

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie  
(Prof. Dr. med G. Hasenfuß)  
im Zentrum Innere Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern bei Patienten mit zerebraler  
Ischämie**

–

**Wertigkeit einer prolongierten und frühzeitigen Langzeit-EKG-Aufzeichnung,  
altersabhängige Detektionsrate und  
prädiktive Wertigkeit von Markern einer exzessiven supraventrikulären ekto-  
pen Aktivität**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Mark Alexander Weber-Krüger

aus  
Kassel

Göttingen 2015

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rolf Wachter

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Veit Rohde

Tag der mündlichen Prüfung: 31. März 2015

**Diese kumulative Dissertationsarbeit basiert auf folgenden Originalarbeiten:**

- 1.) Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Lahno R, Haase B, Mende M, Wohlfahrt J, Kermer P, Vollmann D, Hasenfuß G, Gröschel K, Wachter R (2010): **Enhanced Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation by Early and Prolonged Continuous Holter Monitoring in Patients With Cerebral Ischemia Presenting in Sinus Rhythm.** Stroke 41, 2884-8
- 2.) Wachter R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Wohlfahrt J, Wasser K, Gelbrich G, Hasenfuß G, Stahrenberg R, Liman J, Gröschel K (2013): **Age-dependent yield of screening for undetected atrial fibrillation in stroke patients: the Find-AF study.** J Neurol 260, 2042-5
- 3.) Weber-Krüger M, Gröschel K, Mende M, Seegers J, Lahno R, Haase B, Niehaus CF, Edelmann F, Hasenfuß G, Wachter R, Stahrenberg R (2013): **Excessive supraventricular ectopic activity is indicative of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia.** PLoS One 8, e67602

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	7
1.1	Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern bei Patienten mit zerebraler Ischämie .....	8
1.2	Prolongiertes Herzrhythmus-Monitoring nach zerebraler Ischämie – Verfahren, Dauer und Zeitpunkt .....	9
1.3	Altersabhängige Detektion von Vorhofflimmern bei Patienten mit zerebraler Ischämie .....	11
1.4	Zusammenhang von exzessiver supraventrikulärer ektope Aktivität und paroxysmalem Vorhofflimmern .....	11
1.5	Fragestellungen .....	12
2	Material und Methoden .....	13
2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv .....	13
2.2	Datenerhebung .....	14
2.3	Definition und Detektion von Vorhofflimmern/-flattern, Auswertung der Langzeit-EKGs .....	15
2.4	Assoziation der Häufigkeit des paroxysmalen Vorhofflimmerns mit dem Alter .....	16
2.5	Bestimmung der exzessiven supraventrikulären ektope Aktivität (ESVEA) .....	16
2.6	Echokardiographische Parameter einer eingeschränkten atrialen Kontraktilität .....	17
2.7	Statistische Analysen .....	18
2.7.1	Statistische Analysen der untersuchten Detektionsraten .....	18
2.7.2	Statistische Analysen zum Vergleich klinischer Parameter und der altersabhängigen Detektionsrate .....	18
2.7.3	Statistische Analysen zur Evaluation der Assoziation von Markern einer exzessiven supraventrikulären ektope Aktivität mit dem Vorliegen paroxysmalen Vorhofflimmerns .....	18
3	Ergebnisse .....	20
3.1	Patientenkollektiv .....	20
3.2	7-Tage-Langzeit-EKG – Beginn, Laufzeit und Durchführbarkeit .....	21
3.3	Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern bei Patienten mit zerebraler Ischämie mittels 7-Tage-Langzeit-EKG .....	21
3.4	Klinische Charakteristika des untersuchten Kollektivs .....	24
3.4.1	Alter .....	25
3.4.2	Weitere klinische Charakteristika .....	26
3.5	Exzessive supraventrikuläre ektope Aktivität (ESVEA) zur Prädiktion des Vorliegens eines paroxysmalen Vorhofflimmerns nach stattgehabter zerebraler Ischämie .....	27
3.5.1	Patientenkollektiv der ESVEA-Auswertung .....	27
3.5.2	Assoziation von ESVEA mit paroxysmalem Vorhofflimmern .....	28
4	Diskussion .....	31
4.1	Wertigkeit eines prolongierten und frühzeitigen Langzeit-EKG-Monitorings bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie .....	31
4.1.1	Einordnung der Studienergebnisse .....	31
4.1.2	Methodische Einordnung der „Find-AF-Studie“ .....	32

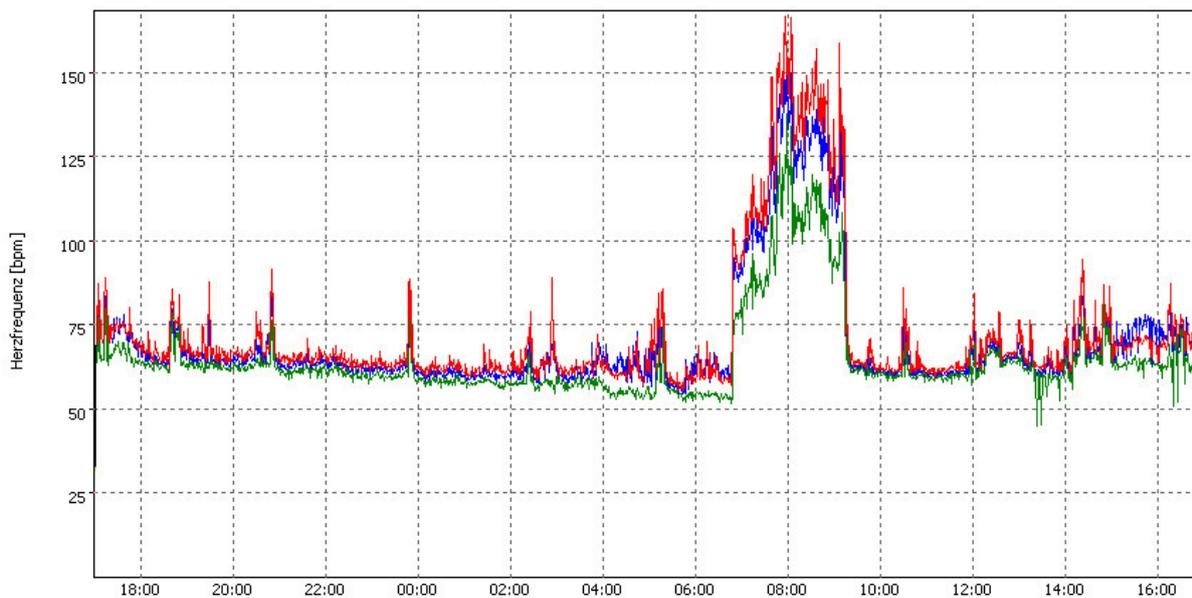
4.1.3	Unbeantwortete Fragestellungen und Ausblick hinsichtlich prolongiertem Herzrhythmus-Monitoring nach zerebraler Ischämie .....	33
4.2	Altersabhängige Detektion von Vorhofflimmern bei Patienten mit zerebraler Ischämie .....	35
4.3	Exzessive supraventrikuläre ektopie Aktivität (ESVEA) als Indikator für das Vorliegen von paroxysmalem Vorhofflimmern bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie .....	36
4.3.1	Assoziation von ESVEA mit paroxysmalem Vorhofflimmern .....	36
4.3.2	Einordnung der untersuchten Prädiktoren .....	37
4.3.3	Klinische Relevanz und Ausblick .....	38
4.4	Limitationen .....	38
5	Zusammenfassung .....	40
6	Anlagen.....	41
7	Literaturverzeichnis .....	42
8	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	47

## Abkürzungen

°C	Grad Celsius
%	Prozent
a'	spät-diastolische Geschwindigkeit des Mitralklappen-Ringes im Gewebedoppler
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomographie
d	Tag
d. h.	das heißt
dl	Deziliter
EKG	Elektrokardiogramm
ESVEA	exzessive supraventrikuläre ektope Aktivität
etc.	et cetera
GB	Gigabyte (Speicherkapazität)
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
IQR	(Inter-) Quartilabstand ( <i>interquartile range</i> )
LAVI	linksatrialer Volumen-Index
mg	Milligramm
min.	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule (Druckeinheit)
mRS	modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NNS	Anzahl der notwendigen Screenvorgänge ( <i>number needed to screen</i> )
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
QRS-Komplex	Gruppe von Ausschlägen im Elektrokardiogramm durch Depolarisation der Herzkammern
ROC	Receiver-Operator-Charakteristik
RR	Blutdruck (nach Riva-Rocci)
s	Sekunde
SV	supraventrikulär
SVES	supraventrikuläre Extrasystole
TEE	transösophageale Echokardiographie ( <i>transesophageal echocardiography</i> )
TIA	transitorische ischämische Attacke
TOAST-Klassifikation	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment-Klassifikation
TTE	transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
z. B.	zum Beispiel

# 1 Einleitung

Die vorliegende kumulative Dissertationsarbeit beschäftigt sich mit der Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie. „Paroxysmales“ oder auch „intermittierendes“ Vorhofflimmern beschreibt eine Unterform des Vorhofflimmerns, welche unvorhersehbar, in Form von Episoden auftritt und meist innerhalb von 48 Stunden (spätestens jedoch nach sieben Tagen) spontan wieder in den Sinusrhythmus konvertiert. Ein Beispiel einer Episode paroxysmalen Vorhofflimmerns ist in **Abbildung 1** gezeigt.



**Abbildung 1:** Beispiel eines Herzfrequenzprofils mit einer Episode paroxysmalen Vorhofflimmerns (ca. 07:00 Uhr – 09:30 Uhr). Auf der x-Achse ist die Uhrzeit und auf der y-Achse die Herzfrequenz (HF) angegeben. Dabei ist in Blau die mittlere, in Grün die minimale und in Rot die maximale HF/min. aufgetragen. Das paroxysmale Vorhofflimmern kennzeichnet sich durch ein plötzliches Auftreten und Enden (zu sehen an einem praktisch vertikalen Anstieg und Abfall der Herzfrequenzkurve) sowie durch ein Auseinanderweichen der jeweiligen Kurven, welches durch die Unregelmäßigkeit des Herzschlages ausgelöst wird.

Die Dissertation basiert auf drei Originalveröffentlichungen, die im Rahmen des Projektes „Find-AF“ (ISRCTN 46104198), einer Kooperation der Klinik für Kardiologie und Pneumologie und der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Göttingen, entstanden sind. Publikation 1, „Enhanced Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation by Early and Prolonged Continuous Holter Monitoring in Patients With Cerebral Ischemia Presenting in Sinus Rhythm“ (Stahrenberg et al. 2010b), beschäftigt sich mit der Wertigkeit eines frühzeitigen und prolongierten Langzeit-EKG-Monitorings bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie. In dieser Arbeit werden zudem das Studiendesign und das untersuchte Kollektiv beschrieben. Publikation 2, „Age-dependent yield of screening for undetected atrial fibrillation in stroke patients: the Find-AF study“ (Wachter et al. 2013b), beschreibt den Zusammenhang des Patientenalters mit der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines paroxysmalen Vorhofflimmerns und vergleicht Charakteristika von Schlaganfallpatienten mit paroxysmalem gegenüber solchen

mit anhaltendem Vorhofflimmern bzw. solchen ohne Nachweis der Arrhythmie. Schließlich bewertet Publikation 3, „Excessive supraventricular ectopic activity is indicative of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia“ (Weber-Krüger et al. 2013), die prädiktive Wertigkeit elektrokardiographischer Marker einer exzessiven supraventrikulären ektopten Aktivität hinsichtlich des Vorliegens eines paroxysmalen Vorhofflimmerns.

### **1.1 Detektion von paroxysmalelem Vorhofflimmern bei Patienten mit zerebraler Ischämie**

Der ischämische Schlaganfall stellt in den industrialisierten Ländern eine der häufigsten im Krankenhaus behandelten Erkrankungen dar und ist auch bei Überleben des Ereignisses mit einer schlechten Prognose assoziiert (Kolominsky-Rabas und Heuschmann 2002). Die drei häufigsten Ursachen der zerebralen Ischämie sind makro- und mikroangiopathische Veränderungen der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Gefäße sowie thromboembolische Ereignisse kardialer Genese (Grau et al. 2001). Weiterhin findet sich eine Vielzahl seltener Auslöser. In bis zu einem Drittel der Fälle kann keine eindeutige Ätiologie festgestellt werden (Kolominsky-Rabas et al. 2001; Marnane et al. 2010). Diese „kryptogenen“ Schlaganfälle umfassen Patienten mit mehreren konkurrierenden Ursachen oder solche ohne plausible Erklärung für das stattgehabte Ereignis. Eine der wichtigsten kardioembolischen Ursachen stellt das Vorhofflimmern dar (Wolf et al. 1991).

Atherosklerotische Veränderungen lassen sich meist zuverlässig mittels verschiedener bildgebender Verfahren (CT, MRT, Gefäßultraschall) diagnostizieren, viele kardiale Ursachen können mittels Echokardiographie aufgezeigt werden und anhaltende Formen des Vorhofflimmerns fallen im routinemäßig durchgeführten 12-Kanal-EKG auf. Dahingegen kann das paroxysmale Vorhofflimmern schwierig zu erfassen sein. Dabei ist die paroxysmale im Vergleich zu anhaltenden Formen mit einem äquivalenten Risiko eines thromboembolischen Ereignisses verbunden (Hohnloser et al. 2007). Bereits kurzanhaltende Episoden erhöhen das Schlaganfall-Risiko signifikant (Healey et al. 2012). Pathophysiologisch wird das Thromboembolie-Risiko im Rahmen eines Vorhofflimmerns insbesondere durch die Formation von thrombotischem Material im Bereich des linken Vorhofohrs erklärt, zusätzlich scheinen Veränderungen der Integrität des Endothels sowie der Gerinnbarkeit des Blutes eine Rolle zu spielen (Camm et al. 2010; Watson et al. 2009). Die minimale Dauer des Vorhofflimmerns, die zur Formation eines Thrombus führen kann, ist bislang jedoch nicht ausreichend aufgeklärt.

Mit Vorhofflimmern assoziierte Schlaganfälle sind signifikant schwerer als solche ohne Nachweis der Arrhythmie (Lamassa et al. 2001), zusätzlich erleiden Vorhofflimmer-Patienten signifikant häufiger Rezidiv-Ereignisse (Kamel et al. 2012; Lin et al. 1996). Das Rezidiv-Risiko kann jedoch durch Umstellung der sekundärprophylaktischen Therapie von den routi-

nemäßig verschriebenen Thrombozytenaggregationshemmern auf eine orale Antikoagulation erheblich reduziert werden (Hart et al. 2003; Crystal und Connolly 2004). Somit ist die Detektion der Arrhythmie für Patienten von entscheidender klinischer Relevanz, zumal Schlaganfall-Patienten ohne eindeutige Indikation zur oralen Antikoagulation von dieser Therapieform in der Zusammenschau der bestehenden Daten nicht profitieren (Halkes et al. 2007; Mohr et al. 2001).

Bereits vor Beginn der „Find-AF-Studie“ gab es Hinweise, dass mittels Prolongation des Monitoring-Intervalls eine deutliche Erhöhung der Vorhofflimmer-Detektionsrate bei Patienten mit zerebraler Ischämie erreicht werden kann (Liao et al. 2007). Unklar waren und sind jedoch die optimale Dauer und der optimale Zeitpunkt der EKG-Aufzeichnung ebenso wie das zu bevorzugende Verfahren. Primäres Ziel der Studie war neben der Evaluation des frühzeitigen und prolongierten Langzeit-EKG-Monitorings die Bestimmung valider Prädiktoren (insbesondere von Biomarkern) zur Risikostratifikation eines versteckten paroxysmalen Vorhofflimmerns, mit Hilfe derer die aufwändigen, prolongierten Monitoring-Verfahren risikoadaptiert gezielter eingesetzt werden könnten.

## **1.2 Prolongiertes Herzrhythmus-Monitoring nach zerebraler Ischämie – Verfahren, Dauer und Zeitpunkt**

Die Detektion des paroxysmalen Vorhofflimmerns erweist sich aus verschiedenen Gründen in der klinischen Praxis als schwierig. Die auftretenden Episoden halten insbesondere in frühen Stadien der Herzrhythmusstörung nur kurz an (Kirchhof et al. 2007), während auch kürzere Episoden mit einem erhöhten Thromboembolie-Risiko einhergehen können (Healey et al. 2012). Es wird eine Häufung auftretender Episoden in Form von Clustern beobachtet (Gillis und Rose 2000), die das Vorhofflimmern auslösenden Faktoren sind jedoch vielfältig und weitestgehend unvollständig erforscht, sodass das Auftreten der Arrhythmie individuell kaum vorhergesagt werden kann. Zusätzlich sind die mit dem Vorhofflimmern assoziierten Beschwerden (beschrieben werden z. B. Palpitationen, Unruhe, Müdigkeit, eingeschränkte Belastbarkeit, etc.) unspezifisch und bis zu 50 % der Episoden verlaufen vollständig asymptomatisch (Page et al. 1994). Somit stellen auch Symptom-getriggerte Aufzeichnungen keinen zuverlässigen Ansatz zur Detektion der Arrhythmie dar.

Es sind in den vergangenen Jahren verschiedene Verfahren eines prolongierten EKG-Monitorings bei Patienten mit zerebraler Ischämie untersucht worden, die jedoch von einzelnen Autoren uneinheitlich benannt werden. Die Terminologie in dieser Arbeit bezieht sich weitestgehend auf eine methodische Übersichtsarbeit von Mittal et al. (2011). Es kann zwischen externen und invasiven Verfahren, kontinuierlich oder temporär applizierten Geräten sowie durchgehenden und (automatisch bzw. manuell) getriggerten Aufzeichnungsformen unterschieden werden. Untersucht wurden in verschiedenen Studien die kontinuierliche kar-

diale Telemetrie (*Stroke-Unit monitoring*) (Lazzaro et al. 2012; Rem et al. 1985; Rizos et al. 2010; Rizos et al. 2012; Sposato et al. 2012; Vivanco Hidalgo et al. 2009), das Langzeit-EKG (Alhadramy et al. 2010; Dangayach et al. 2011; Jabaudon et al. 2004; Koudstaal et al. 1986; Ritter et al. 2013; Rizos et al. 2010; Rizos et al. 2012; Roten et al. 2012; Schaer et al. 2004; Schuchert et al. 1999; Shafqat et al. 2004), temporär extern applizierte Event-Rekorder (Doliwa Sobocinski et al. 2012; Gaillard et al. 2010), externe Loop-Rekorder (kontinuierlich getragen, jedoch nur intermittierend, mit Hilfe von automatischen Detektions-Algorithmen getriggert aufzeichnend) (Barthélémy et al. 2003; Eljovich et al. 2009; Flint et al. 2012; Jabaudon et al. 2004; Kamel et al. 2013; Miller et al. 2013; Roten et al. 2012; Tayal et al. 2008) sowie implantierte Loop-Rekorder (Dion et al. 2010; Ritter et al. 2013). Relevante Vor- und Nachteile einzelner Verfahren werden in verschiedenen Publikationen diskutiert (Kamel und Smith 2011; Laufs et al. 2010; Seet et al. 2011), diese umfassen die mögliche Laufzeit der Überwachung, die Einschränkung des Patienten (und entsprechend die erforderliche Compliance), die Invasivität, die Qualität des aufgezeichneten EKGs, die Sicherheit der gestellten Diagnose (Erfassung falsch-negativer und falsch-positiver Episoden) wie auch den Aufwand der Auswertung.

Bei insgesamt schwieriger Vergleichbarkeit der einzelnen Studien wurde als Fazit der bestehenden Übersichtsarbeiten deutlich, dass die Detektionsrate des paroxysmalen Vorhofflimmerns vor allem von der Laufzeit des EKG-Monitorings abhängt (Kamel und Smith 2011; Liao et al. 2007; Seet et al. 2011). Trotzdem konnten aktuell noch keine detaillierten Empfehlungen hinsichtlich des optimalen Verfahrens, der optimalen Aufzeichnungsdauer oder des optimalen Zeitpunktes eines prolongierten EKG-Monitorings bei Patienten mit zerebraler Ischämie abgeleitet werden.

Vor Beginn der „Find-AF-Studie“ waren bei Patienten mit zerebraler Ischämie lediglich Langzeit-EKG-Aufzeichnungen bis maximal 72 Stunden untersucht worden. Die Datenlage zum optimalen Zeitpunkt des Monitorings war unzureichend, da die meisten prolongierten Aufzeichnungen erst Wochen oder Monate nach der zerebralen Ischämie durchgeführt wurden und bei einigen Studien der genaue Zeitpunkt der Durchführung keine Erwähnung fand.

Die Vergleichbarkeit der publizierten Arbeiten wird jedoch nicht nur durch uneinheitliche Verfahren und Aufzeichnungs-Zeitpunkte erschwert, zusätzlich wurden unterschiedliche Patientenkollektive untersucht und das Vorhofflimmern uneinheitlich definiert. Neben den unselektierten *all-comer* Studien untersuchten viele der bestehenden Arbeiten auch selektierte Kohorten von Patienten mit zerebraler Ischämie (Seet et al. 2011). So wurden teilweise nur Patienten mit manifestem Schlaganfall oder andererseits nur Patienten mit TIA untersucht, wiederum andere Studien schlossen nur Patienten mit kryptogenen Schlaganfällen ein. In den Vorhofflimmern-Leitlinien ab 2006 (Fuster et al. 2006; Camm et al. 2010) wird eine minimale Dauer der Arrhythmie von 30 Sekunden in einer prolongierten Aufzeichnung festgelegt. Eini-

ge, teilweise vor Publikation dieser Leitlinien erschienene Studien berücksichtigten jedoch auch kürzere Episoden paroxysmalen Vorhofflimmerns, welche in diesem Kollektiv im Vergleich zu längeren Episoden deutlich häufiger auftreten (Stahrenberg et al. 2010b).

### **1.3 Altersabhängige Detektion von Vorhofflimmern bei Patienten mit zerebraler Ischämie**

Auf verschiedene Verfahren des prolongierten EKG-Monitorings ist bereits im Abschnitt 1.2 eingegangen worden. Alle diese Verfahren bergen deutliche Nachteile wie etwa hohe Anschaffungskosten, hoher Aufwand für das auswertende Personal, Einschränkungen für Patienten oder erhöhte Risiken für Komplikationen bei invasiven Verfahren. Diese Faktoren begrenzen den breiten Einsatz des intensivierten EKG-Monitorings in der alltäglichen klinischen Praxis. Somit besteht ein hohes wissenschaftliches Interesse an der Definition verschiedener klinisch, laborchemisch oder apparativ bestimmter Parameter, die mit dem Auftreten von Vorhofflimmern im untersuchten Kollektiv assoziiert sind und die Stratifikation des individuellen Vorhofflimmer-Risikos erlauben. In vorherigen Publikationen aus dem Kollektiv der „Find-AF-Studie“ wurde bereits eine prädiktive Wertigkeit natriuretischer Peptide im Sinne von Biomarkern (Wachter et al. 2011) und des echokardiographischen Markers LAVI/a' (linksatrialer Volumenindex geteilt durch spät-diastolische Geschwindigkeit des Mitralklappen-Ringes im Gewebedoppler) nachgewiesen.

Es ist lange etabliert, dass die Rate an anhaltendem Vorhofflimmern mit dem Alter ansteigt (Go et al. 2001), wohingegen die Altersverteilung bei der Unterform des paroxysmalen Vorhofflimmerns bislang kaum evaluiert wurde. Diese ist auch deshalb sehr relevant, um herauszufinden, welche Altersgruppen besonders von einem intensivierten EKG-Monitoring profitieren können. Zusätzlich wurden in dieser Auswertung Schlaganfall-Charakteristika von Patienten mit anhaltendem, mit paroxysmalem und ohne Nachweis von Vorhofflimmern verglichen.

### **1.4 Zusammenhang von exzessiver supraventrikulärer ektopter Aktivität und paroxysmalem Vorhofflimmern**

In Abschnitt 1.3 wurde bereits auf die Bedeutung der Risikostratifikation eines paroxysmalen Vorhofflimmerns bei Patienten mit zerebraler Ischämie zum Zweck des zielgerichteten Einsatzes prolongierter Monitoring-Verfahren hingewiesen. Im Rahmen des Vorhofflimmerns auftretende pathophysiologische Prozesse im Vorhof umfassen neben morphologisch-strukturellen Veränderungen (welche zum Beispiel durch den vorab evaluierten echokardiographischen Marker LAVI/a' abgebildet werden, Stahrenberg et al. 2011) auch elektrophysiologische Umbauprozesse (Schotten et al. 2011).

Ein Zusammenhang zwischen einer solchen atrialen elektrischen Instabilität im Sinne gehäufter supraventrikulärer Extrasystolen (SVES) (Engström et al. 2000; Gaillard et al. 2010; Wallmann et al. 2003; Wallmann et al. 2007) und längerer supraventrikulärer (SV-) Salven (Binici et al. 2010; Gaillard et al. 2010) mit dem Auftreten von Vorhofflimmern wurde in verschiedenen Arbeiten hergestellt. Das 24h-Langzeit-EKG gehört zu den Standardverfahren im Rahmen der ätiologischen Abklärung einer zerebralen Ischämie und die Frequenz supraventrikulärer Extrasystolen sowie die längste SV-Salve lassen sich, eine ausreichende Aufzeichnungsqualität vorausgesetzt, im Rahmen der Auswertung ohne großen zusätzlichen Aufwand bestimmen. Diese Marker stellen somit potentielle weitere, einfach zu bestimmende Prädiktoren eines vorliegenden paroxysmalen Vorhofflimmerns bei Patienten mit zerebraler Ischämie dar, deren Wertigkeit im Rahmen der vorliegenden Subanalyse untersucht werden sollte. Nachdem die monovariaten Analysen eine prädiktive Wertigkeit der Marker aufzeigten, folgten multivariate Analysen, um zu prüfen, ob die Marker im Vergleich zu dem bereits etablierten Indikator eines strukturellen atrialen *remodeling* (LAVI/a') und anderen etablierten klinischen Prädiktoren (Schnabel et al. 2009) unabhängige prädiktive Informationen liefern können.

## 1.5 Fragestellungen

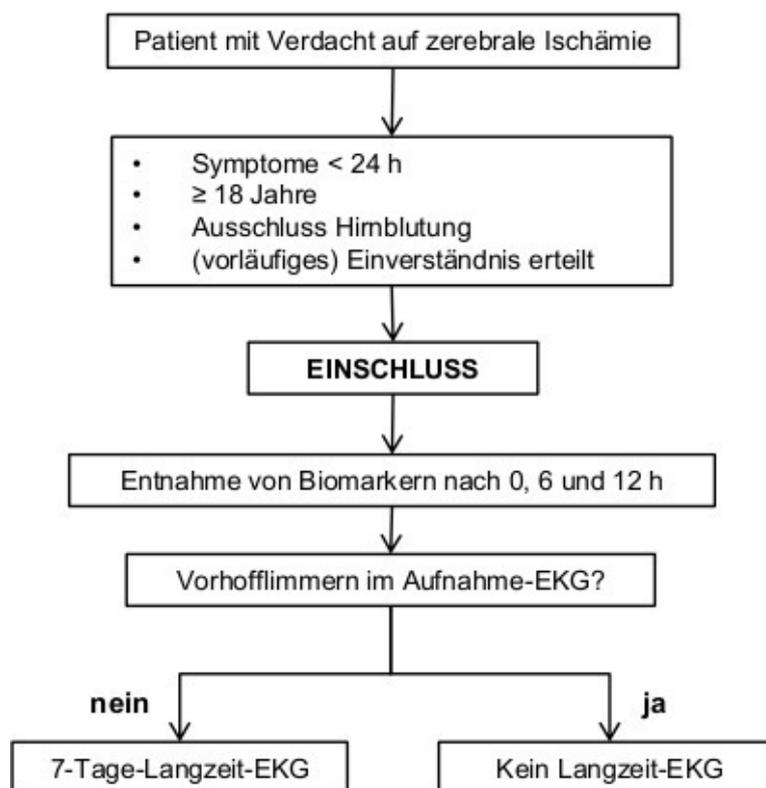
- 1.) Kann mittels prolongierter und frühzeitiger Langzeit-EKG-Aufzeichnung bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie eine höhere Detektionsrate paroxysmalen Vorhofflimmerns ermittelt werden?
- 2.) Wie ist die altersabhängige Häufigkeit des paroxysmalen Vorhofflimmerns bei Patienten mit zerebraler Ischämie und welche Altersgruppen profitieren besonders von einem prolongierten Langzeit-EKG-Monitoring?
- 3.) Eignen sich Marker einer exzessiven supraventrikulären ektopten Aktivität (ESVEA) bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie als Prädiktoren für das Vorliegen eines paroxysmalen Vorhofflimmerns?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die „Find-AF-Studie“ (ISRCTN 46104198) war ein Kooperationsprojekt der Klinik für Kardiologie und Pneumologie sowie der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Göttingen. Im Rahmen dieser monozentrischen Observationsstudie wurden zwischen März 2009 und Februar 2010 Patienten mit Verdacht auf akute zerebrale Ischämie eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde direkt nach Aufnahme ein vorläufiges Einverständnis eingeholt, um einen zeitnahen Beginn des Langzeit-EKG-Monitorings sowie eine frühzeitige Bestimmung kardi-ovaskulärer Biomarker zu ermöglichen.

Patienten ab 18 Jahren, die sich mit seit weniger als 24 Stunden bestehenden Symptomen eines Schlaganfalles in der Notaufnahme der Universitätsmedizin Göttingen vorstellten, wurden nach Ausschluss einer zerebralen Hämorrhagie in die Studie eingeschlossen. Das Studiendesign ist in **Abbildung 2** dargestellt.



**Abbildung 2:** Studiendesign der „Find-AF-Studie“. Patienten mit typischen Schlaganfall-Symptomen  $\leq 24h$  wurden gescreent und nach Prüfung der Ein-/Ausschluss-Kriterien eingeschlossen. Nach 0, 6 und 12 Stunden erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung von Biomarkern. Patienten ohne Vorhofflimmern im Aufnahme-EKG erhielten möglichst frühzeitig eine prolongierte, sieben-tägige Langzeit-EKG-Untersuchung.

Im Verlauf wurde bei allen Patienten ein endgültiges, schriftliches Einverständnis dokumentiert. Patienten, bei denen sich eine andere, wahrscheinlichere Erklärung der aufgetretenen Beschwerden fand und solche, die eine Teilnahme an der Studie nachträglich ablehnten,

wurden ausgeschlossen. Bei nicht-einwilligungsfähigen Patienten wurde eine mutmaßliche Zustimmung nach Einwilligung von Verwandten ersten Grades akzeptiert.

Primäres Ziel der Studie war die Erforschung von Prädiktoren eines vorliegenden Vorhofflimmerns bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie mit besonderem Fokus auf neuen kardiovaskulären Biomarkern. Bei Patienten mit Sinusrhythmus im Aufnahme-EKG erfolgte die frühzeitige Applikation eines siebentägigen Langzeit-EKGs.

Die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen stimmte der Durchführung der „Find-AF-Studie“ (ISRCTN 46104198) zu, diese wurde unter Beachtung der Grundsätze der Good Clinical Practice (GCP) und der International Conference on Harmonisation (ICH) unter Aktenzeichen 23/11/08 EC UMG umgesetzt.

## **2.2 Datenerhebung**

Nach Aufnahme in die Studie und schriftlicher Einwilligung wurden die Patienten anhand des Aufnahme-EKGs in zwei Gruppen eingeteilt: Solche mit Sinusrhythmus erhielten ein prolongiertes, siebentägiges Langzeit-EKG-Monitoring, während bei Patienten mit Vorhofflimmern auf diese Untersuchung verzichtet wurde. Die entsprechenden Geräte (CardioMem CM 3000, getemed Medizin- und Informationstechnik, Teltow, Deutschland), die mit zwei Mignon-Batterien (AA) und entsprechender Compact-Flash-Speicherkarte (1 GB) eine Aufzeichnungskapazität von mindestens 10 Tagen erreichen, wurden möglichst frühzeitig nach Eintreffen in der Notaufnahme appliziert. In unserer Studie wurde ein fünfpoliges Kabel zur Aufzeichnung von zwei EKG-Kanälen eingesetzt, sodass auch bei Ablösung einer Elektrode ein auszuwertendes Signal erhalten blieb. Um ein kurzzeitiges Entfernen der Geräte (z. B. zur Körperpflege) zu ermöglichen, wurden die Patienten mit Ersatz-Elektroden und einer Anleitung zur Applikation des Gerätes ausgestattet. Nach Beendigung des Monitorings wurde das Gerät in einem vorab adressierten und frankierten Versandkarton an das Studienzentrum zurückgeschickt.

Unabhängig vom Vorliegen eines Vorhofflimmerns im Aufnahme-EKG wurde bei allen Teilnehmern nach 0, 6 und 12 Stunden eine Blutprobe zur Bestimmung von Biomarkern entnommen. Mittels standardisierter Fragebögen wurden anamnestische und klinische Daten erhoben. Der neurologische Status wurde anhand zweier etablierter klinischer Skalen, der National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS; Lyden et al. 1994) und der modified Rankin Scale (mRS; van Swieten et al. 1988) erfasst. Zudem wurde anhand des Symptomverlaufs zwischen TIA (vollständiger Symptommrückgang innerhalb 24 Stunden), *Minor Stroke* (vollständiger Symptommrückgang innerhalb von 30 Tagen bzw. Besserung um mindestens 3 NIHSS-Punkte) und *Major Stroke* (persistierende Symptome nach 30 Tagen oder Zunahme von mindestens 3 NIHSS-Punkten) unterschieden. Die Einschätzung der wahrscheinlichsten Schlaganfall-Ätiologie erfolgte anhand der TOAST-Klassifikation (Adams et al. 1993). Alle

Patienten erhielten eine zerebrale Bildgebung (CT und/oder MRT), eine Doppler/Duplex-Untersuchung der hirnersorgenden Gefäße, ein 12-Kanal-EKG und eine Echokardiographie (bei allen Patienten wurde eine transthorakale Echokardiographie, TTE, durchgeführt, bei klinischer Indikation erfolgte zusätzlich eine transösophageale Untersuchung, TEE). Kardiovaskuläre Endpunkte wurden nach 90 Tagen telefonisch und nach 12 Monaten in einer klinischen Nachfolgeuntersuchung erfasst.

### **2.3 Definition und Detektion von Vorhofflimmern/-flattern, Auswertung der Langzeit-EKGs**

Vorhofflimmern wurde entsprechend geltenden Leitlinien (Fuster et al. 2006; Camm et al. 2010) als eine Episode einer absoluten Arrhythmie ohne nachweisbare P-Welle und ohne wahrscheinlichere Differentialdiagnose definiert. Als Vorhofflattern wurden (meist) regelmäßige Tachykardien mit einer Vorhoffrequenz von 240-320 Schlägen/min, typischerweise mit vorliegendem sägezahnartigem Muster der Grundlinie und ohne wahrscheinlichere Differentialdiagnose definiert. Im Langzeit-EKG wurden nur Episoden einer Laufzeit von mindestens 30 Sekunden als Vorhofflimmern oder -flattern gewertet.

Die Langzeit-EKGs wurden mittels der entsprechenden Auswertungssoftware evaluiert (CardioDay®, getemed Medizin- und Informationstechnik, Teltow, Deutschland), die Auswertung erfolgte durch zwei gegenüber den klinischen Daten verblindete Auswerter.

Das Befunden der prolongierten Aufzeichnungen erfolgte in zwei Stufen: Um der klinischen Routine zu entsprechen wurde ein 24-stündiges Intervall möglichst zeitnah und ausführlich ausgewertet. Der Befund wurde dem behandelnden Arzt möglichst rasch zur Verfügung gestellt. In der Regel wurde für die ausführliche Analyse der vierte Tag der Aufzeichnung ausgewählt. Nur wenn dieser Tag fehlte oder eine vergleichsweise schlechte Aufzeichnungsqualität aufwies, wurde auf den nächstmöglichen Aufzeichnungstag ausgewichen. Das verbleibende Langzeit-EKG-Material wurde zu einem späteren Zeitpunkt und mit explizitem Fokus auf die Detektion von Vorhofflimmern/-flattern ausgewertet. Im Fall des Nachweises von Vorhofflimmern/-flattern (oder eines anderen auffälligen und für den Patienten relevanten Befundes) wurde ein Bericht über den zusätzlichen Aufzeichnungszeitraum an den behandelnden Arzt weitergeleitet.

Die Auswertung der Langzeit-EKGs zum Nachweis von Vorhofflimmern folgte einer einheitlichen Auswertestrategie: Zunächst wurden die Datensätze von Artefakten bereinigt, die automatisch detektierten QRS-Komplex-Klassen wurden ausführlich manuell korrigiert und nachbearbeitet. Im ersten Schritt der Auswertung wurde die Herzfrequenzkurve gesichtet und alle Herzfrequenzspitzen manuell beurteilt. Ferner wurden die Herzfrequenzmaxima und -minima ebenso wie alle automatisch detektierten SVES, SV-Salven und Arrhythmie-Ereignisse manuell gesichtet und gegebenenfalls korrigiert. Im Rahmen dieser Auswertung

wurden supraventrikuläre Salven > 5 Schläge manuell miterfasst. Alle Befunde, insbesondere die detektierten VHF-Episoden, wurden durch einen Spezialisten in kardiologischer Elektrophysiologie validiert. Konnte aufgrund mangelnder Qualität der Aufzeichnung (unzureichende Signalintensität, Überlagerung durch Muskel-/Bewegungsartefakte, überlagernde, andersartige Herzrhythmusstörung) keine halbautomatische Evaluation der Aufzeichnungen erfolgen, so wurde das EKG-Material vollständig manuell beurteilt. In diesen Fällen konnten zwar auffällige supraventrikuläre Salven (wie auch andere relevante Ereignisse) miterfasst werden, jedoch erfolgte keine Quantifizierung der SVES.

## **2.4 Assoziation der Häufigkeit des paroxysmalen Vorhofflimmerns mit dem Alter**

Für die Untersuchung der Assoziation des Alters mit dem Vorliegen von paroxysmalen bzw. anhaltendem Vorhofflimmern wurden die Patienten von einem Alter von 60 Jahren an aufsteigend in 5-Jahres-Cluster eingeteilt.

## **2.5 Bestimmung der exzessiven supraventrikulären ektopen Aktivität (ESVEA)**

Als Marker einer atrialen elektrischen Instabilität wurden die mittlere Frequenz der SVES/h und die längste nachweisbare SV-Salve (Serie supraventrikulärer Extrasystolen), jeweils innerhalb eines vorhofflimmerfreien, 24-stündigen LZ-EKG-Intervalls, bestimmt. Der Terminus „ESVEA“ wurde aus einer Publikation von Binici et al. (2010) übernommen. Im Rahmen dieser Populationsstudie wurden SVES und SV-Salven als prädiktive Marker für ein zukünftiges Auftreten von Vorhofflimmern oder Schlaganfällen in einem herzgesunden Kollektiv untersucht.

Wir definierten „ESVEA“ als SVES-Frequenz oder Anzahl der Schläge der längsten SV-Salve über dem Median unserer Gesamtkohorte.

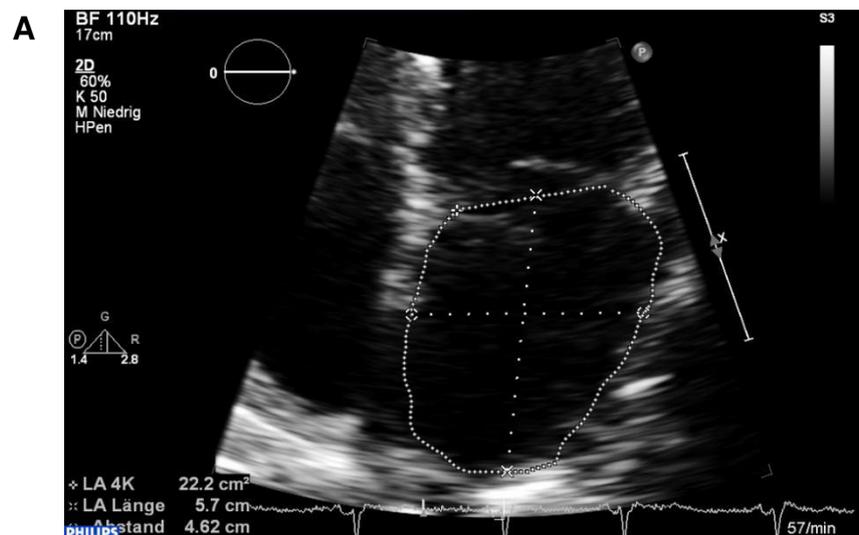
In den meisten Fällen konnte für die Auswertung dieser Marker der in Abschnitt 2.3 beschriebene, für die klinische Routine ausgearbeitete 24-Stunden-EKG-Befund herangezogen werden. Enthielt das entsprechende 24-Stunden-Intervall eine Vorhofflimmer-Episode, so wurde das nächstmögliche 24-Stunden-Intervall ohne Vorhofflimmern nachanalysiert.

Nach gründlicher Aufarbeitung des EKG-Datensatzes (Löschen von Artefakten, Korrektur aller automatisch bestimmten QRS-Komplex-Klassen) wurden alle automatisch detektierten supraventrikulären Ereignisse manuell evaluiert und gegebenenfalls korrigiert, um eine möglichst korrekte Zahl der supraventrikulären Extrasystolen angeben zu können. Alle während der entsprechenden Aufarbeitung des 24-Stunden-Intervalls nachgewiesenen supraventrikulären Salven > 5 Schläge wurden dokumentiert, die längste SV-Salve wurde in die weiteren

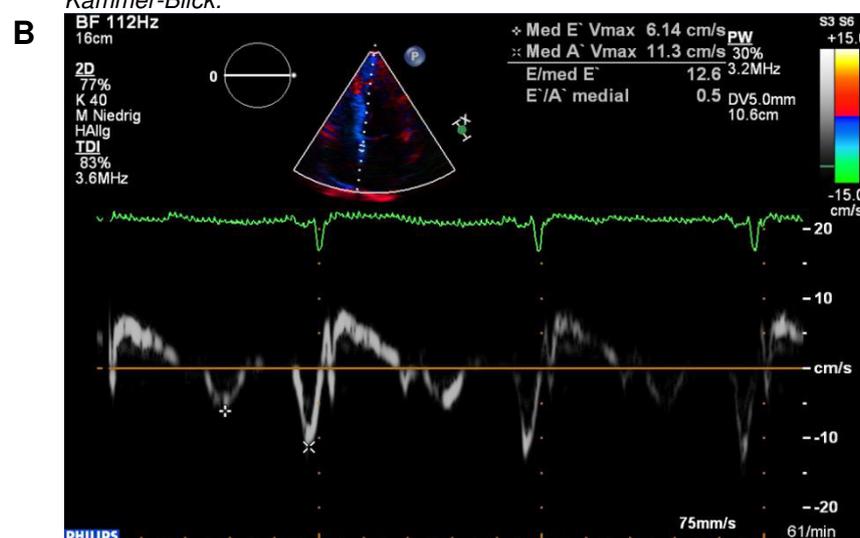
Analysen einbezogen. Alle Patienten, deren Langzeit-EKG-Aufzeichnung keine ausreichende Qualität für eine halbautomatische Auswertung oder kein 24-Stunden-Intervall ohne Nachweis von Vorhofflimmern aufwies, wurden von dieser Subanalyse ausgenommen.

## 2.6 Echokardiographische Parameter einer eingeschränkten atrialen Kontraktilität

Die echokardiographischen Marker wurden in der transthorakalen Echokardiographie prospektiv anhand eines vorab festgelegten Schemas ermittelt. Das linksatriale Volumen wurde mit Hilfe der Ellipsoid-Formel (Lang et al. 2005) bestimmt und auf die Körperoberfläche indiziert, um den linksatrialen Volumenindex (LAVI) zu erhalten. Der angegebene Wert der maximalen spät-diastolischen Geschwindigkeit des Mitralklappen-Ringes im Gewebedoppler (a') entspricht dem Mittel der maximalen Geschwindigkeiten des medialen und des lateralen Mitralklappen-Ringes im 4-Kammer-Blick.



**Abbildung 3A:** Bestimmung des linksatrialen Volumenindex (LAVI) im apikalen 4-Kammer-Blick.



**Abbildung 3B:** Bestimmung des spät-sytolischen Gewebedopplers (a') am medialen Mitralklappen-Ring.

## 2.7 Statistische Analysen

### 2.7.1 Statistische Analysen der untersuchten Detektionsraten

Die statistischen Analysen zum Vergleich von Detektionsraten einzelner Monitoring-Intervalle wurden mittels „SPSS Statistics“, Version 17.0.0 (IBM, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Diese erfolgten mittels „ $\chi^2$ -Test“ oder dem „Exakten Test nach Fisher“. Die zum Vergleich angegebenen Detektionsraten für das 24- bzw. 48-Stunden-Intervall entsprechen den Mittelwerten aller sieben 24-Stunden- bzw. aller sechs 48-Stunden-Intervalle.

### 2.7.2 Statistische Analysen zum Vergleich klinischer Parameter und der altersabhängigen Detektionsrate

Der Vergleich klinischer Parameter zwischen den in Tabelle 1 angegebenen Gruppen erfolgte je nach Art der Variable mit dem „ANOVA-Test“ (gefolgt vom „Post-Hoc-Test“ nach Turkey), dem „Mann-Whitney-U-Test“, dem „ $\chi^2$ -Test“ oder dem „Exakten Test nach Fisher“. Diese Analysen wie auch der Vergleich der altersabhängigen Vorhofflimmer-Detektionsrate wurden mittels SPSS Statistics, Version 20.0.0 (IBM, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

### 2.7.3 Statistische Analysen zur Evaluation der Assoziation von Markern einer exzessiven supraventrikulären ektope Aktivität mit dem Vorliegen paroxysmalen Vorhofflimmerns

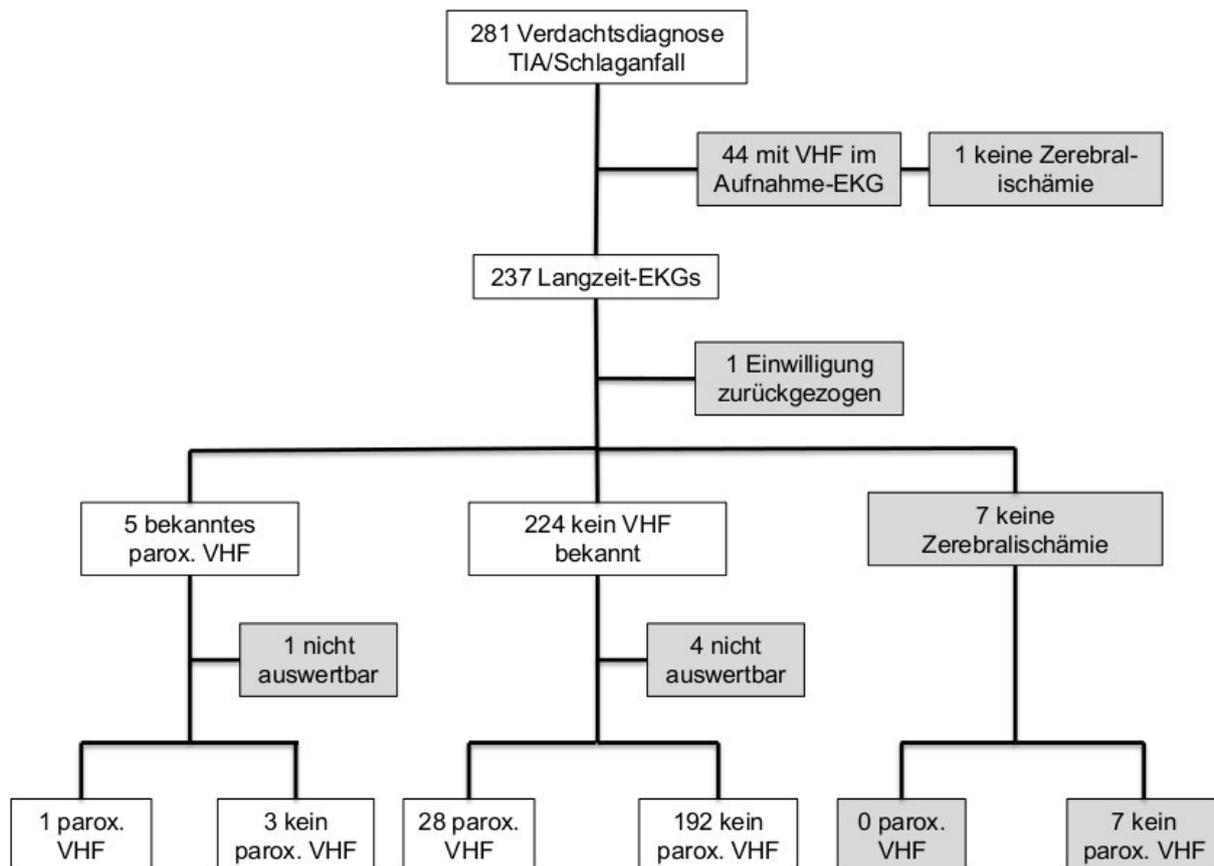
Die Häufigkeit des paroxysmalen Vorhofflimmerns bei Patienten mit und ohne ESVEA wurde mittels „ $\chi^2$ -Test“, die mittlere Frequenz von SVES/h bzw. die mittlere Länge der längsten SV-Salve bei Patienten mit und ohne paroxysmales Vorhofflimmern wurden mittels „Mann-Whitney-U-Test“ verglichen. Mit Hilfe von „Receiver-Operator-Charakteristik- (ROC-) Kurven“ wurde geprüft, ob die untersuchten ESVEA-Parameter zwischen Patienten mit und solchen ohne Vorhofflimmern diskriminieren können. Potentielle *Confounder* wurden mittels logistischer Regression untersucht. In die multivariaten Analysen wurden neben den ESVEA-Parametern auch das Alter, das Geschlecht, der Body-Mass-Index (BMI), der systolische Blutdruckwert sowie das Vorliegen einer anamnestisch bekannten Herzinsuffizienz eingesetzt, die in der Framingham-Studie als Prädiktoren eines im Verlauf aufgetretenen Vorhofflimmerns identifiziert worden waren (Schnabel et al. 2009). Ein anderes Modell basierte auf auffälligen Parametern in unserem eigenen Kollektiv. Zusätzlich wurde der zuvor in dieser Kohorte als bester echokardiographischer Vorhofflimmer-Prädiktor identifizierte Marker LAVI/a' in das Modell integriert. Da die Werte der SVES/h und der längsten SV-Salve<sub>24h</sub> nicht normalverteilt waren, wurden sie vor dem Einsetzen in die logistische Regression log-transformiert. Im Fall einer sogenannten „Separation“ (d. h. Fehlen einer Merkmalskombination, monotone *Likelihood*, sodass die iterative logistische Regression nicht konvergierte)

wurden die einzelnen Effekte mit Hilfe der „penalized likelihood logistic regression“ abgeschätzt. Dieses von Firth (1993) entwickelte Verfahren wurde für diese Situation von Heinze und Schemper (2001) adaptiert. Für diesen Algorithmus wurde das entsprechende R package „logistf“ angewandt. Alle weiteren Analysen wurden mittels SPSS Statistics, Version 20.0.0 (IBM, Chicago, Illinois, USA) als zweiseitige Tests auf 5 %-Signifikanz-Niveau durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Im Verlauf von etwa 12 Monaten wurden 281 Patienten mit Verdacht auf zerebrale Ischämie (Schlaganfall oder TIA) in die „Find-AF-Studie“ eingeschlossen. Bei 44 Patienten (15,7 %) fand sich im 12-Kanal-EKG bei Aufnahme ein Vorhofflimmern. Bei den verbleibenden 237 Patienten (84,3 %) wurde ein prolongiertes 7-Tage-Langzeit-EKG durchgeführt. Bei fünf davon lag ein anamnestisch bekanntes paroxysmales Vorhofflimmern vor (das Aufnahme-EKG zeigte jedoch einen Sinusrhythmus). Insgesamt wurden 9 Patienten von weiteren Analysen ausgeschlossen: Ein Patient zog das Einverständnis zurück und bei acht Patienten (2,9 %) konnte der ursprüngliche Verdacht auf eine zerebrale Ischämie nicht bestätigt werden (einer davon mit Vorhofflimmern im Aufnahme-EKG). Die Rekrutierung ist in **Abbildung 4** dargestellt.



**Abbildung 4:** Rekrutierung und Verteilung des Patientenkollektivs der „Find-AF-Studie“ (modifiziert nach Stahrenberg (2010b), „Figure 1“). Alle Patienten ohne Vorhofflimmern im Aufnahme-EKG (237 von 281) erhielten ein prolongiertes Langzeit-EKG. Von den 224 Patienten mit im Verlauf bestätigtem Verdacht auf zerebrale Ischämie und ohne paroxysmales Vorhofflimmern in der Vorgeschichte waren 220 Langzeit-EKGs auswertbar, 28 davon erbrachten die Erstdiagnose eines paroxysmalen Vorhofflimmerns.

### **3.2 7-Tage-Langzeit-EKG – Beginn, Laufzeit und Durchführbarkeit**

Die Anlage des Langzeit-EKGs sollte möglichst frühzeitig nach Eintreffen der Patienten in der Notaufnahme erfolgen. Die Latenz bis zum Beginn des Monitoring betrug im Median 5,5 Stunden (IQR 3,5; 8,4) nach Aufnahme in die Klinik bzw. 9,5 Stunden (IQR 6,0; 16,3) nach Auftreten der Ischämie-bedingten Symptome.

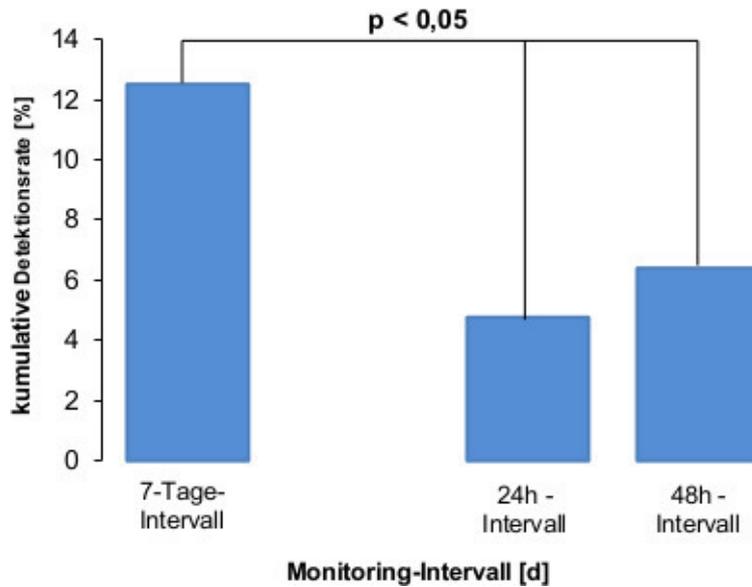
Die Tragedauer des Gerätes lag im Median bei 6,7 Tagen (IQR 4,4; 7). Aus verschiedenen Gründen, z. B. zwischenzeitlichen Unterbrechungen des Monitorings (aufgrund von apparativen Untersuchungen oder zur Körperpflege) oder durch Aufzeichnungsstörungen (Muskelartefakte, Ablösen von EKG-Elektroden) war die effektive Aufzeichnungsdauer jedoch geringer, nur bei 69 % betrug diese mehr als fünf Tage. Das EKG-Material von 5 Patienten (1 Patient mit vorbekanntem paroxysmalem Vorhofflimmern, 4 Patienten ohne vorbekanntes Vorhofflimmern) konnte aufgrund unzureichender Qualität nicht ausgewertet werden.

Insgesamt wurde das prolongierte Monitoring gut toleriert. Es kam dabei nur vereinzelt zu Nebenwirkungen in Form von Hautirritationen durch die aufgeklebten EKG-Elektroden. Auch technisch war die Methode gut durchführbar, es trat lediglich ein rasch zu behebender Kabeldefekt auf, der temporär zum Ausfall eines Auswertungskanals führte, während der verbleibende Kanal jedoch ausgewertet werden konnte. Von einigen Patienten wurde das Tragen des Gerätes als lästig empfunden, das Pflegepersonal berichtete über zusätzlichen Aufwand durch den An- und Abbau im Rahmen der Körperpflege oder zur Durchführung apparativer Untersuchungen (z. B. TTE, MRT).

### **3.3 Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern bei Patienten mit zerebraler Ischämie mittels 7-Tage-Langzeit-EKG**

237 von 281 Patienten erhielten im Rahmen der „Find-AF-Studie“ ein prolongiertes Langzeit-EKG, 224 der Langzeit-EKGs konnten in die weitere Auswertung einbezogen werden, in vier Fällen bestand ein vorbekanntes paroxysmales Vorhofflimmern.

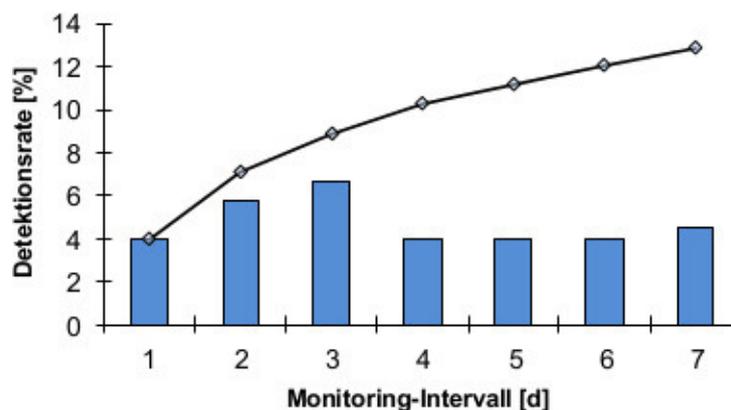
Durch die Auswertung der Langzeit-EKGs konnte bei 28 (12,5 %) der verbleibenden 220 Patienten eine Neudiagnose eines Vorhofflimmerns erfolgen (dies entspricht 10,3 % aller untersuchten Patienten mit zerebraler Ischämie). Die Detektionsrate über sieben Tage lag dabei signifikant über der jedes einzelnen 24h- (4,8 %;  $p=0,015$ ) sowie 48h-Intervalls (6,4 %;  $p=0,023$ ), siehe **Abbildung 5**.



**Abbildung 5:** Detektionsrate des siebentägigen Langzeit-EKGs im Vergleich zu den einzelnen 24- oder 48-Stunden-Intervallen (modifiziert nach Stahrenberg et al. (2010a)).

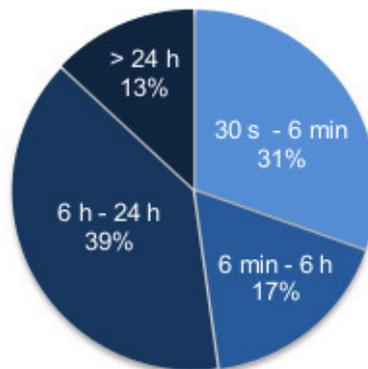
Die Anzahl der notwendigen Screenvorgänge (*number needed to screen*) des prolongierten Langzeit-EKGs gegenüber den 24- oder 48-stündigen Langzeit-EKG-Intervallen lag bei 13 bzw. 16 Patienten.

Die Detektionsraten der einzelnen Aufzeichnungstage zeigten dabei keine signifikanten Unterschiede. An den Tagen 1 sowie 4-7 lag die Rate relativ konstant bei ca. 4 %, an den Tagen 2 und 3 geringfügig höher, bei ca. 6 % (siehe **Abbildung 6**).



**Abbildung 6:** Vorhofflimmer-Detektionsrate der einzelnen Tage und kumulative Detektionsrate (modifiziert nach Stahrenberg et al. (2010b), „Figure 2“). Das Säulendiagramm stellt die Detektionsrate paroxysmalen Vorhofflimmerns im Langzeit-EKG an jedem einzelnen der sieben aufgezeichneten Tage dar. Der Graph zeigt die kumulative Detektionsrate des erstmalig aufgetretenen paroxysmalen Vorhofflimmerns (ein Anstieg des Graphen erfolgt bei Vorliegen einer Vorhofflimmer-Episode demnach nur, wenn an den vorherigen Tagen noch keine Episoden aufgetreten waren).

Bei 24 der 29 Patienten mit Episoden eines paroxysmalen Vorhofflimmerns konnte die längste Episode der Arrhythmie genau quantifiziert werden. Die meisten der Patienten zeigten eine intermittierende Vorhofflimmer-Dauer von 5,5 - 24 Stunden, während fast ein Drittel der nachgewiesenen Episoden nur kurz (d. h. weniger als 5 Minuten) anhielten, siehe **Abbildung 7**. Kurze supraventrikuläre Tachykardien von > 10 Schlägen wurden bei 43,8 % der Patienten gefunden.



**Abbildung 7:** Tortendiagramm zur Darstellung der prozentualen Verteilung der jeweils längsten Vorhofflimmer-Episoden (modifiziert nach Weber-Krüger et al. (2013), „Figure 2“). Die Einteilung dieser Gruppen nach Dauer des Vorhofflimmerns wurde anhand verschiedener retrospektiver Analysen von Herzschrittmacher- bzw. Cardioverter/Defibrillator-Daten zur Ermittlung der Relevanz unterschiedlich langer VHF-Episoden getroffen: > 24h entsprechend Daten der „Italian AT-500 Registry“ (Capucci et al. 2005), 6h (5,5h) entsprechend Daten aus der „TRENDS-Studie“ (Glotzer et al. 2009) und 6 Minuten entsprechend der Ergebnisse aus der „ASSERT-Studie“ (Healey et al. 2012). Der cut-off von 30 Sekunden entspricht der minimalen Dauer einer Vorhofflimmer-Episode laut geltenden Vorhofflimmer-Leitlinien (Camm et al. 2010).

15 der 28 Patienten mit neu detektiertem Vorhofflimmern im Langzeit-EKG (6,7 % der Patienten mit durchgeführtem Langzeit-EKG und 5,5 % aller Patienten mit zerebraler Ischämie) waren nach dem gegebenen klinischen Procedere (inklusive des an die Kollegen weitergeleiteten 24-Stunden-EKG-Berichtes) ohne eine orale Antikoagulation entlassen worden. Keiner dieser Patienten hatte strenge Kontraindikationen gegen eine entsprechende Therapie.

Von den 5 Patienten mit bekanntem paroxysmalen Vorhofflimmern und Sinusrhythmus bei Aufnahme konnte ein 7-Tage-EKG nicht ausgewertet werden, nur einer der verbleibenden 4 Patienten wies während des Monitorings Vorhofflimmern auf, während alle Patienten SV-Salven von > 10 Schlägen zeigten.

### 3.4 Klinische Charakteristika des untersuchten Kollektivs

Verschiedene klinische Charakteristika des Patientenkollektivs sind in **Tabelle 1** aufgeführt.

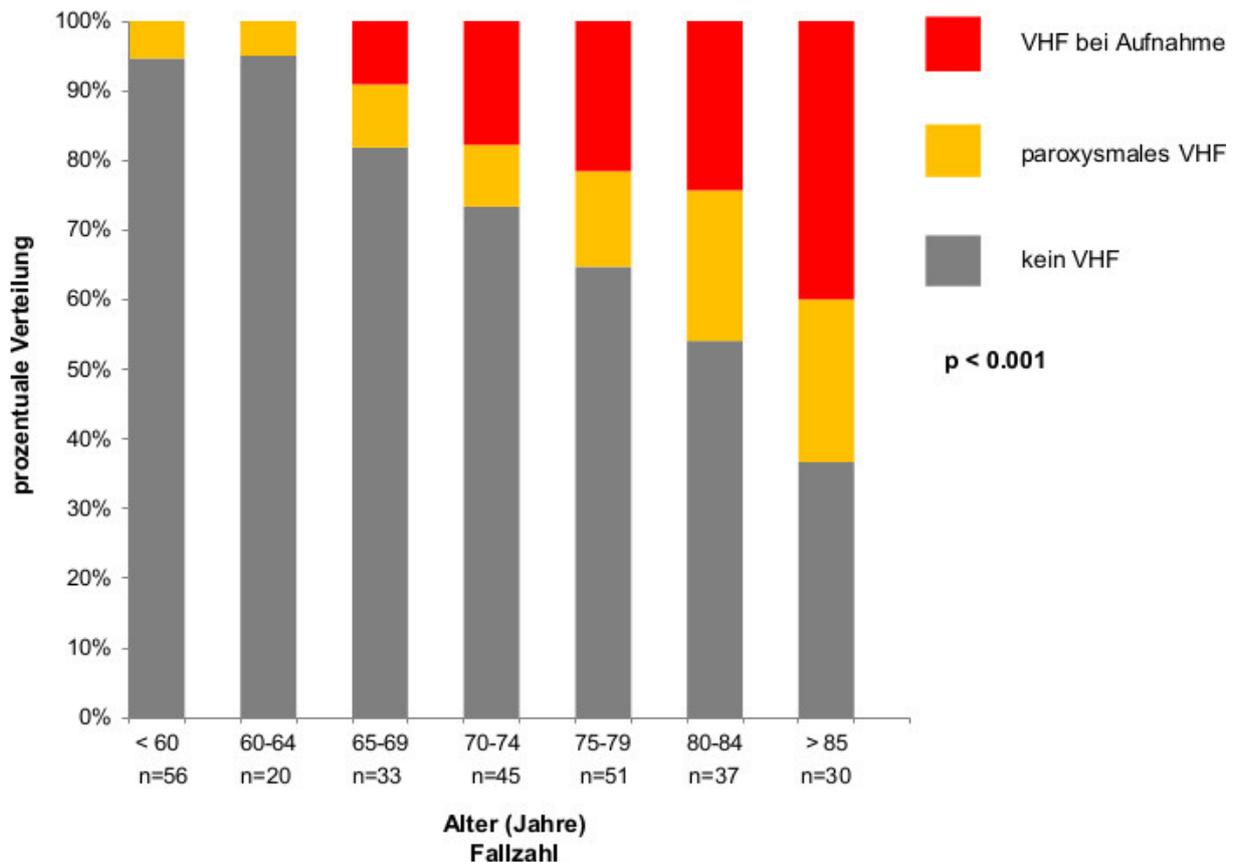
	<b>Gruppe A:</b> kein VHF (n = 196)	<b>Gruppe B:</b> paroxysmales VHF (n = 33)	<b>Gruppe C:</b> VHF bei Auf- nahme (n=43)	p-Wert <b>Gruppe A</b> <b>vs.</b> <b>Gruppe B</b>	p-Wert <b>Gruppe B</b> <b>vs.</b> <b>Gruppe C</b>	
Alter	67 ± 13	76 ± 11	79 ± 6	<b>0.001*</b>	0.401	
weibliches Geschlecht	82 (41.8 %)	14 (42.4 %)	25 (58.1 %)	1.000	0.247	
BMI	27.6 ± 5.9	27.6 ± 5.8	28.1 ± 5.3	0.998	0.932	
NIHSS	2 (1;4)	5 (4;9)	4 (3;8)	<b>&lt;0.001*</b>	0.611	
modified Rankin Scale	2 (1;3)	3 (2;4)	3 (2;4)	<b>0.021*</b>	0.502	
Schlaganfall- Schwere <sup>†</sup>	TIA	69 (35.2 %)	3 (9.1 %)	13 (30.2 %)		
	Minor Stroke	54 (27.6 %)	8 (24.2 %)	7 (16.3 %)	0.002	0.112
	Major Stroke	73 (37.2 %)	22 (66.7 %)	23 (53.5 %)		
TOAST- Klassifikation	Makroangiopathie	39 (19.9 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)		
	Kardioembolie	28 (14.3 %)	15 (45.5 %)	36 (83.7 %)		
	Mikroangiopathie	27 (13.8 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	<b>&lt;0.001*</b>	<b>0.001*</b>
	andere Ätiologie	5 (2.6 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)		
unklare Ätiologie	97 (49.5 %)	18 (54.5 %)	7 (16.3 %)			
Herzfrequenz [Schläge/min.]	72 ± 13	71 ± 16	80 ± 19	0.894	<b>0.013*</b>	
systolischer Blutdruck [mmHg]	144 ± 25	153 ± 25	142 ± 25	0.129	0.161	
diastolischer Blutdruck [mmHg]	79 ± 13	79 ± 13	84 ± 16	1.000	0.292	
Kreatinin [mg/dl]	1.0 ± 0.5	1.0 ± 0.5	1.3 ± 0.7	0.921	<b>0.004*</b>	
Hämoglobin [mg/dl]	13.9 ± 1.7	13.6 ± 2.0	12.9 ± 1.8	0.581	0.172	
linksatrialer Durchmesser [mm]	41 ± 7	44 ± 6	51 ± 8	<b>0.031*</b>	<b>0.001*</b>	
linksventrikuläre Ejektionsfraktion [ % ]	62 ± 12	60 ± 10	58 ± 12	0.587	0.824	
Schlaganfall in der Anamnese	32 (16.3 %)	5 (15.2 %)	5 (11.6 %)	1.000	0.739	
TIA in der Anamnese	20 (10.2 %)	2 (6.1 %)	4 (9.3 %)	0.749	0.692	
Herzinsuffizienz	10 (5.1 %)	2 (6.1 %)	7 (16.3 %)	0.685	0.284	
arterielle Hypertonie	139 (70.9 %)	28 (84.8 %)	34 (79.1 %)	0.137	0.566	
Diabetes mellitus	44 (22.4 %)	7 (21.2 %)	16 (37.2 %)	1.000	0.207	
aktueller Raucherstatus	51 (26.0 %)	4 (12.1 %)	2 (4.7 %)			
Hyperlipidämie	63 (32.1 %)	17 (51.5 %)	13 (30.2 %)	<b>0.047*</b>	0.097	
koronare Herzerkrankung	22 (11.2 %)	12 (36.4 %)	9 (20.9 %)	<b>0.001*</b>	0.196	
periphere arterielle Verschlusskrankheit	5 (2.6 %)	2 (6.1 %)	1 (2.3 %)	0.266	0.576	

**Tabelle 1:** Klinische Charakteristika (modifiziert nach Wachter et al. (2013b), „Table1“). Die ersten 3 Spalten zeigen die Anzahl (prozentuale Häufigkeit) bzw. den Median (mit Konfidenzintervall) verschiedener klinischer Charakteristika bei Patienten ohne Nachweis von Vorhofflimmern (inklusive derer, deren Langzeit-EKGs nicht auszuwerten war, **Gruppe A**), mit paroxysmalem Vorhofflimmern (vorbekanntes paroxysmales Vorhofflimmern oder Nachweis im prolongierten Langzeit-EKG, **Gruppe B**) und Patienten mit Vorhofflimmern bei Aufnahme (**Gruppe C**). Ein p-Wert < 0,05 (\*) wurde als signifikant angesehen.

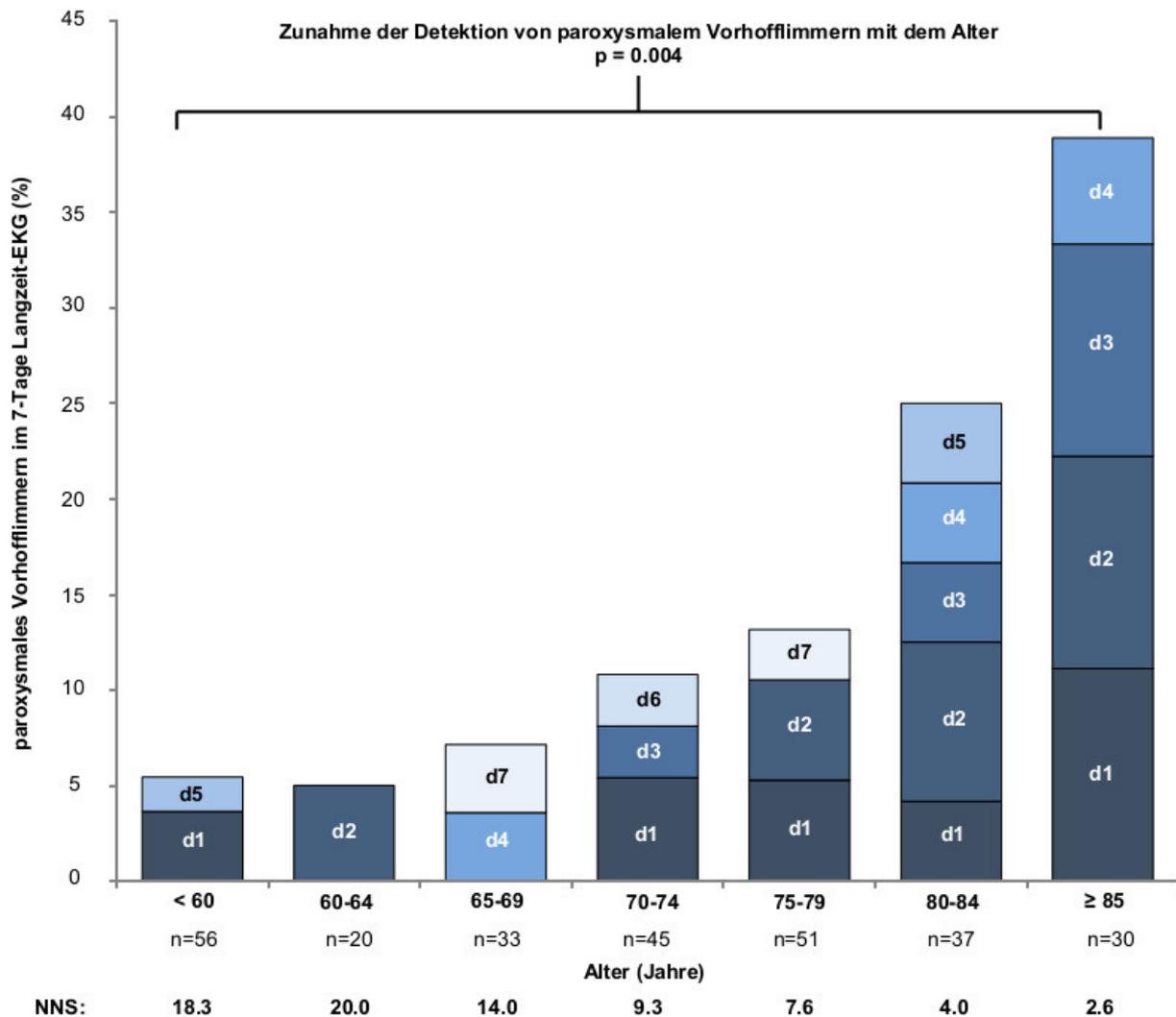
†: Definition der Schlaganfall-Schwere siehe Abschnitt 2.2.

### 3.4.1 Alter

Das Alter von Patienten mit zerebraler Ischämie und nachgewiesenem Vorhofflimmern (Gruppen B und C in Tabelle 1) war im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern signifikant höher. Dahingegen wurden diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (Gruppe B) und solchen mit nachgewiesener Arrhythmie bei Aufnahme (und mutmaßlich eher länger anhaltenden Episoden, Gruppe C) gefunden. In nach Alter aufgeteilten Subgruppen konnte ein deutlicher Anstieg der Vorhofflimmer-Rate (sowohl Vorhofflimmern bei Aufnahme als auch paroxysmales Vorhofflimmern) mit steigendem Alter nachgewiesen werden (siehe **Abbildung 8**). Alle Vorhofflimmer-Episoden bei Patienten unter 65 Jahren wurden im Langzeit-EKG nachgewiesen, entsprechend fand sich kein Patient in dieser Subgruppe mit bekanntem paroxysmalem Vorhofflimmern oder Vorhofflimmern bei Aufnahme. Die *number needed to screen* nahm mit ansteigendem Alter deutlich ab (siehe **Abbildung 9**).



**Abbildung 8:** Anteil von Patienten mit Vorhofflimmern nach Altersgruppen (modifiziert nach Wachter et al. (2013b), „Figure 1“). Prozentualer Anteil der Patienten in der jeweiligen Altersgruppe ohne Vorhofflimmern (grau), mit paroxysmalem Vorhofflimmern (durch das prolongierte Langzeit-EKG-Monitoring aufgedeckt) (gelb) und mit Vorhofflimmern bei Aufnahme (rot).



**Abbildung 9:** Prozentualer Anteil des durch das prolongierte Langzeit-EKG detektierten paroxysmalen Vorhofflimmerns in den jeweiligen Altersgruppen (in 5 Jahres-Clustern) (modifiziert nach Wachter et al. (2013b), „Figure 2“). Die weitere Untergliederung der einzelnen Säulen zeigt den Tag, an dem das Vorhofflimmern bei den jeweiligen Patienten erstmals nachgewiesen werden konnte. Zusätzlich ist für jede einzelne Altersgruppe die number needed to screen (NNS) angegeben.

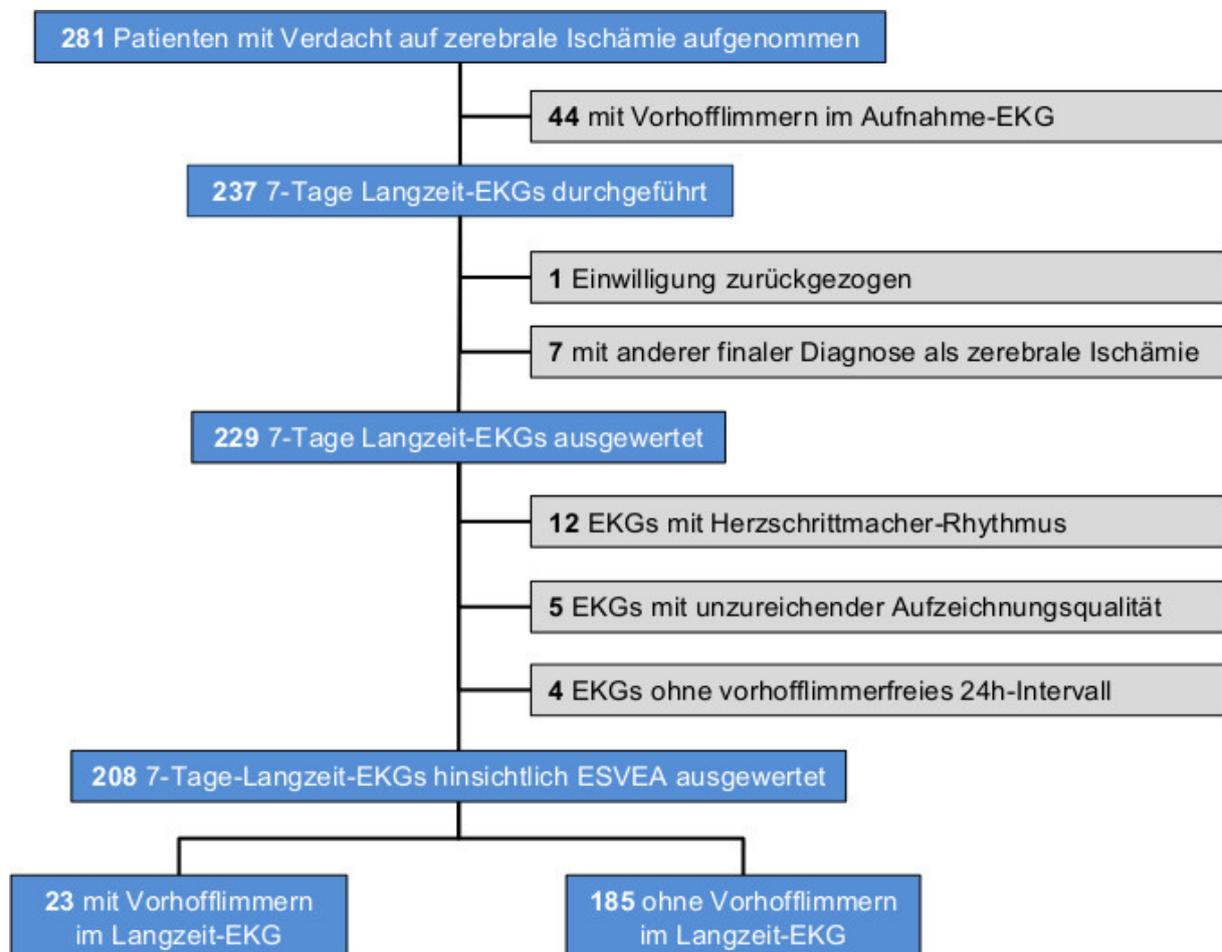
### 3.4.2 Weitere klinische Charakteristika

Beide Gruppen mit Vorhofflimmern zeigten signifikant schwerere Zerebralischämien im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern. Wiederum zeigten sich diesbezüglich keine auffälligen Unterschiede zwischen Patienten mit der paroxysmalen und der anhaltenden Form des Vorhofflimmerns. Die Schwere des Ereignisses lässt sich hier zum einen an den signifikant höheren Werten in den erhobenen neurologischen Skalen NIHSS und mRS, zum anderen an dem signifikant höheren Anteil an Patienten mit > 24h anhaltenden Symptomen (entsprechend höherer Anteil von manifesten Schlaganfällen im Vergleich zu TIAs) ablesen. Zudem litten Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern im Vergleich zu solchen ohne Vorhofflimmern signifikant häufiger unter einer koronaren Herzerkrankung (KHK). Patienten ohne Vorhofflimmern waren im Vergleich zu Patienten mit Vorhofflimmern auffällig häufiger aktive Raucher.

### 3.5 Exzessive supraventrikuläre ektope Aktivität (ESVEA) zur Prädiktion des Vorliegens eines paroxysmalen Vorhofflimmerns nach stattgehabter zerebraler Ischämie

#### 3.5.1 Patientenkollektiv der ESVEA-Auswertung

Bei 208 der 229 ausgewerteten Langzeit-EKGs konnte eine genaue Quantifizierung der SVES und der längsten SV-Salve erfolgen. 12 Patienten mit Schrittmacher-Rhythmus, 5 mit unzureichender Qualität und 4 ohne ein von Vorhofflimmern freies 24-Stunden-Intervall wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen (siehe **Abbildung 10**). Bei 169 dieser Patienten lagen verwertbare echokardiographische Daten zum vorab evaluierten LAVI/a'-Index (Stahrenberg et al. 2011) vor.

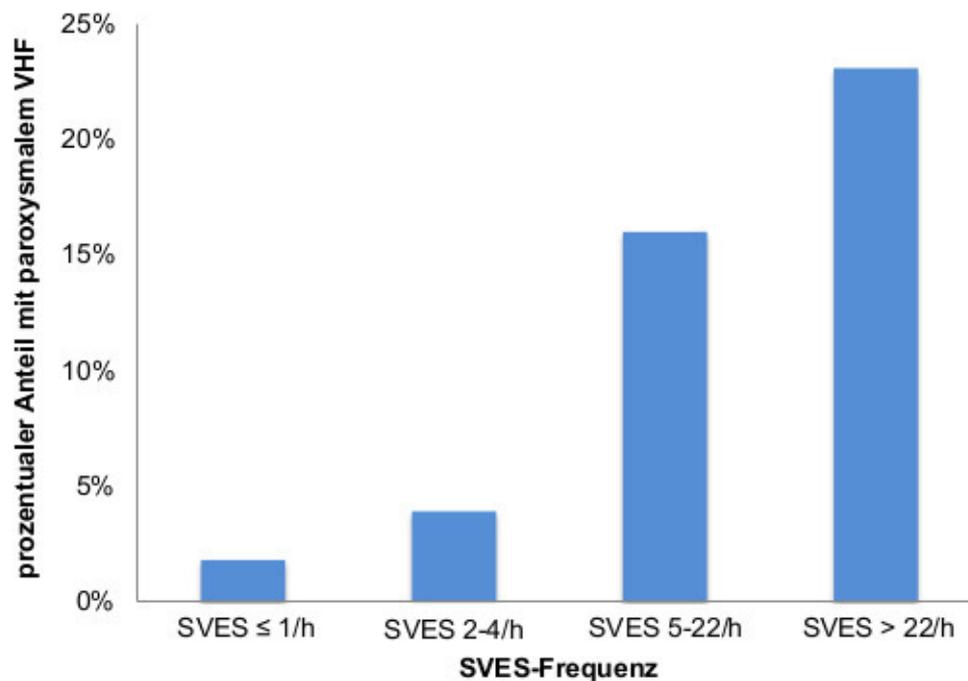


**Abbildung 10:** Flow-Diagramm der ESVEA-Analysen (modifiziert nach Weber-Krüger et al. (2013), „Figure 1“). 281 Patienten wurden insgesamt in die „Find-AF-Studie“ eingeschlossen, 237 ohne Vorhofflimmern bei Aufnahme erhielten ein 7-Tage Langzeit-EKG, 229 davon wurden ausgewertet. In 208 Fällen konnten ESVEA-Daten erhoben werden, 23 davon zeigten im Verlauf der Aufzeichnung paroxysmales Vorhofflimmern.

23 der 208 einbezogenen Patienten wiesen ein paroxysmales Vorhofflimmern auf (11,1 %, Konfidenzintervall = KI 6,7 % - 15,3 %). Der Median der SVES lag bei 4/h (IQR 1; 22), der Median der längsten SV-Salve lag bei 5 (IQR 0; 9). ESVEA wurde entsprechend als > 4 SVES/h oder SV-Salven > 5 Schläge definiert.

### 3.5.2 Assoziation von ESVEA mit paroxysmalem Vorhofflimmern

Insgesamt zeigte sich eine hohe Assoziation von ESVEA im 24-Stunden-Intervall (ohne Vorhofflimmern) und dem Nachweis von Vorhofflimmern im verbleibenden EKG-Material. Patienten mit einer SVES-Frequenz > 4/h zeigten 19,6 % (KI 11,5 % - 27,7 %) paroxysmales Vorhofflimmern gegenüber 2,8 % (KI 0,0 % - 6,2 %) bei Patienten mit einer niedrigeren SVES-Frequenz ( $p < 0,001$  im „ $\chi^2$ -Test“), siehe auch **Abbildung 11**. Die Detektionsrate bei Patienten mit SV-Salven > bzw.  $\leq$  5 Schlägen betrug 17,0 % (KI 10,4 % - 25,2 %) gegenüber 4,9 % (KI 1,1 % - 9,9 %,  $p = 0,003$ ).



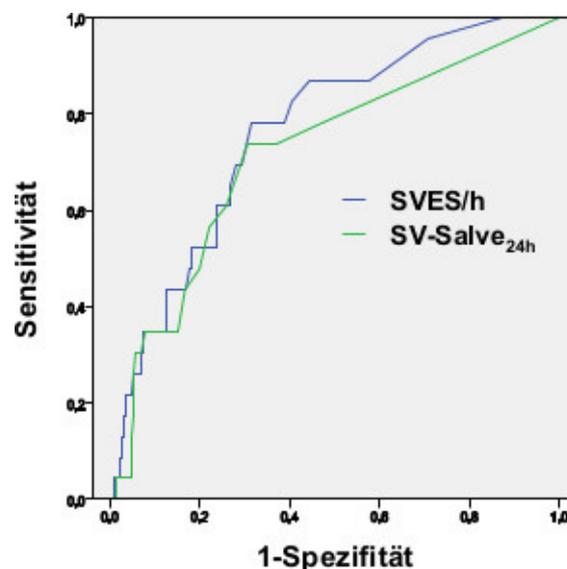
**Abbildung 11:** Paroxysmales Vorhofflimmern nach SVES-Frequenz im von Vorhofflimmern freien 24-Stunden-Intervall (modifiziert nach Weber-Krüger et al. (2013), „Figure 3“). Das Säulendiagramm zeigt den prozentualen Anteil der mittels prolongiertem Langzeit-EKG-Monitoring detektierten Fälle von paroxysmalem Vorhofflimmern nach der Frequenz der im von Vorhofflimmern freien 24-Stunden-Intervall aufgetretenen supraventrikulären Extrasystolen, eingeteilt in Quartile.

Ein in einem ähnlichen Kontext von Wallmann et al. (2007) publizierter *cut-off* von ca. > 3 SVES/h lag in einem vergleichbaren Bereich und zeigte in unserer Kohorte ebenfalls eine gute Assoziation mit paroxysmalem Vorhofflimmern von 16,8 % (KI 9,9 % - 23,8 %) gegenüber 3,4 % (KI 0,0 % - 7,6 %). Die in einem initial gesunden Patientenkollektiv von Binici et al. (2010) definierten *cut-off*-Werte von > bzw.  $\leq$  30 SVES/h (24,4 %, KI 11,1 % - 38,5 % gegenüber 7,4 %, KI 3,6 % - 11,7 %;  $p = 0,001$ ) und SV-Salven > bzw.  $\leq$  20 Schlägen (37,5 %,

KI 13,3 % - 64,3 % gegenüber 8,9 %, KI 5,3 % - 12,9 %;  $p < 0,001$ ) zeigten in unserer Kohorte dahingegen etwas abweichende Ergebnisse.

Andersherum betrachtet, konnte bei Patienten mit nachgewiesenem paroxysmalem Vorhofflimmern am von Vorhofflimmern freien Tag eine höhere Rate ektooper supraventrikulärer Ereignisse nachgewiesen werden. Die Frequenz der SVES lag im Median mit 29/h (IQR 9; 143) gegenüber 4/h (IQR 1; 14) ebenso deutlich über den Werten bei Patienten ohne Vorhofflimmern, wie die längste SV-Salve mit im Median 10 (IQR 5; 21) gegenüber 0 (IQR 0; 8) Schlägen (jeweils  $p < 0,001$ ).

In der Receiver-Operator-Charakteristik (ROC) konnten beide Parameter zwischen Patienten mit und solchen ohne Vorhofflimmern diskriminieren, die Fläche unter der Kurve lag bei 0,763 (KI 0,667 - 0,858) für hochfrequente SVES und bei 0,716 (0,600 - 0,832) für längere SV-Salven, siehe **Abbildung 12**.



**Abbildung 12:** Receiver-Operator-Charakteristik der ESVEA-Parameter (modifiziert nach Weber-Krüger et al. (2013)). Sowohl hochfrequente SVES als auch längere SV-Salven können zwischen Patienten mit und solchen ohne Vorhofflimmern im 7-Tage-Langzeit-EKGs diskriminieren.

Am optimalen *cut-off* (maximaler Youden-Index) zeigten die ESVEA-Parameter eine Sensitivität, Spezifität, negativ- und positiv-prädiktive Wertigkeit von 78,3 %, 68,6 %, 96 % und 24 % (8 SVES/h) bzw. 73,9 %, 69,2 %, 96 % und 23 % (SV-Salve von 6 Schlägen). Die evaluierten *cut-off*-Werte aus der Arbeit von Binici et al. (2010) führten zwar zu einer moderat verbesserten Spezifität, wohingegen die Sensitivität jedoch deutlich reduziert war: 47,8 %, 81,6 %, 24,4 % und 92,6 % für  $> 30$  SVES/h und 26,1 %, 94,6 %, 37,5 % und 91,1 % für SV-Salven  $> 20$  Schläge.

Um die prädiktive Wertigkeit der ESVEA-Parameter (in streng prospektivem Sinne) zu ermitteln, wurden in einer sekundären Analyse jene Patienten ausgeschlossen, bei denen bereits in einem EKG-Intervall vor Bestimmung der ESVEA-Parameter paroxysmales Vorhofflimmern aufgetreten war. Der Median der SVES/h blieb bei 4, die Rate an nachgewiesenem

Vorhofflimmern war in der Gruppe über dem Median weiterhin signifikant erhöht: 11,8 % (KI 5,4 % - 18,7 %) gegenüber 1,9 % (KI 0,0 % - 4,8 %,  $p=0,005$ ). Der Median der SV-Salven wurde durch die reduzierte Zahl an Vorhofflimmer-Fällen auf 0 reduziert, sodass die Folge-Analysen nicht durchgeführt werden konnten. Auch in der verkleinerten Vorhofflimmer-Gruppe waren die ESVEA-Parameter signifikant höher: Der Median der SVES-Frequenz lag bei 11/h (IQR 5/106) gegenüber 4/h (IQR 1/15), die längste SV-Salve betrug im Median 12 (IQR 5/12) gegenüber 0 (IQR 0/8) Schläge. In der ROC-Analyse betrug die Fläche unter der Kurve nun 0,686 (KI 0,540 - 0,832) für hochfrequente SVES und 0,733 (KI 0,575 - 0,891) für SV-Salven über dem Median.

In einem multivariaten Modell mit den Ko-Variablen Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, systolischer Blutdruck und vorbekannte Herzinsuffizienz waren  $\log(\text{SVES/h})$  ( $p=0,002$ ) und  $\log(\text{längste SV-Salve})$  ( $p=0,007$ ) unabhängig von anderen Faktoren mit dem Vorliegen eines paroxysmalen Vorhofflimmern assoziiert (Anhang 4, Tabelle 1A). Dies galt ebenfalls für ein auf *Baseline*-Unterschieden basierendes Modell wie auch für die Kombination beider Modelle (Anhang 4, Tabellen 1B und 2). Die *odds ratio* für das Vorliegen von paroxysmalen Vorhofflimmern lag bei Patienten mit einer SVES-Frequenz  $> 4/h$  bei 5,7 ( $p=0,011$ ), bei denen mit SV-Salven  $> 5$  Schlägen bei 3,1 ( $p=0,054$ ) (Anhang 4, Tabelle 3). Eine unabhängige prädiktive Wertigkeit beider Parameter blieb auch dann bestehen, wenn LAVI/a', der stärkste echokardiographische Prädiktor für das Vorliegen eines paroxysmalen Vorhofflimmerns in unserer Kohorte, in die Analyse eingepflegt wurde (Anhang 4, Tabelle 4A). Die korrigierten *odds ratios* lagen nun bei 4,4 für die erhöhte SVES-Frequenz und bei 3,1 für die längeren SV-Salven (Anhang 4, Tabelle 4B).

Mit der Kombination des stärkeren elektrokardiographischen Prädiktors, SVES/h, mit dem besten echokardiographischen Marker, LAVI/a', konnte eine besonders gute negativ prädiktive Wertigkeit erzielt werden: Bei keinem Patienten mit einer SVES-Frequenz  $\leq 4/h$  im 24-Stunden-Langzeit-EKG und einem LAVI/a'-Index von  $< 2,3$  in der Echokardiographie konnte ein paroxysmales Vorhofflimmern nachgewiesen werden. Gleichzeitig trat die Arrhythmie bei Patienten mit sowohl erhöhter SVES-Frequenz als auch pathologischem LAVI/a'-Index deutlich häufiger auf (14/47 Patienten = 29,8 %, KI 18,7 % - 44 %).

## **4 Diskussion**

### **4.1 Wertigkeit eines prolongierten und frühzeitigen Langzeit-EKG-Monitorings bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie**

#### **4.1.1 Einordnung der Studienergebnisse**

Nach unserem Kenntnisstand stellt das im Rahmen der „Find-AF-Studie“ durchgeführte 7-Tage-Langzeit-EKG die längste bislang publizierte kontinuierliche EKG-Aufzeichnung bei Patienten mit zerebraler Ischämie dar. Längere Monitoring-Intervalle wurden lediglich mittels extern applizierter bzw. implantierter Loop-Rekorder (die nur auffällige Episoden anstelle eines kontinuierlichen EKGs aufzeichnen) erzielt. Dabei wird in den aktuellen deutschen Leitlinien zur kardialen Diagnostik nach Schlaganfall (Laufs et al. 2010) keine allgemeine Empfehlung für ein prolongiertes Herzrhythmus-Monitoring und entsprechend auch keine hinsichtlich der optimalen Dauer oder einem bevorzugten Verfahren der Herzrhythmus-Überwachung ausgesprochen. Über den Einfluss des Zeitintervalls zwischen stattgehabtem Ereignis und Beginn der EKG-Aufzeichnung auf die Detektionsrate wurden vor Publikation der „Find-AF-Studie“ nur wenige Ergebnisse veröffentlicht. Zudem war das Monitoring in den meisten Fällen erst Wochen bis Monate nach stattgehabtem Ereignis durchgeführt worden, wohingegen in der „Find-AF-Studie“ erstmals ein sehr frühzeitiger Beginn, innerhalb von wenigen Stunden nach dem Index-Ereignis, untersucht wurde.

Im Rahmen der „Find-AF-Studie“ wurde gezeigt, dass mit Prolongation des Langzeit-EKGs von 24 bzw. 48 Stunden auf sieben Tage eine signifikant höhere Detektionsrate eines neuen paroxysmalen Vorhofflimmerns von 4,6 % bzw. 6,4 % auf 12,5 % erreicht werden kann (Stahrenberg et al. 2010b). Andere Studien zur Evaluation unterschiedlich langer Langzeit-EKG-Aufzeichnungen erbrachten vergleichbare Tendenzen (Alhadramy et al. 2010; Koudstaal et al. 1986; Rem et al. 1985; Schaer et al. 2004; Schuchert et al. 1999; Shafqat et al. 2004) von ca. 1-3 % nach 24h und 6-9 % nach 72h. Im Vergleich aller Ergebnisse zur Detektion von Vorhofflimmern nach zerebraler Ischämie zeigt sich unabhängig von dem eingesetzten Monitoring-Verfahren ein Anstieg der Detektionsrate mit Prolongation des Monitoring-Intervalls (Kamel und Smith 2011; Liao et al. 2007; Seet et al. 2011), wenngleich ein direkter Vergleich einzelner Raten durch die teilweise erheblichen methodischen Unterschiede erschwert wird. Diese betreffen neben dem eingesetzten EKG-Verfahren auch die Vor-Selektion des Patienten-Kollektivs und die Definition von Vorhofflimmern und werden im Abschnitt zur methodischen Einordnung der Studie (4.1.2) diskutiert.

Betrachtet man die Detektionsraten der einzelnen Tage, so bleibt diese im Verlauf der 7 Tage weitestgehend konstant. Die Raten am 2./3. Tag waren im Vergleich zu den restlichen Werten zwar dezent erhöht, wobei jedoch auch die Patientenzahl entsprechend der relativ

hohen Abbrecherrate mit jedem Tag stetig abfiel. Bei allen Bemühungen um einen möglichst frühzeitigen Beginn wurde das Monitoring in unserer Studie trotzdem im Median erst 5,5 Stunden nach Ankunft in der Notaufnahme begonnen. Möglicherweise hätte ein noch früherer Beginn der Diagnostik zu einer noch höheren Detektionsrate am ersten Aufzeichnungstag führen können. Die These, dass sich aufgrund temporärer Häufungen (Cluster) des Vorhofflimmerns durch ein besonders frühzeitiges Monitoring eine höhere Detektionsrate ermitteln ließe, konnte anhand der Daten aus der „Find-AF-Studie“ letztlich nicht bestätigt werden, dies sollte allerdings in einer größeren Kohorte validiert werden.

Das prolongierte Langzeit-EKG führte bei 6,7 % der Patienten zu einer Änderung der sekundärprophylaktischen Therapie, somit mussten 15 Patienten untersucht werden, um bei einem eine Therapieänderung zu erwirken.

#### **4.1.2 Methodische Einordnung der „Find-AF-Studie“**

Während eine Vielzahl der berichteten Detektionsraten von Vorhofflimmern nach zerebraler Ischämie retrospektiv ermittelt wurde, handelt es sich bei der „Find-AF-Studie“ um ein prospektives Studiendesign. Bei dieser monozentrischen Observationsstudie kann somit ein einheitliches Procedere der Datengewinnung vorausgesetzt werden.

Heute stehen neben dem Langzeit-EKG auch Verfahren wie intensive Evaluation des Stroke-Unit-Monitorings, externe, intermittierend applizierte Event-Rekorder und kontinuierlich getragene, getriggert-aufzeichnende externe und implantierte Loop-Rekorder zur Verfügung, die jeweils spezifische Vor- und Nachteile mit sich bringen (Kamel und Smith 2011; Laufs et al. 2010; Mittal et al. 2011; Seet et al. 2011). Das Langzeit-EKG ist aufgrund der kontinuierlichen Aufzeichnung in der Auswertung relativ aufwändig. Letzteres erschwert ebenso wie technische Limitationen (z. B. hoher Stromverbrauch der kontinuierlichen Aufzeichnung) die Möglichkeit längerer Monitoring-Intervalle. Die über längere Zeiträume aufgeklebten Elektroden machen die Methode anfällig für Störartefakte und das Tragen für viele Patienten mit zunehmender Zeitdauer unangenehm. Im Vergleich zu temporär applizierten Geräten ermöglicht das kontinuierliche Monitoring jedoch auch die Erfassung kurzer Vorhofflimmer-Episoden. Im Gegensatz zu Loop-Rekordern, die Episoden vor allem basierend auf automatischen Detektions-Algorithmen aufzeichnen, erfolgt beim Langzeit-EKG eine manuelle Sichtung größerer EKG-Abschnitte, wodurch eine höhere effektive Monitoring-Zeit, d. h. eine höhere Sensitivität/Zeitintervall erreicht werden kann (Roten et al. 2012). Zudem ermöglicht nur die kontinuierliche Aufzeichnung eine genaue Quantifizierung der Dauer und Häufigkeit der VHF-Episoden. Durch Aufzeichnung zweier EKG-Kanäle (5-poliges Kabel) kann der Ausfall der Aufzeichnung durch Ablösung einzelner Elektroden minimiert werden und es steigt die Wahrscheinlichkeit der Erfassung einer eindeutigen P-Welle, was für eine valide Diagnose von Vorhofflimmern von entscheidender Bedeutung sein kann, um eine eindeutige Abgren-

zung von anderen Differentialdiagnosen (unregelmäßige supraventrikuläre Salven < 30s, hochfrequente SVES) zu ermöglichen. Im Vergleich zu implantierten Geräten sind die mit dem Langzeit-EKG verbundenen Kosten wie auch die Risiken für den Patienten deutlich geringer, sodass das Verfahren in einem größeren Kollektiv angewandt werden kann. Die methodischen Unterschiede der einzelnen Verfahren machen es insgesamt schwer, beschriebene Detektionsraten direkt miteinander zu vergleichen.

Die Vergleichbarkeit wird zusätzlich dadurch beeinträchtigt, dass das Vorhofflimmern in den einzelnen Studien uneinheitlich definiert wurde. Laut aktueller Leitlinie werden in Rhythmusaufzeichnungen nur typische Episoden einer Dauer  $\geq 30$  Sekunden als Vorhofflimmern gewertet. Wenngleich es sich bei diesem *cut-off* um eine willkürliche Größe handelt, so hat die Definition doch einen großen Einfluss auf die beschriebenen Detektionsraten. So wiesen etwa in der „Find-AF-Studie“ 12,5 % der Patienten Vorhofflimmern  $\geq 30$  Sekunden auf, dagegen konnten in 43,8 % der Fälle supraventrikuläre Salven > 10 Schläge detektiert werden. Auch das untersuchte Patientenkollektiv unterscheidet sich in den einzelnen Studien: Bei einigen wurden alle Patienten mit zerebraler Ischämie, bei anderen wiederum nur solche mit manifestem Schlaganfall oder nur solche mit TIA eingeschlossen. Andere wiederum fokussierten sich auf Patienten mit kryptogenen Schlaganfällen, d. h. solchen mit unklarer Ätiologie, wenngleich aktuell kein Nachweis besteht, dass diese Patienten besonders von intensiverer Diagnostik profitieren. Dies gilt insbesondere, da Patienten mit Nachweis atherosklerotischer Veränderungen der Gefäße aufgrund der großen Überschneidungen der Risikofaktoren für Atherosklerose und Vorhofflimmern ein besonders hohes Risiko haben dürften, zusätzlich ein verborgenes Vorhofflimmern aufzuweisen. Letztlich basiert die ätiologische Einteilung der Schlaganfälle auf verschiedenen klinischen Score-Systemen, allen voran die sogenannte TOAST-Klassifikation (Adams et al. 1993), die allenfalls eine mäßige Rate an Übereinstimmungen zwischen verschiedenen Beurteilern aufweisen (Chen et al. 2012).

#### **4.1.3 Unbeantwortete Fragestellungen und Ausblick hinsichtlich prolongiertem Herzrhythmus-Monitoring nach zerebraler Ischämie**

Das thromboembolische Potential des paroxysmalen Vorhofflimmerns (im Vergleich zu anhaltenden Formen) wird zunehmend in der klinischen Praxis anerkannt, indem diese Patienten häufiger mittels oraler Antikoagulation therapiert werden. Trotzdem war der Anteil inadäquat therapierter Patienten innerhalb dieses Kollektivs zuletzt noch vergleichsweise hoch (Björck et al. 2013). Nach aktuellem Erkenntnisstand (Seet et al. 2011; Ziegler et al. 2006) reicht die in aktuellen Leitlinien zur kardialen Diagnostik nach zerebraler Ischämie (Laufs et al. 2010) geforderte Herzrhythmus-Überwachung von 24 Stunden nicht aus, um paroxysmales Vorhofflimmern zuverlässig zu diagnostizieren. Da bislang jedoch große randomisiert-kontrollierte Studien ausstehen, fehlen insbesondere Handlungsanweisungen für eine sys-

tematische intensivierete Rhythmusdiagnostik, auch weil das für jeweilige Subpopulationen zu bevorzugende Detektionsverfahren bzw. die optimale Dauer des Monitorings ebenso wenig etabliert worden sind, wie eine valide Risikostratifikation für das Vorliegen eines paroxysmalen Vorhofflimmerns. Die Bestimmung des individuellen Vorhofflimmer-Risikos wäre ein entscheidender Fortschritt, um das aufwändige Monitoring gezielt einsetzen zu können.

Technische Neuerungen könnten dabei helfen, die unter anderem in der „Find-AF-Studie“ offenbarten Compliance-Schwierigkeiten - nur 69 % der Patienten absolvierten > 5 Tage des prolongierten Monitorings - deutlich zu reduzieren und somit die Anwendbarkeit der Methode zu erhöhen. Neuste Entwicklungen verzichten bereits auf separate Elektroden, sondern werden als kleines, solitäres, wasserdichtes Patch auf die Brustwand aufgeklebt (Zio Patch, iRhythm Technologies, San Francisco, California).

Die Ergebnisse der „Find-AF-Studie“ zeigen, dass mit Verlängerung des Langzeit-EKGs von 24 bzw. 48 Stunden auf 7 Tage eine signifikant höhere Vorhofflimmer-Detektionsrate erzielt werden kann. Die Ergebnisse von Studien mit implantierbaren Loop-Rekordern (insbesondere der CRYSTAL-AF-Studie, Sinha et al. 2010) werden weiteren Aufschluss über die optimale Dauer des Monitorings geben. Implantierte Rekorder werden jedoch wahrscheinlich aufgrund des invasiven Charakters und der damit einhergehenden Kosten auch weiterhin nur in einem selektierten Kollektiv angewandt werden können, zudem birgt die Aufzeichnung nur eines EKG-Kanals möglicherweise ein höheres Potential der Erfassung falsch-positiver, die automatisch-getriggerte Aufzeichnung das Potential falsch-negativer Befunde.

Neben den beschriebenen methodischen Fragestellungen verbleibt zusätzlich großer Forschungsbedarf hinsichtlich der pathophysiologischen Zusammenhänge der Thromboembolie im Rahmen des Vorhofflimmerns. Zunächst ist festzuhalten, dass paroxysmales Vorhofflimmern mit einem vergleichbaren Thromboembolie-Risiko einhergeht wie anhaltendes Formen der Arrhythmie (Hohnloser et al. 2007). Nach den aktuellen Vorhofflimmer-Leitlinien (Camm et al. 2010) muss eine Episode 30 Sekunden anhalten, um die Definition eines Vorhofflimmerns zu erfüllen. Dabei besteht hinsichtlich der Relevanz unterschiedlich langer Vorhofflimmer-Episoden und deren thromboembolischem Potential aktuell keine ausreichende Datenlage. In Folge der neueren Erkenntnisse über den Verlauf der Erkrankung wurde die Sinnhaftigkeit der Einteilung in paroxysmal, persistierend und permanent bereits grundsätzlich in Frage gestellt (Lubitz et al. 2010). Die angegebene Vorhofflimmer-Rate hängt stark von der Definition des Vorhofflimmerns ab. Binici et al. (2010) untersuchten ein formell gesundes Kollektiv (keine Herzkrankheiten, kein Vorhofflimmern, keine Schlaganfälle) zwischen 55 und 75 Jahren und fanden bei ca. 40 % der Patienten kurze supraventrikuläre Salven > 5 Schläge, 9 % wiesen Salven zwischen 11 und 19 Schlägen, und bei 6 % fanden sich Salven > 20 Schläge. Im Rahmen der „Find-AF-Studie“ fanden sich in einem Kollektiv von Patienten mit stattgehabter zerebraler Ischämie bei > 40 % supraventrikuläre Salven > 10 Schläge. Die

Definition des Vorhofflimmerns  $> 30s$  erfüllten 12,5 %. Die Festlegung einer minimalen Laufzeit von 30 Sekunden zur Erfüllung der Definition von Vorhofflimmern basiert nicht auf Ergebnissen wissenschaftlicher Studien, sondern stellt einen Experten-Konsens dar. Einige Studien evaluierten von implantierten Schrittmachern/ICDs aufgezeichnete Tachykardien hinsichtlich der Korrelation mit thromboembolischen Ereignissen, kamen dabei jedoch zu recht unterschiedlichen Ergebnissen: Capucci et al. (2005) fanden eine erhöhte Rate thromboembolischer Ereignisse bei Episoden  $> 24$  Stunden, jedoch nicht bei Vorliegen kürzerer Episoden. Glotzer et al. (2009) fanden eine signifikant erhöhte Thromboembolie-Rate bei Patienten mit Episoden  $> 5,5$  Stunden. Healey et al. (2012) propagierten sogar ein erhöhtes Risiko für Patienten mit Episoden  $> 6$  Minuten. Die genaue Relevanz kürzerer Episoden des Vorhofflimmerns (wie auch supraventrikulärer Salven, die die Vorhofflimmern-Definition nicht erfüllen) ist somit nicht abschließend geklärt, insbesondere nicht, über welche Dauer das Vorhofflimmern anhalten muss, damit sich im fibrillierenden linken Vorhof thrombogenes Material formieren kann. Kurze Episoden von Vorhofflimmern oder supraventrikuläre Salven könnten auch Surrogate oder Vorläufer längerer VHF-Episoden darstellen, andererseits könnten sie auch Zeichen einer generellen kardiovaskulären Vorschädigung entsprechen. Neben der durch das Vorhofflimmern auftretenden Störung des Blutflusses im linken Vorhof scheinen auch andere pathophysiologische Prozesse, insbesondere Veränderungen der endothelialen Funktion und der Koagulation eine Rolle zu spielen (Watson et al. 2009), wenngleich die genauen Zusammenhänge und Auslöser bislang nicht ausreichend bekannt sind. Im Zusammenhang der Erforschung von Herzrhythmusstörungen im Rahmen der zerebralen Ischämie kommt erschwerend hinzu, dass diese offenbar auch als Folge einer Hirnschädigung (insbesondere in Bereich der Insula) auftreten können (Oppenheimer 2006). Eine entscheidende Frage, die im komplexen Zusammenspiel von Herz und Hirn geklärt werden muss, ist, ob auch Patienten mit kurzen Vorhofflimmer-Episoden oder sogar solche mit SV-Salven äquivalent zu Patienten mit permanentem Vorhofflimmern von einer oralen Antikoagulation profitieren.

#### **4.2 Altersabhängige Detektion von Vorhofflimmern bei Patienten mit zerebraler Ischämie**

Wie bereits für Patienten mit anhaltendem Vorhofflimmern etabliert (Go et al. 2001), steigt der Anteil der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern mit dem Alter deutlich an und entsprechend sinkt die *number needed to screen*. Dies spricht dafür, ein intensiviertes EKG-Monitoring zukünftig insbesondere bei älteren Patienten mit zerebraler Ischämie durchzuführen. Ein hervorzuhebender Vorteil eines klinischen Parameters wie des Alters ist, dass er anamnestisch erhoben wird und somit keiner zusätzlichen, ggf. zeitaufwändigen Diagnostik bedarf. Andererseits können wir jedoch ableiten, dass auch jüngere Patienten, bei denen

durch Anpassung des sekundärprophylaktischen Regimes naturgemäß eine größere Zahl lebensqualitätsadaptierter Lebensjahre beeinflusst werden kann, von einem intensivierten Herzrhythmus-Monitoring profitieren könnten: Die wenigen Fälle eines paroxysmalen Vorhofflimmerns bei Patienten < 65 Jahre waren alle zuvor nicht bekannt und wurden ausschließlich durch das 7-Tage-Langzeit-EKG aufgedeckt. Aufgrund der sehr hohen *number needed to screen* wäre gerade in diesem Kollektiv eine zuverlässige Stratifikation des Vorhofflimmer-Risikos von großer Hilfe. Da man davon ausgeht, dass die Dauer und Häufigkeit der Vorhofflimmern-Episoden mit der Zeit deutlich zunimmt (Kirchhof et al. 2007), sodass jüngere Patienten mutmaßlich seltenere und kürzere Episoden aufweisen, könnte dieses Kollektiv besonders von einem Langzeit-Monitoring mittels implantierten Loop-Rekordern profitieren. Dies sollte in zukünftigen prospektiven Studien evaluiert werden.

Weiterhin konnten wir zeigen, dass die Schlaganfälle der Patienten mit paroxysmalem im Vergleich zu persistierendem Vorhofflimmern äquivalent schwer waren, was für eine vergleichbare Pathogenese spricht, insbesondere da Patienten ohne Nachweis von Vorhofflimmern signifikant weniger schwer betroffen waren.

Es besteht eine gute Datenlage dahingehend, dass Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern in vergleichbarem Maße von einer oralen Antikoagulation als primärprophylaktischem Regime profitieren können wie Patienten mit der persistierenden Form (Hohnloser et al. 2007; Friberg et al. 2010). Dahingegen steht der Beweis der gleichwertigen Wirksamkeit einer sekundärprophylaktischen Antikoagulation bislang aus (Wachter et al. 2013a) und sollte in zukünftigen Forschungsprojekten evaluiert werden.

### **4.3 Exzessive supraventrikuläre ektope Aktivität (ESVEA) als Indikator für das Vorliegen von paroxysmalem Vorhofflimmern bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie**

Eine exzessive supraventrikuläre ektope Aktivität im 24-Stunden-Intervall war in unserer Studie signifikant und unabhängig mit dem Vorliegen eines paroxysmalen Vorhofflimmerns assoziiert. Dies galt sowohl für hochfrequente SVES als auch prolongierte SV-Salven oberhalb des Medians. Bei Kombination der hochfrequenten SVES als Indikator eines atrialen elektrischen *remodeling* mit LAVI/a', einem echokardiographischen Marker eines strukturellen atrialen *remodeling*, konnte bei Vorliegen unauffälliger Ergebnisse ein paroxysmales Vorhofflimmern in unserer Kohorte ausgeschlossen werden.

#### **4.3.1 Assoziation von ESVEA mit paroxysmalem Vorhofflimmern**

Es ist bereits länger bekannt, dass paroxysmales Vorhofflimmern häufig von supraventrikulären Extrasystolen initiiert wird (Bennett und Pentecost 1970; Capucci et al. 1992; Haïssaguerre et al. 1998; Killip und Gault 1965). Auch wurde ein Zusammenhang zwischen gehäuft

auftretenden supraventrikulären Ereignissen und dem Auftreten oder Vorliegen eines paroxysmalen Vorhofflimmerns und dem Auftreten zerebraler Ischämien hergestellt. Zwei Populationsstudien zeigten bei gesunden Probanden mit erhöhten SVES-Raten bzw. längeren SV-Salven im Verlauf eine höhere Inzidenz an neu auftretendem Vorhofflimmern sowie erhöhte Raten zerebraler Ischämien (Engström et al. 2000; Binici et al. 2010). In der retrospektiven Analyse von Langzeit-EKGs bei Patienten mit stattgehabter zerebraler Ischämie wurde eine Korrelation mit hochfrequenten SVES und dem Auftreten von Vorhofflimmern aufgezeigt (Gaillard et al. 2010). Wallmann et al. (2003; 2007) zeigten prospektiv, dass Patienten ab einer SVES-Frequenz von etwa 3/h (70 SVES/d) in einem initialen 24h-Langzeit-EKG in intensivierten Verlaufsuntersuchungen signifikant häufiger paroxysmales Vorhofflimmern aufwiesen.

Unsere Daten bestätigen die Ergebnisse von Wallmann et al. (2003; 2007) und der in unserem Kollektiv ermittelte Grenzwert von 4 SVES/h liegt in einem vergleichbaren Bereich. Zusätzlich konnten wir den Marker SV-Salven > 5 Schläge als weiteren Prädiktor für paroxysmales Vorhofflimmern bei Patienten mit zerebraler Ischämie etablieren. Die von Binici et al. (2010) in einem gesunden Kollektiv definierten *cut-offs* erschienen dagegen in unserer Kohorte zu streng, da bei dezent verbesserter Spezifität eine deutlich reduzierte Sensitivität hingenommen werden musste. Insgesamt erschien der Marker SVES/h gegenüber den prolongierten SV-Salven im direkten Vergleich stärker mit dem Vorliegen eines paroxysmalen Vorhofflimmerns assoziiert zu sein, die Kombination beider Werte erbrachte keinen Vorteil.

#### **4.3.2 Einordnung der untersuchten Prädiktoren**

Bisherige Entwürfe eines Risiko-Scores für das Vorliegen eines paroxysmalen Vorhofflimmerns bei Patienten mit zerebraler Ischämie (Malik et al. 2011; Suissa et al. 2009) beinhalteten viele unspezifische Parameter (Alter, Begleiterkrankungen, etc.), welche eher auf eine kardiovaskuläre Vorbelastung im Allgemeinen hindeuten. Dahingegen können echo- und elektrokardiographisch strukturelle und elektrophysiologische Veränderungen im Bereich des Vorhofs selbst nachgewiesen werden, welche mutmaßlich spezifischere Surrogate eines Vorhofflimmerns darstellen. In den multivariaten Analysen wiesen sowohl die elektrokardiographischen Marker des elektrischen atrialen *remodeling* als auch der vorab etablierte echokardiographische Marker des strukturellen atrialen *remodeling* (Stahrenberg et al. 2011), jeweils bekannte Prozesse in Rahmen der Pathogenese des Vorhofflimmerns (Schotten et al. 2011), eine unabhängige prädiktive Wertigkeit auf. Dies impliziert, dass beide pathophysiologischen Prozesse unabhängig voneinander und in individuell unterschiedlichem Ausmaß das Auftreten von Vorhofflimmern beeinflussen. Zeigten die Patienten weder gehäufte SVES noch Zeichen einer linksatrialen Kontraktionsstörung (normales LAVI/a'), so konnte das Vorliegen eines paroxysmalen Vorhofflimmerns in unserer Kohorte ausgeschlossen werden.

### **4.3.3 Klinische Relevanz und Ausblick**

Das unberechenbare, intermittierende Auftreten, die häufig kurze Dauer der Episoden sowie die unspezifischen oder fehlenden Symptome (Page et al. 1994) erschweren das Diagnostizieren von paroxysmalem Vorhofflimmern, während bereits kurze Episoden das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses signifikant erhöhen können (Healey et al. 2012). Mit der oralen Antikoagulation steht jedoch eine Therapie zur Reduktion des Rezidiv-Risikos bei Nachweis von Vorhofflimmern und somit zur Verbesserung der Langzeit-Prognose zur Verfügung (Crystal und Connolly 2004; Hart et al. 2003). Wenn auch die Methoden der Erkennung des paroxysmalen Vorhofflimmerns in den vergangenen Jahren stetig weiterentwickelt worden sind (Mittal et al. 2011), so bleiben extern applizierte Verfahren, insbesondere bei langer Applikation, lästig für Patienten, während die Implantation eines Gerätes mit einem entsprechenden Restrisiko behaftet ist. Zudem sind alle Verfahren relativ kostenintensiv und/oder aufwändig in der Auswertung. Dies alles sind Faktoren, die eine breite Anwendung der Verfahren in der klinischen Praxis limitieren. Eine valide Risikostratifikation hinsichtlich des Vorliegens eines paroxysmalen Vorhofflimmerns würde helfen, Hochrisiko-Patienten zu identifizieren und prolongierte Monitoring-Verfahren gezielter einzusetzen.

Die zur Ermittlung des Risikos in Frage kommenden Marker sollten einfach und im Rahmen klinischer Routineverfahren zu ermitteln sein, gleichzeitig jedoch auch eine möglichst hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen. Besonders im Punkt der Spezifität dürften die im Rahmen dieser Arbeit evaluierten elektro- und echokardiographischen Marker klinischen Prädiktoren wie dem Alter, dem BMI, einer arteriellen Hypertonie oder einer kardiovaskulären Vorerkrankung überlegen sein. Dabei stehen sowohl die Echokardiographie als auch das Langzeit-EKG den meisten Kliniken zur Verfügung und beide können komplementär eingesetzt werden.

Die evaluierten ESVEA-Marker eignen sich nach unseren Erkenntnissen als Prädiktoren des Vorliegens eines paroxysmalen Vorhofflimmerns bei Patienten mit zerebraler Ischämie und sollten in diesem Kollektiv zukünftig, insbesondere in Kombination mit LAVI/a', zur Stratifikation des individuellen Vorhofflimmerrisikos und somit zur Selektion von Hochrisiko-Patienten mit herangezogen werden.

### **4.4 Limitationen**

Bei der „Find-AF-Studie“ handelt es sich um eine monozentrische, observatorische Studie, welche methodisch einem multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Design unterlegen ist. Die einbezogene Patientenzahl von fast 300 ist zwar vergleichsweise hoch, die Gesamtzahl des neu detektierten Vorhofflimmerns könnte trotzdem für einige der statistischen Subgruppenanalysen zu gering sein, um die ermittelten Ergebnisse uneingeschränkt auf die Gesamtbevölkerung zu übertragen.

In dieser Studie wird das bis zur Veröffentlichung längste kontinuierliche EKG-Monitoring bei Patienten mit zerebraler Ischämie berichtet, jedoch konnte nur bei 69 % der Patienten > 5 Tage an EKG-Material gewonnen werden. Längere EKG-Aufzeichnungen, z. B. mittels implantierter Loop-Rekorder, hätten möglicherweise noch höhere Detektionsraten ermöglichen können.

Während die meisten Parameter prospektiv erhoben wurden, wurden die Daten zur Evaluation der exzessiven supraventrikulären ektopen Aktivität retrospektiv ermittelt. Bei dieser Analyse wurden zudem teilweise Fälle von Vorhofflimmern miteinbezogen, die bereits vor dem ausgewerteten, von Vorhofflimmern freien 24-Stunden-Intervall aufgetreten waren. Die zur Bestätigung der prädiktiven Wertigkeit (im prospektiven Sinne) angefertigte Analyse wird durch eine deutlich reduzierte Zahl an Vorhofflimmer-Fällen limitiert.

## **5 Zusammenfassung**

Die Detektion der paroxysmalen Form des Vorhofflimmerns stellt eine der größten Schwierigkeiten in der ätiologischen Aufarbeitung der zerebralen Ischämie dar. Da Episoden in unregelmäßigen Abständen auftreten und oft nur kurz anhalten, entgehen sie häufig der Standarddiagnostik eines 24-stündigen EKG-Monitorings. Die Detektion der Arrhythmie ist jedoch von großer klinischer Relevanz, da sie in der Regel eine Änderung des sekundärprophylaktischen Therapie-Regimes hin zur oralen Antikoagulation nach sich zieht, welche das Auftreten von (erneuten) Thromboembolien verhindern kann.

In der observatorischen monozentrischen „Find-AF-Studie“ wurde in einem unselektierten Kollektiv mittels Prolongation des Langzeit-EKG-Intervalls von 24 oder 48 Stunden auf bis zu sieben Tage eine signifikant höhere Detektionsrate paroxysmalen Vorhofflimmerns erzielt. Der Zeitpunkt, insbesondere ein frühzeitiger Beginn der Diagnostik, scheint nach unseren Erkenntnissen von untergeordneter Bedeutung zu sein. Prolongierte EKG-Verfahren sollten zukünftig in der ätiologischen Einordnung zerebraler Ischämien eine wichtigere Rolle spielen. Wie bereits für persistierendes Vorhofflimmern etabliert, steigt auch die Häufigkeit des paroxysmalen Vorhofflimmerns mit dem Alter an, entsprechend ist die *number needed to screen* bei älteren Patienten signifikant niedriger. Doch auch jüngere Patienten könnten von einem prolongierten Monitoring profitieren, zumal die wenigen Vorhofflimmer-Patienten < 65 Jahre in unserer Studie alle durch das 7-Tage-Langzeit-EKG aufgedeckt wurden. Zwischen Patienten mit paroxysmalen und solchen mit persistierendem Vorhofflimmern zeigten sich hinsichtlich klinischer Charakteristika, insbesondere der Schwere der zerebralen Ischämie, keine relevanten Unterschiede, was auf eine vergleichbare Pathogenese hinweist und das äquivalente Thromboembolie-Potential des paroxysmalen im Vergleich zum persistierenden Vorhofflimmern unterstreicht.

Prolongierte EKG-Verfahren sind aufwändig und kostenintensiv, weshalb sie bislang klinisch noch nicht breit angewandt werden. Es bedarf daher einer zuverlässigen Vorselektion der Patienten, die wiederum die Definition von validen Prädiktoren eines Vorhofflimmers voraussetzt. Einige solcher Marker wurden im Rahmen der „Find-AF-Studie“ untersucht. Unter anderem wiesen hochfrequente supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) und prolongierte supraventrikuläre (SV-) Salven im von Vorhofflimmern freien 24h-EKG-Intervall, beide zusammengefasst als exzessive supraventrikuläre ektopische Aktivität (ESVEA), eine unabhängige prädiktive Wertigkeit auf. Fand sich weder eine erhöhte SVES-Frequenz im 24h-Langzeit-EKG als Zeichen eines elektrischen atrialen *remodeling*, noch ein erhöhtes LAVI/a<sup>2</sup> - ein vorab etablierter, auf ein strukturelles atriales *remodeling* hinweisender, echokardiographischer Vorhofflimmer-Prädiktor - so konnte in unserer Kohorte das Vorliegen eines paroxysmalen Vorhofflimmerns ausgeschlossen werden.

## **6 Anlagen**

1. Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Lahno R, Haase B, Mende M, Wohlfahrt J, Kermer P, Vollmann D, Hasenfuß G, Gröschel K, Wachter R (2010): **Enhanced Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation by Early and Prolonged Continuous Holter Monitoring in Patients With Cerebral Ischemia Presenting in Sinus Rhythm.** Stroke 41, 2884-8. Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins© Es sind keine Modifikationen gestattet (no modifications will be permitted).
2. Wachter R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Wohlfahrt J, Wasser K, Gelbrich G, Hasenfuß G, Stahrenberg R, Liman J, Gröschel K (2013): **Age-dependent yield of screening for undetected atrial fibrillation in stroke patients: the Find-AF study.** J Neurol 260, 2042-5. Springer© Es sind keine Modifikationen gestattet (no modifications permitted). Mit Erlaubnis von Springer Science+Business Media (with permission of Springer Science+Business Media).
3. Weber-Krüger M, Gröschel K, Mende M, Seegers J, Lahno R, Haase B, Niehaus CF, Edelmann F, Hasenfuß G, Wachter R, Stahrenberg R (2013): **Excessive supra-ventricular ectopic activity is indicative of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia.** PLoS One 8, e67602. PLOS© Es sind keine Modifikationen gestattet (no modifications will be permitted).
4. Multivariate Analysen zu Publikation 3. Tabellen 1A, 1B, 2, 3, 4A, 4B
5. Danksagung

## **7    Literaturverzeichnis**

- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE (1993): Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24, 35–41
- Alhadramy O, Jeerakathil TJ, Majumdar SR, Najjar E, Choy J, Saqqur M (2010): Prevalence and predictors of paroxysmal atrial fibrillation on Holter monitor in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 41, 2596–2600
- Barthélémy J, Féasson-Gérard S, Garnier P, Gaspoz J, Da Costa A, Michel D, Roche F (2003): Automatic cardiac event recorders reveal paroxysmal atrial fibrillation after unexplained strokes or transient ischemic attacks. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 8, 194–199
- Bennett MA, Pentecost BL (1970): The pattern of onset and spontaneous cessation of atrial fibrillation in man. *Circulation* 41, 981–988
- Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Køber L, Sajadieh A (2010): Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 121, 1904–1911
- Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L (2013): Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke* 44, 3103–3108
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B et al. (2010): Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31, 2369–2429
- Capucci A, Santarelli A, Boriani G, Magnani B (1992): Atrial premature beats coupling interval determines lone paroxysmal atrial fibrillation onset. *Int J Cardiol* 36, 87–93
- Capucci A, Santini M, Padeletti L, Gulizia M, Botto G, Boriani G, Ricci R, Favale S, Zolezzi F, Di Bernardino N et al. (2005): Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 46, 1913–1920
- Chen P, Gao S, Wang Y, Xu A, Li Y, Wang D (2012): Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther* 18, 452–456
- Crystal E, Connolly SJ (2004): Role of oral anticoagulation in management of atrial fibrillation. *Heart* 90, 813–817
- Dangayach NS, Kane K, Moonis M (2011): Paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *Ther Clin Risk Manag* 7, 33–37
- Dion F, Saudeau D, Bonnaud I, Friocourt P, Bonneau A, Poret P, Giraudeau B, Régina S, Fauchier L, Babuty D (2010): Unexpected low prevalence of atrial fibrillation in cryptogenic ischemic stroke: a prospective study. *J Interv Card Electrophysiol* 28, 101–107
- Doliwa Sobocinski P, Anggårdh Rooth E, Frykman Kull V, Arbin M von, Wallén H, Rosenqvist M (2012): Improved screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace* 14, 1112–1116
- Elijovich L, Josephson SA, Fung GL, Smith WS (2009): Intermittent atrial fibrillation may account for a large proportion of otherwise cryptogenic stroke: a study of 30-day cardiac event monitors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 18, 185–189
- Engström G, Hedblad B, Juul-Möller S, Tydén P, Janzon L (2000): Cardiac arrhythmias and stroke: increased risk in men with high frequency of atrial ectopic beats. *Stroke* 31, 2925–2929
- Firth D (1993): Bias Reduction of Maximum Likelihood Estimates. *Biometrika* 80, 27–38
- Flint AC, Banki NM, Ren X, Rao VA, Go AS (2012): Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation by 30-Day Event Monitoring in Cryptogenic Ischemic Stroke: The Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry. *Stroke* 43, 2788–2790
- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M (2010): Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 31, 967–975

Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey J, Kay GN, Lowe JE et al. (2006): ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 27, 1979–2030

Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B, Hornych A, Crozier S, Leger A, Frank R, Samson Y (2010): Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients. *Neurology* 74, 1666–1670

Gillis AM, Rose MS (2000): Temporal patterns of paroxysmal atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 85, 1445–1450

Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, Miller C, Qi D, Ziegler PD (2009): The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2, 474–480

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2001): Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 285, 2370–2375

Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC (2001): Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 32, 2559–2566

Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J (1998): Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339, 659–666

Halkes PHA, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A (2007): Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 6, 115–124

Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, Anderson DC, Kronmal RA, McBride R, Nasco E, Sherman DG, Talbert RL, Marler JR (2003): Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trials. *Ann Intern Med* 138, 831–838

Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C et al. (2012): Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 366, 120–129

Heinze G, Schemper M (2001): A solution to the problem of monotone likelihood in Cox regression. *Biometrics* 57, 114–119

Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, Connolly SJ (2007): Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 50, 2156–2161

Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R (2004): Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 35, 1647–1651

Kamel H, Smith WS (2011): Detection of atrial fibrillation and secondary stroke prevention using telemetry and ambulatory cardiac monitoring. *Curr Atheroscler Rep* 13, 338–343

Kamel H, Johnson DR, Hegde M, Go AS, Sidney S, Sorel M, Hills NK, Johnston SC (2012): Detection of atrial fibrillation after stroke and the risk of recurrent stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 21, 726–731

Kamel H, Navi BB, Eljovich L, Josephson SA, Yee AH, Fung G, Johnston SC, Smith WS (2013): Pilot randomized trial of outpatient cardiac monitoring after cryptogenic stroke. *Stroke* 44, 528–530

Killip T, Gault JH (1965): Mode of onset of atrial fibrillation in man. *Am Heart J* 70, 172–179

Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener H, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappeberger L et al. (2007): Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 9, 1006–1023

Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU (2002): Inzidenz, Atiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. *Fortschr Neurol Psychiatr* 70, 657–662

- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU (2001): Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 32, 2735–2740
- Koudstaal PJ, van Gijn J, Klootwijk AP, van der Meche FG, Kappelle LJ (1986): Holter monitoring in patients with transient and focal ischemic attacks of the brain. *Stroke* 17, 192–195
- Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, Spolveri S, Baruffi MC, Landini G, Ghetti A et al. (2001): 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* 32, 392–398
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS et al. (2005): Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18, 1440–1463
- Laufs U, Hoppe UC, Rosenkranz S, Kirchhof P, Bohm M, Diener H, Endres M, Grond M, Hacke W, Meinertz T et al. (2010): Cardiological evaluation after cerebral ischaemia: Consensus statement of the Working Group Heart and Brain of the German Cardiac Society-Cardiovascular Research (DGK) and the German Stroke Society (DSG). *Clin Res Cardiol* 99, 609–625
- Lazzaro MA, Krishnan K, Prabhakaran S (2012): Detection of atrial fibrillation with concurrent holter monitoring and continuous cardiac telemetry following ischemic stroke and transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 21, 89–93
- Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M (2007): Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 38, 2935–2940
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB (1996): Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 27, 1760–1764
- Lubitz SA, Rosen AB, Ellinor PT, Benjamin EJ (2010): Stroke risk in AF: do AF patterns matter? *Eur Heart J* 31, 908–910
- Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J (1994): Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 25, 2220–2226
- Malik S, Hicks WJ, Schultz L, Penstone P, Gardner J, Katramados AM, Russman AN, Mitsias P, Silver B (2011): Development of a scoring system for atrial fibrillation in acute stroke and transient ischemic attack patients: the LADS scoring system. *J Neurol Sci* 301, 27–30
- Marnane M, Duggan CA, Sheehan OC, Merwick A, Hannon N, Curtin D, Harris D, Williams EB, Horgan G, Kyne L et al. (2010): Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. *Stroke* 41, 1579–1586
- Miller DJ, Khan MA, Schultz LR, Simpson JR, Katramados AM, Russman AN, Mitsias PD (2013): Out-patient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *J Neurol Sci* 324, 57–61
- Mittal S, Movsowitz C, Steinberg JS (2011): Ambulatory external electrocardiographic monitoring: focus on atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58, 1741–1749
- Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP et al. (2001): A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 345, 1444–1451
- Oppenheimer S (2006): Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cortical lateralization and clinical significance. *Clin Auton Res* 16, 6–11
- Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL (1994): Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 89, 224–227

- Rem JA, Hachinski VC, Boughner DR, Barnett HJ (1985): Value of cardiac monitoring and echocardiography in TIA and stroke patients. *Stroke* 16, 950–956
- Ritter MA, Kochhäuser S, Duning T, Reinke F, Pott C, Dechering DG, Eckardt L, Ringelstein EB (2013): Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors. *Stroke* 44, 1449–1452
- Rizos T, Rasch C, Jenetzky E, Hametner C, Kathoefel S, Reinhardt R, Hepp T, Hacke W, Veltkamp R (2010): Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Acute Stroke Patients. *Cerebrovasc Dis* 30, 410–417
- Rizos T, Guntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, Reinhardt R, Hepp T, Kirchhof P, Aleygnichenko E et al. (2012): Continuous Stroke Unit Electrocardiographic Monitoring Versus 24-Hour Holter Electrocardiography for Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation After Stroke. *Stroke* 43, 2689–2694
- Roten L, Schilling M, Häberlin A, Seiler J, Schwick NG, Fuhrer J, Delacrétaz E, Tanner H (2012): Is 7-day event triggered ECG recording equivalent to 7-day Holter ECG recording for atrial fibrillation screening? *Heart* 98, 645–649
- Schaer BA, Zellweger MJ, Cron TA, Kaiser CA, Osswald S (2004): Value of routine holter monitoring for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemic events. *Stroke* 35, e68-70
- Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB, Newton-Cheh C, Yamamoto JF, Magnani JW, Tadros TM et al. (2009): Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 373, 739–745
- Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A (2011): Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 91, 265–325
- Schuchert A, Behrens G, Meinertz T (1999): Impact of long-term ECG recording on the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients after an acute ischemic stroke. *Pacing Clin Electrophysiol* 22, 1082–1084
- Seet RCS, Friedman PA, Rabinstein AA (2011): Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation* 124, 477–486
- Shafqat S, Kelly PJ, Furie KL (2004): Holter monitoring in the diagnosis of stroke mechanism. *Intern Med J* 34, 305–309
- Sinha A, Diener H, Morillo CA, Sanna T, Bernstein RA, Di Lazzaro V, Passman R, Beckers F, Brachmann J (2010): Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF): design and rationale. *Am Heart J* 160, 36-41.e1
- Sposato LA, Klein FR, Jáuregui A, Ferrúa M, Klin P, Zamora R, Riccio PM, Rabinstein A (2012): Newly diagnosed atrial fibrillation after acute ischemic stroke and transient ischemic attack: importance of immediate and prolonged continuous cardiac monitoring. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 21, 210–216
- Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Lahno R, Haase B, Mende M, Wohlfahrt J, Kermer P, Hasenfuß G et al. (2010a): Abstract 21500: Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous Holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Circulation* 122, A21500
- Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Lahno R, Haase B, Mende M, Wohlfahrt J, Kermer P, Vollmann D et al. (2010b): Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous Holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke* 41, 2884–2888
- Stahrenberg R, Edelmann F, Haase B, Lahno R, Seegers J, Weber-Krüger M, Mende M, Wohlfahrt J, Kermer P, Vollmann D et al. (2011): Transthoracic echocardiography to rule out paroxysmal atrial fibrillation as a cause of stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 42, 3643–3645
- Suissa L, Bertora D, Lachaud S, Mahagne MH (2009): Score for the targeting of atrial fibrillation (STAF): a new approach to the detection of atrial fibrillation in the secondary prevention of ischemic stroke. *Stroke* 40, 2866–2868

- Tayal AH, Tian M, Kelly KM, Jones SC, Wright DG, Singh D, Jarouse J, Brillman J, Murali S, Gupta R (2008): Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology* 71, 1696–1701
- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J (1988): Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19, 604–607
- Vivanco Hidalgo RM, Rodríguez Campello A, Ois Santiago A, Cuadrado Godia E, Pont Sunyer C, Roquer J (2009): Cardiac monitoring in stroke units: importance of diagnosing atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Rev Esp Cardiol* 62, 564–567
- Wachter R, Stahrenberg R, Gröschel K (2011): Letter by Wachter et al regarding article "Cost-effectiveness of outpatient cardiac monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke". *Stroke* 42, e36; author reply e37
- Wachter R, Stahrenberg R, Gröschel K (2013a): Subclinical atrial fibrillation: how hard should we look? *Heart* 99, 151–153
- Wachter R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Wohlfahrt J, Wasser K, Gelbrich G, Hasenfuß G, Stahrenberg R, Liman J et al. (2013b): Age-dependent yield of screening for undetected atrial fibrillation in stroke patients: the Find-AF study. *J Neurol* 260, 2042–2045
- Wallmann D, Tüller D, Kucher N, Fuhrer J, Arnold M, Delacretaz E (2003): Frequent atrial premature contractions as a surrogate marker for paroxysmal atrial fibrillation in patients with acute ischaemic stroke. *Heart* 89, 1247–1248
- Wallmann D, Tüller D, Wustmann K, Meier P, Isenegger J, Arnold M, Mattle HP, Delacretaz E (2007): Frequent atrial premature beats predict paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients: an opportunity for a new diagnostic strategy. *Stroke* 38, 2292–2294
- Watson T, Shantsila E, Lip GYH (2009): Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 373, 155–166
- Weber-Krüger M, Gröschel K, Mende M, Seegers J, Lahno R, Haase B, Niehaus C, Edelmann F, Hasenfuß G, Wachter R et al. (2013): Excessive supraventricular ectopic activity is indicative of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia. *PLoS ONE* 8, e67602
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991): Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22, 983–988
- Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R (2006): Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 3, 1445–1452

## **8    Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b>	Beispiel eines Herzfrequenzprofils mit einer Episode paroxysmalen Vorhofflimmerns	7
<b>Abbildung 2:</b>	Studiendesign der „Find-AF-Studie“	13
<b>Abbildung 3A:</b>	Bestimmung des linksatrialen Volumenindex (LAVI) im apikalen 4-Kammer-Blick	17
<b>Abbildung 3B:</b>	Bestimmung des spät-sytolischen Gewebedopplers (a') am medialen Mitralklappen-Ring	17
<b>Abbildung 4:</b>	Rekrutierung und Verteilung des Patientenkollektivs der „Find-AF-Studie“	20
<b>Abbildung 5:</b>	Detektionsrate des siebentägigen Langzeit-EKGs im Vergleich den einzelnen 24- oder 48-Stunden-Intervallen	22
<b>Abbildung 6:</b>	Vorhofflimmer-Detektionsrate der einzelnen Tage und kumulative Detektionsrate	22
<b>Abbildung 7:</b>	Tortendiagramm zur Darstellung der prozentualen Verteilung der jeweils längsten Vorhofflimmer-Episoden	23
<b>Abbildung 8:</b>	Anteil von Patienten mit Vorhofflimmern nach Altersgruppen.	25
<b>Abbildung 9:</b>	Prozentualer Anteil des durch das prolongierte Langzeit-EKG detektierten paroxysmalen Vorhofflimmerns in den jeweiligen Altersgruppen	26
<b>Abbildung 10:</b>	Flow-Diagramm der ESVEA-Analysen	27
<b>Abbildung 11:</b>	Paroxysmales Vorhofflimmern nach SVES-Frequenz im von Vorhofflimmer freien 24-Stunden-Intervall	28
<b>Abbildung 12:</b>	Receiver-Operator-Charakteristik der ESVEA-Parameter	29
<b>Tabelle 1:</b>	Klinische Charakteristika	24

## **Anlagen**

# Enhanced Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation by Early and Prolonged Continuous Holter Monitoring in Patients With Cerebral Ischemia Presenting in Sinus Rhythm

Raoul Stahrenberg, MD; Mark Weber-Krüger; Joachim Seegers, MD; Frank Edelmann, MD; Rosine Lahno; Beatrice Haase; Meinhard Mende, PhD; Janin Wohlfahrt, MD; Pawel Kermer, MD; Dirk Vollmann, MD; Gerd Hasenfuß, MD; Klaus Gröschel, MD\*; Rolf Wachter, MD\*

**Background and Purpose**—Diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation is difficult but highly relevant in patients presenting with cerebral ischemia yet free from atrial fibrillation on admission. Early initiation and prolongation of continuous Holter monitoring may improve diagnostic yield compared with the standard of care including a 24-hour Holter recording.

**Methods**—In the observational Find-AF trial (ISRCTN 46104198), consecutive patients presenting with symptoms of cerebral ischemia were included. Patients free from atrial fibrillation at presentation received 7-day Holter monitoring.

**Results**—Two hundred eighty-one patients were prospectively included. Forty-four (15.7%) had atrial fibrillation documented by routine electrocardiogram on admission. All remaining patients received Holter monitors at a median of 5.5 hours after presentation. In those 224 patients who received Holter monitors but had no previously known paroxysmal atrial fibrillation, the detection rate with early and prolonged (7 days) Holter monitoring (12.5%) was significantly higher than for any 24-hour (mean of 7 intervals: 4.8%,  $P=0.015$ ) or any 48-hour monitoring interval (mean of 6 intervals: 6.4%,  $P=0.023$ ). Of those 28 patients with new atrial fibrillation on Holter monitoring, 15 (6.7%) had been discharged without therapeutic anticoagulation after routine clinical care (ie, with data from 24-hour Holter monitoring only). Detection rates were 43.8% or 6.3% for short supraventricular runs of  $\geq 10$  beats or prolonged episodes ( $>5$  hours) of atrial fibrillation, respectively. Diagnostic yield appeared to be only slightly and not significantly increased during the first 3 days after the index event.

**Conclusions**—Prolongation of Holter monitoring in patients with symptoms of cerebral ischemic events increases the rate of detection of paroxysmal atrial fibrillation up to Day 7, leading to a relevant change in therapy in a substantial number of patients. Early initiation of monitoring does not appear to be crucial. Hence, prolonged Holter monitoring ( $\geq 7$  days) should be considered for all patients with unexplained cerebral ischemia. (*Stroke*. 2010;41:2884-2888.)

**Key Words:** atrial fibrillation ■ cohort study ■ noninvasive monitoring ■ stroke

Atrial fibrillation is a frequent cause of ischemic stroke and patients with atrial fibrillation are at increased risk for sustaining a second stroke.<sup>1,2</sup> A diagnosis of atrial fibrillation in patients with ischemic stroke usually results in a change in therapy, because oral anticoagulation is the most effective strategy to prevent secondary ischemic events in these patients.<sup>3-5</sup> Identification of atrial fibrillation after cerebral ischemia can therefore be expected to lower morbidity from recurrent stroke.

Diagnosis of atrial fibrillation on physical examination or routine electrocardiogram is straightforward when the arrhythmia is persistent or permanent. Paroxysmal atrial fibrillation, however, has been reported to be asymptomatic in up to 50% of patients<sup>6,7</sup> and can therefore be difficult to detect. However, the

risk of thromboembolism purported by atrial fibrillation is the same whether paroxysmal or permanent.<sup>8</sup> Different approaches to detect atrial fibrillation in patients after an ischemic stroke have been investigated. In a recent review on noninvasive electrocardiographic monitoring, Liao et al<sup>9</sup> reported that prolonged monitoring is likely to result in higher detection rates. However, published data are limited to a maximum of 72 hours of continuous monitoring, whereas longer timespans have only been monitored by automatically triggered event recorders. Also, the probability of detecting atrial fibrillation may be higher in the acute phase due to clustering of episodes of the arrhythmia,<sup>6,10</sup> making the early initiation of monitoring advantageous.

We report feasibility and detection rates of atrial fibrillation with continuous 7-day Holter monitoring applied early in

Received May 28, 2010; final revision received August 4, 2010; accepted August 19, 2010.

From the Departments of Cardiology and Pneumology (R.S., M.W.-K., J.S., F.E., R.L., B.H., D.V., G.H., R.W.) and Neurology (J.W., P.K., K.G.), University of Göttingen, Göttingen, Germany; and the Coordination Center for Clinical Trials (M.M.), University of Leipzig, Leipzig, Germany.

\*K.G. and R.W. contributed equally and share last authorship.

Correspondence to Rolf Wachter, Department of Cardiology and Pneumology, Universitätsmedizin Göttingen, 37075 Göttingen, Germany. E-mail wachter@med.uni-goettingen.de

© 2010 American Heart Association, Inc.

*Stroke* is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.591958

the emergency department in a prospectively collected cohort of patients presenting with symptoms of ischemic stroke.

## Materials and Methods

### Patients

In a single-center prospective observational trial termed Find-AF (ISRCTN 46104198), consecutive patients presenting to the emergency department of the University of Göttingen between March 2009 and February 2010 with symptoms of stroke or transient ischemic attack were asked on admission to give preliminary consent for participation to allow for early biomarker sampling. All patients suspected to have acute cerebral ischemia are admitted for at least 24 hours; therefore, only inpatients were included. The primary objective of Find-AF is the identification of factors associated with incident atrial fibrillation after an ischemic stroke, specifically novel biomarkers, to guide diagnosis and therapy. Results on biomarkers will be reported in a separate publication. Patients who were found to have other definitive diagnoses (eg, intracranial bleeding) causative for their symptoms were excluded; all others were asked to confirm preliminary consent by signature. Exclusion criteria were age <18 years or inability or unwillingness to consent. Because this trial was noninterventional and all patients underwent the same diagnostic workup for atrial fibrillation, we deemed consent by first-degree relatives an acceptable alternative to enroll patients when patients were unable to consent themselves.

The study complies with the Declaration of Helsinki, the protocol was approved by the responsible ethics committee, and all patients gave written informed consent.

### Data Collection and Clinical Evaluation

Baseline characteristics were recorded by a standardized questionnaire, including a detailed medical history and baseline medication. All patients underwent serial biomarker sampling at 0 hour, 6 hours, and 24 hours after presentation and received a carotid ultrasound and cerebral scan (CT or MRI). After written informed consent was obtained, a Holter monitor (CardioMem CM 3000; getemed Medizin- und Informationstechnik, Teltow, Germany) was applied by specifically trained study personnel (R.C.L. and B.H.). These devices are capable of recording a period of up to 10 days with a single charge of batteries on a secure digital storage card. Patients and relatives were instructed in the correct handling of the monitors. The Holter monitors were collected after 7 days. Patients discharged earlier were instructed to send back the devices after the whole monitoring period had elapsed.

Electrocardiographic recordings were analyzed offline by 2 investigators (M.W.-K. and R.S.) blinded to clinical data of the patients using dedicated analysis software (CardioDay; getemed Medizin- und Informationstechnik). Day 4 of the recording was defined as a 24-hour period that would have been recorded as part of standard care. This period was analyzed first and a detailed report for this interval only was forwarded to the treating neurologist. Remaining days of the recording were analyzed at a later time point with a focus on the detection of atrial fibrillation. Briefly, heart rate and RR variability plots were checked for patterns suggestive of atrial fibrillation, >20 electrocardiographic strips representing fastest and slowest heart rates were inspected and arrhythmias, and supraventricular tachycardias and supraventricular premature complexes as detected by the automated software algorithm were scanned. In cases of low-quality recordings, we deviated from this algorithm to more intensive analyses up to manual review of the whole recording period in several cases.

When previously undiagnosed atrial fibrillation was detected, the respective primary care physician was informed. Because 7-day Holter electrocardiograms were, except for the standard 24-hour interval, analyzed offline with some delay, results of prolonged monitoring did not influence treatment recommendations at discharge from our hospital.

### Definitions and Statistical Analyses

Continuous data are given as mean±SD unless otherwise stated. Categorical variables are given as absolute number (percent). Etiology of stroke was classified according to the widely used Trial of Org 10172

in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification scheme.<sup>11</sup> Stroke severity was approximated by video-trained physicians applying the National Institutes of Health Stroke Scale<sup>12</sup> and the modified Rankin Scale.<sup>13</sup> Presence of atrial fibrillation was defined as at least 1 period of >30 seconds' duration of an absolute arrhythmia without detectable P waves and without a pattern more consistent with an alternative diagnosis as recommended previously.<sup>6,14</sup> To add detail, we also calculated overall detection rates for shorter (>10 supraventricular ectopic complexes in a row)<sup>15</sup> as well as longer (> 5 continuous hours<sup>16</sup>) periods of atrial fibrillation. Detected episodes were verified by a specialist in electrophysiology (J.S.) blinded to clinical data. Detection rates were calculated as a fraction of all patients who had received 7-day Holter monitoring (including those with inadequate quality of recordings), except for those with previously known atrial fibrillation and those with a final diagnosis other than cerebral ischemia (Figure 1). Differences between detection rates for different monitoring intervals were tested by  $\chi^2$  test or Fisher exact test if applicable. To avoid arbitrarily setting 1 specific day as the standard 24-hour monitoring interval for comparison, we calculated the mean of the individual detection rates of all 7 24-hour intervals. The same was done for all 6 48-hour intervals. Statistical tests were performed with SPSS Statistics 17.0.0 (Chicago, Ill).

## Results

### Study Population

Two hundred eighty-one consecutive patients were included of whom 44 (15.7%) had atrial fibrillation at presentation. All remaining patients (n=237) underwent prolonged Holter monitoring. One patient withdrew consent without specific reasons (Figure 1). Of all patients, 8 (2.9%) received a final diagnosis other than ischemic stroke or transient ischemic attack at discharge and were therefore eliminated from analyses (1 of which had presented with atrial fibrillation). Clinical characteristics for the 229 patients without and those 43 with atrial fibrillation at baseline and with a final diagnosis of cerebral ischemia are given in the Table.

### Technical Feasibility

Holter recordings were started after a median of 5.5 hours (interquartile range, 3.5 to 8.4 hours) after admission and 9.5 hours (interquartile range, 6.0 to 16.3 hours) after symptom onset. Prolonged monitoring was generally well tolerated, resulting in a median recording time of 6.7 days (interquartile range, 4.4 to 7 days). Due to artifacts, interruptions for clinical procedures, and early detachment of the monitoring leads by patients, only 69% of all patients had recordings of at least 5 full days of evaluable material. In 5 patients, the overall quality of recordings was so low that they were essentially not evaluable. Although the procedure was well tolerated by the majority of patients, Holter recorders were reported to be cumbersome by several patients and also in some instances by nursing staff. Although we did not implement a standardized adverse event reporting system, study personnel were in close contact with patients and their treating physicians and nursing staff over the monitoring period. The only adverse event that was occasionally reported was skin irritations at the site of electrode placement. Over the whole study period, no technical problems with the devices occurred except for 1 defect of 1 individual electrode cable that was promptly replaced by the manufacturer.

### Detection of Atrial Fibrillation

Detection rates for every single day of and cumulative detection rates over the monitoring period are depicted in Figure 2. There

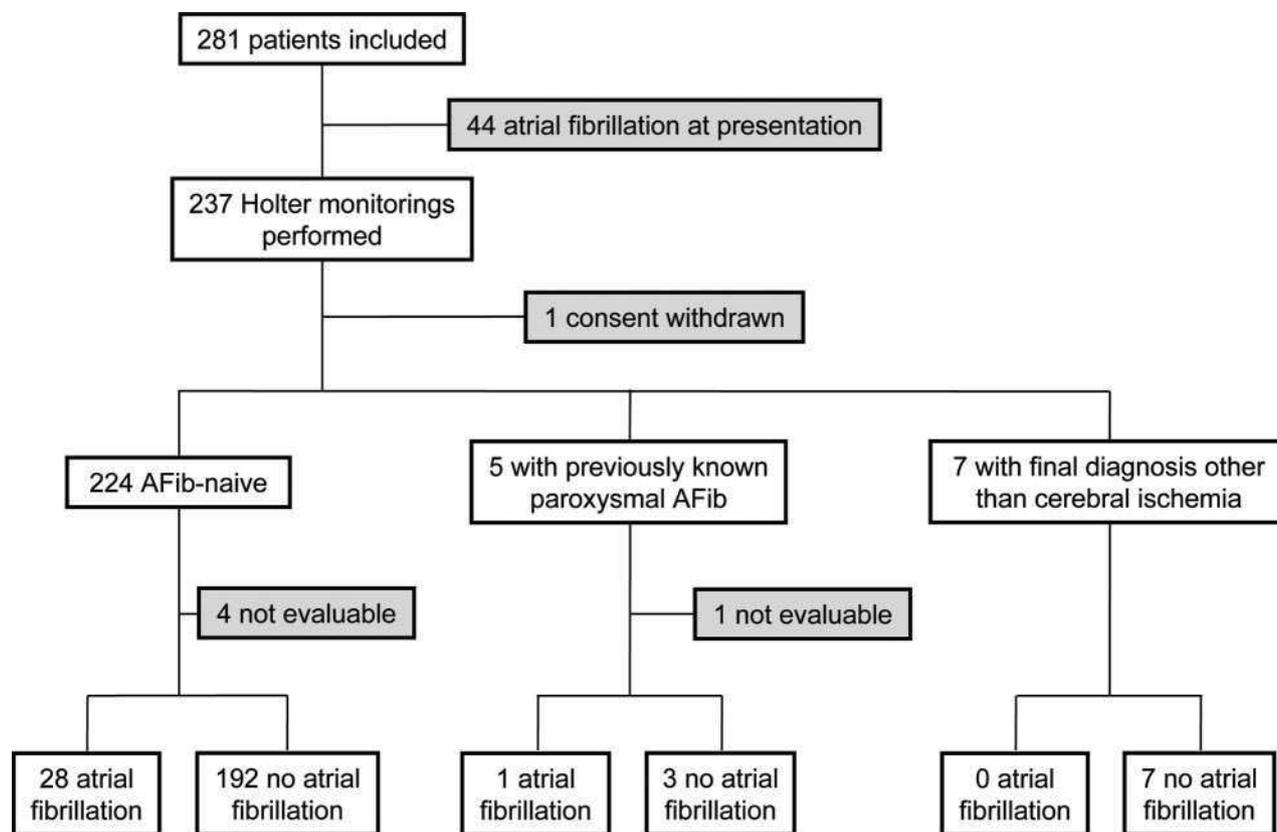


Figure 1. Flow chart illustrating patient enrollment, subgroup allocation, and atrial fibrillation detection.

was no recognizable pattern of detection rates favoring any given point (eg, the first 24 hours) of the monitoring period. In patients without previously known paroxysmal atrial fibrillation, an overall detection rate of 12.5% with 7-day monitoring (corresponding to 10.3% of all patients with cerebral ischemia) was significantly higher than 4.8% for any 24 hours ( $P=0.015$ ) or 6.4% for any 48-hour monitoring interval ( $P=0.023$ ). Importantly, 15 of those 28 patients with atrial fibrillation detected by Holter monitoring (6.7% of all patients in which Holter was performed or 5.5% of all patients with cerebral ischemia) had been discharged without a recommendation for oral anticoagulation after routine clinical workup, including results of the 24-hour Holter report defined as standard of care. None of these patients had hard contraindications for oral anticoagulation. Short periods of supraventricular arrhythmia of  $>10$  beats in a row were detected frequently during 7-day Holter monitoring, totaling 43.8% of all patients. Rates of atrial fibrillation with a duration  $>5$  hours were detected in 6.3% of patients undergoing Holter monitoring (or 5.2% of the whole study population).

Interestingly, there were only 5 patients with a reported history of paroxysmal atrial fibrillation who did not present with atrial fibrillation and therefore did receive an electrocardiographic monitor. Of these, 1 was not evaluable, whereas of the remaining 4 patients, only 1 had evidence of atrial fibrillation on 7-day Holter monitoring, although all others had supraventricular runs of  $>10$  beats.

Among those 8 patients with a final diagnosis other than cerebral ischemia, 1 presented in permanent atrial fibrillation, whereas none of the other had evidence of atrial fibrillation in

their 7-day Holter recording, and only 1 had supraventricular runs of  $\geq 10$  beats.

## Discussion

To our knowledge, this is the first report on technical details of prolonged and early continuous Holter monitoring in patients with cerebral ischemia. We are able to document a substantial increase in detection rates with prolongation of monitoring. A significant number of atrial fibrillation episodes obviously escape detection during routine clinical care and detection by Holter results in a change in therapy in many of these cases.

Our observation that the rate of detection for the complete 7-day period compares favorably with 24 hours or even 48 hours of monitoring is in line with a recent meta-analysis in which a trend toward higher rates of detection with prolongation of monitoring was proposed.<sup>9</sup> The only available data on detection rates for 4-day<sup>17</sup> and 7-day<sup>18</sup> monitoring intervals were obtained with automatically triggered event recorders and after a median of 10 or 55 days after the index event, respectively. Reported detection rates of 7.7% and 5.7% are consistent with a low diagnostic yield when monitoring is not performed continuously and at an early time point, which is corroborated by the results of the current study. Higher detection rates (up to 23%) than in our observation have only been reported with event monitoring up to 21 days<sup>19</sup> or repeatedly for 7 days over the course of 6 months.<sup>20</sup> Such high rates, however, may to a large extent be the result of more sensitive definitions for atrial fibrillation (eg, in the study by Tayal et al, only 3 of 13 patients reported as having atrial fibrillation had episodes

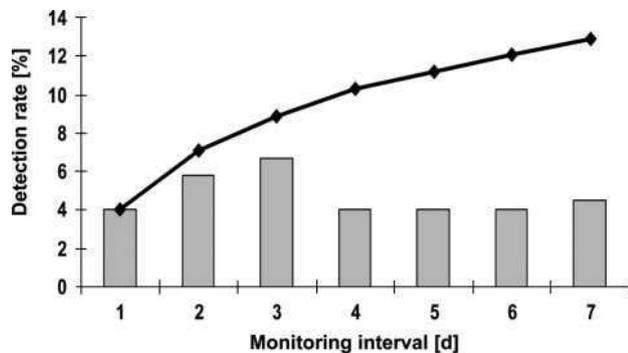
**Table. Patient Characteristics**

	No Atrial Fibrillation at Presentation (n=229)	Atrial Fibrillation at Presentation (n=43)
Age	68±13	79±6*
Female gender	96 (41.9%)	25 (58.1%)*
BMI	27.6±5.8	28.1±5.3
NIH stroke scale score	4±4	6±5*
Modified rankin scale	2±1	3±1*
Stroke classification†		
TIA	72 (31.4%)	13 (30.2%)
Minor stroke	62 (27.1%)	7 (16.3%)
Major stroke	95 (41.5%)	23 (53.5%)
TOAST classification		
Large artery atherosclerosis	46 (20.1%)	0 (0.0%)*
Cardioembolic	43 (18.8%)	36 (83.7%)*
Lacunar/small vessels	32 (14.0%)	0 (0.0%)*
Rare/other causes	6 (2.6%)	0 (0.0%)
Undetermined cause	102 (44.5%)	7 (16.3%)*
Heart rate	72±13	80±19*
Systolic blood pressure	144±23	142±25
Diastolic blood pressure	79±13	84±16*
Temperature	36.8±0.4	36.8±0.3
History of stroke	37 (16.2%)	5 (11.6%)
History of TIA	22 (9.6%)	4 (9.3%)
Heart failure	12 (5.2%)	7 (16.3%)*
Hypertension	167 (72.9%)	34 (79.1%)
Diabetes	51 (22.3%)	16 (37.2%)*
Smoker	55 (24.0%)	2 (4.7%)*
Hyperlipidemia	80 (34.9%)	13 (30.2%)
Coronary artery disease	34 (14.8%)	9 (20.9%)
Peripheral artery disease	7 (3.1%)	1 (2.3%)

\*P<0.05 for difference between groups (t test, chi-square or Fisher's exact test, as appropriate).

†Minor stroke=resolved completely within 30 days or change in NIH stroke scale by ≤3 points; major stroke=neurologic deficit persisted after 30 days and increased NIH stroke scale by >3 points.

lasting >30 seconds). The rate of change in recommended therapy of 6.7% of all patients screened transfers into a number needed to screen of 15 patients to change 1 secondary prophylactic regimen to oral anticoagulation with a resultant



**Figure 2.** Daily (columns) and cumulative (line) detection rates of paroxysmal atrial fibrillation up to 7 days of Holter monitoring.

relative risk reduction for secondary ischemic events of approximately two thirds.<sup>21</sup>

We would have expected to see a higher rate of atrial paroxysms early after the index event.<sup>10</sup> However, there was a nonsignificant trend toward more episodes on Days 2 and 3 only and the absolute difference was moderate. Furthermore, there was no evidence for a higher detection rate on Day 1. Because interpretation is also hampered by the fact that actual detection rates toward the end of the monitoring period might have been actually higher, because an increasing proportion of patients discontinued monitoring over time, we are reluctant to interpret these findings as evidence for higher diagnostic yield in the first 3 days after an ischemic event. Starting monitoring very early may therefore not be crucial for a diagnostic algorithm to detect paroxysmal atrial fibrillation, a finding that should be confirmed in larger cohorts. Despite the fact that most recorders were applied in the emergency room (and the remaining in our stroke unit), we still had a median lag of 5:30 hours from admission and 9:30 hours from symptom onset until the start of the recording and can therefore not draw conclusions about the very first hours after presentation with symptoms of a cerebral ischemic event.

Our data strongly argue for an extension of the monitoring interval in patients with ischemic cerebral events, whereas starting the monitoring period as early as possible may not be essential. What remains speculative is the optimum duration of monitoring. Because the overall rate of detection continued to rise up to Day 7, even longer monitoring periods may still further increase the diagnostic yield. An analysis from the TRENDS trial<sup>22</sup> found atrial fibrillation episodes in 28% of at-risk patients receiving a pacemaker or implantable defibrillator over a follow-up of 1.1 years and we speculate that rates may be even higher in patients after an ischemic stroke. Alternative methods for long-term monitoring will therefore have to be investigated in the future, for example, implantable loop recorders<sup>23</sup> or telemetrically transmitted daily electrocardiograms.<sup>24,25</sup>

Another relevant and incompletely answered question is what duration of an atrial fibrillation episode actually indicates an increased risk of thromboembolisms. A minimum duration of 5.5 hours has been reported from the TRENDS trial.<sup>16</sup> As reported previously, detection rates for such longer episodes were approximately half of those according to the standard definition in our study. On the other hand, a recent population-based analysis demonstrated that even short runs of supraventricular activity as well as a high load of supraventricular premature complexes were associated with an adverse outcome, namely hospitalizations for atrial fibrillation, but also stroke and overall mortality.<sup>15</sup> It is striking in this regard that we found a very high proportion of patients with supraventricular runs of ≥10 beats. Such supraventricular runs were associated with a rate of atrial fibrillation hospitalizations of >10 events per 1000 patient-years in the study by Binici et al.<sup>15</sup> Combining these observations with the high rate of supraventricular runs in our study population gives rise to the speculation that such supraventricular runs may be a surrogate for longer episodes of atrial fibrillation that may in fact be a more common cause of cerebral ischemia than has been acknowledged until now.

Although our data principally argue for the performance of prolonged Holter monitoring, the method was reported to be

cumbersome both by nursing staff and patients and the analysis was time-consuming. We would therefore favor the development of a more targeted approach in the future by subjecting only patients at higher risk of having paroxysmal atrial fibrillation to prolonged Holter monitoring. Identification of these patients should be possible in the future by readily applicable clinical scores, some of which have already been proposed,<sup>26</sup> although not without room for improvement.<sup>27</sup>

### Summary

Prolongation of continuous Holter monitoring in patients with a cerebral ischemic event increases the rate of detection of paroxysmal atrial fibrillation and results in a change in therapy in a substantial number of patients. Early initiation of monitoring does not seem to be crucial. Prolonged Holter monitoring should be considered for all patients with otherwise unexplained cerebral ischemia.

### Sources of Funding

This work was supported by grants from the German Federal Ministry of Education and Research (German Heart Failure Network, TP 7 [FKZ 01GI0205], including a scholarship to R.S.) and clinical trial program ALDO-DHF (FKZ 01KG0506).

### Disclosures

None.

### References

- Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001;32:2559–2566.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1991;22:983–988.
- Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) study group. *Lancet*. 1993;342:1255–1262.
- Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, Anderson DC, Kronmal RA, McBride R, Nasco E, Sherman DG, Talbert RL, Marler JR. Lessons from the stroke prevention in atrial fibrillation trials. *Ann Intern Med*. 2003;138:831–838.
- Crystal E, Connolly SJ. Role of oral anticoagulation in management of atrial fibrillation. *Heart*. 2004;90:813–817.
- Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network and the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2007;9:1006–1023.
- Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1994;89:224–227.
- Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeiffer MA, Yusuf S, Connolly SJ. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an Active W substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2156–2161.
- Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2007;38:2935–2940.
- Gillis AM, Rose MS. Temporal patterns of paroxysmal atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation. *Am J Cardiol*. 2000;85:1445–1450.
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE III. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35–41.
- Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS tPA Stroke Study group. *Stroke*. 1994;25:2220–2226.
- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604–607.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114:e257–354.
- Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation*. 2010;121:1904–1911.
- Glutzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, Miller C, Qi D, Ziegler PD. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:474–480.
- Barthelemy JC, Feasson-Gerard S, Garnier P, Gaspoz JM, Da Costa A, Michel D, Roche F. Automatic cardiac event recorders reveal paroxysmal atrial fibrillation after unexplained strokes or transient ischemic attacks. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003;8:194–199.
- Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2004;35:1647–1651.
- Tayal AH, Tian M, Kelly KM, Jones SC, Wright DG, Singh D, Jarouse J, Brillman J, Murali S, Gupta R. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology*. 2008;71:1696–1701.
- Wallmann D, Tuller D, Wustmann K, Meier P, Isenegger J, Arnold M, Mattle HP, Delacretaz E. Frequent atrial premature beats predict paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients: an opportunity for a new diagnostic strategy. *Stroke*. 2007;38:2292–2294.
- van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2441–2448.
- Ziegler PD, Glutzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Koehler JL, Hilker CE. Incidence of newly detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events. *Stroke*. 2010;41:256–260.
- Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke N, Wieling W, Auricchio A, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P, Aliot E, Gasparini M, Braunschweig F, Botto GL. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace*. 2009;11:671–687.
- Piorkowski C, Kottkamp H, Tanner H, Kobza R, Nielsen JC, Arya A, Hindricks G. Value of different follow-up strategies to assess the efficacy of circumferential pulmonary vein ablation for the curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1286–1292.
- Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B, Hornych A, Crozier S, Leger A, Frank R, Samson Y. Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients. *Neurology*. 2010;74:1666–1670.
- Suissa L, Bertora D, Lachaud S, Mahagne MH. Score for the Targeting of Atrial Fibrillation (STAF): a new approach to the detection of atrial fibrillation in the secondary prevention of ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:2866–2868.
- Stahrenberg R, Wachter R, Gröschel K. A risk score to predict future atrial fibrillation derived from patients with stroke initially presenting with atrial fibrillation? *Stroke*. 2010;41:e169.

## Age-dependent yield of screening for undetected atrial fibrillation in stroke patients: the Find-AF study

Rolf Wachter · Mark Weber-Krüger · Joachim Seegers · Frank Edelmann · Janin Wohlfahrt · Katrin Wasser · Götz Gelbrich · Gerd Hasenfuß · Raoul Stahrenberg · Jan Liman · Klaus Gröschel

Received: 13 March 2013 / Accepted: 20 April 2013 / Published online: 1 May 2013  
© The Author(s) 2013. This article is published with open access at Springerlink.com

**Abstract** Diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation (AF) in stroke patients is challenging, but highly clinically relevant. The percentage of stroke patients with permanent AF increases with age, but limited data are available for the age-dependent yield of paroxysmal AF by Holter monitoring. Patients with acute cerebral ischemia were included into the prospective observational Find-AF study. Patients free from AF at presentation received 7 day Holter monitoring. We calculated the percentage of otherwise undetected paroxysmal AF and the number needed to screen for age groups under 60 years, and in 5 year clusters from the age of 60 up to 85 and older. 272 patients were included, 43 (15.8 %) had AF at admission, 33 patients with paroxysmal

AF were identified by 7 day Holter ( $n = 29$ ) or medical history ( $n = 4$ ). The yield of 7 day Holter ECG clearly increased with older age ( $p = 0.004$ ): <60 years: 5 %, 60–64 years: 5 %, 65–69 years: 7 %, 70–74 years: 11 %, 75–79 years: 13 %, 80–84 years: 25 %,  $\geq 85$  years: 39 %. The number needed to screen (NNS) to find one patient with paroxysmal AF decreased with age:  $\leq 60$  years: 18, 60–64 years: 20, 65–69 years: 14, 70–74 years: 9, 75–79 years: 8, 80–84 years: 4,  $\geq 85$  years: 3, respectively. In patients <65 years, all AF cases were detected by Holter ECG. The percentage of paroxysmal AF in stroke patients increases with age. The 7 day Holter ECG is most efficient in elderly patients.

R. Wachter and M. Weber-Krüger contributed equally and share first authorship.

R. Wachter · M. Weber-Krüger · J. Seegers · F. Edelmann · G. Hasenfuß · R. Stahrenberg  
Clinic for Cardiology and Pneumology, DZHK (German Center for Cardiovascular Research), University of Göttingen, Göttingen, Germany

R. Wachter (✉)  
Department of Cardiology and Pneumology, Universitätsmedizin Göttingen, 37075 Göttingen, Germany  
e-mail: wachter@med.uni-goettingen.de

J. Wohlfahrt · K. Wasser · J. Liman  
Clinic for Neurology, University of Göttingen, Göttingen, Germany

G. Gelbrich  
Institute of Clinical Epidemiology and Biometry, University of Würzburg, Würzburg, Germany

K. Gröschel  
Department of Neurology, University of Mainz, Mainz, Germany

**Keywords** Age · Paroxysmal atrial fibrillation · Screening · Stroke · Atrial fibrillation · Cohort study

### Introduction

Atrial fibrillation (AF) is a frequent cause of ischemic stroke and patients with atrial fibrillation bear an increased risk of stroke recurrence [1, 2].

The yield of AF detection clearly increases by prolonging the monitoring interval: In our trial, 7 day Holter monitoring identified significantly more AF cases than shorter monitoring intervals [3] and these results are in line with those of several other trials [4]. Patients with detected AF show substantial alterations in left atrial size and function [5] as well as neurohumoral activation [6]. However, detailed data on the yield of this diagnostic procedure in relation to age are not available thus far. Hence, the aim of this study was to evaluate the detection rates of paroxysmal AF using 7 day Holter monitoring in relation to the patients' age.

## Materials and methods

### Patients and AF detection

Find-AF is a single centre prospective observational trial (ISRCTN 46104198). Patients presenting at the university hospital of Göttingen, Germany, with signs of cerebral ischemia were included. Those without AF on baseline ECG received 7 day Holter monitoring. The recordings were analysed by specially trained personal and reviewed by a specialist in cardiac electrophysiology. A clinical follow-up visit took place after one year. Further details on the study outline have been published previously [3]. The study was approved by the local ethic's committee prior to inclusion of the first patient. This study complies with the Declaration of Helsinki and all patients gave written informed consent.

### Definitions and statistical analyses

Continuous data are given as mean  $\pm$  standard deviation, categorical variables are given as absolute numbers (percent), unless otherwise stated. Groups were compared by ANOVA (followed by Tukey's post hoc test), Mann–Whitney *U* test, Chi square test or Fisher's exact test, as appropriate. Statistical tests were performed with SPSS Statistics 20.0.0 (IBM, Chicago, Illinois, USA).

## Results

### Study population

Two hundred and eighty one consecutive patients were included, of whom eight had a final diagnosis other than cerebral ischemia (one of these eight patients presented with AF) and were excluded from further analysis. One patient withdrew consent. 43 (15.8 %) of the remaining 272 patients had AF at presentation, the other 229 patients received 7 day Holter ECG. Paroxysmal AF was detected in 29 patients (12.6 %), an additional four patients had a history of paroxysmal AF, but no AF on 7 day Holter ECG. Clinical characteristics of the complete cohort have previously been reported [3].

Table 1 shows baseline characteristics (AF on admission,  $n = 43$ ; paroxysmal AF  $n = 33$ ; patients without AF,  $n = 196$ ) of the study participants.

As a first finding, baseline characteristics as well as stroke severity were similar in patients with paroxysmal AF as compared to patients with AF on admission. Patients with AF (either paroxysmal or on admission ECG) were significantly older, they had more severe and more disabling strokes than patients with SR (Table 1).

### Age-dependent detection of atrial fibrillation

We formed age clusters and found a clear increase of the AF rate with age ( $p < 0.001$ ). This finding was consistent for paroxysmal AF as well as for AF on admission ECG (see Fig. 1). In stroke patients younger than 65 years, all AF cases were detected by Holter ECG. In patients older than 65 years, approximately 1/3 of AF patients had paroxysmal AF.

Figure 2 shows the 7 day Holter ECG results for all patients with evaluable Holter ECGs and without a history of paroxysmal AF ( $n = 220$ ) as well as the day of first AF documentation. The diagnostic yield of 7 day Holter ECG increased with age ( $p = 0.004$ ), while the number needed to screen to detect one case of paroxysmal AF decreased.

## Discussion

Our study has three major findings:

1. Patients with paroxysmal AF (newly detected by 7 day Holter ECG or previously known) show clinical characteristics and stroke features similar to patients with permanent AF.
2. The prevalence of paroxysmal AF clearly increases with age, while the number needed to screen decreases.
3. All AF cases detected in younger patients were detected by means of prolonged ECG monitoring.

Patients with known AF have more severe strokes [7], however, previously this was not shown for patients with paroxysmal AF diagnosed by 7 day Holter ECG. This finding may be regarded as an indirect hint that patients with paroxysmal AF  $>30$  s (definition used in this study according to current guidelines) represent a relevant stroke subpopulation with equally severely disabling strokes.

It is well established that the risk of stroke in paroxysmal and permanent AF is similar and that both groups equally benefit from primary stroke prevention by means of oral anticoagulation [7, 8]. However, whether patients identified by Holter ECG benefit similarly from secondary prevention therapy (especially anticoagulation) still remains to be determined [9], but is of major interest for further research.

Our data are in line with the well-established increase of AF prevalence with age. However, most available data are based on standard 12-lead ECGs. This work extends these findings to a large stroke population with paroxysmal AF detected by extended Holter monitoring.

The potential role of short AF episodes only to be diagnosed with intensified cardiac monitoring in causing stroke and systemic embolism has recently been re-assured

**Table 1** Study participant characteristics

	No atrial fibrillation ( <i>n</i> = 196)	Paroxysmal atrial fibrillation ( <i>n</i> = 33)	Atrial fibrillation on admission ( <i>n</i> = 43)	<i>P</i> value No AF vs. paroxysmal AF	<i>P</i> value AF on admission vs. paroxysmal AF
Age	67 ± 13	76 ± 11	79 ± 6	<b>0.001</b>	0.401
Female gender	82 (41.8 %)	14 (42.4 %)	25 (58.1 %)	1.000	0.247
BMI	27.6 ± 5.9	27.6 ± 5.8	28.1 ± 5.3	0.998	0.932
NIH-SS	2 (1;4)	5 (4;9)	4 (3;8)	<b>&lt;0.001</b>	0.611
Modified Rankin Scale	2 (1;3)	3 (2;4)	3 (2;4)	<b>0.021</b>	0.502
Stroke severity <sup>a</sup>				0.002	0.112
TIA	69 (35.2 %)	3 (9.1 %)	13 (30.2 %)		
Minor stroke	54 (27.6 %)	8 (24.2 %)	7 (16.3 %)		
Major stroke	73 (37.2 %)	22 (66.7 %)	23 (53.5 %)		
TOAST classification				<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>
Large artery atherosclerosis	39 (19.9 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)		
Cardioembolic	28 (14.3 %)	15 (45.5 %)	36 (83.7 %)		
Lacunar/small vessels	27 (13.8 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)		
Rare/other causes	5 (2.6 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)		
Undetermined/multiple Causes	97 (49.5 %)	18 (54.5 %)	7 (16.3 %)		
Heart rate (bpm)	72 ± 13	71 ± 16	80 ± 19	0.894	<b>0.013</b>
Systolic blood pressure (mmHg)	144 ± 25	153 ± 25	142 ± 25	0.129	0.161
Diastolic blood pressure (mmHg)	79 ± 13	79 ± 13	84 ± 16	1.000	0.292
Creatinine (mg/dl)	1.0 ± 0.5	1.0 ± 0.5	1.3 ± 0.7	0.921	<b>0.004</b>
Haemoglobin (mg/dl)	13.9 ± 1.7	13.6 ± 2.0	12.9 ± 1.8	0.581	0.172
Left atrial diameter (mm)	41 ± 7	44 ± 6	51 ± 8	<b>0.031</b>	<b>0.001</b>
Left ventricular ejection fraction (%)	62 ± 12	60 ± 10	58 ± 12	0.587	0.824
History of stroke	32 (16.3 %)	5 (15.2 %)	5 (11.6 %)	1.000	0.739
History of TIA	20 (10.2 %)	2 (6.1 %)	4 (9.3 %)	0.749	0.692
Heart failure	10 (5.1 %)	2 (6.1 %)	7 (16.3 %)	0.685	0.284
Hypertension	139 (70.9 %)	28 (84.8 %)	34 (79.1 %)	0.137	0.566
Diabetes mellitus	44 (22.4 %)	7 (21.2 %)	16 (37.2 %)	1.000	0.207
Current Smoker	51 (26.0 %)	4 (12.1 %)	2 (4.7 %)		
Hyperlipidaemia	63 (32.1 %)	17 (51.5 %)	13 (30.2 %)	<b>0.047</b>	0.097
Coronary artery disease	22 (11.2 %)	12 (36.4 %)	9 (20.9 %)	<b>0.001</b>	0.196
Peripheral artery disease	5 (2.6 %)	2 (6.1 %)	1 (2.3 %)	0.266	0.576

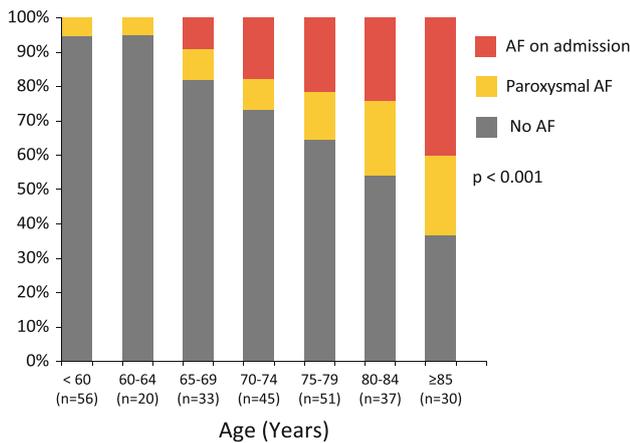
Bold values indicate statistical significance at  $p < 0.05$

<sup>a</sup> Minor stroke: symptoms resolved completely within 30 days or NIH stroke scale changed by  $\leq 3$  points; Major stroke: neurologic deficit persisted after 30 days or NIH stroke scale score increased by  $>3$  points

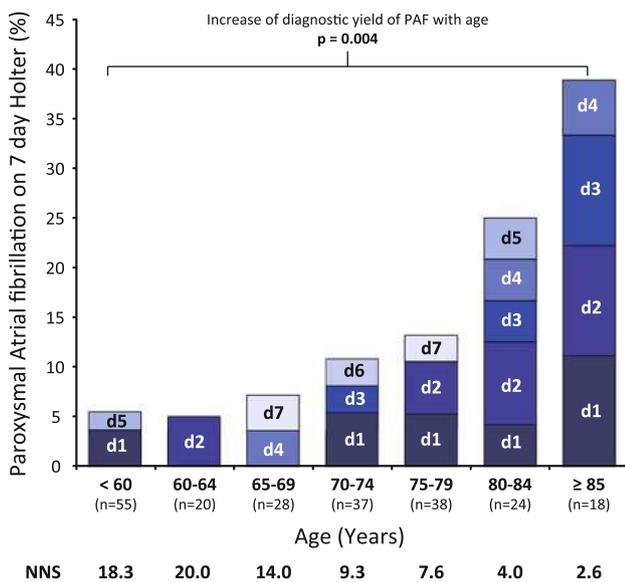
by the ASSERT trial, which found that even short episodes of atrial fibrillation ( $>6$  min within 3 months) detected by long-term evaluation of pacemaker devices with atrial leads increase the risk of subsequent stroke by 2.5 [10].

All AF episodes in younger patients within our trial were detected by means of extended Holter-ECG, no patient  $<65$  presented with AF at baseline or had known paroxysmal atrial fibrillation. Considering the fact that AF related strokes show increased stroke severity and young patients have more quality-adjusted life years at stake, this subgroup could also significantly benefit from prolonged monitoring, seeing this method might be their only chance of identifying AF at all.

Some limitations of our study should be considered. Find-AF was a non-controlled single centre trial. Only 69 % of patients had evaluable Holter ECG material  $>5$  days and five Holter ECGs were not evaluable; hence, the prevalence of paroxysmal AF may be underestimated [3]. Other methods, e. g., even more prolonged spells of Holter monitoring or (implantable) loop recorders, may have yielded more AF cases, these methods are currently under investigation [11, 12]. There were only few young patients with cerebral ischemia and paroxysmal AF in our population, so that conclusions regarding this patient group should be re-evaluated in a larger population.



**Fig. 1** Cumulative percentage of study participants with no AF (grey), paroxysmal AF (detected by 7 day Holter or medical history, orange) and AF on admission ECG (red) in relation to participants' age



**Fig. 2** Percentage of study participants with (previously undiagnosed) paroxysmal AF in relation to age. Only participants with no history of paroxysmal AF and an evaluable 7 day Holter ECG were included in this analysis ( $n = 220$ ). NNS number needed to screen to detect one patient with paroxysmal AF by 7 day Holter ECG within age groups

**Summary**

The prevalence of paroxysmal AF in stroke patients increases with age. Screening by prolonged Holter ECG is most efficient in older patients.

**Acknowledgments** This study was supported by an unrestricted grant from Roche Diagnostics. This work was supported by grants

from the German Federal Ministry of Education and Research [German Heart Failure Network, TP 7 (FKZ 01GI0205)].

**Conflicts of interest** RW reports being the local principal investigator of a clinical study sponsored by Medtronic (Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation; NCT00924638) and receiving speaking fees from Medtronic.

**Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

**References**

1. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S et al (2001) Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the german stroke data bank. *Stroke* 32:2559–2566
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 22:983–988
3. Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Lahno R, Haase B et al (2010) Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous Holter monitoring in patient with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke* 41:2884–2888
4. Seet R, Friedman P, Rabinstein A (2011) Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation* 124(4):477–486
5. Stahrenberg R, Edelmann F, Haase B, Lahno R, Seegers J, Weber-Krüger M et al (2011) Transthoracic echocardiography to rule out paroxysmal atrial fibrillation as a cause of stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 42:3643–3645
6. Wachter R, Lahno R, Haase B, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F et al (2012) Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia—the Find-AF study. *PLoS ONE* 7:e34351
7. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey S, Pfeffer MA, Yusuf S et al (2007) Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy. An ACTIVE W substudy. *J Am Coll Cardiol* 50:2156–2161
8. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M (2010) Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm cohort of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 31:967–975
9. Wachter R, Stahrenberg R, Gröschel K (2013) Subclinical atrial fibrillation. How hard should we look? *Heart* 99:151–153
10. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A et al (2012) Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 366:120–129
11. Sinha AM, Diener HC, Morillo CA, Sanna T, Bernstein RA, Di Lazzaro V et al (2010) Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF): design and rationale. *Am Heart J* 160(36–41):e1
12. Ritter MA, Kochhäuser S, Duning T, Reinke F, Pott C, Dechering DG, Eckardt L, Ringelstein EB (2013) Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors. *Stroke* 44(5):1449–1452

# Excessive Supraventricular Ectopic Activity Is Indicative of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients with Cerebral Ischemia

Mark Weber-Krüger<sup>1</sup>, Klaus Gröschel<sup>2</sup>, Meinhard Mende<sup>3</sup>, Joachim Seegers<sup>1</sup>, Rosine Lahno<sup>1</sup>, Beatrice Haase<sup>1</sup>, Cord-Friedrich Niehaus<sup>1</sup>, Frank Edelmann<sup>1</sup>, Gerd Hasenfuß<sup>1</sup>, Rolf Wachter<sup>1,9</sup>, Raoul Stahrenberg<sup>1,9</sup>

**1** Clinic for Cardiology and Pneumology, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **2** Clinic and Polyclinic for Neurology, University of Mainz, Mainz, Germany, **3** Coordination Centre for Clinical Trials, University of Leipzig, Leipzig, Germany

## Abstract

**Background:** Detecting paroxysmal atrial fibrillation (PAF) in patients with cerebral ischemia is challenging. Frequent premature atrial complexes (PAC/h) and the longest supraventricular run on 24-h-Holter (SV-run<sub>24 h</sub>), summarised as excessive supraventricular ectopic activity (ESVEA), may help selecting patients for extended ECG-monitoring, especially in combination with echocardiographic marker LAVI/a' (left atrial volume index/late diastolic tissue Doppler velocity).

**Methods:** Retrospective analysis from the prospective monocentric observational trial Find-AF (ISRCTN-46104198). Patients with acute stroke or TIA were enrolled at the University Hospital Göttingen, Germany. Those with sinus rhythm at presentation received 7-day Holter-monitoring. ESVEA was quantified in one 24-hour interval free from PAF. Echocardiographic parameters were assessed prospectively.

**Results:** PAF was detected in 23/208 patients (11.1%). The median was 4 [IQR 1; 22] for PAC/h and 5 [IQR 0; 9] for SV-run<sub>24 h</sub>. PAF was more prevalent in patients with ESVEA: 19.6% vs. 2.8% for PAC/h >4 vs. ≤4 (p<0.001); 17.0% vs. 4.9% for SV-run<sub>24 h</sub> >5 vs. ≤5 beats (p = 0.003). Patients with PAF showed more supraventricular ectopic activity: 29 PAC/h [IQR 9; 143] vs. 4 PAC/h [1;14] and longest SV-run<sub>24 h</sub> = 10 [5;21] vs. 0 [0; 8] beats (both p<0.001). Both markers discriminated between the PAF- and the Non-PAF-group (area under receiver-operator-characteristics-curve 0.763 [95% CI 0.667; 0.858] and 0.716 [0.600; 0.832]). In multivariate analyses log(PAC/h) and log(SV-run<sub>24 h</sub>) were independently indicative of PAF. In Patients with PAC/h ≤4 and normal LAVI/a' PAF was excluded, whereas those with PAC/h >4 and abnormal LAVI/a' showed high PAF-rates.

**Conclusions:** ESVEA discriminated PAF from non-PAF beyond clinical factors including LAVI/a' in patients with cerebral ischemia. Normal LAVI/a'+PAC/h ≤4 ruled out PAF, while prevalence was high in those with abnormal LAVI/a'+PAC/h >4.

**Citation:** Weber-Krüger M, Gröschel K, Mende M, Seegers J, Lahno R, et al. (2013) Excessive Supraventricular Ectopic Activity Is Indicative of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients with Cerebral Ischemia. PLoS ONE 8(6): e67602. doi:10.1371/journal.pone.0067602

**Editor:** Thiruma V. Arumugam, University of Queensland, Australia

**Received:** February 1, 2013; **Accepted:** May 20, 2013; **Published:** June 28, 2013

**Copyright:** © 2013 Weber-Krüger et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** This work was supported by grants from the German Federal Ministry of Education and Research (German Heart Failure Network, TP 7 (FKZ 01GI0205)). This study was supported by an unrestricted grant from Roche Diagnostics, Mannheim, Germany. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** The Find-AF trial was supported by a moderate grant from "Roche Diagnostics". However, this does not alter the authors' adherence to all PLOS ONE policies on sharing data and materials.

\* E-mail: stahrenberg@med.uni-goettingen.de

<sup>9</sup> These authors contributed equally to this work.

## Introduction

Though one of the most common causes of ischemic stroke, atrial fibrillation in its paroxysmal form can be challenging to diagnose. Bursts of paroxysmal atrial fibrillation (PAF) can be short, they often occur in clusters [1] and are asymptomatic in over 50% of the cases [2]. Diagnostic yield has been shown to increase with duration of monitoring [3–5]. Methods for prolonging ECG-monitoring over wider lengths of time have been developed [6]. Nevertheless, extended diagnostics are time-consuming, expensive and cumbersome for both patients and investigators. Therefore it is essential to identify indicators of

underlying PAF in patients with cerebral ischemia to focus extended diagnostics on high-risk patients.

As one potential approach, we have demonstrated that morphologic indicators of structural left atrial remodelling in echocardiography can be useful to rule out the presence of PAF within this collective [7]. As a different approach, biomarkers (e. g. natriuretic peptides) may serve to identify patients with PAF [8].

In addition to structural alterations, atrial fibrillation (AF) is also known to be accompanied by a state of electrical instability of the atrium [9]. There are some studies indicating that premature atrial

complexes (PAC) [10–13] as well as supraventricular (SV) runs [14–15] are associated with prevalent or incident AF.

In a retrospective analysis of data from a prospective observational trial including patients with cerebral ischemia, we evaluated the association of frequent PAC and SV-runs on 24-hour Holter as markers of atrial electric instability with the finding of PAF within a prolonged monitoring spell (7-day Holter-monitoring). We also evaluated previously defined cut-offs of comparable trials by Wallmann et al. [13] and Binici et al. [15]. Once the association was confirmed, we combined these electrocardiographic markers with a recently evaluated sensitive echocardiographic indicator of paroxysmal atrial fibrillation [7], equitable with structural myocardial remodelling (left atrial volume index/late diastolic mitral annular velocity = LAVI/a') to detect those patients after cerebral ischemia with a high probability of underlying PAF.

## Methods

### Study Design and Ethical Statement

The prospective monocentric observational trial Find-AF (ISRCTN 46104198) complies with the declaration of Helsinki, was performed according to the principles of ICH-GCP and was approved of by the local Ethics Committee at the University of Göttingen. Patients were only included after written and informed consent had been obtained.

### Patients

Patients >18 years with suspected cerebral ischemia presenting at the emergency ward of the Göttingen University Hospital were prospectively included. Details on the cohort, detection of PAF by 7-day Holter-monitoring [5], as well as echocardiographic data to predict the presence of PAF [7] have been previously published. The aim of the study was to detect various factors associated with atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia to guide future diagnostic pathways as well as therapeutic approaches. Cardiovascular endpoints were prospectively collected at a clinical follow-up visit after one year.

### ECG Monitoring and Analysis

All patients presenting in sinus rhythm received prolonged ECG-monitoring for up to 7 days. The devices were applied early, i.e. at the emergency ward. The Holter-ECG recordings were analysed using the dedicated analysis-software (CardioDay®, getemed Medizin- und Informationstechnik, Teltow, Germany). The workup of the recorded ECG-data took place in two steps: One 24-hour period was analysed in full detail and was forwarded to the treating physician in a timely manner to represent the standard of care. We arbitrarily chose day four and deviated from this day only if the specific recording was unavailable or of explicitly bad quality. The remaining ECG-material was analysed at a later point in time with a clear focus on detecting PAF. The patient's general practitioner was contacted only in cases when AF (or another obvious heart rhythm disorder) was detected within the prolonged ECG-spell.

PAF was defined as an absolute arrhythmia >30 s without detectable P-waves and without a more likely differential diagnosis.

We calculated the number of PAC per hour and identified the longest SV-run within 24 hours (SVrun<sub>24 h</sub>) as a semi-quantitative surrogate for electrical instability (or excessive supraventricular ectopic activity = ESVEA) of the atrium. In most cases, we used the recording that had been thoroughly evaluated as part of the clinical routine for these analyses. If this specific recording

contained an episode of PAF, we reanalysed the next day free from the arrhythmia.

To determine the number of PAC, all automatically detected events were manually reviewed and reclassified if necessary. All supraventricular runs >5 beats were counted manually to determine the longest episode within the 24-hour interval.

### Echocardiography

As previously reported in detail [7], all transthoracic echocardiograms within Find-AF were performed by study personnel and a comprehensive dataset was prospectively collected. An index specifying left atrial contractility (left atrial volume index as calculated by the ellipsoid formula divided by late diastolic mitral annular velocity as an indicator of atrial contraction = LAVI/a') was found to be the strongest echocardiographic marker to rule out the presence of PAF and was therefore used for the multivariate analyses in this study.

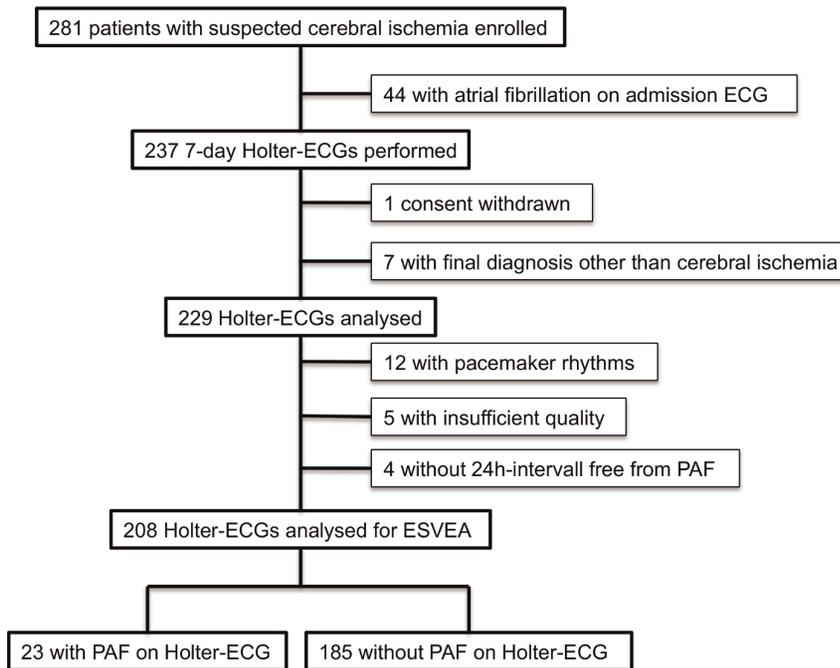
### Statistics

The prevalence of PAF in patients with and without ESVEA was compared using the Chi-Square-test. Differences in PAC-frequency and the number of beats of the longest SV-run<sub>24 h</sub> in the PAF vs. the Non-PAF-group were tested using the Mann-Whitney-U-test. The discrimination of ESVEA-parameters between both groups was determined using receiver-operator-characteristic (ROC) curves. We looked for potential influence factors by logistic regression, using age, sex, body-mass-index, systolic blood pressure, hypertension, heart failure and LAVI/a' as covariates. The clinical parameters used in our analysis had been identified as predictors of incident atrial fibrillation in the Framingham study [16]. PAC/h and SV-run<sub>24 h</sub> were log-transformed before statistical testing due to skewed distributions. We further included LAVI/a', the strongest echocardiographic marker for PAF in our study, as we hypothesised that the predictive value of this morphologic indicator of structural atrial remodelling might be distinct from that of ESVEA, an indicator of electrical atrial remodelling. In the case of separation (monotone likelihood), we estimated the effects by Firth's penalised-likelihood logistic regression following Heinze and Schemper [17]. For this purpose we applied the R package *logistf* [18]. All other analyses were performed by SPSS Statistics version 20. In general, tests were performed as two-sided at 5% significance level.

## Results

229 patients presented in sinus rhythm and therefore underwent 7-day Holter-monitoring within the Find-AF-trial [5]. ESVEA-analysis could not be accomplished in 21 cases (12 pacemaker rhythms, 5 with insufficient quality, 4 without any PAF-free 24-hour interval). The selection of patients for ESVEA-analysis is also shown in the study flow diagram (figure 1). Clinical characteristics are shown in table 1. LAVI/a' was available in 169 patients of the analysis population.

PAF was detected in 23 of 208 analysed patients (11.1%; Confidence Interval (CI) 6.7%–15.3%). A significant number of patients with PAF showed short bouts, only within the range of minutes (figure 2). The median PAC-frequency was 4/h [IQR 1; 22], the median of SV-run<sub>24 h</sub> was 5 beats [IQR 0; 9]. PAF was more prevalent in patients with ESVEA: 19.6% (CI 11.5%–27.7%) vs. 2.8% (CI 0.0%–6.2%) for PAC/h >4 vs. ≤4 (p<0.001 chi-square test) (figure 3); 17.0% (CI 10.4%–25.2%) vs. 4.9% (CI 1.1%–9.9%) for longest SV-run<sub>24 h</sub> >5 vs. ≤5 beats (p = 0.003). Results were similar when PAF-cases were included that were diagnosed clinically until 1-year follow-up: 24.2% (CI 15.8%–



**Figure 1. Flow diagram.** Flow diagram of patients included in ESVEA analysis within the Find-AF trial. 281 were included in the Find-AF trial, 237 without AF at presentation received 7-day Holter-ECG-monitoring. 229 Holter-ECGs were analysed. ESVEA analysis was possible in 208 cases, 23 of which showed at least one episode of PAF. doi:10.1371/journal.pone.0067602.g001

33.6%) vs. 3.8% (CI 0.9%–7.9%),  $p < 0.001$ , for PAC/h  $> 4$  vs.  $\leq 4$ ; 20.2% (CI 12.9%–28.0%) vs. 6.9% (CI 2.2–12.2%),  $p = 0.006$ , for SV-run<sub>24 h</sub>  $> 5$  vs.  $\leq 5$  beats.

Evaluating the cut-off of PAC/h defined by Wallmann et al. [13] yielded comparable results: 16.8% (CI 9.9%–23.8%) vs. 3.4% (CI 0.0%–7.6%) for PAC/h  $> 3$  vs.  $\leq 3$ . Applying the cut-offs for PAC/h and longest SV-run<sub>24 h</sub> as defined for initially healthy subjects by Binici et al. [15] showed slightly different PAF rates: 24.4% (CI 11.1%–38.5%) vs. 7.4% (CI 3.6%–11.7%),  $p = 0.001$ , for PAC/h  $> 30$  vs.  $\leq 30$  and 37.5% (CI 13.3%–64.3%) vs. 8.9% (CI 5.3%–12.9%),  $p < 0.001$ , for SV-run<sub>24 h</sub>  $> 20$  vs.  $\leq 20$  beats.

Patients with PAF showed more supraventricular ectopic activity: PAC/h = 29 [IQR 9; 143] vs. 4 [1; 14] and SV-run<sub>24 h</sub> = 10 [5; 21] vs. 0 [0; 8] beats (both  $p < 0.001$ ).

Both parameters, PAC/h and SV-run<sub>24 h</sub>, discriminated between the PAF and the non-PAF group (area under the ROC curve = 0.763 [CI 0.667–0.858] and 0.716 [0.600–0.832]) (figure 4).

At the optimal cut-off-point (maximal Youden-index), sensitivity, specificity, negative and positive predictive value were 78.3%, 68.6%, 96% and 24% for PAC/h (8/h) and 73.9%, 69.2%, 96% and 23% for SV-run<sub>24 h</sub> (6 beats). The evaluated cut-offs by Binici et al. [15] slightly improved specificity at the cost of greatly impaired sensitivity. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value were 47.8%, 81.6%, 24.4% and 92.6% for PAC/h and 26.1%, 94.6%, 37.5% and 91.1% for longest SV-run<sub>24 h</sub>.

The predictive value of the ESVEA parameters was confirmed by repeating the analyses, taking into account only cases whose ESVEA parameters had been determined in an ECG-interval before first documentation of PAF. The revised median frequency of PAC remained 4/h and PAF prevalence remained significantly higher in those with PAC/h  $> 4$  (11.8%; CI 5.4%–18.7% vs. 1.9%; CI 0.0%–4.8%,  $p = 0.005$ ). The revised median for longest SV-run<sub>24 h</sub>, however, turned out to be 0 with the smaller number

of PAF-patients and we did not apply this cut-off to calculate the differences in PAF prevalence. ESVEA rates remained higher in the PAF vs. the non-PAF group: the median was 11 (IQR 5/106) vs. 4 (IQR 1/15) for PAC/h and 12 (IQR 5/12) vs. 0 (IQR 0/8) for the longest SV-run<sub>24 h</sub>. Both markers still discriminated between the PAF and the non-PAF group: The area under the ROC curve was 0.686 (CI 0.540–0.832),  $p = 0.038$  for PAC/h and 0.733 (CI 0.575–0.891),  $p = 0.01$  for the longest SV-run<sub>24 h</sub>.

In multivariate analyses using age, sex, body-mass index, systolic blood pressure, hypertension and heart failure as covariates, log(PAC/h) ( $p = 0.002$ ) and log(SV-run<sub>24 h</sub>) ( $p = 0.007$ ) were independently associated with PAF (table S1A in file S1). The same was observed in a different model based on baseline differences between the groups (table S1B in file S1) as well as in a combination of both models (table S2 in file S1). Corrected for other significant predictors, patients with PAC/h  $> 4$  had an odds ratio of 5.7 ( $p = 0.011$ ) and those with SV-run<sub>24 h</sub>  $> 5$  beats of 3.1 ( $p = 0.054$ ) of having PAF (table S3 in file S1). Importantly, both ESVEA parameters maintained significance when LAVI/a', the strongest echocardiographic predictor, was entered into the model (table S4A in file S1), with an adjusted odds ratio of 4.4 ( $p = 0.048$ ) for PAC/h and 3.1 ( $p = 0.109$ ) for SV-run<sub>24 h</sub> above the median (table S4B in file S1).

PAC/h  $\leq 4$ + normal LAVI/a'-index (i.e.  $< 2.3$ ) excluded presence of PAF (0/55 = 0.0%; CI 0.0%–6.5%), whereas PAF-rates were high in patients with PAC/h  $> 4$  and LAVI/a'  $\geq 2.3$  (14/47 = 29.8%; CI 18.7%–44.0%).

Among those patients for whom LAVI/a' was available, 8 (4.7%) experienced a recurrent stroke during follow-up. Seven of those (87.5%) had initially shown a pathologic LAVI/a'-index, whereas only 3 (37.5%) had had frequent PAC.

**Table 1.** Clinical Characteristics.

	No PAF on 7-d-Holter monitoring (n = 185)	PAF on 7-d-Holter monitoring (n = 23)	p-value
<b>Demographics</b>			
Female	77 (41.6%)	13 (56.5%)	0.174
Age (y)	67±13	76±12	0.003
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.4±5.3	27.6±6.2	0.828
<b>Risk factors and history</b>			
SBP (mmHg)	143±22	159±25	0.002
DBP (mmHg)	79±13	81±15	0.361
Heart rate (1/min)	74±15	65±12	0.018
Temperature (°C)	36.7±0.4	36.9±0.5	0.165
History of stroke	27 (14.6%)	5 (21.7%)	0.370
History of TIA	18 (9.7%)	0 (0.0%)	0.118
Heart failure	10 (5.4%)	0 (0.0%)	0.253
Hypertension	130 (70.3%)	20 (87.0%)	0.092
Diabetes	41 (22.2%)	5 (21.7%)	0.963
Smoker	49 (26.5%)	3 (13.0%)	0.106
Hyperlipidemia	58 (31.4%)	12 (52.2%)	0.046
Coronary artery disease	20 (10.8%)	4 (17.4%)	0.352
Peripheral artery disease	5 (2.7%)	1 (4.3%)	0.657
<b>Laboratory</b>			
Creatinine (mg/dL)	0.97±0.54	0.95±0.50	0.865
Glucose (mg/dL)	130±54	126±34	0.778
Total cholesterol (mg/dL)	197±46	210±53	0.233
LDL cholesterol (mg/dL)	130±40	138±42	0.400
HDL cholesterol (mg/dL)	51±13	54±20	0.291
Triglycerides (mg/dL)	132±68	112±47	0.177
HbA1c (%)	6.2±1.1	6.5±1.7	0.337
<b>Stroke severity</b>			
TIA	67 (36.2%)	1 (4.3%)	
Minor stroke	50 (27.0%)	7 (30.4%)	0.005
Major stroke	68 (36.8%)	15 (65.2%)	
NIHSS	3±4	6±4	<0.001
MRS	2±1	3±1	0.006
<b>ESVEA</b>			
APB/h	4 [1;14]	29 [9; 143]	<0.001
SV-run <sub>24h</sub> (beats)	0 [0; 8]	10 [5;21]	<0.001

doi:10.1371/journal.pone.0067602.t001

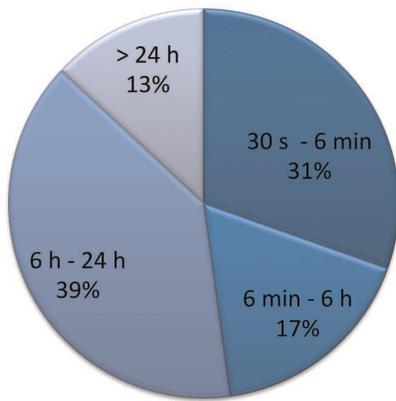
## Discussion

Our results imply that patients with ESVEA on 24-hour Holter-ECG show significantly higher PAF-rates within the entire, prolonged monitoring spell. Both parameters, frequent PAC and longest SV-run<sub>24 h</sub>, are significantly and independently associated with underlying PAF. When combining PAC/h, a marker of atrial electric remodelling, with LAVI/a', an echocardiographic marker of structural atrial remodelling, PAF was literally ruled out in patients with normal results.

### Association of ESVEA and PAF

Several investigators found that episodes of AF are often initiated by premature atrial complexes [19–21]. Some previous

publications have examined the association of excessive supraventricular ectopic activity and the finding of atrial fibrillation. Healthy subjects with high rates of PAC or longer SV-runs on 24-hour Holter were shown to be at a higher risk of developing atrial fibrillation or experiencing cerebral ischemia [14–15]. Retrospective analyses of Holter-ECGs recorded from patients after ischemic strokes showed a correlation of frequent PAC and finding of PAF [10–11]. Wallmann et al. analysed frequent PAC in patients with acute cerebral ischemia as an indicator of underlying PAF. Detection rates on delayed extended monitoring were significantly higher in those with more than approximately 3 PAC/h (70 PAC/d) on an initial 24-hour Holter-ECG [12–13]. Our data are in good agreement with Wallmann's findings: In our study population, those with >4 PAC/h (median) in a 24-hour ECG-recording



**Figure 2. Duration of PAF episodes.** Distribution of patients with longest episode of atrial fibrillation in 7-day Holter-monitoring in the respective category. Divisions were chosen based on trials indicating an increased thromboembolic risk above the respective cut-off: 6 min, as shown to increase stroke risk within the ASSERT-trial [24], 6 hours (5.5 hours) as presented by the TRENDS-study investigators [28] and 24 hours as identified within the Italian AT-500 registry [29]. 30 seconds as defined as minimal duration of atrial fibrillation by current AF guidelines [30].

doi:10.1371/journal.pone.0067602.g002

were found to have significantly more PAF within a prolonged (7-day) period. Our cut-off lies within close range of that defined by Wallmann et al. ( $>4$  PAC/h vs.  $>3$  PAC/h). In addition to PAC/h, we identified the longest supraventricular run as another valid factor associated with underlying PAF in patients with recent stroke or TIA. Evaluating ESVEA cut-offs previously defined for initially healthy patients by Binici et al. [15], the applied thresholds appear to be too strict for patients with cerebral ischemia, as sensitivity is greatly reduced, while gaining only moderately increased specificity. Altogether, PAC/h appeared to show a more significant association with PAF and the combination with the longest SV-run<sub>24 h</sub> did not improve the results.

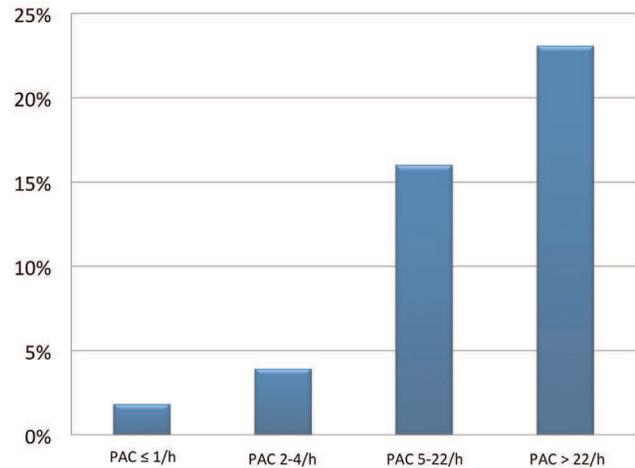
### Electrocardiographic and Echocardiographic Markers Help to Identify Patients at High Risk of Underlying PAF

We expected electrocardiographic/echocardiographic markers, both indicators of atrial pathologies, to be considerably more specific surrogates of atrial fibrillation compared to unspecific clinical parameters currently taken into account [22–23].

Multivariate analysis containing both PAC/h and LAVI/a' confirmed that both parameters are independently associated with PAF, possibly because structural and electrical remodelling occur separately, depending on the patient's individual AF-aetiology. Interestingly, PAF was literally ruled out in those who showed neither high rates of PAC on 24-hour Holter-ECG, nor signs of structural remodelling in echocardiography. Therefore it makes sense to combine both indicators to rule out atrial fibrillation in those without structural or electrical atrial alterations.

### ESVEA and LAVI/a' as Prognostic Markers?

Within the Find-AF-trial we also reviewed cardiovascular events in up to one year of follow-up. Interestingly, our data suggest LAVI/a' may be a risk factor for recurrent strokes, while ESVEA, albeit similarly a surrogate for PAF in our cohort, does not appear to hold predictive value here. This might indicate that left atrial mechanical dysfunction per se is a risk factor for recurrent thromboembolism, while electrical instability is of lesser impor-



**Figure 3. PAF detection on 7-day holter in relation to PACs on 24-hour-Holter.** Percentage of patients with paroxysmal atrial fibrillation on 7-day Holter-monitoring across quartiles of PACs/h detected within a 24-hour episode free from PAF.

doi:10.1371/journal.pone.0067602.g003

tance. However, this analysis is limited by small numbers and can be considered as hypothesis-generating at best.

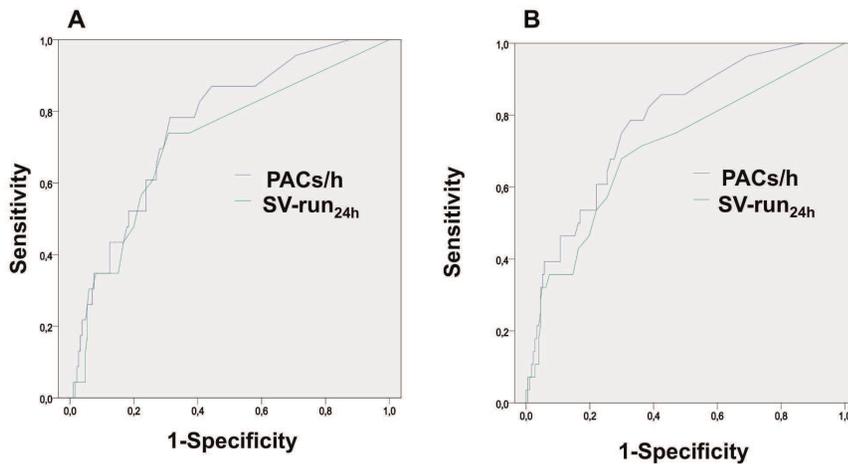
### Clinical Relevance and Perspective

Compared to other common aetiologies of cerebral ischemia, paroxysmal AF is difficult to diagnose. Apart from being asymptomatic in a high percentage of cases [2], AF-bursts are often of short duration (while even short spells significantly increase stroke risk [24]) and furthermore they often appear in clusters (bearing the possibility of long periods free from the arrhythmia). Therefore PAF-detection-rates significantly increase by prolonging the monitoring spell.

Detection of PAF, however, is highly relevant, because oral anticoagulation has been shown to reduce recurrent ischemic events significantly, along with improving long-term prognosis [25–26]. Throughout the last years, methods for AF-detection have constantly improved [6]. New developments include implantable loop-recorders, that allow significantly longer monitoring periods and therefore offer the opportunity for presumably more sensitive AF-detection. While externally applied devices are generally cumbersome for patients and often bear a high workload for investigators, implanted devices require invasive procedures for implantation and explanation and all procedures are considerably expensive, limiting a wide spread utilisation in clinical practice.

This calls for valid and easily acquired markers of underlying PAF in patients with recent cerebral ischemia to increase the pre-test probability in order to focus elaborate extended monitoring procedures on patients at a high risk of underlying AF. Several factors associated with AF have been identified [16] and risk scores have been published [22–23], the latter leaving room for further improvement [27]. Most importantly, we would like to point out, that many of the markers currently taken into account (e.g. age, gender, hypertension, cardiovascular disease, BMI) are very unspecific of PAF, rather indicating cardiovascular disease in general.

In search of more specific markers, we wanted to focus on indicators of atrial pathologies as supposedly better surrogates for atrial fibrillation. We used electrocardiographic parameters indicating electrical remodelling (frequent PAC and longer duration of short SV-runs summarised as ESVEA) as well as echocardiographic markers of structural remodelling of the atrium



**Figure 4. ROC-curves – ESVEA as a predictor of PAF.** ROC-curves for PAC/h (blue) and SV-run<sub>24h</sub> (green) to detect paroxysmal atrial fibrillation A) in baseline 7-day Holter-monitoring only or B) total PAF after baseline 7-day Holter-monitoring and clinical follow-up (up to 1 year). doi:10.1371/journal.pone.0067602.g004

(LAVI/a'), both processes known to be associated with atrial fibrillation [9]. Importantly, both these markers are easily attained by standard clinical procedures performed after ischemic stroke and may be used complementary, depending on local availability.

Based on our findings, electrocardiographic and echocardiographic markers could help future development/improvement of predictive scores for underlying PAF in patients with acute cerebral ischemia. Their aim will be to select those with a high probability of PAF for extended ECG-monitoring.

### Limitations

ESVEA was analysed retrospectively and were not a primary goal of the study. Furthermore, the 24-hour Holter-interval used for ESVEA-analysis was taken from the same, prolonged spell used for PAF detection. In our main analysis we investigated the association of ESVEA with PAF occurring both before and after ESVEA analysis as the best indicator of truly underlying PAF, which per se is not fully identical to predicting future detection (and possibly new incidence) of PAF. Although we confirmed the predictive value of ESVEA after excluding all cases of PAF that had occurred before ESVEA analysis, this confirmatory analysis is limited by the reduced number of PAF cases.

### Summary

Electrocardiographic markers of atrial electric remodelling, PACs/h and longest SV-run<sub>24h</sub>, could be useful tools to identify patients with recent cerebral ischemia at high risk of underlying paroxysmal atrial fibrillation. In our cohort of patients with acute

cerebral ischemia, PAF was ruled out in those without ESVEA on 24-hour Holter-ECG and with normal LAVI/a', an echocardiographic marker of structural remodelling.

### Supporting Information

**File S1 Multiple Binary Regression Models. Table S1A.** Co-variables based on a predictive model for incident atrial fibrillation (Schnabel et al. [16]). All co-variables forced into the model. **Table S1B.** Co-variables based on significant baseline differences between groups. All co-variables forced into the model. **Table S2.** Co-variables based on significant contributors in models in tables S1A & S1B. Stepwise inclusion due to number of co-variables for model S2/1, forced inclusion for models S2/2 and 3 to keep the base model and examine gain by adding ESVEA parameters. **Table S3.** Based on models in table S2, ESVEA parameters were entered as dichotomised variable (above vs. below median). **Table S4A.** Based on models in table S2, LAVI/a' was added as the strongest echocardiographic predictor of PAF. **Table S4B.** Based on models in table S2, LAVI/a' was added as the strongest echocardiographic predictor of PAF. (DOCX)

### Author Contributions

Conceived and designed the experiments: MWK KG MM RW RS. Performed the experiments: MWK JS RL BH CFN FE RW RS. Analyzed the data: MWK KG MM JS RL BH CFN RW RS. Wrote the paper: MWK KG MM GH RW RS.

### References

- Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J et al. (2007) Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 28: 2803–2817.
- Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. (1994) Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 89: 224–227.
- Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. (2007) Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 38: 2935–2940.
- Seet RC, Friedman PA, Rabinstein AA. (2011) Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation* 124: 477–486.
- Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Lahno R et al. (2010) Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke* 41: 2884–2888.
- Mittal S, Movsovitz C, Steinberg JS. (2011) Ambulatory external electrocardiographic monitoring: focus on atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 58: 1741–1749.
- Stahrenberg R, Edelmann F, Haase B, Lahno R, Seegers J et al. (2011) Transthoracic echocardiography to rule out paroxysmal atrial fibrillation as a cause of stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 42: 3643–3645.
- Wachter R, Lahno R, Haase B, Weber-Krüger M, Seegers J et al. (2012) Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia – the Find-AF study. *PLOS one* 7: e34351.

9. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. (2011) Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 91: 265–325. Review. Erratum in: *Physiol Rev* 2011;91: 1533.
10. Koudstaal PJ, van Gijn J, Klootwijk AP, van der Meche FG, Kappelle LJ. (1986) Holter monitoring in patients with transient and focal ischemic attacks of the brain. *Stroke* 17: 192–195.
11. Gaillard N, Deltour S, Vilotijević B, Hornych A, Crozier S et al. (2010) Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients. *Neurology* 74: 1666–1670.
12. Wallmann D, Tüller D, Kucher N, Fuhrer J, Arnold M et al. (2003) Frequent atrial premature contractions as a surrogate marker for paroxysmal atrial fibrillation in patients with acute ischaemic stroke. *Heart* 89: 1247–1248.
13. Wallmann D, Tüller D, Wustmann K, Meier P, Isenegger J et al. (2007) Frequent atrial premature beats predict paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients: an opportunity for a new diagnostic strategy. *Stroke* 38: 2292–2294.
14. Engström G, Hedblad B, Juul-Möller S, Tydén P, Janzon L. (2000) Cardiac arrhythmias and stroke: increased risk in men with high frequency of atrial ectopic beats. *Stroke* 31: 2925–2929.
15. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. (2010) Excessive Supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 121: 1904–1911.
16. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM et al. (2009) Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 373: 739–45.
17. Heinze G and Schemper M. (2002) A solution to the problem of separation in logistic regression. *Stat Med* 21: 2409–2419.
18. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing 2011, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
19. Killip T, Gault JH. (1965) Mode of onset of atrial fibrillation in man. *Am Heart J* 70: 172–179.
20. Bennett MA, Pentecost BL. (1970) The pattern of onset and spontaneous cessation of atrial fibrillation in man. *Circulation* 41: 981–988.
21. Capucci A, Santarelli A, Boriani G, Magnani B. (1992) Atrial premature beats coupling interval determines lone paroxysmal atrial fibrillation onset. *Int J Cardiol* 36: 87–93.
22. Malik S, Hicks WJ, Schultz L, Penstone P, Gardner J et al. (2011) Development of a scoring system for atrial fibrillation in acute stroke and transient ischemic attack patients: the LADS scoring system. *J Neurol Sci* 301: 27–30.
23. Suissa L, Bertora D, Lachaud S, Mahagne MH. (2009) Score for the targeting of atrial fibrillation (STAF): a new approach to the detection of atrial fibrillation in the secondary prevention of ischemic stroke. *Stroke* 40: 2866–2868.
24. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC et al. (2012) Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 366: 120–129.
25. Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, Anderson DC, Kronmal RA et al. (2003) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trials. *Ann Intern Med* 138: 831–838.
26. Crystal E, Connolly SJ. (2004) Role of oral anticoagulation in management of atrial fibrillation. *Heart* 90: 813–817.
27. Stahrenberg R, Wachter R, Gröschel K. (2010) A risk score to predict future atrial fibrillation derived from patients with stroke initially presenting with atrial fibrillation? *Stroke* 41: e169.
28. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD et al. (2009) The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2: 474–480.
29. Capucci A, Santini M, Padeletti L, Gulizia M, Botto G et al. (2005) Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 46: 1913–1920.
30. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I et al. (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31: 2369–2429.

## File S1 - Supporting Information:

### Multivariate Binary Logistic Regression models

**Table S1A:**

Multivariate binary logistic regression models. Co-variables based on a predictive model for incident atrial fibrillation (Schnabel et al. [16]). All co-variables forced into the model.

	Model S1A/1		Model S1A/2		Model S1A/3	
	OR	p-value	OR	p-value	OR	p-value
Systolic blood pressure	1.02	0.017	1.02	0.031	1.03	0.010
Heart failure	0.38	0.465	0.44	0.554	0.36	0.435
Gender	1.76	0.236	2.12	0.128	1.37	0.521
Age	1.05	0.027	1.02	0.402	1.03	0.202
BMI	1.02	0.670	1.02	0.547	1.03	0.487
Lg (APCs/h)			2.86	0.002		
Lg (SV-run <sub>24h</sub> )					3.45	0.007

**Table S1B:**

Multivariate binary logistic regression models. Co-variables based on significant baseline differences between groups. All co-variables forced into the model.

	Model S1B/1		Model S1B/2		Model S1B/3	
	OR	p-value	OR	p-value	OR	p-value
Systolic blood pressure			1.02	0.030	1.03	0.012
Age			1.03	0.267	1.04	0.131
Heart rate			0.99	0.516	0.99	0.459
Hyperlipidemia			2.98	0.038	3.14	0.028
NIH-SS			1.15	0.011	1.15	0.010
Lg (APCs/h)			2.70	0.006		
Lg (SV-run <sub>24h</sub> )					3.00	0.017

**Table S2:**

Multivariate binary logistic regression models. Co-variables based on significant contributors in models in table 1. Stepwise inclusion due to number of co-variables for model 1, forced inclusion for models 2 and 3 to keep the base model and examine gain by adding ESVEA parameters.

	Model S2/1		Model S2/2		Model S2/3	
	OR	p-value	OR	p-value	OR	p-value
Systolic blood pressure	1.02	0.035	1.02	0.035	1.03	0.015
Age	1.05	0.047	1.03	0.244	1.04	0.111
Hyperlipidemia	3.82	0.013	3.23	0.022	3.31	0.020
NIH-SS	1.21	0.003	1.15	0.011	1.14	0.012
Lg (APCs/h)			2.71	0.005		
Lg (SV-run <sub>24h</sub> )					3.02	0.016

Variables not entering the equation for model 1 in stepwise inclusion procedure:  
gender, heart rate, heart failure, BMI

**Table S3:**

Multivariate binary logistic regression models. Based on models in table 2, ESVEA parameters were entered as dichotomised variable (above vs. below median).

	Model S3/1		Model S3/2	
	OR	p-value	OR	p-value
Systolic blood pressure	1.02	0.031	1.03	0.013
Age	1.04	0.198	1.04	0.107
Hyperlipidemia	3.57	0.013	3.33	0.018
NIH-SS	1.13	0.018	1.14	0.014
APCs/h > median	5.71	0.011		
SV-run <sub>24h</sub> > median			3.12	0.054

**Table S4A:** Multivariate binary logistic regression models. Based on models in table 2, LAVI/a' was added as the strongest echocardiographic predictor of PAF.

	Model S4A/1		Model S4A/2	
	OR	p-value	OR	p-value
Systolic blood pressure	1.02	0.114	1.02	0.042
Age	1.02	0.572	1.04	0.251
Hyperlipidemia	6.82	0.005	5.71	0.009
NIH-SS	1.24	0.008	1.22	0.014
LAVI/a'	1.37	0.023	1.41	0.014
Lg (APCs/h)	3.49	0.006		
Lg (SV-run <sub>24h</sub> )			3.40	0.029

**Table S4B:** Multivariate binary logistic regression models. Based on models in table 2, LAVI/a' was added as the strongest echocardiographic predictor of PAF.

	Model S4B/1		Model S4B/2	
	OR	p-value	OR	p-value
Systolic blood pressure	1.02	0.130	1.02	0.045
Age	1.04	0.289	1.04	0.226
Hyperlipidemia	6.60	0.005	5.71	0.008
NIH-SS	1.21	0.015	1.21	0.014
LAVI/a'	1.35	0.025	1.39	0.013
APCs/h > median	4.38	0.048		
SV-run <sub>24h</sub> > median			3.13	0.109

## **Danksagung**

Das Kooperationsprojekt „Find-AF“ wurde von PD Dr. Rolf Wachter (Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Universitätsmedizin Göttingen) und PD Dr. Klaus Gröschel (früher Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen, derzeit Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Mainz) geleitet, die Koordination übernahm PD Dr. Raoul Stahrenberg (früher Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Universitätsmedizin Göttingen, derzeit Innere Medizin, Kardiologie, St. Marienberg Klinik Helmstedt). Im Rahmen meiner wissenschaftlichen Arbeit habe ich von allen dreien enorme Unterstützung und Wertschätzung erfahren. Sie boten mir vielfältige Hilfestellungen und Möglichkeiten, meine eigenen Ideen zu entwickeln, zu verwirklichen, national und international zu präsentieren und letztlich zu veröffentlichen. Dafür gilt ihnen mein besonderer Dank.

Für die umfangreiche Hilfe bei der Auswertung der Langzeit-EKGs danke ich Dr. Joachim Seegers (früher Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Universitätsmedizin Göttingen, derzeit Abteilung für Innere Medizin II, Universitätsmedizin Regensburg), der sein weitreichendes elektrophysiologisches Wissen bereitwillig mit mir teilte.

Bei meinen Co-Doktoranden Rosine Lahno, Beatrice Haase und Dr. Cord Niehaus sowie der gesamten Arbeitsgruppe um PD Dr. Rolf Wachter und PD Dr. Frank Edelmann möchte ich mich für die überaus angenehme und fruchtbare Zusammenarbeit bedanken, ohne die die „Find-AF“-Studie nicht hätte verwirklicht werden können.

Weiterhin gilt mein Dank allen ärztlichen und nicht-ärztlichen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Kardiologie und Pneumologie (Direktor Prof. Dr. Gerd Hasenfuß) sowie der Klinik für Neurologie (Direktor Prof. Dr. Mathias Bähr) der Universitätsmedizin Göttingen.

Ein großer Dank gilt auch den 281 Teilnehmern der „Find-AF“-Studie, die sich trotz teilweise schwerer körperlicher Einschränkungen zur Teilnahme an dem wissenschaftlichen Projekt bereit erklärten.

Bedanken möchte ich mich zuletzt bei meiner Familie, meinen Freunden und Kollegen, die meine wissenschaftliche und klinische Arbeit seit Jahren begleiten und unterstützen.