

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

---

**BNP und NT-proBNP als Biomarker zur Detektion  
von paroxysmalelem Vorhofflimmern  
bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren**

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

vorgelegt von  
**Timo Grüter**  
aus  
Cuxhaven

Göttingen 2014

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

I. Berichterstatter: PD Dr. med. R. Wachter

II. Berichterstatter: PD Dr. med. K. Hein

III. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2014

## INHALTSVERZEICHNIS

### ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

### ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	Vorhofflimmern.....	1
1.1.1	Definition und Übersicht.....	1
1.1.2	Klinische Einteilung und Klassifikation.....	2
1.1.3	Epidemiologie.....	4
1.1.4	Ätiologie.....	6
1.1.5	Pathophysiologie .....	7
1.1.6	Klinische Symptomatik.....	8
1.1.7	Folgen des Vorhofflimmerns und Komplikationen .....	9
1.1.8	Therapiestrategien in der Behandlung des Vorhofflimmerns .....	10
1.1.8.1	Antikoagulation .....	11
1.1.8.2	Rhythmuskontrolle und Rezidivprophylaxe .....	12
1.1.8.3	Frequenzkontrolle .....	13
1.2	Vorhofflattern .....	14
1.3	Das natriuretische Peptidsystem.....	15
1.3.1	Definition und Übersicht.....	15
1.3.2	Entdeckung und allgemeiner Aufbau .....	15
1.3.3	BNP und NT-proBNP.....	17
1.3.3.1	Rezeptoren und biologische Wirkung .....	18
1.3.3.2	Plasmaspiegel und Elimination .....	19
1.3.4	Klinische Relevanz von NT-proBNP und BNP.....	19
1.3.5	Natriuretische Peptide und Vorhofflimmern .....	20
1.4	Fragestellung .....	22
1.4.1	Vorstudie zur Kinetik natriuretischer Peptide nach Kardioversion .....	22
1.4.2	Hauptstudie .....	22
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>24</b>
2.1	Vorstudie: Kinetik natriuretischer Peptide nach Kardioversion.....	24
2.1.1	Patientenrekrutierung und Einschlusskriterien.....	24
2.1.2	Blutentnahmezeitpunkte, Material und Verarbeitung der Proben .....	24

2.2	Patientenpopulation der Hauptstudie .....	25
2.2.1	Patientenkollektiv im Kompetenznetz Herzinsuffizienz .....	25
2.2.2	Patientenrekrutierung für diese Studie.....	26
2.2.3	Ein- und Ausschlusskriterien .....	26
2.3	Langzeit-EKG-Aufzeichnungen.....	27
2.3.1	Langzeit-EKG-Gerät .....	27
2.3.2	Auswertung der EKG-Aufzeichnungen .....	28
2.4	Blutentnahmen.....	30
2.4.1	Blutentnahmezeitpunkt, Material und Verarbeitung der Proben .....	30
2.4.2	Messmethoden .....	30
2.4.2.1	NT-proBNP.....	31
2.4.2.2	BNP .....	31
2.5	Verblindung.....	32
2.6	Statistik .....	33
2.7	Ethikvotum .....	33
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>34</b>
3.1	Vorstudie zur Kinetik natriuretischer Peptide nach Kardioversion .....	34
3.2	Paroxysmales VHF bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren .....	36
3.2.1	Gesamtkollektiv .....	36
3.2.2	Basischarakteristika.....	37
3.2.3	Echokardiographiebefunde.....	39
3.2.4	Parameter der Langzeit-EKG-Auswertung .....	40
3.2.5	Plasmaspiegel von BNP und NT-proBNP.....	41
3.2.6	BNP und NT-proBNP in der Diagnostik paroxysmalen Vorhofflimmerns .....	45
3.3	Atriale Salven bei Patienten mit Sinusrhythmus im Langzeit-EKG.....	48
3.3.1	Basischarakteristika.....	48
3.3.2	Echokardiographiebefunde.....	50
3.3.3	SVES in der Langzeit-EKG-Auswertung.....	51
3.3.4	Plasmaspiegel von BNP und NT-proBNP .....	51
3.4	Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion .....	54

<b>4 DISKUSSION</b> .....	<b>55</b>
4.1 Vorstudie zur Kinetik natriuretischer Peptide nach Kardioversion .....	55
4.2 Hauptstudie .....	56
4.2.1 Klinische Relevanz der Studienpopulation, Baselinecharakteristika, Echo- .....	56
und Elektrokardiographiefunde.....	56
4.2.2 Erhöhte natriuretische Peptidspiegel bei Patienten mit paroxysmalem ...	58
Vorhofflimmern .....	58
4.2.3 Erhöhte natriuretische Peptidspiegel bei Patienten mit atrialen Salven....	59
4.3 Schlussfolgerung für die klinische Praxis und Ausblick.....	60
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>63</b>
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>66</b>

**ANHANG**

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
ALFA	Etude en Activité Libérale de la Fibrillation Auriculaire
ANOVA	Analysis of Variance
ANP	A-type Natriuretic Peptide
AS	Aminosäure
ASD	Atrialer Septum-Defekt
AUC	Area Under The Curve
BMI	Body Mass Index
BNP	B-type Natriuretic Peptide
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CF	Compact Flashcard
cGMP	cyclic Guanosinmonophosphate
CNP	C-type Natriuretic Peptide
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
d.F.	der Fälle
DNP	D-type Natriuretic Peptide
ECLIA	Elektro-Chemilumineszenz-Immuno-Assay
ED	enddiastolisch
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ES	endsystolisch
ESC	European Society of Cardiology
evtl.	eventuell
G	Gauge
ggf.	gegebenenfalls
IE	Internationale Einheit
INR	International Normalized Ratio

IV	interventrikulär
J	Jahre
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	linksatrialer Durchmesser
LVD	linksventrikulärer Durchmesser
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	Meter
MB	Megabytes
MEIA	Mikropartikel-Enzym-Immuno-Assay
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
µl	Mikroliter
NEP	neutrale Endopeptidase
NPR	Natriuretic Peptide Receptor
NPW	negativer prädiktiver Wert
NT-proBNP	N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
pg	Pikogramm
PJ	Personenjahre ( <i>person-years</i> )
PPW	positiver prädiktiver Wert
ROC	Receiver operating characteristics
SVES	supraventrikuläre Extrasystole(n)
Tab.	Tabelle
TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	transitorisch ischämische Attacke
u.a.	und andere
vgl.	vergleiche
VHF	Vorhofflimmern u./o. Vorhofflattern
VHF <sub>fla</sub>	Vorhofflattern
VHF <sub>li</sub>	Vorhofflimmern
vs.	versus

WPW	Wolff-Parkinson-White
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem



**ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abb. 1 Vorhofflimmern .....2

Abb. 2 Strukturähnlichkeit der natriuretischen Peptide am Beispiel von ANP und BNP .....16

Abb. 3 Proteolytische Spaltung von proBNP in NT-proBNP und BNP .....17

Abb. 4 7-Tage-Langzeit-EKG, Tagesverlaufskurve (Ausschnitt).....Anhang

Abb. 5 7-Tage-Langzeit-EKG, Detailansicht 4 Min./Seite (Ausschnitt)..... Anhang

Abb. 6 Kinetik der NT-proBNP-Plasmaspiegel bei Vorhofflimmer-Patienten nach erfolgreicher Kardioversion in den Sinusrhythmus.....35

Abb. 7 Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs der Studie.....36

Abb. 8 Prävalenz von paroxysmalen supraventrikulären Rhythmusstörungen im Patientenkollektiv .....37

Abb. 9 Box-Plots-Diagramm. BNP-Spiegel vor und nach Durchführung der 7-Tage-Langzeit-EKG-Untersuchung.....43

Abb. 10 Box-Plots-Diagramm. NT-proBNP-Spiegel vor und nach Durchführung der 7-Tage-Langzeit-EKG-Untersuchung .....44

Abb. 11 Receiver operating characteristics (ROC) -Kurve zur Detektion von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern durch BNP.....45

Abb. 12 Receiver operating characteristics (ROC) -Kurve zur Detektion von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern durch NT-proBNP .....46

Abb. 13 Altersabhängige Verteilung der atrialen Salven in der Population der Patienten mit Sinusrhythmus .....49

Abb. 14 Box-Plots-Diagramm. BNP-Spiegel bei den Patienten mit Sinusrhythmus, aufgeteilt nach Anzahl der atrialen Salven/ Woche.....52

Abb. 15 Box-Plots-Diagramm. NT-proBNP-Spiegel bei den Patienten mit Sinusrhythmus, aufgeteilt nach Anzahl der atrialen Salven/ Woche .....53

Abb. 16 Langzeit-EKG-Rekorder „Lifecard CF“ ..... Anhang

## TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1	NT-proBNP-Plasmaspiegel bei Patienten mit Vorhofflimmern nach Kardioversion in den Sinusrhythmus.....	34
Tab. 2	Basischarakteristika der Patienten mit Sinusrhythmus vs. VHF.....	38
Tab. 3	Echokardiographie- und Untersuchungsbefunde der Patienten mit Sinusrhythmus vs. intermittierendes VHF .....	40
Tab. 4	Atriale Salven und SVES der Patienten mit Sinusrhythmus vs. intermittierendem VHF .....	41
Tab. 5	Serumspiegel natriuretischer Peptide der Patienten mit Sinusrhythmus vs. intermittierendem VHF .....	42
Tab. 6	Sensitivität und Spezifität natriuretischer Peptide für die Detektion von paroxysmale Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern.....	47
Tab. 7	Basischarakteristika der 152 Patienten mit anhaltendem Sinusrhythmus, aufgeteilt nach der Anzahl der atrialen Salven/ Woche.....	48
Tab. 8	Echokardiographiebefunde der 152 Patienten mit anhaltendem Sinusrhythmus, aufgeteilt nach der Anzahl der im Verlauf einer Woche im EKG gezählten atrialen Salven.....	50
Tab. 9	Serumspiegel natriuretischer Peptide und SVES der 152 Patienten mit anhaltendem Sinusrhythmus, aufgeteilt nach der Anzahl der im Verlauf einer Woche im EKG gezählten atrialen Salven .....	51

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Vorhofflimmern

### 1.1.1 Definition und Übersicht

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen und stellt die häufigste Form der supraventrikulären Tachyarrhythmie dar. Bedingt durch eine ungeordnete, kreisende Erregungsfront in den Herzvorhöfen, führt es zu hämodynamisch unwirksamen Aktionen des Vorhofs (Herold 2010).

Die Inzidenz wird auf ca. 1 bis 1,5 Prozent innerhalb der gesamten erwachsenen Bevölkerung geschätzt (Savelieva und Camm 2001). Inzidenz und Prävalenz nehmen mit steigendem Alter zu (Hohnloser et al. 2009). In der Vielzahl der Fälle ist Vorhofflimmern Symptom einer zugrunde liegenden kardiovaskulären Erkrankung (Schuchert und Meinertz 2007).

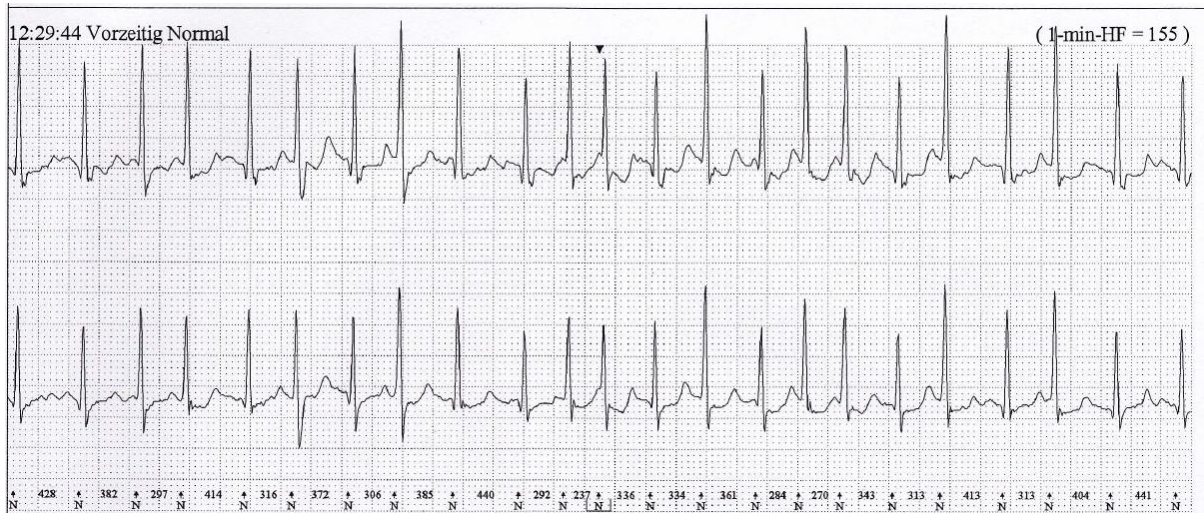
Vorhofflimmern ist mit Folgeerkrankungen und Komplikationen assoziiert, so dass die Mortalität im Vergleich innerhalb der Altersgruppen erhöht ist (Wolf et al. 1998). Thromboembolische Ereignisse -vor allem Schlaganfälle- stehen hierbei im Vordergrund, so dass eine adäquate Antikoagulation in den meisten Fällen den wichtigsten Therapiebestandteil darstellt (Hohnloser et al. 2009).

Im Elektrokardiogramm (EKG) zeigt sich Vorhofflimmern als „absolute Arrhythmie“, einem unregelmäßigen Grundrhythmus mit jeweils unterschiedlich langen RR-Intervallen (siehe Abb. 1 auf der Folgeseite). Dieser ist durch die Filterfunktion des AV-Knotens zu erklären, der nur inkonstant die tachykarden Vorhoferregungen an die Herzkammern überleitet.

In Abhängigkeit der Herzkammerfrequenz kann normofrequentes Vorhofflimmern von einer Bradyarrhythmia (Herzfrequenz < 60/ min) oder Tachyarrhythmia absoluta (Herzfrequenz 100 - 150/ min oder höher) abgegrenzt werden (Hohnloser et al. 2009, Herold 2010).

Im EKG fehlt dabei definitionsgemäß die P-Welle vor dem jeweiligen QRS-Komplex. Die Vorhofaktionen des Herzens werden durch oszillierende oder fibrillierende, in Größe und Form variierende Wellen ersetzt und liegen bei einer Frequenz zwischen 350 und 600/ min.

Durch die Flimmerwellen wirkt die isoelektrische Linie unregelmäßig und unscharf. Je nach Ausprägung dieser Flimmerwellen kann hierbei feines von grobem Vorhofflimmern unterschieden werden (Go et al. 2001, Nattel 2002, Höhler 2005, Hohnloser et al. 2009, Herold 2010).



**Abb. 1:** **Vorhofflimmern**  
Typisch sind die unregelmäßigen RR-Abstände mit nicht sicher abgrenzbaren P-Wellen.  
Quelle: im Rahmen der vorliegenden Studie abgeleitetes EKG

### 1.1.2 Klinische Einteilung und Klassifikation

Es existieren verschiedene Einteilungen nach zeitlichem Verlauf, Ätiologie oder Therapie. Verschiedene Arbeitsgruppen haben Klassifikationen entwickelt (z.B. Lévy et al. 1995), die jedoch in der Regel aufgrund ihrer Komplexität keinen Einzug in die klinische Praxis gefunden haben (Fuster et al. 2006, Carlsson et al. 2007). Eine einheitliche Klassifikation des Vorhofflimmerns kann nicht alle Aspekte der Rhythmusstörung berücksichtigen (Carlsson et al. 2007).

In den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC), zuletzt ergänzt bzw. aktualisiert 2012 (Camm et al. 2010 und 2012), wird deshalb zur vereinfachten Einteilung innerhalb der klinischen Medizin das Vorhofflimmern primär nach seinem zeitlichen Verlauf in die nachfolgenden Kategorien unterteilt (siehe auch Gallagher und Camm 1997, Lévy et al. 2003, Höhler 2005, Fuster et al. 2006). Diese bilden die Grundlage zur Therapieentscheidung, Kardioversion und Antikoagulation (Höhler 2005). Ferner sind bei dieser Einteilung nur Phasen von Vorhofflimmern eingeschlos-

sen, deren Dauer mindestens 30 Sekunden beträgt. Primäres wird von sekundärem Vorhofflimmern aufgrund reversibler Ursachen abgegrenzt (siehe Kapitel 1.1.4) und in dieser Klassifikation berücksichtigt (Fuster et al. 2006, Carlsson et al. 2007).

- **Erstereignis eines Vorhofflimmerns**

Dieses kann zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht einem paroxysmalen oder persistierenden Vorhofflimmern zugeordnet werden.

- **Paroxysmales Vorhofflimmern**

Hierunter versteht man ein spontan wieder in den Sinusrhythmus konvertierendes Ereignis von unter siebentägiger, in der Regel jedoch meist weniger als 24- bzw. 48-stündiger Dauer.

- **Persistierendes Vorhofflimmern**

Es ist definiert als anhaltendes, nicht selbst limitierendes Ereignis, von in der Regel mehr als siebentägiger Dauer. Ebenfalls ist unter diesem Begriff Vorhofflimmern eingeschlossen, welches elektrisch oder pharmakologisch kardiovertiert werden muss.

- **Lang-persistierendes Vorhofflimmern**

Vorhofflimmern mit einer Dauer von > 1 Jahr.

- **Permanentes Vorhofflimmern**

Dabei handelt es sich um ein anhaltendes Vorhofflimmern, welches auch nach elektrischen oder pharmakologischen Kardioversionsversuchen bestehen bleibt oder innerhalb von 24 Stunden nach Kardioversion erneut auftritt.

### 1.1.3 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist die am häufigsten diagnostizierte und zu therapierende Herzrhythmusstörung innerhalb der erwachsenen Bevölkerung der Industrienationen (Go et al. 2001, Hennersdorf et al. 2001, Hohnloser et al. 2009, Kompetenznetz Vorhofflimmern 2010).

Die durchschnittliche Prävalenz wird mit ca. 1 bis 5,5 Prozent angegeben (Savelieva und Camm 2001, Heeringa et al. 2006). Bei detaillierter Betrachtung der einzelnen Lebensdekaden findet sich ein deutlicher Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Alter (Wolf et al. 1991, Go et al. 2001, Heeringa et al. 2006, Schuchert und Meinertz 2007, Herold 2010, Schnabel et al. 2010b). Ursächlich dafür ist, dass Vorhofflimmern in der Großzahl der Fälle als Symptom einer kardialen Grunderkrankung auftritt oder mit dieser assoziiert ist, vor allem arterielle Hypertonie, Mitralvitien, koronare Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz, deren Inzidenzen mit steigendem Alter ebenfalls zunehmen (Lévy et al. 1999, Hennersdorf et al. 2001, Schuchert und Meinertz 2007, Hohnloser et al. 2009).

Während nach einer angloamerikanischen Studie nur ca. 0,1 Prozent der Erwachsenen unter 55 Jahren von Vorhofflimmern betroffen sind, steigt die Prävalenz in der Gruppe ab 60 Jahren auf ca. 4 Prozent. In der Bevölkerungsschicht derer, die 80 Jahre und älter sind, sind ca. 9 Prozent (Go et al. 2001) bis 18 Prozent von dieser Rhythmusstörung betroffen (Heeringa et al. 2006). Das mediane Alter der Patienten mit Vorhofflimmern beträgt 75 Jahre (Feinberg et al. 1995, Fuster et al. 2006). Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Go et al. 2001).

Während demnach in den USA schätzungsweise ca. 2,3 Millionen Einwohner an Vorhofflimmern erkrankt sind, rechnet das durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte „Kompetenznetz Vorhofflimmern“ mit mindestens 800.000 Betroffenen in Deutschland (Benjamin et al. 1994, Go et al 2001, Kompetenznetz Vorhofflimmern 2010). Verschiedene Studien gehen davon aus, dass sich die Zahl der Erkrankten im angloamerikanischen Raum bis zum Jahr 2050 mehr als verdoppeln wird (Benjamin et al. 1994, Go et al 2001). Untersuchungen aus dem europäischen Raum wie die Rotterdam-Studie 2006 kommen zu vergleichbaren Ergebnissen (Heeringa et al. 2006), wobei hierfür die demographische Entwicklung im Sinne der gestiegenen Lebenserwartung und der verbesserten Therapie und

Diagnostik vor allem kardiovaskulärer Erkrankungen zugrunde gelegt wird (Fuster et al. 2006, Miyasaka et al. 2006, Hohnloser et al. 2009).

Die Inzidenz des Vorhofflimmerns nimmt wie die Prävalenz mit zunehmendem Alter stetig zu. So zeigen die Daten der Rotterdam-Studie eine durchschnittliche Inzidenzrate innerhalb der erwachsenen Bevölkerung von knapp 10/1000 Personenjahre (PJ). In der Altersgruppe der 55- bis 59-jährigen liegt sie mit ca. 1/1000 PJ deutlich unter der Inzidenz der Altersgruppe der 80- bis 84-jährigen, bei der sie mit ca. 21/1000 PJ angegeben wird (Heeringa et al. 2006).

Epidemiologische Studien wie die Framingham Heart Study zeigen, dass das Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken, für einen heute 40-jährigen ca. 25 Prozent beträgt (Lloyd-Jones et al. 2004, Heeringa et al. 2006). Ebenso konnte anhand dieser Daten Vorhofflimmern als ein Prädiktor für eine erhöhte Mortalität ausgemacht werden (Benjamin et al. 1998). Aufgrund der Zunahme der Inzidenz stellt Vorhofflimmern durch die Behandlungs- und Folgekosten eine ökonomische Belastung im Gesundheitssystem dar (Wolf et al. 1998). So nahm beispielsweise die Hospitalisierung aufgrund von Vorhofflimmern in den Jahren 1985 bis 1999 um den Faktor 2 bis 3 zu (Wattigney et al. 2003, Stewart et al. 2004, Ringborg et al. 2008).

Die französische ALFA-Studie (Etude en Activité Libérale de la Fibrillation Auriculaire) zeigte an einem Kollektiv von 756 hausärztlich betreuten Patienten mit Vorhofflimmern eine relative Prävalenz des paroxysmalen Vorhofflimmerns von 22,1 Prozent (Lévy et al. 1999). Aboaf et al. konnten 1996 zeigen, dass mehr als 40 Prozent der von ihnen untersuchten Vorhofflimmer-Patienten eine paroxysmale Rhythmusstörung aufwiesen (Aboaf und Wolf 1996). Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern sind in der Regel jünger und herzgesünder (Lévy et al. 1999). Es sind mehr Frauen als Männer betroffen (Hart et al. 2000).

Paroxysmales Vorhofflimmern kann jedoch in eine persistierende Erkrankung übergehen (Kerr et al. 2005, Herold 2010). Das Risiko steigt mit zunehmendem echokardiographisch bestimmten atrialen Durchmesser (Parkash et al. 2004). In der ALFA-Studie konnte gezeigt werden, dass bei 31,3 Prozent der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern dieses wiederkehrend auftritt und in 8 Prozent d. F. in eine chronische Herzrhythmusstörung übergeht (Lévy et al. 1999). Neuere Daten aus der Framingham Heart Study zeigen, dass nur bei 10% der Patienten mit Vorhofflimmern innerhalb eines Zweijahreszeitraums keine erneute Episode auftritt (Lubitz et al. 2013).

### 1.1.4 Ätiologie

Vorhofflimmern ist in der Vielzahl der Fälle als Symptom einer zugrunde liegenden Erkrankung zu werten bzw. mit kardialen Risikofaktoren assoziiert (Benjamin et al. 1994, Lévy et al. 1999). Bei dieser sekundären Form des Vorhofflimmerns bestehen kardiale oder extrakardiale Begleiterkrankungen. Hierbei kann es zu einem Sistieren der Rhythmusstörung nach Behandlung der ursächlichen Erkrankung kommen (Fuster et al. 2006, Herold 2010).

Bei den kardialen Ursachen sind neben der Herzinsuffizienz vor allem Mitralklappenkrankheiten zu nennen, die die häufigste Ursache bei jungen Patienten darstellen, insbesondere die Mitralklappenstenose (Hohnloser et al. 2009, Herold 2010). Ferner besteht eine Beziehung zu koronarer Herzkrankheit und akutem Myokardinfarkt. Vorhofflimmern erhöht die Mortalität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt (Eldar et al. 1998, Pedersen et al. 1999, Lehto et al. 2005).

Aufgrund der hohen Inzidenz innerhalb der Bevölkerung ist jedoch arterieller Hypertonus als Risikofaktor am häufigsten anzutreffen (Benjamin et al. 1994, Lévy et al. 1999, Geller 2003). Eine hierbei entstehende linksventrikuläre Hypertrophie führt zu einer Größenzunahme des linken Vorhofs (Hennersdorf et al. 2003).

Zwischen Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz ist eine wechselseitige Beziehung beschrieben. Beide Erkrankungen nehmen mit steigendem Alter zu (Benjamin et al. 1994, Wang et al. 2003, Lehto et al. 2005). Mit zunehmendem Grad der Herzinsuffizienz, klassifiziert nach NYHA (New York Heart Association), tritt in bis über 50 Prozent d. F. (bei NYHA IV) Vorhofflimmern auf (Hohnloser et al. 2009, Herold 2010). Vorhofflimmern im Rahmen einer Herzinsuffizienz verschlechtert die Prognose (Ehrlich et al. 2002).

Extrakardiale Grunderkrankungen, die Vorhofflimmern generieren können und Risikofaktoren darstellen, sind Diabetes mellitus (Benjamin et al. 1994), Hyperthyreose, medikamentös-toxische Ursachen oder exzessiver Alkoholkonsum (s.g. *Holiday-Heart-Syndrom*) (Schuchert und Meinertz 2007, Herold 2010).

Bei dem letztgenannten spielt möglicherweise das autonome Nervensystem eine Rolle (Süfke et al. 2009), welches auch Einfluss auf das Auftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern zu nehmen scheint (Sopher et al. 1998, Herold 2010). So kann beim paroxysmalen Vorhofflimmern ein vagotoner von einem sympathikotonen Typ unterschieden werden (Herold 2010). Studien konnten eine Clusterbildung in den



Morgenstunden und am späten Abend nachweisen, ebenfalls jahreszeitliche Häufungen (Viskin et al. 1999).

Darüber hinaus gilt Vorhofflimmern als postoperative Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen, Lungenembolie oder Herztraumata. Ebenso kann es im Rahmen von Herzrhythmusstörungen wie dem Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW) oder bei angeborenen Herzfehlern, z.B. atrialen Septumdefekten (ASD) oder hypertropher Kardiomyopathie auftreten (Schuchert und Meinertz 2007, Herold 2010).

Beim primären, idiopathischen Vorhofflimmern (s.g. *lone atrial fibrillation*) als ein eigenständiges Krankheitsbild sind bei den Patienten keine kardialen Begleiterkrankungen bekannt bzw. echokardiografisch noch keine Veränderungen des linken Atriums diagnostiziert worden (Brand et al. 1985, Fuster et al. 2006, Hohnloser et al. 2009, Herold 2010). Im Patientenkollektiv der Framingham Heart Study konnte gezeigt werden, dass bei 11,4 Prozent (Herold 2010: 15 %) der Vorhofflimmer-Patienten diese Form vorliegt, bei Männern häufiger als bei Frauen (Brand et al. 1985). Die Langzeitprognose ist besser als bei der sekundären Form, jedoch kommt es mit fortschreitender Zeit zu einer zunehmenden Dilatation des linken Atriums. Dies führt jedoch zu einem erhöhten Thromboembolierisiko mit nachfolgend erhöhter Mortalität (Fuster et al. 2006).

### **1.1.5 Pathophysiologie**

Pathophysiologisches Korrelat des Vorhofflimmerns sind multiple atriale Reentry-Kreise oder fokale Ektopien, v.a. durch myokardiales Gewebe im Bereich der Pulmonalvenen. Die Pulmonalvenen stellen den wichtigsten Ursprungsort atrialer Extrasystolen dar. Sie sind über Muskelfasern mit dem Vorhofmyokard verbunden und haben ihm gegenüber eine kürzere Refraktärzeit (Haïssaguerre et al. 1998, Goette et al. 2007, Hohnloser et al. 2009). Langsam kreisende Erregungen können so wieder auf erregbares myokardiales Gewebe treffen. Diese ungeordnete elektrische Aktivierung des Vorhofes mit einer Frequenz zwischen 350 bis 600/ min führt zu unkoordinierten, hämodynamisch nicht relevanten mechanischen Kontraktionen des Vorhofs (Haïssaguerre et al. 1998, Fuster et al. 2006, Goette et al. 2007, Herold 2010).

Es gibt Anhalte dafür, dass der linke Vorhof für die Genese von Vorhofflimmern eine wichtige Rolle spielt (Todd et al. 2003). Ebenso scheint der intrazelluläre Kalzium-

stoffwechsel von zentraler Bedeutung zu sein (Tiermodell, Goette et al. 1996). Auch Natriumkanäle konnten in neueren Studien mit der Entstehung von Vorhofflimmern in Verbindung gebracht werden (Sossalla et al. 2010).

Die Filterfunktion des AV-Knotens leitet die aus dem Vorhof kommenden Erregungssignale nur inkonstant auf die Herzkammern über. Die unregelmäßigen Kammeraktionen führen zu unterschiedlich lang andauernden Diastolen. Durch wechselnde Schlagvolumina und die damit verbundenen Blutdruckschwankungen kommt es so zum charakteristischen Pulsdefizit.

Der Wegfall der atrialen Pumpfunktion kann vor allem bei Patienten mit genereller Einschränkung der myokardialen Auswurfleistung zu einer Reduktion des Herzzeitvolumens um 15 Prozent führen (Herold 2010).

Die hochfrequente atriale Stimulation führt zu einer zunehmenden Verkürzung der Refraktärzeit und damit zu einer gesteigerten Vulnerabilität des Vorhofs (s.g. „elektrisches Remodeling“). Daneben scheint eine zunehmende strukturelle Veränderung durch Fibrosierung des myokardialen Gewebes das Vorhofflimmern zu begünstigen (Goette et al. 2007). „Atrial fibrillation begets atrial fibrillation“ (Wijffels et al. 2010). Anfängliche asymptotische, kurze Phasen führen zu häufigeren und letztendlich anhaltenden Phasen. Durch das „kontraktile Remodelling“ (Hohnloser et al. 2009) bilden sich durch mangelnde Kontraktilität atriale Thromben. In Tiermodellen wiesen die Veränderungen des elektrischen Remodelings keinen Summationseffekt auf und waren bei ausreichend langer Regenerationszeit vollständig reversibel (Wijffels et al. 1995).

Hinsichtlich der detaillierten Darstellungen der pathophysiologischen Mechanismen des Vorhofflimmerns wird in dieser Dissertation auf andere Arbeiten verwiesen (z.B. Allesie 2001, Goette et al. 2007).

### **1.1.6 Klinische Symptomatik**

Typische Symptome des Vorhofflimmerns sind meist Palpitationen, Schwäche, Dyspnoe und durch fehlenden Herzfrequenzanstieg unter Belastung verursachter Schwindel oder Synkopen. Ferner wird von den Patienten über ein plötzlich auftretendes Angstgefühl oder Angina pectoris berichtet (Lévy et al. 1999, Carlsson et al. 2007, Herold 2010). Polyurie als Folge vermehrter Freisetzung natriuretischer

Peptide aus den Herzmuskelzellen kann auftreten. Die klinische Symptomatik ist abhängig von der übergeleiteten Kammerfrequenz (Renz-Polster et al. 2004).

Dagegen gibt es gehäuft asymptomatische Verläufe, vor allem bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und bei Rezidiven (Herold 2010). Hierbei konnte in unterschiedlichen Studien gezeigt werden, dass bei bis zu über 90 Prozent dieser Patienten Vorhofflimmerepisoden unbemerkt ablaufen (Page et al. 1994, Savelieva et al. 2000, Jensen et al. 2003, Fetsch et al. 2004, Israel et al. 2004, Patten 2005). Deshalb haben Patienten mit asymptomatischen Vorhofflimmern aufgrund fehlender Therapie bzw. Thromboembolieprophylaxe ein größeres Risiko zur Entwicklung eines Schlaganfalles oder einer Tachymyopathie (vergl. Kap. 1.1.7) (Patten 2005, Savelieva und Camm 2008a,b).

### **1.1.7 Folgen des Vorhofflimmerns und Komplikationen**

Das Mortalitätsrisiko bei Vorhofflimmern ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung um 1,5 bis 1,9-fach erhöht (Benjamin et al. 1998, Höhler 2005, Miyasaka et al. 2007, Hohnloser et al. 2009). In einer longitudinalen Kohortenstudie konnten Miyasaka et al. zeigen, dass vor allem innerhalb der ersten vier Monate nach Auftreten der Rhythmusstörung das Mortalitätsrisiko deutlich ist. Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Mortalität in der Langzeitbetrachtung zwischen Vorhofflimmerpatienten mit vorbestehenden kardialen Erkrankungen und Patienten ohne diese (Miyasaka et al. 2007).

Die häufigste Komplikation im Rahmen des Vorhofflimmerns sind neben akuter Linksherzinsuffizienz bei Tachy- oder Bradyarrhythmie durch kritisches Absinken des Herzzeitvolumens (sogenannte „Tachykardiomyopathie“) vor allem thromboembolische Ereignisse (Wolf et al. 1983 und 1991, Höhler 2005, Schuchert und Meinertz 2007, Hohnloser 2009, Herold 2010).

Thrombotisches Material bildet sich vor allem im linken Vorhofohr bei länger andauerndem Vorhofflimmern (> 48 Stunden) (Renz-Polster et al. 2004). In Echokardiographiestudien konnten bei 14 bis 15 Prozent der Patienten mit Vorhofflimmern Thromben –meist im linken Herzohr- nachgewiesen werden (Stellbrink 2007, Hohnloser et al. 2009).

Systemische arterielle Embolien finden vornehmlich im großen Kreislauf als Hirnembolien statt, wobei das Embolierisiko von verschiedenen Faktoren wie z.B. bestehender Mitralklappeninsuffizienz abhängt und mit Dauer des Vorhofflimmerns zunimmt (Miyasaka et al. 2000). Bei den peripheren Embolien überwiegen arterielle Verschlüsse der unteren Extremität (61 %) vor Mesenterialarterien (29 %), Beckenarterien, Aorta und Nierenarterien (Hohnloser et al. 2009).

Vorhofflimmern konnte aus den Daten der Framingham-Studie als bedeutender Risikofaktor für Schlaganfälle identifiziert werden (Wolf et al. 1983 und 1991) und stellt in ca. 20 Prozent der Fälle die Ursache dar (Herold 2010, Haeusler et al. 2011). Bezogen auf Patienten mit ähnlichen Risikofaktoren für die Entwicklung von embolisch bedingten Schlaganfällen, ist das Vorkommen von und das Risiko für Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern erhöht, unabhängig ob eine intermittierende oder paroxysmale Rhythmusstörung vorliegt (Hart et al. 2000, Lehto et al. 2005, Hohnloser et al. 2007), so dass oftmals die Diagnose Vorhofflimmern erst nach stattgefundenem Schlaganfall gestellt wird (Haeusler et al. 2011).

Ebenfalls konnten anhand verschiedener Parameter unterschiedliche Kategorien definiert werden, in denen mit zunehmenden Risikofaktoren die Gefahr ischämischer Insulte steigt. Als unabhängige Prädiktoren für Schlaganfälle bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern wurden Alter (relatives Risiko (RR) = 2 pro Dekade), arterielle Hypertonie (RR = 3,4) und Schlaganfall in der Anamnese (RR = 4,1) identifiziert. Die Schlaganfallrate von Patienten mit diesen Risikofaktoren beträgt 7,8 Prozent pro Jahr. Die derjenigen mit wenigen Risikofaktoren (z.B. jüngere Patienten) liegt deutlich darunter, bis 0,9 Prozent/Jahr (Wolf et al. 1983, 1987 und 1991, Hart et al. 1999b und 2000).

Durch Vorhofflimmern bedingte Schlaganfälle sind ausgeprägter und führen zu längeren Krankenhausaufenthalten und ausgedehnteren neurologischen sowie funktionellen Defiziten (Jørgensen et al. 1996).

### **1.1.8 Therapiestrategien in der Behandlung des Vorhofflimmerns**

Dieser Abschnitt soll nur einen kurzen Überblick über die bei der Therapie des Vorhofflimmerns etablierten therapeutischen Strategien geben. Für detaillierte Informationen wird an dieser Stelle auf ausführlichere Darstellungen in der Fachliteratur verwiesen, z.B. die aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften.

### 1.1.8.1 Antikoagulation

Eine Metaanalyse verschiedener Studien konnte zeigen, dass eine systemische Antikoagulation bei Vorhofflimmern das Schlaganfallrisiko um 65 Prozent senken kann (Hart et al. 1999a). Sie stellt deshalb einen bedeutenden Faktor im Therapie-regime dar.

Die Schlaganfalls-Risikoabschätzung erfolgt mittels geeigneter Scores. Aktuell konnte gezeigt werden, dass dabei der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score gegenüber dem CHADS<sub>2</sub>-Score besser abschneidet (Olesen et al. 2011). Hierbei werden Risikofaktoren für die Entwicklung von Schlaganfällen im Rahmen von Vorhofflimmern berücksichtigt, Punktescores dienen als Entscheidungshilfe zur antithrombotischen Therapie (Gage et al. 2001, Fuster et al. 2006, Lip et al. 2010). Jeweils ein Punkt wird vergeben bei Vorliegen von **Congestive heart failure** (Herzinsuffizienz), **Hypertonie** (> 160 mmHg), **Diabetes mellitus**, weibliches Geschlecht (**Sex**) und **Vaskuläre Krankheit** sowie zwei Punkte bei einem **Alter** ≥ 75 Jahre und einem **Stroke** bzw. TIA in der Anamnese. Mit steigender Punktzahl erhöht sich das jährliche Hirnembolierisiko auf bis zu 18 Prozent (Herold 2010).

Patienten mit erhöhtem Schlaganfallrisiko im Rahmen des Vorhofflimmerns sollten antikoaguliert werden (Hart et al. 1999a, Fuster et al. 2006). Hierbei ist unbedeutend, ob es sich um eine paroxysmale oder eine anhaltende Rhythmusstörung handelt. Allein die Risikofaktoren über die Entwicklung eines Schlaganfalles entscheiden über den Therapiebeginn (Hart et al. 1999a und 2000, Hohnloser et al. 2007 und 2009).

Der therapeutische Nutzen ist während der antikoagulativen Therapie am größten im Bereich von INR (International Normalized Ratio) 2 und 3 (Höhler 2005, Fuster et al. 2006, Grönefeld und Hohnloser 2007, Stellbrink 2007, Hohnloser et al. 2009, Herold 2010). In diesem therapeutischen Bereich nehmen Morbidität und Mortalität ab (Campbell RWF 2000). Abhängig von z.B. der Genese des Vorhofflimmerns, gibt es unterschiedliche Empfehlungen bezüglich des INR. Zur antikoagulatorischen Therapie bei Vorhofflimmern fließen unterschiedlich gewichtete Risikofaktoren (leichte, moderate und Hochrisiko-Faktoren) mit ein, die über eine Thromboembolieprophylaxe mittels Acetylsalicylsäure (ASS) (im Low-risk-Bereich) oder Phenprocoumon (ab 2 Punkte im CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score) entscheiden (Höhler 2005, Fuster et al. 2006, Herold 2010, Lip 2010, Olesen 2012). Die aktuellen ESC-Leitlinien zu Vorhofflimmern berücksichtigen auch neue orale Antikoagulanzen (Dabigatran,

Rivaroxaban, Apixaban) als Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten, da diese eine bessere Wirksamkeit und Sicherheit aufweisen (Camm et al. 2012).

Vorhofflimmern, welches über 48 Stunden oder über eine unbekannte Zeitdauer besteht, soll aufgrund des hohen Risikos von thrombotischem Material im Herzohr antikoaguliert werden. Dieses soll ggf. vier Wochen vor einem Rhythmisierungsversuch sowie vier Wochen nach erfolgter Kardioversion in den Sinusrhythmus erfolgen. Darüber hinaus erfolgt der Thrombenausschluss mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) (Fuster et al. 2006, Herold 2010).

Eine antikoagulatorische Therapie soll auch nach erfolgreicher Kardioversion erfolgen, da atriale Kontraktionsstörungen im Anschluss an die Rhythmisierung auftreten. Auch bei Vorhofflimmern von weniger als 48 Stunden wird diese empfohlen (Stellbrink 2007), da häufige und/ oder asymptomatische Rezidive auftreten können (Jensen et al. 2003, Fetsch et al. 2004, Israel et al. 2004).

### **1.1.8.2 Rhythmuskontrolle und Rezidivprophylaxe**

Neben der Therapie einer evtl. dem Vorhofflimmern zu Grunde liegenden Erkrankung stellt die Rhythmustherapie, also ein Überführen in den Sinusrhythmus oder auch Kardioversion, einen weiteren wichtigen Bereich im Behandlungsregime dar (Campbell RWF 2000, Herold 2010). Hierbei steht die Erhöhung des Schlagvolumens sowie die Thromboembolieprophylaxe im Vordergrund.

Sofern sich der Sinusrhythmus nicht spontan einstellt wie beim paroxysmalen VHF, stehen elektrische oder medikamentöse Kardioversion zur Verfügung, wobei die elektrische die erfolgreichste Methode darstellt (Campbell RWF 2000). Die Erfolgsaussichten eines Rhythmisierungsversuches reduzieren sich jedoch mit zunehmender Dauer des Vorhofflimmerns, einer zunehmenden Vergrößerung des linksatrialen Durchmessers (> 4,5 cm) sowie bei reduzierter Pumpleistung des Herzens (Herold 2010).

Die externe EKG-getriggerte Elektrokardioversion („R-Zacken-getriggert“) in Allgemeinanästhesie wird seit mehr als 40 Jahren zur Behandlung des VHF eingesetzt. Mit den mittlerweile biphasischen Geräten ist eine erhöhte Erfolgsrate gegenüber den monophasischen Geräten zu verzeichnen (Hohnloser et al. 2009). Darüber hinaus etabliert sich das Verfahren der internen Defibrillation, bei dem eine geringere Energie benötigt wird. Sie kann eine Alternative nach frustranen externen Kardio-

versionsversuchen sein. Ebenso scheint sie effektiver zu sein als die externe Kardioversion (Lévy et al. 1992, Lévy 2005, Grönefeld und Hohnloser 2007, Hohnloser et al. 2009). Die medikamentöse Kardioversion kann z.B. mit einem Antiarrhythmikum der Klasse I (z.B. Flecainid, Propafenon) v.a. bei kurzandauerndem Vorhofflimmern versucht werden, aufgrund proarrhythmischer Nebenwirkungen jedoch nur bei herzgesunden Patienten (Höhler 2005, Herold 2010). Bei Patienten mit kardialer Grunderkrankung oder eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfleistung stellen Klasse-III-Antiarrhythmika (Amiodaron) das wirksamste Medikament dar, ebenso bei länger bestehender Rhythmusstörung (Campbell RWF 2000, Renz-Polster et al. 2004, Hohnloser et al. 2009, Herold 2010). Im Anschluss an die Kardioversion kommt es bei einer Vielzahl der Patienten zu oftmals asymptomatischen Rezidiven, vor allem innerhalb des ersten Monats (Van Gelder et al. 1991, Tieleman et al. 1998, Jensen et al. 2003, Israel et al. 2004). Nach einem Jahr beträgt die Rezidivrate bis zu 75 Prozent (Herold 2010), so dass eine Prophylaxe mit einem Antiarrhythmikum erfolgen sollte.

Alternative oder operative Methoden in der Terminierung von Vorhofflimmern oder zur Rezidivprophylaxe stellen z.B. katheterablativ Techniken dar (Fuster et al. 2006, Ernst et al. 2007, Hohnloser et al. 2009). Ebenso können herzchirurgische Eingriffe wie die MAZE-Operation Anwendung finden oder die Implantation eines Herzschrittmachers bei symptomatischen bradyarrhythmischen Patienten sinnvoll sein (Grönefeld und Hohnloser 2007, Hohnloser et al. 2009, Herold 2010).

### **1.1.8.3 Frequenzkontrolle**

Die fehlende atriale Kontraktion und die unregelmäßige Kammeraktivität kann zum Vollbild des kardiogenen Schocks führen. Ebenfalls kann sich aus einem langandauernden Vorhofflimmern eine s.g. Tachymyopathie (s.o.) entwickeln, so dass eine Kontrolle der Herzfrequenz notwendig wird, wenn die Kardioversion keinen Erfolg gebracht hat (Hohnloser et al. 2009). Vor allem bei oder zur Prävention einer Tachyarrhythmia absoluta erfolgt die Therapie unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen. Sowohl Digitalis-Präparate als auch Antiarrhythmika wie Verapamil oder Betarezeptorenblocker finden hierbei Verwendung. Ebenso besteht die Indikation zur Schrittmachertherapie bei symptomatischer Bradyarrhythmie (Grönefeld und Hohnloser 2007, Herold 2010).

## 1.2 Vorhofflattern

Unter Vorhofflattern versteht man eine Makroreentry-Tachykardie mit einer Frequenz  $\geq 240$ /min (Cosio 2002, Dhar et al. 2009), bei der meist nur einer der beiden Vorhöfe, vor allem der rechte, einbezogen ist (Zrenner 2007, Herold 2010). Elektrokardiografisch zeigen sich beim typischen Vorhofflattern die Flatterwellen als sägezahnartiges Muster der Grundline in den EKG-Ableitungen II, III und aVF (Cosio 2002, Herold 2010).

Pathophysiologische Grundlage des Vorhofflatterns ist ein Makroreentrykreis im rechten Vorhof, bei dem der rechtsatriale Isthmus zwischen Trikuspidalklappe und Vena cava inferior eine zentrale Rolle spielt (Zrenner 2007, Herold 2010). Je nach Verlauf dieser kreisenden Erregung zwischen den beteiligten anatomischen Strukturen, können v.a. zwei Vorhofflatter-Typen unterschieden werden: das typische Vorhofflattern (*common type*, isthmusabhängig) und das atypische, bei dem die Reentry-Kreise an einer anderen Stelle im Vorhof verlaufen (Zrenner 2007, Patel und Markowitz 2008, Dhar et al. 2009, Herold 2010).

Im Vergleich zum Vorhofflimmern ist die Inzidenz von Vorhofflattern geringer. Die Arbeitsgruppe von Juan Granada konnte im Jahr 2000 eine Inzidenz von 88/100000 PJ ermitteln und schätzt für die USA ca. 200.000 Neuerkrankungen jährlich. Zudem trat bei 58 % der Patienten mindestens eine Phase von Vorhofflimmern auf.

Wie beim Vorhofflimmern zeigt sich auch beim Vorhofflattern eine zunehmende Inzidenz mit höherem Alter, wobei Männer um den Faktor 2,5 häufiger betroffen sind als Frauen (Granada et al. 2000, Zrenner 2007).

Die Risikofaktoren für Vorhofflattern sind ähnlich denen, die für Vorhofflimmern prädisponieren. Vor allem Herzinsuffizienz und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks einhergeht, sind mit Vorhofflattern assoziiert (Granada et al. 2000, Zrenner 2007, Dhar et al. 2009).

Die klinischen Symptome unterscheiden sich nicht von den oben beschriebenen Symptomen des Vorhofflimmerns (s. Kap. 1.1.6, Zrenner 2007, Dhar et al. 2009).

Neben der potentiellen Gefahr der Entwicklung linksatrialer Thromben, mit den für Vorhofflimmern geltenden Folgen (s. Kap. 1.1.7, Halligan et al. 2004, Zrenner 2007, Dhar et al. 2009, Herold 2010), stellt eine Kammertachykardie, die bei einer 1:1-Überleitung der Vorhoferregung auf die Herzkammern auftritt, eine besondere



Komplikation dar (Herold 2010). Dementsprechend ist auch die Mortalität bei Vorhofflattern erhöht (Vidaillet et al. 2002).

Die Therapiestrategien zur Behandlung von Vorhofflattern sind vergleichbar mit denen für Vorhofflimmern: Kammerfrequenzkontrolle, elektrische in- und externe bzw. pharmakologische Kardioversion sowie Antikoagulation, wobei vor allem die Radiofrequenzablation eine entscheidende Rolle einnimmt (Dhar et al. 2009, Herold 2010).

### **1.3 Das natriuretische Peptidsystem**

#### **1.3.1 Definition und Übersicht**

Natriuretische Peptide sind kleine, in ihrer Struktur und Funktion sich ähnelnde Hormone, die an der Regulation des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes und damit des Blutdrucks beteiligt sind (Elin und Winter 2004).

Vor allem das B-Typ- natriuretische Peptid (BNP), welches u.a. in den Myozyten des Ventrikels synthetisiert wird und das biologisch inaktive Spaltprodukt ihres gemeinsamen Vorläufermoleküls, das NT-proBNP, haben mittlerweile klinische Relevanz innerhalb der Medizin, insbesondere im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen (Elin und Winter 2004). So wird die laborchemische Bestimmung beider Peptide in den Leitlinien zur Herzinsuffizienz empfohlen (Hasenfuß et al. 2013).

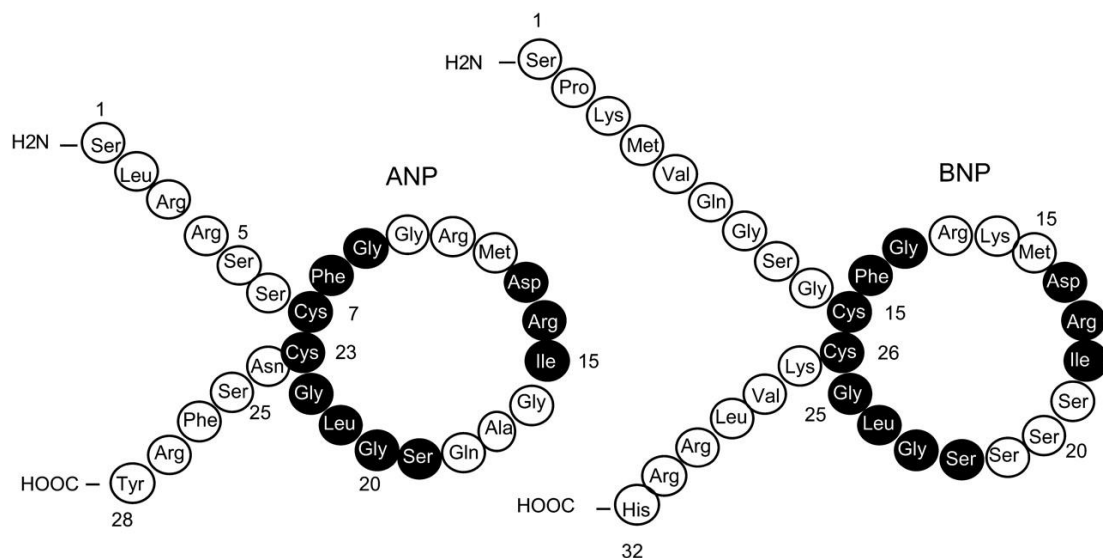
Darüber hinaus können sowohl bei anderen kardialen Erkrankungen, wie z.B. Vorhofflimmern, als auch bei extrakardialen Ursachen erhöhte natriuretische Peptidspiegel nachgewiesen werden.

#### **1.3.2 Entdeckung und allgemeiner Aufbau**

Anfang der 1980er-Jahre konnte die Arbeitsgruppe um de Bold die diuretische Wirkung von aus Rattenmyokard gewonnenem Extrakt nachweisen (de Bold et al. 1981). Die Aminosäuresequenz der 28 Aminosäuren dieses Atrialen Natriuretischen Peptides (ANP), welches unter anderem in den Vorhofmyozyten sezerniert wird, wurde 1983 entschlüsselt (Flynn et al. 1983). 1988 konnte durch Sudoh et al. in Gehirnen von Schweinen ein weiteres natriuretisches Peptid nachgewiesen werden, welches hieraufhin den Namen „Brain Natriuretic Peptide“ (BNP) erhielt (Sudoh et al.

1988). Aufgrund des Nachweises kardial erhöhter Konzentrationen dieses Oligopeptids hat sich jedoch der Name „B-Typ- natriuretisches Peptid“ durchgesetzt. Die Forschungsgruppe um Sudoh war es auch, die 1990 ein weiteres Peptid im ZNS nachweisen konnte: das C-Typ- natriuretische Peptid (CNP) mit 22 Aminosäuren (Sudoh et al. 1990). Die genannten Peptide sind in ihrer biochemischen Struktur ähnlich (s. 1.3.3), ebenso wie das in der Folge entdeckte Urodilatin und das D-Typ-natriuretische Peptid (DNP), die somit alle in die Familie der natriuretischen Peptide gerechnet werden (Das und Solinger 2009).

Die natriuretischen Peptide haben trotz unterschiedlicher Genloci einen Ring aus 17 Aminosäuren gemeinsam, mit einer für das jeweilige Oligopeptid charakteristischen C- bzw. N-terminalen Aminosäurekette (Mair 2008) (s. Abb. 2).

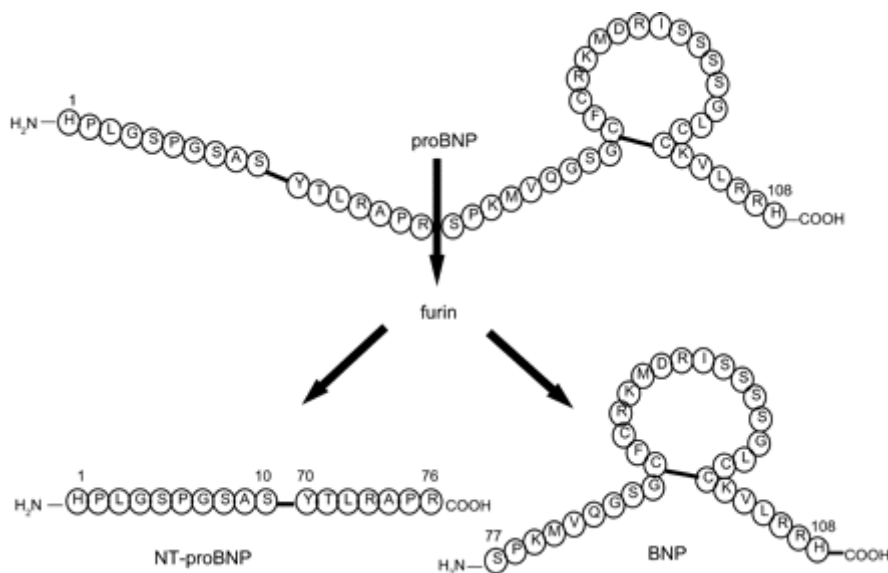


**Abb. 2:** Strukturähnlichkeit der natriuretischen Peptide am Beispiel von ANP und BNP  
Quelle: Hall 2004

In den folgenden Abschnitten soll jedoch primär nur auf die beiden Spaltprodukte des Vorläufermoleküls ProBNP eingegangen werden: zum einen das biologisch aktive BNP, zum anderen das aminoterminalen Spaltprodukt, das biologisch inaktive NT-proBNP, da diese beiden Peptidhormone im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht wurden.

### 1.3.3 BNP und NT-proBNP

Das 32 Aminosäuren (AS) lange BNP steht am Ende einer proteolytischen Kaskade aus dem PreproBNP (134 AS), welches auf dem Chromosom 1 codiert ist (Hall 2004). Zunächst entsteht durch enzymatische Spaltung aus dem PreproBNP das ProBNP (108 AS) nebst Signalpeptid (26 AS). Erst bei Sekretion aus dem Myozyten bzw. danach erfolgt die Proteolyse des ProBNP durch die Protease Furin in seine beiden Spaltprodukte: Zum einen das biologisch inaktive aminotermine Oligopeptid NT-proBNP (1-76) und das aktive BNP (77-108 AS) (Sawada et al. 1997, Mair 2008, Troughton und Richards 2009). Die folgende Abb. 3 soll schematisch die Synthese von BNP und NT-proBNP verdeutlichen.



**Abb. 3:** Proteolytische Spaltung von proBNP in NT-proBNP und BNP  
 Quelle: Hall 2004

ProBNP wird kontinuierlich v.a. in den Myokardzellen des linken Ventrikels sowie in kardialen Fibroblasten synthetisiert und im Gegensatz zu ANP -wenn überhaupt- nur in geringen Mengen intrazellulär gespeichert. Den stärksten Impuls zur Produktion bzw. Sekretion von proBNP stellt eine Erhöhung der kardialen Wandspannung und der damit verbundene Dehnungsreiz dar, z.B. im Rahmen einer Herzinsuffizienz oder eines Myokardinfarktes (Magga et al. 1994, Sumida et al. 1995, Bettencourt et al. 2000, Cowie und Mendez 2002, Tsuruda et al. 2002, Hall 2004 und 2005, Suttner und Boldt 2004). Darüber hinaus wird BNP im Gehirn exprimiert und kann im

Rahmen neurologischer Erkrankungen, z.B. Subarachnoidalblutungen, mit einem erhöhten Spiegel nachgewiesen werden (Sviri et al. 2000 und 2003). Auch bei kardioembolisch bedingten Schlaganfällen finden sich signifikant erhöhte BNP-Spiegel (Naya et al. 2008). BNP konnte in diesem Fall als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität ausgemacht werden (Di Angelantonio et al. 2007). Ebenso scheint BNP geeignet zu sein, Patienten mit einem erhöhten Thromboembolie-Risiko zu detektieren (Watanabe et al. 2007).

### **1.3.3.1 Rezeptoren und biologische Wirkung**

Durch Bindung an membrangebundene Guanylatzyklase-Rezeptoren induzieren die natriuretischen Peptide ihre biologischen Effekte. Es sind drei natriuretische Peptid-Rezeptoren (NPR) beschrieben: NPR-A, NPR-B und NPR-C. BNP hat wie ANP eine hohe Affinität zum Typ-A-Rezeptor (NPR-A), der sich unter anderem im Endothel der großen Blutgefäße und in der Niere findet. CNP bindet an Typ-B-Rezeptoren (NPR-B). Nach Bindung an den an der Außenseite der Zelle gelegenen Rezeptor kommt es zu einer Induktion der Guanylatzyklase und damit zur Umwandlung von Guanosin-triphosphat zu zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP). Als second messenger aktiviert cGMP z.B. Phosphodiesterasen, die für die biologische Wirkung verantwortlich sind (Mair et al. 2001, Kuhn 2004, Suttner und Boldt 2004). Die Arbeitsgruppe um Hunt et al. konnte zeigen, dass ANP einen größeren Einfluß auf den cGMP-Spiegel hat als BNP (Hunt et al. 1996).

Hauptwirkungen des BNP sind neben der namensgebenden natriuretischen Wirkung auch die damit verbundene Steigerung der Diurese und die Vasodilatation. Letztere wird unter anderem durch die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) sowie vasopressorischer Substanzen hervorgerufen. Die gesteigerte Diurese und Natriurese ist primär durch die Wirkung auf die Nierenarteriolen bedingt (Sviri et al. 2000, Suttner und Boldt 2004).

Daneben haben ANP und BNP wichtige para- und autokrine Wirkungen am Herzen, so z. B. die Regulation des Myozytenwachstums und die Hemmung der Fibroblastenproliferation. Ebenso haben sie eine zellprotektive antiischämische Funktion und Einfluss auf das Endothel der Koronararterien sowie auf die glatte Muskulatur der Gefäße (D'Souza et al. 2004).

### **1.3.3.2 Plasmaspiegel und Elimination**

Der natriuretische Peptidrezeptor Typ-C-Rezeptor (NPR-C), der sich v.a. in den Gefäßen und in der Niere befindet, dient der Elimination der natriuretischen Peptide, indem, nach Bindung an den Rezeptor und folgender Endozytose des Ligand-Rezeptor-Komplexes, der intrazelluläre enzymatische Abbau erfolgt. Darüber hinaus wird BNP über enzymatische Proteolyse abgebaut (neutrale Endopeptidase, NEP 24.11) (Mair et al. 2001, Hall 2005). Dadurch hat BNP eine Plasmahalbwertszeit von rund 20 Minuten (Elin und Winter 2004).

NT-proBNP hingegen wird renal eliminiert, was die längere Halbwertszeit im Plasma von ca. 90 Minuten zur Folge hat (Elin und Winter 2004), wobei die genaue biologische Halbwertszeit anderen Quellen nach noch unklar ist (Mair 2008). Aber auch der BNP-Spiegel wird durch die renale Funktion beeinflusst. Dies könnte die erhöhten Plasmaspiegel beider natriuretischen Peptide bei eingeschränkter renaler Clearancefunktion erklären (McCullough und Sandberg 2003, Srisawasdi et al. 2010).

Neben der Nierenfunktion haben auch Alter, Geschlecht und Körpergewicht, Volumenzunahme des linken Herzvorhofs und Vorhofflimmern in der Anamnese Einfluss auf den natriuretischen Peptidspiegel (Elin und Winter 2004, Li und Wang 2006). Bei herzinsuffizienten Patienten können hohe Spiegel von BNP nachgewiesen werden (Cowie und Mendez 2002) ebenso im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes (Bettencourt et al. 2000). Allerdings scheinen auch andere Erkrankungen mit erhöhten natriuretischen Peptid-Spiegeln im Blut einherzugehen, so z.B. Anämie (Willis et al. 2005), Subarachnoidalblutungen (Sviri et al. 2000, 2003), Rechtsherzbelastung bei Asthma bronchiale und COPD oder Lungenembolie (Elin und Winter 2004).

### **1.3.4 Klinische Relevanz von NT-proBNP und BNP**

Natriuretische Peptide haben im Rahmen der Diagnostik und des Therapie-Monitorings kardiovaskulärer Erkrankungen in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Dementsprechende Empfehlungen sind in die Leitlinien der jeweiligen Fachgesellschaften eingeflossen. Beginnend ab dem Jahr 2000 kamen laborchemische Messverfahren zur Bestimmung des Plasmaspiegels von BNP und NT-proBNP auf den Markt (Elin und Winter 2004, Hasenfuß et al. 2013, Geiger et al. 2007). In Kap. 3.4.2 ist das Funktionsprinzip dieser Messtechniken erläutert. Für

einen zusammenfassenden Überblick über die aktuellen Einsatzmöglichkeiten von NT-proBNP verweise ich auf die Arbeit von Fabian Knebel (Knebel 2010).

Eine der ersten klinischen Anwendungen der BNP und NT-proBNP-Messungen bezog sich auf die Differenzierung der akuten Dyspnoe. Hierbei konnte bei hohen Peptid-Konzentrationen eine kardiale Ursache, wie z.B. eine Herzinsuffizienz, von einer nicht-kardialen Ursache abgegrenzt werden (Elin und Winter 2004, Knebel 2010). Aktuell werden die „Cut-off“-Werte bei akuter Herzinsuffizienz mit 300 pg/ml für NT-proBNP und 100 pg/ml für BNP angegeben. Bei nichtakutem Beginn liegen die Grenzwerte für NT-proBNP bei 125 pg/ml und für BNP bei 35 pg/ml (Hasenfuß et al. 2013). Der negative prädiktive Wert für das Nicht-Vorliegen einer Herzinsuffizienz wird bei Patienten mit Dyspnoe und einem NT-proBNP-Spiegel von <300 pg/ml mit 98 % angegeben (Knebel 2010).

Mittlerweile gehört die laborchemische Bestimmung der natriuretischen Peptide zur Routine-Diagnostik im Rahmen der Herzinsuffizienz. BNP und NT-proBNP sind hierbei gute Parameter zur Diagnosesicherung und Prognoseabschätzung, sollten jedoch aufgrund der oben genannten Einflussgrößen immer in Zusammenhang mit Anamnese, Klinik und Echobefund betrachtet werden. Der BNP-Spiegel steigt mit zunehmendem Grad der Herzinsuffizienz (Herold 2010). Ein weiterer klinischer Einsatzbereich ist das Abschätzen von Risiko und Prognose eines akuten Koronarsyndroms (ACS) (Elin und Winter 2004).

Inwieweit sich natriuretische Peptide zur Routinediagnostik weiterer Erkrankungen, auch außerhalb der kardiogenen, eignen, ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

### **1.3.5 Natriuretische Peptide und Vorhofflimmern**

Mit zunehmender klinischer Bedeutung der natriuretischen Peptide bei kardiovaskulären Erkrankungen (s. o.), rückten diese auch im Rahmen von Vorhofflimmern in den Mittelpunkt wissenschaftlichen Interesses.

Bei supraventrikulären Tachyarrhythmien, die, wie eingangs erwähnt, häufig durch Vorhofflimmern bedingt sind, konnten erhöhte ANP-Spiegel im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus nachgewiesen werden (Nilsson et al. 1987). Ebenso ist Vorhofflimmern mit erhöhten BNP-Plasmaspiegeln (Silvet et al. 2003, Knudsen et al. 2005, Wozakowska-Kapłon et al. 2008, Okada et al. 2010) und NT-proBNP-Konzentrationen assoziiert (Letsas 2009). Auch bei Patienten mit idiopathischen

Vorhofflimmern (*lone atrial fibrillation*, s. Kap. 1.1.4) sind erhöhte BNP-Konzentrationen nachweisbar (Li und Wang 2006).

Die Daten einer 2009 veröffentlichten Studie aus dem Kollektiv älterer Patienten ( $\geq 65$  J.) der *Cardiovascular Health Study* zeigen, dass NT-proBNP ein Prädiktor für die Entwicklung von Vorhofflimmern ist (Patton et al. 2009). Ähnliches gilt für BNP, welches in neueren Untersuchungen aus den Daten der Framingham-Studie hervorgeht (Schnabel et al. 2010a).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass es nach Kardioversion in den Sinusrhythmus zu einem signifikanten Absinken des Spiegels natriuretischer Peptide kommt.

Die Arbeitsgruppe um Wozakowska-Kapton fand heraus, dass es 24 Stunden nach erfolgreicher Kardioversion bei Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern zu einer signifikanten Reduktion des BNP-Plasmaspiegels kommt (Wozakowska-Kapton 2004). Gleiches konnte auch für NT-proBNP gezeigt werden (Shin et al. 2005). Ähnliche Ergebnisse sind auch nach Herzkathetertechniken zur Rhythmisierung von Vorhofflimmern dokumentiert worden. Die Höhe des präinterventionell gemessenen Spiegels scheint dabei ein geeigneter Marker für den Erfolg der Therapie zu sein (Wazni et al. 2004, Kurosaki et al. 2007, Yamada et al. 2007), wie auch neuere Quellen zeigen (Nilson et al. 2009, Yalta et al. 2010, Ruggiero et al. 2011). Eine mögliche Erklärung scheint dabei zu sein, dass erhöhte natriuretische Peptidspiegel bereits auf eine zugrundeliegende strukturelle Herzerkrankung oder Umbauprozesse am Herzen hinweisen, die mit zunehmender Dauer der Rhythmusstörung auftreten und mit einer Dilatation des rechten Vorhofs einhergehen. Beides sind bekannte Faktoren, die einen Erfolg des Rhythmisierungsversuches negativ beeinflussen (s. Kap. 1.1).

Insgesamt scheint die Studienlage allerdings sehr begrenzt zu sein und gerade der Einsatz natriuretischer Peptide im Rahmen der Vorhofflimmerdiagnostik ist bisher noch nicht hinreichend untersucht worden, speziell unter dem Aspekt der paroxysmalen Form dieser Rhythmusstörung.

## **1.4 Fragestellung**

### **1.4.1 Vorstudie zur Kinetik natriuretischer Peptide nach Kardioversion**

In der an einem kleinen Kollektiv vorab der eigentlichen Arbeit untersuchten Studie, soll untersucht werden wie sich der Plasmaspiegel natriuretischer Peptide, im Speziellen der NT-proBNP-Spiegel, bei Patienten mit Vorhofflimmern nach Kardioversion in den Sinusrhythmus innerhalb von 24 Stunden entwickelt.

#### **Hypothese**

Der Plasmaspiegel der natriuretischen Peptide fällt nach Kardioversion in den Sinusrhythmus kontinuierlich ab.

Die in dieser kleinen Untersuchung erhobenen Befunde sollen zeigen, dass der Plasmaspiegel von NT-proBNP nach Rückkehr in den Sinusrhythmus abfällt. Ferner soll verdeutlicht werden wie schnell und wie hoch sich dieser Abfall des Plasmaspiegels in einem definierten Zeitraum über 24 Stunden nach Rückkehr in den Sinusrhythmus entwickelt.

### **1.4.2 Hauptstudie**

In der vorliegenden Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, ob sich die natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP als Screening-Parameter zur Identifizierung von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eignen.

#### **Fragestellungen**

Das Ziel der Studie ist es, die natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP, Patientendaten und EKG-Befunde unter folgenden Aspekten zu untersuchen:

- Können Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern oder -flattern anhand natriuretischer Peptidspiegel von denen ohne Rhythmusstörung unterschieden werden?
- Eignen sich NT-proBNP und BNP als Screeningparameter für paroxysmales Vorhofflimmern?



- Wie unterscheiden sich Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern von denen mit anhaltendem Sinusrhythmus bezogen auf Basischarakteristika und Echokardiographiebefunde?
- Wie ist die Inzidenz von paroxysmalem Vorhofflimmern in der Studienpopulation?
- Gibt es im Langzeit-EKG weitere Parameter, die auf das Vorhandensein eines paroxysmalen Vorhofflimmerns hinweisen?

Nach Identifikation eines geeigneten natriuretischen Peptids als Screeningparameter für paroxysmales Vorhofflimmern, soll das Ziel sein, diesen als Laborparameter verwenden zu können, um Risikopatienten zu ermitteln, die dann ausführlicher kardiologischer Diagnostik (u.a. Langzeit-EKG) zugeführt werden. So können durch frühzeitige Diagnose und Therapie thromboembolische Ereignisse, v.a. Schlaganfälle, im Rahmen von Vorhofflimmern minimiert bzw. verhindert werden.

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Vorstudie: Kinetik natriuretischer Peptide nach Kardioversion**

#### **2.1.1 Patientenrekrutierung und Einschlusskriterien**

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte von Februar bis April 2006. Ausgewählt wurden Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Vorhofflimmern, die stationär zur elektrischen Kardioversion im Zentrum Innere Medizin Abteilung Kardiologie der Universitätsmedizin Göttingen aufgenommen wurden.

Einschlusskriterium war die Diagnose Vorhofflimmern sowie die erfolgreiche Kardioversion in den Sinusrhythmus. Ausschlusskriterien bestanden nicht.

#### **2.1.2 Blutentnahmezeitpunkte, Material und Verarbeitung der Proben**

Bei den an der Studie teilnehmenden Patienten wurde nach eingehender Aufklärung eine Blutentnahme unmittelbar vor Beginn der Rhythmisierung durchgeführt, um einen Baseline-Spiegel der natriuretischen Spiegel zu ermitteln. Ebenfalls wurde in Abständen von 20, 40 und 60 Minuten sowie 2, 4, 8 und 24 Stunden nach der erfolgreichen Kardioversion in den Sinusrhythmus Blut abgenommen. Es bestand ein kontinuierliches EKG-Monitoring.

An jedem Zeitpunkt erfolgte die Blutabnahme über einen liegenden peripher venösen Katheter (Braunüle® 18 oder 20 Gauge [G]). In seltenen Fällen erfolgte eine erneute Punktion einer peripheren Vene mittels Einmalkanüle (Butterfly Größe 18 G).

Zur Gewinnung der Proben wurde das Blutentnahmesystem Monovette®, wie in Kap. 3.4.1 beschrieben, eingesetzt. Die entnommenen Blutproben wurden bei 4°C aufrecht stehend im Kühlschrank zwischengelagert.

Im Zeitrahmen von 30 Minuten bis zu einer Stunde wurden die Proben zur Tiefkühlung vorbereitet und bei -80°C eingefroren (siehe Kap. 4.4.1).

Die laborchemische Bestimmung der Konzentration von NT-proBNP wurde nach Abschluss der Vorstudie, wie in Kap. 3.4.2 dargestellt, durchgeführt.

## **2.2 Patientenpopulation der Hauptstudie**

### **2.2.1 Patientenkollektiv im Kompetenznetz Herzinsuffizienz**

Die Patienten für diese Studie wurden rekrutiert aus dem Patientenkollektiv des durch das Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung geförderten Kompetenznetzes Diastolische Herzinsuffizienz, Teilprojekt 7 zur Erforschung der Diastolischen Herzinsuffizienz, in der Studienambulanz des Herzzentrums der Universitätsmedizin Göttingen.

Hierfür wurden in den Jahren 2004 und 2005, in Kooperation mit Hausärzten in der Region Göttingen und Umgebung, Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen und Risiken zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz, wie z.B. arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie oder Diabetes mellitus ermittelt.

Nach Vorliegen der für diese Studie relevanten Einschlusskriterien erfolgte die Baseline-Untersuchung in der Studienambulanz sowie in den Folgejahren die Verlaufskontrollen in Form einer ersten und zweiten Follow-Up-Untersuchung. Insgesamt befanden sich 1937 Patienten in diesem Patientenkollektiv. Zur anonymisierten Datenerfassung wurde jedem Patienten eine Studiennummer zugewiesen.

Mit Hilfe eines „Case Report Formulars“ wurde zu jeder Follow-Up-Untersuchung die Krankengeschichte einschließlich Medikamentenanamnese und aktuellen Symptomen erhoben. Neben eingehender körperlicher Untersuchung erfolgte hierbei unter anderem auch die Ableitung eines 12-Kanal-EKGs in Ruhe, eine Echokardiographie sowie eine Blutentnahme zur Bestimmung verschiedener Laborparameter. Dabei wurde ebenfalls der Plasmaspiegel des natriuretischen Peptides NT-proBNP bestimmt.

Alle erhobenen Daten und Befunde wurden in eine elektronische Datenbank eingepflegt.

### **2.2.2 Patientenrekrutierung für diese Studie**

Die im Rahmen der Baseline-Untersuchungen im Rahmen der Herzinsuffizienzstudie ermittelten NT-proBNP-Spiegel wurden Quartilen zugeordnet. Eingeschlossen in die vorliegende Studie wurde die Patienten der ersten Quartile (NT-proBNP < 52 pg/ml) sowie der vierten Quartile (NT-proBNP > 227 pg/ml). Die insgesamt 615 Patienten wurden in numerischer Reihenfolge ihrer Studiennummern erfasst.

Bei den betreffenden Patienten wurde im Rahmen ihrer Einbestellung zur ersten bzw. zweiten Follow-Up-Untersuchung schriftlich und telefonisch angefragt, ob ein Interesse bestünde an einer weitergehenden Untersuchung (Langzeit-EKG über 7 Tage) im Anschluss an die Follow-Up-Untersuchung teilzunehmen.

Nach ausführlicher Erklärung und Aufklärung über Studieninhalt, Durchführung und Ziel sowie ggf. Nutzen für den einzelnen Patienten folgte die schriftliche Einverständniserklärung.

### **2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

Es wurden in die Studie die Patienten aus dem Gesamtkollektiv eingeschlossen, deren NTproBNP-Spiegel innerhalb der ersten und vierten Quartile aller an der Studie zur Prävalenz der Diastolischen Herzinsuffizienz teilnehmenden Patienten lagen (s. Kap. 3.2.1 und 3.2.2).

Weiteres Kriterium zum Studieneinschluss stellte das Vorliegen eines Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der Langzeit-EKG-Anlage dar. Dieser wurde durch das im Rahmen der vorangehenden Follow-Up-Untersuchung durchgeführte Ruhe-EKG bestätigt.

Ausschlusskriterium war das Vorliegen einer supraventrikulären Herzrhythmusstörung (Vorhofflimmern oder Vorhofflattern) im Follow-Up-12-Kanal-EKG. Ferner wurden aus Gründen der späteren standardisierten EKG-Auswertung Patienten mit Herzschrittmacher nicht in die Studie eingeschlossen.

Patienten mit eingeschränkter kardialer Auswurfleistung (echokardiographisch bestimmte Ejektionsfraktion von < 50%) wurden nachträglich von dieser Studie ausgeschlossen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien konnten in der Regel erst nach Einbestellung der Patienten zur Follow-Up-Untersuchung bzw. im Anschluss an diese erhoben werden.

## **2.3 Langzeit-EKG-Aufzeichnungen**

### **2.3.1 Langzeit-EKG-Gerät**

Das Langzeit-EKG wurde bei allen Patienten mit dem portablen digitalen Langzeit-EKG-Rekorder „Lifecard CF“ der Firma Del Mar Reynolds Medical Limited, Hertford, United Kingdom, durchgeführt (Abbildung 16 im Anhang).

Dieses Gerät ist mit einer herausnehmbaren 90 Megabytes (MB) Compact Flashcard (CF) ausgestattet. Es ist in der Lage in einem erweiterten Aufzeichnungsmodus mit drei Elektroden ein Langzeit-EKG über sieben Tage datenkomprimiert aufzuzeichnen. Hierbei wird simultan und kontinuierlich eine Zweikanal-Aufzeichnung über den gesamten Zeitraum durchgeführt. Die Stromversorgung erfolgt mittels einer handelsüblichen Alkaline Micro (AAA) Batterie.

Das „Lifecard-CF“-Gerät beginnt seine Aufzeichnung nach Aktivierung und beendet selbstständig nach Ablauf einer Woche (7 x 24 Stunden). Die Speicherkapazität der CF-Karte sowie die Energieversorgung über die Batterie sind für sieben Tage ausreichend. Ein interner, wieder aufladbarer Akku versorgt die digitale Uhr und Datumsanzeige.

Bei Erstanlage des Gerätes wurde auf die korrekte Anlage aller drei farbcodierten Elektroden geachtet und die betreffenden Hautareale ggf. durch Rasur zur besseren Elektrodenhaftung optimiert. Die Amplitude und Aufzeichnungsqualität des EKGs wurde überprüft und sofern notwendig die Elektrodenposition korrigiert. Der Umgang mit dem Gerät wurde dem Patienten ausgiebig erörtert und praktisch demonstriert.

Da das EKG-Gerät nicht wasserdicht ist, erfolgte eine Unterweisung der Studienteilnehmer für den Umgang mit dem Gerät vor dem Kontakt mit Wasser. Hierfür hatte jeder Patient eine ausreichende Anzahl selbstklebender Einweg-EKG-Elektroden (Ambu Cardiology Blue Sensor VL-00-S, Fa. AMBU, Ballerup, Dänemark) erhalten, so dass ein kurzes Ablegen des EKG-Rekorders für den Zeitraum des Wasserkontaktes im Rahmen der Körperpflege möglich war. Ein zu häufiges Ablegen sollte jedoch über die Woche vermieden werden, um eine möglichst kontinuierliche EKG-Aufzeichnung zu gewährleisten.

Temporäre Aufzeichnungsunterbrechungen, z.B. durch Abnahme des Gerätes oder Ablösung einer Elektrode, sind in der EKG-Auswertung identifizierbar. Die Aufzeichnung setzt das Gerät selbstständig nach Wiederanlage fort.

Der EKG-Rekorder wurde in einer Schultertasche, alternativ über einen Gürtelclip, von den Studienteilnehmern mitgeführt.

Alle weiteren wichtigen Informationen zum Umgang mit dem Gerät sowie etwaiger Fehlerbehandlungen in Form eines bebilderten Merkblattes wurden jedem Patienten ausgehändigt. Ebenso bestand die Möglichkeit, jederzeit telefonischen Kontakt bei Problemen aufzunehmen. (Del Mar Reynolds 2004)

### **2.3.2 Auswertung der EKG-Aufzeichnungen**

Die Compact Flashcards wurden im Anschluss an die Langzeit-EKG-Untersuchung über einen Computer eingelesen.

Für die Auswertung der gespeicherten Daten wurde das Programm Pathfinder digital, Software Version V8.602, der Firma DelMar Reynolds Medical Ltd., Hertford, United Kingdom, verwendet.

Dieses Programm führt automatisiert eine Analyse der erhobenen Daten für jeden einzelnen Tag des 7-Tage-EKG durch. Hierbei werden z.B. ventrikuläre und supraventrikuläre Tachykardien sowie Extrasystolen, aberante Einzelschläge, Couplets, Triplets und Salven identifiziert und klassifiziert.

Die ermittelten Ereignisse müssen manuell editiert werden. Hierfür stehen unterschiedliche graphische Darstellungen zur Verfügung.

Die standardisierte EKG-Auswertung im Rahmen dieser Studie erfolgte in der auf der nachfolgenden Seite angegebenen Reihenfolge und für jeden Tag der EKG-Aufzeichnung separat.

- 1) **Direktes Aufsuchen verdächtiger Ereignisse** in der Tagesverlaufsgrafik, die auf eine supraventrikuläre Tachykardie hindeuten. In dieser Darstellung wird die Herzfrequenz über 24 Stunden aufgezeigt.  
Als mögliches Kriterium eines Vorhofflimmerns oder Vorhofflatterns kann eine plötzliche Änderung der Herzfrequenz (Frequenzanstieg) gewertet werden (Bsp., siehe Abb. 4 im Anhang).
- 2) **Vollständige Durchsicht des gesamten EKG** in einer Auflösung von mindestens vier Minuten der 24 Stunden pro Bildschirmanzeige.  
Ereignisse mit plötzlich beginnender Arrhythmie (unregelmäßiger Abstand der QRS-Komplexe) wurden dokumentiert und klassifiziert nach Anzahl der Schläge und Dauer der Arrhythmie (Bsp., siehe Abb. 5 im Anhang).
- 3) **Manuelles Editieren** der durch das Programm vorgeschlagenen vermeintlich auffälligen Ereignisse sowie ggf. die Interpretation einzelner Ereignisse im EKG-Kontext (Bsp., siehe Abb. 1 in Kap. 1.1).
- 4) **Ausdrucken der relevanten Ereignisse** (z.B. minimale und maximale Herzfrequenz, Salven, Vorhofflimmern oder Vorhofflattern ( $\geq 30$  Sekunden) sowie auffällige Ereignisse wie ventrikuläre Tachykardien oder atriale Salven, definiert als  $\geq 5$  Schläge,  $< 30$  Sekunden).  
Anschließend wurden diese zusammen mit den Analysedaten (editierte Ereignisse in tabellarischer Form, Tagesverlaufsgraphik u.a.) archiviert.
- 5) **Kopieren** der auf der Compact Flashcard befindlichen EKG-Rohdaten und Archivierung auf einem Datentäger.

Nach erster Auswertung am Computerbildschirm folgte zu einem späteren Zeitpunkt die erneute Interpretation der gedruckten Ereignisse und somit auch die definitive Zuordnung und Zählung.

Die erhobenen Befunde wurden in einer Microsoft Excel® -Tabelle zusammengefügt und in die vorhandene Datenbank (s. Kap. 3.2.1) integriert.

## **2.4 Blutentnahmen**

### **2.4.1 Blutentnahmezeitpunkt, Material und Verarbeitung der Proben**

Bei den Probanden wurde unmittelbar vor Anlage des EKG-Rekorders im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung sowie bei Rückgabe des Gerätes nach einer Woche Blut abgenommen.

An beiden Entnahmezeitpunkten erfolgte die Punktion einer peripheren Vene mittels Flügelkanüle (Größe 18 G).

Zur Gewinnung der Proben wurde das Blutentnahmesystem Monovette® eingesetzt. Hierbei wurden den Probanden je ein Entnahmeröhrchen Serum (7,5 ml), Plasma (9,0 ml mit 1,6 IE Heparin/ ml Blut) sowie EDTA (9,0 ml mit 1,6 mg EDTA/ ml Blut) an beiden oben genannten Zeitpunkten entnommen.

Die Blutproben wurden bei 4°C aufrechtstehend im Kühlschrank gelagert und im Zeitrahmen von 30 Minuten bis maximal einer Stunde der weiteren Verarbeitung zugeführt.

Nach Zentrifugation über 10 Minuten bei 4000 Umdrehungen pro Minute wurde das Serum mittels Pipette auf drei bis fünf Aliquote mit jeweils 500 bis 1000µl verteilt. Die gewonnenen Proben wurden bis zur laborchemischen Auswertung bei -80°C tiefgekühlt gelagert.

### **2.4.2 Messmethoden**

Die laborchemische Aufbereitung der asservierten Aliquote erfolgte durch labor-technische Angestellte der Abteilung Klinische Chemie der Universitätsmedizin Göttingen.

Aus organisatorischen und materiellen Gründen konnten nur mehrere Proben gemeinsam laborchemisch untersucht werden, so dass dazu ein bestimmtes Kontingent an Probenmaterial gesammelt werden musste.



### 2.4.2.1 NT-proBNP

Die NT-proBNP-Spiegel im Blutplasma wurden mit dem Analysegerät „Cobas-Elecsys“ (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) durchgeführt. Hierfür diente als Probenmaterial heparinisierendes Plasma, welches bis zur Analyse, wie in Kap. 3.4.1 beschrieben, eingelagert wurde.

Das Messverfahren basiert auf einem **Elektro-Chemilumineszenz-Immuno-Assay** (ECLIA). Das Grundprinzip dieses ca. 18-minütigen Tests ist das „Sandwichprinzip“. Hierbei wird im ersten Inkubationsschritt 20 µl der Probe als Antigen mit zwei polyklonalen NT-proBNP spezifischen Antikörpern (aus Schaf-Serum) versetzt, die Epitope im N-terminalen Teil des proBNP erkennen. Einer der Antikörper ist biotinyliert, der andere mit einem Ruthenium-Komplex markiert. Beide Antikörper bilden mit dem Antigen einen Sandwich-Komplex, der im zweiten Inkubationsschritt nach Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln an die Festphase gebunden wird.

Nach Überführung des Reaktionsgemisches in die Messzelle, in der die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden, werden die ungebundenen Substanzen entfernt.

Die elektrisch induzierte Chemilumineszenz-Emission kann über einen Photomultiplier gemessen werden. (Roche Diagnostics 2007)

### 2.4.2.2 BNP

Für die Bestimmung des BNP-Plasma-Spiegels wurde das Analysegerät „AxSYM®“ der Firma Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, verwendet. Als Probenmaterial diente EDTA-Plasma, welches bis zur Analyse, wie in Kap. 3.4.1 beschrieben, eingelagert wurde.

Das Messverfahren beruht auf der Technik des **Mikropartikel-Enzym-Immuno-Assay** (MEIA). Humanes BNP in der Probe reagiert als Antigen mit Mikropartikeln, die mit anti-BNP monoklonalen Antikörpern der Maus beschichtet sind. Es entstehen Antigen-Antikörper-Komplexe an den Mikropartikeln. Diese binden irreversibel an eine Glasmatrix.

Nach dem Waschen zum Entfernen ungebundenen Materials wird ein Konjugat aus anti-BNP und alkalischer Phosphatase auf die Matrixzelle pipettiert und bindet an die

Antigen-Antikörper-Komplexe. Nach nochmaliger Waschung folgt die Zugabe von 4-Methylumbelliferyl-Phosphat, welches mit dem Konjugat reagiert.

Das nach Abspaltung einer Phosphatgruppe entstandene fluoreszierende Produkt 4-Methylumbelliferyl macht den Komplex sichtbar und wird photometrisch gemessen.

(Abbot 2004)

## **2.5 Verblindung**

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte unter Zuhilfenahme einer Microsoft Excel® - Tabelle, die durch einen nicht direkt an der Auswertung der Untersuchungen beteiligten Arzt erstellt wurde. Bestandteil dieser Liste waren allein die Studiennummern der aus dem Gesamtkollektiv in Frage kommenden Patienten in numerischer Reihenfolge. Es bestand somit zu keinem Zeitpunkt Kenntnis über die Zugehörigkeit der Patienten zu den beiden in Kap. 3.2.2 genannten Quartilen.

Im Rahmen der Rekrutierung der Probanden hatte der Untersucher Zugriff auf eine Datei, die den jeweiligen Studiennummern persönliche Daten wie Name, Geschlecht und Geburtstag sowie Adressdaten zuordnete. Andere anamnestische Detailinformationen waren nicht ersichtlich.

Die Auswertung der EKG erfolgte in der Regel zeitnah nach Beendigung der Studienteilnahme. Bei fraglichen EKG-Befunden wurde ein nicht mit der Studie in Verbindung stehender Arzt konsultiert.

Die laborchemische Bestimmung der natriuretischen Peptidspiegel aller teilgenommenen Patienten erfolgte geschlossen bzw. abschnittsweise in unsortierter Reihenfolge, je nach zeitlicher Kapazität der Mitarbeiter des Labors. Außer der Studiennummer verfügten diese über keine weiteren Patientendaten.

Auf Grund der späten Laborauswertung waren die ermittelten natriuretischen Peptidspiegel erst nach Auswertung der EKG verfügbar. Die erhobenen EKG-Befunde und die Laborergebnisse wurden erst nach Abschluss aller EKG-Auswertungen zusammengefügt.

## 2.6 Statistik

Für die grafische Darstellung im Rahmen der Vorstudie wurde Microsoft Excel 2000 verwendet.

Die Auswertung der erhobenen Daten und die Erstellung der Grafiken im Rahmen der Hauptstudie erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*, Version 18.0, SPSS Inc. Chicago IL, USA). Darüber hinaus wurde Microsoft Office 2010 verwendet.

Angegeben sind unter anderem Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Median und Spannweite (Kommastellen auf- bzw. abgerundet auf ganze Zahlen).

Die Variablen wurden auf Normalverteilung überprüft. Als statistische Tests dienten bei normalverteilten Stichproben der t-Test bzw. bei drei Gruppen ANOVA (Analysis of variance) mit Tukey's post hoc Test. Bei nicht normalverteilten Stichproben wurden die Unterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test errechnet, bei drei Gruppen entsprechend mit dem Kruskal-Wallis-Test.

Ebenfalls kamen der Chi-Quadrat-Test und die Korrelation nach Pearson zur Anwendung.

Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  angenommen.

## 2.7 Ethikvotum

Das Protokoll dieser Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen positiv beschieden.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Vorstudie zur Kinetik natriuretischer Peptide nach Kardioversion

An der Vorstudie nahmen im Zeitraum von Februar bis April 2006 acht Patienten teil, die mit der Diagnose Vorhofflimmern in das Zentrum Innere Medizin der Universitätsmedizin Göttingen aufgenommen wurden und bei denen eine elektrische Kardioversion durchgeführt werden sollte. Vier Teilnehmer davon waren weiblich.

Bei einer Patientin gelang die Kardioversion des Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus nicht. Eine weitere Patientin brach die Untersuchung ohne Angaben von Gründen ab, so dass letztendlich 6 Patienten in diese Studie eingeschlossen werden konnten, zwei davon weiblich.

Tab. 1 zeigt die Plasmaspiegel des N-terminalen proBNP (NT-proBNP) vor der elektrischen Kardioversion sowie zu definierten Zeitpunkten nach erfolgreicher Kardioversion in den Sinusrhythmus bei den sechs Patienten.

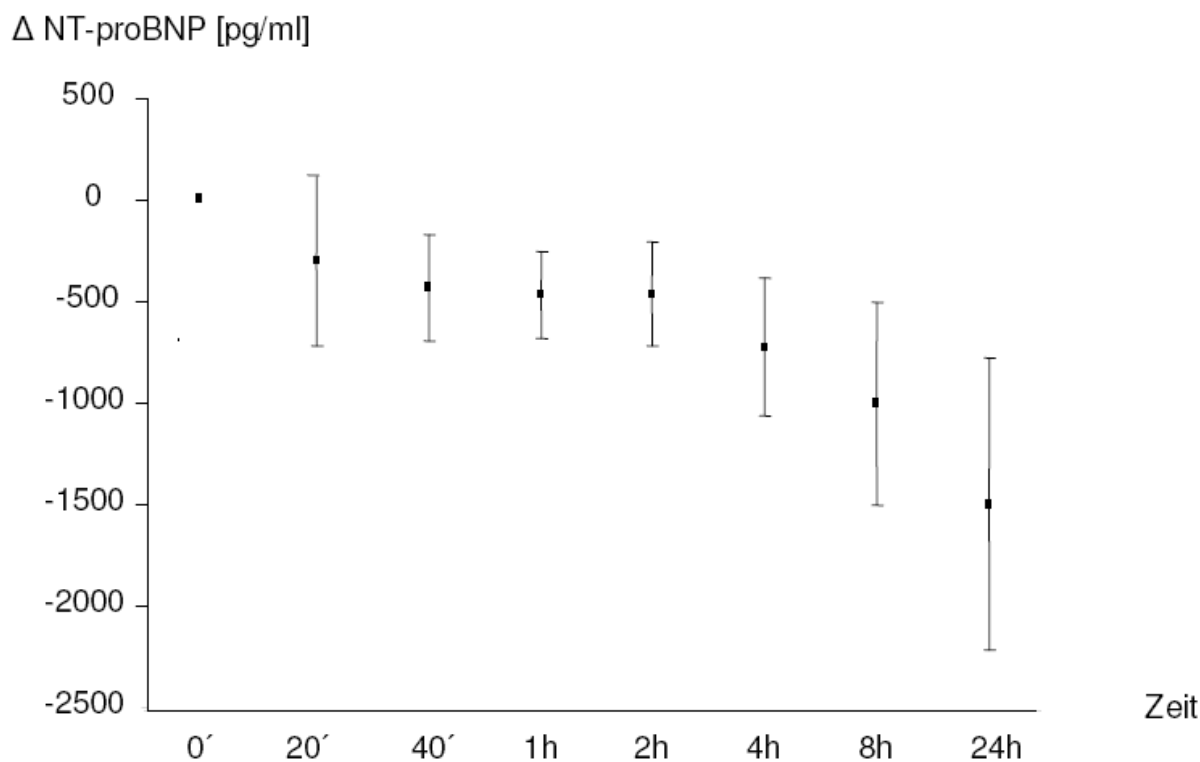
	0'	20'	40'	60'	2 h	4 h	8 h	24 h
Patient 1	12841	12040	12149	12240	12562	11620	11364	11378
Patient 2	6249	6646	5979	5567	5564	5576	5420	5412
Patient 3	3056	2589	2559	2632	2685	2332	2317	825,9
Patient 4	3672	3119	2931	3042	2835	2703	1960	1278
Patient 5	743,9	638,8	650,9	622,2	578	464,5	369,8	164,2
Patient 6	1994	1715	1716	1664	1565	1527	1126	522

**Tab. 1:** NT-proBNP-Plasmaspiegel [pg/ml] bei Patienten mit Vorhofflimmern nach Kardioversion in den Sinusrhythmus innerhalb von 24 Stunden (n=6).

Zeitpunkt 0: Baseline-Spiegel vor elektrischer Kardioversion, 20, 40 und 60 Minuten sowie 2, 4, 8 und 24 Stunden nach erfolgreicher Kardioversion in den Sinusrhythmus.

Die nachfolgende Abbildung (Abb. 6) stellt die Kinetik des NT-proBNP nach erfolgreicher Kardioversion dar.

Hierzu wurden jeweils die Differenzen der an den jeweiligen Blutentnahmezeitpunkten ermittelten NT-proBNP-Konzentrationen zum Baseline-Spiegel ( $\Delta$  NT-proBNP) berücksichtigt.



**Abb. 6:** Kinetik der NT-proBNP-Plasmaspiegel bei Vorhofflimmer-Patienten nach erfolgreicher Kardioversion in den Sinusrhythmus (n=6). Berechnet wurden jeweils die Differenzen zwischen den Serumspiegeln an den Zeitpunkten 20 und 40 Minuten sowie 1, 2, 4, 8 und 24 Stunden nach Kardioversion zum Baseline-Spiegel von NT-proBNP vor der Kardioversion ( $\Delta$  NT-proBNP).

## 3.2 Paroxysmales VHF bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren

### 3.2.1 Gesamtkollektiv

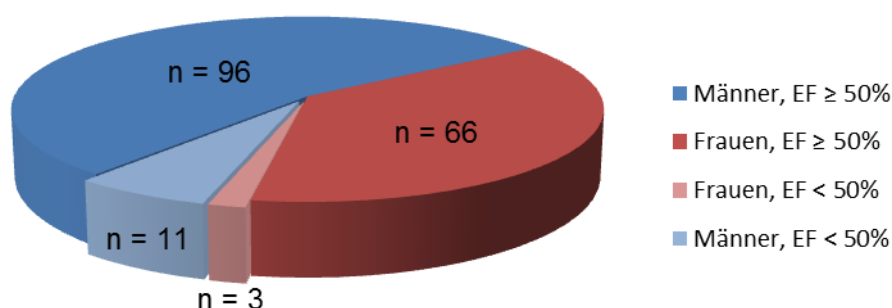
Für die vorliegende Studie wurden 602 Patienten ausgewählt. Über 230 Patienten wurden zu Ihrer Teilnahmebereitschaft befragt. 181 Patienten aus dem Patientenkollektiv der Studienambulanz des Herzzentrums Göttingen zur Erforschung der diastolischen Herzinsuffizienz nahmen im Zeitraum von September 2006 bis Mai 2008 an einer Langzeit-EKG-Untersuchung über eine Woche teil. Diese erfolgte in Verbindung mit den Follow-Up-Untersuchungsterminen im Rahmen der Herzinsuffizienzstudie. Bei 5 Patienten gelang eine EKG-Aufzeichnung technisch bedingt nicht (z.B. aufgrund eines Kartenspeicherfehlers). Letztlich konnte bei 176 Patienten (60,8 % Männer, n=107) ein EKG abgeleitet werden.

Der jüngste Teilnehmer war 50 Jahre alt, das Höchstalter betrug 84 Jahre. Das mittlere Alter der Teilnehmer lag bei  $64 \pm 7$  Jahren.

Bei insgesamt 7,9 % der Patienten (n=14) fand sich beim Abgleich der bereits erhobenen Untersuchungsdaten der Follow-Up- bzw. Baseline-Untersuchung im Rahmen der Herzinsuffizienzstudie eine echokardiografisch ermittelte eingeschränkte kardiale Auswurfleistung (Ejektionsfraktion, EF) von weniger als 50 %.

162 Patienten (Männer: 59,3%, n=96) mit einer EF von  $\geq 50\%$  wurden in die Auswertung dieser Studie bezüglich der Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit natriuretischer Peptide bei paroxysmalem Vorhofflimmern eingeschlossen.

In der folgenden Abbildung (Abb. 7) ist das Gesamtkollektiv der durchgeführten Studie dargestellt.



**Abb. 7:**

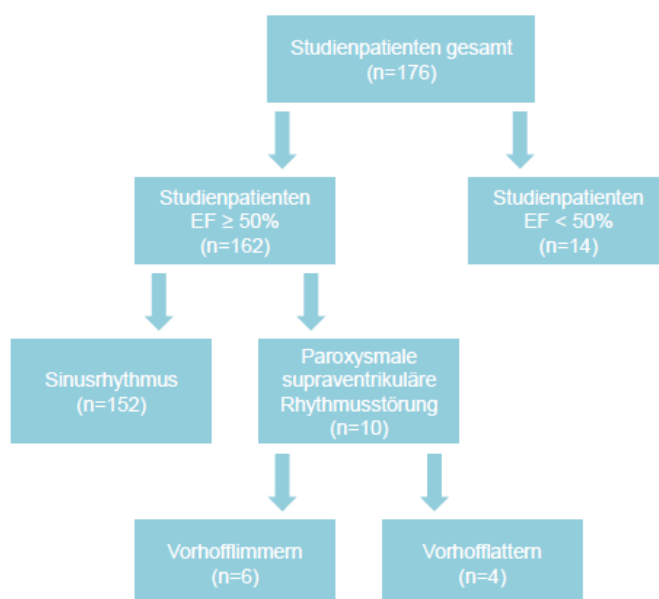
**Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs der Studie.**

Unterteilung nach Geschlecht sowie eingeschränkter Ejektionsfraktion (< 50 %). Nicht dargestellt Patienten, deren EKG-Auswertung aufgrund eines technischen Defektes nicht gelang (n=5).

### 3.2.2 Basischarakteristika

In dem Kollektiv der Studienpopulation (n=162), konnte bei 10 Patienten eine intermittierende supraventrikuläre Herzrhythmusstörung im 7-Tage-Langzeit-EKG nachgewiesen werden. Das entsprach einer Prävalenz von 6,2 % (Abb. 8).

Bei sechs dieser zehn Patienten trat mindestens einmal ein 30 Sekunden oder länger andauerndes Vorhofflimmern (VHFli) auf, bei den übrigen vier Teilnehmern mindestens eine ebenso lange dauernde Episode von Vorhofflattern (VHFfla).



**Abb. 8:** Prävalenz von paroxysmalen supraventrikulären Rhythmusstörungen im Patientenkollektiv.

Patienten mit Ejektionsfraktion < 50 sowie Patienten mit EF ≥ 50 %, davon 10 Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern. Nicht dargestellt Patienten, deren EKG-Auswertung aufgrund eines technischen Defektes nicht gelang (n=5).

Bei keinem der Patienten fand sich ein Anhalt auf eine Mitralstenose und nur in einem Fall war eine nicht näher beschriebene primäre Herzklappenerkrankung bekannt.

Tab. 2 auf der nächsten Seite zeigt die Basischarakteristika der Patienten mit Sinusrhythmus im Vergleich zu den Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern im 7-Tage-Langzeit-EKG.

	Sinusrhythmus (n=152)	VHFli/ VHFla (n=10)	p
Alter [Jahren]	64 ± 7	66 ± 7	0,37
männlich	90 (59)	6 (60)	0,96
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,8 ± 4,4	32,4 ± 4,0	<b>0,01</b>
Diabetes mellitus	42 (28)	3 (30)	0,87
Hyperlipidämie	71 (47)	5 (50)	0,84
Hypertonie	140 (92)	8 (80)	0,19
Nikotinabusus	82 (54)	3 (30)	0,29
KHK	32 (21)	2 (20)	0,94
Z. n. Myokardinfarkt	18 (12)	1 (10)	0,86
Keine Herzinsuffizienz	142 (93)	9 (90)	0,56
NYHA I	4 (3)	0 (0)	
NYHA II	4 (3)	1 (10)	
NYHA III	2 (1)	0 (0)	
Schlaganfall in der Anamnese	5 (3)	2 (20)	<b>0,01</b>

**Tab. 2: Basischarakteristika der Patienten mit Sinusrhythmus vs. VHF.**

Vergleich der Patienten (EF ≥ 50%) mit Sinusrhythmus (n=152) vs. Patienten mit paroxysmaler supraventrikulärer Rhythmusstörung (Vorhofflimmern (VHFli) oder Vorhofflattern (VHFla), n=10): Basischarakteristika, anamnestische Daten zu kardialen Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und Symptomen der Herzinsuffizienz. Angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung bzw. absolute Zahlen sowie relative Zahlen.

Von den 152 Patienten mit anhaltendem Sinusrhythmus waren 59 % männlichen Geschlechts. Der Altersdurchschnitt lag bei 64 ± 7 Jahren.

Die häufigste klinische Diagnose war mit 92 % Bluthochdruck. Eine Hyperlipidämie lag in 47 % der Fälle vor, rauchen als kardialer Risikofaktor bei 54%. Bei 28 % der Patienten war ein Diabetes mellitus diagnostiziert worden. 21 % berichteten, an einer koronaren Herzkrankheit (KHK) zu leiden, und 18 Teilnehmer (12 %) hatten bereits einen Myokardinfarkt erlitten.



Zehn der 152 Patienten mit Sinusrhythmus (7 %) litten an einer Form der Herzinsuffizienz, klassifiziert nach NYHA I-III.

Die zehn Patienten, bei denen eine intermittierende supraventrikuläre Rhythmusstörung im 7-Tage-Langzeit-EKG nachgewiesen werden konnte, waren zu 60% männlich. Der Altersdurchschnitt lag bei  $66 \pm 7$  Jahren.

Arterielle Hypertonie war auch bei diesen Patienten mit 80 % die am häufigsten vorliegende klinische Diagnose, gefolgt von Hyperlipidämie (50 % d. F.), Diabetes mellitus (30 % d. F.) und KHK (20 % d. F.). Eine Herzinsuffizienz (NYHA II) war nur bei einem Patienten vorbeschrieben.

Der BMI betrug in der Gruppe der Patienten, die einen anhaltenden Sinusrhythmus im Langzeit-EKG vorwiesen,  $28,8 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup>, vs.  $32,4 \pm 4,0$  kg/m<sup>2</sup> bei den Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern. Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,012$ ). Ebenso fand sich bei den Patienten mit paroxysmaler supraventrikulärer Rhythmusstörung signifikant häufiger Schlaganfälle in der Anamnese ( $p=0,01$ ).

Bei den übrigen in Tab. 2 genannten Basischarakteristika fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich beider Patientengruppen.

### **3.2.3 Echokardiographiebefunde**

Tab. 3 auf der folgenden Seite zeigt die Untersuchungsbefunde für Herzfrequenz und Blutdruck sowie die echokardiographisch erhobenen Parameter der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied des linksatrialen endsystolischen Durchmessers mit  $41 \pm 5$  mm bei den Teilnehmern mit Sinusrhythmus vs.  $46 \pm 4$  mm bei den Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern ( $p=0,009$ ).

Die übrigen Echokardiographie-Parameter wie linksventrikuläre Durchmesser (enddiastolisch:  $p=0,44$ , endsystolisch:  $p=0,07$ ), Durchmesser des interventrikulären Septums ( $p=0,10$ ) sowie der Hinterwand ( $p=0,07$ ) und die Ejektionsfraktion ( $p=0,92$ ) unterschieden sich statistisch nicht.

Ebenfalls lagen Herzfrequenz ( $p=0,79$ ), systolische und diastolische Blutdruckwerte ( $p=0,91$  bzw.  $p=0,62$ ) im Vergleich beider Gruppen auf ähnlichen Niveau.

	SR (n=152)	VHFli/ VHfla (n=10)	p
Herzfrequenz [1/min]	72 ± 14	71 ± 13	0,79
Systolischer Blutdruck [mmHg]	147 ± 20	148 ± 19	0,91
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	84 ± 12	82 ± 11	0,62
linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser [mm]	50 ± 5	52 ± 4	0,44
linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser [mm]	31 ± 5	34 ± 4	0,07
Linksatrialer Durchmesser [mm]	41 ± 5	46 ± 4	<b>0,009</b>
Durchmesser des interventrikulären Septums [mm]	12 ± 2	13 ± 1	0,10
Durchmesser der Hinterwand [mm]	11 ± 1	12 ± 1	0,07
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]	60 ± 7	60 ± 8	0,92

**Tab. 3:** Echokardiographie- und Untersuchungsbefunde der Patienten mit Sinusrhythmus vs. intermittierendes VHF.  
 Angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung.

### 3.2.4 Parameter der Langzeit-EKG-Auswertung

Tab. 4 auf der folgenden Seite zeigt die im Rahmen der Langzeit-EKG-Auswertung erhobenen Befunde, sowohl der Patienten mit Sinusrhythmus, als auch mit Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern.

Hierbei wurde unter anderem das Auftreten atrialer Salven im Wochenverlauf gezählt. Diese waren definiert als mindestens fünf aufeinander folgende supraventrikuläre Extrasystolen und einer Episodendauer von weniger als 30 Sekunden.

Die atrialen Salven verteilten sich bei den Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern folgendermaßen: drei Patienten hatten innerhalb einer Woche  $\leq 5$  Salven, drei Patienten 6 bis 9 Salven und vier Patienten  $\geq 10$  Salven.

	Sinusrhythmus (n=152)	VHFli/ VHFla (n=10)	p
Atriale Salven	1 (0-5)	7 (5-11)	<b>0,002</b>
Anzahl SVES	113 (46-431)	834 (181-1777)	<b>0,016</b>

**Tab. 4: Atriale Salven und SVES der Patienten mit Sinusrhythmus vs. intermittierendem VHF.**

Ermittelte Ereignisse im 7-Tage-Langzeit-EKG. Atriale Salven ( $\geq 5$  Schläge,  $< 30$  Sekunden) und supraventrikuläre Extrasystolen (SVES)/ Woche. Angegeben sind Median (25. - 75. Perzentile).

Mit  $11 \pm 10$  Salven/ Woche (Median 7 (5-11)) traten diese bei Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern häufiger auf als bei den Patienten mit anhaltendem Sinusrhythmus ( $5 \pm 9$ / Woche, Median 1 (0-5)). Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,002$ ).

Bei den Patienten mit VHF traten mit 834 (181-1777) / Woche mehr supraventrikuläre Extrasystolen auf als bei den Patienten mit Sinusrhythmus (113 (46-431) SVES/ Woche),  $p=0,016$ .

### 3.2.5 Plasmaspiegel von BNP und NT-proBNP

Im Rahmen der laborchemischen Untersuchung und Bestimmung der Serumkonzentration von NT-proBNP sowie BNP vor und nach Durchführung des 7-Tage-Langzeit-EKG konnten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen ermittelt werden, wie Tab. 5 auf der folgenden Seite zeigt.

Zu Beginn der EKG-Aufzeichnung lagen die Spiegel des BNP sowie des NT-proBNP bei den Patienten mit anhaltendem Sinusrhythmus bei 45,9 (16,4-96,0) pg/ml bzw. 53,9 (30,9-184,3) pg/ml und waren damit niedriger als in der Gruppe der Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern im Langzeit-EKG.

Der BNP-Spiegel lag in dieser Gruppe initial bei 104,7 (32,9-190,2) pg/ml, der NT-proBNP-Spiegel bei 240,4 (86,6-478,0) pg/ml. Hierbei zeigte sich eine grenzwertige Signifikanz von  $p=0,061$  für die BNP- und eine Signifikanz von  $p=0,022$  für die NT-proBNP-Konzentration.

	Sinusrhythmus (n=152)	VHFli/ VHFla (n=10)	p
BNP vorher [pg/ml]	45,9 (16,4-96,0)	104,7 (32,9-190,2)	0,061
BNP nachher [pg/ml]	46,1 (16,6-99,0)	182,6 (102,5-401,5)	<b>0,001</b>
NT-proBNP vorher [pg/ml]	53,9 (30,9-184,3)	240,4 (86,6-478,0)	<b>0,022</b>
NT-proBNP nachher [pg/ml]	61,4 (34,3-181,0)	274,3 (160,5-746,7)	<b>0,006</b>

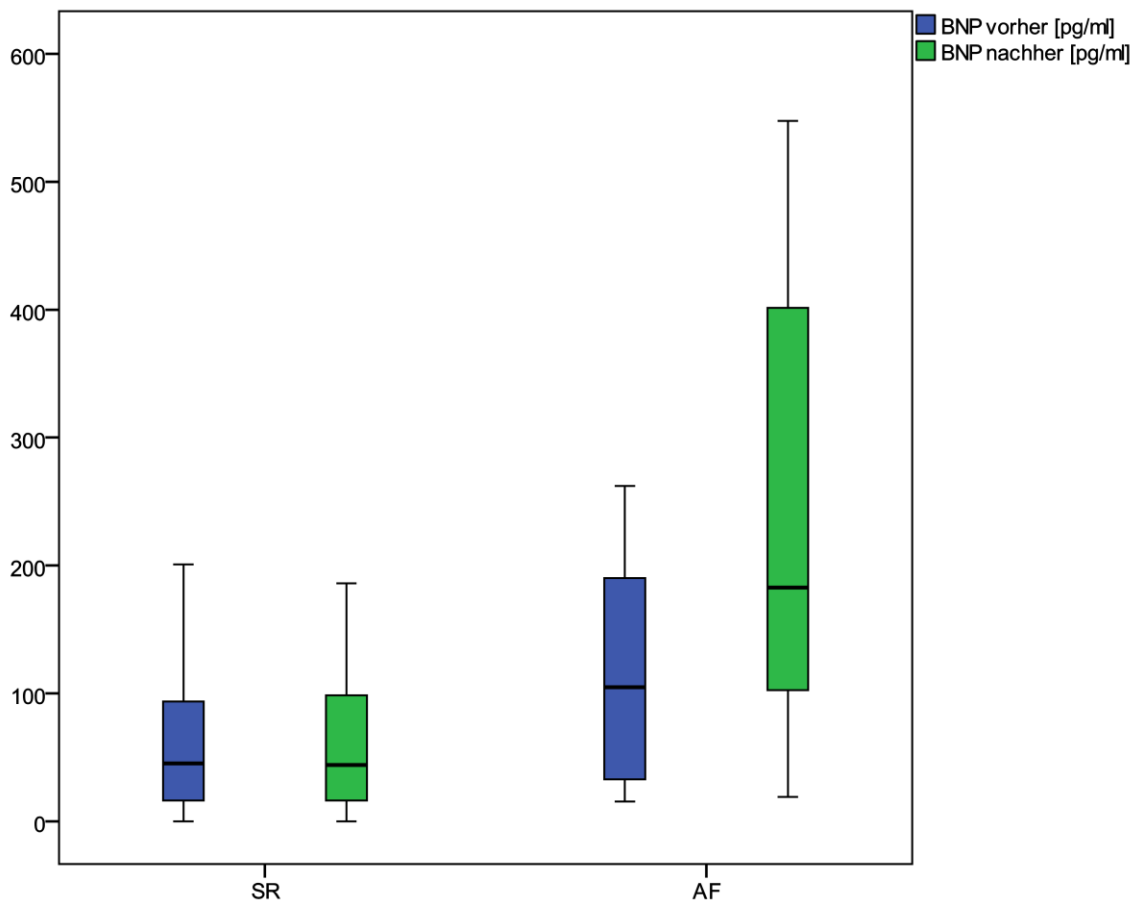
**Tab. 5:** Serumspiegel natriuretischer Peptide der Patienten mit Sinusrhythmus vs. intermittierendem VHF.

BNP und NT-proBNP-Spiegel vor und nach Durchführung des 7-Tage-Langzeit-EKG. Angegeben sind Median (25. - 75. Perzentile).

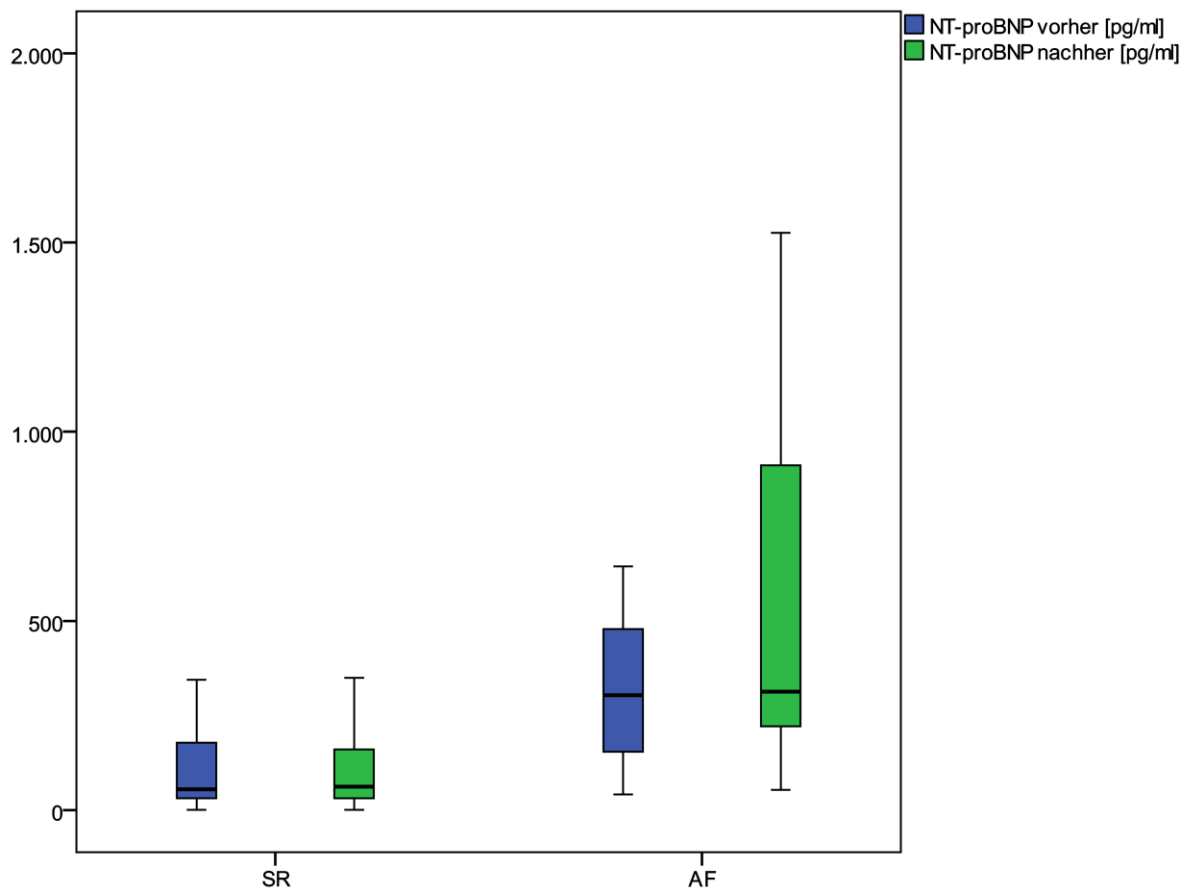
Bei Beendigung der EKG-Aufzeichnung waren die BNP-Spiegel mit 182,6 (102,5-401,5) pg/ml in der Gruppe der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern signifikant höher als bei den Patienten mit Sinusrhythmus 46,1 (16,6-99,0) pg/ml,  $p=0,001$ .

Ebenso lagen die NT-proBNP-Spiegel nach einer Woche mit 274,3 (160,5-746,7) pg/ml über dem Niveau der Patienten mit unauffälligem EKG-Befund (61,4 (34,3-181,0) pg/ml). Hierbei zeigte sich eine Signifikanz von  $p=0,006$ .

In den Box-Plots-Grafiken Abb. 9 und Abb. 10 auf den folgenden Seiten werden die Unterschiede der natriuretischen Peptidspiegel zwischen den Patienten mit Sinusrhythmus und den Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern dargestellt.



**Abb. 9:** Box-Plots-Diagramm. BNP-Spiegel vor und nach Durchführung der 7-Tage-Langzeit-EKG-Untersuchung. Patienten mit Sinusrhythmus (SR, n=152) vs. Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (AF, n=10).

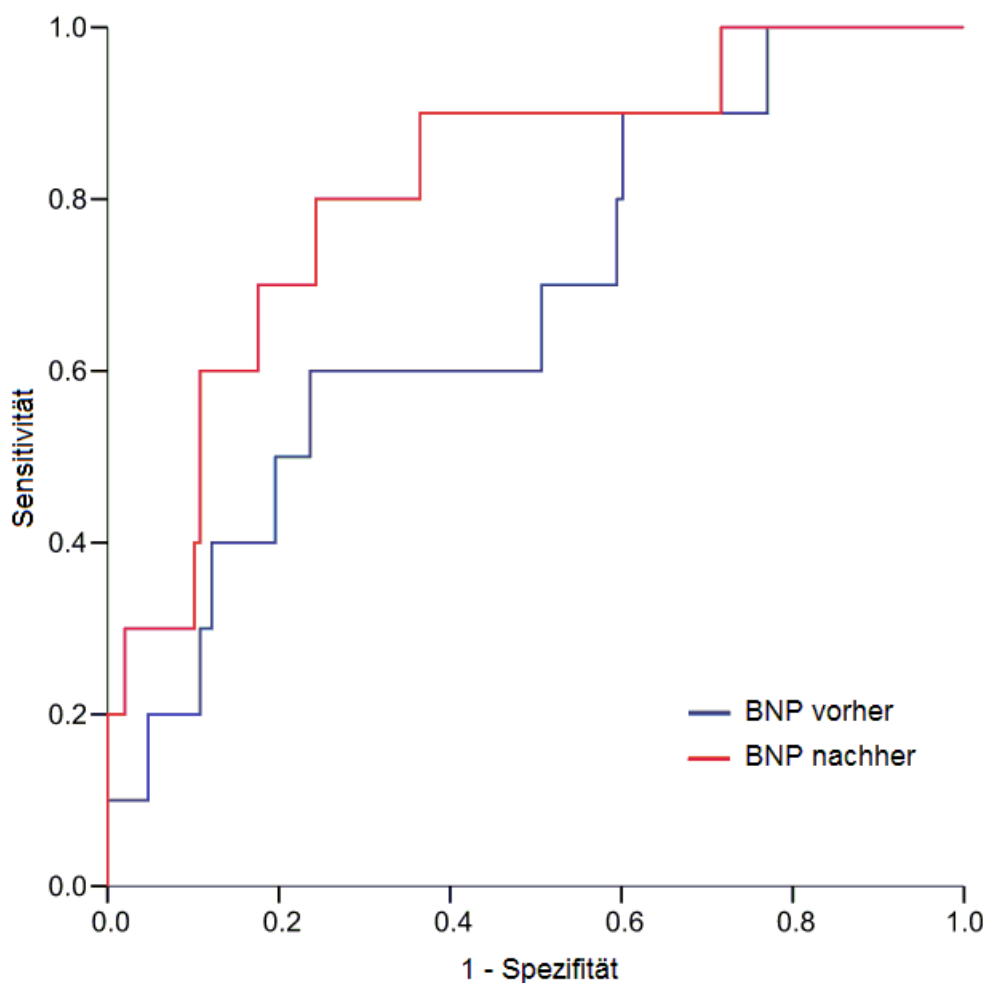


**Abb. 10:** Box-Plots-Diagramm. NT-proBNP-Spiegel vor und nach Durchführung der 7-Tage-Langzeit-EKG-Untersuchung. Patienten mit Sinusrhythmus (SR, n=152) vs. Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern (AF, n=10).

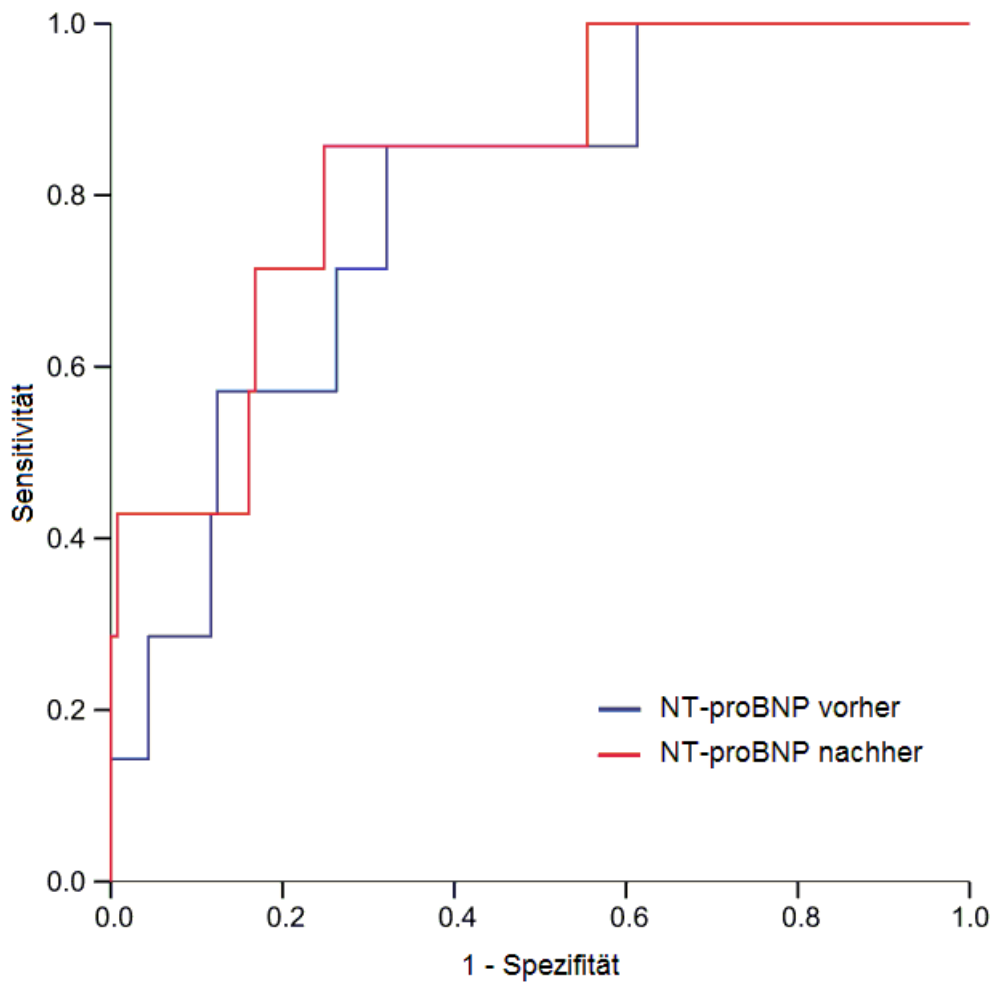
### 3.2.6 BNP und NT-proBNP in der Diagnostik paroxysmalen Vorhofflimmerns

Es wurde untersucht, inwieweit die natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP das Vorhandensein von intermittierendem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern detektieren können. Dazu wurde eine ROC-Analyse durchgeführt.

Wie Abb. 11 für BNP und Abb. 12 für NT-proBNP zeigen, können beide Peptide im Rahmen der Diagnostik von paroxysmalen Vorhofflimmern oder Vorhofflattern Anwendung finden.



**Abb. 11:** Receiver operating characteristics (ROC) -Kurve zur Detektion von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern durch BNP  
 In blau dargestellt für BNP vorher, in rot nach dem 7-Tage-Langzeit-EKG. Für weitere Informationen siehe auch Tabelle 6.



**Abb. 12:** Receiver operating characteristics (ROC) -Kurve zur Detektion von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern durch NT-proBNP  
 In blau dargestellt für NT-proBNP vorher, in rot nach dem 7-Tage-Langzeit-EKG. Für weitere Informationen siehe auch Tab. 6.



Tab. 6 zeigt die Sensitivität, Spezifität sowie den positiven und negativen prädiktiven Wert von BNP bzw. NT-proBNP in der Diagnostik von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern am Youden-Punkt.

	AUC	CI	p	Cut-off [pg/ml]	Sens. [%]	Spez. [%]	PPW [%]	NPW [%]
BNP vorher	0,68	0,51 - 0,85	0,055	96,3	60	76	14,1	96,7
BNP nachher	0,82	0,68 - 0,95	0,001	100,8	80	76	18,0	98,3
NT-proBNP vorher	0,79	0,64 - 0,94	0,010	131,1	86	68	15,0	98,7
NT-proBNP nachher	0,84	0,70 - 0,98	0,003	164,5	86	75	18,5	98,8

**Tab. 6:** Sensitivität und Spezifität natriuretischer Peptide für die Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern.

Area under the curve (AUC); Konfidenzintervall (CI), p-Wert (p), Sensitivität (Sens.) und Spezifität (Spez.) sowie positiver und negativer prädiktiver Wert (PPW bzw. NPW) bei verschiedenen Cut-off-Werten von BNP bzw. NT-proBNP (vor und nach 7-Tage-Langzeit-EKG).

BNP-Konzentrationen von 96,3 und 100,8 pg/ml zeigten eine Sensitivität von 60 bzw. 80 % für die Detektion von VHF. Die Spezifität lag hier bei jeweils 76 %. Der positive Vorhersagewert (positiver prädiktiver Wert, PPW) konnte mit 14,1 bzw. 18,0 % berechnet werden, der negative Vorhersagewert (negativer prädiktiver Wert, NPW) betrug 96,7 und 98,3 %, je nachdem ob die vor Langzeit-EKG-Anlage oder nach Abschluss der Untersuchung entnommenen BNP-Konzentrationen betrachtet wurden.

Ähnlich verhält es sich mit NT-proBNP. Hier zeigten sich bei einem Cut-off-Wert von 131,1 pg/ml vor EKG-Anlage bei einer Sensitivität und Spezifität von 86 bzw. 68 % ein positiver Vorhersagewert von 15,0 % und ein negativer prädiktiver Wert von 98,7 %. Bei einem Cut-off-Wert von 164,5 pg/ml für die NT-proBNP-Konzentration bei Beendigung der EKG-Untersuchung konnte mit einer Sensitivität von 86 % und einer Spezifität von 75 % ein positiver prädiktiver Wert von 18,5 % berechnet werden. Der negative Vorhersagewert lag in diesem Fall bei 98,8 %.

### 3.3 Atriale Salven bei Patienten mit Sinusrhythmus im Langzeit-EKG

#### 3.3.1 Basischarakteristika

In diesem Abschnitt der Arbeit werden die atrialen Salven, die im Rahmen der Langzeit-EKG-Auswertung über ein Woche gezählt wurden, betrachtet. Diese waren definiert als mindestens fünf supraventrikuläre Extrasystolen in Folge und einer Episodendauer von weniger als 30 Sekunden.

Hierzu wurden nur die Patienten eingeschlossen, bei denen keine intermittierende Rhythmusstörung aufgetreten war. Je nach Anzahl der gezählten atrialen Salven wurden sie in folgende drei Gruppen aufgeteilt: Keine bis maximal fünf, sechs bis neun oder mindestens zehn atriale Salven/ Woche.

Tab. 7 gibt die Basischarakteristika dieser 152 Patienten wieder.

	≤ 5 Salven (n=119)	6-9 Salven (n=12)	≥ 10 Salven (n=21)	p
Alter [Jahren]	63 ± 7	66 ± 6	70 ± 6 *	< 0,001
weiblich	50 (42)	6 (50)	6 (29)	0,408
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	29 ± 5	30 ± 5	27 ± 4	0,253
RR systolisch [mmHg]	148 ± 20	148 ± 18	145 ± 21	0,879
RR diastolisch [mmHg]	85 ± 12	85 ± 12	78 ± 14	0,070
Herzfrequenz [1/min]	73 ± 13	76 ± 20	62 ± 11 * #	<b>0,002</b>
Hypertonie	109 (92)	11 (92)	20 (95)	0,848
Diabetes mellitus	35 (29)	2 (17)	5 (24)	0,588
KHK	21 (18)	3 (25)	8 (38)	0,100
Z. n. Myocardinfarkt	15 (13)	1 (8)	2 (10)	0,854
Herzinsuffizienz	6 (5)	2 (17)	2 (10)	0,254

**Tab. 7:** Basischarakteristika der 152 Patienten mit anhaltendem Sinusrhythmus, aufgeteilt nach der Anzahl der atrialen Salven/ Woche.

Angegeben sind absolute und relative Zahlen (in Klammern), Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Median (25. - 75. Perzentile).

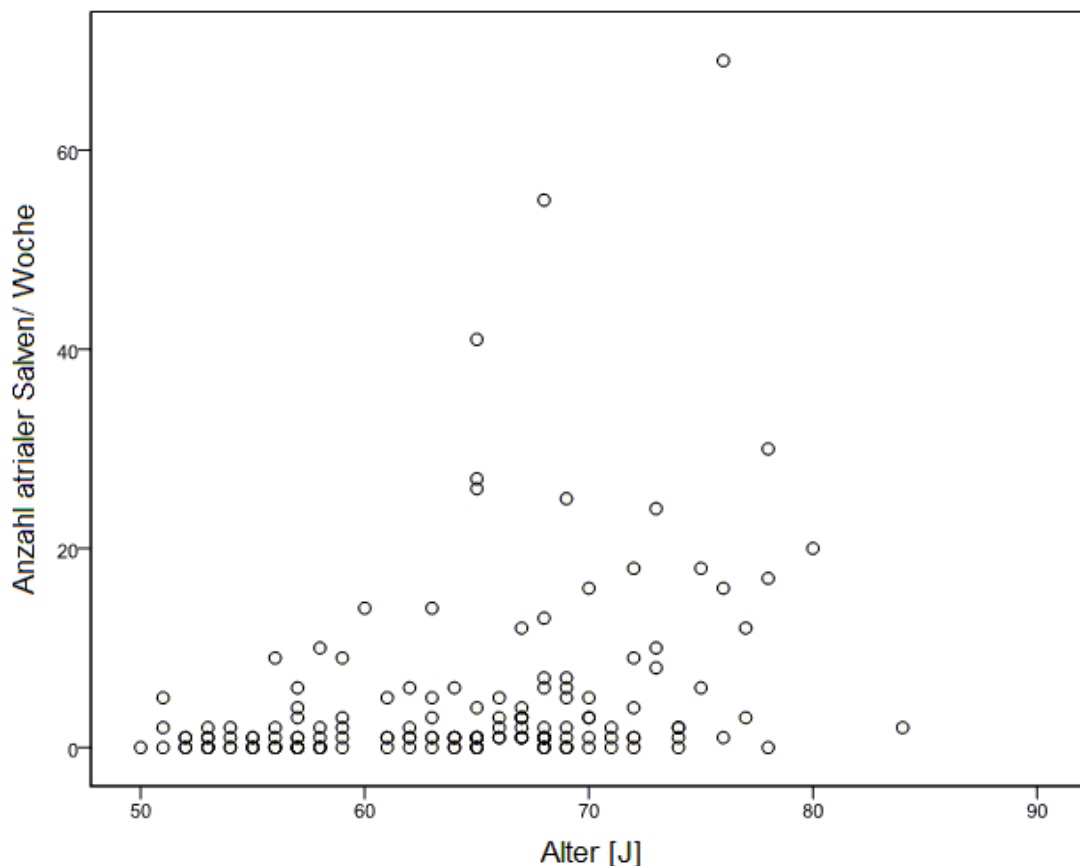
\* p < 0,05 im Vergleich mit der Gruppe „≤ 5 Salven/ Woche“

# p < 0,05 im Vergleich mit der Gruppe „6-9 Salven/ Woche“

Hierbei zeigte sich, dass der überwiegende Teil der Patienten fünf oder weniger atriale Salven über den Untersuchungszeitraum von einer Woche aufwies (n=119, 78 %). Bei 8% (n=12) konnten sechs bis neun Salven gezählt werden, während 14% (n=21) mindestens zehn 10 atriale Salven über sieben Tage zeigten.

Mit  $70 \pm 6$  Jahren waren die Teilnehmer, die mindestens 10 Salven/ Woche im EKG hatten, älter als die mit maximal 5 Salven/ Woche ( $62 \pm 7$  Jahre),  $p < 0,001$ .

Die folgende Abbildung (Abb. 13) zeigt die altersabhängige Verteilung der atrialen Salven.



**Abb. 13:** Altersabhängige Verteilung der atrialen Salven pro Woche in der Population der Patienten mit Sinusrhythmus (n=152).  
Korrelationskoeffizient nach Pearson:  $r=0,322$ ,  $p>0,001$

Die im Rahmen der Follow-up-Untersuchung gemessene Herzfrequenz lag mit  $62 \pm 11$  Schlägen/ Minute in der Gruppe „ $\geq 10$  Salven/ Woche“ unter der Herzfrequenz der Patienten mit fünf oder weniger Salven ( $73 \pm 13$  Schläge/ Minute) und derer mit sechs bis neun Salven ( $76 \pm 20$  Schläge/ Minute),  $p=0,002$ .

Bei Geschlecht, Body Mass Index und systolischen bzw. diastolischen Blutdruckwerten fand sich kein signifikanter Unterschied. Ebenfalls gab es bezüglich der in Tab. 7 aufgeführten klinischen Diagnosen wie Hypertonie, Diabetes mellitus, KHK, Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz keinen statistisch relevanten Unterschied.

### 3.3.2 Echokardiographiebefunde

Tab. 8 zeigt die echokardiographischen Befunde in den drei Gruppen.

Hierbei konnten zwischen den Patienten keine statistisch relevanten Unterschiede bezüglich linksventrikulärer oder linksatrialem Durchmesser, ebenso wenig für den Durchmesser des interventrikulärem Septums und der Hinterwand ausgemacht werden.

Ebenfalls unterschied sich die Ejektionsfraktion mit jeweils  $60 \pm 6$  % bei den Patienten mit maximal 5 Salven/ Woche und denen mit 6-9 Salven/ Woche nicht deutlich von den Patienten mit 10 oder mehr atrialen Salven im Wochenverlauf ( $63 \pm 8$  %),  $p=0,127$ .

	≤ 5 Salven (n=119)	6-9 Salven (n=12)	≥ 10 Salven (n=21)	p
LVD(ED) [mm]	50 ± 5	50 ± 4	52 ± 4	0,453
LVD (ES) [mm]	31 ± 5	30 ± 4	30 ± 6	0,766
LA (ES) [mm]	41 ± 5	41 ± 5	43 ± 4	0,149
IV Septum (ED) [mm]	12 ± 2	12 ± 1	12 ± 1	0,961
Hinterwand (ED) [mm]	11 ± 1	11 ± 1	11 ± 1	0,698
LVEF [%]	60 ± 6	60 ± 6	63 ± 8	0,127

**Tab. 8:** Echokardiographiebefunde der 152 Patienten mit anhaltendem Sinusrhythmus, aufgeteilt nach der Anzahl der im Verlauf einer Woche im EKG gezählten atrialen Salven.

Linksventrikulärer Durchmesser (LVD): endsystolisch (ES), enddiastolisch (ED); Linksatrialer Durchmesser (LA); Durchmesser des interventrikulären Septums (IV Septum); Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF).  
Angabe ist Mittelwert ± Standardabweichung.

### 3.3.3 SVES in der Langzeit-EKG-Auswertung

Vergleicht man die Gruppen untereinander bezüglich ihres Auftretens von supra-ventrikulären Extrasystolen (Tab. 9), so zeigt sich, dass mit steigender Zahl atrialer Salven zunehmend SVES auftraten.

Während bei den Patienten mit maximal fünf atrialen Salven innerhalb einer Woche 78 (36-176) SVES gezählt wurden, traten in der Gruppe „6-9 Salven/ Woche“ 446 (217-1366) SVES/ Woche auf. Bei den Patienten mit mindestens zehn atrialen Salven wurden 1424 (622-3436) SVES im Wochenverlauf dokumentiert.

Es zeigte sich hierbei eine Signifikanz von  $p < 0,001$ .

### 3.3.4 Plasmaspiegel von BNP und NT-proBNP

Tab. 9 zeigt die vor und nach Durchführung der EKG-Untersuchung bestimmten Konzentrationen der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP innerhalb der drei Gruppen.

	≤ 5 Salven (n=119)	6-9 Salven (n=12)	≥ 10 Salven (n=21)
BNP vorher [pg/ml]	36,2 (15,0-73,8)	58,5 (36-106,1)	133,5 (78,5-246,2) * #
BNP nachher [pg/ml]	35,9 (12,5-85,5)	60,0 (14,8-118,1)	166,7 (78,5-332,7) * #
NT-proBNP vorher [pg/ml]	43,9 (28,6-108,9)	82,1 (52,4-212,5)	266,5 (207,0-533,2) * #
NT-proBNP nachher [pg/ml]	51,2 (30,1-129,3)	85,6 (35,1-186,2)	286,2 (152,9-555,5) * #
Anzahl SVES	78 (36-176)	446 (217-1366) *	1424 (622-3436) * #

**Tab. 9:** Serumspiegel natriuretischer Peptide und SVES der 152 Patienten mit anhaltendem Sinusrhythmus, aufgeteilt nach der Anzahl der im Verlauf einer Woche im EKG gezählten atrialen Salven.

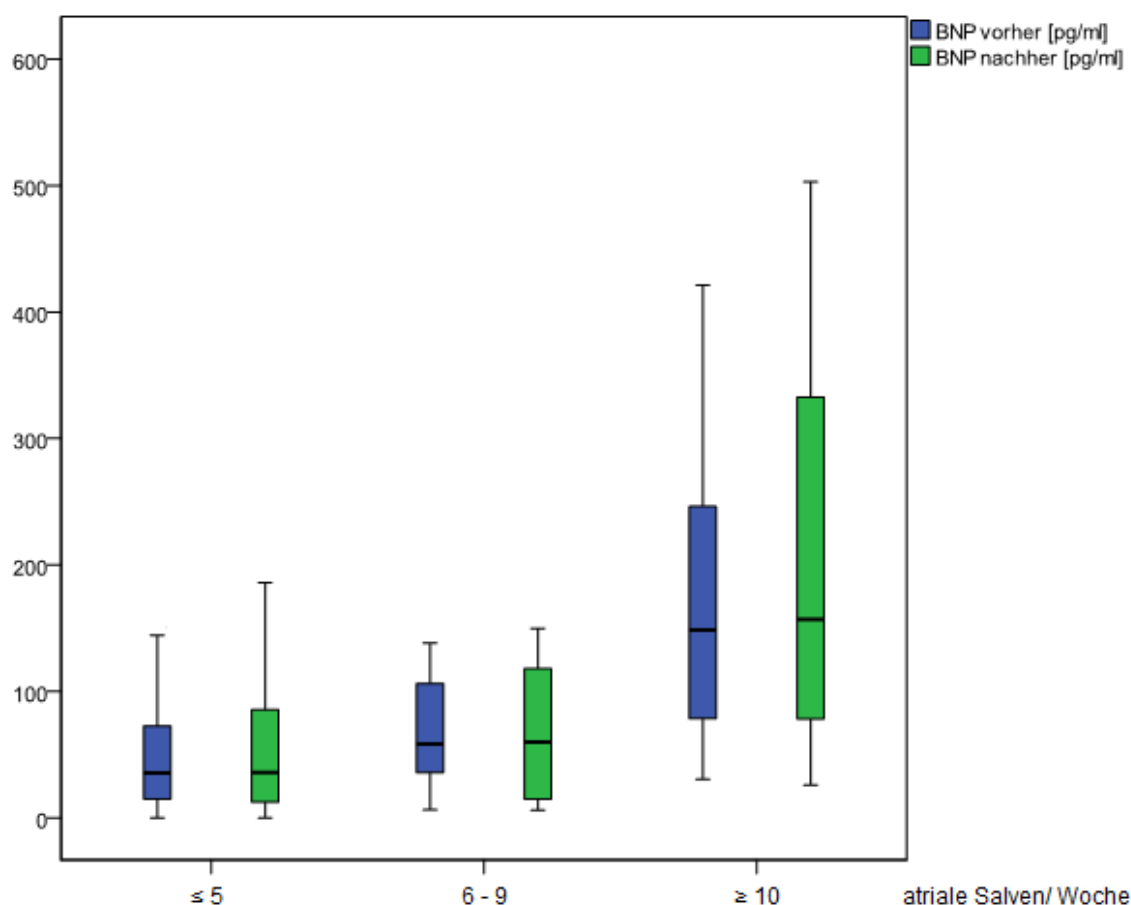
BNP und NT-proBNP-Spiegel vor und nach dem 7-Tage-Langzeit-EKG, sowie supra-ventrikuläre Extrasystolen (SVES) im Verlauf einer Woche.

Angegeben sind Median (25. - 75. Perzentile).

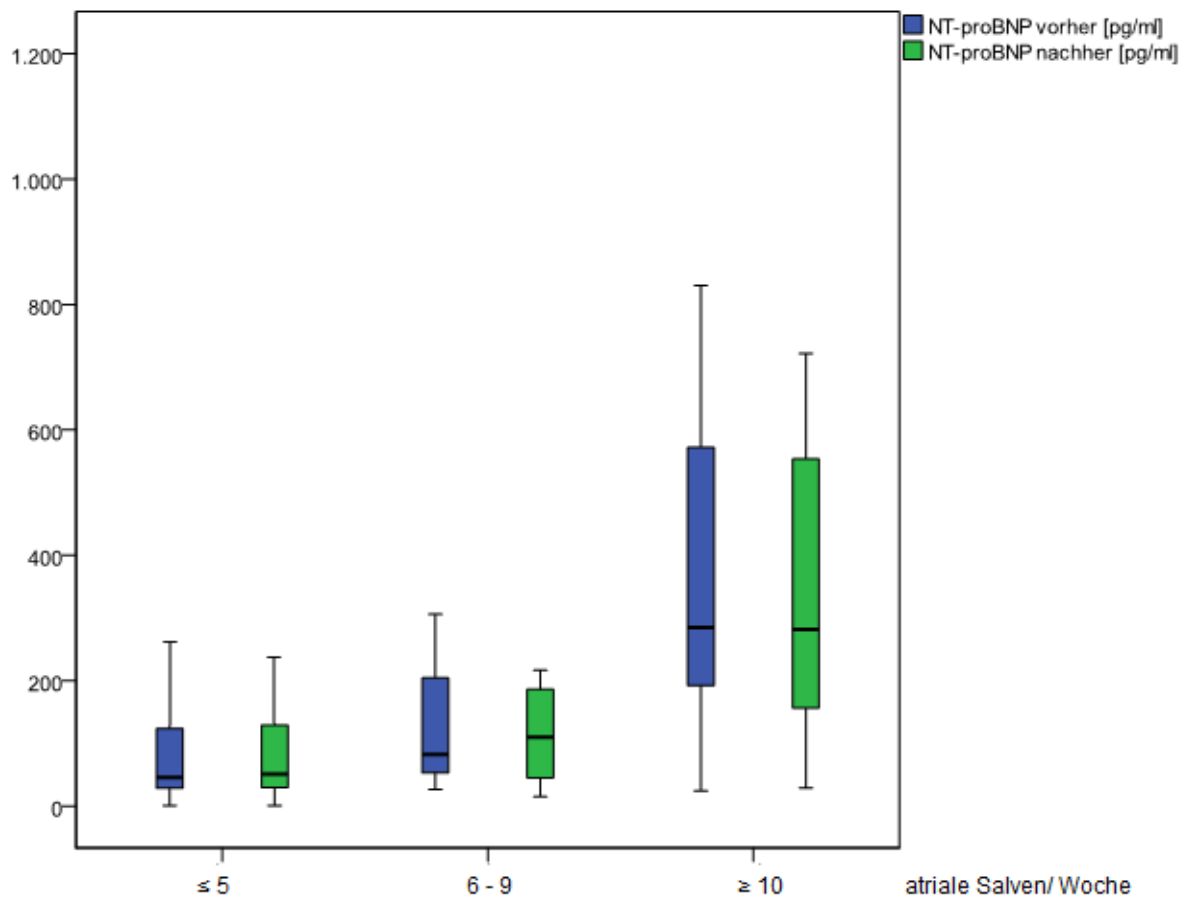
\*  $p < 0,05$  im Vergleich mit der Gruppe „≤ 5 Salven/ Woche“

#  $p < 0,05$  im Vergleich mit der Gruppe „6-9Salven/ Woche“

Alle im Rahmen dieser Studie bestimmten Serumspiegel von BNP und NT-proBNP, sowohl vor als auch nach Durchführung der 7-Tage-Langzeit-EKG-Untersuchung, waren signifikant unterschiedlich zwischen der Patientengruppe mit  $\leq 5$  und denen mit  $\geq 10$  atrialen Salven (BNP- und NT-proBNP-Spiegel vor bzw. nach 7-Tage-Langzeit-EKG jeweils  $p < 0,001$ ) sowie zwischen den Patienten mit 6-9 und denen mit  $\geq 10$  atrialen Salven/ Woche (BNP vor- und nach 7-Tage-Langzeit-EKG:  $p = 0,010$  und  $p = 0,008$ , NT-proBNP vor- und nach EKG:  $p = 0,022$  und  $p = 0,017$ ). Mit zunehmender Anzahl atrialer Salven lagen höhere Konzentrationen dieser beiden natriuretischen Peptide vor. Zwischen den ersten beiden Patientengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied, mit Ausnahme der supraventrikulären Extrasystolen, welche mit zunehmenden Salven signifikant häufiger auftraten ( $p$  jeweils  $< 0,001$ ). Die folgenden Box-Plots-Grafiken zeigen jeweils die Unterschiede der Serumspiegel von BNP (Abb. 14) sowie von NT-proBNP (Abb. 15) innerhalb der drei Patientengruppen.



**Abb. 14:** Box-Plots-Diagramm. BNP-Spiegel bei den Patienten mit Sinusrhythmus (n=152), aufgeteilt nach Anzahl der atrialen Salven/ Woche. In blau dargestellt die BNP-Plasmaspiegel vor, in grün nach dem 7-Tage-Langzeit-EKG.



**Abb. 15:** Box-Plots-Diagramm. NT-proBNP-Spiegel bei den Patienten mit Sinusrhythmus (n=152), aufgeteilt nach Anzahl der atrialen Salven/ Woche. In blau dargestellt die NT-proBNP-Plasmaspiegel vor, in grün nach dem 7-Tage-Langzeit-EKG.

### 3.4 Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion

Die 14 Patienten, die bei eingeschränkter kardialer Ejektionsfraktion von weniger als 50 % (Mittelwert  $42 \pm 11$  %) für die Auswertung aus der Gesamtpopulation dieser Studie ausgeschlossen wurden, waren zu 79 % männlichen Geschlechts (n=11).

Das mittlere Alter betrug  $66 \pm 6$  Jahre und der Body Mass Index lag bei  $29 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>.

13 dieser Patienten (93 %) litten an Bluthochdruck. In 57 % d. F. (n=8) war eine Koronare Herzkrankheit vorbeschrieben. Ein Diabetes mellitus war bei 4 Patienten bekannt (29 %). Fünf Patienten (36 %) berichteten über einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte.

Bei 29 % war die Diagnose Herzinsuffizienz gestellt worden. 29% der Patienten gaben eine Belastungsdyspnoe an. Eine Ruhedyspnoe wurde von allen verneint.

Bezogen auf den Durchmesser des linken Ventrikels war dieser sowohl enddiastolisch mit  $58 \pm 9$  mm als auch endsystolisch mit  $40 \pm 11$  mm bei diesen Patienten signifikant größer als in der Gruppe der Patienten mit normaler Ejektionsfraktion und anhaltendem Sinusrhythmus.

Bei der Auswertung der Langzeit-EKG zeigte sich, dass bei keinem dieser Patienten ein intermittierendes Vorhofflimmern oder Vorhofflattern im Langzeit-EKG über eine Woche aufgetreten war.

Es wurden 206 (103-437) SVES und 4 (1-4) Salven im Wochenverlauf gezählt.

Der BNP-Spiegel lag zu Beginn der EKG-Aufzeichnung bei 163 (67-282) pg/ml und im Anschluss bei 128 (63-233) pg/ml.

Die Konzentration von NT-proBNP war zu Untersuchungsbeginn mit 312 (99-528) pg/ml deutlich im Vergleich zu den Patienten mit einer EF  $\geq 50$  % erhöht. Bei Beendigung der EKG-Untersuchung lag sie mit 239 (63-565) pg/ml auf ähnlichem Niveau wie der NT-proBNP-Spiegel der Patienten mit intermittierenden supraventrikulären Rhythmusstörungen.



## 4 DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wertigkeit zweier natriuretischer Peptide für die Diagnostik paroxysmalen Vorhofflimmerns zu ermitteln, die bisher vor allem im Rahmen der Herzinsuffizienz (McMurray et al. 2012) bzw. systolischer und diastolischer Dysfunktion (Luers et al. 2010) eine Rolle gespielt haben: BNP und NT-proBNP.

### 4.1 Vorstudie zur Kinetik natriuretischer Peptide nach Kardioversion

Im Rahmen der von uns im Vorfeld durchgeführten Untersuchung bezüglich der Plasmaspiegelentwicklung von NT-proBNP konnten wir ein signifikantes Absinken innerhalb von 24 Stunden dokumentieren und die Beobachtung von Shin et al. bestätigen (Shin et al. 2005). Ebenso zeigte sich bei einer Patientin mit hohem Baselinespiegel ein Vorhofflimmerrezidiv nach über 24 Stunden, somit hinweisend auf die in Kapitel 5.1 genannten Studienergebnisse, die den präinterventionell gemessenen Spiegel mit dem Kardioversionsergebnis in Relation setzen (z.B. Wazni et al. 2004).

Allerdings sind sowohl die geringe Probandenzahl als auch fehlende weiterführende anamnestische und diagnostische Daten (z.B. Herzchographie) als limitierender Faktor unserer Vorstudie zu nennen, da u.a. auch Nierenfunktion und Volumen des linken Atriums Einfluss auf die Peptidspiegel nehmen können (Elin und Winter 2004, Li und Wang 2006). Ebenso erfolgte nur die Bestimmung des NT-proBNP-Spiegels.

Diese Beobachtungen führten dazu, dass im Rahmen der Hauptstudie eine zweizeitige natriuretische Spiegelbestimmung durchgeführt wurde: vor dem Anlegen des Langzeit-EKG sowie nach Durchführung der EKG-Aufzeichnung, um ggf. den Einfluss aufgetretener Rhythmusstörungen auf den Peptidspiegel dokumentieren zu können.

## 4.2 Hauptstudie

### 4.2.1 Klinische Relevanz der Studienpopulation, Baselinecharakteristika, Echo- und Elektrokardiographiebefunde

Da sich die Studienpopulation aus Patienten der Studienambulanz des Herzzentrums zur Erforschung der Diastolischen Herzinsuffizienz zusammensetzte, für die Personen mit kardialen Risikofaktoren zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz rekrutiert wurden, unterscheidet sich die Inzidenz dieser Faktoren gegenüber der Allgemeinbevölkerung erheblich. Dementsprechend war die häufigste Diagnose in 92 Prozent d. F. die arterielle Hypertonie.

Von den ursprünglich 176 Patienten, bei denen eine EKG-Auswertung erfolgen konnte, wurden 14 aufgrund eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (EF < 50 %) aus der Studienpopulation ausgeschlossen, da bei diesen Patienten hohe natriuretische Peptidspiegel zu erwarten sind (Cowie und Mendez 2002), was sich bei der Auswertung der Daten auch bestätigte. Aufgrund der Verblindung der Untersucher war ein Ausschluss dieser Patienten im Vorfeld nicht möglich, da die betreffenden anamnestischen und diagnostikrelevanten Daten erst bei der Auswertung mit den Studienergebnissen zusammengeführt wurden. Insgesamt wurden so 162 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 59 Prozent Männer.

Die Prävalenz einer paroxysmalen supraventrikulären Rhythmusstörung betrug 6,2 % und entspricht ähnlichen Ergebnissen großer Kohortenstudien (z.B. Go et al. 2001). Bei diesen Patienten zeigte sich echokardiographisch eine signifikante Vergrößerung des linksatrialen endsystolischen Durchmessers ( $46 \pm 4$  mm vs.  $41 \pm 5$  mm,  $p=0,009$ ), eine Beobachtung, die bereits in anderen Untersuchungen gezeigt werden konnte (Parkash et al. 2004) und bereits als Ausdruck struktureller Veränderungen am Herzen zu werten ist.

Das mittlere Alter aller Studienteilnehmer betrug  $64 \pm 7$  Jahre, wobei die Patienten mit einer Rhythmusstörung  $66 \pm 7$  Jahre alt waren. Das mediane Alter beträgt anderen Studien zufolge 75 Jahre (Feinberg et al. 1995, Fuster et al. 2006), jedoch erfolgte dabei keine Differenzierung bezüglich der Form des Vorhofflimmerns (paroxysmal vs. anhaltend). Ebenso fand sich in unserer Untersuchung keine Geschlechterabhängigkeit, wie sie in einigen größeren Studien vorbeschrieben ist (Go et al. 2001).

Allerdings konnte gezeigt werden, dass das Körpergewicht von Patienten mit Vorhofflimmern/-flattern höher war als das der Patienten mit anhaltendem Sinusrhythmus ( $28,8 \pm 4,4$  vs.  $32,4 \pm 4,0$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,01$ ). Limitierend für diese Beobachtungen erscheint die begrenzte Anzahl an Probanden.

Hervorzuheben ist, dass die Rhythmusstörungen bei allen Patienten asymptomatisch abliefen und dementsprechend den Beobachtungen anderer Studien ähneln (siehe Kapitel 5.1). Anamnestisch ergab sich, dass sich bei zwei der zehn Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern oder -flattern bereits ein Schlaganfall ereignet hatte ( $p=0,01$ ). Leider konnte nicht eruiert werden, ob es sich hierbei um ein ischämisches Geschehen handelte, möglicherweise aufgrund der intermittierenden Herzrhythmusstörung. In der ASSERT-Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit kurzen Vorhofflimmer-Episoden (>6 Minuten in 3 Monaten) ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und systemische Embolien haben und die frühzeitige Diagnose eines klinisch inapparenten intermittierenden Vorhofflimmerns die vielleicht effektivste Primärprävention des Schlaganfalls darstellt (Healey 2012).

Im Rahmen der EKG-Auswertung konnte zudem gezeigt werden, dass Patienten mit einer paroxysmalen supraventrikulären Rhythmusstörung signifikant häufiger atriale Salven haben (7 (5-11) vs. 1 (0-5)/ Woche,  $p=0,002$ ), ebenso mehr SVES als Patienten mit anhaltendem Sinusrhythmus (834 (181-1777) vs. 113 (46-431)/ Woche,  $p=0,016$ ). Supraventrikuläre Salven und SVES treten somit assoziiert mit paroxysmalen Vorhofflimmerepisoden ( $\geq 30$  Sekunden) auf. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen liegt in der Beobachtung, dass in der Pathogenese von Vorhofflimmern anfängliche kurze Episoden über länger dauernde und häufigere zu letztlich anhaltenden Phasen dieser Rhythmusstörung führen (siehe Kapitel 1.1.5).

Limitierend für die beschriebene Inzidenz von SVES ist, dass diese v.a. bei extremer Häufung nicht einzeln validiert werden konnten und möglicherweise Artefakte durch das EKG-Programm mitgezählt wurden. Ebenso ist es möglich, dass durch das EKG-Programm auch einzelne QRS-Komplexe im Rahmen einer Vorhofflimmerepisode als frühzeitig einfallende SVES gewertet wurden.

#### **4.2.2 Erhöhte natriuretische Peptidspiegel bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern**

Als Hauptergebnis konnten wir im Rahmen unserer Studie zeigen, dass Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern oder -flattern signifikant höhere Plasmaspiegel von BNP und NT-proBNP aufwiesen als Patienten mit anhaltendem Sinusrhythmus, in einer Studienpopulation mit Patienten, die kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen.

Bereits in anderen Studien konnten bei Patienten mit Vorhofflimmern erhöhte natriuretische Peptidspiegel im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus nachgewiesen werden (Silvet et al. 2003, Ellinor et al. 2005).

Ebenso zeigten verschiedene Untersuchungen, dass natriuretische Peptide Prädiktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern sein können (Wazni et al. 2004, Hou et al. 2008, Patton et al. 2009) und mit der hämodynamischen Belastung korrelieren (McMurray et al. 2009). In einer jüngeren Studie unserer Klinik, die sich im Anschluss an diese Arbeit ergab, konnte bei Patienten, die einen ischämischen Schlaganfall erlitten hatten, gezeigt werden, dass sich BNP zur Detektion paroxysmalen Vorhofflimmerns eignen könnte (Wachter et al. 2012).

Die Spiegel von BNP und NT-proBNP zeigen in der Messung am Ende der EKG-Aufzeichnung etwas bessere Vorhersagewerte. Unter Berücksichtigung der Kinetik natriuretischer Peptide, deren Spiegel unter Vorhofflimmern ansteigen und nach Konversion in den Sinusrhythmus kontinuierlich wieder sinken (Vinch et al. 2004, siehe auch Kapitel 5.1), könnte dies durch die aufgetretenen Rhythmusstörungen während der Langzeit-EKG-Periode erklärt werden. Möglicherweise korrelieren stattgehabte Vorhofflimmer-Episoden mit den Plasmaspiegeln bei Beendigung der EKG-Aufzeichnung, wobei wir natürlich keine Aussage darüber treffen konnten, ob nicht bereits zeitnah zum ersten Blutentnahmezeitpunkt eine Rhythmusstörung stattfand, die die natriuretischen Peptidspiegel bereits beeinflusst haben könnten.

Die ROC-Analysen zeigen insgesamt gute Testcharakteristika, z.B. bei dem Cut-off-Wert von 164,5 pg/ml für NTpro-BNP, eine AUC von 0,84 im Anschluss an die Langzeit-EKG-Ableitung. Hierbei lag ein negativer prädiktiver Wert von 98,8 % vor sowie ein positiver prädiktiver Wert von 18,5 % bei einer Sensitivität von 86 % und einer Spezifität von 75%.

Insbesondere sind die Probandenzahl sowie die geringe Fallzahl kritisch zu betrachten. Außerdem handelt es sich bei unserem Patientenkollektiv um Patienten, die bereits ein kardiologisches Risikoprofil besitzen und aus Mitteleuropa stammen. Allerdings zeigte sich bei diesen eine hohe Signifikanz, so dass ein zufälliger Befund unwahrscheinlich erscheint. Dennoch müssen unsere Ergebnisse an weiteren größeren prospektiven Studien überprüft werden.

#### **4.2.3 Erhöhte natriuretische Peptidspiegel bei Patienten mit atrialen Salven**

Die von uns erhobenen Daten aus der Analyse der EKG zeigen bei den 152 Patienten, die als Grundrhythmus einen Sinusrhythmus aufwiesen, eine Zunahme atrialer Salven im Alter ( $p < 0,001$ ). Ebenso geht die Häufigkeit atrialer Salven mit einem Anstieg der SVES einher ( $p < 0,001$ ), mit der unter 5.3.1 genannten Limitierung, dass mögliche Artefakte durch das EKG-Auswertungs-Programm gerade bei Patienten mit gehäuften SVES fälschlicherweise mitgezählt wurden.

Allerdings konnten wir innerhalb der Basischarakteristika keine signifikanten Unterschiede in den von uns definierten drei Gruppen ( $\leq 5$  vs. 6-9 vs.  $\geq 10$  Salven/Woche) feststellen. Insbesondere echokardiographisch, v.a. hinsichtlich des linksatrialen Durchmessers als Ausdruck einer Volumenbelastung, finden sich keine Unterschiede, so dass wir die nachfolgende Beobachtung nicht direkt als Folge einer morphologischen bzw. messbaren Veränderung am Herzen werten.

Die Ergebnisse unserer Studie deuten darauf hin, dass eine zunehmende Anzahl supraventrikulärer Extrasystolen sowie atrialer Salven Einfluss auf die Spiegel natriuretischer Peptide haben könnte, da alle gemessenen natriuretischen Peptidspiegel mit der Anzahl an atrialen Salven bzw. der Häufigkeit der SVES korrelieren (jeweils  $p < 0,05$  im Vergleich zwischen Patienten mit  $\leq 5$  bzw. 6-9 atrialen Salven mit denen, die  $\geq 10$  atriale Salven/Woche im Langzeit-EKG aufwiesen).

Nachfolgende größere Studien müssen die von uns gezeigten Ergebnisse verifizieren und zeigen, ob sich natriuretische Peptide auch in diesem Zusammenhang als prognostische Marker erweisen bzw. als Biomarker anderer Rhythmusstörungen geeignet sind. Ebenso sollten Verlaufskontrollen bei unseren Patienten zeigen, ob diese in der Zukunft länger anhaltende Rhythmusstörungen im Sinne z.B. eines paroxysmalen Vorhofflimmerns entwickeln und die zum aktuellen

Zeitpunkt dokumentierte Häufung atrialer Salven und SVES als Vorbote eines Vorhofflimmerns gewertet werden kann, noch bevor sich morphologisch messbare Veränderungen (z.B. linksatriale Größenzunahme) am Herzen ergeben.

#### **4.3 Schlussfolgerung für die klinische Praxis und Ausblick**

Der ischämische Schlaganfall ist die Hauptkomplikation bei Patienten mit Vorhofflimmern. Das Risiko ist dabei unabhängig davon, ob es sich um eine anhaltende oder paroxysmale Form dieser Rhythmusstörung handelt (Healey et al. 2012). Oft erfolgt die Diagnose Vorhofflimmern erst nach stattgehabtem ischämischen Schlaganfall (Haeusler et al. 2011). Eine frühzeitige Diagnosestellung ist deshalb wünschenswert zum zeitnahen Therapiebeginn.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen die Verwendung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score (Lip et al. 2010) zur Entscheidung einer oralen Antikoagulation, die ab einem Score von 1 indiziert ist, unabhängig vom Vorhofflimmertyp (Camm et al. 2010) (siehe auch Kap. 1.1.8.1). Die Indikation zur Antikoagulation besteht somit bei der Mehrzahl der Patienten, da auch kardiovaskuläre Risikofaktoren in die Scores einbezogen und mit einem Punkt bewertet werden.

Da aber gerade paroxysmales Vorhofflimmern häufig asymptomatisch verläuft, gestaltet sich die Diagnosestellung schwierig. Die Langzeit-EKG-Untersuchung stellt dabei eine sichere Methode dar. Kardiovaskuläre Risikofaktoren sind auch Risikofaktoren für Vorhofflimmern und haben eine hohe Prävalenz. Nur auf den Risikofaktor Bluthochdruck bezogen (Prävalenz in Deutschland 55 % der 35- bis 64-jährigen Bevölkerung nach Wolf-Maier et al. 2003), müssten in Deutschland rund 45 Millionen Patienten einer Langzeit-EKG-Untersuchung unterzogen werden, um paroxysmales Vorhofflimmern zu detektieren. Verständlicherweise ist dies aufgrund der enormen Patientenzahl mit einem nicht zu leistendem Aufwand aufgrund fehlender materieller, personeller und struktureller Ressourcen verbunden. Ein einfach durchzuführender Screening-Parameter innerhalb dieser Patientengruppe könnte die Zahl der Risikopatienten soweit reduzieren, dass die Durchführung einer Langzeit-EKG-Untersuchung machbar erscheint.

Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern wiesen in unserer Studie höhere natriuretische Peptidspiegel auf als Patienten mit einem anhaltenden Sinusrhythmus. Ferner scheinen Anzahl bzw. Häufigkeit von SVES und atrialen Salven einen Einfluss auf die natriuretischen Peptidspiegel zu haben. Unter dem Aspekt, dass sich paroxysmale supraventrikuläre Rhythmusstörungen von einzelnen über gehäufte bis hin zu anhaltenden Episoden entwickeln, könnten Risikopatienten noch vor Entwicklung eines Vorhofflimmerns identifiziert werden.

Aufgrund der Tatsache, dass die in dieser Studie dokumentierten Vorhofflimmer-episoden asymptomatisch abliefen und nur mittels Langzeit-EKG detektiert werden konnten, deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass sich natriuretische Peptide als Screening-Parameter für paroxysmales Vorhofflimmern eignen, zumindest bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Sie könnten somit die Frühdiagnostik von Vorhofflimmern verbessern und dadurch zur Primärprophylaxe des Schlaganfalls beitragen.

Bei Patienten mit kardiologischem Risikoprofil (z.B. arterieller Hypertonus) sollte der Plasmaspiegel natriuretischer Peptide bestimmt werden. Patienten mit erhöhten Plasmaspiegeln sollten frühzeitig mittels 7-Tage-Langzeit-EKG auf das Vorliegen von asymptomatischem, paroxysmalem Vorhofflimmern hin untersucht werden bzw. engmaschig diesbezüglich verlaufskontrolliert werden. Der Plasmaspiegel natriuretischer Peptide erhöht die Prätestwahrscheinlichkeit, dass diese Patienten an Vorhofflimmern leiden.

Eine frühzeitige Diagnosestellung von Vorhofflimmern kann dadurch erleichtert werden. Die betroffenen Patienten können zeitnah einer Therapie mit oralen Antikoagulantien zugeführt werden, so dass das Risiko von systemischen Embolien und ischämisch bedingten Schlaganfällen reduziert und damit Morbidität, Mortalität und Folgekosten im Gesundheitssystem gesenkt werden können. Allerdings sind Patienten mit isoliert im Langzeit-EKG nachgewiesenem asymptomatischem Vorhofflimmern bisher kaum in großen Studien zur Antikoagulation eingeschlossen worden.

Den Ergebnissen unserer Untersuchung sollten weitere größere Studien folgen, um die Möglichkeiten der Detektion paroxysmalen Vorhofflimmerns durch natriuretische Peptide weiter zu erforschen und herauszufinden, ob die Patienten mit im Langzeit-EKG diagnostiziertem Vorhofflimmern in gleicher Weise von einer Antikoagulation profitieren.



## 5 ZUSAMMENFASSUNG

**Einleitung:** Die Diagnose von Vorhofflimmern (VHfli) oder Vorhofflattern (VHfla) kann schwierig sein. Kardiovaskuläre Risikofaktoren sind mit der Entwicklung von VHfli/VHfla (VHF) und Schlaganfällen assoziiert, weshalb die frühzeitige Diagnosestellung von paroxysmalem VHF wichtig ist, um eine prophylaktische antikoagulative Therapie zu initiieren. Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass VHF ein sich entwickelnder Prozess aus zunächst zunehmenden supraventrikulären Extrasystolen (SVES) und atrialen Salven ist, sich als paroxysmales und persistierendes VHF mit zunehmender Dauer der Episoden fortsetzt und letztlich in permanentem VHF gipfelt. Natriuretische Peptide sind bei Patienten mit VHF erhöht und gelten als Prädiktoren für Schlaganfälle. Ziel dieser Studie ist es, die diagnostische Wertigkeit von natriuretischen Peptidspiegeln im Rahmen der Diagnostik asymptomatischer paroxysmaler VHF-Episoden zu untersuchen.

**Methoden:** Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und erhaltener linksventrikulärer Funktion sowie dem Risiko der Entwicklung einer bzw. bereits diagnostizierter Herzinsuffizienz mit Sinusrhythmus im EKG wurden in die Studie eingeschlossen. Die Plasmaspiegel von N-terminalen pro Brain-type-natriuretischem Peptid (NT-proBNP) und Brain-type-natriuretischem Peptid (BNP) wurden vor Start und bei Beendigung einer 7-Tage-Langzeit-EKG-Untersuchung bestimmt, die hinsichtlich Vorhofflimmern bzw. -flattern (VHF) ausgewertet wurde.

**Ergebnisse:** 162 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, von denen 10 (6,2%) paroxysmales VHF aufwiesen. Die BNP und NT-proBNP-Spiegel waren bei Patienten mit paroxysmalem VHF höher: Vor EKG-Anlage Median (25.-75. Perzentile) 104,7 (32,9-190,2) vs. 45,9 (16,4-96,0) pg/ml,  $p=0,061$  und 240,4 (86,6-478,0) vs. 53,9 (30,9-184,3) pg/ml,  $p=0,022$ , nach EKG 182,6 (102,5-401,5) vs. 46,1 (16,6-99,0) pg/ml,  $p=0,001$  und 274,3 (160,5-746,7) vs. 61,4 (34,3-181,0) pg/ml,  $p=0,006$ . Bezüglich der Detektion paroxysmaler Vorhofflimmerepisoden zeigten die Messungen von BNP und NT-proBNP im Anschluss an die Langzeit-EKG-Untersuchung im Rahmen der ROC-Analyse eine Fläche unter der Kurve von 0,82 und 0,84. Patienten mit VHF hatten signifikant mehr atriale Salven ( $p=0,002$ ) und SVES ( $p=0,016$ ).

Ebenfalls gab es bei den Patienten mit anhaltendem Sinusrhythmus einen bemerkenswerten und statistisch signifikanten Anstieg der NT-proBNP- und BNP-Spiegel mit zunehmender Anzahl an dokumentierten atrialen Salven und SVES (jeweils  $p < 0,05$ ).

**Schlussfolgerung:** Natriuretische Peptide sind nützliche Biomarker bei der Detektion von bisher unbekanntem VHF. Bei erhöhten natriuretischen Peptidspiegeln sollte eine 7-Tage-Langzeit-EKG-Untersuchung erwogen werden. Eine verbesserte und frühzeitige Diagnose von paroxysmalem VHF durch natriuretische Peptide kann in der Primärprävention von Schlaganfällen sinnvoll sein. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass eine zunehmende Anzahl an SVES und atrialen Salven mit erhöhten Plasmaspiegeln von NT-proBNP und BNP einhergehen. Es deutet darauf hin, dass natriuretische Peptidspiegel die fortschreitende Entwicklung von zunehmenden SVES/ atrialen Salven bis zum manifesten VHF widerspiegeln.

## SUMMARY

**Background and purpose:** Diagnosis of atrial fibrillation (Afib) or atrial flutter (Aflutter) can be challenging. Cardiovascular risk factors are associated with Afib/Aflutter development and stroke, thus, diagnosis of paroxysmal Afib/Aflutter is highly relevant because of the possibility of anticoagulation to prevent complications. There is a rising evidence, that Afib is developing in a continuous process, beginning with increasing supraventricular extrasystoles (SVES) and atrial runs (AR) proceeding to paroxysmal and persisting Afib leading to lengthening periods of absolute arrhythmia, finally ending in permanent Afib. Natriuretic peptides are elevated in patients with Afib and predict the development of stroke. We aimed to evaluate the diagnostic value of natriuretic peptide levels in the detection of clinically silent episodes of paroxysmal Afib/Aflutter.

**Methods:** Patients with cardiovascular risk factors and preserved left ventricular function and risk of or already diagnosed congestive heart failure presenting with sinus rhythm were included into this observational study. N-terminal pro Brain-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) and Brain-type Natriuretic Peptide (BNP) were

measured before starting and after the end of a 7-day Holter monitoring, which was carefully screened for Afib/Aflutter.

**Results:** 163 patients were included, 10 (6.2 %) of them had paroxysmal Afib/Aflutter. BNP and NT-proBNP were higher in patients with paroxysmal Afib/Aflutter: before Holter monitoring median (25.-75. percentile) 104.7 (32.9-190.2) vs. 45.9 (16.4-96.0) pg/ml,  $p=0.061$  and 240.4 (86.6-478.0) vs. 53.9 (30.9-184.3) pg/ml,  $p=0.022$ , after Holter monitoring 182.6 (102.5-401.5) vs. 46.1 (16.6-99.0) pg/ml,  $p=0.001$  and 274.3 (160.5-746.7) vs. 61.4 (34.3-181.0) pg/ml,  $p=0.006$ . For the detection of paroxysmal Afib/Aflutter episodes, BNP and NT-proBNP measured after the Holter monitoring an area under the curve in ROC analysis of 0.82 and 0.84. Patients with Afib/Aflutter had significantly more AR ( $p=0.002$ ) and SVES ( $p=0.016$ ). There was a remarkable and statistically significant increase of NT-proBNP and BNP levels in patients with sustained sinus rhythm if numerous AR and SVES could be documented (each  $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Natriuretic peptides are useful biomarkers for the detection of undiagnosed paroxysmal Afib/Aflutter. If natriuretic peptides are elevated, 7-day Holter ECG should be considered. The enhanced and early detection of undiagnosed paroxysmal atrial fibrillation by natriuretic peptides may be a useful strategy in primary stroke prevention. The results of our study indicate that frequent SVES and AR are associated with increased levels of NT-proBNP and BNP. Natriuretic peptide levels are suggestive to reflect the progressive development from frequent SVES/AR to overt atrial fibrillation.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

Abbott (2004): Abbott AxSYM® System BNP.

Herstellerinformation. Axis-Shield Diagnostics, Ltd. Dundee, UK

Aboaf AP, Wolf PS (1996): Paroxysmal atrial fibrillation. A common but neglected entity. *Arch Intern Med* 156, 362-367

Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kléber AG, Lab MJ, Legato MJ, Rosen MR, Schwartz PJ, Spooner PM, Van Wagoner DR (2001): Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 103, 769-777

Di Angelantonio E, De Castro S, Toni D, Sacchetti ML, Biraschi F, Prencipe M, Fiorelli M (2007): Determinants of plasma levels of brain natriuretic peptide after acute ischemic stroke or TIA. *J Neurol Sci* 260, 139-142

Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM (1994): Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 271, 840-844

Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D (1998): Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 98, 946-952

Bettencourt P, Ferreira A, Pardal-Oliveira N, Pereira M, Queirós C, Araújo V, Cerqueira-Gomes M, Maciel MJ (2000): Clinical significance of brain natriuretic peptide in patients with postmyocardial infarction. *Clin Cardiol* 23, 921-927 (Abstract)

de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H (1981): A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28, 89-94

Brand FN, Abbot RD, Kannel WB (1985): Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham Study. *J Am Med Ass* 254, 3449-3453

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B (2010): Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31, 2369-2429

Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P (2012): 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 14, 1385-1413

Campbell RWF: Herzrhythmusstörungen.

In: Das MSD-Manual der Diagnostik und Therapie. Hrsg. der 6. Dt. Aufl. MSD Sharp Dohme GmbH, Haar, ein Unternehmen der Merck Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA. Dt. Bearbeitung: Christl Kiener.

Urban & Fischer, München Jena 2000: 2074-2109

Carlsson J, Neunzer J, Erdogan A (2007): Klassifikation, Erkrankungsverläufe und Symptomatologie.

In: Vorhofflimmern Vorhofflattern, Aktuelle Diagnostik und Therapie.

Hrsg. v. Neuzner J, Pitschner HF

Steinkopff Verlag, Darmstadt 2007: 21-34

Cosío FG (2002): Atrial flutter update. *Card Electrophysiol Rev* 6, 356-364

Cowie MR, Mendez GF (2002): BNP and congestive heart failure.

*Prog Cardiovasc Dis* 44, 293-321 (Abstract)

Das BB, Solinger R (2009): Role of natriuretic peptide family in cardiovascular medicine. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 7, 29-42 (Abstract)

Del Mar Reynolds (2004): Lifecard CF Lifecard 12, Bedienungs- und Technische Anleitung, Version 7, Bestellnr. 18-6074, DelMarReynolds GmbH, Feucht, Deutschland

Dhar S, Lidhoo P, Koul D, Dhar S, Bakhshi M, Deger FT (2009): Current concepts and management strategies in atrial flutter. *South Med J* 102, 917-922

Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser SH (2002): Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets. *J Cardiovasc Electrophysiol* 13, 399-405 (Abstract)

Eldar M, Canetti M, Rotstein Z, Boyko V, Gottlieb S, Kaplinsky E, Behar S (1998): Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. SPRINT and Thrombolytic Survey Groups.

*Circulation* 97, 965-970

Elin RJ, Winter WE (2004): Laboratory and clinical aspects of B-type natriuretic peptides. *Arch Pathol Lab Med* 128, 697-699

Ellinor PT, Low AF, Macrae CA (2005): Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 27: 222-226

Ernst S, Kuck KH, Piorkowski C, Hindricks G (2007): Primäre Katheterablation von Vorhofflimmern.

In: Vorhofflimmern Vorhofflattern, Aktuelle Diagnostik und Therapie.

Hrsg. v. Neuzner J, Pitschner HF

Steinkopff Verlag, Darmstadt 2007: 363-388

Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A (1995): Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications.

*Arch Intern Med* 155, 469-473

Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N (2004): Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 25, 1385-1394

Flynn TG, de Bold ML, de Bold AJ (1983): The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun* 117, 859-865 (Abstract)

Fuster V, Rydén LE, Cannon DS (2006): ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 114, 257-354

Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ (2001): Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke. Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 285, 2864-2870

Gallagher MM, Camm AJ (1997): Classification of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrocardiol* 20, 1603-1605

Geiger R, Hammerer-Lercher A, Url C, Schweigmann U, Puschendorf B, Sommer R, Stein JI, Mair J (2007): NT-proBNP concentrations indicate cardiac disease in pediatric patients. *Int J Cardiol* 123, 63-65. Epub 2007 Feb 7. (Abstract)

Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI (1991): Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 68, 41-46 (Abstract)

Geller JC (2003): Atrial fibrillation as end point of hypertension. Can antihypertensive therapy prevent it? *MMW Fortschr Med* 145, 38-41 (Abstract)

Go AS, Hylek EM, Phillips KA (2001): Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults. National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 285, 2370-2375

Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ (1996): Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 94, 2968-2974 (Abstract)

Goette A, Lendeckel U, Klein HU (2007): Elektrophysiologie und Pathophysiologie von Vorhofflimmern  
In: Vorhofflimmern Vorhofflattern, Aktuelle Diagnostik und Therapie.  
Hrsg. v. Neuzner J, Pitschner HF  
Steinkopff Verlag, Darmstadt 2007: 39-73

Granada J, Uribe W, Chyou PH, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, Hayes J, Eaker E, Vidaillet H (2000): Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol* 36, 2242-2246

Grönefeld G, Hohnloser SH (2007): Pharmakologische Therapie von Vorhofflimmern und Vorhofflattern.

In: Vorhofflimmern Vorhofflattern, Aktuelle Diagnostik und Therapie.

Hrsg. v. Neuzner J, Pitschner HF

Steinkopff Verlag, Darmstadt 2007: 121-139

Haeusler KG, Konieczny M, Endres M, Villringer A, Heuschmann PU (2011): Impact of anticoagulation before stroke on stroke severity and long-term survival.

*Int J Stroke* 7, 544-550

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

*N Engl J Med* 339, 659-666

Hall C (2004): Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP.

*Eur J Heart Fail* 6, 257-260

Hall C (2005): NT-ProBNP: the mechanism behind the marker.

*J Card Fail* 11, S81-S83

Halligan SC, Gersh BJ, Brown RD Jr, Rosales AG, Munger TM, Shen WK, Hammill SC, Friedman PA (2004): The natural history of lone atrial flutter.

*Ann Intern Med* 140, 265-268 (Abstract)

Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA (1999a): Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis.

*Ann Intern Med* 131, 492-501

Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW (1999b): Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 30, 1223-1229

Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL (2000): Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.

*J Am Coll Cardiol* 35, 183-187

Hasenfuß G, Anker S, Bauersachs J, Böhm M, Hoppe UC, Pieske B, von Scheidt W, Wachter R (2013): Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Kardiologe* 7: 105-114

Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C (2012): Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke.

*N Engl J Med* 366, 120-129

Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH (2006): Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study.

*Eur Heart J* 27, 949-953

Hennersdorf MG, Perings C, Kelm M, Strauer BE (2001): Vorhofflimmern. *Internist* 42, 1631–1640

Hennersdorf MG, Hafke GJ, Steiner S, Dierkes S, Jansen A, Perings C, Strauer BE (2003): Determinanten des paroxysmalen Vorhofflimmerns bei Patienten mit arterieller Hypertonie. *Z Kardiol* 92, 370-376

Herold G und Mitarbeiter (2010): Innere Medizin, Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Gerd Herold, Köln 2010: 277-281

Höhler H (2005): Atrial fibrillation. *Med Klin* 100, 636-649 (Abstract)

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

Hohnloser SH, Grönefeld G, Israel CW (2009): Prophylaxe und Therapie von Vorhofflimmern. 2. Auflage, UNI-MED Verlag AG Bremen-London-Boston 2009

Hou JL, Gao K, Li M, Ma JY, Shi YK, Wang Y, Zhao YF (2008): Increased N-terminal pro-brain natriuretic peptide level predicts atrial fibrillation after surgery for esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol* 14, 2582-2585

Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG (1996): Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 81, 3871-3876

Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH (2004): Longterm risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 43, 47–52

Jensen TJ, Haarbo J, Pehrson SM, Thomsen PE (2003): Paroxysmal atrial fibrillation: ectopic atrial activity and prevalence of severely symptomatic patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 26, 1668-1674 (Abstract)

Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS (1996): Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 27, 1765-1769

Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Conolly SJ, Green M, Boone J, Sheldon R, Dorian P, Newman D (2005): Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 149, 489-96 (Abstract)

Knight BP, Michaud GF, Strickberger SA, et al. (1999): Electrocardiographic differentiation of atrial flutter from atrial fibrillation by physicians. *J Electrocardiol* 32, 315–319

Knebel F (2010): Die Einsatzmöglichkeiten von NT-proBNP im klinischen Alltag. Diagnostik im Dialog, Newsletter der Roche Diagnostics GmbH, Ausgabe 27, 1/2010



Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Wu AH, Duc P, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Storrow AB (2005): Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study.

*J Am Coll Cardiol* 46, 838-844

Kompetenznetz Vorhofflimmern (2010): [www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de](http://www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de)

Kuhn M (2004): Molecular physiology of natriuretic peptide signalling.

*Basic Res Cardiol* 99,76-82 (Abstract)

Kurosaki K, Tada H, Hashimoto T, Ito S, Miyaji K, Naito S, Oshima S, Taniguchi K (2007): Plasma natriuretic peptide concentrations as a predictor for successful catheter ablation in patients with drug-refractory atrial fibrillation. *Circ J* 71, 313-320

Lehto M, Snapinn S, Dickstein K, Swedberg K, Nieminen MS; OPTIMAAL investigators (2005): Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience.

*Eur Heart J* 26, 350-356

Letsas KP, Filippatos GS, Pappas LK, Mihos CC, Markou V, Alexanian IP, Efremidis M, Sideris A, Maisel AS, Kardaras F (2009): Determinants of plasma NT-pro-BNP levels in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction.

*Clin Res Cardiol* 98, 101-106 (Abstract)

Lévy S (2005): Internal defibrillation: where we have been and where we should be going? *J Interv Card Electrophysiol* 13 Suppl 1: 61-66 (Abstract)

Lévy S, Lauribe P, Dolla E, Kou W, Kadish A, Calkins H, Pagannelli F, Moyal C, Bremond M, Schork A et al. (1992): A randomized comparison of external and internal cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 86, 1415-1420

Lévy S, Novella P, Ricard P. Paroxysmal atrial fibrillation (1995): Paroxysmal atrial fibrillation: a need for classification. *J Cardiovasc Electrophysio* 6, 69-74

Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A (1999): Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists.

*Circulation* 99, 3028-3035

Lévy S, Camm AJ, Saksena S, Aliot E, Breithardt G, Crijns H, Davies W, Kay N, Prystowsky E, Sutton R (2003): International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation; a collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.

*Europace* 5,119-122

Li J, Wang L (2006): B-type natriuretic peptide levels in patients with paroxysmal lone atrial fibrillation. *Heart Vessels* 21, 137-140

Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA (2010): Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 41, 2731-2738

Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP (2004): Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 110, 1042-1046

Lubitz SA, Moser C, Sullivan L, Rienstra M, Fontes JD, Villalon ML, Pai M, McManus DD, Schnabel RB, Magnani JW, Yin X, Levy D, Pencina MJ, Larson MG, Ellinor PT, Benjamin EJ (2013): Atrial fibrillation patterns and risks of subsequent stroke, heart failure, or death in the community. *J Am Heart Assoc* 2: e000126

Luers C, Wachter R, Kleita S, Uhlir M, Koschak J, Scherer M, Binder L, Herrmann-Lingen C, Zapf A, Kulle B (2010): Natriuretic peptides in the detection of preclinical diastolic or systolic dysfunction. *Clin Res Cardiol* 99, 217-226

Magga J, Marttila M, Mäntymaa P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H (1994): Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin- and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology* 134, 2505-2515

Mair J (2008): Biochemistry of B-type natriuretic peptide -where are we now? *Clin Chem Lab Med* 46, 1507-1514 (Abstract)

Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B (2001): The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 39, 571-588

McCullough PA, Sandberg KR (2003): B-type natriuretic peptide and renal disease. *Heart Fail Rev* 8, 355-358 (Abstract)

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA (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 collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 14, 803-869.

Miyasaka Y, Tsuji H, Tokunaga S, Nishiue T, Yamada K, Watanabe J, Iwasaka T (2000): Mild mitral regurgitation was associated with increased prevalence of thromboembolic events in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 72, 229-233

Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS (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, Bailey KR, Cha SS, Gersh BJ, Seward JB, Tsang TS (2007): Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol* 49, 986-992

- Nattel S (2002): New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 415, 219-226
- 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 (Abstract)
- Neuzner J, Pitschner HF: Vorhofflimmern Vorhofflattern, Aktuelle Diagnostik und Therapie. Steinkopff Verlag, Darmstadt 2007
- Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. (2005): Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 26, 2422-2434
- Nilsson G, Pettersson A, Hedner J, Hedner T (1987): Increased plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP) in patients with paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *Acta Med Scand* 221, 15-21 (Abstract)
- Nilsson B, Goetze JP, Chen X, Pehrson S, Svendsen JH (2009): Increased NT-pro-B-type natriuretic peptide independently predicts outcome following catheter ablation of atrial fibrillation. *Scand J Clin Lab Invest* 69, 843-850
- Okada Y, Shibasaki K, Kimura K, Iguchi Y, Miki T (2010): Brain natriuretic peptide as a predictor of delayed atrial fibrillation after ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Eur J Neurol* 17, 326-331. Epub 2009 Oct 21
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH (2011): Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 342: d124
- Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY (2012): The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 107, 1172-1179
- Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL (1994): Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 89, 224-227
- Parkash R, Green MS, Kerr CR, Conolly SJ, Klein GJ, Sheldon R, Talajic M, Dorian P, Humphries KH, Canadian Registry of Atrial Fibrillation (2004): The association of left atrial size and the occurrence of atrial fibrillation: a prospective cohort study from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J.* 148, 649-54 (Abstract)
- Patel A, Markowitz SM (2008) Atrial tachycardia: mechanisms and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 6, 811-822 (Abstract)
- Patten M (2005): Asymptomatic atrial fibrillation with systematic screening using tele-ECG--relevance for anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 16, 159-164 (Abstract)

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: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 120, 1768-1774

Pedersen OD, Bagger H, Køber L, Torp-Pedersen C (1999): The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. TRACE Study group. TRAndolapril Cardiac Evaluation. *Eur Heart J* 20, 748-754

Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J: Basislehrbuch Innere Medizin. 3.Auflage, Urban & Fischer, München, Jena 2004: 96-123

Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P (2008): Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace* 10, 403-411

Roche Diagnostics (2007): Cobas® Elecsys proBNP. Herstellerinformation. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland

Ruggiero F, Santini L, Gallagher MM, Papavasileiou LP, Romano V, Canziani F, D'annibale S, Romeo F (2011): Changes in brain natriuretic peptide level as a predictor of AF recurrence after electrical cardioversion. *Minerva Cardioangiol* 59 135-138

Savelieva I, Camm AJ (2000): Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 4, 369-382 (Abstract)

Savelieva I, Camm AJ (2001): Clinical trends in atrial fibrillation at the turn of the millennium. *J Intern Med* 250, 369-372

Savelieva I, Camm J (2008a): Update on Atrial Fibrillation: Part I. *Clin. Cardiol* 31, 55-62

Savelieva I, Camm J (2008b): Update on atrial fibrillation: part II. *Clin Cardiol.* 31, 102-108

Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, Kanda T, Sakamaki T, Tanaka S, Nagai R, Abe S, Takeuchi T (1997): Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem* 272, 20545-20554

Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, Sullivan LM, Pencina MJ, Meigs JB, Tofler GH, Selhub J, Jacques PF, Wolf PA (2010a): Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community. *Circulation* 121, 200-207

Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, Munzel T, Blankenberg S (2010b): Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Dtsch Arztebl Int* 109, 293-299

Schuchert A, Meinertz T (2007): Epidemiologie und Prognose.  
In: Vorhofflimmern Vorhofflattern, Aktuelle Diagnostik und Therapie.  
Hrsg. v. Neuzner J, Pitschner HF  
Steinkopff Verlag, Darmstadt 2007: 3-19

Shin DI, Jaekel K, Schley P, Sause A, Müller M, Fueth R, Scheffold T, Guelker H, Horlitz M (2005): Plasma levels of NT-pro-BNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion. *Z Kardiol* 94, 795-800

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 (Abstract)

Sopher SM, Hnatkova K, Waktare JE, Murgatroyd FD, Camm AJ, Malik M (1998): Circadian variation in atrial fibrillation in patients with frequent paroxysms. *Pacing Clin Electrophysiol* 21, 2445-2449

Sossalla S, Kallmeyer B, Wagner S, Mazur M, Maurer U, Toischer K, Schmitto JD, Seipelt R, Schöndube FA, Hasenfuss G (2010): Altered Na<sup>+</sup> Currents in Atrial Fibrillation. Effects of Ranolazine on Arrhythmias and Contractility in Human Atrial Myocardium. *J Am Coll Cardiol* 55, 2330-2342

D'Souza SP, Davis M, Baxter GF (2004): Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacol Ther* 101, 113-129

Srisawasdi P, Vanavanan S, Charoenpanichkit C, Kroll MH (2010): The effect of renal dysfunction on BNP, NT-proBNP, and their ratio. *Am J Clin Pathol* 133, 14-23

Stellbrink C (2007): Antikoagulation: Indikation, Durchführung, klinische Ergebnisse  
In: Vorhofflimmern Vorhofflattern, Aktuelle Diagnostik und Therapie.  
Hrsg. v. Neuzner J, Pitschner HF  
Steinkopff Verlag, Darmstadt 2007: 141-156

Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJ (2004): Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 90, 286-292

Süfke S, Fiedler S, Djonlagic H, Kibbel T (2009): Continuous analysis of heart rate variability for examination of cardiac autonomic nervous system after alcohol intoxication. *Med Klin* 104, 511-519 (Abstract)

Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H (1988): A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332, 78-81 (Abstract)

Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H (1990): C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 168, 863-870 (Abstract)

Sumida H, Yasue H, Yoshimura M, Okumura K, Ogawa H, Kugiyama K, Matsuyama K, Kikuta K, Morita E, Nakao K (1995): Comparison of secretion pattern between A-type and B-type natriuretic peptides in patients with old myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 25, 1105-1110

Suttner SW, Boldt J (2004): Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr Opin Crit Care* 10, 336-341

Sviri GE, Feinsod M, Soustiel JF (2000): Brain natriuretic peptide and cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Clinical and TCD correlations. *Stroke* 31, 118-122

Sviri GE, Shik V, Raz B, Soustiel JF (2003): Role of brain natriuretic peptide in cerebral vasospasm. *Acta Neurochir* 145, 851-860 (Abstract)

Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, De Kam PJ, Van Den Berg MP, Haaksma J, Van Der Woude HJ, Allessie MA (1998): Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 31, 167-173 (Abstract)

Todd DM, Skanes AC, Guiraudon G, Guiraudon C, Krahn AD, Yee R, Klein GJ (2003): Role of the posterior left atrium and pulmonary veins in human lone atrial fibrillation: electrophysiological and pathological data from patients undergoing atrial fibrillation surgery. *Circulation* 108, 3108-3114

Troughton RW, Richards AM (2009): B-type natriuretic peptides and echocardiographic measures of cardiac structure and function. *JACC Cardiovasc Imaging* 2, 216-225

Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, Noser JA, Cataliotti A, Costello-Boerrigter LC, Chen HH, Burnett JC Jr (2002): Brain natriuretic Peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ Res* 91, 1127-1134 (Abstract)

Vidaillet H, Granada JF, Chyou PH, Maassen K, Ortiz M, Pulido JN, Sharma P, Smith PN, Hayes J (2002): A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Med* 113, 365-370 (Abstract)

Vinch CS, Rashkin J, Logsetty G, Tighe DA, Hill JC, Meyer TE, Rosenthal LS, Aurigemma GP (2004): Brain natriuretic peptide levels fall rapidly after cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Cardiology* 102, 188-193

Viskin S, Golovner M, Malov N, Fish R, Alroy I, Vila Y, Laniado S, Kaplinsky E, Roth A (1999): Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Data from almost 10000 episodes. *Eur Heart J* 20, 1429-1434

Wachter R, Lahno R, Haase B, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Wohlfahrt J, Gelbrich G, Görlitz A, Kermer P (2012): Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia--the Find-AF study. *PLoS One* 7, e34351

Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ (2003): Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 107, 2920-2925

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

Watanabe D, Shizuka K, Koyama S, Iwamoto T (2007): Plasma brain natriuretic peptide levels indicating thromboembolism in very elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. *Circ J* 71, 1446-1451

Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB (2003): Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 108, 711-716

Wazni OM, Martin DO, Marrouche NF, Latif AA, Ziada K, Shaaraoui M, Almahameed S, Schweikert RA, Saliba WI, Gillinov AM, Tang WH (2004): Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 110, 124-127

Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. (1995): Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92, 1954-1968

Willis MS, Lee ES, Grenache DG (2005): Effect of anemia on plasma concentrations of NT-proBNP. *Clin Chim Acta* 358, 175-181 (Abstract)

Wolf PA, Kannel WB, McGee DL, Meeks SL, Bharucha NE, McNamara PM (1983): Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: the Framingham study. *Stroke* 14, 664-667

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1987): Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 147, 1561-1564

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991): Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22, 983-988

Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB (1998): Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 158, 229-234

Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodríguez-Artalejo F (2003): Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 289, 2363-2369

Wozakowska-Kapłan B (2004): Effect of sinus rhythm restoration on plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 93, 1555-1558 (Abstract)

Wozakowska-Kapłan B, Opolski G, Herman Z, Kosior D (2008): Natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation. *Cardiol J* 15, 525-529 (Abstract)

Yalta K, Yilmaz MB, Turgut OO, Tandogan I (2010): Natriuretic peptides: useful biomarkers in predicting the possibility of restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation undergoing cardioversion?  
*Int J Cardiol* 145, 233

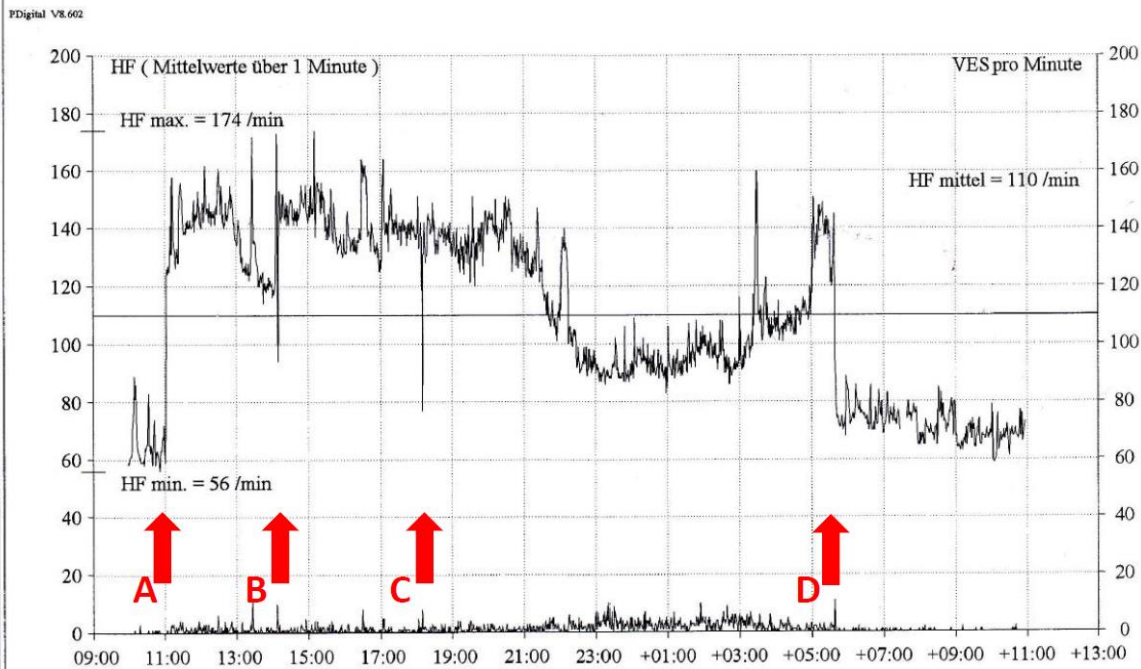
Yamada T, Murakami Y, Okada T, Yoshida N, Toyama J, Yoshida Y, Tsuboi N, Inden Y, Hirai M, Murohara T (2007): Plasma brain natriuretic peptide level after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation. *Europace* 9, 770-774

Zrenner B (2007): Elektrophysiologie und Pathophysiologie von Vorhofflattern  
In: Vorhofflimmern Vorhofflattern, Aktuelle Diagnostik und Therapie.  
Hrsg. v. Neuzner J, Pitschner HF  
Steinkopff Verlag, Darmstadt 2007: 75-89



ANHANG

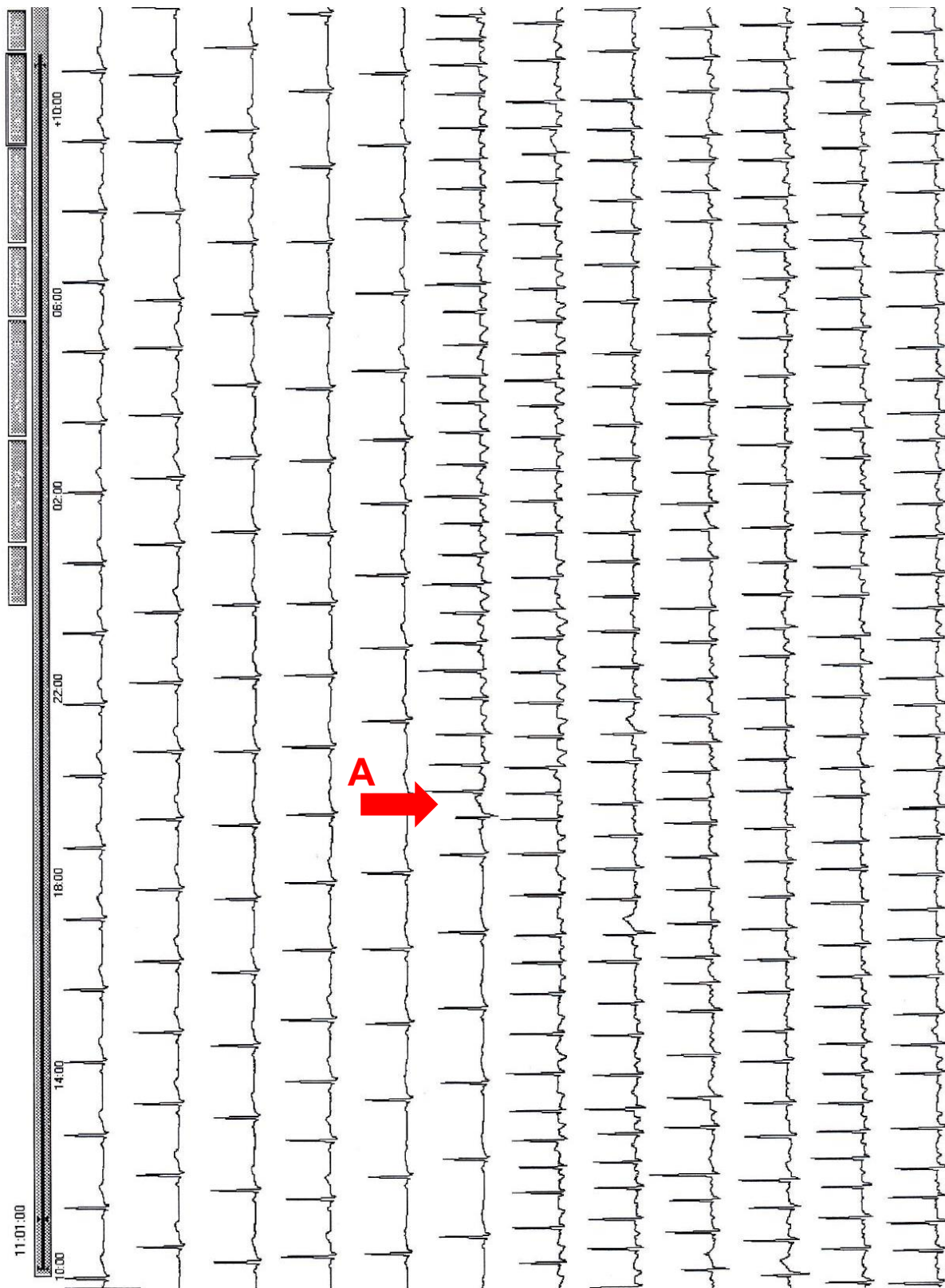
Periode beginnt um	QRS	Block-Schlag	SES	SVT	VES ges.	VES Vorz.	Cplt	Trplt	Salve	VT	Fehl. QRS	Pause	Brady	SM	HF min.	HF max.	Art. Sek.
09:57	42	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	58	58	135
10:00	3954	0	66	0	11	8	0	0	0	0	0	0	0	0	56	89	0
11:00	8196	0	18	2	66	0	1	0	0	0	2	0	0	0	59	158	0
12:00	8812	0	7	0	72	0	1	0	0	0	3	0	0	0	136	162	0
13:00	7679	0	10	0	55	0	2	2	0	0	10	0	0	0	114	172	0
14:00	8595	0	22	1	60	3	5	0	0	0	4	0	0	0	94	173	0
15:00	8664	0	3	0	59	0	2	0	0	0	4	0	0	0	130	174	0
16:00	8367	0	2	0	50	0	2	0	1	0	7	0	0	0	125	164	0
17:00	8495	0	6	0	38	0	2	0	0	0	10	0	0	0	126	164	0
18:00	8234	0	19	1	60	2	1	1	0	0	8	0	0	0	77	151	0
19:00	8090	0	13	0	66	0	1	0	0	0	25	0	0	0	120	151	0
20:00	8348	0	1	0	54	2	2	0	0	0	12	0	0	0	125	151	0
21:00	7269	0	29	0	95	1	3	0	0	0	42	0	0	0	101	147	0
22:00	6297	0	124	0	101	15	0	0	0	0	34	0	0	0	89	140	0
23:00	5481	0	273	1	211	83	5	0	0	0	28	0	0	0	86	106	0
+00:00	5636	0	211	0	148	41	1	0	0	0	39	0	0	0	83	109	0
+01:00	5753	0	168	0	164	46	5	0	0	0	37	0	0	0	88	108	0
+02:00	5806	0	155	1	188	40	1	0	0	0	20	0	0	0	86	116	0
+03:00	6474	0	81	1	135	13	0	0	0	0	24	0	0	0	91	160	0
+04:00	6555	0	27	0	75	2	0	0	0	0	19	0	0	0	101	120	0
+05:00	6971	0	26	0	55	5	1	0	1	0	3	0	0	0	68	151	0
+06:00	4556	0	93	0	13	11	1	0	0	0	0	0	0	0	69	86	0
+07:00	3656	0	127	0	10	9	0	0	0	0	0	0	0	0	65	83	680
+08:00	4371	0	98	0	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	65	85	0
+09:00	4097	0	23	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	63	74	0
+10:56	3835	0	22	0	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	59	79	0
Gesamt	164233	0	1625	7	1803	298	36	3	2	0	331	0	0	0	56	174	816



**Abb. 4:** 7-Tage-Langzeit-EKG, Tagesverlaufskurve (Ausschnitt), Beispiel

An Punkt A kam es zu einem plötzlichem Beginn von Vorhofflimmern, unterbrochen durch kurze Episoden eines Sinusrhythmus' (B,C). Erst 18 Stunden später Ende der Vorhofflimmerepisode (D)

Quelle: im Rahmen der vorliegenden Studie abgeleitetes EKG

**Abb. 5:****7-Tage-Langzeit-EKG, Detailansicht 4 Min./Seite (Ausschnitt), Beispiel**

An Punkt A kam es zu einem plötzlichem Beginn von Vorhofflimmern. Siehe auch Abb. 4 auf der vorherigen Seite.

Quelle: im Rahmen der vorliegenden Studie abgeleitetes EKG



**Abb. 16:** Langzeit-EKG-Rekorder „Lifecard CF“, welcher im Rahmen der Studie eingesetzt wurde. Maße 96 x 57 x 18 mm, Gewicht 118g. Firma Del Mar Reynolds Medical Limited, Hertfort, United Kingdom.  
Quelle: eigenes Foto

## **DANKSAGUNG**

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die das Zustandekommen dieser Dissertation unterstützt und ermöglicht haben.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Rolf Wachter danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und seine freundliche und hilfsbereite Unterstützung über die gesamte Dauer des Projektes hinweg.

Des Weiteren möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Studienambulanz des Herzzentrums der Universitätsmedizin Göttingen danken, insbesondere Frau Sabine Dreyer für die laborchemischen Analysen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dipl.-Ing. Björn Herbold von der Gesellschaft für wissenschaftliche Datenverarbeitung mbH Göttingen (GWDG) für die Hilfe bei der Auswertung der statistischen Daten und dem Erstellen der Grafiken.

## LEBENS LAUF

In Zusammenhang mit dieser Dissertation sind bis dato folgende Veröffentlichungen in Form von moderierten Postern bzw. Abstracts entstanden und auf nationalen und internationalen Kongressen präsentiert worden:

**Heart Failure 2009, 30.05. bis 02.06.2009 in Nizza, Frankreich:**

Wachter R, **Grüter T**, Edelmann F, Luers C, Binder L, Zabel M, Vollmann D, Pieske B (2009):

Natriuretic Peptides Identify Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation/ Atrial Flutter. *European Journal of Heart Failure Supplements ( 2009 ) 8, Abstract 848*

**33. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung e.V. und der 20. Jahrestagung der Arbeitsgruppe Herzschrittmacher und Arrhythmie, vom 08.10. bis 10.10.2009 in Dresden:**

Wachter R, **Grüter T**, Düngen HD, Weidemann F, Lüers C, Zabel M, Binder L, Scherer M, Herrmann-Lingen C, Hasenfuß G, Pieske B, Edelmann F (2009):

NT-proBNP in the diagnosis of new-onset persistent and paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol 98, Suppl 2, Oktober 2009 , Poster P328*

**116. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V., vom 10.04. bis 14.04.2010 in Wiesbaden:**

Wachter R, **Grüter T**, Edelmann F, Lüers C, Binder L, Zabel M, Vollmann D, Pieske B (2010):

Natriuretische Peptide identifizieren Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern/-flattern.

*Poster PS171*

**77. Jahrestagung der Gesellschaft für Kardiologie (DGK), vom 27.04. bis 30.04.2011 in Mannheim:**

Schünemann M, **Grüter T**, Düngen HD, Weidemann F, Lüers C, Kockskämper A, Zabel M, Binder L, Scherer M, Herrmann-Lingen C, Edelmann F, Pieske B, Hasenfuß G, Wachter R (2011):

Detection of atrial fibrillation - A Biomarker Approach.

*Clin Res Cardiol 100, Suppl 1, April 2011, Poster P976*

Schünemann M, **Grüter T**, Düngen HD, Weidemann F, Lüers C, Kockskämper A, Zabel M, Binder L, Scherer M, Herrmann-Lingen C, Edelmann F, Hasenfuß G, Pieske B, Wachter R (2011):

Progressive increase in NT-proBNP plasma levels with increasing number of supraventricular extrasystoles / atrial runs - is NT-proBNP also a biomarker for rhythm disorders?

*Clin Res Cardiol 100, Suppl 1, April 2011, Poster P977*

**117. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V, vom 30.04. bis 03.05.2011 in Wiesbaden:**

Schünemann M, **Grüter T**, Duvinage A, Stahrenberg R, Zabel M, Herrmann-Lingen C, Binder L, Lüers C, Pieske B, Hasenfuß G, Wachter R, Edelmann F, Weidemann F (2011):

Natriuretische Peptide zur Detektion von Vorhofflimmern.

*Poster PS206, Abstract 1090*