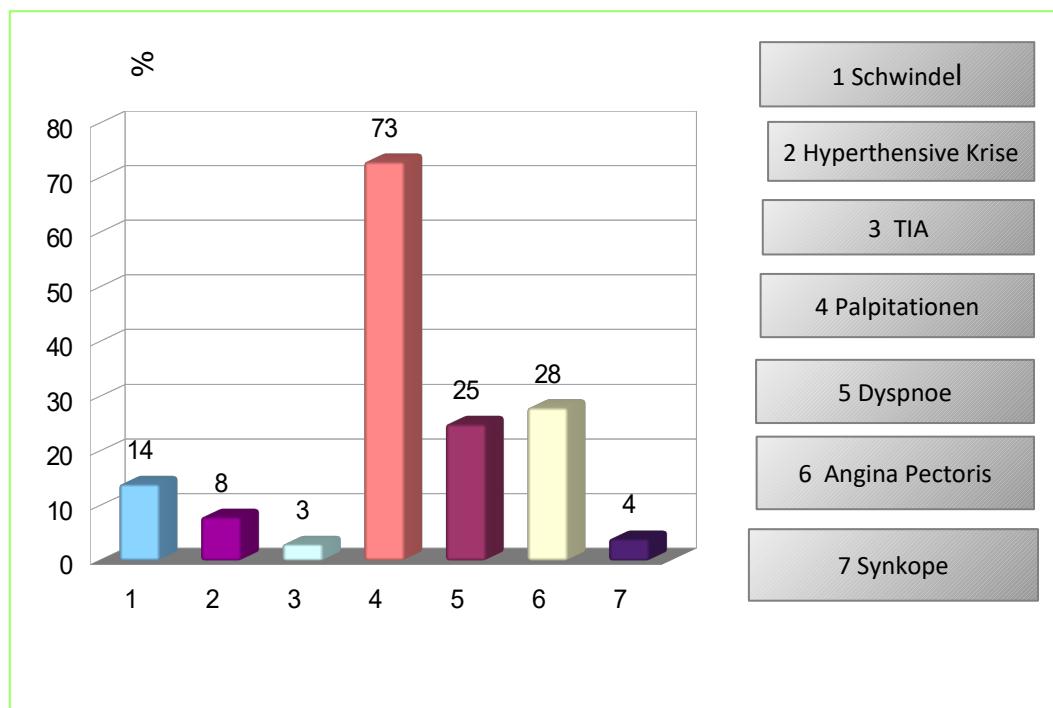


**Abbildung 3.1:** Verteilung der Patienten nach der Arrhythmiedauer (71 Patienten - 100%)

Bei 33 Patienten (46%) bestand die Arrhythmiedauer weniger als 12 Stunden; bei 23 Patienten (32%) bestand die Arrhythmiedauer wenigstens 24 Stunden. Bei 10 Patienten (14%) bestand die Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern zwischen 12 und 24 Stunden.

### **3.1.2 Klinisches Erscheinungsbild der eingeschlossenen Patienten**

Die Patienten kamen zum stationären Aufenthalt in das Klinikum wegen symptomatischer Tachykardie (52 Patienten, 73%), einer Ruhe-Angina Pectoris (20 Patienten, 28%), einer zunehmenden Dyspnoesymptomatik (18 Patienten, 25%); sowie wegen Synkope oder Schwindelereignis (13 Patienten, 18%)



**Abbildung 3.3.** Klinische Symptome bei der Aufnahme (71 Patienten – 100%)

Die häufigsten Grunderkrankungen in der Patientenpopulation sind aus der Tabelle 3.1 zu entnehmen.

Gunderkrankung	Alle Patienten (71 Patienten - 100%)		Erstereignis (42 Patienten - 100%)		Folgeereignis (29 Patienten -100%)	
	%	n	%	n	%	n
1-Gefäß-KHK	14	10	17	7	10	7
2-Gefäß-KHK	5	4	10	4	0	0
3-Gefäß-KHK	17	12	21	9	10	3
Z.n. ACVB-Op	11	8	12	5	10	3
Arterielle Hypertonie	86	61	86	36	85	25
Nichtischämische KMP	6	4	5	2	7	2
Z.n.Aortenklappen ersatz	2	3	5	2	3	1
Aortenklappenstenose	8	5	5	2	13	3
Aortenklappeninsuffizienz	6	4	7	3	3	1
Mitralklappenstenose	1	1	0	0	3	1
Mitralklappeninsuffizienz	10	7	9	4	10	3
Trikuspidalklappen insuffizienz	8	6	5	2	14	4
Hyperthyreose	6	4	5	2	7	2
Myokarditis	1	1	2	1	0	0

n - Anzahl der Patienten

**Tabelle 3.1.** Verteilung der Gunderkrankungen in der gesamten Patientenpopulation.

Als Grunderkrankung bestand bei 60 Patienten (84%) eine bereits medikamentös therapierte, arterielle Hypertonie, bei 12 Patienten (16%) eine schwere koronare Drei-Gefäß-Erkrankung, bei 6 Patienten (8%) eine wenigstens mittelgradige Aortenklappenstenose oder Z. n. Aortenklappenersatz und bei einem Patienten eine Mitralklappenstenose (Tabelle 5). 4 Patienten (5%) zeigten eine manifeste Hyperthyreose und bei 1 Patienten lag eine akute Myokarditis vor. 63 Patienten (88%) stellten sich mit einer echokardiographisch bzw. levokardiographisch bestimmten EF > 45% vor. 10 Patienten (14%) stellten sich mit symptomatischer Herzinsuffizienz NYHA III-IV vor.

Die Vormedikation der Patienten bestand aus Beta- Blocker (44 Patienten - 61%), Verapamil (2 Patienten - 3%), Digoxin (4 Patienten-6%), ACE- Hemmer oder AT1-Antagonisten (49 Patienten - 69%), Diuretika (30 Patienten-42%), Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (10 Patienten - 14%), Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen (12 Patienten - 17%), sowie schilddrüsenhemmenden Medikamenten (3 Patienten - 4%) .

Die genaue Verteilung der vorbestehenden Medikation ist in der Tabelle 3.2 beschrieben.

Vormedikation n	Alle Patienten (71 Patienten -100 %)		Die Patienten mit einem Erstereignis (42 Patienten – 100 %)		Die Patienten mit einem Folgeereignis (29 Patienten – 100 %)	
	%	n	%	n	%	n
Betablocker	61	43	47	19	82	24
Verapamil	3	2	5	2	0	0
Ca-Antagonist	14	10	14	6	14	4
Digoxin	5	4	5	2	7	2
Amiodaron	0	0	0	0	0	0
ACE-Hemmer/ AT1-Blocker	69	49	63	26	79	23
Diuretikum	42	30	40	17	44	13
Markumar	9	6	2	1	20	5
ASS	34	24	30	12	39	12
Plavix	10	7	14	6	3	1
Statine	18	12	21	9	14	3
SD-Hormone	17	12	14	6	21	6
SD- Hemmende Medikamente	3	2	2	1	3	1

n – Anzahl der Patienten

SD-Schilddrüse

**Tabelle 3.2.** Vorbestehende Medikation bei der Aufnahme.

## **3.2 Laborparameter der eingeschlossenen Patienten bei Aufnahme**

Bei 3 (4%) Patienten bestand eine Hypokaliämie mit Kaliumwerten unter 3,5 mmol/L; diese wurde bereits bei Aufnahme durch eine parenterale Kaliumsubstitution ausgeglichen. Bei einem Patienten bestand eine Hypomagnesiämie (Magnesium 0,48 mmol/L).

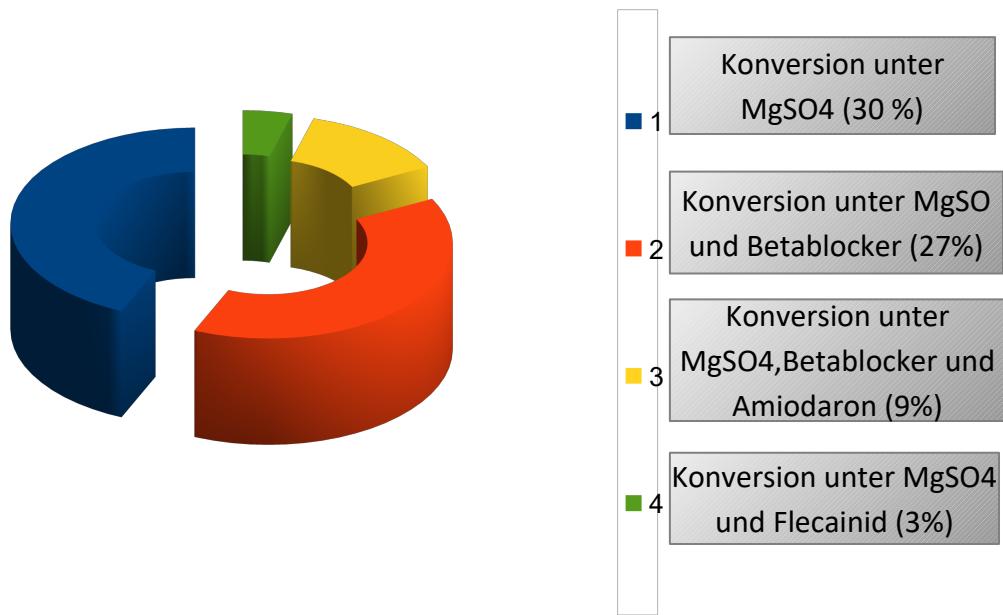
Bei allen Patienten lag das Natrium im Serum im Normbereich. Bei 2 (3%) Patienten lag das Serumcreatinin bei 2 mg/dl mit einem erniedrigtem GFR von 34 ml/min. Die restlichen Patienten hatten keine wesentlich eingeschränkte Nierenfunktion mit GFR- Werten zwischen 50 und 100 ml/min. Das TSH war bei 3 (4%) Patienten supprimiert. Bei 2 (3%) Patienten zeigten sich auch erhöhte FT3 und FT4 Werte bei supprimiertem TSH, als Zeichen einer manifesten Hyperthyreose.

## **3.3 EKG- Analyse bei Aufnahme**

66 Patienten (92%) zeigten tachyarrhythmische Herzaktionen mit Frequenzen über 100/min. Bei 5 Patienten (7%) wurde Herzfrequenz zwischen 80 und 100/min registriert. Die QT- Zeit war in sämtlichen EKG-Aufzeichnungen normwertig. 2 (3%) Patienten hatten einen DDD-Schrittmacher (Sick-Sinus-Syndrom mit paroxismalen tachyarhythmischen Episoden) und ein Patient eine VVI- Schrittmacherimplantation erhalten.

### **3.4 Konversionsrate unter der durchgeführten Standardtherapie**

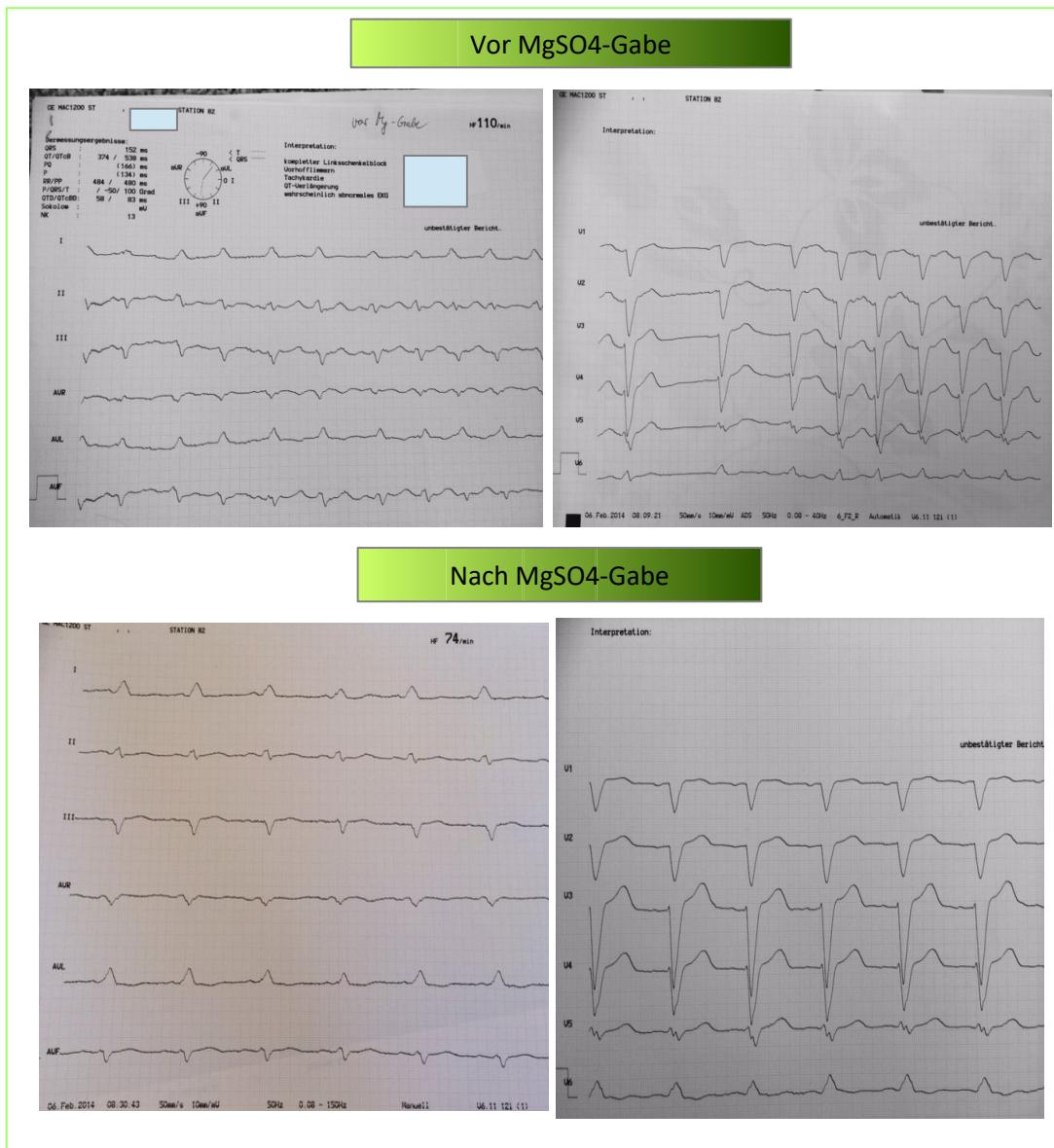
Als Responder einer medikamentösen Kardioversionstherapie wurden Patienten definiert, die unter dem in Abbildung 11 dargelegten Therapieschema innerhalb von 24 Stunden ohne elektrische Kardioversion in den Sinusrhythmus konvertiert waren. Insgesamt konnten 49 Patienten (69%) medikamentös kardiovertiert werden. Nach initialer Magnesiumapplikation konvertierten 22 Patienten (30%) der eingeschlossenen Patienten in den Sinusrhythmus. Unter zusätzlicher Beta-Blocker-Gabe kam es zur Konversion in den Sinusrhythmus bei 19 Patienten (27%). Eine zusätzliche Medikation mit Amiodaron führte bei 6 (9%) der Patienten zusätzlich zur Kardioversion in den Sinusrhythmus. 2 Patienten (3 %) konvertierte unter zusätzlicher Flecainid- Gabe.



**Abbildung 3.4.** Konversionsraten nach dem oben beschriebenen Step-Up-Schema (71 Patienten – 100%)

Stunden. Bei 10 Patienten (14%) bestand die Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern zwischen 12 und 24 Stunden.

Die folgende Abbildung zeigt EKG-Kontrollen vor und nach der Magnesiuminfusion nach dem oben beschriebenen Schema.



**Abbildung 3.2:** Responder-EKG vor und nach der Magnesiuminfusion (aus dem Archiv der Medizinischen Klinik 2, Klinikum Weiden, Weiden Opf)

In der Patientenpopulation mit medikamentös erreichtem Sinusrhythmus wurde 1 Magnesium-Infusion bei 24 Patienten (33%) durchgeführt, bei 19 (27%) Patienten wurden zwei Infusionen und bei 6 (8%) Patienten wurden drei Infusionen Magnesium bei weiter fortbestehender Tachyarrhythmie

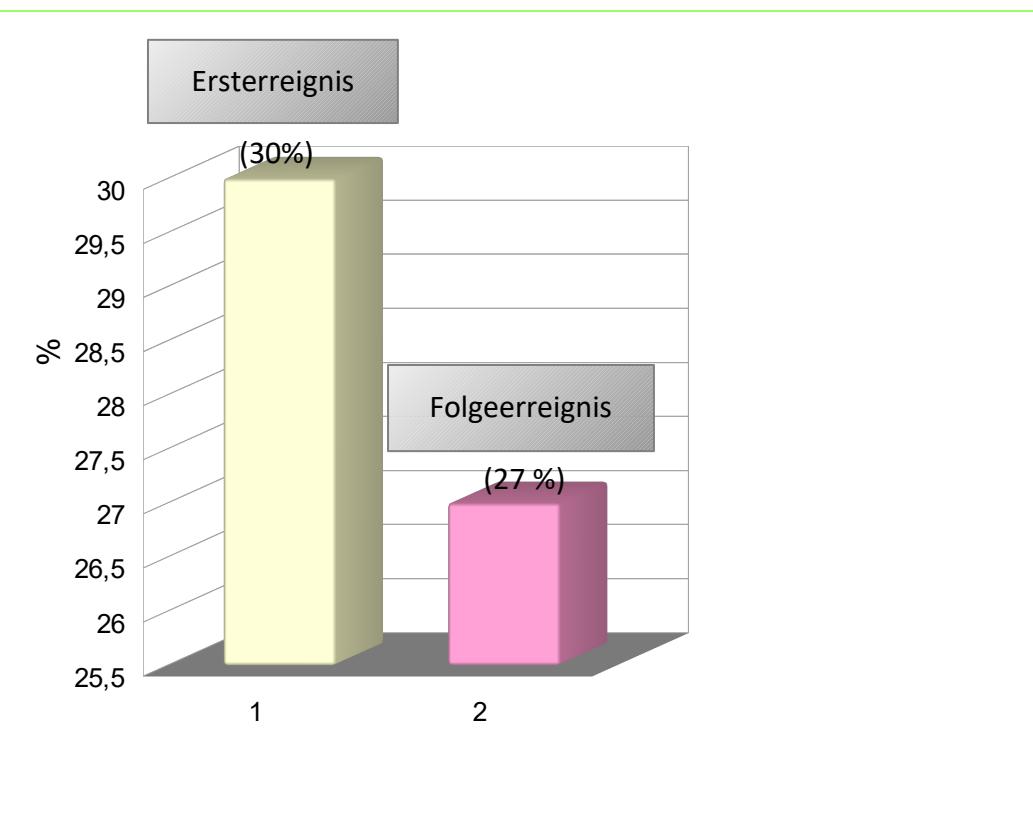
vorgenommen. 12 (17%) Patienten konvertierten nach 1 Magnesium-Gabe als Monotherapie in den Sinusrhythmus.

War unter Magnesiuminfusion keine adäquate Frequenzkontrolle erreichbar, wurde Metoprolol fraktioniert 5 mg verabreicht. Bei 2 (3%) Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden 2 x 5 mg Metoprolol verabreicht, bei weiteren 2 (3%) Patienten 3 x 5 mg Metoprolol. Insgesamt wurden 29 (40%) Patienten mit Betablocker behandelt.

Bei insgesamt 15 (21%) Patienten wurde Amiodaron zusätzlich verabreicht (2 ampullen je 150 mg als Kurzinfusion). Bei 3 (4%) Patienten mussten Amiodarongaben bei anhaltender Tachyarrhythmie nochmals wiederholt werden.

### **3.5 Effektive Konversion in den Sinusrhythmus durch die Kombination Magnesium und Beta-Blocker**

Mit Hilfe der Kombination aus Magnesium i. v. und zusätzlich Beta- Blocker-Gabe bei ungenügender Frequenzkontrolle konnte eine Konversion in Sinusrhythmus bei 20 Patienten (30%) mit einem Erstereignis einer Tachyarrhythmia absoluta im Vergleich zu 19 Patienten (27%) mit wiederholtem Ereignis dokumentiert werden. Zudem zeigte sich, dass die Konversionsrate signifikant höher war, bei einer Arrhythmiedauer unter 12 Stunden (Konversionsrate 31% - 22 Patienten), im Vergleich zu einer vorbestehenden Arrhythmiedauer von 12- 24 Stunden (10% Konversionsrate 7 Patienten) bzw. einer Vorhofflimmerekisode länger als 24 Stunden bestehend (Konversionsrate 17% -12 Patienten).



**Abbildung 3.5.** Die Konversionsraten bei Patienten mit Erst- und Folgeereignissen (71 Patienten – 100%)

Die Responder- und Non-Responder- Gruppen unterschieden sich dabei nicht hinsichtlich Alter und Geschlecht. Bei 3 Patienten wurde initial eine Elektrokardioversion versucht; diese blieb frustran; nach Initiierung des Magnesium- und Beta- Blocker- Schemas stellte sich ein stabiler Sinusrhythmus bei diesen Patienten ein.

Patientencharakteristik	Responder auf Manesium und Betablockertherapie (41 Patienten - 100%)	Nonresponder (22 Patienten - 100%)
Quote von Frauen (%)	46	45
Quote von Männern (%)	54	55
Alter (Mittelwert)	69 ( $\pm$ 13)	71 ( $\pm$ 12)

**Tabelle 3.3.** Vergleich der demographischen Patientendaten in Responder- und Nonrespondergruppen

Als klinische Symptomatik imponierten in der Gruppe der Responder Tachykardien und Herzpalpitationen (73% -35 Patienten), pectanginöse Beschwerden (34% - 17 Patienten) und eine Dyspnoesymptomatik (27% - 13 Patienten). Die Konversionsrate war weder von der Symptomatik einer bestehenden Herzinsuffizienz noch von der gemessenen Auswurffraktion abhängig. In der Responder- Gruppe lag sogar der Anteil der Patienten mit Auswurffraktion unter 40% höher ( 5 Patienten (10%) in der Respondergruppe). In der Responder- Gruppe hatten weniger Patienten eine koronare Drei- Gefäß- Erkrankung (12% - 5 Patienten vs. 32% - 7 Patienten ) und weniger Patienten ein Klappenvitium (8 %- 4 Patienten vs. 27% -6 Patienten).

Grunderkrankungen	Responder auf Magnesium und Betablocker (41 Patienten - 100 %)		Nonresponder (22 Patienten - 100%)	
	%	n	%	n
EF>45%	88	36	95	21
EF<45%	12	5	5	1
1-Gefäß-KHK	17	7	19	4
2-Gefäß-KHK	2	1	5	1
3-Gefäß-KHK	12	5	32	7
Z.n. Myokardrevaskolaris ation	12	5	14	3
Aortenklappensteno se/Z.n. Klappenersatz	10	4	23	5
Mitralklappenstenos e/Z.n. Klappenersatz	0	0	5	1
Kardiomyopathie	7	3	5	1
Arterielle Hypertonie	90	37	86	19
Hyperthyreose	5	2	9	2

n – Anzahl der Patienten

**Tabelle 3.4.** Verteilung der Grunderkrankungen in Responder- und Nonrespondergruppen

Die Vormedikation bestand im Wesentlichen in beiden Gruppen aus Beta-Blocker 62% (44 Patienten), ACE- Hemmer oder AT1- Antagonisten 69% (49 Patienten) und Diuretika 42% (30 Patienten).

Bei 34% (24 Patienten) war bereits eine Aspirintherapie vorbestehend. Davon wurden 7 Patienten (10%) mit der dualen

Thrombozyteaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel behandelt. 7 (9 %) Patienten hatten in der Vormedikation Marcumar.

Rhythmisierende Therapie mit z.B Amiodaron kam in beiden Gruppen nicht vor.

Die Vormedikation war ausgeprägter in der Non-Responder-Gruppe vertreten (82 % - 24 Patienten unter Beta-Blocker-Therapie vs 47% - 20 Patienten in der Respondergruppe, 79% - 23 Patienten unter der Therapie mit ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten vs 63% - 27 Patienten in der Respondergruppe).

### **3.6 Klinischer Verlauf in der Non- Responder-Gruppe**

Der Anteil der Non- Responder betrug 22 Patienten (31%). 16 dieser Patienten wurden nach transösophagealer Echokardiographie einer elektrischen Kardioversion zugeführt; diese war in 94% (15 Patienten) erfolgreich. 2 Patienten waren mit der Durchführung einer elektrischen Kardioversion nicht einverstanden, bei 2 Patienten war aufgrund des Thrombennachweis im linken Vorhofohr keine Elektrokardioversion möglich, bei 2 Patienten wurde es aufgrund des stark reduzierten Allgemeinzustandes und Komorbidität auf die rhythmisierende Therapie verzichtet. Ein Patient konnte durch elektrische Kardioversion nicht in den Sinusrhythmus gebracht werden.

### **3.7 Herzfrequenzkontrolle unter Magnesiumtherapie**

Bei 43 Patienten (61%) konnte nach Magnesiuminfusion eine Herzfrequenz stabil im Mittel unter 100/min. erreicht werden. 10 (23%) von diesen Patienten reagierten mit einer Frequenzreduktion bis zu 40% des Ausgangswertes (im Mittel eine Ruhefrequenz von 50/min.) unmittelbar nach Magnesiumapplikation. Mittlere Herzfrequenzreduktion lag bei 20% des Ausgangswertes.

### **3.8 24- h- EKG- Analyse**

Bei 40 Patienten (56%) wurde im Rahmen des stationären Aufenthaltes eine 24- h- EKG- Aufzeichnung mit zwei technisch einwandfrei auswertbaren Aufzeichnungskanälen/- ableitungen vorgenommen. 27 (67%) von ihnen gehörten zur Responder- Gruppe und zeigten auch jenseits der initialen 24- h- Beobachtungszeit einen stabilen Sinusrhythmus. 3 (7%) dieser Patienten zeigten zwar im Wesentlichen einen Sinusrhythmus, hatten aber Kurzzeitepisoden einer Tachyarrhythmia absoluta. Bei 1 Patienten (2%) konnte erst nach Aufsättigung mit Amiodaron und erneut durchgeföhrter Kardioversion ein stabiler Sinusrhythmus erreicht werden.

### **3.9 Einfluss des erhobenen Elektrolytstatus auf die Responderate**

Responder und Non- Responder unterschieden sich nicht im Serumnatrium bzw. in der dokumentierten Nierenfunktion. In beiden Gruppen befanden sich Patienten, mit einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium III mit einer

GFR von ca. 35 ml/Min. (2 (4%) Patienten in der Responder- Gruppe und 1 (4%) Patient in der Non- Responder- Gruppe).

Laborparameter	Responder		Nonresponder	
	Mittelwert	STABW	Mittelwert	STABW
Natrium	139	3	139	4
Kalium	3,8	0,4	4,2	0,6
Magnesium	0,87	0,4	0,81	3
Serumkreatinin	1,03	0,3	0,92	0,2
GFR	77	23	81	23

STABW - Standartabweichung

**Tabelle 3.5.** Die laborchemischen Parameter in den Responder- und Nonrespondergruppen

Auffallend war, das insgesamt niedrigere Kalium in der Responder- Gruppe im Vergleich zur Non- Responder- Gruppe. Zudem zeigten 3 (6%) Patienten eine Hypokaliämie mit Serumkaliumwerten unter 3,5 mmol/L in der Responder- Gruppe. Patienten mit Hypokaliämie erhielten eine intravenöse Kaliumsubstitutionstherapie.

Die Serummagnesiumwerte waren nicht wesentlich unterschiedlich zwischen beiden Gruppen. 1 Patient (2%) in der Responder- Gruppe zeigte eine Hypomagnesiämie mit einem Serummagnesiumspiegel von 0,48 mmol/L.

Sowohl in der Responder- als auch in der Non- Responder- Gruppe zeigte sich jeweils 1 Patient mit manifester Hyperthyreose und 1 Patient mit einer latenten Hypothyreose bei supremierten TSH-Werten.

### **3.10 Therapiesicherheit der Magnesiumapplikation**

Die Magnesiuminfusionstherapie wurde von allen Patienten gut vertragen. Bei keinem Patienten kam es zu Abbruch der initiierten intravenösen Behandlung. Kein Patient berichtete über Übelkeit, Brechreiz oder eine zu erwartende Flash- Symptomatik. 3 Patienten (4%) bemerkten ein unangenehmes Hitzegefühl während der Magnesiuminfusionstherapie; dieses führte aber in keinem Fall zu Abbruch der Magnesiuminfusion. Unter der Magnesiuminfusionstherapie wurde weder eine symptomatische Bradykardie, noch eine symptomatische Hypotonie registriert. Die EKG-Analysen zeigten weder die Initiierung von höhergradigen Blockbildern, symptomatischen Pausen noch Veränderungen der QT- Zeit. Nach der Auswertung von zusätzlichen 10 EKG-Aufzeichnungen vor nach Magnesium-Applikation blieben QRS- und QT-Zeit unverändert. Auch bei den Patienten mit wiederholter Magnesiuminfusion zeigten sich keine unerwünschten Wirkungen.

### **3.11 Vorhofflimmernrezidiv und Rehospitalisierung**

Sowohl die Patienten mit erfolgreicher medikamentöser Kardioversion, wie auch die Patienten, die nach elektrischer Kardioversion in stabilen Sinusrhythmus konvertiert waren, wurden mit einer rhythmusstabilisierenden Therapie entlassen. Zur weiteren frequenzkontrollierenden und rhythmuserhaltenden Therapie wurde bei 64 Patienten (90%) ein Betablocker eingesetzt, 9 Patienten (13%) erhielten Digitoxin und 1 Patient (1%) Verapamil. 1 Patient (1%) war nach initial erfolgreicher Kardioversion erneut in Vorhofflimmern umgesprungen und konnte durch Magnesiuminfusion und Amiodarongabe erfolgreich in den Sinusrhythmus konvertiert werden und wurde mit Amiodarontherapie entlassen. 1 Patient (1%) erhielt eine rhythmuserhaltende Therapie mit Flecainid nach Kardioversion mit Flecainid.

Eine orale Antikoagulantientherapie mit Vitamin-K-Antagonisten wurde bei 43 (60%) Patienten mit CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>- VASc Score >/= 2 initiiert. Bei 4 Patienten (6%) musste aufgrund des erhöhten CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>- VASc Score und gleichzeitig bestehendem akuten Koronarsyndrom eine Triple- Therapie mit einer kombinierten Thrombozytenaggregationshemmung und einer oralen Antikoagulation vorgenommen werden. 28 Patienten (39%) wurden bei CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>- VASc Score < 2 oder aufgrund des dokumentierten Allgemeinzustandes (dokumentiert erhöhte Sturzneigung) ohne Antikoagulation entlassen. Im weiteren Verlauf wurden 10 Patienten (14%) innerhalb eines halben Jahres erneut wegen einer Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern aufgenommen. 2 Patienten (3%) wurden daraufhin zur interventionellen Therapie mittels Katheterablation bei symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern vorgestellt. 2 Patienten (3%) wurden innerhalb von 6 Monaten wiederholt wegen Vorhofflimmerepisoden und identischer Beschwerdesymptomatik wieder aufgenommen. Bei diesen Patienten konnte auch bei diesen erneuten Aufenthalten eine Rhythmuskonversion durch eine Magnesium- und Betablockergabe erreicht werden. Beide Patienten wurden nach kurzen stationären Aufenthalten (je 2 Tage) wieder mit stabilem Sinusrhythmus beschwerdefrei entlassen.

Beschreibung	n	%
Alle Patienten (n100% - 71 Patienten)	10	14
Patienten mit Konversion in SR unter MgSO <sub>4</sub> und Betablocker (100% - 41 Patienten)	4	10
Nonresponder (100 % - 22 Patienten)	1	5

n – Anzahl der Patienten

**Tabelle 3.6.** Rehospitalisationen mit einem Rezidiv einer Tachyarrhythmie

## **4. Diskussion**

### **4.1 Klinische Bedeutung von Vorhofflimmern und Konversationsrate von Magnesium**

Mit einer Prävalenz von ca. 1 % ist Vorhofflimmern die häufigste Herzrhythmusstörung in der klinischen Praxis, die mit schwerwiegenden Komplikationen wie Schlaganfall, hämodynamische Beeinträchtigung bis hin zur progredienten Herzinsuffizienz verbunden sein kann [2]. Die Behandlung der arrhythmiebedingten Symptome wie Tachykardie, Dyspnoesymptomatik in Folge von tachykarder Herzaktion und Herzinsuffizienz ist von entscheidender klinischer Bedeutung für die Behandlung der betroffenen Patienten. Neben der Antikoagulation zur Prävention von thromembolischen Ereignissen ist die Frequenzkontrolle, wie auch das Wiederherstellen eines stabilen Sinusrhythmus wesentliches Therapieziel. Dabei konnte bisher keine Überlegenheit der rhythmuserhaltenden Therapie im Vergleich zur frequenzkontrollierenden Therapie gezeigt werden. Erste Hinweise für eine Überlegenheit einer rhythmuserhaltenden Therapie ergeben sich aus Subgruppenanalysen der AFFIRM- Studie [30], die eine verbesserte Prognose und geringere Mortalität bei Patienten unter Rhythmuserhaltung zeigen. Zur medikamentösen Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, die sämtlich wenig effektiv sind und zudem zahlreiche Nebenwirkungen oder Kontraindikationen haben. Aufgrund der steigenden Prävalenz von Vorhofflimmern ist der Einsatz einer effektiven, aber nebenwirkungsarmen Therapie zur Frequenz- und ggf. Rhythmuskontrolle bei Patienten mit Vorhofflimmern ein wichtiges Ziel.

In mehreren klinischen Studien, sowie aufgrund der elektrophysiologischen Eigenschaften von Magnesium, konnte gezeigt werden, dass Magnesium frequenz- und rhythmuskontrollierende Eigenschaften hat [49-53].

Magnesium beeinflusst, bzw. prolongiert die atriale und atrioventrikuläre nodale Refraktärperiode und wirkt auf die Automatie des Myokardis günstig.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, den Einfluss einer intravenösen Magnesiumapplikation zusätzlich zur leitliniengerechten Therapie nach ESC-Guidelines auf den Einfluss der Herzfrequenz und die Konversionsrate bei Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern, an 71 konsekutiv aufgenommenen Patienten in einem primärversorgenden Klinikum, zu analysieren. Mit dem eingesetzten Step- Up- Schema aus der Kombination von intravenösem Magnesium, Betablocker- und Amiodarontherapie wurde eine medikamentöse Konversionsrate von 66% erreicht. Nach alleiniger Magnesiumsulfatgabe konvertierten 30% der Patienten; durch zusätzliche Betablockergabe steigt die Responderrate auf 57%.

## **4.2 Konversionsrate unter Magnesium im Vergleich zu Placebo**

Da es sich in der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Analyse handelt und da eine effektive, in den Leitlinien empfohlene Therapie den Patienten nicht vorzuhalten ist, zeigt die vorgelegte Analyse keine Placebogruppe. Die erhobenen Daten werden daher mit den in der Literatur verfügbaren Studien bzw. mit den Placeboarmen dieser Studien vergleichend bewertet. Davey und Mitarbeiter [73] führten eine randomisierte Placebo kontrollierte Studie durch und fanden eine Konversionsrate von 12 % (11 Patienten, bei insgesamt 91 eingeschlossenen Patienten). Die Größe des untersuchten Kollektivs ist durchaus mit den hier vorgestellten Patienten vergleichbar. Die in der aktuellen Untersuchung erzielte Konversionsrate unter Magnesiuminfusion (30% vs. 12%) und unter der Kombinationstherapie mit Magnesium und Betablocker (57 vs. 12%) liegt deutlich über der berichteten Konversionsrate in der Placebogruppe der oben genannten Studie [54]. In

der Metaanalyse von Kwok et al [64] war eine Konversionsrate von 19% in der Placebogruppe (untersucht wurden 6 Studien mit insgesamt 161 Patienten in Placebogruppen) erreicht worden, was ebenso niedriger liegt, als die in der vorgelegten Untersuchung erhaltenen Konversionsrate von 30% mit Magnesium bzw. 57% mit Magnesium und Betablocker. Chilidakis und Mitarbeiter [55] untersuchten die Wirkung von intravenös verabreichtem Magnesium mit Diltiazem bei 46 Patienten (23 Patienten in der Diltiazem und 23 Patienten in der Magnesiumgruppe). Die unter Diltiazem erreichte Konversionsrate lag hier bei lediglich 22%. Gullestad und Mitarbeiter [57] führten einen Vergleich von intravenösem Magnesium mit Verapamil durch. Es zeigte sich eine Rhythmuskonversion bei einem Patienten von 20 in der Verapamil- Gruppe entsprechend 5%. Somit ist die hier dokumentierte Konversion mit Magnesium i. v., bzw. Magnesium i. v. in Kombination mit Betablocker deutlich höher, als die in der Literatur angegebene Placebokonversionsrate und ebenso deutlich höher als die Konversionsraten, wie sie mit Verapamil bzw. Diltiazem erreicht werden können.

### **4.3 Medikamentöse Konversion von Vorhofflimmern mit Magnesium; Einfluss der Dosierung und einer zusätzlichen $\beta$ -Blocker Medikation**

Mehrere Studien konnten bereits die Effektivität einer intravenösen Magnesiumgabe zur Konversion von neu aufgetretenem Vorhofflimmern in Sinusrhythmus belegen [67,69,54 - 64]. Dies bestätigt auch die aktuelle Untersuchung. Auch die Metanalyse von O. Onalan und Mitarbeiter [61] berichtet über eine signifikante Konversionsrate unter Magnesiumgabe im Vergleich zu Placebo und Betablocker in 8 Studien an insgesamt 476 Patienten (OR 1,6, 95% Konfidenzintervall, 1,07 -2,39). Die in der erhobenen Untersuchung erzielte Konversionsrate von 30% liegt niedriger als die

Konversionsraten von Magnesium und Digoxin, berichtet von Brodsky et al [56] ( 60%), von Magnesium und Ibutilide[64] ( 60%), wie auch in 2 Berichten mit Magnesium ( 56% und 87%) [55,60], was durch Unterschiede in der Applikationsform, bzw. in der Dosierung erklärbar sein kann. So verwendeten Brodsky et al. [56] und Chilidakis et al [55] doppelt so hohe Magnesiumdosierungen (10 g Magnesiumsulfat im Vergleich zu 5 g in der vorgestellten Arbeit). Des Weiteren kombinierte Caron et al. [64] Therapien mit Magnesiumsulfat (4 g intravenös) mit der intravenösen Ibutilide Applikation. Ibutilide besitzt eine Konversionsrate von 50% und wird in den europäischen Leitlinien [15,87] für den Einsatz von medikamentöser Kardioversion bei Patienten ohne Hypertonie und ohne Vorliegen einer Herzinsuffizienz empfohlen. Somit ist die Kombinationstherapie aus Magnesium und Ibutilide nicht mit der hier in der Untersuchung vorgelegten Konversionsrate mit Magnesium allein oder Magnesium in der Kombination mit Betablocker vergleichbar.

Die in der vorliegenden Arbeit dokumentierte Konversionsrate bei einem unselektierten Patientengut war für Magnesium i. v. höher als berichtet von Davey und Mitarbeitern [54]( 24%), Hays und Mitarbeiter [58]( 14%) Walker und Mitarbeiter [59]( 28%), Joshi et al. [62] (0%), Chu et al. [63]( 8%) und vergleichbar der Konversionsrate, wie sie Kiziltepe et al. [65] mit 40% erzielten. Chu und Mitarbeiter konnten keinen Vorteil einer Magnesiumtherapie im Vergleich zur Placebogruppe nachweisen [63]. In den meisten Studien war allerdings die Überwachungszeit deutlich kürzer als in der vorgelegten Arbeit (z. B. nur 4 Stunden im Bericht von Hays und Mitarbeiter) [58]. Die meisten Patienten in unserer Untersuchung konvertierten innerhalb von 24 Stunden. Dies deutet auf einen gewissen Zeiteffekt der Wirkung hin und ist möglicherweise auch auf einen gewissen Stresseffekt, unter dem sich die Patienten befinden, geschuldet (Reduktion

der Herzfrequenz und des Blutdrucks allein durch Bettlägerigkeit). Die in dieser Studie erhobenen Daten sind vergleichbar mit Untersuchungen von Brodsky und Mitarbeitern [56] und Sleeswijk und Mitarbeitern [66], die ebenfalls eine Überwachungsperiode von 24 Stunden durchführten. Deutlich niedrigere Magnesiumsulfatdosierungen setzten Chu et al [63] und Joshi et al. [62] mit 2,5 g bzw. 2 g ein und konnten nur 8% Konversionsrate erreichen. Diese dosisabhängige Wirkung ist im Einklang mit elektrophysiologischen Untersuchungen die darauf hinweisen (3 g vs. 1,5 g von Etienne und Mitarbeitern) [53], dass die Prolongierung der PR- Zeit und des AH-Intervalls, sowie die Einflussnahme auf die effektive Refraktärperiode des rechten Atriums und des AV- Knotens, sowie die Sinusknotenerholungszeit und die sinoatriale Überleitung dosisabhängig beeinflussbar ist. In unserer Untersuchung erhielten einige Patienten (12 Patienten 2, 2 Patienten 3 Infusionen) mehrere Infusionen mit Magnesiumsulfat und konnten mit dieser erhöhten Dosierung konvertiert werden. Sämtlich hatten die Patienten, die wenigstens 2 Magnesiuminfusionen erhalten hatten, bereits ein arrhythmisches Ereignis und waren bereits einmalig vorher wegen Vorhofflimmern kardiovertiert worden. Im Vergleich zu anderen Studien, ist die von uns eingesetzte Magnesiumdosis im unteren Bereich. Es konnte mit dieser Dosierung eine verbesserte Konversionsrate dokumentiert werden, ohne wesentliche Nebenwirkungen. Niedrigere Dosierungen von Magnesium im Bereich von 1,5- 2 g zeigen keine statistisch relevanten Wirkungen auf die Konversionsrate [53,62,63].

Nach initialer Magnesiumgabe wurde zusätzlich eine Betablockertherapie eingesetzt. Hierunter stieg die kumulative Konversionsrate auf 57% und lag somit im Bereich der Konversionsraten, wie sie durch die Kombination aus Magnesium und Digoxin [56 ]( 60%), durch die Kombination aus Magnesium und Ibutilide [64]( 60%) und von Magnesium alleine von Chiladakis [55]

( 56%) berichtet wurden. Es ist durchaus verständlich, dass die Kombination von Magnesium und Betablocker synergistische Wirkungen im Sinne einer kompletteren sympathoadrenergen Blockierung und damit Potenzierung der antiarrhythmischen Wirkung erwarten lässt.

Die Konversionsrate konnte durch zusätzliche Gabe von Amiodaron weiter gesteigert werden auf 66%. In der Placebo kontrollierten Studie von Sleswijk et al [ 66], die ein Magnesium- Amiodaron- Step- Up- Schema untersuchte, konnte eine Konversionsrate von 55% unter Magnesium und nach der zusätzlichen Amiodarongabe eine weitere Steigerung auf 90% innerhalb von 24 Stunden erreicht werden. Die eingesetzten Magnesium- und Amiodarondosierungen waren deutlich höher, als in der hier verwendeten Form (Magnesium: 0,037 g/kg Körpergewicht als Bolus, gefolgt von einer Infusion mit 0,025 g/kg/h; Amiodaron Bolus 300 mg gefolgt von einer Infusion von 1200 mg über 24 Stunden). Die mittlere Zeit bis zur Konversion in der Magnesiumgruppe betrug 7 Stunden. Dabei war beispielsweise bei einem 70 kg schweren Patienten eine Dosierung von bis zu 15 g Magnesiumsulfat eingesetzt worden im Vergleich zu 5 g in der aktuellen Untersuchung. Somit kann mit dem vorgelegten Schema einer Kombination aus Magnesium und Betablocker bzw. Magnesium alleine in dem vorgeschlagenen Step- Up- Schema eine Konversionsrate vergleichbar mit der in der Literatur dokumentierten erreicht werden.

#### **4.4 Konversionsrate: Vergleich von Magnesium mit anderen Antiarrhythmika**

In der Literatur werden Konversionsraten zwischen 51 und 79% durch den Einsatz von Antiarrhythmika angegeben [2]. So lagen die Konversionsraten für Procainamid zwischen 51 und 70%, für Flecainid zwischen 59 und 78%, für Ibutilide zwischen 31 und 51% und für Amiodaron bei 44% [2]. Somit sind

die mit dem aktuellen Step- Up- Schema erreichten Konversionsraten vergleichbar mit der, anderer Antiarrhythmika. Die in dem Step- Up- Schema verwendete Kombination aus Magnesium und Betablockergabe und vereinzelt zusätzliche Amiodarongabe war effektiver als die durch Amiodarongabe allein erzielte Konversionsrate (66% vs. 44%). Die in der Literatur angegebenen Konversionszeiten für Flecainid, Propaphenon und Ibutilide [ 15] sind kürzer, als für Amiodaron; in der vorliegenden Arbeit ist die Konversionszeit vergleichbar mit der für Amiodaron, es muss aber einschränkend darauf hingewiesen werden, dass die Konversionsrate im 24 Stunden Zeitrahmen erfasst wurde.

## **4.5 Einfluss der Patientencharakteristik auf die Konversionsrate**

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten im Alter von im Mittel 69 Jahren (+- 12 Jahren) eingeschlossen; dies entspricht dem Alterskollektiv wie in zahlreichen anderen Studien [61]. Der Einfluss des Step- Up- Schemas auf eine effektive Konversion war unabhängig vom Alter der Patienten und vom Geschlecht der Patienten; dies wurde ebenso von Sleswijk et al [74] berichtet.

Chilidakis et al. [55] berichten eine statistisch signifikant höhere Konversionsrate unter Magnesiumtherapie bei Patienten mit einer Arrhythmiedauer unter 12 Stunden (56% vs. 22%). Dies widerspricht Daten von Hays et al [58], die Patienten mit einer mittleren Arrhythmiedauer von 5-6 Tagen eingeschlossen hatten und eine Konversionsrate für Magnesium von 14% im Vergleich zu 37% in der Placebogruppe erreichten. Somit scheint der Therapieerfolg einer medikamentösen Intervention mit dem Ziel der Rhythmuskontrolle möglicherweise abhängig zu sein, von der Dauer der Vorhofflimmerepisode. Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigte sich

eine höhere Responderrate bei Patienten mit einer Vorhofflimmerdauer unter 12 Stunden (Abbildung 3.5). Zudem zeigten Patienten mit einem Erstereignis in unserer Untersuchung eine effektivere Wirkung der medikamentösen Konversion im Vergleich zu Patienten mit Folgeereignis von Vorhofflimmern (30% vs 27%).

Patienten mit ausgeprägter Co-Morbidität wie zusätzlich vorliegender koronarer Drei- Gefäß- Erkrankung (14% vs. 10%), bestehendem Herzklappenvitium (27 vs. 8%) oder Schilddrüsenfunktionsstörung im Sinne einer Hyperthyreose (9% vs. 4%) zeigten eine geringere Konversionsrate unter Magnesium im Vergleich zu Placebo. Dies deckt sich mit Untersuchungen von Slesewijk et al [74], die eine Non- Responder- Rate von 69% bei Patienten mit ausgeprägter kardialer Vorerkrankung berichten (69% vs. 31%). Strukturelle Umbauvorgänge, wie die Vorhofgröße, Vorhofkontraktion, aber auch die Erregungseigenschaften betreffend, können hierfür verantwortlich sein. Dies zeigen auch Untersuchungen, die belegen, dass unter Therapie mit einem AT-1-Antagonisten oder einem Mineralkortikoidrezeptor- Antagonisten das Auftreten von Vorhofflimmern in der Häufigkeit reduziert werden kann (myokardiales Remodelling).

In unserer Untersuchung hatten 3 Patienten eine diabetische Nephropathie mit eingeschränkter Nierenfunktion im Stadium III (GFR ca. 35 ml/Min.). Bei 2 Patienten konnte allein durch die Magnesiumgabe eine Konversion in den Sinusrhythmus erreicht werden. Auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die einmalige Gabe von Magnesium 5g i.v. ohne bedeutende Nebenwirkung einmalig eingesetzt werden.

Diese Einschätzung ist in Übereinstimmung mit Berichten aus der Literatur, die ebenfalls den Einsatz einer intravenösen Magnesiumtherapie mit dem Ziel der Rhythmuskonversion bei Patienten mit eingeschränkter Niereninsuffizienz und GFR < 30 ml/min. (3 Patienten bei Davey et al)[54 ],

wie auch bei Patienten unter Dialysetherapie (11 Patienten bei Sleeswijk et al.) [66] berichten.

## **4.6 Einfluss der Magnesiumtherapie auf die Herzfrequenz**

Onalan et al [61] berichten in einer Metanalyse über eine verbesserte Herzfrequenzkontrolle bei Vorhofflimmern mit einer Zielherzfrequenz unter 100/min., durch den Einsatz einer Magnesiumtherapie im Vergleich zu Placebo (61% vs. 35%). Dies deckt sich mit Berichten von Davey et al [54], die eine effektivere Herzfrequenzsenkung mit der Zielfrequenz unter 100/min. durch zusätzliche Magnesiumgabe im Vergleich zur Placebogruppe erreichten. Diese Daten sind in Übereinstimmung mit der vorgelegten Untersuchung, die ebenfalls eine Verbesserung der Herzfrequenzreduktion mit dem Ziel unter 100/min. durch die Magnesiuminfusion erreichen ließen (61%). Die während der Infusionsrate erreichte Frequenzsenkung ist sehr variabel und kann bis zu einer Herzfrequenzsenkung von ca. 40% vom Ausgangswert ausmachen. Eine kontinuierliche Monitorüberwachung ist somit anzuraten. Die unter Magnesium erreichte Frequenzsenkung ist vergleichbar mit der, wie sie durch den Einsatz ultrakurzwirksamer Betablocker (z.B. Brevibloc) oder Digoxin erzielt werden kann. So verglichen Nagai et al [76,77] in einer randomisierten Studie die Wirkung von Landiol (ultrakurzwirksamer Betablocker) und Digoxin bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und eingeschränkter EF von 25- 50% auf die Frequenzkontrolle. Ziel war eine Reduktion der Herzfrequenz um 20%. Es zeigte sich eine überlegene Wirksamkeit von Landiol (48% vs. 13,9%) im Vergleich zu Digoxin [76,77]. Somit ist eine effektive Frequenzsenkung durch Magnesium im Vergleich zu Placebo durch zahlreiche Studien belegt [54,56,59] und auch in der Metanalyse von Kwok et al. [64] bestätigt.

## 4.7 Dosisabhängige Wirkung von Magnesium

Aus elektrophysiologischen Untersuchungen ist der Einfluss von Magnesium auf die Prolongierung der PR und AH- Zeit, wie auch auf die effektive Refraktärperiode des rechten Vorhofs und des AV- Knotens in seiner Dosisabhängigkeit bekannt (3 g Magnesium vs. 1,5 g i. v.) [53]. In der Literatur finden sich Magnesiumdosierungen zwischen 2,5 und 10 g [62,63,64]. Die Zunahme der Dosierung von Magnesium korreliert mit einer höheren Konversionsrate. Bei Dosierungen zwischen 1,5 und 2,5 g wurden in den meisten Untersuchungen keine statistisch relevanten Effekte im Vergleich zu Placebo beobachtet. Effektiv wirksame Dosierungen von Magnesium mit dem Ziel der effektiven Konversion in den Sinusrhythmus liegen in der Größenordnung von 5 g [54-57, 64]. Allerdings waren auch die in den verschiedenen Studien eingesetzten Anwendungsschemata unterschiedlich; so setzte Joshi et al [62] eine Bolusgabe von 2 g Magnesium ein, wohingegen Moran et al [60] Magnesium als Infusion über 24 h verabreichte. Meist wurde in Studien mit effektiver Konversionsrate unter Magnesium dieses in einer Zeitdauer von 2- 6 h verabreicht [54,55,56, 60]. In unserer Untersuchung wurden 5 g Magnesiumsulfat gelöst in 5%-iger Glucoselösung als Kurzinfusion über 20 Min. eingesetzt. In dieser Dosierung kann Magnesium sicher, auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, ohne wesentliche Nebenwirkungen mit effektiver Frequenzkontrolle und guter Konversionsrate eingesetzt werden.

Davey et al [ 54] setzten eine vergleichbare Gesamtdosis über einen deutlich längeren Zeitraum (2 h vs. 20 min. in unserer Untersuchung) ein. Die erreichte Konversionsrate war bei Davey et al nur 20% im Vergleich zu 39% in der aktuellen Untersuchung. Somit scheinen nicht nur die Gesamtmenge des verabreichten Magnesium, sondern auch die Art der Applikation mit dem Ziel kurzzeitige Dosissteigerungen zu erreichen, die möglicherweise

effektiver auf das zelluläre Gleichgewichtspotential wirken können, wesentlich zu sein.

## **4.8 Einfluss des Elektrolythaushalts auf die Responderrate**

Zahlreiche Untersuchungen belegen einen Zusammenhang zwischen Magnesiummangel, insbesondere intrazellulärem Magnesiummangel und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern [72,70,71,78,80]. Dabei ist gut belegt, dass Spiegelbestimmungen im Serum oder Plasma keine adäquate Information über den intrazellulär verfügbaren Magnesiumstatus geben. Dies relativiert auch den beschriebenen Einfluss des Magnesiumniveaus 0,88 vs. 82 mmol/L in der Responder- Gruppe, im Vergleich zur Non- Responder- Gruppe in der Arbeit von Gullestad et al [57]. Onalan et al [61] berichtet sogar bei niedrigeren Magnesiumwerten eine bessere Responderrate (0,64 vs. 0,774 mmol/L). In der vorgelegten Arbeit konnte keine Beziehung zwischen Responderrate und Ausgangsmagnesiumniveau in Serum festgestellt werden. Dies ist auch nachvollziehbar, da die Serum- bzw. Plasmaspiegel keine Aussage über den intrazellulären Elektrolytstatus zulassen.

## **4.9 Verträglichkeit und Sicherheit der Magnesiumtherapie**

In zahlreichen Untersuchungen ist der Einsatz von Magnesium oral, aber insbesondere auch Magnesium i. v. zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen untersucht worden. Neben der eigenständigen antiarrhythmischen und rhythmusstabilisierenden Wirkung von Magnesium

wurde Magnesium in zahlreichen Studien auch zur Stabilisierung bzw. Steigerung der Sicherheit antiarrhythmischer Medikamente wie z. B. Ibutilide eingesetzt [67]. Onalan und Mitarbeiter [61] können in ihrer Metanalyse zum Einsatz von Magnesium eine hohe Sicherheit und gute Verträglichkeit nachweisen. Häufigste Nebenwirkungen einer Therapie mit Magnesium sind Flash- Symptomatik, lokale Reizungen, Hypotonieeigung und bradykarde Herzrhythmusstörungen [54]. Das Auftreten dieser Nebenwirkung ist dosisabhängig und wird durch die Applikationsdauer (Bolus vs. Infusion über 30 Min. bis 1 h) beeinflusst. In unserer Untersuchung musste bei keinem Patienten die Magnesiuminfusion pausiert oder abgesetzt werden. Wesentliche Nebenwirkungen traten nicht auf. Zudem ist die Kombination der Magnesiuminfusion mit Betablocker sicher und ohne relevante Bradykardie durchführbar gewesen. Dies gilt ebenso für die Kombination von Magnesium und Amiodaron. Es traten keine signifikanten Bradykardien und keine signifikante Verlängerung der QT- Zeit bei den behandelten Patienten auf. Diese Befunde sind im Einklang mit dem von Sleeswijk et al. [66] veröffentlichten Daten, die keine wesentlichen zu Therapieabbruch oder dosiskürzenden Komplikationen unter der Kombination mit Magnesium bzw. Magnesium und Amiodaron berichten. Somit ist eine Magnesiumdosis von 5 mg i.v. sicher und gut verträglich einsetzbar.

## 4.10 Limitationen der vorliegenden Untersuchung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine retrospektive Auswertung der Patientenakten im Klinikum Weiden, der Kliniken Nordoberpfalz AG vorgenommen, die wegen neu aufgetretener Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern stationär aufgenommen und nach einem standartisierten Stufenschema behandelt wurden. Wesentliche Limitationen treffen somit den retrospektiven Charakter, die fehlende Randomisierung, sowie den fehlenden Placeboarm. Einschränkend bleibt zu bemerken, dass die Untersuchung an einem unselektioniertem Patientengut die Situation an einer

primärversorgenden Klinik wiedergibt. Die entsprechenden Guidelines der European Society of Cardiology zur Behandlung von Patienten mit neu aufgetretener Tachyarrhythmia absoluta fanden uneingeschränkt Anwendung. Sowohl die Diagnose, wie auch der Therapieerfolg wurde in 12-Kanal-Registrierungen, sowie mit 24-h-Langzeit-Registrierungen bzw. bei permanenter Monitorüberwachung dokumentiert.

Aufgrund des fehlenden Placeboarms in der Kohortenuntersuchung wurden die Ergebnisse mit Placebogruppen aus anderen Studien verglichen. Dieser Vergleich ist zudem limitiert durch unterschiedliche Patientenzahl (z.B. 97 Patienten in der Studie von Davey et al) [54], sowie unterschiedliche Einschlusskriterien bei den verschiedenen Vergleichsuntersuchungen.

Neueste Daten belegen, dass kurzzeitige neuauftretende Vorhofflimmerepisoden in dem untersuchten Patientenkollektiv mit einer hohen Wahrscheinlichkeit auftreten können. Dies könnte nur durch Implantation von Eventrekordern und regelmäßiger Abfrage dieser sicher ausgeschlossen werden.

Auch Patienten in unserem Kollektiv wurden wegen neu aufgetretener Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern erneut stationär aufgenommen. Dies unterstreicht die hohe Rezidivrate des Krankheitsbildes.

Aufgrund der Therapiesicherheit im Einsatz von Magnesium, die neben der rhythmusstabilisierenden und frequenzkontrollierenden Eigenschaft auch Stabilisierung des Elektrolythaushaltes und damit zur Stabilisierung des Ruhemembranpotentials beitragen kann, halten wir das Step- Up- Vorgehen mit initialer Magnesiumgabe gefolgt von Betablocker und ggf. Amiodaron-Medikation für erfolgversprechend, um eine medikamentöse Kardioversion zu erreichen.

Die Einflussnahme von Magnesium sollte weiter mit Hilfe einer prospektiven Untersuchung, vergleichend mit einem Placeboarm geprüft werden.

## **5. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Einfluss von Magnesium i. v. auf die Konversionsrate bei Patienten mit neu aufgetretener Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern, die an einem primärversorgendem Krankenhaus konsekutiv neu aufgenommen wurden, geprüft. Die initiale Behandlung erfolgte mit Magnesium (5 g i. v. über 20 min.), gefolgt von einer zusätzlichen Medikation mit Betablocker und ggf. Amiodaron, zur Frequenzkontrolle und zum Erreichen eines stabilen Sinusrhythmus. Magnesium konnte sicher ohne wesentliche Nebenwirkungen eingesetzt werden und musste während der Infusionszeit bei keinem Patienten pausiert oder abgebrochen werden. Bei den 71 konsekutiv eingeschlossenen Patienten konnte allein durch die Magnesiumtherapie bei 30% ein Sinusrhythmus erreicht werden; durch zusätzliche Gabe von Betablocker wurde eine Konversionsrate von 57% erreicht. Durch Erweiterung der antiarrhythmischen Medikation mit Amiodaron ist eine Konversionsrate von 66 % zu dokumentieren. Alle Patienten waren innerhalb von 24 h von Vorhofflimmern in stabilen Sinusrhythmus konvertiert. Patienten mit einer Arrhythmiedauer unter 12 h, sowie Patienten mit einem Erstereignis einer Tachyarrhythmia absoluta zeigten effektivere Konversionsraten. Magnesium war auch sicher einsetzbar bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Neben der rhythmuserhaltenden Therapie konnte mit Magnesium eine effektive Herzfrequenzreduktion mit Zielwert unter 100/min. bei 61% der Patienten erreicht werden. Die mittlere Abnahme der Herzfrequenz lag bei 20% nach der Infusionszeit von 20 min.

Die Effektivität der Magnesiumtherapie im Sinne einer Frequenz- wie auch Rhythmuskontrolle war unabhängig von der Ausgangsserummagnesiumkonzentration.

Die Anwendung von Magnesium im vorliegenden Step- Up- Schema führte weder zu wesentlichen Bradykardien, noch zu relevanten Herzrhythmusstörungen und wurde von allen Patienten gut vertragen.

Wesentliche Limitationen der vorliegenden Arbeit betreffend den retrospektiven Charakter, sowie die fehlenden Randomisierung und den fehlenden Placeboarm. Prospektive Untersuchungen zum Einfluss von Magnesium auf die Konversionsrate bei Vorhofflimmern sind wünschenswert.

Zusammenfassend zeigt sich die parenterale Applikation von Magnesiumsulfat (5 g über 20 min.) als eine sichere und nebenwirksame therapeutische Option zur Steigerung der Konversionsrate bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern und ist sicher in Kombination mit Betablocker bzw. Betablocker und Amiodaron auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion anwendbar.

## **6. Literaturverzeichnis:**

1. **Meinertz T, Pittrow D, Kirsch W.** Präsentation und Management des Vorhofflimmerns: aktueller Stand und Perspektiven für die Forschung. *DMW* 2010 Mar; 135(2): 20-21
2. **Goette A.** Möglichkeiten und Grenzen der derzeitigen medikamentösen Behandlung von Vorhofflimmern. *DMW* 2010 Mar; 135(2): 33-37
3. **Sack S.** Epidemiologie des Vorhofflimmerns *Herz* 2002 Jun; 27 (4): 294-300
4. **Brüggenjürgen B, Reinhold T, McBride D, Willich SN.** Vorhofflimmern – epidemiologische, ökonomische und individuelle Krankheitsbelastung. *DMW* 2010 Mar; 135 (2): 21-25
5. **Brüggenjürgen B, Rossnagel K, Andersson FI, Selim D, Müller-Nordhorn J, Nolle CH, Jungehülsing GJ, Villringer A, Willrich SN.** The Impact of Atrial Fibrillation on the Cost of Stroke: The Berlin Acute Stroke Study *Value in Health* 2007 Mar/Apr; Volumen 10 (2): 137-143
6. **Howard PA.** Guidelines for Stroke prevention in Patients with atrial fibrillation. *Drugs* 1999 Dec; 58 (6): 997-1009
7. **Go AS.** The Epidemiology of atrial fibrillation in elderly persons: the tip of the iceberg. *Am J Geriatr Cardiol* 2005 Mar/Apr; 14 (2): 56-61
8. **Inzitari D, Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Vanni P, Romanelli M, Spolveri S, Adriani P, Landini G, Ghetti A, Wolfe CD.** Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital based registry (the European Community Stroke Project). *Stroke* 2001 Feb; 32 (2):392-398
9. **Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA, Rodriguez LA.** Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern. *J Clin Epidemiol* 2002; 55(4): 358-363
10. **Disertori M, Franzosi MG, Barlera S, Cosmi F, Quintarelli S, Favero C, Capellini G, Fabbri G, Maggioni AP, Staszewsky L,**

**Moroni LA, Latini R; GISSI-AF investigators.** Thromboembolic event rate in paroxysmal and persistent atrial fibrillation : data from the GISSI-AF trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013 Apr 15; 13:28

11. **Ruigomez A, Rodriguez LAG, Johannson S, Wallander MA, Edvardson N.** Risk of Cerebrovascular Accident after a First Diagnosis of Atrial fibrillation. *Clin. Cardiol.* 2007 Dec; 30 (12):624-628
12. **Miller PS, Drummond M, Langkilde L, McMurray J, Ogren M.** Economic Factors associated with antithrombotic treatments for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Supplements* 2005; 7 (C): C41-C54
13. **Schmidt M, Dorwarth U, Andressen D, Brachmann J, Kuck K, Kuriss M, Willems S, Deneke T, Tebbenjohannes J, Gerdes-Li JH, Spitzer S, Senges J, Hochadel M, Hoffmann E.** German Ablation registry: Cryoballoon vs radiofrequency ablation in paroxysmal atrial fibrillation-one-year outcome data. *Heart Rhythm.* 2016 Apr; 13(4): 836-844
14. **Ruwald AC, Thomsen PEB, Gang U, Jorgensen RM, Huikuri HV, Jons C.** New-onset atrial fibrillation predicts malignant arrhythmias in post-myocardial infarction patient - - a Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after acute Myokardial infarktion (CARISMA) substudy. *Am Heart J.* 2013 Nov; 166 (5):855-863
15. **Gamm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, I C Van Gelder IC, Al-Atar N, Hendriks D, Prgenderast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De JY, Ponikowsky P, Rutten FH, ESC Committee for Practice Guidelines.** Guidelines for the Management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2010; 31: 2369-2429
16. **Estes NA, Sacco RL, Al-Khatib SM, Ellinor PT, Bezanson J, Alonso A, Antzelevitch C, Brockman RG, Chen P, Chugh SS, Curtis AB, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Epsstein AE, Ezekowitz MD, Fayad P, Gage BF, Go AS, Hlatky MA, Hylek EM, Jerosch-Herold MM, Konstam MA, Lee R, Packer DL, Po SS, Prysowsky**

**EN, Redline S, Rosenberg Y, Van Wagoner DR, Wood KA, Yue L, Benjamin EJ.** American Heart Association Atrial Fibrillation Research Summit: A Conference Report from the American Heart Association. *Circulation* 2011 July 19; 124 (3): 363-372

17. **January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tschou PJ , Tracy CM , Yancy CW, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.** 2014 AHA/ACC/HRS guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and Heart Rhythm Society. *J Am Cardiol.* 2014 Dec 2;64 (21): 1-76
18. **Brugada R, Tapscot T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, Brugada J, Girona J, Domingo A, Bachinski LL, Roberts R.** Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med .* 1997 Mar 27 ; 336 (13) :905-911 .
19. **Fox CS, Parise H, D'Agostino RB , Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ.** Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004 Jun 16;291(23):2851-2855.
20. **Li D , Fareh S , Leung TK , Nattel S.** Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999; Jul 6; 100:87–95.
21. **Cranefield PF, Aronson RS.** Cardiac Arrhythmias: The Role of Triggered Activity and other Mechanisms. New York, NY: *Futura*; 1988
22. **Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allesie MA.** High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 89 (4): 1665-1680.
23. **Gaita F, Castagno D.** Elektrophysiologically Guided Substrate Modification During Sinus Rhythm: Personalized Approach to Non Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016 Feb; 9(2): e 003832

24. **Anselmino M, Matta M, Castagno D, Giusetto C, Gaito F.** Catheter ablation of atrial fibrillation in chronic heart failure: state-of-the-art and future perspectives. *Europace* 2016 Feb; 8: euv 368.
25. **Lau CP, Tse HF.** Electrical remodelling of chronic atrial fibrillation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997 Dec;24(12):982-983.
26. **Willems S, Drewitz I, Steven D, Rostock T, Hoffmann BA, Meinertz T.** Möglichkeiten und Grenzen der interventionellen Therapie von Vorhofflimmern. *DMW* 2010 Mär; S2:48-53.
27. **Schotten U, Hatem S, Ravens U, Jais P, Müller FU, Götte A, Rohr S, Antoons G, Pieske B, Scherr D, Oto A, Casadei B, Verheule S, Cartlidge D, Steinmeier K, Götsche T, Dobrev D, Kockskämper J, Lendeckel U, Fabritz L, Kirchhof P, Gamm AJ, EUTRAF Investigators.** The European Network for Translational Research in Atrial Fibrillation (EUTRAF): objectives and initial results. *Europace* 2015 Oct; 17 (10): 1457-1466
28. **Götte A.** Möglichkeiten und Grenzen der derzeitigen medikamentösen Behandlung von Vorhofflimmern. *DMW* 2010 Mar; S 2: 33-37
29. **Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ.** A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–364
30. **Wyse DG, Waldo AL, Di Marco JP, Dimanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM ) Investigators.** A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002 Dec; 347:1825–1833
31. **Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY.** Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006 May;119 (5):448 e1–19
32. **Knecht S, Oelschlager C , Duning T , Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H.** Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampalatrophy. *Eur Heart J* 2008 Sep; 29 (17): 2125–2132

33. **Coppens M, Synhorst D, Eikelboom JW, Yusuf S, Shestakovska O, Connolly SJ.** Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in patients who previously tried but failed treatment with vitamin K antagonists: results from the AVERROES trial. *Eur Heart J* 2014 Jul; 35 (28): 1856-1863
34. **Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Gamm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pederson OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators.** Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008 Jun; 358 (25): 2667-2677
35. **Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Grijns HJ; Rate Control versus elektrikal Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group.** A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002 Dec; 347 (23): 1834-1840
36. **Hohnloser SH, Kuck KH , Lilienthal J.** Rhythm or rate control in atrial fibrillation Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000 Nov; 356 (9244): 1789–1794
37. **Grönefeld GC, Lilenthal J, Kuck KH, Hohnloser SH; Pharmacologica Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) Stady investigators.** Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2003 Aug;24(15):1430-1436
38. **Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U; the STAF Investigators.** Randomized trial of rate-control versus rhythmcontrol in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003 May;41:1690–1696
39. **Van Gelder IC, Hessel F, Groenveld HF, Grijns HJ,Tuinzinga ES, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O,Tukkie R, Veldhuisen DJ, Van den Berg MP; RACE II**

**Investigators.** Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation *N Engl J Med* 2010 Apr; 362 (15) :1363-1373

40. **Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Otsu H, Okumura K, Katoh T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Tabuchi T, Nakaya, Nakayama T, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H; J-Rhythm-Investigators.** Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 2009 Feb; 73 (2): 242–248
41. **Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, Filart RA.** Acute Treatment of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 1998 Mar;81(5A):16C–22C
42. **Namdar M, Holzmeister J, Brunckhorst C.** Die medikamentöse antiarrhythmische Therapie – Grundlagen. *Kardiovaskuläre Medizin* 2008;11(4):124–130
43. **Capucci A, Lenzi T, Boriani G, Trisolino G, Binetti N, Cavazza M, Fontana G, Magnani B.** Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992 Jul;70(1):69-72
44. **Wazni O, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A.** Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005 Jun; 293 (21): 2634-2640
45. **Swaminathan R.** Magnesium Metabolism and its Disorders. *Clin Biochem Rev* 2003 May; 24(2): 47-66
46. **Rude RK.** Physiology of magnesium metabolism and the important role of magnesium in potassium deficiency. *Am J Cardiol.* 1989 Apr;63(14):31G-34G
47. **Schwinger RHG, Frank K, Hoischen S, Müller-Ehmsen J, Brixius K.** Einfluß einer veränderten K und Mg-Konzentration auf die

intrazelluläre Ca-Homöostase, die Kontraktionskopplung und die Kraft-Frequenz-Beziehung am menschlichen Myokard. *Herz* 1997 Jun;22 Sonderheft 1:18-27

48. **Millane TA, Gamm AJ.** Magnesium and the myocardium. *British Heart J* 1992;68:441-2
49. **Vester EG.** Clinico - elektrophysiologischen Effekte des Magnesiums , insbesondere in supraventrikuläre Tachykardie. *Herz* 1997 Jun; 22 Suppl 1: 40-50
50. **Akazawa S, Shimizu R, Nakaigawa Y, Ishli R, Ikeno S, Yamato R.** Effects of magnesium sulphate on atrioventricular conduction times and surface electrocardiogram in dogs anaesthetized with sevoflurane. *Br J Anaesth.* 1997 Jan;78(1):75-80
51. **Stiles MK, Sanders P, Disney P, John B, Lau DH, Shashidhar, Wilson L, Mackenzie L, Young GD.** Differential effects of intravenous magnesium on atrioventricular node conduction in supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 2007 Oct 15;100(8):1249-1253
52. **Di Carlo LA, Morady F , de Butleir M, Ryszard B, Schuring L, Anneslei TM.** Effects of magnesium sulfate on cardiac conduction and refractoriness in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1986 Jun;7(6):1356-1362
53. **Etienne Y, Blanc JJ, Grall JY, Boschat J, Gilard M, Houel JF, Penther P.** Electrophysiological effects of intravenous magnesium sulfate in man. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1987 Aug;80(9):1327-1332
54. **Davey MJ, Teubner D.** A Randomized Controlled Trial of Magnesium Sulfate, in Addition to Usual Care, for Rate Control in Atrial Fibrillation. *Ann Emerg Med.* 2005 Apr; 45(4):347–353
55. **Chiladakis J, Stathopoulos C, Davlouros P, Manolis AS.** Intravenous magnesium sulphate versus diltiazem in paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2001 Jul;79:287-291
56. **Brodsky M, Orlov M, Capparelli E, Allen BJ, Iseri LT, Ginkel M, Orlov YS.** Magnesium therapy in new onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1994 Jun;73 (16):1227-1229

57. **Gullestad L, Birkeland K, Milstad M, Hoyer M, Vanberg P, Kjekshus J.** The effect of magnesium versus verapamil on supraventricular arrhythmias. *Clin Cardiol.* 1993 May;16 (5):429-434
58. **Hays J, Gilman J, RubalnB.** Effect of magnesium sulphate on ventricular rate control in atrial fibrillation. *Ann Emerg Med.* 1994 Jul;24:61-64
59. **Walker S, Taylor J, Harrod R.** The acute effects of magnesium in atrial fibrillation and flutter with a rapid ventricular rate. *Emerg Med.* 1996;8:207-213
60. **Moran J, Gallagher S, Peake S, D Cunningham DN, Salagaras M, Leppard P.** Parenteral magnesium sulphate versus amiodarone in the therapy of atrial tachyarrhythmias: a prospective, randomised study. *Crit Care Med.* 1995 Nov;23:1816-1824
61. **Onalan O, Crystal E, Daoulah A, Lau C, Crystal A, Lashevsky I.** Meta-analysis of magnesium therapy for the acute management of rapid atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2007 Jun; 99:1726–1732
62. **Joshi PP, Deshmukh PK, Salkar RG.** Efficacy of intravenous magnesium sulphate in supraventricular tachyarrhythmias. *J Assoc Physicians India.* 1995 Aug; 43:529–531
63. **Chu K, Evans R, Emerson G, Greenslade J, Brown A.** Magnesium Sulfate versus Placebo for Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *Acad Emerg Med* 2009 Apr;16:295–300
64. **Kwok MH, Sheridan DJ, Paterson T.** Use of intravenous magnesium to treat acute onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *Heart* 2007 Nov; 93: 1433-1440
65. **Kiziltepe U, Eyileten ZB, Sirlak M, Tasoz R, Aral A, Eren NT, Uysalei A, Akalin H.** Antiarrhythmic Effect of magnesium sulfate after open heart surgery: effect blood levels *J Cardiol.* 2003 Jun;89(2-3):153-158
66. **Sleeswijk ME, Tulleken JE, Van Noord T, Meertens JH, Ligtenberg JJ, Zijlstra JG.** Efficacy of magnesium-amiodarone step-up scheme in critically ill patients with new-onset atrial fibrillation: a

prospective observational study. *Journal of intensive care medicine* 2008 Jan-Feb; 23 (1); 61-66

67. **Patsilinakos S, Kafkas ACN, Nikolaou N, Antonatos D, Katsanos S, Spanodimos S, Babalis D.** Effect of high doses of magnesium on converting ibutilide to a safe and more effective agent. *Am J Cardiol.* 2010 Sep ;106(5):673-676
68. **Vallurupalli S, Hayes KR, Deshmukh A, Paydak H.** Intravenous Magnesium increases the Efficiency of Ibutilide in the Conversion of Atrial Flutter and Fibrillation: A Meta Analysis. *Journal of American College of Cardiology* 2015 Jan; 6 (2015): 1949-1952
69. **Coleman CL, Sood N , Chawla D, Talati R, Ghatak A, Kluger J, Dofetilide and intravenous Magnesium (DIME) Investigators.** Intravenous magnesium sulfate enhances the ability of dofetilide to successfully cardiovert atrial fibrillation or flutter: results of the Dofetilide and Intravenous Magnesium Evaluation. *Europace.* 2009 Jul;11(7):892-895
70. **Cybulski J, Budaj A, Danielewicz H, Maciewicz J, Ceremuzynskin L.** A new-onset atrial fibrillation: the incidence of potassium and magnesium deficiency. The efficacy of intravenous potassium/magnesium supplementation in cardioversion to sinus rhythm. *Kardiol Pol* 2004 Jun;60(6):578-581
71. **Jensen BM, Alstrup P, Klitgard NA.** Postoperative arrhythmias and myocardial. Electrolytes in Patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1996; 30(3-4): 133-140
72. **Zaman AG, Alamgir F, Richens T, Williams R, Rothman MT, Mills PG.** The role of signal averaged P wave duration and serum magnesium as a combined predictor of atrial fibrillation after elective coronary artery bypass surgery. *Heart* 1997 Jun;77(6):527-531
73. **Ingemannsson MP, Smideberg B, Olsson SB.** Intravenous MgSO<sub>4</sub> alone and in combination with glucose, insulin and potassium (GIK) prolong the atrial cycle length in chronic atrial fibrillation. *Europace.* 2000 Apr;2(2):106-14

74. **Sleeswijk M, Van Noord T, Tulleken JE, Lightenberg JJM, Girbes ARJ, Zijlstra JG.** Clinical review: Treatment of new-onset atrial fibrillation in medical intensive care patients – a clinical framework. *Critical Care* 2007 Nov; 11:233
75. **Porkorney SD, Piccini JP, Stevens SR, Patel MR, Pieper KS, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Berkowitz SD, Nessel CC, Mahawey KW, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Steering Committee & Investigators.** Cause of Death and Predictors of All-Cause Mortality in Anticoagulated Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Data From ROCKET AF. *J Am Heart Assoc.* 2016 Mar; 5(3): e002197
76. **Nagai R, Kinugawa K, Inoue H , Atarashi H, Seino Y, Yamashita T, Shimizu W, Aiba T, Kitakaze M, Sakamoto A, Ikeda T, Imai Y, Diamon T, Fujino K, Nagano T, Okamura T, Hori M, J-Land Investigators.** Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting  $\beta$ 1-selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). *Circ J.* 2013 Mar ;77(4):908-916
77. **Kinugawa K, Nagai R, Inoue H, Atarashi H, Seino Y, Yamashita T, Shimizu W, Taiba, Kitakaze M, Sakamoto A, Ikeda T, Imai Y, Diamon T, Fujino K, Nagano T, Okamura T, Hori M, J-Land- Investigators.** Impacts of patient characteristics on the effectiveness of landiolol in AF/AFL patients complicated with LV dysfunction: subgroup analysis of the J-Land study. *Adv. Ther.* 2014 Apr.; 31(4): 426-439
78. **Markowitz N, Kumik D, Halkin H, Margalit R, Lomnický Y, Loebstein R.** Database evaluation of the association between serum magnesium levels and the risk of atrial fibrillation in the community. *Int J Cardiol.* 2016 Feb; 205:142-146
79. **Gonzalez W, Altieri PI, Alvarado S, Banchs HL, Escobales N, Crespo M, Borges W.** Magnesium: the forgotten electrolyte. *Bol Asoc Med P R* 2013; 105(3): 17-20
80. **Ganga HV, Noyes A, White CM, Kluger J.** Magnesium adjunctive therapy in atrial arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013 Oct; 36 (10): 1308-1318

81. Hobelt AH, Siland JE, Geelhoed B, Van Der Harst P, Hillege HL, Van Gelder IC, Rienstra M. Clinical, biomarker, and genetic predictors of specific types of atrial fibrillation in a community-based cohort: data of the PREVEND study. *Europace*. 2016 Mar;
82. Zulfa I, Shim EB, Song KS, Lim KM. Computational simulations of the effects of the G229 KCNQ1 mutation on human atrial fibrillation. *J Physiol Sci*. 2016 Sep;66(5):407-415
83. Wang ZC, Ji WH, Ruan CW, Liu XY, Qiu XB, Yuan F, Li RG, Xu YG, Huang RT, Xue S, Yang YQ. Prevalenz und spectrum of TB X5 mutation in patients with lone atrial fibrillation. *Int J Med Sci*. 2016 Jan;13(1): 60-67
84. Friberg L, Tabrizi F, Englund A. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: data from Swedish health registries. *Eur Heart J*. 2016 Aug;37(31):2478-2487
85. Voukalis C, Lip GY, Shantsila E. Emerging Tools for stroke prevention in atrial fibrillation. *E Bio Medicine* 2016 Jan; 4: 26-39
86. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008 April; 1(1): 62-73
87. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H, Heidbuchel H, Hendricks G, Manoli AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016 August:2-90

## **7. Vorabveröffentlichung**

Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 08.10.2010 in Nürnberg (Posterbeitrag):

**Magnesiumsulfat (i.v.) verbessert die Konversionsrate bei Vorhofflimmern**

S. Gratzl, P. Borowy, R.H.G. Schwinger

## **8. Lebenslauf**

21.01.79	Geboren in Bender, Moldawien, Eltern Elkina Nadiya, Musiklehrerin und Schuster Gennadiy, Professor für Physik
1985-1995	Gesamtschule 2, Donetsk, Ukraine, Abschluss Abitur
1995-2001	Staatliche Medizinische Universität, Donetsk, Ukraine, 1. Staatsexamen
2001-2002	AIP, Städtisches Krankenhaus Nr. 2, Donetsk, Ukraine, 2. Staatsexamen
2002 -2004	Assistenzärztin in der internistischen Praxis, Donetsk, Ukraine
01.10.04	Einreise nach Deutschland
2004 – 2005	Sprachkurse in Weiden in der Oberpfalz und in Nürnberg
10.2005 – 02.2006	Praktikum in der Abteilung für innere Medizin, Krankenhaus St. Josef, Regensburg
03.2006 – 05.2016	Assistenzärztin in der medizinischen Klinik 2, Klinikum Weiden, Weiden in der
Seit 01.06.2016	Assistenzärztin in der medizinischen Klinik 1, Klinikum Weiden, Weiden in der Oberpfalz
Privat	
24.06.06	Heirat Herrn Manfred Gratzl
2008 und 2012	Geburten beider Kinder

## **9. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei denjenigen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit begleitet haben.

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Professor Dr. R. H.G. Schwinger, der mich bei der Erstellung meiner Doktorarbeit betreut hat und mir stets mit seiner freundlichen Unterstützung, Motivation, mit Anregungen und konstruktiver Kritik zur Seite stand.

Ich bedanke mich zudem recht herzlich bei meiner Familie, die mich mit viel Geduld, Verständnis und Hilfsbereitschaft unterstützt hat.

Mein Dank gehört nicht zuletzt auch meinen Eltern und Großeltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und die mir immer starken emotionalen Rückhalt boten.

Susanna Gratzl

01.05.2017

## **10. Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer, als angegebener Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials, sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen, bzw. Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Prof. Dr. med. Robert H. G. Swinger, Chefarzt, Medizinische Klinik II,  
Klinikum Weiden

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar, noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt und ist noch nicht veröffentlicht.

Weiden, den

12.12.2016

-----

Susanna Gratzl

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchungen wurden ausschließlich von Ärzten der Medizinischen Klinik II am Klinikum Weiden durchgeführt. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden von mir persönlich unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. Robert H. G. Swinger erfasst und ausgewertet.

