

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

**Natriuretische Peptide bei Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz in
Diast-CHF**

Eine prospektive Beobachtungsstudie über neun Jahre

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Christian Becker

aus

Schwelm

Göttingen 2018

D e k a n: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent/in: Prof. Dr. med. R. Wachter

Ko-Referent/in: Prof. Dr. Thomas Meyer

Drittreferent/in:

Tag der mündlichen Prüfung: 13.08.2019

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Natriuretische Peptide bei Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz in Diast-CHF -eine prospektive Beobachtungsstudie über 9 Jahre-eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebene Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den.....

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einleitung.....	1
1.1 Vorhofflimmern.....	1
1.2 Zusammenhang zwischen laborchemischen bzw. echokardiographischen Parametern und Vorhofflimmern	3
1.3 Herzinsuffizienz.....	6
1.4 Zusammenhang zwischen laborchemischen bzw. echokardiographischen Parametern und Herzinsuffizienz	10
1.5 Fragestellung	13
2. Methoden	14
2.1 Studiendesign	14
2.2 Patientenkollektiv	15
2.3 Anamnese	15
2.4 Untersuchungen.....	17
2.4.1 Körperliche Untersuchung.....	18
2.4.2 Elektrokardiographie	18
2.4.3 Echokardiographie	20
2.4.4 Laboranalytik.....	24
2.5 Fragebögen/ Neun-Jahres-Follow-Up	25
2.5.1 Follow-Up-Fragebogen	25
2.5.2 Hospitalisierungsbogen.....	26
2.5.3 Bogen „Änderung Studienstatus“	27
2.5.4 Bogen „Umstände des Todes“	27
2.6 Statistische Auswertung.....	27
3. Ergebnisse	29
3.1 Deskriptive Statistik des untersuchten Patientenkollektivs	29
3.1.1 Soziodemographische Daten und klinische Parameter.....	30
3.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	31
3.1.3 Medikamente	32
3.1.4 Allgemeine Laborparameter.....	33
3.1.5 Dynamik des Patientenkollektivs innerhalb der Subgruppen im zeitlichen Verlauf.....	34
3.2 NT-proBNP und BNP	35

3.2.1	NT-proBNP und BNP im Vergleich mit den Diagnosen Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz zum Baseline-Zeitpunkt.....	37
3.2.2	NT-proBNP und BNP als biochemische Marker zur Detektierung von paroxysmalelem Vorhofflimmern.....	40
3.2.3	NT-proBNP und BNP zum Zeitpunkt der Baseline im Vergleich mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz im Verlauf der Follow-Up-Untersuchungen	43
3.3	Echokardiographische Parameter des linken Vorhofs.....	48
3.3.1	Diagnostische Relevanz von LAVI und LAVI/a´ in Bezug auf Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz im Vergleich	51
3.3.2	LAVI als echokardiographischer Marker zur Detektierung von paroxysmalelem Vorhofflimmern.....	53
3.3.3	Prognostische Relevanz von LAVI und LAVI/a´ bezüglich des Vorhofflimmerns im Vergleich zur Herzinsuffizienz	54
4.	Diskussion.....	58
4.1	BNP und NT-proBNP als diagnostische Marker und Prädiktoren der Herzinsuffizienz	58
4.2	BNP und NT-proBNP als diagnostische Marker und Prädiktoren des Vorhofflimmerns	60
4.3	BNP und NT-proBNP als diagnostische Marker und Prädiktoren von Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern im Vergleich	62
4.4	LAVI und LAVI/a´ als diagnostische Marker und Prädiktoren der Herzinsuffizienz	64
4.5	LAVI und LAVI/a´ als diagnostische Marker und Prädiktoren des Vorhofflimmerns	65
4.6	LAVI und LAVI/a´ als diagnostische Marker und Prädiktoren von Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern im Vergleich	66
4.7	Stärken und Limitationen der Arbeit	67
4.8	Klinische Implikation.....	68
5.	Zusammenfassung.....	70
6.	Literaturverzeichnis	71
	Danksagung	85
	Curriculum Vitae.....	86

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

ACCF/ AHA	American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association
ACHF	<i>advanced chronic heart failure</i>
ANP	<i>atrial natriuretic peptide</i>
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1-Rezeptorantagonisten	Angiotensin-Rezeptor-1-Blocker
AUC	<i>area under the curve</i>
AV	Atrioventrikulär
BMI	<i>Body mass index</i>
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i>
BSA	<i>Body surface area</i>
Ca-Antagonisten	Calciumblocker
CI	Konfidenzintervall
CNV	Chronisches Nierenversagen
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
CRP	C-reaktives Protein
DDD-SM	Schrittmacher im DDD-Modus
Diast-CHF-Studie	Diastolische-Herzinsuffizienz-Studie
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
HDL	<i>high density lipoprotein</i>

Abkürzungsverzeichnis

HFmrEF	<i>heart failure with mild-range ejection fraction</i>
HFpEF	<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>
HFrEF	<i>heart failure with reduced ejection fraction</i>
HI	Herzinsuffizienz
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IQR	<i>interquartile range</i>
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
KHK	Koronare Herzkrankheit
KNHI	Kompetenznetzwerk Herzinsuffizienz
LAESap längs	linksatrialer endsystolischer Durchmesser (apikal längs)
LAESap quer	linksatrialer endsystolischer Durchmesser (apikal quer)
LAESquer	linksatrialer endsystolischer Durchmesser
LAV	linksatriales Volumen
LAVI	linksatrialer Volumenindex
LAVI/a´	linksatrialer Volumenindex/ spätdiastolische Geschwindigkeit im Gewebedoppeler
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MR-ProADM	<i>mid regional pro-adrenomedullin</i>
MR-ProANP	<i>mid regional pro-atrial natriuretic peptide</i>

Abkürzungsverzeichnis

n	Gesamtanzahl
NT-proBNP	<i>N-terminal pro-natriuretic peptide</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
oGTT	oraler Glucosetoleranztest
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
ROC-Kurve	<i>receiver operating characteristic curve</i>
TR	<i>tricuspid regurgitation</i>
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
VHF	Vorhofflimmern
VVI-SM	Ventrikel-Ventrikel-Inhibierender-Schrittmacher

1. Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

Das Vorhofflimmern gilt als die verbreitetste Herzrhythmusstörung im höheren Lebensalter (Go et al. 2001). Eine Metastudie über 184 bereits veröffentlichte Studien in den Jahren 1980 bis 2010 zeigt eine geschätzte weltweite Prävalenz von 33,5 Millionen Menschen (anteilig 20,9 Millionen Männer und 12,6 Millionen Frauen) (Chugh et al. 2014). Die Prävalenz des Vorhofflimmerns ist abhängig vom Lebensalter. So belegt eine nordkalifornische Studie mit 17974 diagnostizierten Vorhofflimmerpatienten einen Anstieg der Prävalenz von 0,1% bei unter 55-Jährigen auf 3,8% bei 60-Jährigen oder älter. Bei Personen über 80 Jahre liegt die Prävalenz bei 9% (Go et al. 2001). In der Bevölkerung der Europäischen Union steigt die entsprechende Quote von 1,3% bei Männern im Alter von 55-59 Jahren auf 24,2% bei Männern über 85 Jahre an. Bei Frauen liegt im gleichen Zeitabschnitt die Differenz bei 14,4% (1,7% gegenüber 16,1%) (Krijthe et al. 2013). Zusätzlich zu den alters- und geschlechtsabhängigen Unterschieden ist die Divergenz bezüglich weiterer Parameter wie beispielsweise der Hautfarbe zu erwähnen. So zeigte sich im Alter zwischen 60 und 69 Jahren eine abweichende Prävalenz von 1,8% bei „weißer“ zu 1,3% bei „schwarzer“ Hautfarbe, die sich im Alter von über 80 Jahren noch auf 9,9% zu 7,7% verschärft (Go et al. 2001).

Neben den aktuellen Zahlen bezüglich des Auftretens oder Vorliegens eines Vorhofflimmerns verdeutlichen vor allem auch die prospektiven Vorhersagen, welche wichtige Rolle die genauen Kenntnisse über Entstehung, Verlauf und Therapie der Erkrankung spielen. In der US-Bevölkerung prophezeite Miyasaka bereits schon 2006 ein Wachstum der Prävalenz bei gleichbleibender Inzidenz von 5,1 Millionen im Jahr 2000 auf 12,1 Millionen im Jahr 2015, bei wachsender Inzidenz sogar auf 15,9 Millionen (Miyasaka et al. 2006). In der europäischen Union sind bei den über 75-Jährigen Steigerungen von 5,6 Millionen im Jahr 2010 auf 13,8 Millionen im Jahr 2060 zu erwarten (Krijthe et al. 2013). Diese und alle weiteren Studien zu Prognosewerten (s.

Einleitung

auch z. B. Go et al. 2001) gehen mindestens von einer Verdopplung der Prävalenzen bis zum Jahr 2050 aus.

Die große sowohl medizinische als auch gesellschaftliche Bedeutung des Vorhofflimmerns zeigt sich auch in der hohen Mortalitätsrate. Die Evaluierung von nationalen Trends in den USA zeigt in den 1980er und 1990er Jahren eine Zunahme der Todesfälle von Patienten mit Vorhofflimmern von 18.947 im Jahr 1980 auf 61.946 im Jahr 1998. Das Vorhofflimmern als sichere Todesursache ließ sich 1980 in 8,3% und 1998 in 11,6% der Fälle nachweisen (Wattigney et al. 2002). Unabhängig von weiteren Komorbiditäten erhöht das Vorhofflimmern vor allem im ersten Jahr nach Diagnosestellung die Mortalitätsrate deutlich (Andersson et al. 2013). Dies steht im Widerspruch zu den weiter sinkenden Mortalitätsraten, die durch andere kardiovaskuläre Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Hypertonus oder auch rheumatische Erkrankungen bedingt sind (Cooper et al. 2000). Gründe für die steigende Mortalität durch Vorhofflimmern sind möglicherweise das verlängerte Überleben von Patienten mit weiteren Komorbiditäten wie koronarer Herzkrankheit, Myokardinfarkt oder Hypertonus (Wattigney et al. 2002). Chronisches Nierenversagen, Tumorerkrankungen oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung haben einen besonders großen Einfluss auf die erhöhte Mortalität von Patienten mit Vorhofflimmern (Andersson et al. 2013).

Pathophysiologisch kommt es beim Vorhofflimmern zu unregelmäßigen, unkoordinierten und schnellen Vorhofaktivitäten, die je nach Überleitung im AV-Knoten zu Herzfrequenzen zwischen 120-200/ Minuten führen können. Ursächlich sind meistens komplexe Interaktionen zwischen externen Triggern und anatomischen Strukturen. Hauptsächlich einstrahlende Muskelfasern im Bereich der Pulmonalvenen werden als Triggerursprung für abnorme fokale Autonomien oder triggernde schnelle Entladungen verantwortlich gemacht. Gelegentlich lässt sich das Vorhofflimmern auf konkrete Ursachen wie eine akute Hyperthyreose, Vagotonie und Alkoholintoxikation zurückführen (Möckel 2011).

Die klinische Relevanz des Vorhofflimmerns ergibt sich aus dem Verlust der Vorhofkontraktion, einer inadäquaten schnellen ventrikulären Antwort und dem Verlust der Vorhofkontraktilität und Entleerung mit der Folge des erhöhten Risikos für die Bildung eines Blutgerinnsels (Möckel 2011).

Einleitung

Die Entstehung des Vorhofflimmerns ist assoziiert mit Risikofaktoren, von denen das zunehmende Alter das größte Risiko darstellt. Weiterhin konnten ein erhöhter Body-Maß-Index und das Vorliegen eines Diabetes mellitus als Risikofaktoren ermittelt werden. Über den Zeitraum der 1960er Jahre bis hin in die 2000er Jahre wurden in der Framingham-Studie hingegen die sinkende Assoziation von Vorhofflimmern und potenziellen Risikofaktoren wie Linksherzhypertrophie, klinisch signifikanten Herzgeräusch und Herzinsuffizienz identifiziert (Schnabel et al. 2015)

Nicht nur aus medizinischer, sondern auch aus ökonomischer Sicht spielt das Vorhofflimmern für die Gesellschaft eine wichtige Rolle. Die Hospitalisierungen aufgrund eines Vorhofflimmerns sind seit 1980 kontinuierlich angestiegen (Miyasaka et al. 2008). Die Behandlung inklusive der Hospitalisierung von Patienten mit Vorhofflimmern machte 2006 in den Vereinigten Staaten von Amerika einen Anteil von 6,65 Milliarden US-Dollar aus, was seine ökonomische Bedeutung unterstreicht (Coyne et al. 2006).

Eine amerikanische Studie zeigt in einem zwölfmonatigen Zeitintervall die doppelte Anzahl an Hospitalisierungen für Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zur Kontrollgruppe. Sogar die dreifache Patientenzahl weist mehrere stationäre Aufenthalte auf. Die erhöhten Kosten pro Patient in dieser Zeit betragen 8705 Dollar. Auf die gesamte amerikanische Bevölkerung projiziert, bedeutet dies laut Kim et al. 2011 basierend auf Vorhofflimmerprävalenzen aus dem Jahr 2010 eine Erhöhung der Kosten von 6 auf 26 Milliarden Dollar (Kim et al. 2011).

1.2 Zusammenhang zwischen laborchemischen bzw. echokardiographischen Parametern und Vorhofflimmern

Der Zusammenhang von laborchemisch bestimmten Biomarkern und dem Auftreten eines Vorhofflimmerns ist in der Literatur hinreichend belegt. So zeigten sich sowohl bei den klinisch gebräuchlichen Laborparametern NT-proBNP und CRP als auch bei den weniger alltäglichen Biomarkern MR-proANP oder MR-proADM deutliche erhöhte Werte für die Patienten, welche an einem Vorhofflimmern leiden (Schnabel et al. 2014). Ebenso erweist sich bei der Untersuchung von verschiedenen Kohorten ein

Einleitung

Zusammenhang zwischen dem natriuretischen Peptid BNP und einem Vorhofflimmern (Sinner et al. 2014).

Betrachtet man die beiden natriuretischen Peptide NT-proBNP und BNP genauer, fällt nicht nur eine allgemeine Assoziation, sondern auch eine prädiktive Bedeutung auf. Für das BNP ergibt sich, abhängig von der untersuchten Kohorte, ein Hazard Ratio für das Auftreten eines Vorhofflimmerns von 1,66 bis hin zu 2,05, was eine Verdopplung des Risikos bedeutet (Sinner et al. 2014). Patton et al. 2009 legen eine deutliche prognostische Wertigkeit für das NT-proBNP im Rahmen eines 16-Jahres-Follow-Up dar, bei dem sich für das höchste NT-proBNP-Quartil ein Risiko von ca. 64% ergibt, wohingegen für die unterste lediglich ein Risiko von 20% angegeben ist.

Die Aussagekraft dieser beiden Biomarker ist des Weiteren abhängig vom definierten Endpunkt der Analyse. So zeigt sich beispielsweise für erhöhte NT-proBNP-Werte ein gesteigertes Risiko für Schlaganfälle (Hijazi et al. 2013); ebenso ist die Mortalität sowohl im Allgemeinen als auch in Folge kardiovaskulärer Erkrankungen signifikant erhöht (Leistner et al. 2013).

Zusätzlich sollte im Rahmen der Analyse des Vorhofflimmerns eine Betrachtung des klinisch oft angewandten CHA₂DS₂-VASC-bzw. CHADS₂-Score nicht ausbleiben. Dieser Score dient der Abschätzung des thromboembolischen Risikos bei Patienten mit Vorhofflimmern und spielt eine entscheidende Rolle bei der Indikationsstellung zur dauerhafte therapeutische Antikoagulation. Hier können bei hohen Punktwerten in den klinischen Scores erhöhte NT-proBNP-Werte festgestellt werden. Unterscheidet man das Vorhofflimmern in seine Subgruppen, können für permanentes und persistierendes Vorhofflimmern im Vergleich zu paroxysmalem Vorhofflimmern höhere Werte des NT-proBNPs ermittelt werden (Hijazi et al. 2012; Hijazi et al. 2013). Ebenso gibt es Untersuchungen, welche die potenzielle Vorhersagekraft der beiden natriuretischen Peptide für ein paroxysmales und somit zum Zeitpunkt der Diagnostik nicht erkennbares Vorhofflimmern darlegen (Seegers et al. 2015).

Die Relevanz der Biomarker im Zusammenhang mit dem Auftreten weiterer kardiovaskulärer Erkrankungen belegen die Studien von Asanin et al. 2012 und Lednev et al. 2016, welche dem NT-proBNP eine prognostische Bedeutung für ein Vorhofflim-

Einleitung

mern bei ST-Streckenhebungsinfarkten als auch nach koronaren Bypass-Operationen beimessen (Asanin et al. 2012, Lednev et al. 2016).

Neben den laborchemischen Biomarkern ist der Zusammenhang zwischen linksatrialen Echoparametern und dem Auftreten bzw. Vorliegen eines Vorhofflimmerns in der Literatur zahlreich beschrieben. Zunächst soll auf die Bedeutung des linksatrialen Volumenindex (im Folgenden LAVI) hingewiesen werden. Aktuelle Untersuchungen bei Schlaganfallpatienten geben Hinweise darauf, dass der LAVI als ein Marker für ein mögliches Vorhofflimmern nach Schlaganfallereignis gewertet werden kann. Speziell wurde gezeigt, dass der LAVI bei jenen Schlaganfallpatienten erhöht ist, welche im Verlauf ein Vorhofflimmern entwickeln (37,2 +/- 6,7 vs. 31,6 +/- 8,6 ml/m²) (Waldenhjort et al. 2016). Abhayaratna et al. deuten darauf hin, dass das Risiko für das Erleiden eines Vorhofflimmerns bei Patienten mit einem Index >38 ml/m² von 4% auf 9% erhöht ist (Abhayaratna et al. 2008).

Im Allgemeinen kann man sagen, dass ein erhöhtes Volumen des linken Vorhofs die Entstehung eines Vorhofflimmerns begünstigt. Bereits in den 1980er und 1990er Jahren wurde die Bedeutung der linksatrialen Dimension für das Vorhofflimmern deutlich (Takahashi et al. 1982; Vaziri et al. 1994). Im Rahmen der AFFIRM-Studie ließ sich darstellen, dass ein erhöhter linksatrialer Durchmesser mit rezidivierendem Vorhofflimmern assoziiert ist (Olshansky et al. 2005). Tsang et al. legen dar, dass bei einer Erhöhung des linksatrialen Volumens von über 77 ml ein kumulatives 5-Jahres-Risiko von 26% für das Auftreten eines Vorhofflimmerns besteht (Tsang et al. 2001).

Doch nicht nur das Volumen, sondern auch die Funktion, gemessen an der Auswurfraction des linken Vorhofs, steht in Zusammenhang mit einem Vorhofflimmern. Bei einer Auswurfraction von unter 49% liegt nach drei Jahren das Risiko für ein Neuauftreten bei ca. 18% (im Vergleich: 1% Neuerkrankungen bei einer Fraktionen > 49%) (Abhayaratna et al. 2008). Das Verhältnis des LAVI zur Pumpfunktion des linken Vorhofs a' hat sich gegenüber dem isolierten LAVI von erhöhter diagnostischer Wertigkeit erwiesen (Toh et al. 2010).

Abschließend soll der mögliche Einfluss des LAVI auf die Therapie des Vorhofflimmerns betrachtet werden. So gibt es Anzeichen für eine Assoziation von Vorhofgröße

Einleitung

und dem Erfolg der elektrischen Kardioversion. Ein erhöhter LAVI wird als starker Prädiktor für ein Vorhofflimmerrezidiv nach primär erfolgreicher elektrischer Kardioversion beschrieben. Als prädiktorischer Cut-Off-Wert zum Erhalt des Sinusrhythmus ist ein LAVI von 55 ml/m² angegeben (Toufan et al. 2017). Akdemir et al. schreiben dem LAVI ebenfalls eine prädiktive Bedeutung für den Erfolg einer Kardioversion zu. Sie belegen den Zusammenhang von kleinen LAVI-Werten vor der Kardioversion und dem Erhalt des Sinusrhythmus nach erfolgreicher Kardioversion (Akdemir et al. 2013).

1.3 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist definiert als ein klinisches Syndrom mit dafür typischen Symptomen wie Dyspnoe, Orthopnoe, gelegentlicher nächtlicher Dyspnoe, peripheren Ödemen oder Fatigue. Dazu kommen weitere typische klinische Zeichen wie gestaute Jugularvenen, positiver hepatojugulärer Reflux oder das Auftreten eines dritten Herztones (Ponikowski et al. 2016). Als Ursachen sind verschiedene Krankheitsbilder beschrieben. Analysen im Rahmen der Framingham-Heart-Studie, der Hillingdon-Heart-Failure-Studie und der Bromley-Heart-Failure-Studie zeigen neben Erkrankungen wie Hypertension, Vorhofflimmern oder Herzklappenfehlern vor allem die ischämischen Herzerkrankungen als primäre Ursache (Hunt et al. 2001; Cowie et al. 1999; Wang et al. 2004).

Die Angaben zur Prävalenz der Herzinsuffizienz variieren. Studien zeigen eine Gesamtprävalenz von 2,2%, ansteigend von 0,7% bei Patienten unter 45 Jahre bis hin zu 8,4% im Alter von 75 Jahren oder älter (Redfield et al. 2003; Mosterd und Hoes 2007). Im Rahmen der Rotterdam-Studie werden sogar Prävalenzen von bis zu 17,4% bei Patienten über 85 Jahre angegeben, bei Männern höher als bei Frauen. Betrachtet man die Lebenszeitprävalenz der Herzinsuffizienz, so ist diese ab dem 55. Lebensjahr ebenfalls für Männer mit 33% höher als für Frauen mit 28,5% (Bleumink et al. 2004). Ebenso zeigt sich bei Männern eine höhere Inzidenz als bei Frauen. Insgesamt liegt sie bei 14,4/1000 Personen/Jahr, wobei jedoch auch hier auf die zunehmende Inzidenz von bis zu 47,7/1000 Personen/Jahr im Alter von über 90 Jahren hingewiesen werden soll (Bleumink et al. 2004). Weitere Untersuchungen zeigen,

Einleitung

dass eine von sechs Personen mit Belastungsdyspnoe an einer bis dahin unentdeckten Herzinsuffizienz leidet (Filippatos und Parissis 2011; van Riet et al. 2014).

Das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz lässt sich nach vielen Kriterien und Gesichtspunkten klassifizieren. Die im klinischen Alltag am häufigsten gebräuchlichste ist die Einteilung der New York Heart Association (NYHA), welche auf rein klinischen Aspekten beruht:

- NYHA Klasse I: Keine körperlichen Einschränkungen, normale körperliche Belastbarkeit
- NYHA Klasse II: Leichte körperliche Einschränkungen, reduzierte Belastbarkeit bei normaler körperlicher Anstrengung
- NYHA Klasse III: Deutliche körperliche Einschränkungen, reduzierte Belastbarkeit bei kleinster körperlicher Anstrengung
- NYHA Klasse IV: Dauerhafte körperliche Einschränkung, Symptome in Ruhe

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 (Ponikowski et al. 2016).

Dem gegenüber steht die Klassifikation der American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association (ACC/AHA). Danach erfolgt die Einteilung unter Berücksichtigung der strukturellen Herzschädigung in Abhängigkeit von den Symptomen.

- ACC/AHA Klasse A: Hohes Risiko für eine Herzinsuffizienz ohne strukturelle Schädigungen oder klinische Symptome
- ACC/AHA Klasse B: Strukturelle Herzschädigung ohne Symptome oder klinische Zeichen
- ACC/AHA Klasse C: Strukturelle Herzschädigung mit vorangegangenen oder aktuellen Symptomen
- ACC/AHA Klasse D: Anhaltende Herzinsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Intervention

ACC/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary 2013 (Yancy et al. 2013).

Einleitung

Der Echokardiographie kommt in der Diagnostik der Herzinsuffizienz eine erhebliche Bedeutung zu, da zur Diagnosesicherung die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt werden muss. In Abhängigkeit von der Ejektionsfraktion gliedert sich die Herzinsuffizienz in folgende Untergruppen:

„HF with preserved ejection fraction (HFpEF)“:	LVEF \geq 50%
„HF with reduced ejection fraction (HFrEF)“:	LVEF $<$ 40%
„HF with mid-range ejection fraction (HFmrEF)“:	LVEF 40% - 49%

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 (Ponikowski et al. 2016).

Aufgrund der bei der HFpEF nicht bzw. nur leicht eingeschränkten Ejektionsfraktion ist die Diagnose hier deutlich erschwert und fordert zusätzliche exakte Diagnosekriterien wie klinische Symptome und erhöhte natriuretische Peptide (Ponikowski et al. 2016).

Bei Erweiterung der Nomenklatur lässt sich die HFpEF als diastolische Herzinsuffizienz bezeichnen, bei der es bei normaler EF zu erhöhten Füllungsdrücken im rechten Herzen kommt, um ein ausreichendes end-diastolisches Volumen zu erreichen (McDonagh et al. 1997).

Betrachtet man die HFpEF genauer, ist hier ein Rückgang der Neuerkrankungen zu verzeichnen, jedoch nicht so ausgeprägt wie bei der HFrEF (Gerber et al. 2015). Generell kann beobachtet werden, dass Patienten mit einer HFpEF im Vergleich zur HFrEF älter und häufiger weiblich sind. Ebenso ist eine höhere Komorbidität mit Hypertonie und Vorhofflimmern beschrieben (Owan et al. 2006; Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) 2012). Durch diese Analysen wird die gesellschaftliche und sozioökonomische Bedeutung vor allem der HFpEF deutlich.

Neben den oben beschriebenen Nomenklaturen bleibt noch die Unterscheidung in akute und chronische Herzinsuffizienz, wobei die Herzinsuffizienz generell als chronische Erkrankung angesehen werden kann. Dennoch sind akute Dekompensationen, wie ein Lungenödem oder der kardiogene Schock, Formen einer akuten Herzin-

Einleitung

suffizienz (Mosterd und Hoes 2007). Als Maximalform der Herzinsuffizienz wird die *advanced chronic heart failure (ACHF)* angegeben. Dazu zählen unter anderem Herzinsuffizienzen mit ausgeprägten Symptomen (NYHA III und IV), einer reduzierten LVEF auf unter 30% oder gehäuften Hospitalisationen (Metra et al. 2007).

Betrachtet man die Hospitalisationsrate von Herzinsuffizienzpatienten, so wird deutlich, dass diese in den 1980er und 1990er Jahren deutlich gestiegen ist. Wurden in den Niederlanden 1980 noch 14.441 Hospitalisationen verzeichnet, so waren es 1999 bereits 24.868, was einer Zunahme von 72% entspricht (Mosterd et al. 2002). Obwohl weitere Studien steigende Hospitalisationszahlen bis in die 2000er Jahre hinein angeben (Dunlay et al. 2009), zeichnet sich grundsätzlich gegen Ende der 1990er Jahre ein Rückgang der Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienzen ab (Mosterd et al. 2002; Chen et al. 2011). Diese Tendenzen, welche sich über die letzten 30 Jahre langsam entwickelt haben, sind unter anderem Folgen der besseren Behandlungsoptionen und deren Anwendung (Ponikowski et al. 2016).

Bezüglich der Mortalität ergeben sich studienabhängig große Unterschiede. Die Rotterdam-Studie zeigt eine mediane Überlebenszeit von 2,1 Jahren. Die Gesamtüberlebensrate sinkt hier von 86% in den ersten 30 Tagen auf 35% nach fünf Jahren im Verlauf deutlich (Bleumink et al. 2004). Im Vergleich zu malignen Erkrankungen weist die Herzinsuffizienz sogar eine deutlich schlechtere Fünf-Jahres-Überlebensrate auf als Malignome wie Brust- oder Dickdarmkrebs (Ausnahme Malignome der Lunge) (Stewart et al. 2001). Eine ebenso schlechte Prognose ergibt sich bei Betrachtung der Mortalitätsraten nach Hospitalisierung. Hier können Raten von 78,5% innerhalb der ersten fünf Jahre nach Entlassung aus dem Krankenhaus beobachtet werden (Goldberg et al. 2007). Trotz der schlechten Daten können jedoch ähnlich wie für die Hospitalisierungsraten in den letzten Jahrzehnten positive Tendenzen festgestellt werden. Die Fünf-Jahres-Mortalität für Männer ist beispielsweise von 70% in den 1950er und 1960er Jahren auf 59% Ende der 1990er Jahre gesunken, für Frauen lassen sich ähnliche Verläufe verzeichnen (Levy et al. 2002). Im Folgenden sollen nun prognostisch relevante Parameter beleuchtet werden.

1.4 Zusammenhang zwischen laborchemischen bzw. echokardiographischen Parametern und Herzinsuffizienz

Die Assoziation zwischen dem *brain natriuretic peptide* und kardiovaskulären Erkrankungen wurde schon Anfang der 1990er Jahre beschrieben (Naruse et al. 1994). Bereits 1990 wurde nachgewiesen, dass das primär in Schweinehirnen exprimierte BNP beim Menschen im Rahmen von Herzinsuffizienzenerkrankungen erhöht ist. Untersuchungen konnten darlegen, dass in den NYHA-Klassen II-IV im Vergleich zum bis dahin schon bekannten *atrial natriuretic peptide* deutlich höhere Werte für das BNP vorlagen (Mukoyama et al. 1990).

Eine Studie im Rahmen der Framingham-Kohorte belegt einen klaren Zusammenhang zwischen erhöhten BNP-Werten und linksventrikulärer Hypertrophie sowie linksventrikulärer systolischer Dysfunktion, allerdings von unterschiedlichem Ausmaß (Xanthakis et al. 2013). Ebenso wird dem BNP eine gute Screening-Bedeutung mit Vermeidung von linksventrikulärer systolischer und diastolischer Dysfunktion sowie Herzinsuffizienz bei entsprechender Therapie zugeschrieben (Ledwidge et al. 2013a). Diagnostisch gelten für das BNP Werte von über 35 pg/ml als pathologisch und hinweisend auf eine Herzinsuffizienz. Besonders für die HFpEF, bei der eine normale EF festzustellen ist, spielt die Bestimmung des BNP eine wichtige Rolle (Ponikowski et al. 2016).

Gemäß einer Studie von 2005 können sowohl für eine EF unter 40% als auch unter 50% die beiden natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP zur Detektion einer Herzinsuffizienz beitragen, wobei für das NT-proBNP noch bessere Assoziationen angegeben werden. So ergibt sich ein AUC-Wert für das BNP von 0,89 bei einer EF unter 40% und von 0,72 bei einer EF von unter 50%. Für das NT-proBNP liegen bei einer EF von unter 40% bzw. unter 50% die AUC-Werte bei 0,94 bzw. bei 0,78. Es ist für beide Parameter eine Korrelation mit dem Verlust der EF festzustellen (Costello-Boerrigter et al. 2006).

Betrachtet man das NT-proBNP genauer, so zeigt sich in der Durchschau europäischer Studien (FINRISK97-Kohorte, Belfast PRIME Men-Kohorte) eine Assoziation

Einleitung

mit kardiovaskulären Erkrankungen wie Myokardinfarkten oder Schlafanfällen (Blankenberg et al. 2010).

Die Bedeutung für die Therapie wird bei der Analyse der NT-proBNP gesteuerten Therapie deutlich. Im Vergleich zur „Therapie nach Standard“ zeigt sich in der NT-proBNP-orientierten Therapie eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Ebenso sind allgemein weniger kardiovaskuläre Ereignisse zu verzeichnen (Januzzi et al. 2011).

Die Relevanz der Dynamik des Biomarkers legen Masson et al. 2008 dar. Im Verlauf von vier Monaten erfolgt der Vergleich zwischen Baseline- und Follow-Up-Messungen des NT-proBNP, wobei eine erhöhte Mortalität jener Patienten auffällt, welche die größten Schwankungen des NT-proBNP-Levels aufweisen. Die Einschlusskriterien für diese Studie umfassten unter anderem eine LVEF von unter 40%, sodass ein Zusammenhang mit einer linksventrikulären Dysfunktion gesehen werden kann. Die Gesamtmortalität liegt am höchsten bei Patienten mit der größten Steigerungsrate des NT-proBNPs.

NT-proBNP-Werte von über 125 pg/ml gelten als pathologisch in Bezug auf die Herzinsuffizienz. Wie für das BNP spielt die Bestimmung des Biomarkers vor allem bei der HFpEF eine entscheidende Rolle (Ponikowski et al. 2016).

Booth und Hill kommen anhand einer umfangreichen Literaturrecherche zu dem Resultat, dass der Stand der wissenschaftlichen Forschung davon ausgeht, dass eine Herzinsuffizienz bei Werten unterhalb der Cut-Off-Grenze mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen ist (Booth et al. 2014; Hill et al. 2014).

Neben den natriuretischen Peptiden spielt vor allem die Echokardiographie eine entscheidende Rolle in der Diagnostik der Herzinsuffizienz. Das American College of Cardiology und die American Heart Assoziation (ACC/AHA) beschreiben in ihren Leitlinien die Echokardiographie als den sinnvollsten diagnostischen Test zur Evaluation von Patienten mit Herzinsuffizienz (Hunt et al. 2005). Die Vorteile liegen vor allem in der Beurteilung der Hämodynamik sowie der Detektion von strukturellen Herzkrankungen (Kirkpatrick et al. 2007). Indiziert ist die Echokardiographie im Rahmen der Herzinsuffizienzdiagnostik nach Leitlinien der European Society of Cardiology bei

Einleitung

klinischer Symptomatik und erhöhten Werten der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP (Ponikowski et al. 2016).

Die entscheidende Messgröße in der Diagnostik der Herzinsuffizienz ist die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels (Kirkpatrick et al. 2007). Sie gilt als der stärkste prognostische und therapieentscheidende Marker bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (Gimelli et al. 2014). Dadurch wird die Schwierigkeit in der Diagnostik ersichtlich, die bei Formen der Herzinsuffizienz ohne eingeschränkte EF vorliegt (v.a. HFpEF). Die daraus resultierende Klassifizierung wurde oben bereits erläutert (HFrfEF, HFmrEF, HFpEF). Somit ist die HFpEF nicht allein durch einen echokardiographischen Parameter wie die EF zu diagnostizieren, sondern sie erfordert ein Zusammenspiel mehrerer echokardiographischer Parameter sowie klinischer Symptome und laborchemisch erhöhter natriuretischer Peptide (Nagueh et al. 2016; Ponikowski et al. 2016).

Des Weiteren gilt ein erhöhter linksatrialer Volumenindex von über 34 ml/m² als Schlüsselparameter zur Diagnostik der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion. Untersuchungen zeigen, dass die Zunahme der linksatrialen Vorhofgröße in Kombination mit einem erhöhten pulmonalen Druck einen starken prognostischen Wert für Patienten mit einer HFpEF haben. Patienten mit einem erhöhten LAVI >40 ml/m² und einem zusätzlich erhöhten rechtsventrikulären Rückstrom (tricuspid regurgitation (TR) > 3.1 m/s) haben bei chronischer diastolischer Dysfunktion eine schlechte Prognose (Donal et al. 2017). Der isolierte Anstieg des LAVI steht in Zusammenhang mit einer Zunahme des Schweregrades der diastolischen Dysfunktion (Pritchett et al. 2005; Paulus et al. 2007).

Eine Größenzunahme des linken Vorhofs erweist sich ebenfalls als assoziiert mit einem erhöhtem Risiko von Mortalität und Morbidität. Sowohl die Sterblichkeitsrate als auch die Hospitalisationen aufgrund einer HFpEF nehmen mit der Größe des linken Vorhofs zu (Zile et al. 2011). Durch Abnahme der linken Vorhofgröße ist das Risiko für das Erlangen einer HFpEF erniedrigt (Shah et al. 2015).

1.5 Fragestellung

Wie oben beschrieben, können sowohl für das Vorhofflimmern als auch für die Herzinsuffizienz Assoziationen mit Biomarkern und echokardiographischen Parametern festgestellt werden. In dieser Arbeit soll konkret der Einfluss der Biomarker BNP und NT-proBNP auf die beiden Grunderkrankungen Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz im direkten Vergleich untersucht werden. Ebenso soll dargelegt werden, welcher Zusammenhang zwischen LAVI und LAVI/a´ in Bezug auf die beiden Krankheitsbilder vorliegt. Für alle Variablen ist die Analyse von der Fragestellung nach einer diagnostischen sowie einer prädiktiven Wertigkeit geleitet.

2. Methoden

2.1 Studiendesign

Grundlage der in dieser Arbeit vorgestellten Daten ist die Studie mit dem Titel „Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz“, kurz Diast-CHF. Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische Zweikohortenstudie, sowohl im Quer-als auch im Längsschnitt. Als weitere Zentren neben Göttingen nahmen über das Kompetenznetz Herzinsuffizienz Berlin, Essen, Halle, Kiel, Lübeck, Marburg und Würzburg teil.

Es wurden über Hausärzte Patienten zwischen 50 und 85 Jahren eingeschlossen, die mindestens einen Risikofaktor für diastolische Dysfunktion (s. u.) vorwiesen.

Der Einschluss der Patienten erstreckte sich auf den Zeitraum vom 2004 bis 2006. Es erfolgte nach jeweils zwölf und 24 Monaten eine Follow-Up-Untersuchung, eine weitere nach fünf Jahren. 2014 startete ein telefonisches Neun-Jahres-Follow-Up, ab Sommer 2015 wurden die Patienten zur Abschlussuntersuchung der Studie bzw. dem abschließenden Zehn-Jahres-Follow-Up eingeladen.

Die im Studienprotokoll vom 2.7.2004 festgehaltenen primären Ziele bzw. Fragestellungen der Studie beinhalteten sowohl die Prävalenzschätzung als auch die Verlaufsbeschreibung der Patientengeschichte, in Abhängigkeit von klinischen und psychosozialen Faktoren.

Im Rahmen des Projekts „Biomaterialbank“, eines Kernprojekts des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz, erfolgte im Zusammenhang mit der Diast-CHF-Studie die Durchführung eines Teilprojekts, bei dem mit Einverständnis der Patienten zusätzlich Blutproben in einer Biomaterialbank (KNHI-Biomaterialbank) gesammelt wurden. Ziel dieser Datenbank ist u. a. die Bestimmung der Prävalenz von genetischen Veränderungen der DNA bzw. die Erforschung von Zusammenhängen zwischen genetischen Markern und klinischen Befunden und Verläufen (<http://knhi.de/databases/biomaterial-bank>).

2.2 Patientenkollektiv

In der finalen Auswertung wurden am Standort Göttingen 1929 Patienten in die Analyse mit eingeschlossen. Für den primären Einschluss der Patienten zum Zeitpunkt der Baseline galten folgende Kriterien:

- Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Schlafapnoesyndrom, Zeichen einer Arteriosklerose oder ärztlich festgestellte Herzinsuffizienz
- Alter zwischen 50 und 85 Jahren
- Schriftliche Einverständnis des Patienten zur Teilnahme an der Studie.

Als Kriterien für die Diagnose einer Herzinsuffizienz galten die Kriterien der Framingham-Studie (McKee et al. 1971).

Ausschlusskriterien waren sowohl die mangelnde Kooperationsbereitschaft der Patienten als auch eine beeinträchtigte Kommunikationsfähigkeit, etwa durch schlechte Deutschkenntnisse oder Aphasie. Auch Patienten mit Erkrankungen, die die Einwilligungsfähigkeit einschränken, waren ausgeschlossen. Sofern durch die geographische Lage eine Studienteilnahme nicht möglich war, konnten die Patienten ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen.

Das Screening der Patienten erfolgte über die Datenbanken der umliegenden Hausärzte, vor allem über die der Abteilung der Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Göttingen. Alle teilnehmenden Patienten wurden vor Studienbeginn durch den durchführenden Studienarzt aufgeklärt.

2.3 Anamnese

Zu Beginn jeder Studienvisite erfolgte eine ausführliche Anamnese. Zunächst wurde der soziodemographische Hintergrund der Patienten mit Geschlecht, Geburtsdatum, ethnischer Zugehörigkeit und Anzahl lebender Angehöriger erfragt. Im Verlauf waren die Patienten aufgefordert, über mögliche Herzinsuffizienzsymptome bzw. das Vorliegen einer Herzinsuffizienz und die dazugehörige Krankengeschichte (Kranken-

Methoden

hausaufenthalte etc.) zu berichten. Ebenfalls wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z. B. Diabetes mellitus oder Hyperlipidämie und Interventionen bzw. weitere kardiologische Diagnosen wie Vorhofflimmern oder Kardiomyopathien dokumentiert. Zum Schluss kam es zur Befragung bezüglich der aktuellen Nebendiagnosen und der zu dem Zeitpunkt der Befragung aktuellen häuslichen Medikation.

2.4 Untersuchungen

Im Laufe der Studie fanden seit 2004 die in Tabelle 1 aufgeführten Untersuchungen statt.

Zeitpunkt	Durchgeführte Untersuchung
Baseline	Anamnese+ körperliche Untersuchung 12-Kanal-EKG Blutentnahme (+Biodatenbank) 6-Minuten-Gehtest Echokardiographie Screening auf obstruktives Schlafapnoe-syndrom (n = 378) (Wachter et al. 2013) Oraler Glucosetoleranztest (bei nicht-Diabetikern, n = 637) (Stahrenberg et al. 2010a)
Follow- Up 1 (12 Monate)	Anamnese+ körperliche Untersuchung 12-Kanal-EKG Blutentnahme (+Biodatenbank) 6-Minuten-Gehtest Echokardiographie
Follow- Up 2 (24 Monate)	Anamnese+ körperliche Untersuchung 12-Kanal-EKG Blutentnahme (+ Biodatenbank) 6-Minuten-Gehtest Echokardiographie
Follow- Up 3 (5 Jahre)	Anamnese+ körperliche Untersuchung 12-Kanal-EKG Blutentnahme (nur Biodatenbank) 6-Minuten-Gehtest Echokardiographie
Follow- Up 4 (9 Jahre)	Telefonischer Fragebogen
Follow- Up 5 (10 Jahre)	Anamnese+ körperliche Untersuchung 12-Kanal-EKG

Methoden

	Blutentnahme (nur Biodatenbank)
	6-Minuten-Gehtest
	Echokardiographie

Tab. 1: Auflistung der einzelnen Patientenvisiten mit den entsprechend durchgeführten Untersuchungen.

2.4.1 Körperliche Untersuchung

Bei jedem Patienten erfolgte zu Beginn eine körperliche Untersuchung. Es wurden auskultatorisch die Lunge auf Rasselgeräusche und das Herz auf mögliche Herzgeräusche untersucht, ebenfalls wurde das eventuelle Auftreten eines dritten Herztons gesondert dokumentiert. Zur weiteren klinischen Beurteilung der Herzleistung galt es, das Vorliegen einer Halsvenenstauung, eines hepatojugulären Refluxes oder peripherer Ödeme festzustellen. Ebenfalls wurde das Abdomen palpirt, um eine mögliche Hepatomegalie bzw. Aszites festzustellen.

Weiterer Bestandteil der körperlichen Untersuchung war die Bestimmung einiger Parameter bezüglich des Allgemeinzustandes des Patienten. So wurden Körpergröße und Körpergewicht dokumentiert. Die Messungen von Blutdruck und Herzfrequenz erfolgten nach fünf bis zehnminütiger Ruhephase und wurden aus dem Mittelwert von drei konsekutiven Messungen ermittelt. Zwei weitere zu bestimmende Werte waren der Taillen- und Hüftumfang. Beides geschah nach einheitlich festgelegten Messmethoden mit einem Maßband, wenn möglich wurden beide Messungen in Atemmittellage und vor dem Frühstück durchgeführt.

2.4.2 Elektrokardiographie

Die Aufzeichnung des Elektrokardiogramms erfolgte bei jedem Patienten mit dem Gerät Cardiovit CS-200 der Firma Schiller (Ottobrunn). Es handelte sich um ein Zwölf-Kanal-EKG, bei dem sowohl die bipolaren Standardableitungen nach Einthoven, als auch die unipolaren Extremitätenableitungen nach Goldberger angelegt wurden. Zusätzlich erfolgte die Messung der sechs unipolaren Brustwandableitungen

Methoden

nach Wilson. Alle EKGs wurden mit einer Geschwindigkeit von 50mm/ Sekunde geschrieben.

Bei der Befundung der EKGs erfolgte zunächst eine Frequenz- und Rhythmuskontrolle, wobei die Herzfrequenz bestimmt und der Herzrhythmus auf Sinusrhythmus, Vorhofflimmern oder andere Rhythmen analysiert wurde. Ebenfalls wurde bei einem „Schrittmacher-EKG“ auf die genaue Lokalisation und Art des Schrittmachers (z. B. VVI, DDD oder biventrikulär) geachtet. Weiter wurden die PQ-Zeit, die QRS-Dauer und die QT-Zeit festgestellt und analysiert. Das Vorliegen eines AV-Blocks wurde ebenfalls dokumentiert. Neben der Detektierung von AV-Blöcken galt die EKG-Analyse weiteren Erregungsleitungsstörungen wie Links- und Rechtschenkelblöcken bzw. linksanterioren oder linksposterioren Hemiblöcken. Ein kompletter R-Verlust, eine pathologische Q-Zacke und eine diskordante T-Negativierung waren weitere pathologische EKG-Veränderungen, auf die hin das EKG befundet werden musste.

Das Vorliegen einer Linksherzhypertrophie wurde durch einen pathologischen Sokolow,-bzw. Lewisindex bestimmt.

Sokolow-Index: $\max. (R_{V5} + R_{V6}) + \max. (S_{V1} + S_{V2})$

Der Sokolow-Index gilt als pathologisch und damit als Zeichen der Linksherzhypertrophie bei $> 3,5$ mV.

Lewis-Index: $R_I + S_{III} - S_I - R_{III}$

Der Lewis-Index gilt als pathologische und damit als Zeichen der Linksherzhypertrophie bei $\geq 1,6$ mV.

2.4.3 Echokardiographie

Bei den Patienten erfolgte eine transthorakale 2-D-echokardiographische Untersuchung mit dem Gerät Hewlett-Packard SONOS 5500 der Firma Philips. Durchgeführt wurde der Herzultraschall vom zuständigen Studienarzt.

Zunächst wurden unter anderem mit Hilfe des M-Modes und des Standbildes über die parasternale lange Achse sowohl der Aortendurchmesser als auch die Dimensionen des linken Ventrikels bestimmt. Dazu zählen zum einen der enddiastolische bzw. endsystolische Durchmesser sowie die enddiastolische interventrikuläre Septumdicke bzw. die enddiastolische Hinterwanddicke. Ebenso erfolgte die Bestimmung des linksatrialen endsystolischen Durchmessers.

Im apikalen Vierkammerblick wurden die einzelnen Volumina beurteilt. Zunächst kam es zur Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Wenn möglich sollte diese nach Simpson gemessen werden, andernfalls visuelle bestimmt werden. Weitere zu beurteilende Volumina waren das linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumen. Die Bestimmung des linksatrialen Volumens (LAV) erfolgte im apikalen Vier- oder Zweikammerblick end-systolisch unmittelbar vor Öffnung der Mitralklappe (Lang et al. 2005):

$$\text{Linksatriales Volumen: } \frac{8}{3\pi} \times \left(\frac{A1 \times A2}{L} \right)$$

Methoden

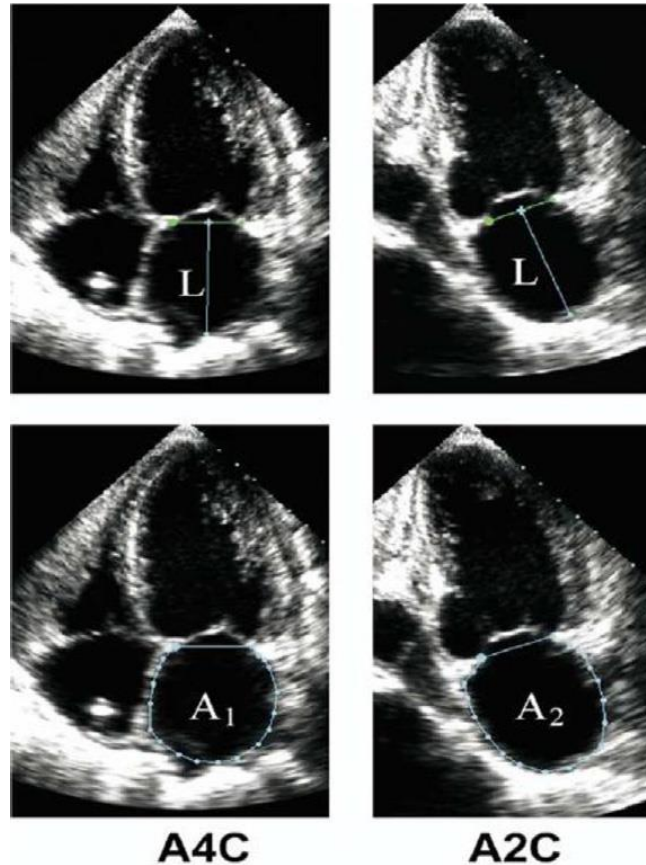


Abbildung 1: Echokardiographische Berechnung des linksatrialen Volumenindex im Vier-Kammerblick (A4C) und Zwei-Kammerblick (A2C); A1: Vorhoffläche im 4-Kammer-Blick; A2: Vorhoffläche im 2-Kammer-Blick; L: kürzeste gemessene Vorhofflänge (von posteriorer linksatrialer Wand bis zur Verbindungslinie zwischen den Mitralklappenrändern); Abbildung aus „Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging“ (Lang et al. 2015).

Die Berechnung des LAVI erfolgte durch die Messung des linksatrialen Volumens in Bezug auf die Körperoberfläche (Lang et al. 2005):

$$\text{Linksatrialer Volumenindex} = \frac{\text{LAV}}{\text{BSA}} \text{ (ml/m}^2\text{)}$$

BSA: Body surface area ($\sqrt{\text{cm} \times \text{kg}/3600}$; Mosteller 1987)

Methoden

Zusätzlich erfolgte die echokardiographische Befundung mit Blick auf mögliche Wandbewegungsstörungen, eine rechtsventrikuläre Dilatation, einen Perikarderguss, eine gestaute Vena cava inferior oder einen pathologischen Klappenstatus.

Zur Bestimmung der diastolischen Funktion wurden weitere echokardiographische Einstellungen verwendet. Im Rahmen der Dopplersonographie des diastolischen Mitralflusses galt die Messung zum einen der E- und A-Welle, zum anderen der e´- und a´-Welle auf Höhe des lateralen und medialen Mitralklappenannulus. Bei der a´-Welle handelt es sich um die Gewebegeschwindigkeit, gemessen während der atrialen Kontraktion (späte Diastole). Berechnet wurde a´ als Mittelwert aus den gemessenen a´ lateral und a´ medial (Toh et al. 2010).

Methoden

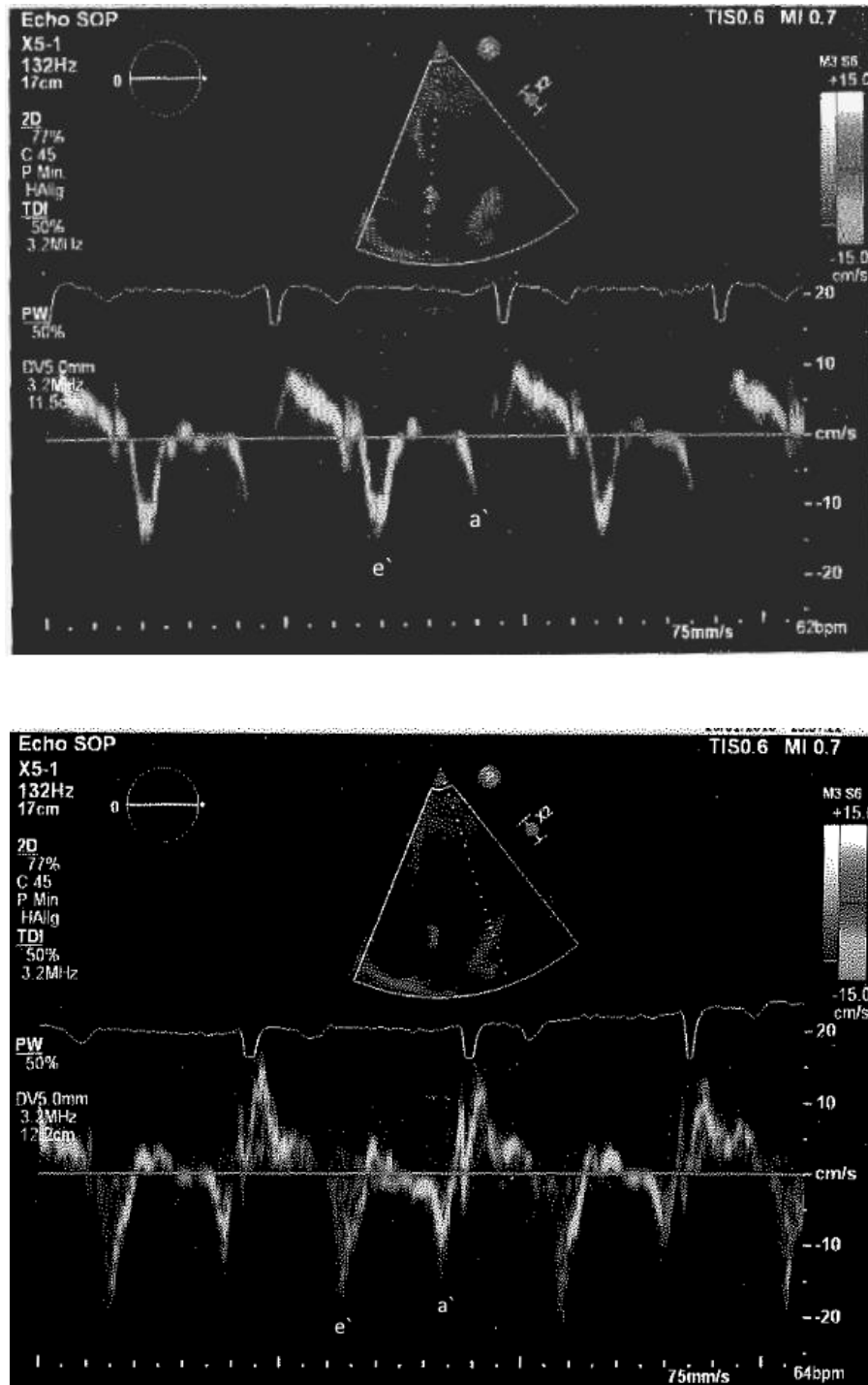


Abbildung 2: Berechnung von a' medial (oben) und a' lateral (unten) im 4-Kammer-Blick (A4C).

Mit $LAVI/a'$ wurde des Weiteren ein Parameter bestimmt, welcher als Ausdruck der aktiven Vorhofentleerung am Ende der Diastole in Bezug auf das linksatriale Volumen gilt (Toh et al. 2010).

2.4.4 Laboranalytik

Die Blutentnahme erfolgte morgens am ruhenden Patienten. Auf eine vorherige Belastung wie z. B. den Sechs-Minuten-Gehtest sollte verzichtet werden, da dies zum Anstieg der natriuretischen Peptide und anderer Parameter führen kann. Es erfolgte eine Abnahme von vier Monovetten mit mindestens 6 ml Blut je Monovette. Es wurden eine Serummonovette, eine Heparinmonovette und je eine große und eine kleine EDTA-Monovette abgenommen. Zu beachten war die korrekte Durchführung der Abnahme in der richtigen Reihenfolge Serum-Heparin-EDTA.

Nach der Abnahme sollte die Serumprobe 30 Minuten gerinnen, während eine der EDTA-Proben als Vollblut eingefroren wurde. Letztere galt dem bereits oben beschriebenen Teilprojekt „KNHI-Biomaterialbank“. Das geronnene Blut im Serumröhrchen, die Heparinprobe und die zweite EDTA-Monovette wurden dann zehn Minuten bei 1000-2000 g zentrifugiert. Nach Auftrennung der Proben erfolgte der Transport in die Abteilung Klinische Chemie/ Zentrallabor der Universitätsmedizin Göttingen. Im Labor wurden neben den Blutbildwerten Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und Thrombozyten sowohl die Elektrolyte Natrium und Kalium als auch die Cholesterinwerte Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin bestimmt. Weiter erfolgte die Messung des Kreatinins im Serum, der Harnsäure und des basalen TSH. Bei Diabetikern kam es zusätzlich noch zur HbA1c-Bestimmung. Außerdem wurden die neuroendokrinen Parameter NT-proBNP, BNP und proANP sowie das sensitive CRP ermittelt.

Zur Bestimmung des NT-proBNPs wurde ein Immunoassay der Firma Roche Diagnostics (Rotkreuz, Schweiz) verwendet. Bei diesem Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (Elecsys® proBNP) kamen polyklonale Antikörper zum Einsatz, welche die Epitope im N-terminalen Teil (Aminosäuren 1-76) des pro-BNPs (Aminosäuren 1-108) erkennen. Bei den Antikörpern handelte es sich zum einen um einen biotinylierten NT-proBNP-Antikörper (Epitop Aminosäure 1-21) und zum anderen um einen mit einem Ruthenium-Komplex markierten, spezifischen NT-proBNP-Antikörper (Epitop Aminosäuren 39-50), welche zusammen mit dem Antigen einen Sandwich-Komplex bildeten. Durch die Verwendung von zwei Antikörpern werden im Vergleich zu anderen Testverfahren mit nur einem Antikörper vor allem große NT-proBNP-Fragmente detektiert (Mueller et al. 2003). Die Analysen des physiologisch aktiven BNPs (Ami-

Methoden

nosäuren 77-108) erfolgten mit dem ADVIA Centaur® System der Firma Siemens Healthineers (Erlangen, Deutschland).

2.5 Fragebögen/ Neun-Jahres-Follow-Up

2.5.1 Follow-Up-Fragebogen

Das Neun-Jahres-Follow-Up startete im Juli 2014 und wurde telefonisch durchgeführt. Kontaktiert wurden alle Patienten, welche zu Studienbeginn ihr Einverständnis gaben und es im Studienverlauf nicht wieder zurückzogen bzw. nicht bereits verstorben waren. Kernaufgabe dieses Follow-Ups war die Erfassung stationärer Aufenthalte der Patienten seit der letzten Studienvisite (Fünf-Jahres-Follow-Up) und die Evaluation neu aufgetretener kardiovaskulärer Erkrankungen inklusive durchgeführter Interventionen.

Nach der Erhebung des Patientenstatus (lebt, verstorben, unbekannt) galt der Beginn des vierseitigen Fragebogens der Prävalenzbestimmung der Herzinsuffizienz. Auf Grundlage der anamnestischen Gespräche wurde bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz diese durch klinische Angaben klassifiziert und die dadurch bedingten stationären Aufenthalte bzw. ambulanten Arztbesuche dokumentiert. Die Grundlage für die Einteilung der Herzinsuffizienz bildeten die Kriterien der New York Heart Association (s. o.). Neben den stationären Aufenthalten, die durch eine Herzinsuffizienz verursacht waren, wurden alle weiteren Aufenthalte der letzten zwölf Monate bzw. seit der letzten Studienvisite festgehalten.

Die zweite Seite des Follow-Up-Fragebogens galt zum einen kardiologisch durchgeführten Interventionen und zum anderen neu aufgetretenen kardialen Diagnosen seit der letzten Studienvisite. Bei den Interventionen wurden sowohl koronare und periphere Revaskularisierungen als auch alle kardiovaskulären Operationen sowie jegliche Intervention bezüglich Herzrhythmusstörungen und Reanimationen bzw. Defibrillationen erfragt. Die Rubrik „neu aufgetretenen kardiale Diagnosen“ umfasste die Fragen nach koronarer Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern und Kardiomyopathie.

Methoden

Auf Seite drei wurden seit der letzten Studienvisite neu aufgetretene bzw. neu gestellte Nebendiagnosen erfasst. Unter anderem gehörten dazu die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), cerebrovaskuläre Erkrankungen und das Schlafapnoesyndrom. Erkrankungen wie Synkope, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), primäre pulmonale Hypertonie, Depression, HIV-Infektion, chronische Hepatitis B oder C, Leberzirrhose, Malignome oder Diabetes mellitus waren ebenfalls Bestandteil der Befragung. Zusätzlich sollten Frauen anamnestisch angeben, ob im Zeitintervall bis zu letzten Studienvisite die Menopause eingetreten ist.

Abschließend waren von den Patienten Angaben zu Ihrer aktuellen Medikation gefordert. Hierbei lag der Schwerpunkt insbesondere auf kardiovaskulären Medikamenten, sowie auf Lipidsenkern, Antikoagulantien, Antidiabetika und pulmonalen Medikamenten. Weiterhin wurde versucht, die Einnahme von Antidepressiva, Schlaf- und Beruhigungsmitteln, Allopurinol und bei Frauen oraler Kontrazeptiva oder postmenopausaler Hormone zu ermitteln.

2.5.2 Hospitalisierungsbogen

Jede stationäre Hospitalisierung, unabhängig von Ursache bzw. Erkrankung, wurde in einem separaten Bogen dokumentiert. Festgehalten wurden zu Beginn die genauen Daten des Aufenthalts, die einweisende Person oder Einrichtung und die Umstände der Einweisung (elektiv oder Notfall). Weiter sollten die Patienten die Ursachen der stationären Einweisung wiedergeben. Zusätzlich waren die Patienten wie auch im Follow-Up-Bogen angehalten, die genauen kardiovaskulären Interventionen während ihres Aufenthaltes zu erläutern. Außerdem diente der Hospitalisierungsbogen bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz der Bestimmung der NYHA-Klasse zum Zeitpunkt der Aufnahme und der Entlassung sowie der Erfassung des Outcomes nach Hospitalisation (Gesundheitszustand wiederhergestellt, fortbestehende Beeinträchtigung, Tod, unbekannt). Die Aufenthalte in Krankenhäusern, Rehabilitationseinrichtungen und Kuren sollten, wenn möglich, durch Entlassungsbriefe oder ähnliche Berichte validiert werden.

2.5.3 Bogen „Änderung Studienstatus“

Sollte der Patient zum Zeitpunkt des Follow-Ups kein Interesse mehr an einer Teilnahme an der Studie gehabt haben, galt es dies im Bogen „Änderung Studienstatus“ festzuhalten und nach Möglichkeit den Grund zu dokumentieren. In diesem Fall musste mit dem Patienten besprochen werden, ob die bereits erhobenen Daten durch die Studienambulanz trotzdem weiterhin verwendet werden dürfen. Außerdem bestand für den Patienten die Möglichkeit, sein Einverständnis für die Aufbewahrung des im Rahmen der Biomaterialbank (s.o.) eingefrorenen Blutes zur genetischen Analyse zurückzuziehen.

2.5.4 Bogen „Umstände des Todes“

Im Todesfall eines Patienten erfolgte zusätzlich zum Follow-Up die Dokumentation in einem Bogen über „die Umstände des Todes“. Die Informationen hierfür konnten größtenteils durch Angehörige, z. T. aber auch durch Ärzte, Pflegeeinrichtungen oder das Einwohnermeldeamt ermitteln werden. Erfasst wurden v.a. das genaue Todesdatum, die primäre Todesursache und der Ort, an dem der Patient verstarb (in der Klinik >24 Stunden, in der Klinik ≤ 24 Stunden, außerhalb der Klinik, unbekannt). Außerdem wurde erfragt, ob es sich um einen plötzlichen Tod handelte und ob es einen zeitlichen Zusammenhang mit einer Intervention gab.

2.6 Statistische Auswertung

Die Datensicherung und die Auswertung der Datenbanken wurde federführend im Zentrum für klinische Studien Leipzig (ZKS Leipzig) durch erfahrene Bioinformatiker durchgeführt. Die Auswertung der Datenbank erfolgte durch das Statistikprogramm SPSS 16 (IBM, SPSS Inc., Chicago, USA). Normalverteilte Variablen werden dargestellt als Mittelwert +/- Standardabweichung, nicht normalverteilte Variablen sind in Form von Median und Quantilen (Q1 25%; Q3 75%) dargestellt. Die Signifikanz der einzelnen Gruppen zueinander wurde durch Post-Hoc-Tests berechnet, die Angabe erfolgt durch den p-Wert ($p < 0,001$).

Methoden

Die graphische Darstellung für die untersuchten Variablen wurde durch Receiver-Operating-Characteristic-Kurven angefertigt. Zur besseren Vergleichbarkeit berechnete man die *area under the Curve* -Werte (im Folgenden AUC-Werte) mit dazugehörigem 95%igem Konfidenzintervall. Um für die Variablen mögliche Cut-Off-Werte angeben zu können, wurden diese mittels Youden-Index (Sensitivität+Spezifität-1) berechnet. Die Angabe der Odds-Ratio ermöglicht den Vergleich zweier Variablen.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik des untersuchten Patientenkollektivs

In die Diast-CHF-Studie wurden 1937 Patienten und Patientinnen eingeschlossen. Die untersuchte Kohorte enthielt aufgrund von inkompletten Angaben acht ausgeschlossene Patienten und umfasste somit insgesamt 1929 Patienten, welche in vier Subgruppen eingeteilt wurden. Hierbei erfolgte die Unterteilung nach Vorliegen der klinischen Diagnosen Vorhofflimmern (im Folgenden VHF) und Herzinsuffizienz (im Folgenden HI) (s. Tab. 2).

	Anzahl absolut	Anzahl Prozent
1) HI-/ VHF-	1571	81,4
2) HI-/ VHF+	91	4,7
3) HI+/ VHF-	206	10,7
4) HI+/ VHF+	61	3,2
Fehlende Angaben	8	ausgeschlossen
Insgesamt	1929	100

Tab.2: Unterteilung der Kohorte in vier Subgruppen. Gruppe 1 umfasst Patienten ohne Vorhofflimmern oder Herzinsuffizienz, Gruppe 2 und 3 jeweils mit VHF oder HI, Gruppe 4 zeigt Patienten mit beiden Erkrankungen.

Die Anzahl der Neudiagnosen an Vorhofflimmern lässt sich in den einzelnen Follow-Up-Untersuchungen differenziert darstellen. So konnten zum Zeitpunkt der Baseline 152 Patienten (7,9%) mit bestehendem Vorhofflimmern ermittelt werden. In den beiden folgenden Follow-Ups wurde jeweils bei 21 (1,1% nach zwölf Monaten) bzw. 17 (0,9% nach 24 Monaten) Patienten ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern diagnostiziert. Im Fünf-Jahres-Follow-Up ergab sich die Diagnose von weiteren 34 (1,8%) Vorhofflimmern, im telefonischen Neun-Jahres-Follow-Up von weiteren 8 (0,4%). Somit zeigte sich, dass insgesamt im Rahmen der Studie zu den 152 Baseline-Vorhofflimmern weitere 80 (4,1%) hinzukamen.

Ergebnisse

Eine gleiche Auflistung lässt sich ebenfalls für die Herzinsuffizienz erstellen. So konnten in der Baselineuntersuchung 270 Patienten und Patientinnen (14,0%) mit Herzinsuffizienz bestimmt werden. Nach zwölf bzw. 24 Monaten wurde bei 25 (1,3%) bzw. 21 (1,1%) Studienteilnehmern eine neue Herzinsuffizienz diagnostiziert. Im dritten Follow-Up gaben weitere 45 (2,3%) die Neuerkrankung einer Herzinsuffizienz an, nach 114 Monaten konnten nochmal 65 (3,4%) Patienten und Patientinnen mit Herzinsuffizienz erkannt werden. Insgesamt wurden somit 156 (8,1) Herzinsuffizienz-Neudiagnosen verzeichnet.

3.1.1 Soziodemographische Daten und klinische Parameter

	1) HI-/ VHF-	2) HI-/ VHF+	3) HI+/ VHF-	4) HI+/ VHF+	Insgesamt
Gruppen-Größe (n)	1571	91	206	61	1929
Männlich	762 (48,5%)	62 (68,5%)	104 (50,5%)	43 (70,5%)	971 (50,3%)
Weiblich	809 (51,5%)	29 (31,5%)	102 (49,5%)	18 (29,5%)	958 (49,7%)
Alter (Jahren)	65,3 +/- 8,3	70,1 +/- 8,5	68,7 +/- 8,7	71,2 +/- 7,4	66 +/- 8,5
BMI (kg/m ²)	28,6 +/- 4,7	29,4 +/- 4,4	30,5 +/- 5,7	29,2 +/- 5,7	28,9 +/- 4,9
Blutdruck systolisch (mmHg)	147 +/- 22	147 +/- 21	144 +/- 23	139 +/- 23	147 +/- 22
Blutdruck diastolisch (mmHg)	84 +/- 12	85 +/- 13	81 +/- 12	79 +/- 14	83 +/- 12
Herzfrequenz (bpm)	71 +/- 12	71 +/- 14	68 +/- 11	72 +/- 13	71 +/- 12

Tab. 3: Geschlechterverteilung und klinische Parameter der Kohorte, unterteilt in Subgruppen (prozentuale Angaben in Klammern). Die Geschlechterverteilung stellt sich nahezu gleich dar, das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 66 +/- 8,5 Jahren.

In der aufgeführten Tabelle (Tab. 3) zeigt sich eine nahezu gleiche Verteilung der Kohorte in männliches und weibliches Geschlecht. Die einzelnen Untergruppen bestanden, mit Ausnahme von Gruppe 1, zu einem größeren Anteil aus Männern. Pati-

Ergebnisse

enten mit einem Vorhofflimmern waren allerdings zum Baseline-Zeitpunkt zu 69,1% männlich und nur zu 30,9% weiblich.

Das mittlere Alter der Studienteilnehmer lag bei 66 +/- 8,5 Jahren. Es war zu erkennen, dass Teilnehmer und Teilnehmerinnen mit einer diagnostizierten Herzinsuffizienz oder einem Vorhofflimmern älter sind als solche, welchen keine dieser beiden Diagnosen zugeschrieben werden konnte. Mit einem BMI von 28,9 +/- 4,9 kg/m² lagen die Patienten insgesamt durchschnittlich im Bereich der Präadipositas bzw. des Übergewichts. In der Analyse der Blutdrücke zeigte sich bei Betrachtung der systolischen Blutdrücke in fast allen Untergruppen und im Gesamtdurchschnitt eine Hypertonie Grad 1 (Mancia et al. 2013). Zur weiteren Begutachtung der kardiovaskulären Risikofaktoren siehe 5.2.3.

3.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die nachfolgende Tabelle (Tab. 4) beschreibt mit dem Vorliegen von Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie, Hyperurikämie und Nikotinabusus fünf kardiovaskuläre Risikofaktoren. Der am häufigsten auftretende Risikofaktor war mit 79,9% der arterielle Hypertonus, gefolgt von einem Nikotinabusus (inkl. Ex-Raucher) und einer Hyperlipidämie mit einer Häufigkeit von 50,4% bzw. 40,0%. In allen Subgruppen war ein gehäuftes Auftreten von Bluthochdruck zu verzeichnen. Für den Bluthochdruck ließ sich ein vermehrtes Auftreten in allen Subgruppen feststellen.

Ergebnisse

	1) HI-/ VHF-	2) HI-/ VHF+	3) HI+/ VHF-	4) HI+/ VHF+	Insgesamt
Diabetes mellitus	353 (22,5%)	17 (18,7%)	71 (34,5%)	25 (39,3%)	465 (24,1%)
Hypertension	1217 (77,5%)	85 (94,5%)	183 (88,8%)	55 (90,2%)	1541 (79,9%)
Hyperlipidämie	594 (37,8%)	39 (42,9%)	111 (53,9%)	27 (44,3%)	771 (40,0%)
Hyperurikämie	198 (12,6%)	20 (22,0%)	41 (19,9%)	17 (27,9%)	276 (14,3%)
Raucher (inklusive Ex-Raucher)	768 (48,8%)	52 (56,6%)	113 (54,6%)	41 (67,2%)	972 (50,4%)

Tab. 4: Kardiovaskuläre Risikofaktoren der Kohorte, unterteilt in Subgruppen (prozentuale Angaben in Klammern). Der Diabetes mellitus, die Hyperurikämie und das Rauchen sind am stärksten in Gruppe 4 existent. Der Hypertonus bzw. die Hyperlipidämie zeigen sich am häufigsten in Gruppe 2 bzw. 3.

3.1.3 Medikamente

Es folgt die tabellarische Auflistung (Tab. 5) der bei der Baseline-Erhebung erfassten Medikamente. Erfragt wurden relevante kardiovaskuläre Medikamentengruppen wie ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorantagonisten, Betablocker, Calcium-Antagonisten, Schleifendiuretika, Thiaziddiuretika, andere Diuretika, ASS, andere Thrombozytenaggregationshemmer (außer ASS) sowie Vitamin-K-Antagonisten und weitere Antikoagulantien.

Ergebnisse

	1) HI-/ VHF-	2) HI-/ VHF+	3) HI+/ VHF-	4) HI+/ VHF+	Insgesamt
ACE-Hemmer	590 (37,9%)	47 (52,2%)	105 (51,0%)	44 (72,1%)	786 (41,1%)
AT1-Antagonisten	237 (15,2%)	18 (20,0%)	44 (21,4%)	11 (18,0%)	310 (16,2%)
Beta-Blocker	631 (40,6%)	68 (75,6%)	123 (59,7%)	39 (63,9%)	861 (45,0%)
Ca-Antagonisten	268 (17,2%)	24 (26,7%)	54 (26,2%)	25 (41,0%)	371 (19,4%)
Schleifendiuretika	120 (7,7%)	15 (16,7%)	65 (31,6%)	31 (50,8%)	231 (12,1%)
Thiazid-Diuretika	70 (4,5%)	9 (10,0%)	14 (6,8%)	4 (6,6%)	97 (5,1%)
Andere Diuretika	540 (34,7%)	43 (47,8%)	95 (46,1%)	25 (41,0%)	703 (36,7%)
ASS	469 (30,1%)	23 (25,6%)	102 (49,5%)	9 (14,8%)	603 (31,5%)
Andere Thrombozytenaggregationshemmer (außer ASS)	51 (3,3%)	4 (4,4%)	10 (4,9%)	0 (0,0%)	65 (3,4%)
Vitamin-K-Antagonisten	26 (1,7%)	47 (51,1%)	17 (8,3%)	42 (68,9%)	131 (6,8%)
Andere Antikoagulantien	0 (0,0%)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)

Tab. 5: Klinische Parameter der Kohorte, unterteilt in Subgruppen (prozentuale Angaben in Klammern). Bei den am häufigsten eingenommenen Medikamenten handelt es sich um Beta-Blocker und ACE-Hemmer. Abhängig von der Grunderkrankung HI oder VHF variieren die Häufigkeiten in den einzelnen Medikamentenklassen.

3.1.4 Allgemeine Laborparameter

Als allgemeine Laborparameter wurden im Rahmen der Studie das Gesamtcholesterol, die Low-Density-Lipoproteine, die High-Density-Lipoproteine und das Hämoglobin erhoben (Tab. 6). Die Angabe erfolgt jeweils in der Maßeinheit mmol/l.

Ergebnisse

	1) HI-/ VHF-	2) HI-/ VHF+	3) HI+/ VHF-	4) HI+/ VHF+	Insgesamt
Cholesterol (mmol/l)	5,26 +/- 1,06	4,92 +/- 0,94	5,00 +/- 1,04	4,79 +/- 1,17	5,20 +/- 1,06
LDL (mmol/l)	3,27 +/- 0,82	3,10 +/- 0,75	3,03 +/- 0,80	2,93 +/- 0,85	3,23 +/- 0,82
HDL (mmol/l)	1,42 +/- 0,41	1,27 +/- 0,38	1,30 +/- 0,38	1,17 +/- 0,36	1,39 +/- 0,41
Hämoglobin (mmol/l)	8,72 +/- 0,76	8,85 +/- 0,83	8,65 +/- 0,87	8,65 +/- 0,87	8,72 +/- 0,78

Tab. 6: Die Tabelle zeigt die klinische Labordiagnostik in der Kohorte, unterteilt in Subgruppen (Angaben in mmol/l). Aufgeführt sind die Blutfettwerte (inklusive LDL und HDL) und das Hämoglobin. Die Höhe der Werte variiert in Abhängigkeit von den Grunderkrankungen HI und VHF.

3.1.5 Dynamik des Patientenkollektivs innerhalb der Subgruppen im zeitlichen Verlauf

Bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs innerhalb des Patientenkollektivs zeigten sich Dynamiken innerhalb der einzelnen Subgruppen, welche durch das Neuauftreten von Vorhofflimmern oder Herzinsuffizienz zu erklären waren. So erkrankten 200 Personen, welche vorher weder an einer HI noch an einem VHF litten, im Verlauf der neun Jahre an einer der beiden Erkrankungen. Der relative Anteil von Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen eines Vorhofflimmerns und einer Herzinsuffizienz stieg im Verlauf der Studie um 65% (Abb. 3).

Ergebnisse

Dynamik des Patientenkollektivs

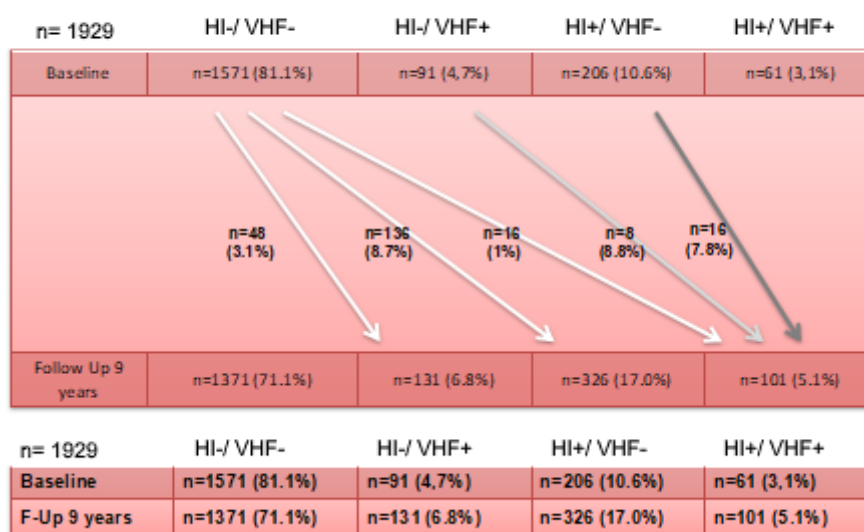


Abbildung 3: Dynamik der Probanden innerhalb der einzelnen Subgruppen (prozentuale Angaben in Klammern). Die obere Zeile zeigt die Anzahl der Patienten in den einzelnen Subgruppen zum Baseline-Zeitpunkt, die untere Zeile zum Zeitpunkt des Neun-Jahres-Follow-Ups.

3.2 NT-proBNP und BNP

Im Folgenden wurden die Laborwerte NT-proBNP und BNP und ihre möglichen Assoziationen mit dem Auftreten eines Vorhofflimmerns untersucht. Zunächst erfolgte die Betrachtung der beiden Laborwerte zum Zeitpunkt der Baseline. Die Darstellung wurde in Form des Medians mit *interquartile range* durchgeführt. Hier ergab sich für das NT-proBNP insgesamt ein medianer Wert von 103 pg/ml (IQR 51 pg/ml; 209 pg/ml). Somit lagen 25% der erhobenen Werte bei 209 pg/ml oder höher.

Auffällig waren die erhöhten Werte für Patientinnen und Patienten, bei denen sowohl eine Herzinsuffizienz als auch ein Vorhofflimmern festgestellt wurde. In dieser Subgruppe ergab sich ein medianer NT-proBNP-Wert von 903 pg/ml (IQR 213 pg/ml; 1600 pg/ml). Vergleicht man diese Werte mit den weiteren Subgruppen, konnte beobachtet werden, dass sich in Gruppe 3 („HI+/VHF-“) mit einem Median von 156 pg/ml (IQR 70 pg/ml; 347 pg/ml) deutlich niedrigere Werte fanden als bei der Patienten-

Ergebnisse

gruppe, bei welcher zwar keine Herzinsuffizienz, aber ein Vorhofflimmern vorlag (Gruppe 2; Median 668 pg/ml (IQR 215 pg/ml; 1107 pg/ml) (Abb. 4).

Ähnliche Auffälligkeiten ergaben die Werte des BNP's (Abb. 5). In der Gruppe „HI-/VHF+“ konnten im Vergleich zur Gruppe „HI+/VHF-“ höhere Werte festgestellt werden (Median 143 pg/ml (IQR 83 pg/ml; 251 pg/ml) vs. Median 79 pg/ml (IQR 34 pg/ml; 154 pg/ml)). Die Gruppe mit den höchsten Werten war auch hier Gruppe 4 (Median 193 pg/ml (IQR 95 pg/ml; 323 pg/ml)). Insgesamt lag der Median für das BNP bei 58 pg/ml (IQR 28 pg/ml, 116 pg/ml).

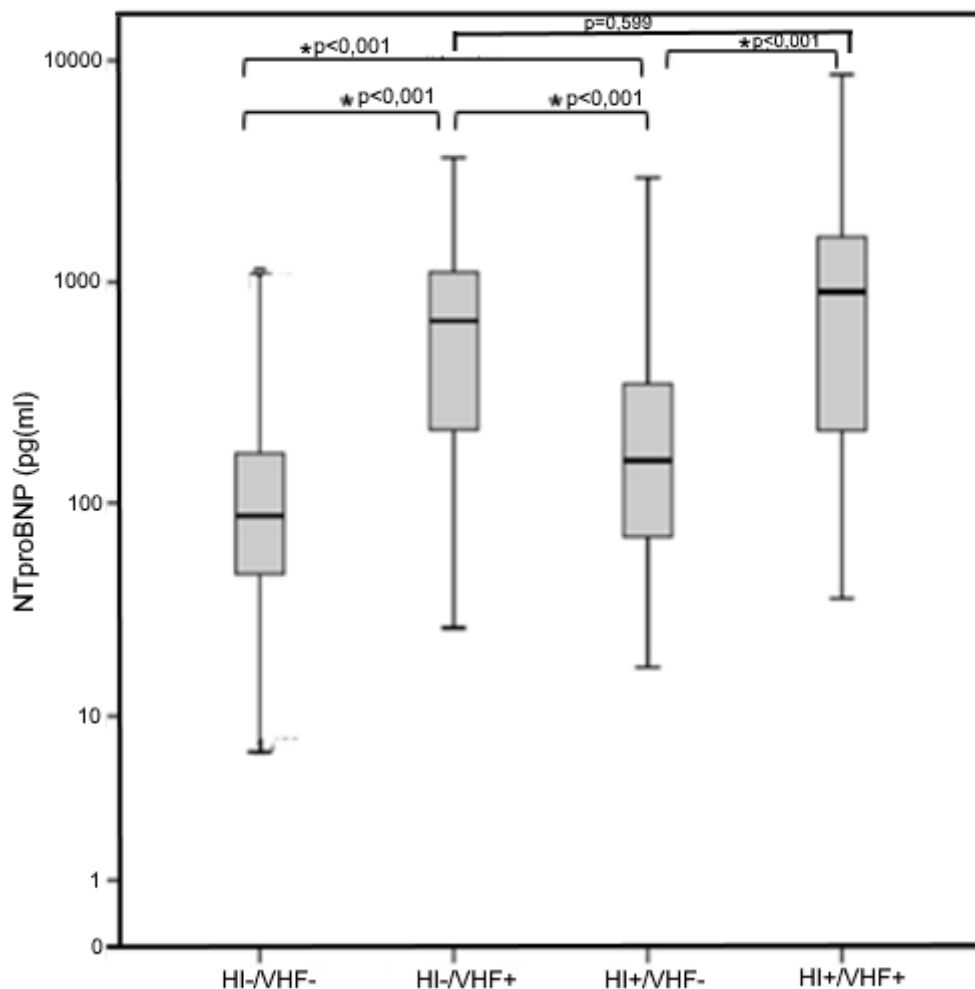


Abbildung 4: NT-proBNP-Werte zum Zeitpunkt der Baseline im Rahmen der Subgruppenverteilung. Links zeigen sich die Werte bei Patienten ohne Grunderkrankung (HF/VHF), rechts liegen beide Erkrankungen vor. Die höchsten Werte ergeben sich in den Subgruppen mit Beteiligung eines Vorhofflimmerns. Darstellung als Boxplot mit Q1, Median, Q3. Signifikanzen sind mit * gekennzeichnet.

Ergebnisse

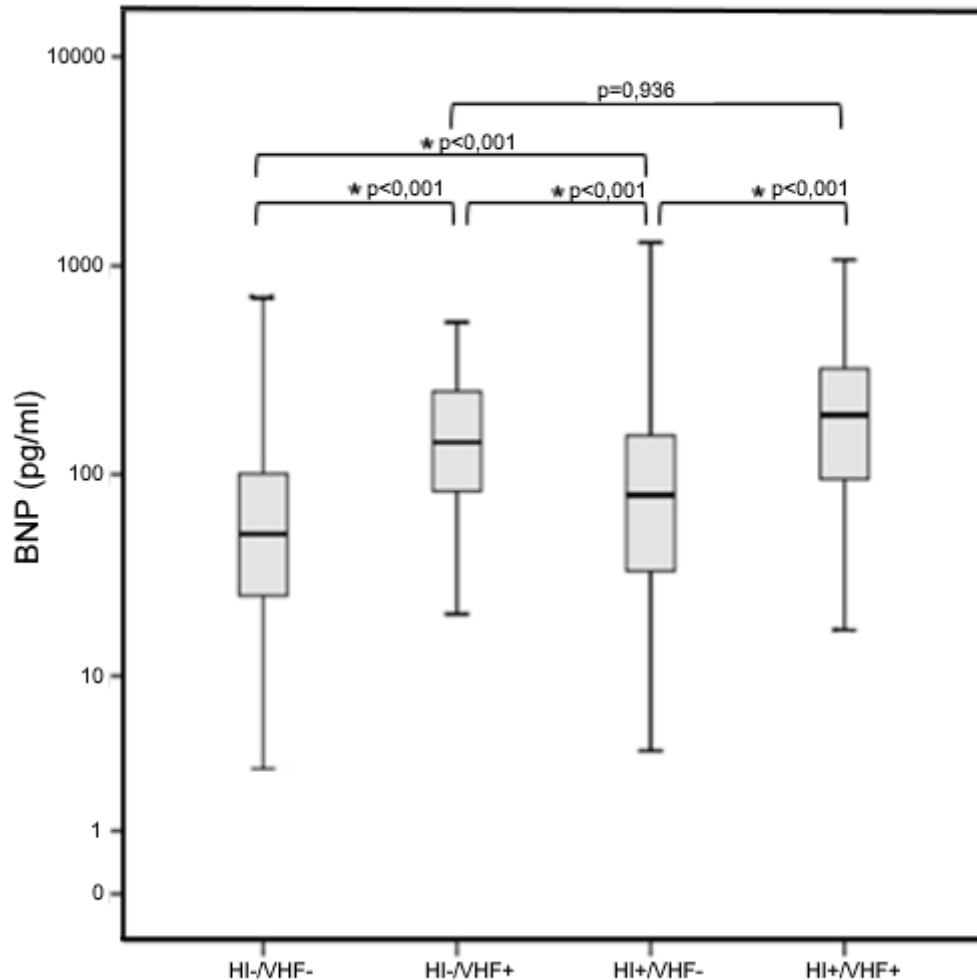


Abbildung 5: Die Abbildung zeigt die Subgruppenanalyse der BNP-Werte zum Zeitpunkt der Baseline. Die Subgruppen, in denen bei den Patienten ein Vorhofflimmern vorliegt, zeigten die höchsten BNP-Werte. Darstellung als Boxplot mit Q1, Median, Q3. Signifikanzen sind mit * gekennzeichnet.

3.2.1 NT-proBNP und BNP im Vergleich mit den Diagnosen Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz zum Baseline-Zeitpunkt

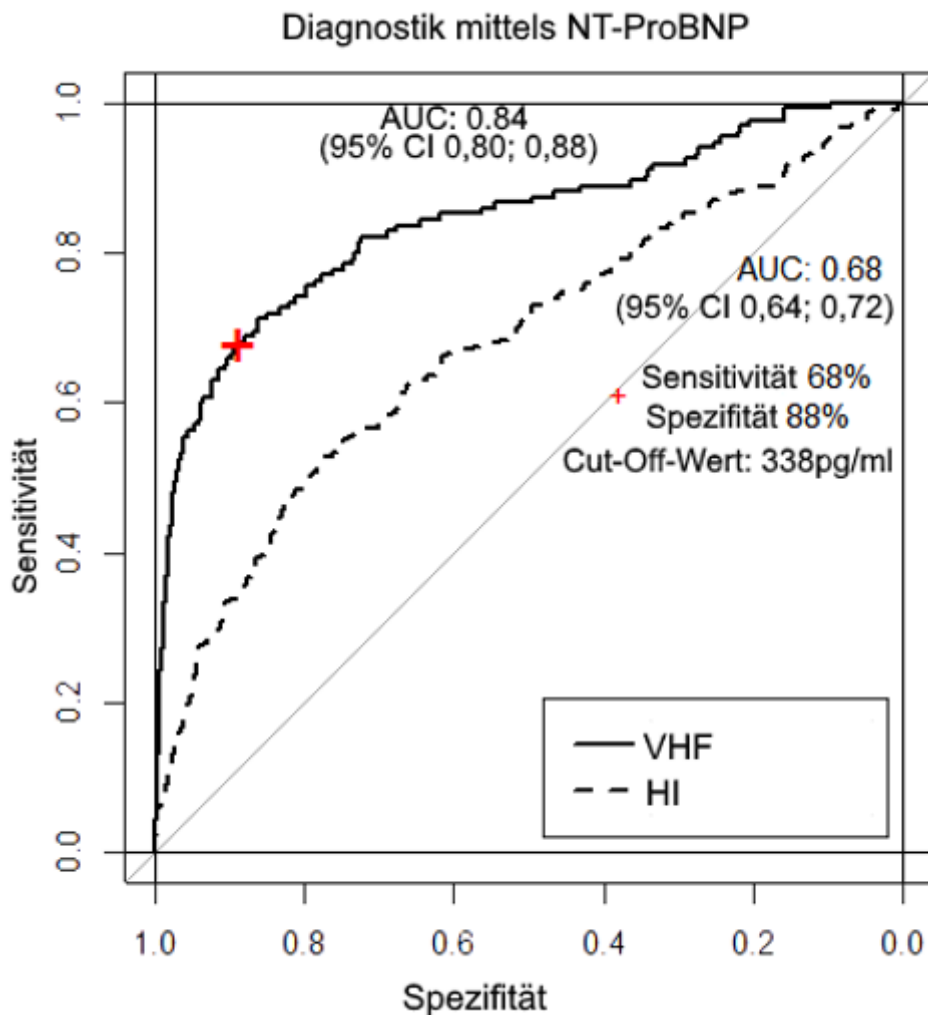
Zur weiteren genaueren Betrachtung erfolgte die Auswertung der beiden natriuretischen Peptide mittels Receiver-Operating-Characteristic-Kurven im Vergleich zwischen den beiden Diagnosen Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz.

Die Kriterien zum Einschluss der beiden Erkrankungen waren wie folgt:

Ergebnisse

- Vorhofflimmern: Patienten mit der kardiologischen Diagnose „Vorhofflimmern“ bei Erstvisite und Probanden mit Vorhofflimmern im EKG bei Erstvisite.
- Herzinsuffizienz: Patienten mit der kardiologischen Diagnose „Herzinsuffizienz“ bei Erstvisite.

Zur Verdeutlichung der Ergebnisse wurde für die jeweilige Kurve der *Area Under the Curve-Wert* und dessen Signifikanz im Vergleich angegeben. Für das NT-proBNP ergaben sich folgende Analysen (Abb. 6):



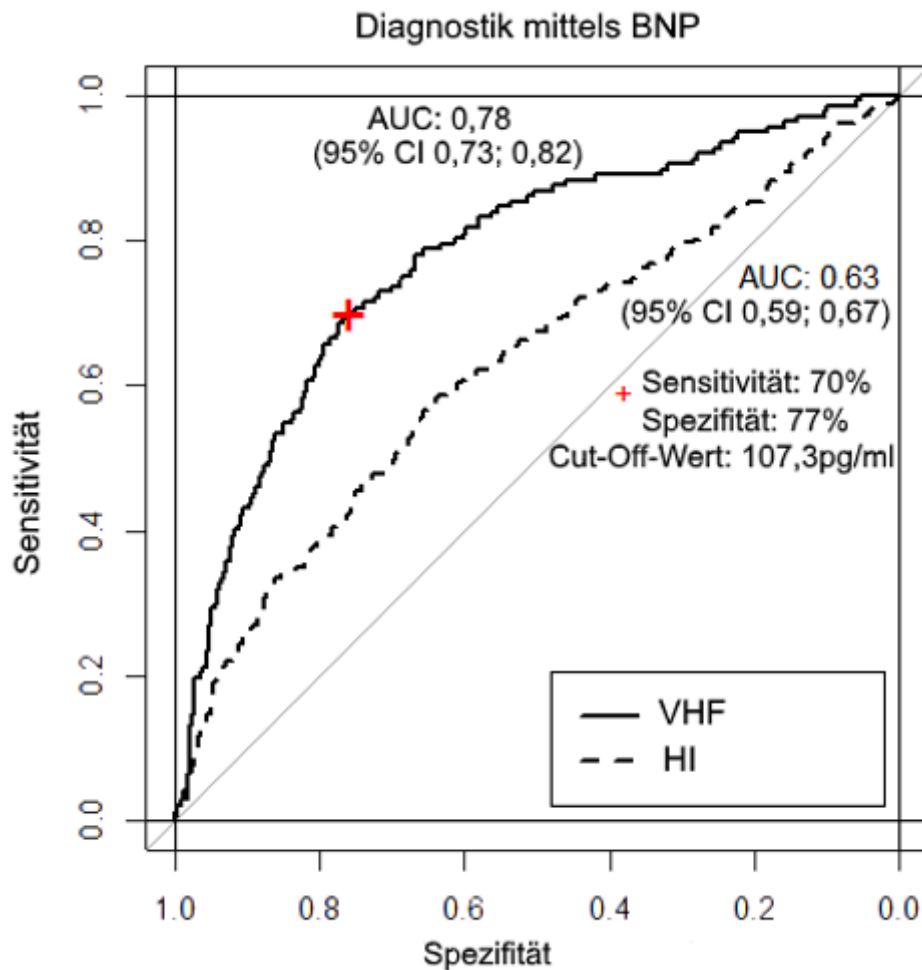
Signifikanzniveau der beiden AUC-Werte im Vergleich: $p < 0,001$ (signifikant)

Abbildung 6: Die Abbildung zeigt den Vergleich des NT-proBNPs zwischen HI (gestrichelter Linie) und VHF (durchgezogener Linie) zum Baseline-Zeitpunkt. Das jewei-

Ergebnisse

lige Konfidenzintervall ist in Klammern angegeben. Der Cut-Off-Wert berechnet sich durch die angegebene Sensitivität und Spezifität.

Eine schwächere, aber dennoch signifikante Assoziation ergeben die Analysen des BNP's (Abb. 7).



Signifikanzniveau der beiden AUC-Werte im Vergleich: $p < 0,001$ (signifikant)

Abbildung 7: Zum Baseline-Zeitpunkt ergibt sich in Bezug auf das BNP für das Vorhofflimmern (durchgezogenen Linie) eine bessere Assoziation als für die Herzinsuffizienz (gestrichelte Linie). Das jeweilige Konfidenzintervall ist in Klammern angegeben. Der Cut-Off-Wert berechnet sich durch die angegebene Sensitivität und Spezifität.

Ergebnisse

Für eine bessere Vergleichbarkeit und eine mögliche Objektivierung der Ergebnisse wurden mittels Youden-Index Cut-Off-Werte als Schwellenwerte für das Vorhofflimmern bestimmt. Diese ergaben Werte für das NT-proBNP von 338 pg/ml (Sensitivität: 68%; Spezifität: 88%) und das BNP von 107,3 pg/ml (Sensitivität: 70%; Spezifität 77%). An Hand dieser Cut-Off-Werte ergab sich ein mögliches Odds-Ratio für das NT-proBNP von 17,7 [95% CI 11,9; 26,2] und das BNP von 4,04 [95% CI 2,97; 5,50]. Zusammenfassend lässt sich darlegen, dass die natriuretischen Peptide NT-proBNP und BNP einen besseren Marker für ein vorliegendes Vorhofflimmern als für eine Herzinsuffizienz bieten, wobei sich das NT-proBNP mit noch stärkere Assoziation zum Vorhofflimmern zeigt als das BNP.

3.2.2 NT-proBNP und BNP als biochemische Marker zur Detektierung von paroxysmalem Vorhofflimmern

Die diagnostische Relevanz der beiden B-Typ-natriuretischen Peptide NT-proBNP und BNP bezüglich einer Detektierung von paroxysmalem Vorhofflimmern ließ sich durch Betrachtung der EKG-Befunde zum Baseline-Zeitpunkt untersuchen. Verglichen wurden Studienteilnehmer zum einen mit EKG-befundlich gesichertem Vorhofflimmern (zum Zeitpunkt Baseline) und zum anderen Studienteilnehmer mit bereits bekanntem Vorhofflimmern ohne sichtbaren EKG-Befund (zum Zeitpunkt Baseline), welches als paroxysmales Vorhofflimmern gewertet wurde. Die folgende Tabelle (Tab. 8) führt die Verteilung der Laborwerte auf die drei Subgruppen zum Baseline-Zeitpunkt auf.

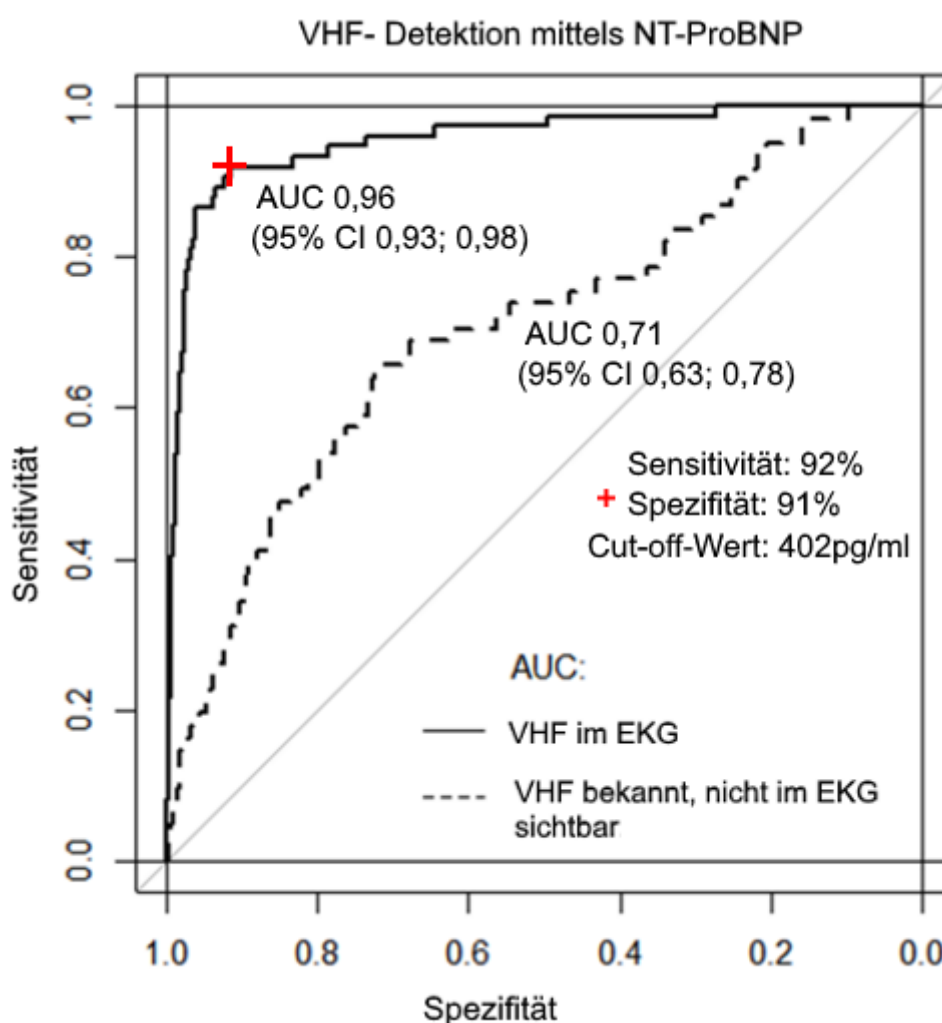
	1) Kein VHF	2) VHF im EKG	3) VHF bekannt, aber kein VHF im EKG (paroxysmal)	Gesamt	Signifikanz (p-Wert)
NT-proBNP (pg/ml)	92,2 (49,4; 185)	1108 (793; 1839)	226 (85,0; 493)	103 (51,6; 209)	p< 0,0001
BNP (pg/ml)	53,6 (26,4; 105)	235 (164; 361)	114 (55,4; 161)	58,1 (28; 116)	p<0,0001

Tbl. 8: Die Tabelle zeigt die Verteilung der Biomarker NT-proBNP und BNP in drei Subgruppen zum Baseline-Zeitpunkt (Angaben in pg/ml). Die Darstellung erfolgt mit-

Ergebnisse

tels Median und IQR. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen erweisen sich als signifikant.

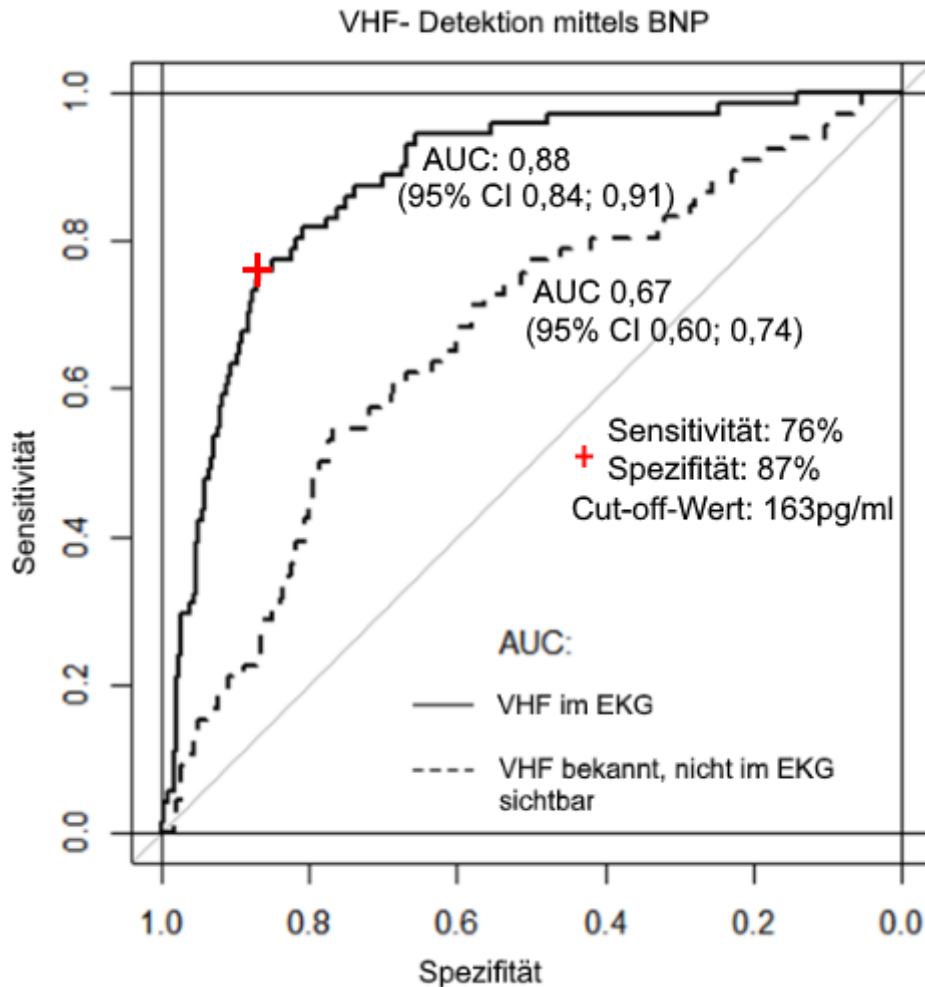
Bei Betrachtung der Werte war zu erkennen, dass die Subgruppen mit vorliegendem Vorhofflimmern (unabhängig davon, ob zum Baseline-Zeitpunkt EKG-befundlich gesichert oder nicht) deutlich erhöhte Werte aufwiesen (Abb. 8; Abb. 9). Vor allem die Probanden, welche zum Baseline-Zeitpunkt im EKG ein Vorhofflimmern aufwiesen, zeigten die höchsten Werte. Die graphische Darstellung verdeutlicht dies.



Signifikanzniveau der beiden AUC-Werte im Vergleich: $p < 0,001$ (signifikant)

Abbildung 8.: Die Abbildung zeigt die mögliche Detektionsfähigkeit des NT-proBNPs für ein im EKG nicht sichtbares VHF (gestrichelte Linie). Die Darstellung erfolgt im direkten Vergleich zu im EKG sichtbarem VHF (durchgezogene Linie).

Ergebnisse



Signifikanzniveau der beiden AUC-Werte im Vergleich: $p < 0,001$ (signifikant)

Abbildung 9: Die Abbildung zeigt die mögliche Detektionsfähigkeit des BNP's für ein im EKG nicht sichtbares VHF (gestrichelte Linie). Die Darstellung erfolgt im direkten Vergleich zu im EKG sichtbarem VHF (durchgezogene Linie).

Für die Patientengruppe mit einem vorliegenden Vorhofflimmern im Baseline-EKG konnte mittels Youden-Index ein Schwellenwert von 402 pg/ml für das NT-proBNP (Spezifität 91%, Sensitivität 92%) und 163 pg/ml für das BNP (Spezifität 87%, Sensitivität 76%) errechnet werden.

Zusammenfassend können demnach die natriuretischen Peptide (NT-proBNP > BNP) als diagnostischer Marker für ein im EKG zu diesem Zeitpunkt nicht sichtbares Vorhofflimmern (paroxysmal oder möglicherweise erfolgreich behandelt) in Betracht

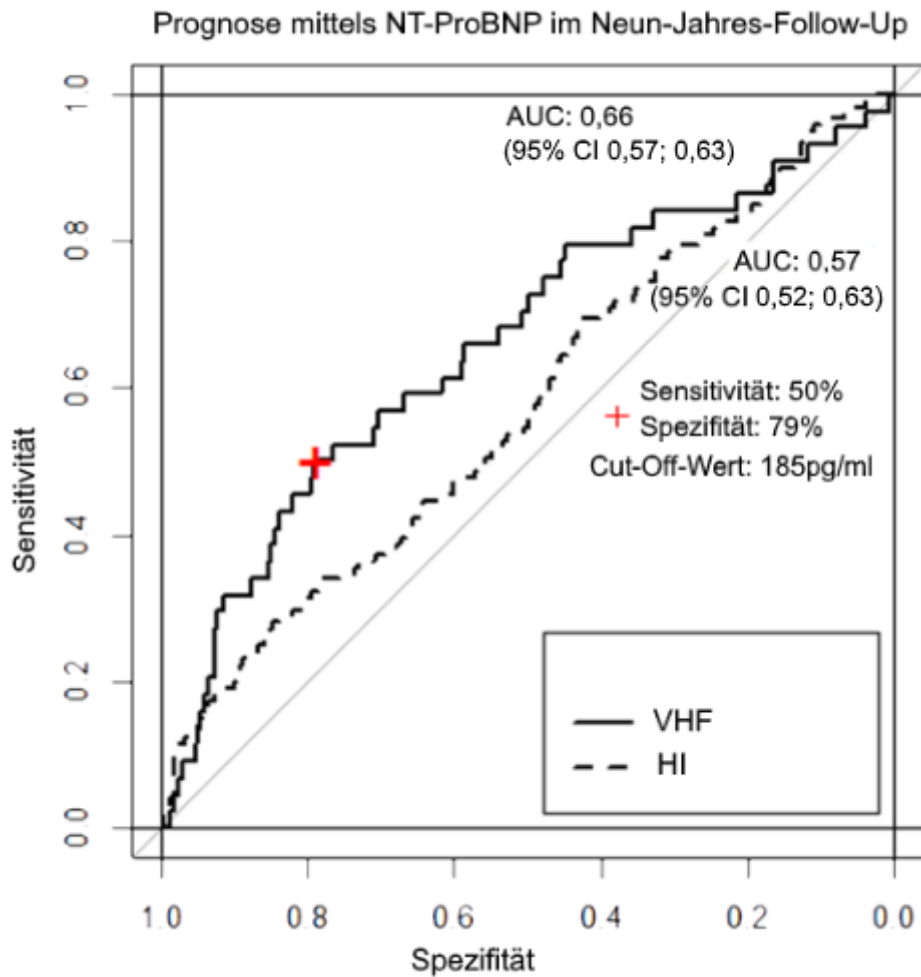
Ergebnisse

gezogen werden. Die Assoziation zwischen erhöhten natriuretischen Peptiden und dem im EKG erkennbaren Vorhofflimmern bleibt allerdings dennoch stärker (Abb. 8; Abb. 9)

3.2.3 NT-proBNP und BNP zum Zeitpunkt der Baseline im Vergleich mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz im Verlauf der Follow-Up-Untersuchungen

Die folgende Analyse untersuchte die Studienteilnehmer, welche zum Zeitpunkt der Baseline weder Vorhofflimmern noch Herzinsuffizienz aufwiesen. Die in diesem Zusammenhang gemessenen NT-proBNP- und BNP-Werte zeigten sich bei einigen Probanden erhöht, welche im Verlauf der Studie an einem Vorhofflimmern oder einer Herzinsuffizienz erkrankten. Somit ließ sich eine mögliche prognostische Relevanz von NT-proBNP und BNP für diese Erkrankungen ermitteln. Zunächst erfolgte die Gegenüberstellung des NT-proBNP im Vergleich zwischen Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz mit Blick auf das Neun-Jahres-Follow-Up (Abb. 10).

Ergebnisse

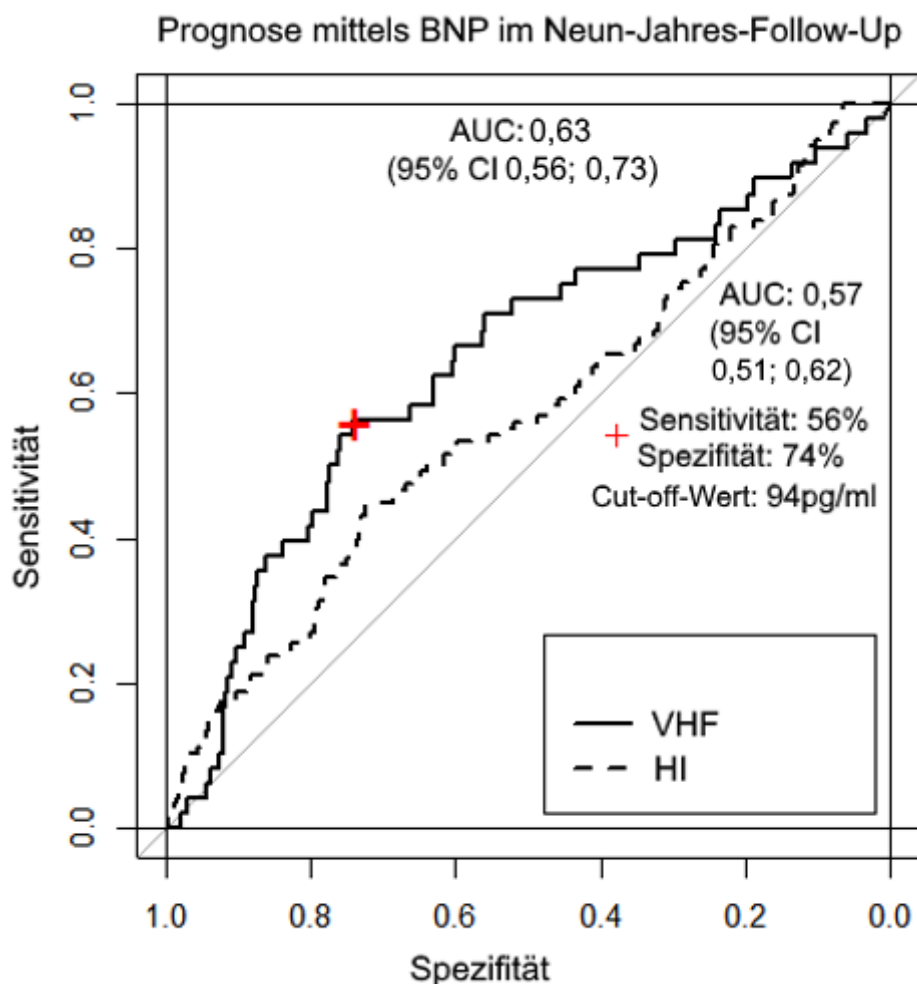


Signifikanzniveau der beiden AUC-Werte im Vergleich: $p=0,118$ (nicht signifikant)

Abbildung 10: Die Abbildung zeigt den Vergleich des NT-proBNPs zwischen HI (gestrichelte Linie) und VHF (durchgezogene Linie) bezogen auf die prädiktive Bedeutung im Rahmen des Neun-Jahres-Follow-Ups. Das jeweilige Konfidenzintervall ist in Klammern angegeben. Der Cut-Off-Wert berechnet sich durch die angegebene Sensitivität und Spezifität.

Ergebnisse

Des Weiteren folgt die Darstellung des BNP im Vergleich zwischen Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz nach Durchführung des Neun-Jahres-Follow-Ups (Abb. 11).



Signifikanzniveau der beiden AUC-Werte im Vergleich: $p=0,142$ (nicht signifikant)

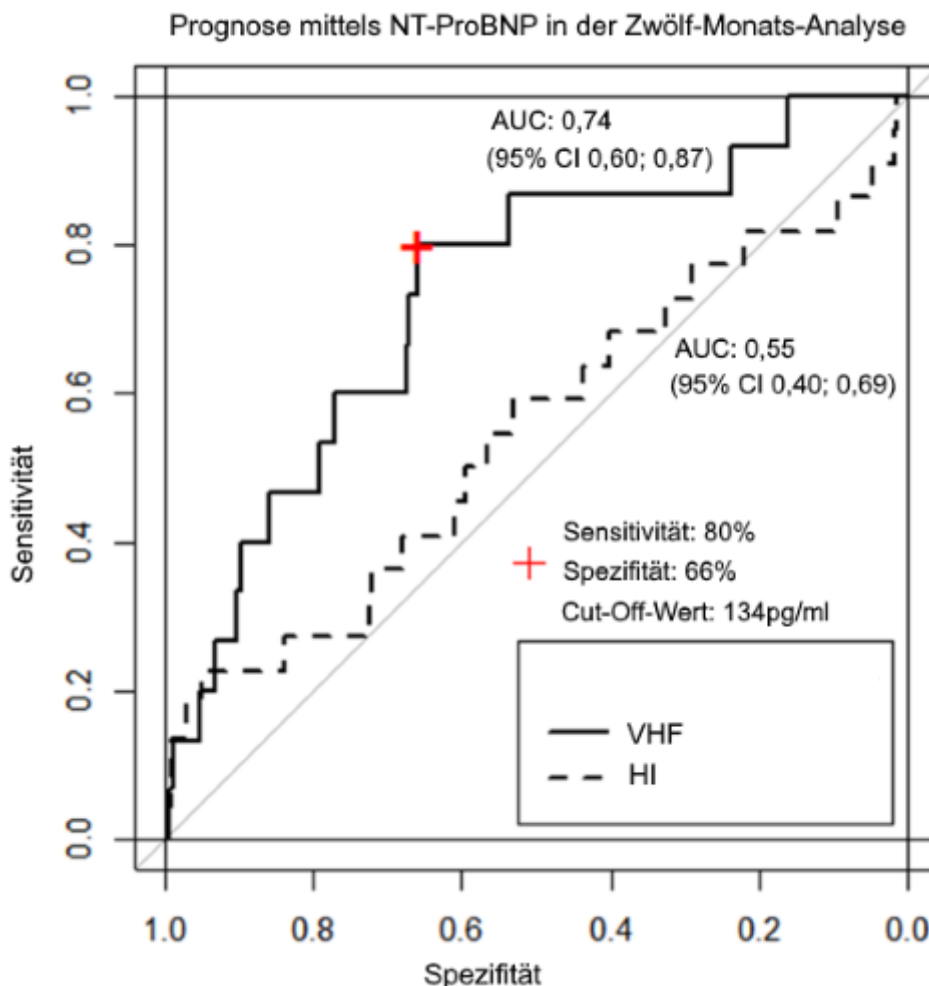
Abbildung 11: Die prädiktive Bedeutung des BNP's bezogen auf das Neun-Jahres-Follow-Up zeigt sich für das Vorhofflimmern (durchgezogene Linie) stärker als für die Herzinsuffizienz (gestrichelte Linie), der Unterschied erweist sich jedoch als nicht signifikant. Das jeweilige Konfidenzintervall ist in Klammern angegeben. Der Cut-Off-Wert berechnet sich durch die angegebene Sensitivität und Spezifität.

Sowohl für das NT-proBNP als auch für das BNP zeigten sich die AUC-Werte im Vergleich als nicht signifikant (s.o.). Auch hier ergaben sich nach Youden-Index-Berechnung Schwellenwerte in Bezug auf das Vorhofflimmern von 185 pg/ml (Sensi-

Ergebnisse

tivität 50%; Spezifität 79%) für das NT-proBNP und 94 pg/ml (Sensitivität: 56%; Spezifität 74%) für das BNP. Die daraus resultierende Odds-Ratio von 4,05 [95% CI 2,24; 7,32] für das NT-proBNP und 3,72 [95% CI 2,10; 6,59] für das BNP deuten auf die mögliche Vorhersagekraft für ein eventuelles Vorhofflimmern hin.

Verdeutlicht wird diese These bei Betrachtung der Kurz-Zeit-Analyse (Abb. 12; Abb. 13). Hier wurde das Auftreten von Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz bereits zwölf Monate nach Studienbeginn und somit nach BNP- und NT-proBNP-Bestimmung analysiert. Es ergaben sich auch hier Anhalte für die prognostische Bedeutung der B-Typ-natriuretischen Peptide.

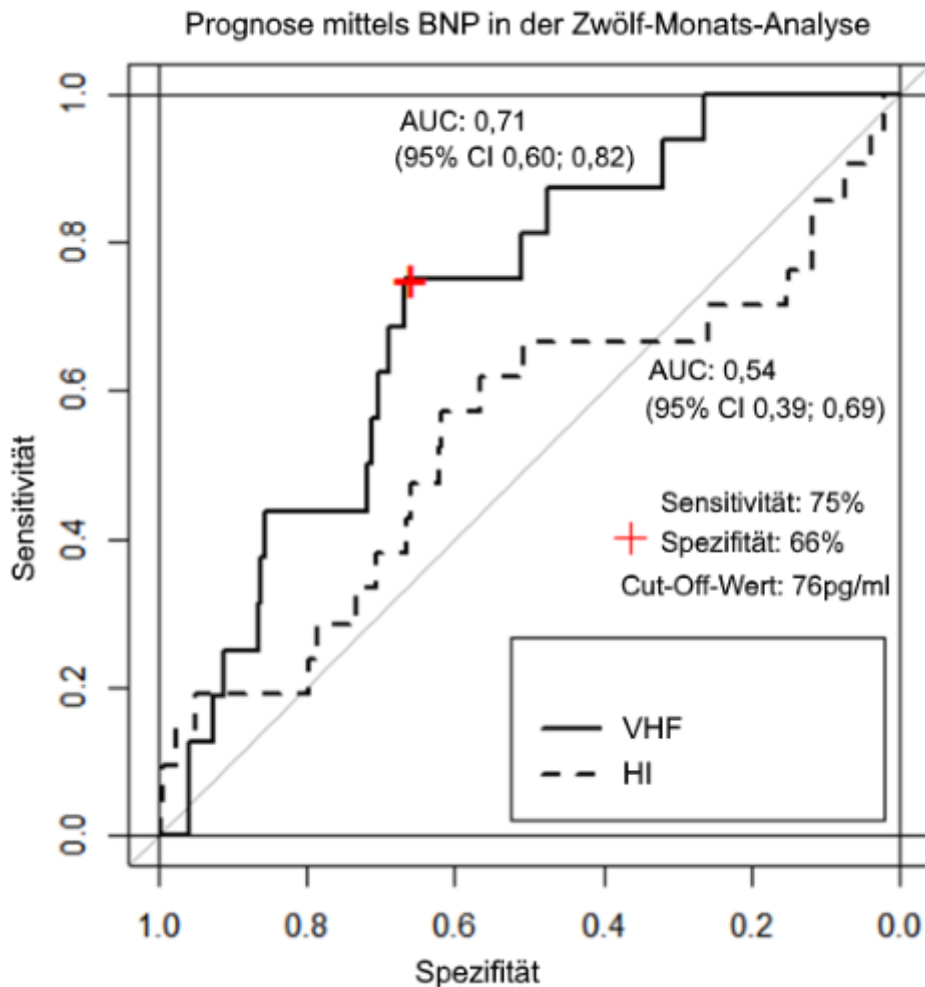


Signifikanzniveau der beiden AUC-Werte im Vergleich: $p=0,055$ (nicht signifikant)

Abbildung 12: Der Vergleich zwischen HI (gestrichelte Linie) und VHF (durchgezogene Linie) bezogen auf die prädiktive Bedeutung des NT-ProBNPs im Rahmen der

Ergebnisse

Zwölf-Monats-Analysen erweist sich als nicht signifikant. Das jeweilige Konfidenzintervall ist in Klammern angegeben. Der Cut-Off-Wert berechnet sich durch die angegebene Sensitivität und Spezifität.



Signifikanzniveau der beiden AUC-Werte im Vergleich: $p=0,066$ (nicht signifikant)

Abbildung 13: Ebenso wie in Abb. 12 für das NT-ProBNP gezeigt, gibt es Anlass zu der Annahme, dass die prädiktive Bedeutung des BNP's bezogen auf die Zwölf-Monats-Analysen für die HI (gestrichelte Linie) geringer ist als für das VHF (durchgezogene Linie). Das jeweilige Konfidenzintervall ist in Klammern angegeben. Der Cut-Off-Wert berechnet sich durch die angegebene Sensitivität und Spezifität.

Mittels Youden-Index-Berechnung zeigten sich Schwellenwerte von 134 pg/ml (Sensitivität: 80%; Spezifität 66%) für das NT-proBNP und 76 pg/ml (Sensitivität: 75%; Spezifität: 66%) für das BNP. Die daraus resultierenden Odds-Ratio von 4,22 [95%

Ergebnisse

CI 1,52; 11,7] bzw. 3,69 [95% CI 1,42; 9,58] ergeben für das NT-proBNP eine geringfügig bessere Vorhersagekraft hinsichtlich eines Vorhofflimmerns als das BNP. Eine prognostische Bedeutung für das Vorhofflimmern gegenüber der Herzinsuffizienz zeigt sich für beide Parameter, jedoch jeweils ohne signifikanten Unterschied.

3.3 Echokardiographische Parameter des linken Vorhofs

	1) HI-/ VHF-		2) HI-/ VHF+		3) HI+/ VHF-		4) HI+/ VHF+		Insgesamt		Signifi- kanz (p-Wert)
	N		N		N		N		N		
LAES	1537	40,5 +/- 5,7	88	46,7 +/- 7,8	195	42,7 +/- 7,1	59	49,6 +/- 8,2	1879	41,3 +/- 6,4	p< 0,001
LAESap längs	1032	53,0 +/- 7,6	51	63,7 +/- 9,1	150	56,0 +/- 8,1	47	65,8 +/- 12,1	1280	54,3 +/- 8,5	p< 0,001
LAESap quer	1033	39,0 +/- 7,2	51	47,4 +/- 6,6	150	40,7 +/- 7,3	47	45,9 +/- 10,2	1281	39,7 +/- 7,6	p< 0,001
a´lateral	931	10,1 +/- 2,0	20	8,4 +/- 2,9	78	9,5 +/- 2,6	13	8,5 +/- 2,1	1042	10,0 +/- 2,1	P= 0,003
a´medial	1544	11,5 +/- 2,9	43	9,7 +/- 3,9	192	10,9 +/- 3,1	18	11,6 +/- 3,8	1797	11,4 +/- 2,9	P= 0,002
LAV	1011	44,4 +/- 16,5	50	77,9 +/- 26,4	147	52,2 +/- 20,1	47	82,6 +/- 35,2	1255	48,1 +/- 20,8	p< 0,001
LAVI	1000	22,9 +/- 7,7	50	37,3 +/- 12,2	146	26,6 +/- 10,5	47	41,5 +/- 18,5	1243	24,6 +/- 9,9	p< 0,001
LAVI/a´	994	2,32 +/- 1,12	23	4,09 +/- 2,58	141	2,91 +/- 1,75	14	3,32 +/- 1,74	1172	2,44 +/- 1,30	p< 0,001

N= Gesamtanzahl; LAES= linksatrialer endsystolischer Durchmesser; LAESap längs= linksatrialer endsystolischer Durchmesser apikal längs; LAESap quer= linksatrialer endsystolischer Durchmesser apikal quer; LAV= linksatriales Volumen; LAVI= linksatrialer Volumenindex; LAVI/a´= linksatrialer Volumenindex/ Vorhofkontraktion; a´lateral= Vorhofkontraktion lateral gemessen, a´medial= Vorhofkontraktion medial gemessen; Einheit: mm (Ausgenommen LAV (ml), LAVI (ml/m²), und LAVI/a´ ((ml/m²)/ (cm/s))).

Tab. 9: Die Tabelle zeigt die echokardiographischen Parameter der Kohorte, unterteilt in die einzelnen Subgruppen (Einheit in Millimeter) zum Zeitpunkt der Baseline. Die Berechnung der Parameter LAV, LAVI und LAVI/a´ erfolgte auf Grundlage der

Ergebnisse

gemessenen Vorhofdimensionen LAES, LAESap längs, LAESap quer. Für alle Parameter ergeben sich signifikante Unterschiede.

Die oben aufgeführte Tabelle (Tab. 9) stellt die echokardiographischen Parameter dar, welche eine Aussage über den linken Vorhof treffen. Dazu gehören der linksatriale endsystolische Durchmesser (LAES, gemessen in langer Achse parasternal), der linksatriale endsystolische Durchmesser apikal längs und quer (LAESap längs/quer; gemessen im Vierkammerblick) und die beiden Parameter a' lateral und a' medial.

Des Weiteren erfolgte die Berechnung weiterer aussagekräftiger Parameter wie dem linksatrialen Volumen und dem linksatrialen Volumenindex. Ebenso konnte die Berechnung von LAVI/ a' erfolgen (s.o.). Die Berechnungen konnten nicht für alle Teilnehmer durchgeführt werden, da nicht für jeden die grundlegenden Vermessungen des Vorhofs erfolgt waren.

Die Auflistung zeigt, dass in allen Untergruppen mit bekanntem Vorhofflimmern erhöhte Werte sowohl für die drei Vorhofvermessungen LAES, LAESap längs und LAESap quer als auch für die berechneten Parameter LAV und LAVI/ a' vorlagen (Tab. 9). Für LAVI konnte signifikant gezeigt werden, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern ein größerer LAVI festzustellen ist, als bei Patienten ohne Vorhofflimmern ($39,3 \pm 15,6 \text{ ml/m}^2$ vs. $23,4 \pm 8,2 \text{ ml/m}^2$).

Für die beiden Parameter LAVI und LAVI/ a' zeigen die folgenden Abbildungen abhängig von den einzelnen Subgruppen die Verteilungen zum Baseline-Zeitpunkt (Abb. 14; Abb. 15). Sowohl für den LAVI als auch für den LAVI/ a' konnte festgestellt werden, dass die höchsten Werten bei den Patientengruppen vorliegen, welche ein Vorhofflimmern aufwiesen.

Ergebnisse

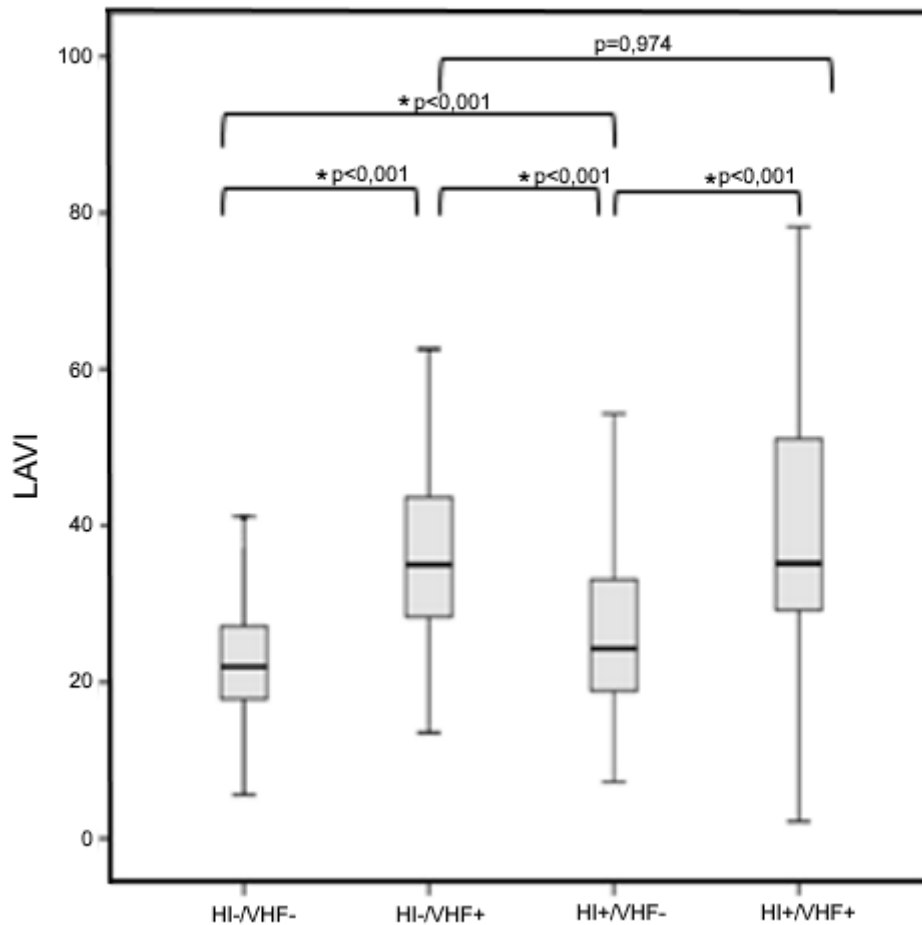


Abbildung 14: LAVI-Werte zum Zeitpunkt der Baseline im Rahmen der Subgruppenverteilung (Angaben in ml/m²). Links sind die Werte bei Patienten ohne Grunderkrankung (HF/VHF) dargestellt, rechts liegen beide Erkrankungen vor. Die höchsten Werten ergeben sich in den Subgruppen mit Beteiligung eines Vorhofflimmerns. Darstellung als Boxplot mit Q1, Median, Q3. Signifikanzen sind mit * gekennzeichnet.

Ergebnisse

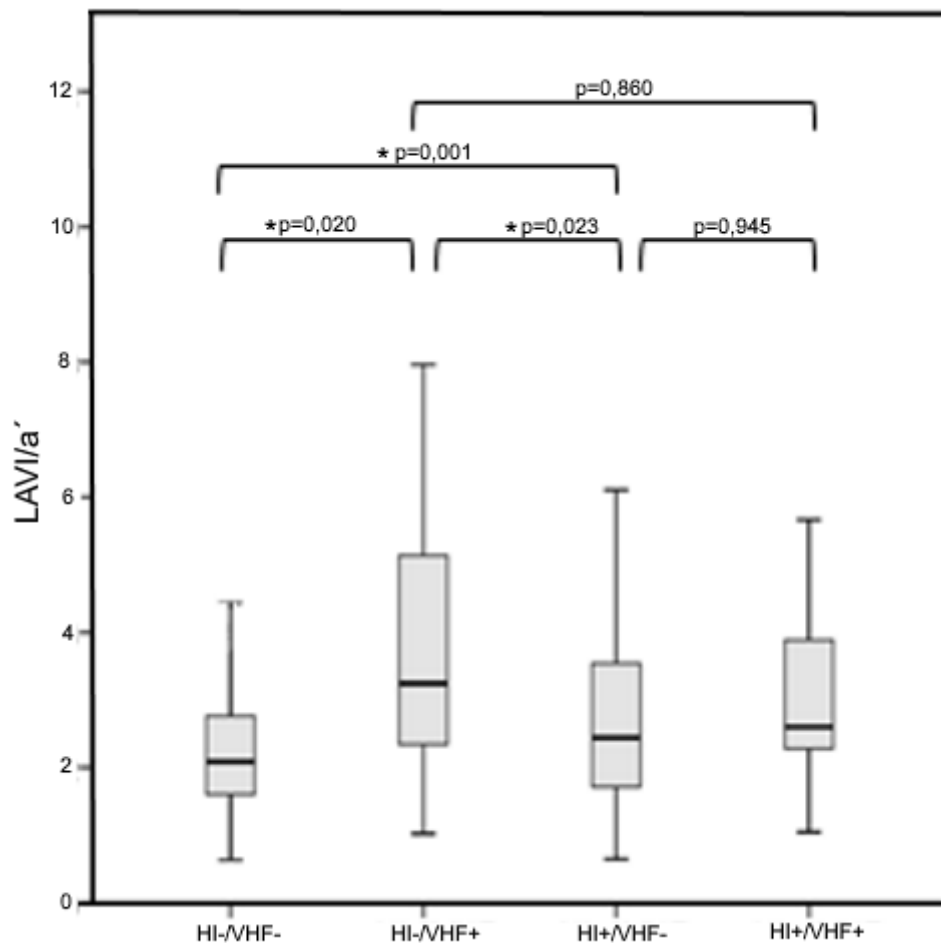


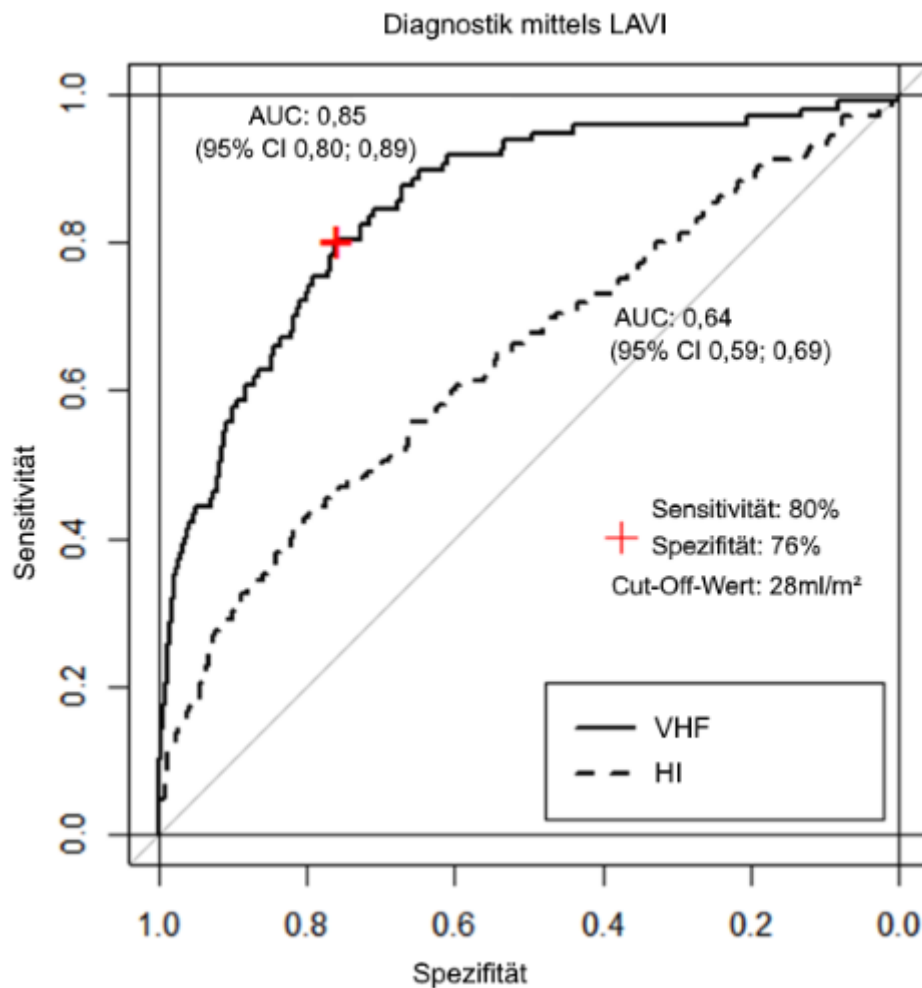
Abbildung 15: Zum Baseline-Zeitpunkt ergeben sich für LAVI/a' die höchsten Werte in Subgruppen mit Patienten mit Vorhofflimmern. Darstellung als Boxplot mit Q1, Median, Q3. Signifikanzen sind mit * gekennzeichnet.

3.3.1 Diagnostische Relevanz von LAVI und LAVI/a' in Bezug auf Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz im Vergleich

Zunächst erfolgte die Untersuchung über die diagnostische Wertigkeit des LAVI für ein Vorhofflimmern im Vergleich zur Herzinsuffizienz. Patienten und Patientinnen mit erhöhten LAVI-Werten zum Baseline-Zeitpunkt wurden hinsichtlich des Vorliegens eines Vorhofflimmerns und einer Herzinsuffizienz untersucht (Abb. 16).

Wie für die Laborparameter veranschaulicht eine ROC-Kurve den Vergleich:

Ergebnisse



Signifikanzniveau der beiden AUC-Werte im Vergleich: $p < 0,001$ (signifikant)

Abbildung 16: Zum Baseline-Zeitpunkt erfolgte der Vergleich zwischen HI (gestrichelte Linie) und VHF (durchgezogene Linie) bezogen auf die vergrößerten LAVI-Werte, welche eine stärkere Assoziation mit Vorhofflimmern als mit Herzinsuffizienz zeigten. Das jeweilige Konfidenzintervall ist in Klammern angegeben. Der Cut-Off-Wert berechnet sich durch die angegebene Sensitivität und Spezifität.

Zum Zeitpunkt der Baseline erwies sich LAVI somit als deutlich besserer diagnostischer Marker für das Vorhofflimmern als für die Herzinsuffizienz. Der mittels Youden-Index berechnete Schwellenwert ergab bei einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 76% einen Schwellenwert von 28 ml/m².

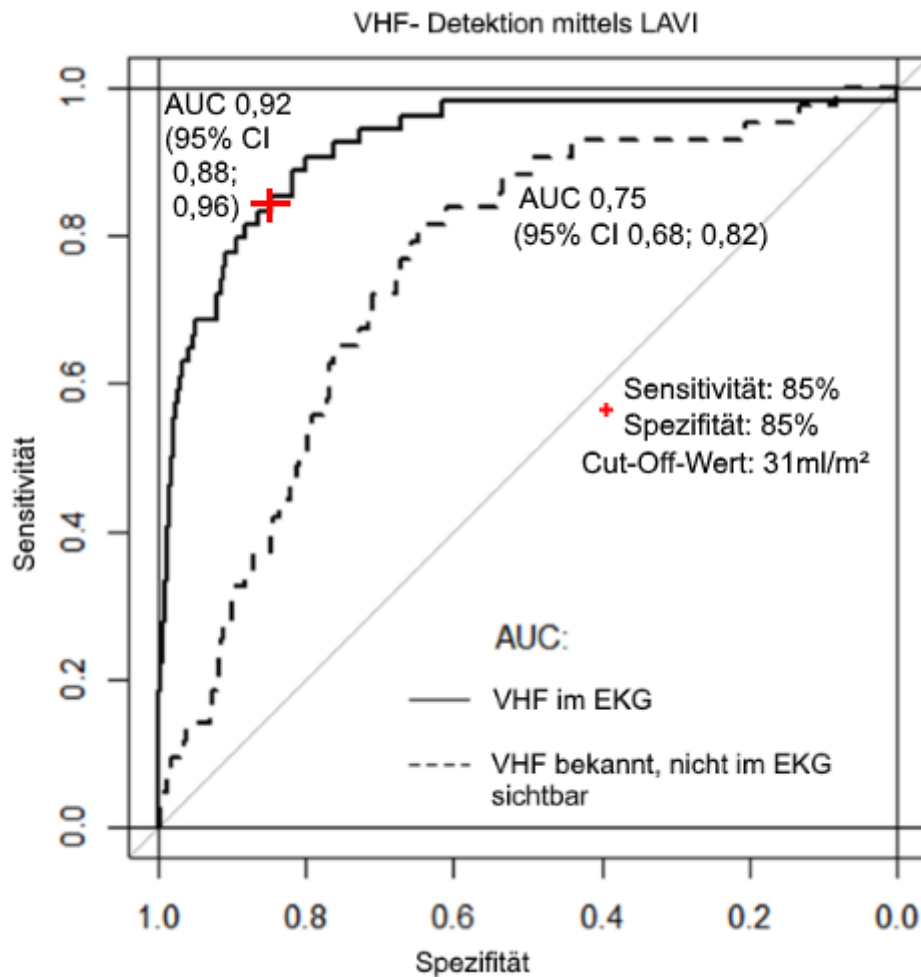
Da bei Patienten mit vorliegendem Vorhofflimmern zum Baseline-Zeitpunkt kein a' bestimmt werden konnte, entfiel die Untersuchung der Assoziation von LAVI/ a' und den beiden Erkrankungen zum Zeitpunkt der Baseline.

3.3.2 LAVI als echokardiographischer Marker zur Detektierung von paroxysmalem Vorhofflimmern

Die untenstehende Grafik (Abb. 17) bildet den Vergleich von erhöhten LAVI-Messungen zum Baseline-Zeitpunkt zwischen Patienten mit im EKG sichtbarem Vorhofflimmern (zum Zeitpunkt der Baseline) und Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern ohne sichtbare Veränderungen im EKG (zum Zeitpunkt der Baseline) ab.

Wie auch für die natriuretischen Peptide zeigte sich bei einem AUC-Wert von 0,75 eine mögliche diagnostische Wertigkeit zur Detektierung von paroxysmalem Vorhofflimmern. Für Patienten mit sichtbarem Vorhofflimmern ergab sich jedoch auch hier bei einem AUC-Wert von 0,92 eine bessere Aussagekraft. Als Cut-Off-Wert konnte in diesem Fall ein LAVI von Fall 31 ml/m² für das Vorhofflimmern errechnet werden (Sensitivität 85%, Spezifität 85%).

Ergebnisse



Signifikanzniveau der beiden AUC-Werte im Vergleich: $p < 0,0001$ (signifikant)

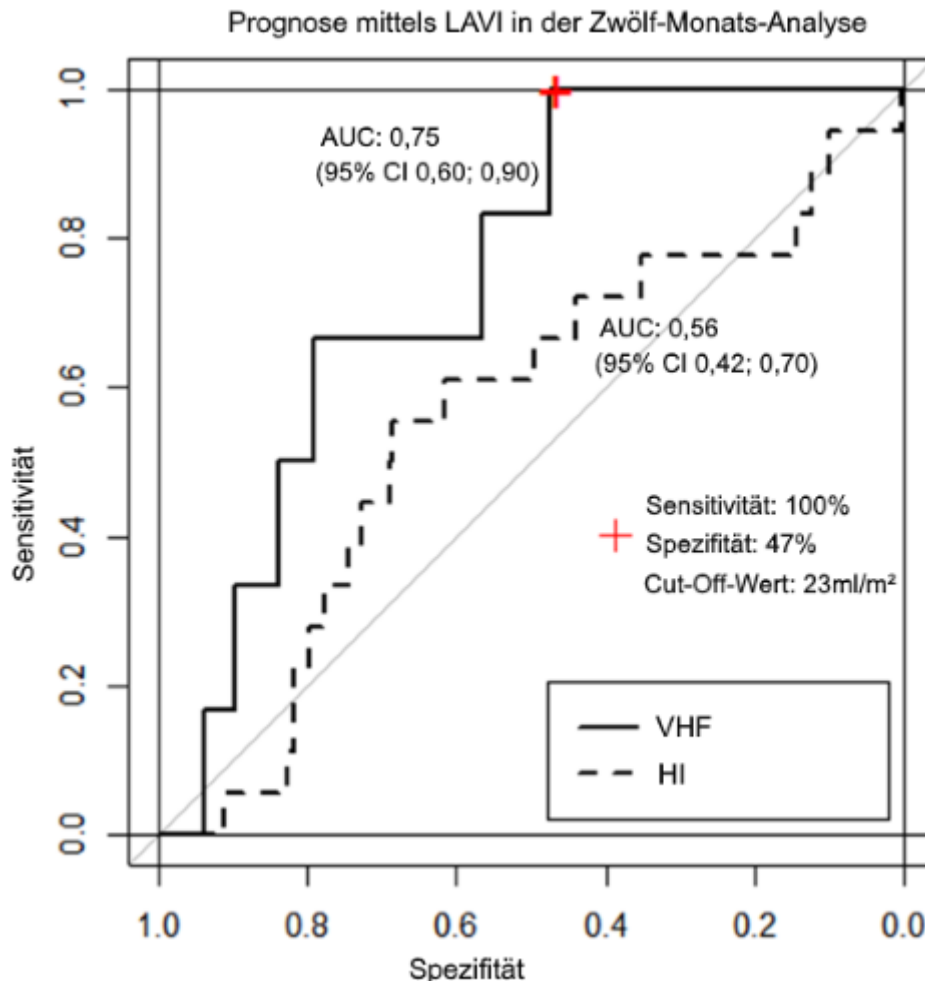
Abbildung 17.: Die Abbildung zeigt die mögliche Detektionsfähigkeit des LAVI für ein im EKG nicht sichtbares VHF (gestrichelte Linie). Die Darstellung erfolgt im direkten Vergleich zu im EKG sichtbarem VHF (durchgezogene Linie).

3.3.3 Prognostische Relevanz von LAVI und LAVI/a´ bezüglich des Vorhofflimmerns im Vergleich zur Herzinsuffizienz

Wie auch für die natriuretischen Peptide NT-proBNP und BNP konnten Tendenzen festgestellt werden, dass LAVI sich als prognostischer Marker besser für das Vorhofflimmern als für die Herzinsuffizienz eignet (Abb. 18; Abb. 19). Die Ergebnisse lieferten hier jedoch geringere AUC-Werte von 0,75 (Vorhofflimmern) vs. 0,56 (Herzinsuffizienz), wobei der Unterschied nicht signifikant war ($p = 0,067$). Die prognostische

Ergebnisse

Wertigkeit orientierte sich an den Kurz-Zeit-Analysen, welche das Auftreten von Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz zwölf Monate nach Baseline-Zeitpunkt untersuchten. Wie auch für die natriuretischen Peptide erfolgte der Vergleich mit den zum Baseline-Zeitpunkt erhöhten LAVI-Werten.



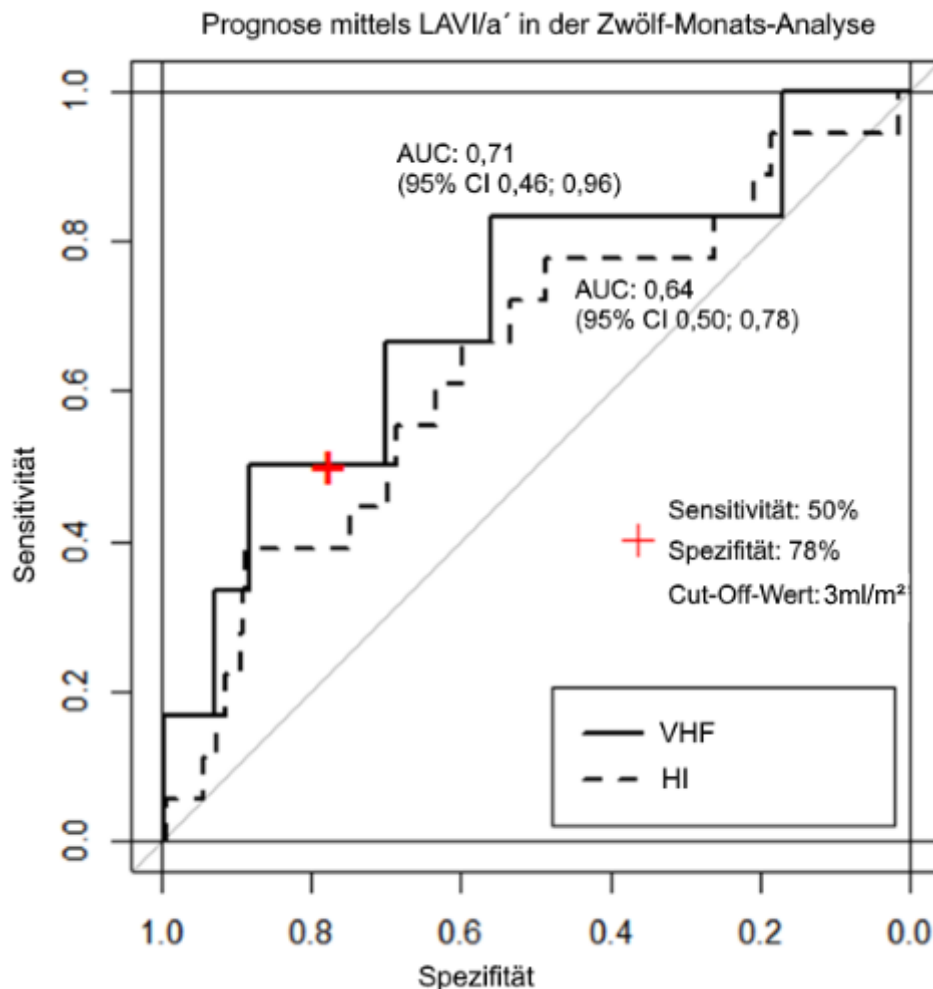
Signifikanzniveau der beiden AUC-Werte im Vergleich: $p=0,067$ (nicht signifikant)

Abbildung 18: Die Abbildung zeigt den Vergleich zwischen HI (gestrichelte Linie) und VHF (durchgezogene Linie), bezogen auf die mögliche Vorhersagekraft, welche der LAVI für eine der beiden Erkrankungen haben könnte. Das jeweilige Konfidenzintervall ist in Klammern angegeben. Der Cut-Off-Wert berechnet sich durch die angegebene Sensitivität und Spezifität.

Als Schwellenwert errechnete sich hier ein LAVI von 23 ml/m² bei einer Sensitivität von 76% und einer Spezifität von 80%.

Ergebnisse

Ebenso wie für den LAVI wurde für LAVI/a´ eine mögliche Vorhersagekraft untersucht, in dem alle neu aufgetretenen Diagnosen Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz mit den LAVI/a´-Werten zum Baseline-Zeitpunkt verglichen wurden (Abb. 19). Bei der Betrachtung der prognostischen Wertigkeit von LAVI/a´ ergab sich folgende graphische Darstellung:



Signifikanzniveau der beiden AUC-Werte im Vergleich: $p = 0,64$ (nicht signifikant)

Abbildung 19: Die Abbildung zeigt den Vergleich des LAVI/a´ zwischen HI (gestrichelte Linie) und VHF (durchgezogene Linie) bezogen auf die prädiktive Bedeutung im Rahmen der Zwölf-Monats-Analysen. Das jeweilige Konfidenzintervall ist in Klammern angegeben. Der Cut-Off-Wert berechnet sich durch die angegebene Sensitivität und Spezifität.

Ergebnisse

Somit ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied in der Vorhersagekraft für ein Vorhofflimmern durch LAVI/a³. Mittels Youden-Index-Berechnung ergab sich ein Wert von 3 ml/m².

4. Diskussion

Die Ergebnisse der Diast-CHF-Studie schreiben den natriuretischen Peptiden und den Echoparametern LAVI und LAVI/a´ eine große Bedeutung für die Diagnostik des Vorhofflimmerns zu. Im direkten Vergleich zur Herzinsuffizienz konnte gezeigt werden, dass für das Vorhofflimmern mit NT-proBNP- und BNP-Bestimmungen sowohl eine eindeutigere Diagnostik als auch eine bessere Prognose erzielt werden kann. Ähnliches gilt, wenn auch nicht in dieser Deutlichkeit, für LAVI und LAVI/a´. Des Weiteren liefern die Analysen der Diast-CHF-Studie die Erkenntnis, dass sich die beiden natriuretischen Peptide und der LAVI als Detektoren für ein im EKG nicht sichtbares, aber dennoch mögliches paroxysmales Vorhofflimmern eignen.

4.1 BNP und NT-proBNP als diagnostische Marker und Prädiktoren der Herzinsuffizienz

Vergleicht man die im Rahmen der Diast-CHF-Studie ermittelten BNP- und NT-proBNP-Werte bei Patienten mit Herzinsuffizienz zum Baseline-Zeitpunkt, fallen leicht höhere Grenzwerte auf, als in den aktuellen europäischen Herzinsuffizienz-Leitlinien beschrieben (Ponikowski et al. 2016). Im Vergleich mit anderen klinischen Studien allerdings zeigen sich in der Diast-CHF-Studie deutliche geringere Werte. Zaphiriou et al. geben mittlere Cut-off-Werte für die Diagnose einer Herzinsuffizienz von 285 pg/ml (29-1300 pg/ml) für das BNP und 1537 pg/ml (166-21854 pg/ml) für das NT-proBNP an, was deutlich über den von uns gemessenen Werten liegt (Zaphiriou et al. 2005). Vergleicht man die AUC-Werte von Zaphiriou et al. mit unseren, so zeigen sich sowohl für das BNP als auch für das NT-proBNP ähnlich gute bzw. leicht bessere Daten.

Eine Metaanalyse von Roberts et al. untersuchte die natriuretischen Peptide im Rahmen einer akuten Herzinsuffizienz. Hier zeigten sich ebenfalls stark erhöhte natriuretische Peptide, teilweise deutlich höher als in den europäischen Leitlinien beschrieben (Roberts et al. 2015, Ponikowski et al. 2016). In den von uns beobachteten Herzinsuffizienz-Patienten lässt sich die moderate Erhöhung der natriuretischen Pep-

Diskussion

tide eher mit Patienten vergleichen, welche zwar kardiovaskuläre Risikofaktoren haben, jedoch keine Herzinsuffizienz aufweisen (Luers et al. 2010, Ledwidge et al. 2013). Ursache für die insgesamt nur geringfügig erhöhten natriuretischen Peptide könnte sein, dass die meisten klinischen Studien die NT-proBNP- und BNP-Werte als Einschlusskriterien verwenden, was in unserer Studie nicht der Fall war (Kristensen et al. 2017). Außerdem bestand das untersuchte Kollektiv der Diast-CHF-Studie zu einem großen Anteil aus HFpEF-Patienten, welche generell niedrigere Level an natriuretischen Peptiden aufweisen als HFrEF-Patienten (Stahrenberg et al. 2010b, Ponikowski et al. 2016).

Aufgrund der Tatsache, dass in unserer Studie vor allem Herzinsuffizienzpatienten in stabilem Zustand (ohne akute Dekompensation) untersucht wurden, lässt sich der geringe Anstieg der natriuretischen Peptide ebenfalls erklären. Da viele Studien vor allem die akute Herzinsuffizienz betrachten, sind hier deutlich erhöhte natriuretische Peptide zu beobachten und somit auch klarere Diagnosekriterien zu verzeichnen, als es in der Diast-CHF-Studie der Fall ist (Roberts et al. 2015).

In der Prädiktion finden wir in der Literatur einen deutlichen Zusammenhang zwischen den natriuretischen Peptiden und dem Auftreten einer Herzinsuffizienz. Wang et al. zeigen beispielsweise in der Framingham-Offspring-Studie nach Adjustierung der Risikofaktoren ein 77%ig erhöhtes Risiko für das Entstehen einer Herzinsuffizienz bei erhöhten BNP-Werten (Wang et al. 2004). Ebenso stellen Both et al. in einer Metaanalyse von 32 Veröffentlichungen fest, dass die Bestimmungen von BNP und NT-proBNP zur Risikoabschätzung für die Entstehung einer Herzinsuffizienz dienen können (Booth et al. 2014). Die prädiktive Bedeutung konnte in unserer Diast-CHF-Studie nicht bestätigt werden. Verglichen mit der Framingham-Offspring-Studie waren die Patienten in unserem Kollektiv älter und mit mehr Risikofaktoren behaftet, was als mögliche Ursache hierfür gewertet werden kann.

Booth et al. legen in ihrer Metaanalyse ebenfalls dar, dass die Sensitivität für die natriuretischen Peptide unabhängig vom gewählten Cut-Off-Wert jeweils höher ist als die Spezifität und somit die natriuretischen Peptide bessere klinische Anwendung als Ausschlusskriterium finden (Booth et al. 2014). Die in der Diast-CHF-Studie gewählten Cut-Off-Werte zeigen eine höhere Spezifität als Sensitivität, sodass diese nicht

Diskussion

als diagnostische Mittel zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz geeignet sind. Hierfür müsste im Zweifel eine Veränderung der Cut-Off-Werte erfolgen.

4.2 BNP und NT-proBNP als diagnostische Marker und Prädiktoren des Vorhofflimmerns

Unserer Studie belegt, dass eine Erhöhung der natriuretischen Peptide in Zusammenhang mit dem Vorliegen eines Vorhofflimmerns steht, was mit bereits durchgeführten Studien einhergeht (Sinner et al. 2014; Schnabel et al. 2010). Für das BNP belegen Silvet et al. erhöhte Werte bei Vorhofflimmer-Patienten. Im Rahmen der Kohorte wurden ähnlich wie in der Diast-CHF-Studie ambulante Patienten eingeschlossen. Die BNP-Werte zeigen sich bei Silver et al. jedoch niedriger, was möglicherweise an der geringeren Zahl von zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren liegt (Silvet et al. 2003).

Der Zusammenhang zwischen natriuretischen Peptiden und Vorhofflimmern ist eingehend auch bei Schlaganfallpatienten untersucht worden. Signifikante Erhöhungen zeigen Naya et al. in einer Studie der Kagawa University School of Medicine bei Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern (Naya et al. 2008). In einer großen Kohorte mit 5447 Patienten (Cardiovascular Health Study) konnten Patton et al. darlegen, dass mit steigendem NT-proBNP die Wahrscheinlichkeit eines gleichzeitig vorliegenden Vorhofflimmerns deutlich zunimmt (Patton et al. 2009). Schnabel et al. bestätigen im Rahmen der „Gutenberg Health Study“ bei 5000 Probanden die deutliche Assoziation von Vorhofflimmern und erhöhten NT-proBNP-Werten (Schnabel et al. 2014). Mit Blick auf die festgestellten Odds-Ratios bei Schnabel et al. können wir im Rahmen der Diast-CHF-Studie deutlich höhere Odds-Ratios für das NT-proBNP angeben (Schnabel et al. 2014). Jedoch waren auch die zum Baseline-Zeitpunkt gemessenen NT-proBNP-Werte in der Diast-CHF-Studie höher als in der Gutenberg Health Study, sodass hierdurch die möglichen Unterschiede erklärbar sind. Eine mögliche Ursache hierfür könnte in der Betrachtung des Patientenkollektivs liegen, welches sich in der Gutenberg Health Study bevölkerungsbasiert ohne Präselektion durch kardiovaskuläre Risikofaktoren zusammensetzt.

Diskussion

Als biochemischer Marker zur Prognosebeurteilung eignen sich den Daten der Diast-CHF-Studie zufolge die natriuretischen Peptide nur in geringem Ausmaß. Dies widerspricht Daten aus aktuellen Studien, die für das NT-proBNP vor allem in Zusammenschau mit klinischen Risikoscores eine deutliche prädiktive Bedeutung beschreiben (Schnabel et al. 2010, Sinner et al. 2014). Eine aktuelle Übersicht von Szegedi et al. aus 2017 gibt nach Analysen von mehreren Studien an, dass sowohl das BNP und das NT-proBNP als vielversprechendste Marker diesbezüglich dienen (Szegedi et al. 2017). Kara et al. untersuchen in einer Kohorte von 3067 Patienten die prädiktive Bedeutung des BNP. Hier konnte gezeigt werden, dass Werte über 31 pg/ml für Männer und 45 pg/ml für Frauen das Risiko für das Auftreten eines Vorhofflimmerns signifikant erhöhen (Kara et al. 2015). Die Werte der Diast-CHF-Studie zeigten sich mit 94 pg/ml deutlich darüber. Da bei Kara et al. Patienten mit Grunderkrankungen wie koronarer Herzerkrankung, Schlaganfall, Z. n. offener Herzoperation oder aktueller Herz-Device-Therapie ausgeschlossen wurden, ist dies ein möglicher Grund für die höheren Werte im Rahmen der Diast-CHF-Studie. Eine weitere mögliche Ursache für die nicht eindeutige prognostische Wertigkeit der natriuretischen Peptide liegt im Studiendesign der Diast-CHF-Studie. Aufgrund des langen Follow-Ups (9 Jahre) konnten nicht alle Vorhofflimmern-Patienten detektiert werden, da kein ausführliches Rhythmusmonitoring stattfand und das 9-Jahres-Follow-Up telefonisch durchgeführt wurde. Somit wird die Anzahl der Probanden mit Vorhofflimmern unterschätzt.

Im Vergleich fällt auf, dass in der Diast-CHF-Studie die Vorhersagekraft für ein Vorhofflimmern deutlicher im NT-proBNP als im BNP zu erkennen ist. Eine Metaanalyse von Cai et. al konnte dies bei postoperativen Patienten ebenfalls feststellen, die Analyse umfasst 10 Studien mit insgesamt 1844 Probanden (Cai et al. 2014).

Blickt man auf die ermittelten Baselinewerte, gibt eine Studie von Asselbergs et al. einen medianen Wert bei Vorhofflimmerpatienten von 62,2 pg/ml für das NT-proBNP an (Asselbergs et al. 2008). Die Diast-CHF-Studie zeigt einen höheren Wert von 668 pg/dl, jedoch ist das Durchschnittsalter der Patienten mit Vorhofflimmern höher. Außerdem sind die Einschlusskriterien zum Baseline-Zeitpunkt nicht so stringent wie bei Asselbergs et al. Die für die Diast-CHF-Studie analysierten Zusammenhänge zwischen den natriuretischen Peptiden und dem im EKG nicht sichtbarem Vorhofflimmern ergeben, dass es mögliche diagnostische Bedeutung für das Detektieren eines

Diskussion

paroxysmalen Vorhofflimmerns gibt. Zwar sind demnach die Assoziationen bei im EKG sichtbarem Vorhofflimmern stärker, jedoch sind mit AUC-Werten von 0,71 für das NT-proBNP und 0,67 für das BNP mögliche Anhaltspunkte für eine Diagnostik des paroxysmalen Vorhofflimmerns gegeben. Ähnliche Ergebnisse liefern die Studien von Seegers et al., welche AUC-Werte von 0,76 (NT-proBNP) und 0,75 (BNP) für das paroxysmales Vorhofflimmern aufführen (Seegers et al. 2015). Weitere Studien belegen ebenfalls den Zusammenhang von erhöhten BNP-Werten und dem Auftreten eines paroxysmalen Vorhofflimmerns (Li und Wang 2006; Wachter et al. 2012).

4.3 BNP und NT-proBNP als diagnostische Marker und Prädiktoren von Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern im Vergleich

Nach unserem Wissen fehlt in der aktuellen Literatur für die diagnostischen und prognostischen Fähigkeiten von natriuretischen Peptiden ein direkter Vergleich zwischen der Herzinsuffizienz und dem Vorhofflimmern.

Wang et al. zeigen in der Framingham Offspring Study ein erhöhtes Risiko von 77% für das Auftreten einer Herzinsuffizienz und ein erhöhtes Risiko von 66% für das Auftreten eines Vorhofflimmerns, sofern die BNP-Werte erhöht sind (Wang et al. 2004). Richards et al. beschreiben die Beeinträchtigung in der diagnostischen Wertigkeit der natriuretischen Peptide bezogen auf die Herzinsuffizienz, wenn zeitgleich ein Vorhofflimmern vorliegt. Ein unmittelbarer Vergleich wurde jedoch in beiden Studien nicht durchgeführt (Richards et al. 2013).

Die Ergebnisse der Diast-CHF-Studie liefern dahingegen eindeutige Hinweise, dass die natriuretischen Peptide für die Diagnostik des Vorhofflimmerns besser geeignet sind als für die Herzinsuffizienz. Ursache hierfür könnte möglicherweise das Patientenkollektiv sein, das zu einem großen Teil aus HFpEF-Patienten mit stabilem Gesundheitszustand besteht, sodass eine Erhöhung der natriuretischen Peptide als Folge einer Herzinsuffizienz im Vergleich zu anderen Studien unwahrscheinlicher war. Die klinische Bedeutung dessen findet sich jedoch bereits in den aktuellen Herzinsuffizienzleitlinien wieder. Hier beschreiben Ponikowski et al. die erschwerte Diagnostik

Diskussion

der Herzinsuffizienz (HFpEF) bei vorliegendem Vorhofflimmern und erklären, dass im Falle eines zusätzlich präsenten Vorhofflimmerns erhöhte Cut-off-Werte gelten müssten. Des Weiteren könnte ein Vorhofflimmern als Manifestation einer bestehenden HFpEF in Erscheinung treten. Dies gilt unter anderem als Grund dafür, dass eine schwere Herzinsuffizienz häufiger bei Patienten mit Vorhofflimmern vorliegt als bei Patienten mit Sinusrhythmus (Ponikowski et al. 2016). Lam et al. beobachten in ihrem Kollektiv vor allem HFpEF-Patienten und geben ebenfalls Anhalt dafür, dass für die Diagnose einer HFpEF bei vorliegendem Vorhofflimmern andere Grenzwerte des NT-proBNPs gelten müssten. Zwar führen Lam et al. keine direkten Vergleiche und Analysen bezüglich der Grenzwerte durch. Jedoch werden vor dem Hintergrund der SOCRATES-Preserved- und der PARAGON-HF-Studie verschiedene Grenzwerte in HFpEF-Patienten in Abhängigkeit von einem Vorhofflimmern diskutiert (SOCRATES-Preserved-Studie: >300 pg/ml bei Sinusrhythmus; >600 pg/ml bei Vorhofflimmern; PARAGON-HF-Studie: >300 pg/ml bei Sinusrhythmus; >900 pg/ml bei Vorhofflimmern). Die Variabilität der Grenzwerte zeigt deutlich das Fehlen eines gültigen Konsenses bzw. das Fehlen ausreichender Daten zur Festlegung entsprechender Grenzwerte (Pieske et al. 2017, Solomon et al. 2017, Lam et al. 2017).

Auch im Bereich der Prädiktion existiert unseres Wissens nach kein direkter Vergleich zwischen Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz. Hier konnten sich in der Diast-CHF-Studie die Unterschiede nicht signifikant zeigen, wobei dennoch für das Vorhofflimmern eine bessere Prädiktion besteht. Kristensen et al. belegen bei Patienten mit Herzinsuffizienz die erhöhten NT-ProBNP-Werte, insofern parallel ein Vorhofflimmern vorliegt. Allerdings geben Kristensen et al. an, dass eine Vorhersage des NT-proBNP über das kardiovaskuläre Outcome bei Herzinsuffizienzpatienten bei NT-proBNP-Werten über 400 pg/ml unabhängig vom Vorliegen eines Vorhofflimmerns ist (Kristensen et al. 2017). Dies spricht ebenfalls für eine eingeschränkte prognostische Bedeutung natriuretischer Peptide. Die dabei gezeigten mittleren NT-proBNP-Werte zum Baseline-Zeitpunkt waren allerdings deutlich höher als in der Diast-CHF-Studie. Dies ist möglicherweise durch die Tatsache zu erklären, dass eine EF von unter 35% bei Kristensen et al. als Einschlusskriterium galt und somit alle Patienten mit einer HFpEF ausgeschlossen waren.

4.4 LAVI und LAVI/a´ als diagnostische Marker und Prädiktoren der Herzinsuffizienz

Die Bedeutung des linksatrialen Volumenindex in Bezug auf die Herzinsuffizienz wird mit Blick auf aktuelle Leitlinien deutlich. Seit 2012 befindet sich die Größe des linken Vorhofs als Parameter für „strukturelle kardiale Abnormalitäten“ in den Richtlinien der „European Society of Cardiology“ (McMurray et al. 2012, Ponikowski et al. 2016). Die Empfehlungen zur echokardiographischen Beurteilung der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion schreiben dem linksatrialen Volumenindex immer mehr Bedeutung zu (Nagueh et al. 2016). Ramu et al. zeigen im Rahmen einer Metaanalyse, dass ein Wachstum des LAVI um 10 ml/m² das Risiko für die Gesamtmortalität bei Herzinsuffizienzpatienten um 22% erhöht (Ramu et al. 2015). Hierbei wurden Studien analysiert, die sowohl Patienten mit HFrEF und HFpEF einschlossen.

Des Weiteren ist der Quotient LAVI/a´ ein neuer, innovativer Marker, der eine kombinierte Information zu Vorhofgröße und Kontraktilität liefert. Park et al. haben untersucht und gezeigt, dass LAVI/a´ sich zur Identifizierung von starker diastolischer Dysfunktion und darüber hinaus als prognostischer Marker bei erhöhten Werten für ein schlechteres klinisches Outcome (Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) eignet (Park et al. 2011).

Die Ergebnisse der Diast-CHF-Studie zeigen bezogen auf die Herzinsuffizienz sowohl für LAVI als auch für LAVI/a´ keine überzeugenden AUC-Werte. Dennoch fällt auf, dass zum Baseline-Zeitpunkt Patienten mit einer Herzinsuffizienz durch größere LAVI-Werte charakterisiert sind als Patienten ohne Herzinsuffizienz. Grund hierfür könnte der hohe Anteil an Patienten mit diastolischer Dysfunktion sein, für welche die linke Vorhofgröße ein diagnostisches Kriterium gilt (Ponikowski et al. 2016).

Mit Blick auf die mögliche prognostische Bedeutung des LAVI ergeben sich in der Diast-CHF-Studie keine starken Zusammenhänge. Shah et al. schreiben der Größe des linken Vorhofs prognostische Bedeutung zu, weil eine Dynamik zwischen erhöhten echokardiographischen Volumenmessungen und dem Eintreten von Herzinsuffizienz induzierten Hospitalisierungen zu erkennen ist (Shah et al. 2015). Weitere Untersuchungen zeigen eine erhöhte Rate von Hospitalisierungen durch Herzinsuffizi-

Diskussion

enz als Folge eines Myokardinfarktes bei erhöhter Vorhofgröße (Meris et al. 2009). Diese lassen sich durch die Ergebnisse der Diast-CHF-Studie nicht bestätigen.

4.5 LAVI und LAVI/a´ als diagnostische Marker und Prädiktoren des Vorhofflimmerns

Unsere Ergebnisse bestätigen die Erkenntnis des Zusammenhangs zwischen Vorhofflimmern und der Vergrößerung des linken Vorhofhofs bzw. der Abnahme der linken Vorhoffunktion. Diese Erkenntnisse gehen einher mit aktuellen Studien (Yu et al. 2016; Toh et al. 2010). Waldenhjort et al. zeigen in einem kleinen Kollektiv von 174 Schlaganfallpatienten für Patienten mit Vorhofflimmern einen größeren LAVI als bei Patienten ohne Vorhofflimmern (37.2 ± 6.7 vs. 31.6 ± 8.6 ml/m², $p = 0.018$). Für die Diagnostik eines Vorhofflimmerns berechnen Waldenhjort et al. einen AUC-Wert von 0,71, die Diast-CHF-Studie konnte bei erhöhtem LAVI sogar Werte von 0,85 feststellen. Ursache hierfür könnte das in der Diast-CHF-Studie deutliche größerer Patientenkollektiv und der längere Beobachtungszeitraum sein (Waldenhjort et al. 2016). Zum Baseline-Zeitpunkt wurde im Rahmen der Diast-CHF-Studie für LAVI im Median ein Volumen von 37,3 ml/m² für Vorhofflimmerpatienten ermittelt. Mit 57,8 ml/m² zeigen Lam et al. 2017 deutlich höhere LAVI-Werte in Ihrer Studie. Allerdings wurden hier vor allem symptomatische Herzinsuffizienzpatienten mit erhaltener Ejektionsfraktion und mit Indikation zur Herzkatheteruntersuchung (Rechts- und/oder Linksherzkatheter) beobachtet, welche möglicherweise grundsätzlich schon vergrößerte Vorhöfe als Folge einer diastolischen Dysfunktion aufwiesen (Lam et al. 2017).

Eine Bedeutung schreiben Studien ebenfalls der prognostischen Fähigkeit bzw. der Risikoabschätzung des LAVI in Bezug auf das Vorhofflimmern zu. Bereits in den 1990er Jahren konnte im Rahmen der Framingham-Kohorte gezeigt werden, dass ein vergrößertes linksatriales Volumen als Prädiktor für einen Schlaganfall und damit verbundene Risikofaktoren, wie z. B. das Vorhofflimmern gelten kann (Benjamin et al. 1995). Besonders große, vor allem klinische Relevanz hat die mögliche Vorhersagekraft der Echoparameter bei der Detektierung von paroxysmalem Vorhofflimmern. Bei Schlaganfallpatienten zeigen Baturova et al., dass ein LAVI von unter 40 ml/m² das Vorliegen von Vorhofflimmern größtenteils ausschließt und sich der LAVI insge-

Diskussion

samt als besserer prognostischer Marker für ein mögliches Vorhofflimmern eignet als EKG-Kontrollen oder andere klinische Marker (Baturova et al. 2016). Noch besser als der LAVI alleine zeigt sich LAVI/a´ als prognostischer Parameter für ein Vorhofflimmern bei Schlaganfallpatienten (Stahrenberg et al. 2011). Stahrenberg et al. belegen, dass ein LAVI/a´ von unter 2,3 (Sensitivität 0,92; Spezifität 55,8) ein paroxysmales Vorhofflimmern nahezu ausschließt. Bei einer geringen Sensitivität von 0,5 und einer Spezifität von 0,78 konnte im Rahmen der Diast-CHF-Studie ein Schwellenwert von 3 ermittelt werden, welcher aufgrund der niedrigen Sensitivität nicht als Ausschluss-Wert gesehen werden darf. Allerdings handelt es sich hierbei um einen individuell festgelegten Cut-off-Wert, welcher sich bei veränderter Sensitivität und Spezifität verändern würde. Grundsätzlich jedoch konnte in der Diast-CHF-Studie die prognostische Bedeutung von LAVI und LAVI/a´ nicht bestätigt werden, was möglicherweise an der hohen Anzahl von kardiovaskulären Komorbiditäten oder an einer aufgrund des Telefon-Follow-Ups erhöhten Anzahl von unentdeckten Vorhofflimmern liegen könnte.

4.6 LAVI und LAVI/a´ als diagnostische Marker und Prädiktoren von Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern im Vergleich

Ähnlich wie für die natriuretischen Peptide existiert für LAVI und LAVI/a´ unsers Wissens kein direkter Vergleich zwischen Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern. Die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology führen auf, welche Schwierigkeit bei der Diagnostik von Patienten entstehen, welche sowohl ein Vorhofflimmern als auch eine Herzinsuffizienz vorliegen haben (Kirchhof et al. 2016). Vor allem problematisch zeigt sich dies bei Patienten mit HFpEF, da es in diesem Fall schwierig zu unterscheiden ist, durch welche der beiden Grunderkrankungen die Symptome zu erklären sind. Die Leitlinien geben die echokardiographische Bestimmung von strukturellen Herzerkrankungen als mögliches Hilfsmittel an, um eine HFpEF zu detektieren. Die Daten der Diast-CHF-Studie jedoch geben Anhalt zu der Annahme, dass bei erhöhten LAVI-Werten eine deutlichere Assoziation für das Vorhofflimmern besteht als für die Herzinsuffizienz. Mit einem AUC-Wert von 0,85 für das Vorhofflimmern zeigt sich die diagnostische Fähigkeit des LAVI gegenüber der Herzinsuffizienz mit

Diskussion

einem AUC-Wert von 0,64 signifikant. Somit sollte die echokardiographische Bestimmung als Detektierung der HFpEF kritisch betrachtet werden.

4.7 Stärken und Limitationen der Arbeit

Die Diast-CHF-Studie ist eine große, multizentrische Studie mit einem langen Follow-Up, was sicherlich als eine Stärke der Studie gewertet werden darf. Allerdings sank im Verlauf die Anzahl der Studienteilnehmer, die weiter an der Studie teilnehmen wollten. Die Einverständniseinholung zu Beginn der Studie erlaubte in diesem Fall keine weitere Kontaktaufnahme, sodass Verlaufsinformationen verloren gingen und Patienten zum Zeitpunkt des Studienaustritts zensiert werden mussten.

Eine weitere Einschränkung bestand im Rahmen des Neun-Jahres-Follow-Ups, da hier die Verlaufsinformationen telefonisch eingeholt wurden. Der differenzierte Umgang mit der eigenen Krankengeschichte war ein wichtiger Bestandteil der Befragung, um möglichst detaillierte Ergebnisse zu erlangen. Zwar wurden die Hospitalisierungen in dem befragten Zeitraum durch Entlassungsbriefe der einzelnen Krankenhäuser validiert, jedoch war dies nicht immer zu 100 Prozent möglich und die Validierung der ambulanten Behandlungen war eingeschränkt.

Blickt man auf die echokardiographischen Parameter, so stellte die Subjektivität des Verfahrens eine Limitation dar. Trotz möglichst exakter Standardisierungen und leitliniengerechter Durchführung der Untersuchungen handelt es sich bei der Echokardiographie um ein vom Untersucher manuell durchgeführtes Verfahren. Insgesamt wurden zum Baseline-Zeitpunkt drei verschiedene Untersucher eingesetzt. Die im Verlauf neu aufgetretenen Diagnosen wurden häufig extern erhoben und nur teilweise im Studienzentrum validiert. Allerdings wurden alle Hospitalisierungen und Todesfälle im Studienzentrum beurteilt.

Im Gegensatz zu den echokardiographisch erhobenen Parametern wurden die Laborwerte BNP und NT-proBNP zentral gemessen, sodass hier eine deutliche kleinere Variabilität vorliegt.

4.8 Klinische Implikation

Die natriuretischen Peptide NT-proBNP und BNP sowie auch die echokardiographischen Parameter LAVI und LAVI/a´ sind im direkten Vergleich bessere Aussageparameter für das Vorhofflimmern als für die Herzinsuffizienz. Dies bezieht sich zum einen auf die diagnostische und zum anderen auf die prognostische Bedeutung.

In praktischer Anwendung könnte dies möglicherweise ein erweitertes Rhythmusmonitoring nach sich ziehen, sollten sich Patienten mit erhöhten Labor- oder Echoparametern vorstellen. Gerade im Fall von erhöhten Biomarkern BNP und NT-proBNP beschränkt sich die aktuelle Diagnostik größtenteils auf die Herzinsuffizienz.

Als weiteres klinisches Anwendungsgebiet kann die Detektierung des paroxysmalen Vorhofflimmerns in Betracht gezogen werden. Vor allem für das NT-proBNP und den LAVI ergeben sich hier deutliche Zusammenhänge.

In der Prädiktion von Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz waren die AUC-Werte für die natriuretischen Peptide durchaus höher für das Vorhofflimmern als für die Herzinsuffizienz, die Unterschiede waren allerdings nicht signifikant.

Mit Blick auf die aktuellen Leitlinien der Herzinsuffizienz ergibt sich ein weiterer interessanter und klinisch relevanter Aspekt. Wie bereits oben beschrieben, wird der Bestimmung der natriuretischen Peptide als diagnostisches Mittel der Herzinsuffizienz eine bedeutende Rolle zugeschrieben, vor allem für die Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Ponikowski et al. 2016). Grund für eine kritische Betrachtung dieser Leitlinie bietet der Vergleich der in der Diast-CHF-Studie erhobenen AUC-Werte. Zum einen die diagnostische Wertigkeit der natriuretischen Peptide für die Herzinsuffizienz und zum anderen die Detektierung von paroxysmalem bzw. nicht sichtbarem Vorhofflimmern. Hier zeigen Patienten mit bekanntem, aber im aktuellen EKG nicht sichtbarem Vorhofflimmern einen AUC-Wert von 0,71 (NT-proBNP) bzw. 0,67 (BNP). Im direkten Vergleich ergeben sich für die Diagnose Herzinsuffizienz nur Werte von 0,68 (NT-proBNP) bzw. 0,63 (BNP). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass ein okkultes, aktuell nicht detektiertes Vorhofflimmern bei erhöhten natriuretischen Peptiden ähnlich wahrscheinlich ist wie eine Herzinsuffi-

Diskussion

zienz. Daher darf die Diagnostik bei erhöhten natriuretischen Peptiden nicht auf die Herzinsuffizienz beschränkt bleiben, sondern muss eine erweiterte Rhythmusdiagnostik beinhalten. Interessanterweise finden die natriuretischen Peptide in den Vorhofflimmern-Leitlinien absolut keine Erwähnung.

Gerade im Bereich der HFpEF, bei welcher die verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion als zusätzliches Diagnosekriterium der Herzinsuffizienz entfällt, ist eine Fehldiagnostik aufgrund erhöhter natriuretischer Peptide möglich. Eine Präselektion in HFpEF-Studien über natriuretische Peptide könnte zu einer Überrepräsentation von Patienten mit unentdecktem Vorhofflimmern führen und Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz, aber ohne Vorhofflimmern, ausschließen.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit erfolgte eine Analyse der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP in Bezug auf die aktuelle oder zukünftige Diagnose der Herzinsuffizienz im direkten Vergleich zum Vorhofflimmern im Rahmen der Diast-CHF-Studie.

Die Diast-CHF ist eine Kohorte von 1929 hausärztlichen Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, die über insgesamt neun Jahre nachverfolgt wurde. Es zeigte sich sowohl im Quer- wie auch im Längsschnitt, dass die natriuretischen Peptide besser zur Diagnose von Vorhofflimmern als zur Herzinsuffizienz geeignet sind und auch in der Neun-Jahres-Prognose für ein neu auftretendes Vorhofflimmern eine bessere Vorhersage treffen können als für das Neuauftreten einer Herzinsuffizienz.

Ergänzend erfolgten ähnliche Analysen für zwei Echoparameter, zum einen das Volumen des linken Vorhofs indiziert auf die Körperoberfläche (LAVI) sowie den Quotienten aus LAVI und der Gewebegeschwindigkeit des Mitralklappenannulus in der späten Diastole (LAVI/a²). Hierbei zeigte sich ebenfalls, dass sich beide Parameter für die Vorhersage eines möglichen Vorhofflimmerns besser eignen als für die Prognose einer neuen Herzinsuffizienz. LAVI zeigt sich zudem im Querschnitt als besserer diagnostischer Marker für das Vorhofflimmern als für die Herzinsuffizienz.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ein im EKG nicht sichtbares Vorhofflimmern durch die natriuretischen Peptide und LAVI vorhergesagt werden kann.

Diese Ergebnisse haben potentiell große klinische Relevanz, weil natriuretische Peptide aktuell vor allem für die Diagnostik der Herzinsuffizienz verwendet werden, aber nicht für (möglicherweise nur paroxysmal auftretendes) Vorhofflimmern. Außerdem hinterfragen sie die Verwendbarkeit bzw. den Stellenwert von natriuretischen Peptiden in der Diagnostik einer Herzinsuffizienz, sofern nicht zusätzlich eine adäquate Rhythmusdiagnostik erfolgt.

6. Literaturverzeichnis

- Abhayaratna WP, Fatema K, Barnes ME, Seward JB, Gersh BJ, Bailey KR, Casacalang-Verzosa G, Tsang TSM (2008): Left Atrial Reservoir Function as a Potent Marker for First Atrial Fibrillation or Flutter in Persons \geq 65 Years of Age. *Am J Cardiol* 101, 1626–1629
- Akdemir B, Altekin RE, Küçük M, Yanikoğlu A, Karakaş MS, Aktaş A, Demir İ, Ermiş C (2013): The significance of the left atrial volume index in cardioversion success and its relationship with recurrence in patients with non-valvular atrial fibrillation subjected to electrical cardioversion: a study on diagnostic accuracy. *Anadolu Kardiyol Derg* 13, 18–25
- Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson I-L, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poçi D (2013): All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 34, 1061–1067
- Asanin M, Stankovic S, Mrdovic I, Matic D, Savic L, Majkic-Singh N, Ostojic M, Vasiljevic Z (2012): B-type natriuretic peptide predicts new-onset atrial fibrillation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Peptides* 35, 74–77
- Asselbergs FW, van den Berg MP, Bakker SJ, Signorovitch JE, Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ (2008): N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels predict newly detected atrial fibrillation in a population-based cohort. *Neth Heart J* 16, 73–78
- Baturova MA, Sheldon SH, Carlson J, Brady PA, Lin G, Rabinstein AA, Friedman PA, Platonov PG (2016): Electrocardiographic and Echocardiographic predictors of paroxysmal atrial fibrillation detected after ischemic stroke. *BMC Cardiovasc Disord* 16, 209
- Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D (1995): Left Atrial Size and the Risk of Stroke and Death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 92, 835–841

Literaturverzeichnis

- Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, Havulinna AS, Kee F, Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Yarnell J, Schnabel RB, Wild PS, et al. (2010): Contribution of 30 Biomarkers to 10-Year Cardiovascular Risk Estimation in 2 Population Cohorts. *Circulation* 121, 2388–2397
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JCM, Stricker BHC (2004): Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 25, 1614–1619
- Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Oremus M, McKelvie R, Balion C, Brown JA, Ali U, Bustamam A, et al. (2014): Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. *Heart Fail Rev* 19, 439–451
- Cai G-L, Chen J, Hu C-B, Yan M-L, Xu Q-H, Yan J (2014): Value of Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels for Predicting Postoperative Atrial Fibrillation: A Systemic Review and Meta-analysis. *World J Surg* 38, 51–59
- Chen J, Normand S-LT, Wang Y, Krumholz HM (2011): National and Regional Trends in Heart Failure Hospitalization and Mortality Rates for Medicare Beneficiaries, 1998-2008. *JAMA* 306, 1669–1678
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim Y-H, McAnulty JH, Zheng Z-J, et al. (2014): Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 129, 837–847
- Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, Fortmann SP, Friedman L, Havlik R, Hogelin G, Marler J, McGovern P, Morosco G, et al. (2000): Trends and Disparities in Coronary Heart Disease, Stroke, and Other Cardiovascular Diseases in the United States Findings of the National Conference on Cardiovascular Disease Prevention. *Circulation* 102, 3137–3147
- Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Heublein DM, Burnett JC (2006): Amino-Terminal

Literaturverzeichnis

- Pro-B-Type Natriuretic Peptide and B-Type Natriuretic Peptide in the General Community. *J Am Coll Cardiol* 47, 345–353
- Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, Sutton GC (1999): Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 20, 421–428
- Coyne KS, Paramore C, Grandy S, Mercader M, Reynolds M, Zimetbaum P (2006): Assessing the Direct Costs of Treating Nonvalvular Atrial Fibrillation in the United States. *Value Health* 9, 348–356
- Donal E, Lund LH, Oger E, Bosseau C, Reynaud A, Hage C, Drouet E, Daubert J-C, Linde C (2017): Importance of combined left atrial size and estimated pulmonary pressure for clinical outcome in patients presenting with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 18, 629–635
- Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, Roger VL (2009): Hospitalizations After Heart Failure Diagnosis. *J Am Coll Cardiol* 54, 1695–1702
- Filippatos G, Parissis JT (2011): Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. *Eur J Heart Fail* 13, 467–471
- Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL (2015): A Contemporary Appraisal of the Heart Failure Epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000-2010. *JAMA Intern Med* 175, 996–1004
- Gimelli A, Lancellotti P, Badano LP, Lombardi M, Gerber B, Plein S, Neglia D, Edvardsen T, Kitsiou A, Scholte AJHA, et al. (2014): Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J* 35, 3417–3425
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang YC, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2001): Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for

Literaturverzeichnis

- rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (atria) study. *JAMA* 285, 2370–2375
- Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, Meyer TE, Spencer FA (2007): Long-term Survival After Heart Failure: A Contemporary Population-Based Perspective. *Arch Intern Med* 167, 490–496
- Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, Reilly PA, Vinereanu D, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L (2012): Cardiac Biomarkers Are Associated With an Increased Risk of Stroke and Death in Patients With Atrial Fibrillation A Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Substudy. *Circulation* 125, 1605–1616
- Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J, Gersh BJ, Hanna M, Hohnloser S, Horowitz J, et al. (2013): N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide for Risk Assessment in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 61, 2274–2284
- Hill SA, Booth RA, Santaguida PL, Don-Wauchope A, Brown JA, Oremus M, Ali U, Bustamam A, Soheli N, McKelvie R, et al. (2014): Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review of the evidence. *Heart Fail Rev* 19, 421–438
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, et al. (2001): ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 38, 2101–2113
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, et al. (2005): ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* 112, e154–e235
- Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, Kim H-N, Baggish AL, Weiner RB, Chen-Tournoux A, et al. (2011): Use of Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide to Guide Outpatient Therapy of Pa-

Literaturverzeichnis

tients With Chronic Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 58, 1881–1889

Kara K, Geisel MH, Möhlenkamp S, Lehmann N, Kälsch H, Bauer M, Neumann T, Dragano N, Moebus S, Jöckel K-H, et al. (2015): B-type natriuretic peptide for incident atrial fibrillation-The Heinz Nixdorf Recall Study. *J Cardiol* 65, 453–458

Kim MH, Johnston SS, Chu B-C, Dalal MR, Schulman KL (2011): Estimation of Total Incremental Health Care Costs in Patients With Atrial Fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4, 313–320

Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 50, e1–e88

Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM (2007): Echocardiography in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 50, 381–396

Kompetenznetz Herzinsuffizienz

<http://knhi.de/databases/biomaterial-bank>; Zugriff am 23.11.2017

Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, Witteman JCM, Stricker BH, Heeringa J (2013): Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 34, 2746–2751

Kristensen SL, Jhund PS, Mogensen UM, Rørth R, Abraham WT, Desai A, Dickstein K, Rouleau JL, Zile MR, Swedberg K, et al. (2017): Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure Patients With and Without Atrial Fibrillation. *Circ Heart Fail* 10, e004409

Lam CSP, Rienstra M, Tay WT, Liu LCY, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Van Gelder IC, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Hoendermis ES (2017): Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Association With

Literaturverzeichnis

- Exercise Capacity, Left Ventricular Filling Pressures, Natriuretic Peptides, and Left Atrial Volume. *JACC Heart Fail* 5, 92–98
- 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
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, et al. (2015): Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 28, 1–39
- Lednev PV, Belov YV, Komarov RN, Stonogin AV (2016): The role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in prediction of postoperative atrial fibrillation. *Khirurgiiia (Sofiiia)* 11–14, 4–10
- Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, Watson C, O'Hanlon R, Bermingham M, Patle A, et al. (2013a): Natriuretic Peptide-Based Screening and Collaborative Care for Heart Failure: The STOP-HF Randomized Trial. *JAMA* 310, 66–74
- Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, Watson C, O'Hanlon R, Bermingham M, Patle A, et al. (2013b): Natriuretic Peptide-Based Screening and Collaborative Care for Heart Failure: The STOP-HF Randomized Trial. *JAMA* 310, 66–74
- Leistner DM, Klotsche J, Pieper L, Palm S, Stalla GK, Lehnert H, Silber S, März W, Wittchen H-U, Zeiher AM (2013): Prognostic value of NT-pro-BNP and hs-CRP for risk stratification in primary care: results from the population-based DETECT study. *Clin Res Cardiol* 102, 259–268

Literaturverzeichnis

- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, Murabito JM, Vasan RS (2002): Long-Term Trends in the Incidence of and Survival with Heart Failure. *N Engl J Med* 347, 1397–1402
- Li J, Wang L (2006): B-type natriuretic peptide levels in patients with paroxysmal lone atrial fibrillation. *Heart Vessels* 21, 137–140
- Luers C, Wachter R, Kleta S, Uhlig M, Koschack J, Scherer M, Binder L, Herrmann-Lingen C, Zapf A, Kulle B, et al. (2010): Natriuretic peptides in the detection of preclinical diastolic or systolic dysfunction. *Clin Res Cardiol* 99, 217–226
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, et al. (2013): 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 34, 2159–2219
- Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, Tognoni G, Cohn JN (2008): Prognostic Value of Changes in N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 52, 997–1003
- McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ (1997): Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 350, 829–833
- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB (1971): The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study. *N Engl J Med* 285, 1441–1446
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, et al. (2012): ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collabora-

Literaturverzeichnis

- tion with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 14, 803–869
- Meris A, Amigoni M, Uno H, Thune JJ, Verma A, Køber L, Bourgoun M, McMurray JJ, Velazquez EJ, Maggioni AP, et al. (2009): Left atrial remodelling in patients with myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: the VALIANT Echo study. *Eur Heart J* 30, 56–65
- Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) (2012): The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 33, 1750–1757
- Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJV, Gavazzi A, Bergh C-H, Fraser AG, Jaarsma T, Pitsis A, Mohacsi P, et al. (2007): Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 9, 684–694
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TSM (2006): Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence. *Circulation* 114, 119–125
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Seward JB, Tsang TSM (2008): Changing Trends of Hospital Utilization in Patients After Their First Episode of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 102, 568–572
- Möckel M (Hrsg): *Harrisons Kardiologie*. 1.Auflage; ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2011
- Mosteller RD (1987): Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 317, 1098
- Mosterd A, Hoes AW (2007): Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 93, 1137–1146

Literaturverzeichnis

- Mosterd A, Reitsma JB, Grobbee DE (2002): Angiotensin converting enzyme inhibition and hospitalisation rates for heart failure in the Netherlands, 1980 to 1999: the end of an epidemic? *Heart* 87, 75–76
- Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M (2003): Comparison of the Biomedica NT-proBNP Enzyme Immunoassay and the Roche NT-proBNP Chemiluminescence Immunoassay: Implications for the Prediction of Symptomatic and Asymptomatic Structural Heart Disease. *Clin Chem* 49, 976–979
- Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, Shirakami G, Jougasaki M, Imura H (1990): Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 323, 757–758
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, et al. (2016): Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 17, 1321–1360
- Naruse M, Takeyama Y, Tanabe A, Hiroshige J, Naruse K, Yoshimoto T, Tanaka M, Katagiri T, Demura H (1994): Atrial and brain natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Hypertension* 23, 1231-234
- Naya T, Yukiiri K, Hosomi N, Takahashi T, Ohkita H, Mukai M, Koziol JA, Kohno M (2008): Brain Natriuretic Peptide as a Surrogate Marker for Cardioembolic Stroke with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 26, 434–440
- Olshansky B, Heller EN, Mitchell LB, Chandler M, Slater W, Green M, Brodsky M, Barrell P, Greene HL (2005): Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? Results from the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *J Am Coll Cardiol* 45, 2026–2033
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM (2006): Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 355, 251–259

Literaturverzeichnis

- Park H-J, Jung HO, Min J, Park MW, Park CS, Shin DI, Shin W-S, Kim PJ, Youn H-J, Seung K-B (2011): Left atrial volume index over late diastolic mitral annulus velocity (LAVi/A') is a useful echo index to identify advanced diastolic dysfunction and predict clinical outcomes. *Clin Cardiol* 34, 124–130
- Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH, DeFilippi C, Gottdiener JS, Kronmal RA (2009): N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Is a Major Predictor of the Development of Atrial Fibrillation. *Circulation* 120, 1768–1774
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, et al. (2007): How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28, 2539–2550
- Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, Pieske-Kraigher E, Filippatos G, Butler J, Ponikowski P, Shah SJ, Solomon SD, Scalise A-V, et al. (2017): Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the Soluble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patients with preserved EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J* 38, 1119–1127
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 18, 891–975
- Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM (2005): Diastolic dysfunction and left atrial volume. *J Am Coll Cardiol* 45, 87–92
- Ramu B, Elwan AM, Coleman CI, Silverman DI, Gluck JA (2015): The Association Between Baseline Left Atrial Volume Index and All-Cause Mortality in Patients with Heart Failure: A Meta-Analysis. *Conn Med* 79, 469–475
- Redfield MM, Jacobsen SJ, John C. Burnett J, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ (2003): Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the

Literaturverzeichnis

- Community: Appreciating the Scope of the Heart Failure Epidemic. *JAMA* 289, 194–202
- Richards M, Di Somma S, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AHB, Clopton P, et al. (2013): Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH Study (Biomarkers in ACute Heart Failure). *JACC Heart Fail* 1, 192–199
- Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, Mant J (2015): The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *The BMJ* 350, h910
- Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, Sullivan LM, Pencina MJ, Meigs JB, Tofler GH, Selhub J, Jacques PF, Wolf PA, et al. (2010): Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community. *Circulation* 121, 200–207
- Schnabel RB, Wild PS, Wilde S, Ojeda FM, Schulz A, Zeller T, Sinning CR, Kunde J, Lackner KJ, Munzel T, Blankenberg S (2014): Multiple Biomarkers and Atrial Fibrillation in the General Population. *PloS One* 9, e112486
- Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, et al. (2015): 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 386, 154–162
- Seegers J, Zabel M, Grüter T, Ammermann A, Weber-Krüger M, Edelmann F, Gelbrich G, Binder L, Herrmann-Lingen C, Gröschel K, et al. (2015a): Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation. *Open Heart* 2, e000182
- Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Deswal A, Anand IS, Fleg JL, Pitt B, Pfeffer MA, Solomon SD (2015): Prognostic Importance of Changes in Cardiac Structure and Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circ Heart Fail* 8, 1052–1058

Literaturverzeichnis

- Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, Ravid S (2003): Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 92, 1124–1127
- Sinner MF, Stepas KA, Moser CB, Krijthe BP, Aspelund T, Sotoodehnia N, Fontes JD, Janssens ACJW, Kronmal RA, Magnani JW, et al. (2014): B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in the prediction of atrial fibrillation risk: the CHARGE-AF Consortium of community-based cohort studies. *Europace* 16, 1426–1433
- Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Wang W, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, et al. (2017): Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail* 5, 471–482
- Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Düngen HD, Scherer M, Kochen MM, Binder L, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, et al. (2010a): Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 53, 1331–1340
- Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Düngen H-D, Lüers C, Binder L, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Hasenfuß G, et al. (2010b): The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 12, 1309–1316
- 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
- Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJV (2001): More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 3, 315–322
- Szegedi I, Szapáry L, Csécsei P, Csanádi Z, Csiba L (2017): Potential Biological Markers of Atrial Fibrillation: A Chance to Prevent Cryptogenic Stroke. *BioMed Res Int* 2017, 8153024

Literaturverzeichnis

- Takahashi N, Imataka K, Seki A, Fujii J (1982): Left atrial enlargement in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 23, 677–683
- Toh N, Kanzaki H, Nakatani S, Ohara T, Kim J, Kusano KF, Hashimura K, Ohe T, Ito H, Kitakaze M (2010): Left Atrial Volume Combined With Atrial Pump Function Identifies Hypertensive Patients With a History of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Hypertension* 55, 1150–1156
- Toufan M, Kazemi B, Molazadeh N (2017): The significance of the left atrial volume index in prediction of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion. *J Cardiovasc Thorac Res* 9, 54–59
- Tsang TSM, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, Diamond PM, Marra MA, Gersh BJ, Wiebers DO, et al. (2001): Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc* 76, 467–475
- Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D (1994): Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 89, 724–730
- van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH (2014): Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 16, 772–777
- Wachter R, Lahno R, Haase B, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Wohlfahrt J, Gelbrich G, Görlitz A, Kermer P, 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
- Wachter R, Lüthje L, Klemmstein D, Lüers C, Stahrenberg R, Edelmann F, Holzen-dorf V, Hasenfuß G, Andreas S, Pieske B (2013): Impact of obstructive sleep apnoea on diastolic function. *Eur Respir J* 41, 376–383
- Waldenhjort D, Doliwa PS, Alam M, Frykman-Kull V, Engdahl J, Rosenqvist M, Persson H (2016): Echocardiographic measures of atrial function may predict atrial fibrillation in stroke patients. *Scand Cardiovasc J* 50, 236–242

Literaturverzeichnis

- Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS (2004): Plasma Natriuretic Peptide Levels and the Risk of Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med* 350, 655–663
- Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB (2002): Increased Atrial Fibrillation Mortality: United States, 1980–1998. *Am J Epidemiol* 155, 819–826
- Xanthakis V, Larson MG, Wollert KC, Aragam J, Cheng S, Ho J, Coglianese E, Levy D, Colucci WS, Michael Felker G, et al. (2013): Association of Novel Biomarkers of Cardiovascular Stress With Left Ventricular Hypertrophy and Dysfunction: Implications for Screening. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* 2, e000399
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, et al. (2013): 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *Circulation* 128, 1810–1852
- Yu G-I, Cho K-I, Kim H-S, Heo J-H, Cha T-J (2016): Association between the N-terminal plasma brain natriuretic peptide levels or elevated left ventricular filling pressure and thromboembolic risk in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Cardiol* 68, 110–116
- Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SMC, Dargie HJ, Cowie MR (2005): The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 7, 537–541
- Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Baicu CF, Massie BM, Carson PE (2011): Prevalence and Significance of Alterations in Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 124, 2491–2501

Danksagung

Da die wissenschaftliche Arbeit im Rahmen meiner Dissertation nicht das Resultat eines einzelnen ist, möchte ich mich auf diesem Wege bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Erhebung der Studiendaten und bei dem Verfassen meiner Dissertation unterstützt haben.

Allen voran gilt mein Dank meinem Doktorvater, Prof. Dr. Wachter, welcher mich mit zahlreichen Ideen und Ratschlägen jederzeit unterstützte. Ich danke ihm für sein Vertrauen in meine Arbeit. Des Weiteren danke ich Prof. Dr. Hasenfuß, dass ich in seiner Abteilung meine Doktorarbeit verfassen durfte.

An dieser Stelle möchte ich ebenfalls der gesamten kardiologischen Studienambulanz der Universitätsmedizin Göttingen danken, besonders Doris von Grünhagen und Jeanette Kühn, ohne deren andauernde Unterstützung das Erstellen meiner Arbeit und das Erheben der Studiendaten nicht möglich gewesen wäre.

Für Ihre Hilfe bei der Erstellung der Dissertationsarbeit und die finale Betreuung im Rahmen der Datenerhebung gilt mein Dank Stefanie Werhahn. Ebenso möchte ich besonders Dr. Mende vom Zentrum für klinische Studien Leipzig danken, der mich in einer Vielzahl statistischer Fragen und bei den Auswertungen maßgeblich unterstützt hat.

Curriculum Vitae

Ich wurde am 24.03.1988 als Sohn von Dr. Uwe Becker und Gabi Delorette-Becker in Schwelm geboren.

Nach dem Abschluss meiner schulischen Ausbildung mit dem Erlangen der allgemeinen Hochschulreife am Humboldtgynasium in Köln im Juni 2007 absolvierte ich ein Freiwilliges-Soziales-Jahr im Evangelischen Krankenhaus Köln-Weyertal. Anschließend begann ich eine Ausbildung zum Rettungsassistenten an der Malteserschule in Bonn bzw. beim Deutschen Roten Kreuz Kreisverband Köln e.v., welche ich 2010 erfolgreich beendete.

Im April 2011 startete ich mein Studium der Humanmedizin an der Universitätsmedizin Göttingen. Nach dem erfolgreichen Bestehen des 1. Staatsexamens 2013 beendete ich im Mai 2017 mit Bestehen des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung erfolgreich mein Studium.

Seit dem Oktober 2017 bin ich als Assistenzarzt in der Abteilung für Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen tätig.