

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

**Natriuretische Peptide und paroxysmales Vorhofflimmern
bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall
- Vorhersagekraft und diagnostische Wertigkeit -**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Rosine Clara Lahno

aus

Bergisch Gladbach

Göttingen 2022

Dekan:

Prof. Dr. med. W. Brück

Referent:

Prof. Dr. med. R. Wachter

Ko-Referent:

PD Dr. med. I. Maier

Tag der mündlichen Prüfung:

07.11.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel

"Natriuretische Peptide und paroxysmales Vorhofflimmern bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall: Vorhersagekraft und diagnostische Wertigkeit "

eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

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

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1 EINLEITUNG	1
1.1 VORHOFFLIMMERN	1
1.1.1 Pathophysiologie, Ätiologie und Klinik von Vorhofflimmern	1
1.1.2 Klassifikation	2
1.1.3 Diagnostik	2
1.1.4 Therapie des Vorhofflimmerns	3
1.2 DER ISCHÄMISCHE SCHLAGANFALL	4
1.2.1 Pathophysiologie, Ätiologie und Klinik	4
1.2.2 Klassifikation	5
1.2.3 Einteilung nach den TOAST-Kriterien	5
1.2.4 Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalles	7
1.2.5 Diagnostik	8
1.2.6 Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall	8
1.3 NATRIURETISCHE PEPTIDE	9
1.3.1 Synthesewege	9
1.3.2 Sekretion und Abbau der natriuretischen Peptide	10
1.3.3 Wirkung der natriuretischen Peptide	11
1.3.4 Klinische Anwendung der natriuretischen Peptide	11
1.3.5 Vorhofflimmern und natriuretische Peptide	11
1.3.6 Möglicher Nutzen bei ischämischem Schlaganfall	11
1.4 HYPOTHESEN	12
2 MATERIAL UND METHODEN	13
2.1 STUDIENDESIGN UND DATENERHEBUNG	13
2.2 TECHNISCHE GRUNDLAGEN	16
2.2.1 EKG-Aufzeichnung und Auswertung	16
2.2.2 Blutentnahme und Laborwertbestimmung	16
2.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG DER DATEN	18
3 ERGEBNISSE	19
3.1 DESKRIPTIVE STATISTIK	19
3.1.1 Studienkollektiv	19
3.1.2 Grundinformationen und Daten zu Vorerkrankungen	20
3.1.3 Schlaganfallklassifikation	21
3.1.4 Analyse der Plasmaspiegel der natriuretischen Peptide	22
3.2 ROC-KURVEN	27
3.2.1 ROC-Analyse der natriuretischen Peptide zum Aufnahmezeitpunkt	27
3.2.2 ROC-Analyse der natriuretischen Peptide nach 6 Stunden	29
3.2.3 ROC-Analyse der natriuretischen Peptide nach 24 Stunden	31
4 DISKUSSION	34
4.1 NATRIURETISCHE PEPTIDE UND VHF BEI SCHLAGANFALLPATIENTEN	34
4.2 KINETIK DER NATRIURETISCHEN PEPTIDE INNERHALB DER UNTERSUCHTEN ZEITEN	35
4.3 LIMITATIONEN	39

4.4 KLINISCHE RELEVANZ	39
5 ZUSAMMENFASSUNG	42
6 LITERATURVERZEICHNIS	43

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ANP	<i>atrial natriuretic peptide</i>
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	<i>area under the curve</i>
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i>
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CNP	<i>c-type natriuretic peptide</i>
CT-A	Computertomgraphische Angiographie
CT	Computertomographie
DNP	<i>dendroaspis-type natriuretic peptide</i>
EKG	Elektrokardiogramm
LZ-EKG	Langzeit-EKG
mRS	<i>modified Ranking Scale</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NIH-SS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NT-proANP	<i>N-terminale proatrial peptide</i>
NT-proBNP	<i>N-terminale probrain peptide</i>
ROC	<i>receiver operating characteristics</i>
rtPA	<i>recombinant tissue plasminogen activator</i>
SCAF	Asymptomatisches VHF
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TOAST	Trail of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern

1 EINLEITUNG

Einer der häufigsten Gründe für erworbene Behinderungen im Erwachsenenalter ist der ischämische Schlaganfall (Heuschmann et al. 2010).

Etwa 25 % aller ischämischen Schlaganfälle sind durch kardiale Embolien, meist im Rahmen eines Vorhofflimmerns (VHF), verursacht (Grau et al. 2001). Allerdings kann diese Herzrhythmusstörung nur paroxysmal auftreten, was die Diagnostik von insbesondere kurzen Episoden erschweren kann. In diesen Fällen wäre es von großem Interesse, einen Biomarker zu finden, der Hinweise auf ein mögliches paroxysmales Vorhofflimmern gibt.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Vorhersagekraft der natriuretischen Peptide *brain natriuretic peptide* (BNP), *N-terminal pro brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) und *N-terminal pro atrial natriuretic peptide* (NT-proANP) für das Auftreten von paroxysmalem Vorhofflimmern in der Akutphase nach einem ischämischen Schlaganfall.

1.1 VORHOFFLIMMERN

VHF ist mit einer Prävalenz von 1 – 2 % die häufigste Herzrhythmusstörung im Erwachsenenalter (Heeringa 2010) und der häufigste Risikofaktor für das Auftreten einer kardioembolischen cerebralen Ischämie (Kolominsky-Rabas und Heuschmann 2002).

Die Prävalenz nimmt mit steigendem Lebensalter zu (Go et al. 2001). Durch die steigende Lebenserwartung und eine verbesserte Diagnostik wird bis zum Jahr 2050 eine Verdopplung der Erkrankungen prognostiziert (Camm et al. 2012).

1.1.1 Pathophysiologie, Ätiologie und Klinik von Vorhofflimmern

VHF beschreibt eine ungerichtete kreisende Erregung des Vorhofmyokards, welche mit einer arrhythmischen Erregung des Ventrikelmyokards einhergeht. Es ist kein regelmäßiger Rhythmus der Herzfrequenz erkennbar. Weiterhin ist die Vorhofs Schlagfrequenz mit 350 – 600 Herzschlägen pro Minute stark erhöht (Camm et al. 2012).

Bekannt ist, dass Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathie, Diabetes mellitus, Übergewicht, aber auch Hyperthyreose das Risiko für VHF erhöhen (Kirchhof et al. 2016). Klinisch berichten die Patienten über Palpitationen, Dyspnoe, Schwindel, sinkende Belastbarkeit und Angstempfindungen. VHF bleibt jedoch auch oft asymptomatisch (Kirchhof et al. 2016); auch bei Patienten mit symptomatischen Flimmerepisoden sind Aufzeichnungen von asymptomatischem VHF keine Seltenheit (Kirchhof et al. 2016).

Aus den unregelmäßigen Kontraktionen resultiert eine verminderte Pumpfunktion des Herzens, die zum einen die klinischen Symptome wie Dyspnoe und verminderte Leistungsfähigkeit verursacht, zum anderen auch eine verminderte Flussgeschwindigkeit in den Vorhöfen und insbesondere im linken Vorhof bewirken kann. An dieser Stelle besteht eine hohe Gefahr für eine Thrombusbildung durch vermehrte Stase und weitere thrombogene Faktoren, wie endokardiale Veränderungen durch metabolische oder kardiale Grunderkrankungen oder eine prothrombotische Gerinnungssituation entsprechend der Virchowschen Trias. Es resultiert ein stark erhöhtes Risiko für cerebrale oder systemische Embolien (Breithardt et al. 2013).

1.1.2 Klassifikation

VHF lässt sich in vier Unterformen klassifizieren. Paroxysmales VHF limitiert sich meist innerhalb von 48 Stunden, spätestens jedoch nach 7 Tagen selbst. Hält das VHF länger als 7 Tage an und ist nur durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion in einen Sinusrhythmus rückführbar, handelt es sich um ein persistierendes VHF. Ein langanhaltendes persistierendes VHF liegt vor, wenn das VHF länger als ein Jahr anhält, das therapeutische Ziel jedoch weiterhin die Wiederherstellung eines Sinusrhythmus bleibt. Bleibt das VHF dauerhaft bestehen und wird von Behandler und Patient gleichermaßen akzeptiert, handelt es sich um ein permanentes VHF. Primäres therapeutisches Ziel bleibt die Kontrolle der Herzfrequenz; auf weitere Versuche, einen Sinusrhythmus wiederherzustellen, wird verzichtet (Kirchhof et al. 2016).

Ungefähr ein Viertel der Patienten mit VHF leiden unter der paroxysmalen Form der Rhythmusstörung, die in ihrer Ausprägung, Dauer und Symptomatik stark variiert (Hart et al. 2000). Darüber hinaus zeigt sich VHF in der Regel als fortschreitende Erkrankung und geht mit hoher Wahrscheinlichkeit im längeren Verlauf der Erkrankung von einer paroxysmalen Form in die permanente Form über (Kerr et al. 2005).

1.1.3 Diagnostik

In der körperlichen Untersuchung ist bei vorliegendem VHF ein unregelmäßiger, häufig tachykarder Puls zu palpieren oder zu auskultieren. Im Oberflächen-Elektrokardiogram (EKG) ist keine Abgrenzung einzelner P-Wellen mehr möglich; das RR-Intervall ist irregulär und ohne regelmäßiges Muster, die Episoden halten länger als 30 Sekunden an (Kirchhof et al. 2016). Während die persistierende und die permanente Form von VHF durch Anamnese, klinische Untersuchung und Oberflächen-EKG vergleichsweise einfach zu diagnostizieren sind, ist eine eindeutige Diagnose des paroxysmalen VHF aufgrund des sporadischen Auftretens der Arrhythmien nicht immer möglich. Erschwerend für die Diagnose verlaufen Flimmer-

episoden oft asymptomatisch und werden vom Patienten erst gar nicht bemerkt (Page et al. 1994).

1.1.4 Therapie des Vorhofflimmerns

Ziel jeder Therapie ist es, die klinischen Symptome des VHF zu lindern, die Herzleistung so weit wie möglich zu erhalten und die Lebensqualität des Patienten beizubehalten (Kirchhof et al. 2016).

In der akuten Notfallsituation kann eine sofortige Konversion in den Sinusrhythmus nötig sein. In anderen Fällen beruht die Therapie des VHF im Allgemeinen auf zwei Therapiearmen: der Frequenzkontrolle und der Rhythmuskontrolle. Von zentraler Bedeutung ist zudem die Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen (Kirchhof et al. 2016). Die Auswahl einer der beiden Therapierichtungen basiert auf dem Patientenalter und dem möglichen Vorliegen zusätzlicher kardialer Erkrankungen. Sie geschieht unter Berücksichtigung von Art und Dauer des VHF und klinischer Symptomatik.

Die orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder direkten oralen Antikoagulantien wie direkten Thrombin-Inhibitoren oder Faktor-Xa-Inhibitoren ist der dritte und für die Primär- und Sekundärprävention cerebraler Ischämien wichtigste Teil der Therapie. Dieser wird parallel zu Rhythmus- und Frequenzkontrolle durchgeführt (Kirchhof et al. 2016) und senkt das Thrombembolierisiko um ca. 60 % (Goldstein et al. 2001). Dabei wird das Schlaganfall-Risiko gleichermaßen zuverlässig bei paroxysmalem wie auch bei permanentem VHF gesenkt (Steinberg et al. 2015).

Die orale Antikoagulation wird nach Abschätzung des individuellen Thrombembolierisikos des Patienten eingeleitet.

Eine objektivierte Risikoabschätzung bezüglich der Thrombembolierisikos von Patienten mit VHF gelingt über den CHADS₂- und den erweiterten CHADS₂-Vasc-Score (Gage et al. 2004; Lip et al. 2010). Hier erfolgt anhand vorhandener Grunderkrankungen wie arterieller Hypertonie, koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, makroangiopathischer Gefäßveränderungen, eines Diabetes mellitus oder eines bereits erlittenen ischämischen Schlaganfalls eine Einordnung des individuellen Patientenrisikos. Auch das Alter und das Geschlecht wird berücksichtigt.

Da besonders für Menschen höheren Lebensalters das Risiko für Blutungskomplikationen, wie z. B. intrakraniellen oder gastrointestinalen Blutungen, unter oraler Antikoagulation ansteigt (Kirchhoff et al. 2016), sollte vor Beginn einer gerinnungshemmenden Therapie auch diesbezüglich eine Risikoabschätzung anhand des HAS-BLED-Scores erfolgen (Pisters et al.

2006). Ähnlich zum CHADS-2-Vasc-Score werden auch beim HAS-BLED-Score Begleiterkrankungen, Patientenalter und Medikation berücksichtigt. Wird ein Score > 3 erreicht, besteht ein hohes Blutungsrisiko. Da in der Nutzen-Risiko-Abschätzung gerade bei älteren Patienten der Schutz vor einem Schlaganfall gegenüber dem Risiko einer Blutung überwiegt, sollte von einem Beginn einer oralen Antikoagulation nicht abgesehen werden. Vielmehr sind dann engmaschige klinische Kontrollen empfohlen (Hindricks et al. 2021).

1.2 DER ISCHÄMISCHE SCHLAGANFALL

In Deutschland erleiden circa 270 000 Patienten jährlich einen ersten oder wiederholten Schlaganfall, wobei ca. 80 % der Patienten einen ischämischen Schlaganfall und die übrigen eine intrakranielle Blutung erleiden (Heuschmann et al. 2010). Schlaganfälle sind nach dem statistischen Bundesamt die häufigste Ursache für Invalidität im Alter. Neben dem persönlichen Schicksal der Patienten durch Einschränkungen in der Teilhabe im Alltag oder im Beruf, z. B. durch Lähmungen, Störungen in der Kommunikation oder kognitive Defizite, steht zunehmend auch der steile Anstieg der gesellschaftlichen Kosten durch höhere Leistungen der Renten-, Pflege- und Krankenversicherungen im Fokus der Aufmerksamkeit (Mendis et al. 2011).

1.2.1 Pathophysiologie, Ätiologie und Klinik

Während eines ischämischen Schlaganfalles kommt es zu einer Mangeldurchblutung eines Hirnareals in Folge des Verschlusses eines hirnversorgenden Gefäßes. Unser Gehirn macht nur 2 % des Körpergewichtes aus, verbraucht gleichwohl ca. 20 % des Gesamtsauerstoffes, um seinen Energiebedarf zu decken. Da im Gehirn weder Sauerstoff noch Glucose gespeichert wird und die Energiegewinnung fast ausschließlich über die aerobe Glykolyse verläuft, führt eine lokale oder auch globale Minderdurchblutung schnell zu irreversiblen Schädigungen (Wallesch und Ackermann 2005). Der zentrale Blutdruck unterliegt einer Autoregulation, ist unabhängig vom systemischen arteriellen Perfusionsdruck und liegt beim gesunden Patienten physiologisch in einem Bereich zwischen 25 – 50 mmHg. Die Durchblutungsgröße liegt beim Gesunden bei ca. 50 – 80 ml/min auf 100 g Hirngewebe. Sinkt die Durchblutung auf 20 ml/min treten reversible Schädigungsmuster auf, bei Werten unter 8 ml/min kommt es zum irreversiblen Zelluntergang (Wallesch und Ackermann 2005). In Folge eines Gefäßverschlusses entsteht die oben beschriebene Mangeldurchblutung; im Infarktkern sinkt die Durchblutung so stark ab, dass es zu einem Nervenzellabsterben kommt. Diese lokale Mangeldurchblutung wird durch eine Blutversorgung durch Kollateraläste im äußeren Grenzbereich beschränkt, der sogenannten Penumbra. Dadurch wird eine Restdurchblutung sichergestellt. Die verminderte

Durchblutung im Bereich der Penumbra führt zwar zu einem temporären Funktionsverlust, jedoch bleibt das Hirngewebe in diesem Areal erhalten. Somit sind die Funktionseinschränkungen bei zeitnaher Wiederherstellung der optimalen Blutversorgung reversibel. Die Penumbra ist daher das Ziel der frühen therapeutischen Bemühungen (Wallesch und Ackermann 2005).

Ätiologisch kann die Mangel durchblutung grundsätzlich entweder durch einen Gefäßverschluss im Rahmen einer Thrombembolie verursacht werden oder durch einen Gefäßverschluss durch arteriosklerotische Veränderungen der intracerebralen Gefäße. Seltener werden die Gefäße durch Dissektionen oder im Rahmen von vaskulitischen Veränderungen verschlossen (Adams et al. 1993). Die Klinik des ischämischen Schlaganfalles wird bestimmt durch die Lokalisation der Gewebeschädigung. Häufige Störungen sind Paresen, Sensibilitätsstörungen und Sprach- oder Sprechstörungen. Pathognomonisch ist der schlagartige Beginn der neurologischen Ausfälle (Wallesch und Ackermann 2005).

1.2.2 Klassifikation

Bei cerebralen Durchblutungsstörungen wird anhand der Dauer der Symptomatik zwischen zwei Entitäten unterschieden. Bilden sich die neurologischen Defizite nach spätestens 24 Stunden, meist jedoch nach wenigen Minuten, zurück, so spricht man von einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA). In bildgebenden Verfahren wird kein Hirnsubstanzdefekt sichtbar. Sind die neurologischen Defizite nur noch partiell reversibel und / oder in bildgebenden Verfahren ist ein Substanzdefekt erkennbar, so spricht man von einem ischämischen Schlaganfall (Dietl et al. 2009).

1.2.3 Einteilung nach den TOAST-Kriterien

Ein ischämischer Schlaganfall kann auf verschiedenen Ursachen beruhen, die eine adäquate Gehirndurchblutung verhindern. Die Identifikation der Ätiologie ist grundlegend für die Abstimmung einer individuellen Sekundärprophylaxe für jeden Schlaganfallpatienten und hat somit im klinischen Alltag einen wichtigen Stellenwert.

Nach Adams et al. (1993) werden cerebrale Ischämien anhand der Kriterien der *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment Classification* (TOAST-Kriterien) wie folgt auf Basis ihrer Ätiologie in fünf Klassen eingeteilt.

1.2.3.1 Schlaganfälle mikroangiopathischer Ätiologie

Ischämische Schlaganfälle mikroangiopathischer Genese weisen typischerweise lakunäre Infarktareale auf. Bildmorphologisch liegen diese Infarkte im subkortikalen Hirngewebe und haben in der Regel einen Durchmesser von weniger als 1,5 cm. Die wichtigsten Risikofak-

toren für mikroangiopathische Veränderungen sind arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabhängigkeit und Übergewicht (Adams et al. 1993).

1.2.3.2 Schlaganfälle makroangiopathischer Ätiologie

Bei ischämischen Schlaganfällen aufgrund makroangiopathischer Veränderungen finden sich mittel- bis hochgradige (> 50 %) Stenosen der intra- oder extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße durch Arteriosklerose. Ursächlich sind hier Abschilferungen von stenosierenden Plaques meist einer größeren hirnversorgenden Arterie und nachfolgende arterio-arterielle Embolien. Klinisch imponieren cortikale Phänomene wie Aphasie, Neglect oder motorische Ausfälle. Analog hierzu werden in der Bildgebung meist cortikale oder zerebelläre Infarktareale mit einem Durchmesser von mehr als 1,5 cm sichtbar. Häufig kündigen sich diese Infarkte durch vorhergehende rezidivierende TIAs an (Adams et al. 1993). Der diagnostische Standard ist die doppler- und duplexsonographische Untersuchung.

1.2.3.3 Kardioembolische Schlaganfälle

Bei den kardioembolisch verursachten Schlaganfällen liegt die Emboliequelle im Herzen. In ca. 50 % der klinischen Fälle eines kardioembolisch bedingten Schlaganfalls wird eine Form von VHF diagnostiziert (Dietl et al. 2009), womit VHF der häufigste Risikofaktor für diese Schlaganfallentität ist. Bezüglich des Schlaganfallrisikos besteht zwischen permanenter und paroxysmaler Form der Herzrhythmusstörung kein Unterschied (Hohnloser et al. 2007). Andere kardiale Emboliequellen sind z.B. Valvulopathien, Shuntvitien oder auch kardiale Tumoren. Die Klinik zeichnet sich meist durch cortikale Symptome wie Lähmungen, Neglect oder Sprachstörungen aus. In der Bildgebung bestehen oft größere Infarktareale im hinteren oder mittleren Stromgebiet (Adams et al. 1993). Pathophysiologisch lässt sich dies damit erklären, dass die relativ großen kardioembolischen Thromben weiter proximal gelegene große Gefäße komplett verschließen und so häufig schwerwiegende neurologische Hirnschädigungen verursachen (Röther und Laufs 2010). Kardioembolische Schlaganfälle sind somit häufig verbunden mit schweren neurologischen Defiziten, einer erhöhten Mortalität und einem erhöhtem Rezidivrisiko (Hart et al. 2007).

1.2.3.4 Schlaganfälle durch andere Ursachen

Zu der Gruppe der anderen Ursachen zählen z. B. Dissektionen der hirnversorgenden Gefäße, cerebrale Vaskulitiden, hämato-onkologische Ursachen oder erworbene oder hereditäre Gerinnungsstörungen (Adams et al. 1993). Dies sind vergleichsweise seltene Ursachen eines ischämischen Schlaganfalles.

1.2.3.5 Schlaganfälle durch eine ungeklärte Ursache

Die Gruppe der ungeklärten Ursachen umfasst all jene Fälle, bei denen trotz umfangreicher Diagnostik keine Ursachen für den ischämischen Hirninfarkt gefunden werden konnte. Auch Patienten, bei denen zwei oder noch mehr verschiedene Ursachen (beispielsweise beim Vorliegen von VHF und einer hochgradigen Stenose der zum Infarkt ipsilateralen A. carotis interna) gefunden wurden, fallen in diese Gruppe (Adams et al. 1993).

Wie Kolominsky-Rabas et al. (2001) zeigten, besitzt die Ätiologie eine große Aussagekraft bezüglich der Prognose. Im Rahmen des Erlanger Schlaganfall Registers beobachteten sie, dass Morbidität und Mortalität sich zwischen den Kategorien der TOAST-Klassifikation signifikant unterscheiden.

1.2.4 Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalles

Der Schlaganfall ist ein medizinischer Notfall, die Patienten müssen schnellstmöglich in einer Klinik mit spezialisierter Schlaganfall-Station (Stroke Unit) behandelt werden.

Jeder Patient, bei dem der dringende Verdacht auf einen Schlaganfall besteht, muss so schnell wie möglich durch eine craniale Computertomographie (CT) oder eine craniale Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht werden. Gerade in der Frühphase und bei Schlaganfällen im Bereich der hinteren Schädelgrube ist die MRT der CT überlegen. Nach Darstellung mittels einer der beiden Verfahren ist eine erneute bildgebende Untersuchung in der Regel nur bei klinischer Verschlechterung des Patienten notwendig (Powers et al. 2019).

Nach primärer Differenzierung zwischen intracerebraler Blutung und ischämischem Hirninfarkt mittels bildgebender Verfahren wird über mögliche Verfahren zur Re-Vaskularisierung entschieden. Es werden aktuell zwei Therapiearme der Revaskularisierung in den aktuellen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie empfohlen, die intravenöse Thrombolyse und die mechanische Thrombektomie, wobei sich die beiden Therapiemöglichkeiten nicht gegenseitig ausschließen oder behindern (Powers et al. 2019).

Die intravenöse Thrombolyse erfolgt mit rtPA (*recombinant tissue plasminogen activator*) gewichtsadaptiert und altersunabhängig innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden nach dem Auftreten der klinischen Symptome. Eine bestehende orale Antikoagulation ist unter speziellen Umständen keine Kontraindikation mehr (Powers et al. 2019). Bei einem Verschluss der großen hirnversorgenden Gefäße, dargestellt durch ein bildgebendes Verfahren wie eine computertomographische Angiographie (CT-A), und einem klinisch relevanten neurologischen Defizit kann innerhalb der ersten 6 Stunden nach Symptomeintritt die Indikation zu einer mechanischen Thrombektomie gestellt werden. Hierbei wird der Thrombus kathetergestützt mittels eines Stent-Retrievers entfernt.

Eine systemische Thrombolyse sollte bei fehlenden Kontraindikationen innerhalb des 4,5 Stunden Zeitfensters parallel durchgeführt werden, insbesondere dann, wenn die Primärversorgung in einer Klinik ohne Möglichkeit zur Thrombektomie erfolgt und eine Verlegung des Patienten in ein spezialisiertes Zentrum erfolgen muss (Powers et al. 2019).

In der weiteren Akuttherapie stehen die Aufrechterhaltung der Vitalparameter und die Vermeidung von Komplikationen wie z.B. einem Hirnödem oder Aspirationpneumonien im Vordergrund. Zur Vermeidung von Komplikationen wie Decubitalgeschwüren oder tiefen Beinvenenthrombosen wird früh eine leichte Mobilisation angestrebt (Powers et al. 2019).

1.2.5 Diagnostik

Im Mittelpunkt der Diagnostik nach Abschluss der Akutversorgung steht die Identifikation von bestehenden Risikofaktoren für einen erneuten Schlaganfall zur Abschätzung des Rezidivrisikos. Hierzu gehören kardiale Emboliequellen wie z. B. VHF, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Gerinnungsstörungen oder Vaskulitiden, aber auch Lifestylefaktoren wie Zigarettenkonsum und Übergewicht (Wallesch und Ackermann 2005). Jeder Schlaganfallpatient wird mittels Doppler- und Duplexsonographie auf das Vorliegen von Plaques und Stenosierungen der hirnversorgenden Gefäße untersucht. Eine transthorakale und ggf. auch eine transösophageale Echokardiographie wird durchgeführt, um eine mögliche kardiale Emboliequelle zu erkennen. Es werden Langzeit-Messungen von Blutdruck und EKG durchgeführt, um das aktuelle Blutdruckprofil zu beurteilen und mögliche Herzrhythmusstörungen zu diagnostizieren. Insbesondere die Diagnosestellung eines paroxysmale VHF ist schwierig. Diagnostisches Werkzeug sind hierfür wiederholte Langzeit-EKGs über 24 – 48 Stunden oder die Implantation eines internen Event Recorders (Kirchhof et al. 2016). Verlängerte Langzeit-EKG-Messungen über drei bis sieben Tage führen zu einer Zunahme von gesicherten Diagnosestellungen und haben somit direkten Einfluss auf die weitere Therapie (Stahrenberg et al. 2010). Die Patienten profitieren somit erheblich von der zeitintensiven Diagnostik.

1.2.6 Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall

Die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) senkt bei Patienten mit nicht kardoembolischem Schlaganfall das Risiko eines erneuten Schlaganfalles signifikant (Johnson et al. 1999) und hat sich als Sekundärprophylaxe im klinischen Alltag seit Langem etabliert.

Wichtigste und effektivste Prävention neuer ischämischer Schlaganfälle bei Patienten mit VHF ist hingegen die orale Antikoagulation, die das Rezidivrisiko um bis zu 70 % verringern kann (Goldstein et al. 2001).

Weiterhin sind die Einstellung und die strenge Kontrolle der übrigen Risikofaktoren wichtig, wobei zwischen unbeeinflussbaren und beeinflussbaren Größen unterschieden werden kann. Nicht zu beeinflussende Risikofaktoren sind das Alter, das Geschlecht, die ethnische Zugehörigkeit und die familiäre Belastung (Goldstein et al. 2001). Zu den wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren zählen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung und Nikotinabhängigkeit.

1.3 NATRIURETISCHE PEPTIDE

Natriuretische Peptide gelten im heutigen klinischen Alltag als wichtiger Marker der kardiologischen Funktion. Besonders in der Diagnostik der Herzinsuffizienz nehmen sie einen hohen Stellenwert ein. Bekannt sind vier Typen: *atrial natriuretic peptide* (ANP), *brain natriuretic peptide* (BNP), *C-type natriuretic peptide* (CNP) und *dendroaspis-type natriuretic peptide* (DNP) (Suttner und Boldt 2004).

Im Folgenden wird auf die Synthese, die Sekretion und die Wirkungsmechanismen von ANP und BNP eingegangen, da diese in der hier vorliegenden Studie untersucht wurden.

Die beiden biologisch aktiven Botenstoffe ANP und BNP regulieren gemeinsam als duales System den Salz- und Wasserhaushalt sowie den Blutdruck (Suttner und Boldt 2004). Da ANP in sekretorischen Vesikeln gespeichert wird, kann es sehr schnell ausgeschüttet werden und somit seine Wirkung rasch und kurzfristig entfalten. Die BNP-Sekretion hingegen findet zeitversetzt nach länger andauernder kardialer Belastung statt (Suttner und Boldt 2004).

Gemein haben alle natriuretischen Peptide eine aus 17 Aminosäuren bestehende Ringstruktur, mit welcher sie peripher an spezifische Rezeptoren binden (Suttner und Boldt 2004).

1.3.1 Synthesewege

1.3.1.1 Synthese ANP und NT-proANP

Die ANP-Synthese findet vorrangig in den Kardiomyozyten des linken Vorhofs statt (Suttner und Boldt 2004).

ANP wird aus einem Vorläuferpeptid gebildet, welches intrazellulär gespeichert wird und nach sekretorischen Reizen rasch ausgeschüttet werden kann. Durch eine Endopeptidase erfolgt die weitere Auftrennung in das biologisch aktive ANP und in den N-terminalen Anteil, dem NT-proANP (Levin et al. 1998).

ANP und NT-proANP werden in äquimolaren Mengen gebildet und in den Blutkreislauf abgegeben. Die biologische Halbwertszeit von ANP beträgt 1 – 5 min., wohingegen die biologische Halbwertszeit von NT-pro-ANP 8 bis 10 mal so lang ist (Suttner und Boldt 2004). Die

geringe Stabilität von ANP macht das Protein für den klinischen Laboralltag unbrauchbar; es wird daher auf das stabilere NT-proANP zurückgegriffen.

1.3.1.2 Synthese BNP und NT-proBNP

Das Vorläufermolekül von BNP und NT-proBNP, wird zum überwiegenden Teil von den Kardiomyozyten des Ventrikelmyokards synthetisiert, jedoch nur zu einer zu vernachlässigenden Menge in Vesikeln gespeichert. Zu einem sehr kleinen Teil findet auch eine Synthese in hirneigenen Zellen statt (Takahashi et al. 2009; Park 2014). Die Sekretion erfolgt erst nach erhöhter Genexpression des Vorläufermoleküls, daher schwanken die Plasmaspiegel weniger stark (Suttner und Boldt 2004).

ProBNP wird durch die Ventrikelzellen in den Blutkreislauf sezerniert und dort durch eine Endopeptidase in BNP und NT-proBNP zu äquimolaren Mengen aufgespalten (Suttner und Boldt 2004). Während BNP biologisch aktiv ist, bleibt der Metabolit NT-proBNP hormonell inaktiv (Levin et al. 1998; Suttner und Boldt 2004). BNP und NT-pro-BNP unterscheiden sich in ihrer Halbwertszeit und Stabilität im Blut. NT-proBNP hat deutlich stabilere Eigenschaften und hat eine Halbwertszeit von 90 Minuten (min), während BNP schon nach 20 min im Blut zur Hälfte abgebaut ist (Suttner und Boldt 2004). Aufgrund der Stabilität wird im klinischen Alltag häufiger NT-proBNP bestimmt.

1.3.2 Sekretion und Abbau der natriuretischen Peptide

ANP und BNP werden kontinuierlich von den Myokardzellen sezerniert, wobei die Höhe der Ausschüttungsrate von Dehnungsreizen der Kardiomyozyten abhängig ist (Suttner und Boldt 2004). Auch verschiedene neurohumorale Faktoren und Zytokine lösen eine Freisetzung aus (Levin et al. 1998).

ANP wird vordergründig bei Überdehnung der Vorhöfe sezerniert, während BNP primär ein Marker für die Ventrikelüberdehnung ist. Im peripheren Gewebe binden beide an ubiquitär exprimierten spezifischen Peptidrezeptoren für ANP bzw. BNP (Levin et al. 1998). Diese Bindung bewirkt in beiden Fällen eine vermehrte Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP), welches als sekundärer Botenstoff dient und die Enzymeffekte vermittelt (Suttner und Boldt 2004).

Natriuretische Peptide werden nach Bindung an einen Clearance-Rezeptor in die Abbauzelle internalisiert und anschließend intrazellulär proteolytisch in den Lysosomen abgebaut (Levin et al. 1998). Dies geschieht hauptsächlich in Nieren und Lunge (Suttner und Boldt 2004).

1.3.3 Wirkung der natriuretischen Peptide

Natriuretische Peptide sind starke periphere Vasodilatoren und senken die Vorlast des Herzens. Zudem hemmen sie die sympathische Aktivität und die Katecholaminausschüttung und stimulieren zugleich die vagalen Afferenzen, so dass eine reflektorische Tachykardie verhindert wird (Levin et al. 1998, Suttner und Boldt 2004).

Renal steigern sie die Natrium- und Wasserausscheidung und antagonisieren das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (Levin et al. 1998; Suttner und Boldt 2004).

1.3.4 Klinische Anwendung der natriuretischen Peptide

Die Konzentration der natriuretischen Peptide ermöglicht eine Abschätzung der kardialen Funktion. Insbesondere BNP erlaubt eine Abschätzung der kardialen Belastung und steigt im Rahmen links-ventrikulärer Belastung an (Suttner und Boldt 2004). Bei Patienten mit akuter Dyspnoe kann mit Hilfe von Messungen von BNP bzw. NT-pro-BNP auf eine Herzinsuffizienz als Ursache geschlossen werden (Maisel et al. 2002).

Die Höhe des BNP-Plasmaspiegels ermöglicht eine Risikoabschätzung bezüglich der Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und akutem Koronarsyndrom (Berger et al. 2002). Auch korreliert der BNP-Spiegel mit dem Risiko von schwerwiegenden Komplikationen nach einem Myokardinfarkt (de Lemos et al. 2001).

1.3.5 Vorhofflimmern und natriuretische Peptide

Bei Patienten mit VHF können, erklärbar durch die erhöhte diastolische Ventrikelbelastung, erhöhte natriuretische Peptide gemessen werden (Schnabel et al. 2010).

Wozakowska-Kapłon et al. (2008) zeigen, dass eine positive Korrelation besteht zwischen BNP und linksatrialem Volumen, mittlerer Herzfrequenz und NYHA-Klassifikation.

Interessanterweise konnte nachgewiesen werden, dass nach elektrischer Konversion in einen Sinusrhythmus BNP und NT-proBNP innerhalb von 24 Stunden in den Referenzbereich abfallen (Wozakowska-Kapłon 2004). Das könnte nicht nur eine Erfolgskontrolle einer Elektrokardioversion ermöglichen, sondern wirft auch die Frage auf, ob ein solcher Verlauf auch nach spontaner Konversion in den Sinusrhythmus bei paroxysmalem VHF zu beobachten ist.

1.3.6 Möglicher Nutzen bei ischämischem Schlaganfall

Nach einem ischämischen Schlaganfall können erhöhte Plasmakonzentrationen sowohl von BNP und ANP gemessen werden (Giannakoulas et al. 2005; Mäkikallio et al. 2005). Eine Erhöhung der natriuretischen Peptide weist zudem auf eine schlechtere Prognose und eine erhöhte Mortalität nach einem ischämischen Schlaganfall hin (Mäkikallio et al. 2005; Jensen et al.

2006; Yip et al. 2006). Montaner et al. (2008) zeigten, dass anhand der Konzentration der natriuretischen Peptide im Blut Rückschlüsse gezogen werden können auf die Ätiologie des Infarktes. So waren die BNP-Spiegel nach kardioembolischem Schlaganfall oder TIA signifikant höher als bei Schlaganfällen anderer Genese. Kurl et al. (2009) zeigten, dass sowohl NT-pro-ANP als auch NT-proBNP erhöht sind bei Patienten mit Schlaganfall und VHF. Ein erhöhter BNP-Spiegel bei Patienten kann auf ein bisher unerkanntes VHF hinweisen (Okada et al. 2010). Möglicherweise können die Biomarker dabei helfen, Patienten mit VHF frühzeitig zu identifizieren und durch Einleitung einer leitliniengerechten Therapie nachfolgenden Schlaganfällen vorzubeugen.

Entsprechend mehren sich die Hinweise, dass natriuretische Peptide nach einem Schlaganfall klinisch sinnvoll eingesetzt werden können. Möglicherweise wird ihre Bestimmung daher zukünftig nicht nur in der Kardiologie, sondern auch in der Neurologie einen hohen Stellenwert einnehmen.

1.4 HYPOTHESEN

In dieser Arbeit werden folgende Hypothesen untersucht:

1. Die Spiegel der natriuretischen Peptide ANP, NT-pro-ANP, BNP und NT-pro-BNP unterscheiden sich zwischen Schlaganfallpatienten mit paroxysmalem und mit persistierendem VHF nicht und sind höher als bei Schlaganfallpatienten ohne VHF.
2. Natriuretische Peptide können als diagnostisches Werkzeug zur Diagnose eines paroxysmalen VHF dienen.
3. Bei Patienten mit paroxysmalem VHF kommt es in den ersten 24 Stunden nach Auftreten von Symptomen zu einem Abfall der Spiegel der natriuretischen Peptide.

2 MATERIAL UND METHODEN

Die vorliegenden Daten wurden im Rahmen der Find-AF-Studie (ISRCTN46104198) erhoben. Die Find-AF-Studie ist eine monozentrische, prospektive longitudinale, nicht-interventionelle Kohorten-Studie, die im Zeitraum zwischen März 2009 und Februar 2010 an der Universitätsklinik Göttingen durchgeführt wurde.

In die Find-AF-Studie wurden nur Patienten aufgenommen, die aufgrund eines ischämischen Schlaganfalles oder einer TIA im Universitätsklinikum Göttingen behandelt wurden, wobei die ersten Symptome nicht mehr als 24 Stunden vor der Aufnahme aufgetreten sein durften.

Alle Teilnehmer willigten schriftlich in die Studienaufnahme und in die Durchführung in die Folgenden beschriebenen Untersuchungen und Blutentnahmen ein. Lag eine Betreuungssituation vor, so wurde in Absprache mit der betreuenden Person eine Einwilligung eingeholt. Patienten mit globaler oder rein sensorischer Aphasie wurden aus Gründen der nicht sicherzustellenden Compliance nicht eingeschlossen.

Alle teilnehmenden Patienten wurden in einem ca. 15-minütigen Aufklärungsgespräch durch die Studienbetreuer detailliert über Umfang, Inhalt und Ziel der Studie informiert. Aufkommende Fragen wurden ausführlich beantwortet.

Alle im Laufe der Studie gewonnenen Daten wurden in anonymisierter Form erfasst und analysiert. Die Find-AF-Studie wurde durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen unter Aktenzeichen 23/11/08 EC UMG genehmigt.

2.1 STUDIENDESIGN UND DATENERHEBUNG

In Zusammenarbeit mit den Ärzten der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums wurden die teilnehmenden Patienten ausgewählt. Sobald sich ein Patient mit typischem Symptomkomplex vorstellte und eine intracerebrale Blutung in bildgebenden Verfahren ausgeschlossen wurde, erfolgte die telefonische Information der Studienbetreuer. Im Weiteren wurde geprüft, ob die Probanden die Ein- oder Ausschlusskriterien erfüllten. Die Studienaufnahme aller Patienten erfolgte in den ersten 24 Stunden nach erstmaligem Auftreten der Symptome.

Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung des Studiendesigns. Zum Zeitpunkt der erstmaligen Vorstellung in der Klinik wurde bei jedem Teilnehmer ein Oberflächen-EKG zur Bestimmung des Herzgrundrhythmus durchgeführt. Patienten, bei denen dabei ein Sinusrhythmus festgestellt wurde, erhielten LZ-EKG über sieben Tage. In den Umgang mit dem Gerät wurden die Patienten zu Beginn detailliert eingeführt. Bei vorzeitiger Entlassung nahmen die Patienten die Geräte mit nach Hause, nahmen sie nach Ablauf der sieben Aufzeich-

nungstagen selbstständig ab und schickten sie per Post zurück an die kardiologische Studienambulanz des Universitätsklinikums Göttingen. Patienten, bei denen im EKG bei Aufnahme in die Klinik bereits ein VHF diagnostiziert wurde, erhielten keine weitere LZ-EKG Messung, wurden aber in die Kontrollgruppe der Studie aufgenommen.

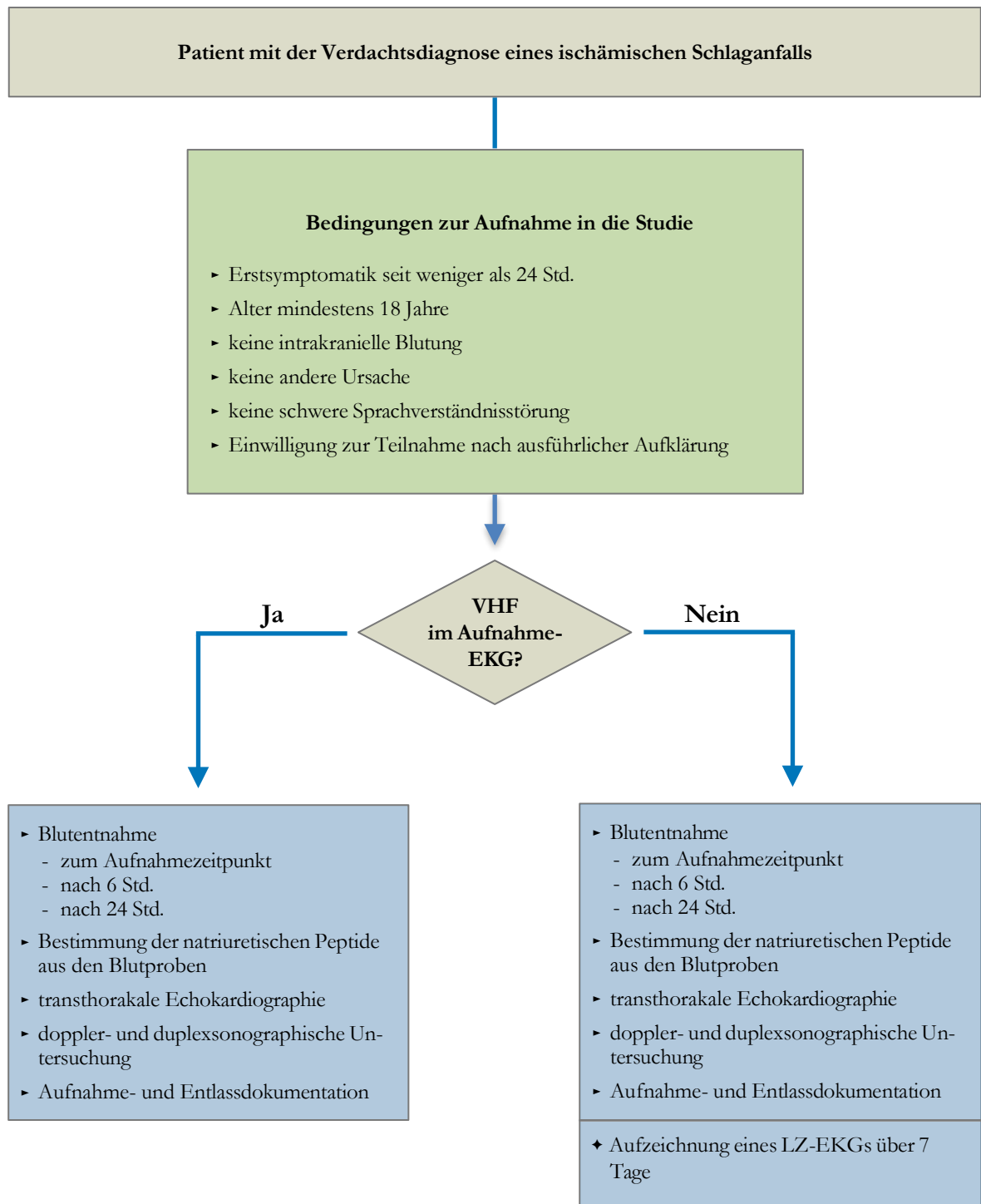


Abb.1: Studiendesign der Find-AF-Studie

Unabhängig von den Beobachtungen im EKG wurden bei jedem Patienten Blutentnahmen zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Notaufnahme, nach sechs und nach 24 Stunden zur Bestimmung der Biomarker ANP, NT-pro-ANP, BNP und NT-pro-BNP durchgeführt. Die Zeitpunkte der Blutentnahme wurden gewählt, um Veränderungen der Werte der natriuretischen Peptide innerhalb der ersten 24 Stunden nach einem ischämischen Schlaganfall erkennen und beurteilen zu können.

Außerdem erhielt jeder Patient eine doppler- und duplexsonographische Untersuchung der hirnversorgenden Gefäße und eine transthorakale Echokardiographie (TTE), um strukturelle Veränderungen, insbesondere mögliche Emboliequellen, im Herzen zu erkennen. Die Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) war nicht obligat und erfolgte nur nach Indikationsstellung durch die behandelnden Neurologen.

Anamnestische Daten und Ergebnisse der Aufnahmeuntersuchungen wurden anhand standardisierter Fragebögen erfasst. Ergänzende Informationen (demographische Daten, Vorerkrankungen, Vormedikation, kardiovaskuläre Risikofaktoren) wurden den Krankenakten entnommen. Im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung wurden außerdem die Vitalparameter (Herzfrequenz, Körpertemperatur und Blutdruck) gemessen.

Der klinisch-neurologische Status wurde zum Aufnahmezeitpunkt und am dritten Behandlungstag erhoben. Die Verwendung des *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIH-SS) und des *modified Ranking Scale* (mRS) ermöglichte hierbei eine standardisierte Dokumentation, welche durch einen neurologischen Facharzt erfolgte. Es erfolgte zudem eine Ätiologieklassifizierung nach den TOAST-Kriterien, wie in Kapitel 1.2.3 beschrieben.

Der NIH-SS basiert auf 15 Untersuchungsmerkmalen zur Beurteilung des klinisch-neurologischen Befundes und wurde von Brott et al. (1989) zur schnellen, standardisierten und somit vergleichbaren Untersuchung von Patienten mit ischämischen Schlaganfall entwickelt. Heutzutage wird die Skala in der klinischen Verlaufsbeurteilung standardmäßig genutzt.

Der mRS wurde erstmalig 1957 zur Beurteilung der Einschränkungen der Teilhabe im Alltag des Patienten eingeführt und stetig weiterentwickelt. Dieser Wert definiert auf einer Skala von Null bis Sechs die Einschränkungen des Patienten, beginnend mit keinerlei Einschränkungen (einem Wert von Null), bis hin zu sechs Punkten, was dem Versterben des Patienten entspricht (Kasner 2006).

Bei der Entlassung des Patienten aus der stationären Behandlung wurden erneut Daten aus den Akten erfasst, darunter die Vitalparameter bei Entlassung sowie die Medikation bei Entlassung. Dokumentiert wurden auch Prognose-beeinflussende Prozeduren während des stationären Aufenthaltes, z. B. die Durchführung einer intravenösen Thrombolyse-Therapie.

Es erfolgte eine einfache Klassifizierung des Schlaganfalls anhand des NIH-SS: eine Unterteilung in die Klassen TIA (NIH-SS = 0), *Minor stroke* (NIH-SS < 5) und *Major stroke* (NIH-SS > 5),

2.2 TECHNISCHE GRUNDLAGEN

2.2.1 EKG-Aufzeichnung und Auswertung

Die Studienteilnehmer, die sich bei Aufnahme im Sinusrhythmus befanden, erhielten ein 2-Kanal-Oberflächen-LZ-EKG (CardioMem® CM 3000 der Firma getemed, Teltow, Deutschland) über einen Zeitraum von sieben Tagen. Diese Methode zur Detektion von paroxysmalem VHF ermöglicht eine hohe Rate an Neudiagnosen.

Um eine optimale Aufzeichnungsqualität sicherzustellen, wurden die Patienten genau und allgemeinverständlich in den Umgang mit dem Gerät eingeführt. Insbesondere wurden die Patienten und auch Angehörige im Wechseln der Elektroden angeleitet. Ersatzelektroden zum Wechseln wurden in ausreichender Menge ausgegeben. Ausführliches Informationsmaterial und Kontaktdaten der Ansprechpartner im Kontext der Studie lagen bei.

Während der Laufzeit der Datenerhebung wurden die Patienten aufgefordert, ihren Alltag so normal wie möglich zu gestalten. Lediglich einfache Verhaltensregeln, wie der Verzicht auf Sport oder das Duschen mit dem Gerät, mussten eingehalten werden, um das Gerät nicht zu beschädigen und eine optimale Aufzeichnungsqualität zu gewährleisten. Die Studienteilnehmer erhielten ein bereits frankiertes und beschriftetes Paket, um das Gerät im Falle einer Entlassung vor Ablauf der Aufzeichnungszeit den Studienbetreuern auf dem Postweg zurückzuschicken.

Die Auswertung der LZ-EKGs erfolgte mit der empfohlenen Firmensoftware CardioDay® der Firma getemed. Dabei stand das Auffinden von Vorhofflimmerphasen, die länger als 30 Sekunden andauerten, im Vordergrund.

2.2.2 Blutentnahme und Laborwertbestimmung

Zur Bestimmung der natriuretischen Peptide wurde den Patienten zu drei Zeitpunkten Blut aus der Cubitalvene abgenommen: zum Aufnahmezeitpunkt, sowie 6 Stunden und 24 Stunden nach der Aufnahme. Die Blutentnahme erfolgte unter standardisierten Bedingungen. Zu jedem Zeitpunkt wurde jeweils ein 2,7 ml EDTA-Entnahmeröhrchen, ein 2,7 ml Lithium-Heparinat-Entnahmeröhrchen und ein 2,7 ml Serum-Entnahmeröhrchen verwendet (S-Monovette Firma Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland). Nach der Abnahme wurde das Blut sofort durch vorsichtiges, mehrmaliges Schwenken gemischt und für kurze Zeit zwischengelagert. Die

Röhrchen wurden danach 10 min bei 3000 Umdrehungen pro min zentrifugiert, der Überstand abpipettiert, auf drei Aliquots verteilt und bei - 80 °C bis zur weiteren Analyse gelagert.

2.2.2.1 Wertermittlung BNP

Die Bestimmung der BNP-Level erfolgte anhand eines doppelseitigen *sandwich immunoassay* an einem Gerät der Firma Bayer Vita, Leverkusen. Es wurden zwei monoklonale Antikörper in einer leichten und in einer festen Phase verwendet. Der eine Antikörper bindet spezifisch an der Ringstruktur und befand sich in der leichten Phase. Der andere bindet in einer festen Phase spezifisch am C-terminalen Ende von BNP und war gebunden an magnetische Streptavidin Partikel. Zunächst wurde die leichte Phase zur Patientenprobe gegeben und für fünf Minuten bei 37 °C inkubiert. Anschließend erfolgte die Zugabe der festen Phase und eine erneute Inkubation über zweieinhalb Minuten. Nun bildete sich ein Immunkomplex zwischen den Antikörpern und dem BNP in der Probe. Das Reaktionsgemisch wurde in die Messzelle überführt und ungebundene Partikel ausgewaschen. Anschließend konnten durch elektrisch induzierte Chemielumineszenz abgegebene Emissionen mit einem Photomultiplier gemessen und die Messergebnisse anhand einer Kalibrationskurve ermittelt werden.

2.2.2.2 Wertermittlung NT-pro-BNP

Die NT-proBNP Bestimmung erfolgte mit dem Analyseautomaten Elecsys 1010/2010® der Firma Roche Diagnostics GmbH (Mannheim). Als Probenmaterial diente heparinisierendes Plasma, welches bis zur Wertebestimmung wie oben erläutert gelagert wurde.

Grundlage für die Bestimmung von NT-proBNP war ein Elektro-Chemi-Lumineszenz-ImmunoAssay (ECLIA), welches nach dem „Sandwichprinzip“ funktioniert. Hierzu wurde die Probe (20 µl) mit einem biotinyliertem polyklonalen NT-proBNP spezifischen Antikörper und einem mit einem Ruthenium-Komplex markiertem polyklonalen NT-proBNP spezifischen Antikörper versetzt. Dieser Antikörper bildete mit dem NT-proBNP der Probe einen Sandwich-Komplex, welcher anschließend in einem Inkubationsschritt nach Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln an eine Festphase gebunden wurde.

Das Reaktionsgemisch wurde in die Messzelle überführt und ungebundene Partikel ausgewaschen. Anschließend konnten durch elektrisch induzierte Chemielumineszenz abgegebene Emissionen mit einem Photomultiplier gemessen und die Messergebnisse anhand einer Kalibrationskurve ermittelt werden.

2.2.2.3 Wertermittlung NT-pro-ANP

Die proANP-Bestimmung erfolgte anhand eines Kit der Biomedica Medizinprodukte GmbH, Wien, Österreich. Als Probenmaterial diente heparinisiertes Plasma, welches bis zur Wertebestimmung wie weiter oben erläutert gelagert wurde.

Grundlage für die proANP-Bestimmung ist das ELISA-Testverfahren. Hierzu wurde die mit einem Verdünnungspuffer im Verhältnis 1:5 verdünnte Probe (20 µl) mit 100 µl Detektionsantikörper versetzt und für 2,5 Stunden bei 37 °C inkubiert. Nach Ablauf der Zeit erfolgten mehrmalige Auswaschungen. Anschließend wurden 100 µl Konjugat hinzu pipettiert. Nach einer weiteren Stunde Inkubation und erneutem Auswaschen wurden nun 100 µl Substrat hinzugegeben und für weitere 20 min bei 18 – 26 °C im Dunkeln inkubiert. Unmittelbar nach Hinzugabe einer Stopplösung wurde die Extinktion bei 450 nm im Photometer gemessen und die Konzentrationen der Proben anhand einer Eichkurve abgelesen.

2.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG DER DATEN

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 20.0 für Mac OS (Chicago, Illinois, USA). Alle metrischen Daten wurden zu Beginn auf Normalverteilung getestet.

Hypothesentest auf statistisch relevante Unterschiede basierten für normalverteilte Daten auf dem *student's-t-test*, bei nicht-normalverteilten Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Kategorische Daten wurden mittels X²-Tests verglichen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0,05$ festgesetzt.

Zur Analyse der diagnostischen Aussagekraft der natriuretischen Peptide wurden außerdem *Receiver operating characteristics* (ROC) erstellt und die *area under the curve* (AUC) als Wert über die Aussagekraft des jeweiligen Markers errechnet.

3 ERGEBNISSE

3.1 DESKRIPTIVE STATISTIK

3.1.1 Studienkollektiv

Im Zeitraum zwischen März 2009 und Februar 2010 wurden 276 Patienten in die Find-AF-Studie eingeschlossen. Jeder dieser Patienten wurde unter dem Verdacht auf einen ischämischen Schlaganfall in die neurologische Klinik des Universitätsklinikums Göttingen aufgenommen und befand sich in Behandlung auf der zertifizierten Stroke Unit.

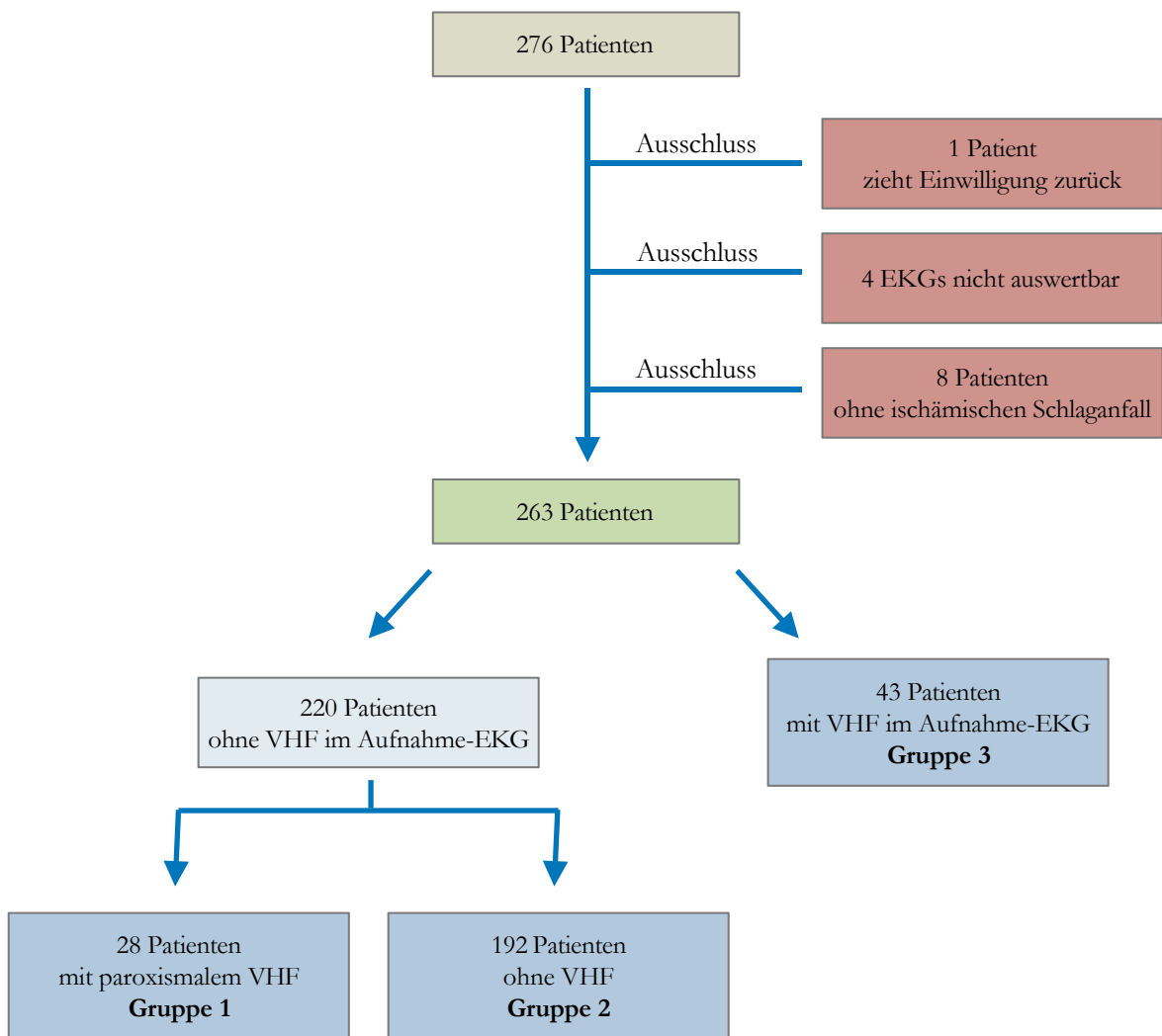


Abb. 2: Patientenkollektiv und Gruppeneinteilung nach Krankheitsbild

Abbildung 2 gibt eine Übersicht über die Anzahl und die jeweilige Krankheitsklassifizierung der teilnehmenden Patienten. Ein Patient widerrief sein Einverständnis zur Teilnahme, vier EKGs waren wegen starker Artefaktüberlagerung nicht auslesbar, und bei acht Patienten wur-

de im weiteren Verlauf eine andere Diagnose als ein ischämischer Schlaganfall oder eine TIA gestellt. Insgesamt ergab sich damit für die vorliegende Arbeit eine Stichprobe von 263 Patienten.

220 Patienten waren VHF-naiv und wurden über 7 Tage mit einem LZ-EKG untersucht. Darunter wurde bei 192 Patienten keinerlei VHF aufgezeichnet. Bei den verbleibenden 28 Patienten wurden Episoden von paroxysmalem VHF dokumentiert. Bei 44 Patienten bestand im Aufnahme-EKG ein VHF. Diese erhielten keine weitere EKG-Untersuchung, sondern es wurde von einem bestehenden persistierenden VHF ausgegangen.

3.1.2 Grundinformationen und Daten zu Vorerkrankungen

Insgesamt wurden Daten von 263 Patienten in der endgültige Datenanalyse verwendet. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 nach Gruppen zusammengefasst.

Tab. 1: Deskriptive Statistiken zum Studienkollektiv

	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert	Gruppe 3	p-Wert
	Kein paroxysmales VHF	Paroxysmales VHF	Gruppe 1 vs. Gruppe 2	VHF im Aufnahme-EKG	Gruppe 2 vs. Gruppe 3
N	192	28	-	43	-
Männl. Geschlecht (in %)	58,3	57,1	0,906	41,9	0,213
Alter (in Jahren)	67 ± 13	76 ± 12	0,001	79 ± 6	0,087
Größe (in cm)	171 ± 9	169 ± 10	0,289	169 ± 8	0,942
BMI (kg/m ²)	27,5 ± 5,7	26,8 ± 4,7	0,558	28,1 ± 5,3	0,348
Systol. Blutdruck (mmHg)	143 ± 22	154 ± 26	0,010	142 ± 25	0,045
Diastol. Blutdruck (mmHg)	79 ± 13	80 ± 14	0,489	84 ± 16	0,331
Herzfrequenz (pro min)	72 ± 13	71 ± 16	0,659	80 ± 19	0,034
Temperatur (°Celsius)	36,8 ± 0,4	36,8 ± 0,4	0,227	36,8 ± 0,3	0,479
Arterielle Hypertonie	136 (70,8 %)	158 (82,1 %)	0,214	79,1 %	0,755
Diabetes mellitus	43 (22,4 %)	7 (25 %)	0,760	16 (37,2 %)	0,289
Hyperlipidämie	60 (31,2 %)	14 (50 %)	0,050	13 (30,2 %)	0,096
Koronare Herzkrankheit	22 (11,5 %)	11 (39,3 %)	<0,001	9 (20,9 %)	0,095
Raucher	51 (26,6 %)	4 (14,3 %)	0,025	2 (4,7 %)	0,808
Schlaganfall in Anamnese	29 (15,1 %)	5 (17,9 %)	0,708	5 (11,6 %)	0,468
TIA in Anamnese	18 (9,4 %)	2 (7,1 %)	0,703	4 (9,3 %)	0,753
Herzinsuffizienz	10 (5,2 %)	2 (7,1 %)	0,675	7 (16,3 %)	0,265

Die Patienten ohne VHF (Gruppe 1) waren signifikant jünger als die Patienten mit paroxysmalem VHF (Gruppe 2), während sich das durchschnittliche Altersniveau zwischen den Pati-

enten mit paroxysmalen VHF nicht von den Patienten mit persistierenden VHF (Gruppe 3) unterschied. Bezüglich der Herzfrequenzen bestanden zwischen den Gruppen 1 und 2 keine signifikanten Unterschiede, wohl jedoch zwischen den Gruppen 2 und 3. Patienten aller Gruppen litten zu einem großen Teil unter einer arteriellen Hypertonie (70,8 % in Gruppe 1, 82,1 % in Gruppe 2 und 79,1 % in Gruppe 3). Auch bei den Grunderkrankungen ähnelten sich die Verteilungsmuster in den einzelnen Gruppen. Im Vergleich zur Gruppe 2 litten signifikant mehr Patienten der Gruppe 1 unter einer Hyperlipoproteinämie (31,2 % in Gruppe 1, zu 50 % in Gruppe 2) und unter einer koronaren Herzkrankheit (11,5 % in Gruppe 1 zu 39,3 % in Gruppe 2) und waren signifikant seltener Raucher (26,6 % in Gruppe 1 zu 14,3 % in Gruppe 2).

3.1.3. Schlaganfallklassifikation

Die Einteilung der Hauptdiagnosen erfolgte nach der Schwere des Schlaganfalls in TIA, Minor stroke und Major stroke (Abbildung 3).

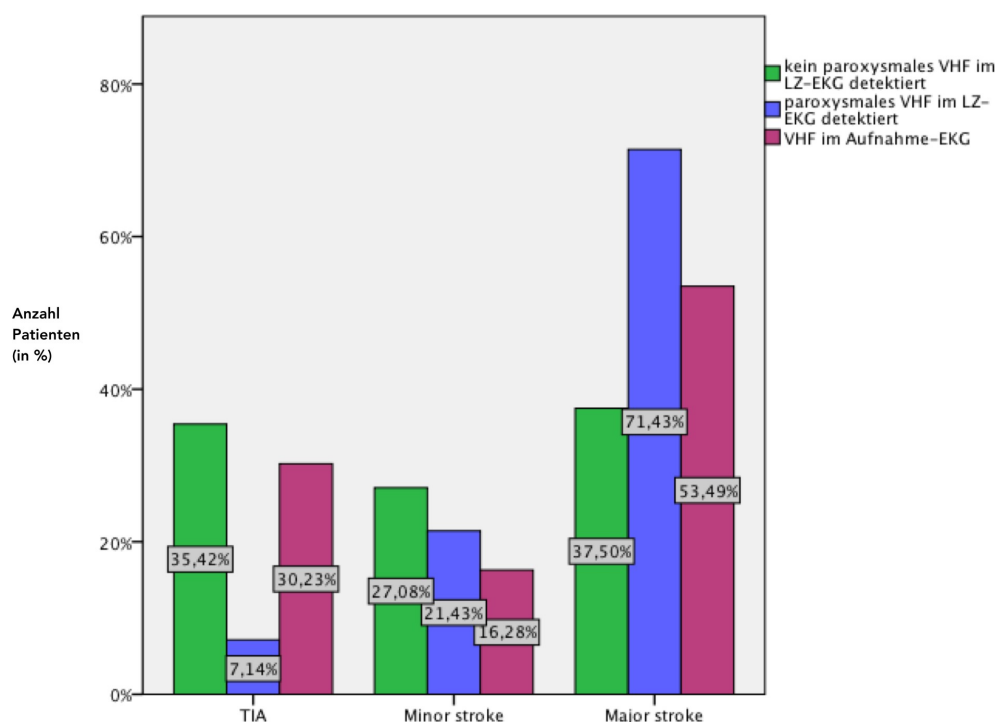


Abb. 3: Schwere des Schlaganfalles

In der Gruppe ohne detektiertem VHF erlitten 68 Patienten (35,4 %) eine TIA, 52 Patienten (27,1 %) einen *Minor stroke* und 72 Patienten (37,5 %) einen *Major stroke*. In der Gruppe 2 erlitten 2 (7,1 %) der Patienten mit detektiertem paroxysmalen VHF im LZ-EKG eine TIA, 6 Patienten (21,4 %) einen *Minor stroke* und 20 Patienten (71,4 %) einen *Major stroke*. In der drit-

ten Gruppe erlitten 13 Patienten (30,2 %) eine TIA, 7 Patienten (16,3 %) einen *Minor stroke* und 23 Patienten (53,5 %) einen *Major stroke*. Die Patienten der Gruppe 2 waren deutlich häufiger schwer betroffen als die Patienten der Gruppen 1 und 3. In den vergleichenden statistischen Tests zeigten sich diese Unterschiede signifikant (Vergleich Gruppe 1 und Gruppe 2 $p < 0,001$ und Vergleich Gruppe 3 und Gruppe 2 $p = 0,038$).

Der NIH-SS und der mRS unterschieden sich in den Patientengruppen mit und ohne VHF deutlich voneinander. Während die Studienteilnehmer der Gruppe 1 im Mittel einen NIHSS-Wert von 3 ± 4 und eine mRS-Wert von 2 ± 1 aufwiesen, wurden bei Teilnehmern der Gruppe 2 im Mittel NIHSS-Werte von 7 ± 4 und ein mRS-Wert von 3 ± 1 ermittelt. In der statistischen Testung zeigten sich diese Unterschiede stark signifikant ($p < 0,001$ für NIHSS und mRS). Die Teilnehmer mit permanentem VHF zeigten keine statistisch verschiedenen Werte zu denen der Gruppe 2 (NIHSS-Werte von 6 ± 5 und eine mRS-Wert von 3 ± 1 im Mittel).

Tabelle 2 gibt einen zusammenfassenden Überblick.

Tab. 2: Schlaganfallklassifikation Studienpopulation

	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert	Gruppe 3	p-Wert
	Kein paroxysmales VHF	Paroxysmales VHF	Gruppe 1 vs. Gruppe 2	VHF im Aufnahme-EKG	Gruppe 2 vs. Gruppe 3
N	192	28		43	
Klassifikation	TIA	68 (35,4 %)	2 (7,1 %)	13 (30,2 %)	
	Minor stroke	52 (27,1 %)	6 (21,4 %)	7 (16,3 %)	0,038
	Major stroke	72 (37,5 %)	20 (71,4 %)	23 (53,5 %)	
NIHSS zum Aufnahmezeitpunkt	3 ± 4	7 ± 4	< 0,001	6 ± 5	0,444
mRS zum Aufnahmezeitpunkt	2 ± 1	3 ± 1	< 0,001	3 ± 1	0,269

3.1.4. Analyse der Plasmaspiegel der natriuretischen Peptide

Die Plasmaspiegel der natriuretischen Peptide wurden bei allen Patienten zu 3 verschiedenen Zeitpunkten bestimmt. Die Blutentnahmen erfolgten im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung (nach 0 Stunden) sowie 6 Stunden und 24 Stunden nach der ersten Vorstellung im Universitätsklinikum Göttingen. Es wurden zu den oben genannten Zeitpunkten die Werte von BNP, NT-proBNP und NT-proANP bestimmt. Um die Kinetik zu untersuchen, wurde der Quotient der ersten und letzten Probe (nach 0 Stunden, nach 24 Stunden) gewählt. Angegeben sind im Folgenden die Medianwerte; Aus Gründen der Übersichtlichkeit zeigen die Box-Plot-Graphiken jeweils lediglich die Werte zum Aufnahmezeitpunkt und nach 24 Stunden.

3.1.4.1 BNP-Plasmaspiegel

Zu allen 3 Zeitpunkten lagen die BNP-Plasmaspiegel der Patienten ohne detektiertes VHF im LZ-EKG (Gruppe 1: Median nach 0 Stunden 104 pg/ml, nach 6 Stunden 108 pg/ml, nach 24 Stunden 116 pg/ml) signifikant unter denen der Patienten mit paroxysmalem VHF im LZ-EKG (Gruppe 2: Median nach 0 Stunden 181 pg/ml, nach 6 Stunden 321 pg/ml, nach 24 Stunden 336 pg/ml; $p < 0,001$ an allen drei Zeitpunkten).

Die Patienten mit paroxysmalem VHF hatten wiederum niedrigere BNP-Plasmaspiegel (Gruppe 2: Median nach 0 Stunden 181 pg/ml, nach 6 Stunden 321 pg/ml, nach 24 Stunden: 336 pg/ml) als die Patienten mit permanentem VHF (Gruppe 3: Median nach 0 Stunden 321 pg/ml, nach 6 Stunden 514 pg/ml, nach 24 Stunden 586 pg/ml), jedoch nur zum Zeitpunkt der Aufnahme ($p = 0,003$). Nach 6 Stunden und nach 24 Stunden konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zwei und drei festgestellt werden. Die Quotienten der BNP-Plasmaspiegel nach 0 Stunden und 24 Stunden lagen im Median bei den Patienten ohne VHF (Gruppe 1) signifikant unter denen der Patienten mit paroxysmalem VHF (Gruppe 2). Die Werte der Patienten mit paroxysmalem VHF (Gruppe 2) und der Patienten mit permanentem VHF (Gruppe 3) unterschieden sich nicht signifikant. Abbildung 4 zeigt die Box-plot-Graphik der Daten zum Aufnahmezeitpunkt, Abbildung 5 die Box-plot-Graphik der Quotienten nach 0 und 24 Stunden.

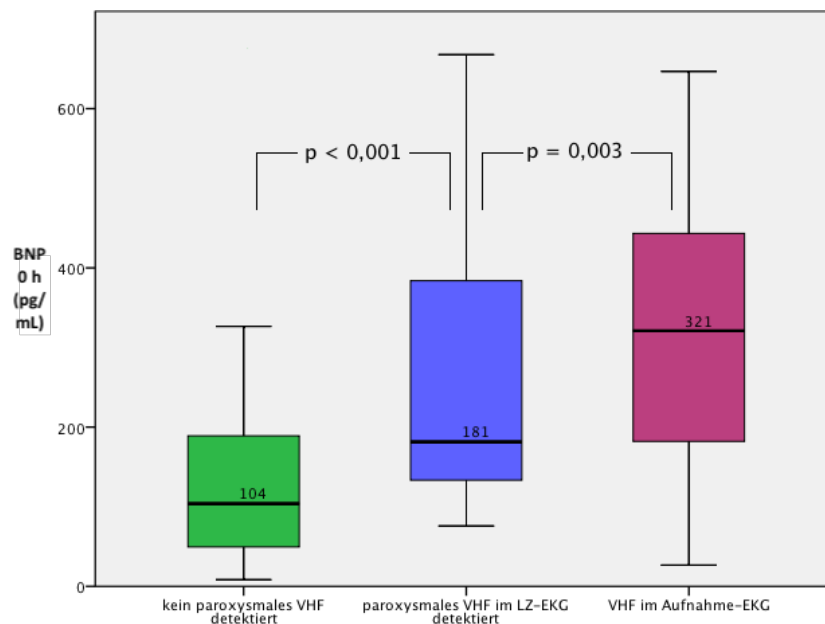


Abb. 4: Box-plot der BNP-Plasmawerte zu Aufnahmezeitpunkt

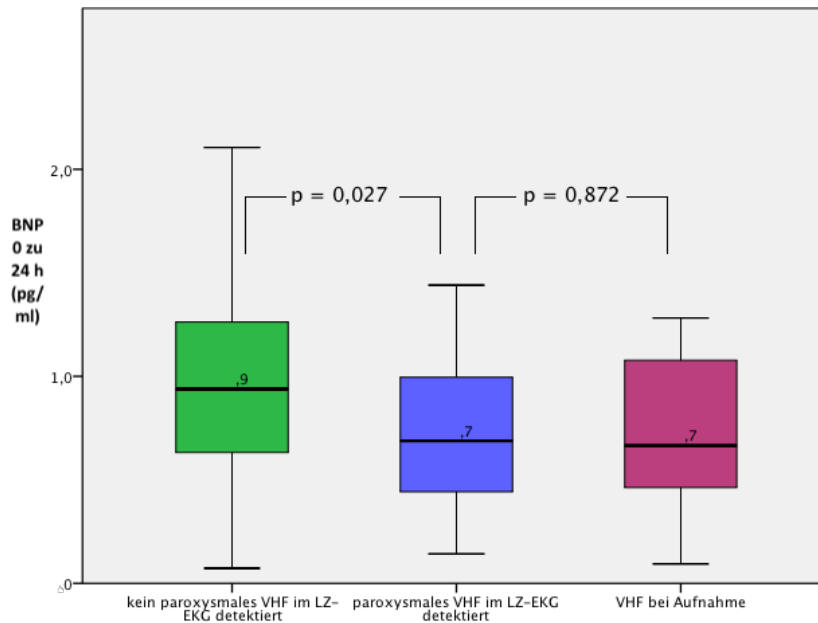


Abb. 5: Box-plot der Quotienten der BNP-Plasmawerte nach 0 und 24 Stunden

3.1.4.2 NT-pro-BNP Plasmaspiegel

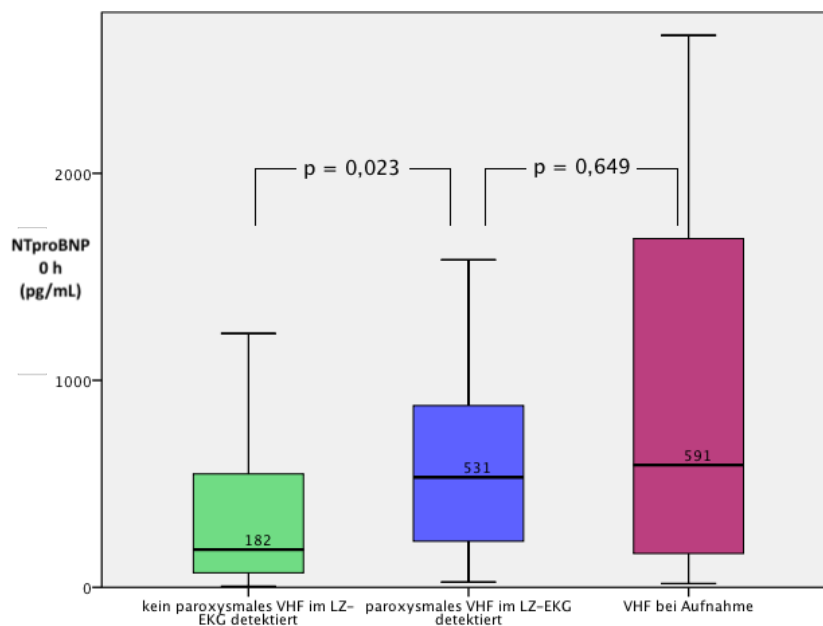


Abb. 6: Box-plot der NT-proBNP-Plasmawerte zu Aufnahmezeitpunkt

Auch die NT-pro-BNP-Plasmaspiegel der Patienten der Gruppe 1 ohne detektiertes VHF zeigten sich zu allen drei Zeitpunkten (Median nach 0 Stunden 195 pg/ml, nach 6 Stunden 260 pg/ml, nach 24 Stunden 276 pg/ml) niedriger als die Plasmaspiegel der Patienten der Gruppe 2 mit detektiertem paroxysmalem VHF im LZ-EKG (Median nach 0 Stunden 467 pg/ml, nach 6 Stunden 635 pg/ml, nach 24 Stunden 983 pg/ml). Diese Unterschiede

zeigten sich in der statistischen Testung als signifikant (nach 0 Stunden: $p = 0,023$, nach 6 Stunden: $p = 0,029$, nach 24 Stunden: $p = 0,004$).

Im Vergleich zwischen der Gruppe 2 mit im LZ-EKG detektiertem paroxysmalen VHF (Median nach 0 Stunden 467 pg/ml, nach 6 h: 635 pg/ml, 24 h: 983 pg/ml) der Gruppe 3 mit permanentem VHF (Median nach 0 Stunden 321 pg/ml, nach 6 Stunden 514 pg/ml, nach 24 Stunden 586 pg/ml) zeigten sich zu keinem der drei Zeitpunkte signifikante Unterschiede in den Messungen.

Im Vergleich der Quotienten NT-proBNP 0 h/24 h konnte zwischen den Gruppen 1 (Median: 0,79) und 2 (Median: 0,68) kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden ($p = 0,079$), während sich im Vergleich der Gruppe 2 (Median: 0,68) und Gruppe 3 (Median: 0,82) der Median in Gruppe 2 signifikant niedriger zeigte. Abbildung 6 zeigt die Box-plot-Graphik der Daten zum Aufnahmezeitpunkt, Abbildung 7 die Box-plot-Graphik der Quotienten nach 0 und 24 Stunden.

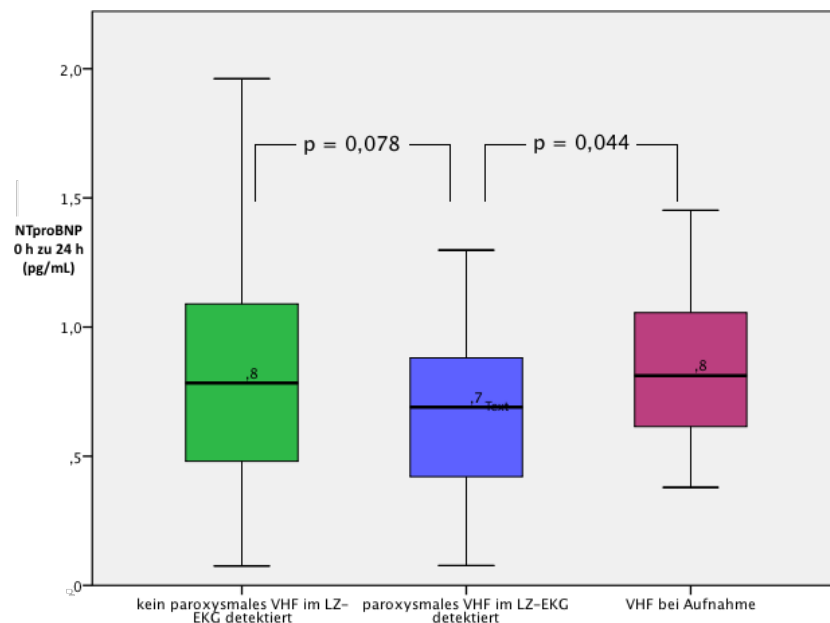


Abb. 7: Box-plot der Werte der Quotienten der NT-proBNP-Plasmawerte 0h/24h

3.1.4.3 NT-proANP Plasmaspiegel

Die NT-proANP- Plasmaspiegel der Patienten der Gruppe 1 ohne VHF zeigten sich zu allen drei Zeitpunkten (Median nach 0 Stunden 8400 pg/ml, nach 6 Stunden 79774 pg/ml, nach 24 Stunden 68195 pg/ml) niedriger als die Plasmaspiegel der Patienten der Gruppe 2 mit paroxysmalen VHF im LZ-EKG (Median nach 0 Stunden 114206 pg/ml, nach 6 Stunden 102715 pg/ml, nach 24 Stunden 118379 pg/ml). Diese Unterschiede zeigten sich in der statistischen

Testung als signifikant (nach 0 Stunden: $p = 0,007$, nach 6 Stunden: $p = 0,029$, nach 24 Stunden $p = 0,007$).

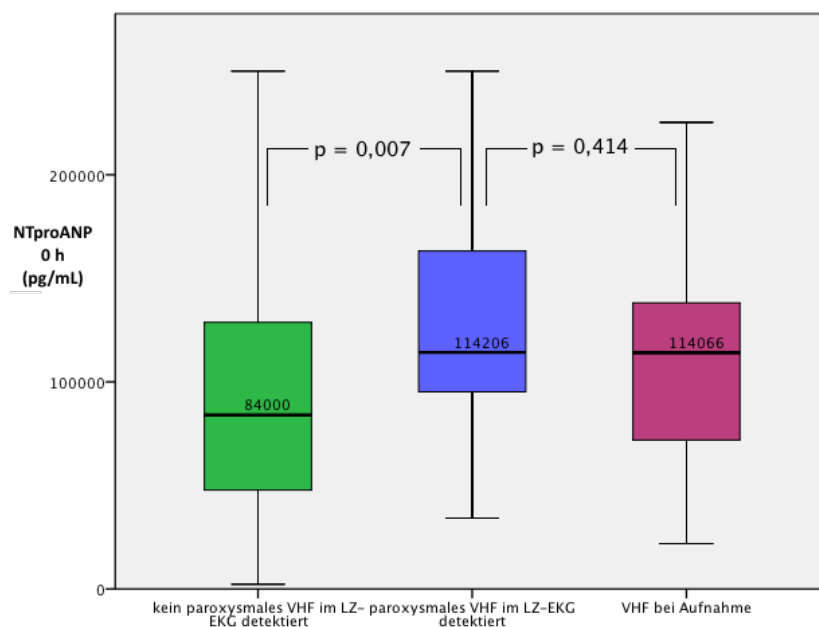


Abb. 8: Box-plot der NT-proANP-Plasmawerte zu Aufnahmezeitpunkt

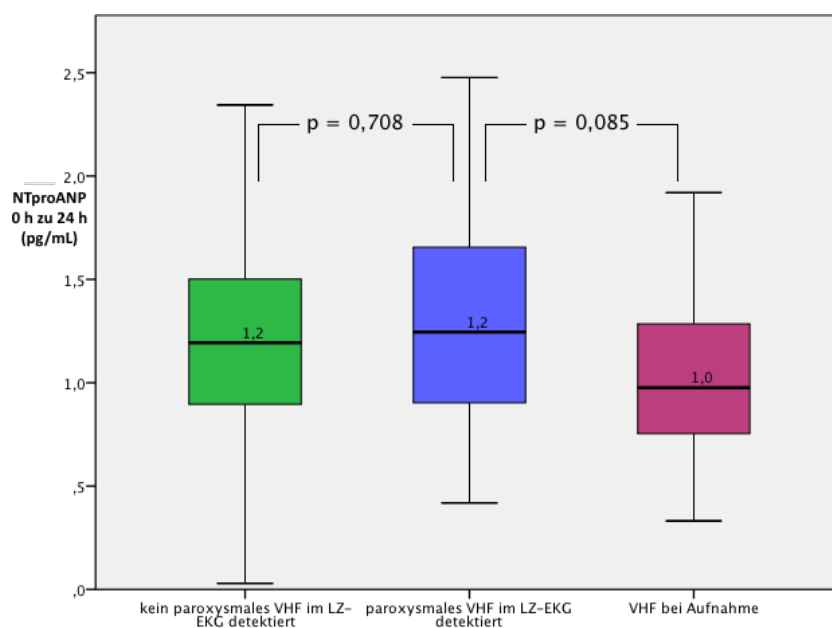


Abb. 9: Box-plot der Quotienten der NT-proANP-Plasmawerte 0h/24h

Der Vergleich der NT-proANP-Plasmaspiegel der Gruppe 2 mit paroxysmalem VHF (Median nach 0 Stunden 114206 pg/ml, nach 6 Stunden 102715 pg/ml, nach 24 Stunden 118379 pg/ml) und der NT-proANP-Plasmaspiegel der Gruppe 3 mit permanentem VHF (Median nach

0 Stunden 114066 pg/ml, nach 6 Stunden 107599 pg/ml, nach 24 Stunden 109787 pg/ml) ergab für keinen der drei untersuchten Zeitpunkte signifikante Unterschiede.

Auch der Vergleich der Werte der Quotienten NT-proANP nach 0 und nach 24 Stunden ergab zu keinem Zeitpunkt und in keiner Vergleichskombination statistisch signifikante Unterschiede. Abbildung 8 zeigt die Box-plot-Graphik der Daten zum Aufnahmezeitpunkt, Abbildung 9 die Box-plot-Graphik der Quotienten nach 0 und 24 Stunden.

3.2 ROC-KURVEN

Es wurden *receiver-operating-characteristics* (ROC) erstellt und die *area under the curve* (AUC) errechnet, um den diagnostischen Nutzen der natriuretischen Peptide statistisch zu testen. Bei dem ROC-Verfahren werden für jeden gemessenen Wert der einzelnen natriuretischen Peptide der relative Anteil der Richtig-positiven Messergebnisse bezüglich des Vorliegens von paroxysmalem VHF gegen die falsch-positiven Messergebnisse in ein Diagramm eingetragen. Es entsteht eine Kurve. Die Fläche unter der Kurve (AUC) kann errechnet werden und gibt Aufschluss über die Qualität des getesteten Parameters. Die Werte können zwischen Null und Eins liegen, wobei ein Wert von 0,5 einer Zufallsverteilung entspricht. Je höher der Wert der AUC ist, umso besser kann das untersuchte natriuretische Peptid bezüglich des Vorliegens von paroxysmalem VHF differenzieren. Analysiert wurden nur die Daten derjenigen Patienten, die kein VHF im Aufnahme-EKG aufwiesen.

3.2.1 ROC-Analyse der natriuretischen Peptide zum Aufnahmezeitpunkt

Tabelle 3 und die Abbildungen 10, 11 und 12 zeigen die Ergebnisse der ROC-Analysen von BNP, NT-proBNP und NT-proANP zum Aufnahmezeitpunkt. Die höchste AUC fand sich bei BNP.

Tab. 3: AUC und 95%-Konfidenzintervall für BNP, NT-proBNP und NT-proANP zum Aufnahmezeitpunkt

	BNP	NT-proBNP	NT-proANP
AUC	0,747	0,638	0,663
95%-Konfidenzintervall	[0,663; 0,831]	[0,531; 0,744]	[0,566; 0,744]

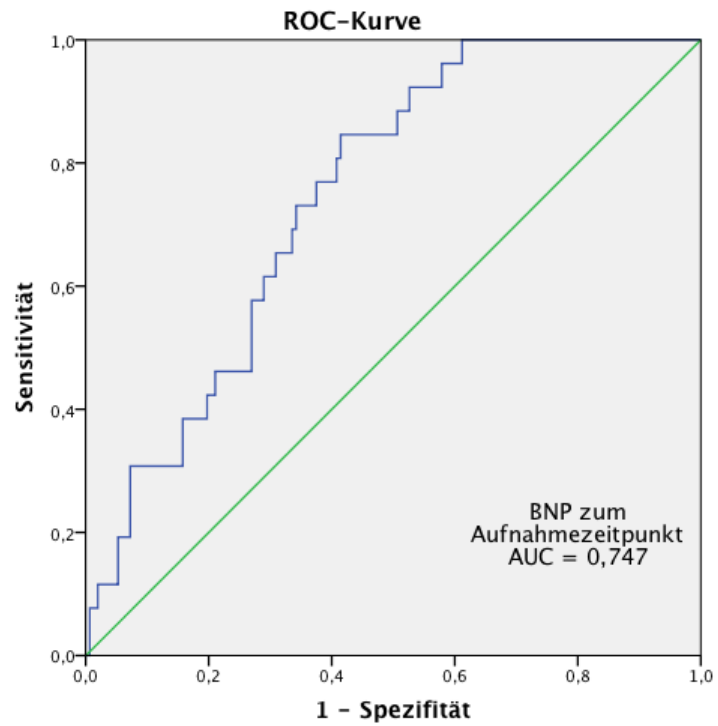


Abb. 10: ROC-Kurve von BNP zum Aufnahmezeitpunkt

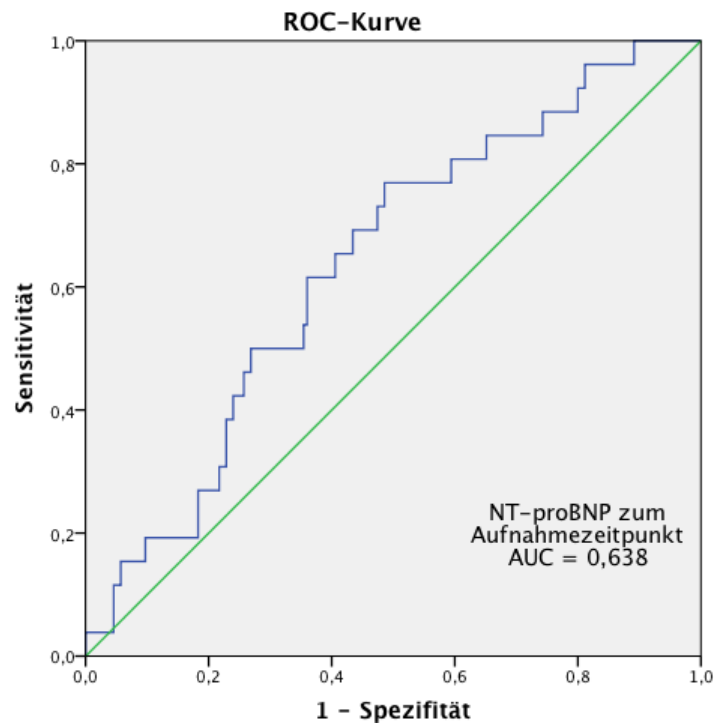


Abb. 11: ROC-Kurve von NT-proBNP zum Aufnahmezeitpunkt

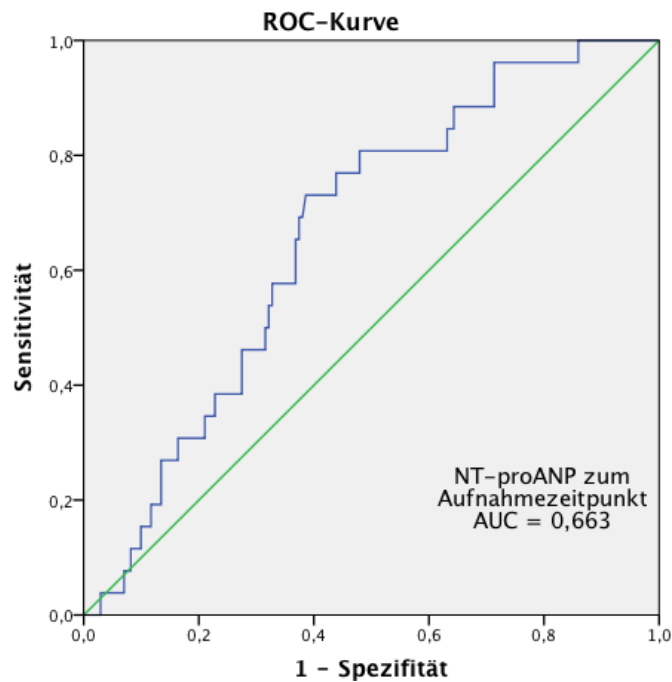


Abb. 12: ROC-Kurve von NT-proANP zum Aufnahmezeitpunkt

3.2.2 ROC-Analyse der natriuretischen Peptide nach 6 Stunden

Tabelle 4 und die Abbildungen 13, 14 und 15 zeigen die Ergebnisse der ROC-Analysen von BNP, NT-proBNP und NT-proANP zum Zeitpunkt 6 Stunden. Die AUC war für BNP am höchsten und die für NT-proBNP und NT-proANP vergleichbar.

Tab. 4: AUC und 95 %-Konfidenzintervall für BNP, NT-proBNP und NT-proANP zum Zeitpunkt 6 Stunden

	BNP	NT-proBNP	NT-proANP
AUC	0,791	0,635	0,636
95%-Konfidenzintervall	[0,713; 0,868]	[0,529; 0,746]	[0,529; 0,742]

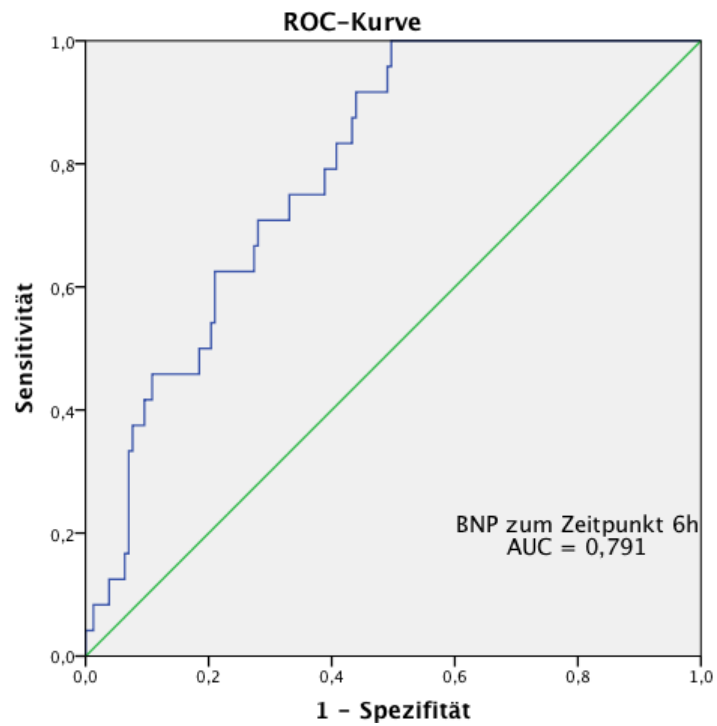


Abb. 13: ROC-Kurve von BNP zum Zeitpunkt 6 Stunden

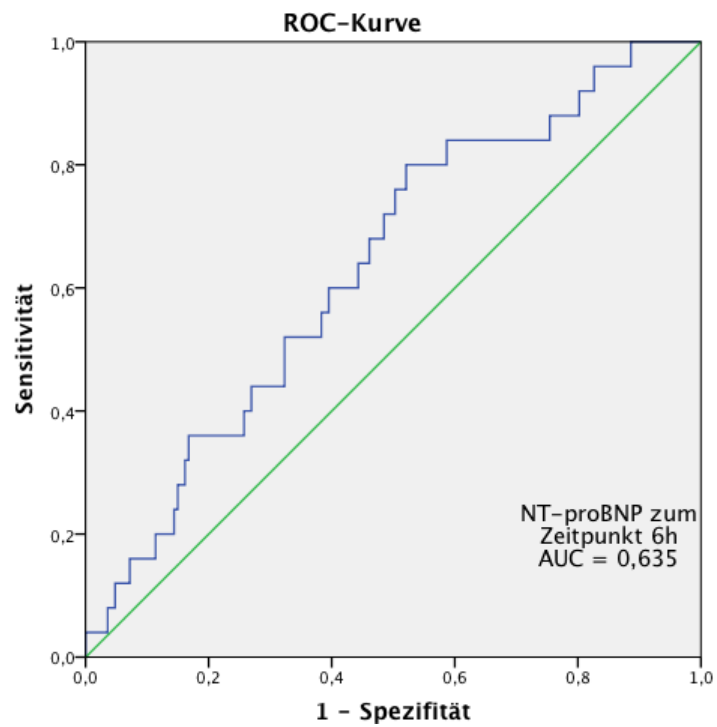


Abb. 14: ROC-Kurve von NT-proBNP zum Zeitpunkt 6 Stunden

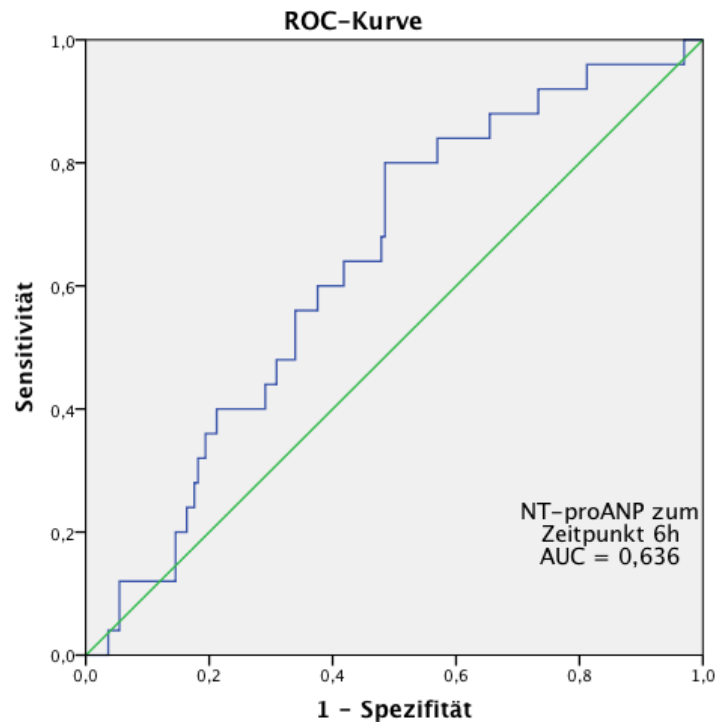


Abb. 15: ROC-Kurve von NT-proANP zum Zeitpunkt 6 Stunden

3.2.3 ROC-Analyse der natriuretischen Peptide nach 24 Stunden

Tabelle 5 und die Abbildungen 16, 17 und 18 zeigen die Ergebnisse der ROC-Analysen von BNP, NT-proBNP und NT-proANP nach 24 Stunden. Auch hier war die AUC für BNP am höchsten.

Tab. 5: AUC und 95 %-Konfidenzintervall für BNP, NT-proBNP und NT-proANP zum Zeitpunkt 24 Stunden

	BNP	NT-proBNP	NT-proANP
AUC	0,762	0,678	0,666
95%-Konfidenzintervall	[0,673; 0,851]	[0,570; 0,785]	[0,554; 0,777]

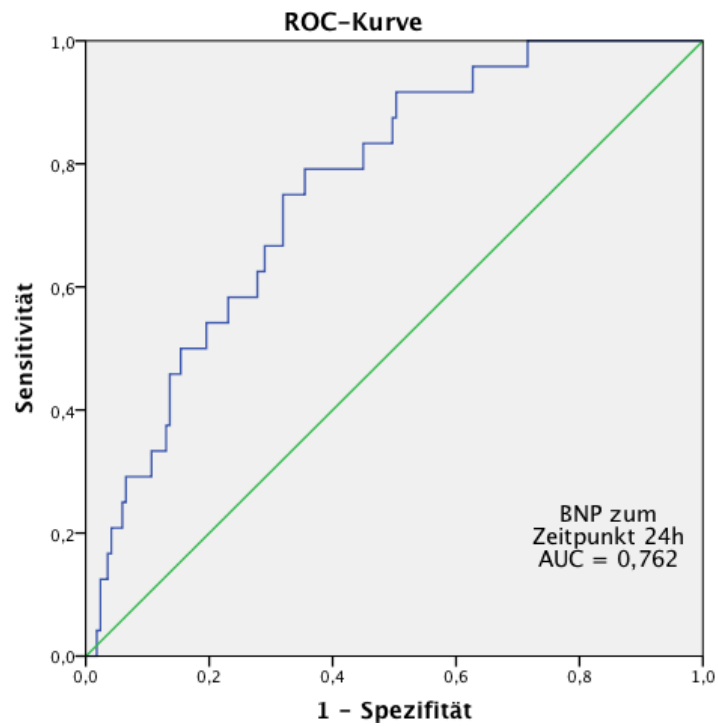


Abb. 16: ROC-Kurve von BNP zum Zeitpunkt 24 Stunden

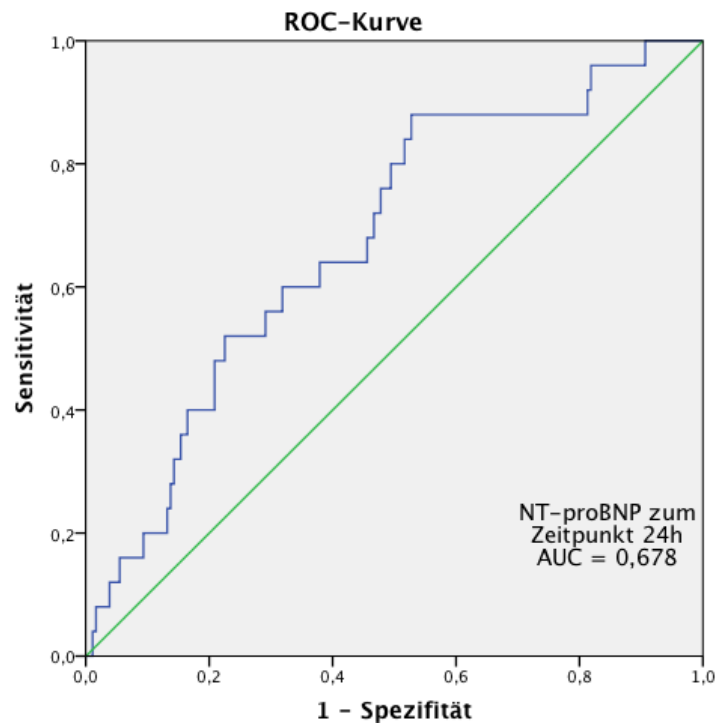


Abb. 17: ROC-Kurve von NT-proBNP zum Zeitpunkt 24 Stunden

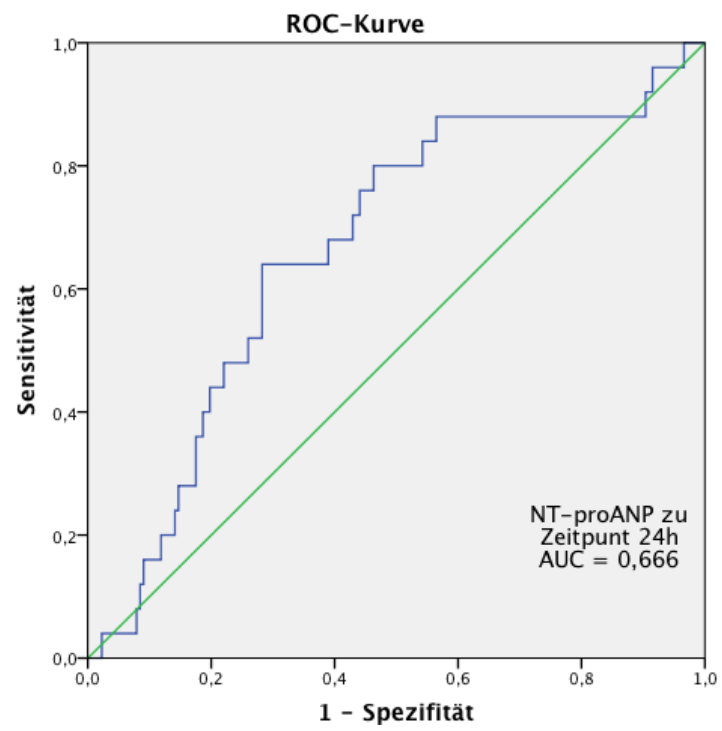


Abb. 18: ROC-Kurve von NT-proANP zum Zeitpunkt 24 Stunden

4 DISKUSSION

Die vorliegenden Daten zeigen, dass bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall erhöhte Plasmaspiegel der natriuretischen Peptide BNP, NT-pro-BNP und NT-pro-ANP assoziiert sind mit paroxysmalem VHF. Die beste Vorhersagekraft in den ROC-Analysen bezüglich paroxysmalem VHF hatte BNP. Unsere Daten legen einen optimalen Cut-off-Wert von 118 pg/ml bei BNP mit einer Sensitivität von 85 % und einer Spezifität von 59 % nahe (Wachter et al. 2012).

4.1 NATRIURETISCHE PEPTIDE UND VHF BEI SCHLAGANFALLPATIENTEN

Der Zusammenhang zwischen VHF und natriuretischen Peptiden bei Patienten mit kardioembolischen Schlaganfall wurde bereits mehrfach gezeigt.

So untersuchten Okada et al. (2010) ob anhand der Höhe BNP-Plasmaspiegel bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall abgeschätzt werden kann, ob womöglich eine VHF vorliegen könnte. Es wurde 237 Patienten mit einem akuten Schlaganfall untersucht, welche, ähnlich zu unserem Studiendesign, unterteilt wurden in eine Gruppe mit bereits bekanntem VHF zum Zeitpunkt der Aufnahme und mit einem Sinusrhythmus bei Aufnahme. Die Patienten mit Sinusrhythmus wurden anschließend mittels EKG-Monitoring über 3 Tage und einem zusätzlichen LZ-EKG über 24 Stunden innerhalb der ersten sieben Tagen bezüglich des Auftretens von VHF untersucht; ein VHF konnte bei 5 % der untersuchten Patienten diagnostiziert werden. Weiterhin erfolgte eine Bestimmung von BNP zum Aufnahmezeitpunkt bei allen Patienten der Studie. BNP fand sich signifikant höher bei den Patienten mit bereits bekanntem VHF als bei den Patienten mit Sinusrhythmus bei Aufnahme. Zudem waren die BNP-Plasmaspiegel derjenigen Patienten, bei denen in der nachfolgenden Diagnostik VHF gefunden wurde, signifikant höher als bei den Patienten, bei denen kein VHF gefunden wurde. In der statistischen Analyse war ein BNP-Wert > 85 pg/ml ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von VHF nach ischämischem Schlaganfall. Die Autoren schlugen den Ergebnissen folgend vor, bei allen Schlaganfallpatienten mit einem initialen BNP-Wert > 85 pg/ml die Suche nach zugrunde liegendem VHF zu intensivieren.

Shibazaki et al. (2012) untersuchten eine Kohorte von 584 Schlaganfallpatienten auf VHF und versuchten spezifische Biomarker zu identifizieren. Die Studie ergab, dass ein BNP-Wert > 65 pg/ml ein unabhängiger Prädiktor von VHF bei Schlaganfallpatienten ist. Die Autoren zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit, bei einem Patienten VHF zu finden, umso höher war, je höher der BNP-Spiegel war. So wurden bei 38 % der untersuchten Patienten mit einem BNP $>$

400 pg/ml ein VHF diagnostiziert, während nur 2 % der untersuchten Patienten mit einem BNP > 50 pg/ml unter VHF litten (Shibazaki et al. 2012).

Auffällig ist, dass die beiden in den Studien genannten Werte von 85 pg/ml wie auch 65 pg/ml deutlich unter unserem Wert von 118 pg/ml liegen. Dies könnte daran liegen, dass in der Find-AF-Studie nur wenige Ausschlusskriterien bestanden. So wurden zum Beispiel bei Shibazaki et al. (2012) Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung ausgeschlossen. Unser Studienkollektiv hingegen zeichnete sich durch seine Heterogenität aus, Ausschlusskriterien bezüglich z.B. kardialer oder renaler Grunderkrankungen bestanden nicht.

Weiterhin wurde eine langes Untersuchungsintervall von im Schnitt 6,8 Tagen gewählt, wohingegen die Detektion von VHF in den vergleichbaren Studien mittels EKG-Monitoring im Rahmen der stationären Behandlung in der Klinik oder eines LZ-EKGs über 24 Stunden erfolgte. Die lange Ableitungsdauer ermöglichte uns eine hohe Detektionsrate von paroxysmalem VHF von ca. 12 %. Die längere Aufzeichnungsdauer und die damit wahrscheinlich verbundene höheren Detektionsrate von VHF könnte den Cut-Off-Werte beeinflussen haben.

Eine weitere Ursache der unterschiedlichen Cut-off-Werte könnte im Zeitpunkt der Blutentnahmen liegen. Diese erfolgten in der Find-AF-Studie sehr rasch nach der Vorstellung in der Klinik (im Mittel nach 5,5 Stunden). So könnten die durch uns bestimmten Werte zusätzlich durch den Schlaganfall selbst stark beeinflusst worden sein und nicht allein durch das paroxysmale VHF.

Die analysierten Biomarker unterschieden sich in unseren Untersuchungen übrigens zwischen Patientengruppen mit permanentem oder paroxysmalem VHF nicht signifikant. Diese Untersuchungsergebnisse stehen im Einklang mit Daten von Wozakowska-Kapłon et al. (2008), welche gleichwertig erhöhte Spiegel der natriuretischen Peptide BNP und ANP bei Patienten mit permanentem und paroxysmalem VHF nachgewiesen hatten.

4.2 KINETIK DER NATRIURETISCHEN PEPTIDE INNERHALB DER UNTERSUCHTEN ZEITEN

Zur Erweiterung der bisher publizierten Erkenntnisse untersuchten wir BNP, NT-pro-BNP und NT-proANP zu insgesamt drei unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb der Akutphase des Schlaganfalls. Die hintergründige Annahme war, dass die Aussagekraft der natriuretischen Peptide bezüglich eines paroxysmalem VHF's umso höher ist, je früher die Bestimmung erfolgt. Außerdem vermuteten wir einen Abfall der Werte innerhalb des untersuchten Zeitraums von 24 Stunden.

Es lag die mechanistische Überlegung zugrunde, dass einige Stunden vor dem Schlaganfall eine Konversion von VHF in den Sinusrhythmus erfolgt war, was zu einer höheren Kontraktibilität des linken Vorhofs und des linken Vorhofohres und in diesem Zusammenhang zur Mobilisierung eines intrakardialen Embolus führen könnte.

Verschiedene Studien hatten gezeigt, dass erhöhte BNP-Spiegel nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion zügig abfallen, mitunter sogar bis in den Normbereich (Vinch et al. 2004; Wozakowska-Kapłon 2004). Übertragen auf die spontane Konversion in den Sinusrhythmus und unter der Annahme, dass kurz nach der Konversion in den Sinusrhythmus das Thrombembolierisiko besonders hoch ist, nahmen wir an, dass auch bei Patienten mit einem kardioembolischen Schlaganfall ein Abfall der natriuretischen Peptide innerhalb der ersten 24 Stunden nach einem Schlaganfall zu beobachten ist.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung stützen diese Vermutung nicht. Es war nicht, wie ursprünglich erwartet, zu einem Abfall der natriuretischen Peptide gekommen, vielmehr stiegen die neurohumoralen Peptide innerhalb des ersten 24 Stunden an.

Dies kann verschiedene Erklärungen haben. Zum einen könnte der Wechsel von VHF zur Sinusrhythmus dem Schlaganfall weiter vorhergegangen sein als ursprünglich angenommen.

Daten der ASSERT-Studie (*Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial*) deuten darauf hin, dass der zeitliche Zusammenhang zwischen VHF-Episoden und embolischem Ereignis weiter auseinanderliegen könnte als angenommen (Brambatti et al. 2014). Es wurden Patienten mit einem Zweikammer-Schrittmacher oder einem implantierten Defibrillator bezüglich des Auftretens von asymptomatischem VHF (SCAF) in einem Untersuchungszeitraum von 2,5 Jahren untersucht. 51 dieser Patienten erlitten innerhalb des Beobachtungszeitraumes einen ischämischen Schlaganfall bzw. eine systemische Embolie, bei 26 Patienten konnte SCAF detektiert werden. Interessanterweise traten die SCAF-Episoden bei dem weitaus größeren Teil der Patienten > 30 d vor dem embolischen Ereignis auf. Dies erklärten die Autoren damit, dass womöglich neben dem gängigen Erklärungsmodell der intraatrialen Thrombusentstehung durch Stase des Blutes bei unvollständiger Vorhofkontraktion möglicherweise auch eine Schädigung des Endokards aufgrund der wiederkehrenden VHF-Episoden eine Thrombusbildung verursachen könnte (Brambatti et al. 2014). 2015 wurde ein sehr großes Patientenkollektiv bezüglich des Auftretens von embolischen Komplikationen nach elektrischer Kardioversion ohne bestehende Antikoagulation untersucht. Hier zeigte sich in den ersten 30 Tagen nach der Maßnahme ein mehr als doppelt so hohes Risiko einer Thrombembolie bei Patienten ohne orale Antikoagulation (Hansen et al. 2015).

Denkbar wäre also auch bei unseren Patienten ein Wechsel zwischen VHF und Sinusrhythmus mehrere Tage vor dem Schlaganfall. Das höchste Embolierisiko könnte also nicht, wie initial vermutet, direkt nach der Konversion in den Sinusrhythmus bestanden haben, sondern lag womöglich über einen deutlich längeren Zeitraum nach der Konversion vor. Dann ist es möglich, dass aufgrund der wahrscheinlich länger als 24 Stunden zurückliegenden Konversion kein Abfall der natriuretischen Peptide mehr gemessen werden konnte.

Weiterhin hat mutmaßlich das Krankheitsbild eines ischämischen Schlaganfalls an sich höheren Einfluss auf die Ausschüttung der natriuretischen Peptide als zuvor angenommen. Mögliche Gründe hierfür können im Rahmen der Akutphase eines Schlaganfalles vielfältig sein. So ist bekannt, dass Zellen in Thalamus, Hypothalamus, Pons und Kleinhirn unabhängig von kardialen Reizen BNP ausschütten können (Takahashi et al. 1992; Park 2014). Im Rahmen eines ischämischen Schlaganfalles könnte diese BNP-Sekretion dem Ziel, eine vermehrte Vasodilatation der umgebenden hirnersorgenden Gefäße zu bewirken, dienen. So könnte die durch den Schlaganfall akut abgebrochene Blutversorgung durch Kollateralen teilweise kompensiert werden. Diese Annahme wird dadurch unterstützt, dass bei Patienten mit einer akuten Subarachnoidalblutung initial erhöhte BNP-Spiegel beobachtet werden konnten. Bei Patienten mit verkomplizierenden cerebralen Vasospasmen im Rahmen der Subarachnoidalblutung, die cerebrale Mangel durchblutungen und somit Schlaganfälle verursachen können, stiegen die BNP-Werte innerhalb der ersten sieben Tage nach der Hirnblutung sogar noch weiter an (Sviri et al. 2000).

Übertragen auf einen ischämischen Schlaganfall könnte dies bedeuten, dass durch den Vasodilatator BNP eine bestmögliche Durchblutung des betroffenen Hirnareals über Kollateralgefäße sichergestellt werden könnte. Weiterhin könnte eine vermehrte Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse als auch eine vermehrte Katecholamin- und Cortisolausschüttung aus dem Nebennierenmark die Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide unabhängig von dem Bestehen einer kardialen Grunderkrankung erhöhen (Giannakoulas et al. 2005). Weiterhin vermuteten Giannakoulis et al. (2005), dass die natriuretischen Peptide aufgrund einer möglichen direkten vasodilatatorischen Wirkung auf die distale Arteria carotis interna und die intrakraniellen hirnersorgenden Arterien vermehrt sezerniert werden würden.

Ein ischämischer Schlaganfall geht mit einem erhöhten kardialen Stress einher, unter anderem durch hypertone Blutdruckwerte, die im Rahmen eines Schlaganfalles oft auftreten. Dies könnte die BNP-Konzentration in der Akutphase des Schlaganfalles ansteigen lassen (Nakagawa et al. 2005). Eine stressbedingte Erhöhung des Sympathikotonus könnte auf dem Bo-

den einer möglichen kardialen Vorerkrankung Arrhythmien entstehen lassen, welche wiederum die Ausschüttung natriuretischer Peptide begünstigt.

Aufgrund der vielen anzunehmenden Einflussfaktoren auf die natriuretischen Peptide im Rahmen eines Schlaganfalles stellt sich die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt der Probengewinnung. Diesbezüglich ist die Kenntnis über die Kinetik der Plasmaspiegel natriuretischer Peptide in der akuten und subakuten Phase nach einem Schlaganfall elementar, über die aber bisher wenig bekannt ist. Purroy et al. (2014) untersuchten eine Gruppe von insgesamt 140 Patienten nach einer transienten ischämischen Attacke (TIA) und bestimmten NT-proBNP zum Zeitpunkt der Aufnahme, nach 7 und nach 90 Tagen. Sie fanden bei Patienten mit VHF signifikant höhere NT-proBNP-Werte zu allen drei untersuchten Zeitpunkten im Vergleich zu Patienten ohne VHF und bestätigten insoweit grundsätzlich die Ergebnisse unserer Arbeit zu den Werten natriuretischer Peptide. Interessanterweise zeigten unsere Daten zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Aufnahme vergleichsweise höhere mittlere NT-pro-BNP-Werte (983 pg/ml vs. 542,9 pg/ml). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass bei einer TIA, bei der definitionsgemäß keine bleibende cerebrale Schädigung stattfindet, möglicherweise weniger natriuretische Peptide aus dem Gehirn selbst freigesetzt werden als bei einem Schlaganfall mit struktureller Hirnschädigung, bei dem mutmaßlich eine größere hirneigene Sezernierung stattfindet. Die Daten von Purroy et al. (2014) zeigten weiterhin einen Abfall der Werte für NT-pro-BNP innerhalb der Beobachtungszeitraum von 90 Tagen. Die größte Differenz bestand zwischen den mittleren Werten nach 24 Stunden und nach sieben Tagen, während sich die mittleren Werte zwischen 7 Tagen und 90 Tagen nur noch gering unterschieden. In der Regressionsanalyse blieb NT-pro-BNP zu allen drei Zeitpunkten ein unabhängiger Prädiktor für VHF.

Wasser et al. (2020) konnten kürzlich zeigen, dass Schlaganfallpatienten nach drei Tagen ähnliche Spiegel des BNP aufweisen wie nach drei Monaten. Diese Daten deuten also darauf hin, dass drei Tage nach einem Schlaganfall die hirneigene Sekretion möglicherweise keinen wesentlichen Einfluss mehr auf die Plasmaspiegel von BNP hat.

In der Zusammenschau wäre daher zu postulieren, dass der Höhepunkt der Spiegel natriuretischer Peptide zwischen 24 Stunden und 72 Stunden nach einem ischämischen Schlaganfall liegt. Es ist anzunehmen, dass der optimale Zeitpunkt für eine Probengewinnung, um einen Hinweis auf ein vorliegendes VHF zu erhalten, kurz nach diesem Zeitraum liegen müsste. Diese Vermutung bedarf der weiteren prospektiven Evaluation, da die Kinetik der natriuretischen Peptide mutmaßlich auch von individuellen Faktoren wie beispielsweise der Größe des Schlaganfalles, der Nierenfunktion oder der medikamentösen Behandlung abhängig ist. Es folgt daraus, dass ein Zeitpunkt unmittelbar nach Einlieferung oder innerhalb der ersten 24

Stunden nach einem Schlaganfall nicht der optimale ist, um ein VHF anhand der Kinetik der natriuretischen Peptide vorherzusagen.

4.3 LIMITATIONEN

Im Rahmen der Find-AF-Studie wurde eine sehr heterogene Patientengruppe untersucht. Dies bildet zwar den klinischen Alltag auf einer Stroke Unit gut ab, birgt jedoch in der genauen Untersuchung einige Schwierigkeiten. Es bestanden kaum Ausschlusskriterien. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass andere Grunderkrankungen, wie Nieren- oder Lebererkrankungen oder eine vorbestehende, jedoch bisher unerkannte Herzinsuffizienz eine Erhöhung der natriuretischen Peptide beeinflusst haben könnte.

Auch im Rahmen der LZ-EKG-Aufzeichnung ergeben sich Einschränkungen. Die durchschnittliche Aufzeichnungsdauer betrug 6,8 Tage, jedoch konnten nur bei 69 % der Patienten fünf volle Tage ausgewertet werden. Dies war bedingt durch Aufzeichnungspausen, z. B. aufgrund von Untersuchungen, oder auch durch Artefakte, welche die Auswertung partiell erschwerten. Möglicherweise hätten wir bei mehr Patienten paroxysmales VHF detektieren können, wäre die Aufzeichnungsqualität besser gewesen. Eine längere Aufzeichnungsdauer hätte vermutlich zum häufigeren Auffinden von VHF geführt, allerdings ist ein kausaler Zusammenhang von VHF-Episoden im Abstand von mehreren Wochen oder Monaten zum Schlaganfall bisher nicht belegt.

Die Blutentnahmen gelangen in weitem Umfang. So konnte von insgesamt 263 Patienten die Analyse der natriuretischen Peptide zum Aufnahmezeitpunkt bei 244 Patienten, nach 6 Stunden bei 236 Patienten und nach 24 Stunden bei 243 Patienten durchgeführt werden. Das ist zwar ein hoher Prozentsatz, gleichwohl konnte nicht von allen Patienten zu jedem Zeitpunkt Blut abgenommen werden. Dies schränkt die Interpretation der Ergebnisse weiter ein.

Die Aussagekraft der Studie wird auch durch die relative geringe Anzahl der untersuchten Patienten eingeschränkt. Andererseits war die Heterogenität der Studiengruppe ein nennenswertes Vorteil des Studiendesigns. So gelang eine realitätsnahe Abbildung der betroffenen Patientengruppe. Gerade weil Schlaganfallpatienten häufig älter sind und bereits unter verschiedenen anderen Grunderkrankungen leiden, muss ein Biomarker im klinischen Alltag trotz konkurrierender Erkrankungen aussagekräftig sein.

4.4 KLINISCHE RELEVANZ

Der ischämische Schlaganfall ist ein häufiger Grund für Behinderung und Pflegebedürftigkeit in der Bundesrepublik Deutschland (Heuschmann et al. 2010). Neben arteriosklerotisch be-

dingten Insulten spielen kardioembolische Schlaganfälle, welche meist durch ein VHF verursacht werden (Kolominsky-Rabas und Heuschmann 2002) und ausgeprägte neurologische Defizite verursachen, eine wichtige Rolle. Auch in unserer Studiengruppe waren die Patienten mit paroxysmalem VHF klinisch stärker betroffen als die Patienten ohne Herzrhythmusstörung. Des Weiteren steigt die Neuerkrankungsrate im Alter sukzessive an (Go et al. 2001). So entsteht bei einer immer älter werdenden Gesamtbevölkerung eine stetig wachsende Patientengruppe mit erhöhtem Schlaganfallrisiko.

Im Alltag auf der Stroke Unit ist die rasche Detektion von paroxysmalem VHF von großem Interesse, um rasch eine passende sekundärprophylaktische Behandlung einleiten zu können (Kirchhof et al. 2016). Häufig bereitet aber die Detektion große Schwierigkeiten, da die Flimmerepisoden nicht immer klinisch auffällig werden.

Die Daten der Find-AF-Studie zeigen, dass ein verlängertes Monitoring mittels eines Langzeit-EKGs über 7 Tage die Detektionsrate von paroxysmalem VHF signifikant erhöhen kann (Stahrenberg et al. 2010). Jedoch ist das verlängerte Monitoring mit großem Zeit- und Arbeitsaufwand in der Auswertung verbunden. Dies erscheint als Routinediagnostik bei jedem Schlaganfallpatienten im klinischen Alltag nicht anwendbar.

Ein verlässlicher Biomarker würde neben der diagnostischen Wertigkeit auch Aufwand und Kosten für die Erkennung von Risikopatienten deutlich reduzieren.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass die alleinige Bestimmung der natriuretischen Peptide nicht ausreichen kann, um Schlaganfallpatienten mit paroxysmalem VHF zu identifizieren. Die Bestimmung von BNP kann jedoch dabei helfen, diejenigen Patienten zu finden, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit unter einem paroxysmalem VHF leiden könnten. Diese Patienten könnten dann mittels verlängerten LZ-EKG-Aufzeichnungen oder der Implantation eines Event-Recorder intensiv und weitumfassend untersucht werden. Somit könnte vermutlich bei Patienten das Risiko für einen neuen Schlaganfall durch den frühzeitigen Beginn einer leitliniengerechten Sekundärprophylaxe reduziert werden. Daten der Warfarin-Aspirin recurrent Stroke Studie (WARSS) zeigten, dass eine Sekundärprophylaxe mit Warfarin bei Schlaganfallpatienten, bei denen initial ein NT-proBNP Spiegel > 750 pg/ml gemessen wurde, einer Behandlung mit Aspirin überlegen war (Longstreth et al. 2013).

Haeusler et al. (2018) empfahlen die Bestimmung der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP und rieten zu einem intensivierten Monitoring derjenigen Patienten, bei denen BNP > 100 pg/ml und NT-proBNP > 400 pg/ml gemessen wurden.

Aktuell wird eine Bestimmung der natriuretischen Peptide bei Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall durch die Fachgesellschaften nicht empfohlen, womöglich weil Daten be-

züglich eines möglichen Cut-off-Wertes innerhalb der verschiedenen Untersuchungen stark variieren. Hier sind weiterführende Untersuchungen an größeren Patientengruppen notwendig, um verlässliche Werte und optimale Untersuchungszeitpunkte zu definieren.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Detektion von paroxysmale VHF ist bei Schlaganfallpatienten von zentralem klinischem Interesse, da sich durch das Einleiten einer suffizienten Sekundärprophylaxe das Risiko eines erneuten Schlaganfalls signifikant senken lässt. Verlängerte LZ-EKG-Aufzeichnungen erhöhen die Diagnoserate deutlich, jedoch ist die Untersuchung aufwendig und somit nicht bei jedem Patienten anzuwenden. Verschiedene Studien konnten bereits nachweisen, dass die natriuretischen Peptide BNP, NT-proBNP, NT-proANP erhöht sind bei Patienten mit permanentem und paroxysmale VHF und helfen können, eine Patientengruppe mit hohem Risiko für VHF zu identifizieren

Die vorliegende Arbeit untersuchte im Rahmen einer monozentrischen, prospektiven longitudinalen, Observationsstudie 220 Patienten mit ischämischen Schlaganfall, bei denen zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Klinik kein VHF bekannt war und kein VHF im Aufnahme-EKG vorlag.

Alle Patienten wurden über sieben Tage mit einem LZ-EKG bezüglich eines paroxysmale VHF untersucht. Zudem wurden die natriuretischen Peptide BNP, NT-proBNP und NT-proANP zu drei Zeitpunkten (zum Aufnahmezeitpunkt, nach 6 Stunden und nach 24 Stunden) bestimmt. Bei insgesamt 28 Patienten (=12,7 %) konnte ein paroxysmales VHF diagnostiziert werden. Die Plasmaspiegel aller untersuchten natriuretischen Peptide waren zu allen drei Zeitpunkten signifikant höher in der Gruppe der Patienten mit paroxysmale VHF als in der Gruppe der Patienten ohne VHF und vergleichbar hoch wie bei einer Kontrollgruppe von 47 Schlaganfallpatienten mit VHF im Aufnahme-EKG. Der diagnostische Nutzen der natriuretischen Peptide blieb in der Analyse der ROC-Kurven eher mäßig, die besten Werte werden bei der Analyse der Proben nach 6 Stunden erreicht (AUC von 0,791 für BNP, 0,635 für NT-proBNP und 0,636 für NT-proANP).

Wir vermuteten, dass bei einer kurz vor dem Schlaganfall stattfindender Konversion von VHF in den Sinusrhythmus ein Abfall der natriuretischen Peptide mit dem vermehrten Auftreten von VHF assoziiert sein könnte. Dies bestätigte sich nicht. Es kam sogar zu einem Anstieg der natriuretischen Peptide. Dies beruht mutmaßlich zum einen auf einer hirneigenen Freisetzung im Rahmen des Schlaganfalles selbst und zum anderen auf einem erhöhten kardialen Stress aufgrund des Schlaganfalles. Weiterführende Studien werden nötig sein, um den optimalen Zeitpunkt zur Bestimmung der natriuretischen Peptide nach einem Schlaganfall zu finden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE (1993): Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24, 35–41
- Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R (2002): B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 105, 2392–2397
- Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, Lau CP, Van Gelder IC, Hohnloser SH, Carlson M, et al. (2014): Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 129, 2094–2099
- Breithardt G, Haan F de, Hacke W: Schlaganfallprävention und Vorhofflimmern: 33 Tabellen. Thieme, Stuttgart 2013
- Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V (1989): Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20, 864–870
- Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (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. *Eur Heart J* 33, 2719–2747
- Corbalán R, Arriagada D, Braun S, Tapia J, Huete I, Kramer A, Chávez A (1992): Risk factors for systemic embolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 124, 149–153
- de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E (2001): The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 345, 1014–1021
- Dietl M, Pohle R, Weingärtner M, Polgar R, Grässel E, Schwab S, Kolominsky-Rabas P (2009): Stroke etiology and long-term need of care in ischemic stroke patients. *Fortschr Neurol Psychiatr* 77, 714–719
- Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, et al. (2009): Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Stroke* 40, 2276–2293
- Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BSP, Petersen P (2004): Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 110, 2287–2292
- Giannakoulas G, Hatzitolios A, Karvounis H, Koliakos G, Charitandi A, Dimitroulas T, Savopoulos C, Tsirogianni E, Louridas G (2005): N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with acute ischemic stroke. *Angiology* 56, 723–730
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2001): Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 285, 2370–2375

- Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, et al. (2001): Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 103, 163–182
- Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC (2001): Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 32, 2559–2566
- Haeusler KG, Gröschel K, Köhrmann M, Anker SD, Brachmann J, Böhm M, Diener H-C, Doehner W, Endres M, Gerloff C, et al. (2018): Expert opinion paper on atrial fibrillation detection after ischemic stroke. *Clin Res Cardiol* 107, 871–880
- Hansen ML, Jepsen RMHG, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Køber L, Husted S, Torp-Pedersen C (2015): Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace* 17, 18–23
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI (2007): Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 46: 857–867
- 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
- Heeringa J (2010): Atrial fibrillation: is the prevalence rising? *Europace* 12, 451–452
- Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL, Berger K (2010): Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie* 37, 333–340
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, Dilaveris PE, et al. (2021): 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 42: 373-498
- Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, Connolly SJ, ACTIVE W Investigators (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
- Jensen JK, Mickley H, Bak S, Korsholm L, Kristensen SR (2006): Serial measurements of N-terminal pro-brain natriuretic peptide after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 22, 439–444
- Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE III, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW (1999): A Metaregression Analysis of the Dose-Response Effect of Aspirin on Stroke. *Archives of Internal Medicine* 159, 1248–1253
- Kasner SE (2006): Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 5, 603–612
- Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, Boone J, Sheldon R, Dorian P, Newman D (2005): Progression to chronic atrial fibrillation after the initial dia-

- gnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* **149**, 489–496
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* **37**, 2893–2962
- Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU (2002): Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke. *Fortschr Neurol Psychiatr* **70**, 657–662
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU (2001): Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* **32**, 2735–2740
- Kurl S, Ala-Kopsala M, Ruskoaho H, Mäkikallio T, Nyyssönen K, Vuolteenaho O, Sivenius J, Salonen JT, Laukkanen JA (2009): Plasma N-terminal fragments of natriuretic peptides predict the risk of stroke and atrial fibrillation in men. *Heart* **95**, 1067–1071
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK (1998): Natriuretic peptides. *N Engl J Med* **339**, 321–328
- Lip GYH, 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
- Longstreth WT, Kronmal RA, Thompson JLP, Christenson RH, Levine SR, Gross R, Brey RL, Buchsbaum R, Elkind MSV, Tirschwell DL, et al. (2013): Amino terminal pro-B-type natriuretic peptide, secondary stroke prevention, and choice of antithrombotic therapy. *Stroke* **44**, 714–719
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, et al. (2002): Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* **347**, 161–167
- Mäkikallio AM, Mäkikallio TH, Korpelainen JT, Vuolteenaho O, Tapanainen JM, Ylitalo K, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllylä VV (2005): Natriuretic peptides and mortality after stroke. *Stroke* **36**, 1016–1020
- Mendis S, Puska P, Norrving B: *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*; World Health Organisation, Genf 2011
- Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, Ribó M, Chacón P, Rosell A, Quintana M, Palacios ME, Molina CA, Alvarez-Sabín J (2008): Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke* **39**, 2280–2287
- Nakagawa K, Yamaguchi T, Seida M, Yamada S, Imae S, Tanaka Y, Yamamoto K, Ohno K (2005): Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* **19**, 157–164
- 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: BNP and delayed AF. *Eur J Neurol* **17**, 326–331
- Page R L, 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

- Park K-I (2014): Plasma brain-type natriuretic Peptide level following seizure and syncope: pilot study. *J Epilepsy Res* 4, 14–17
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH (2010): A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 138, 1093–1100
- Powers WJ., Rabinstein AA., Ackerson T, Adeoye Opeolu M., Bambakidis NC., Becker K, Biller J, Brown M Demaerschalk BM, Hoh B, et al. (2019): Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 50, e344–e418
- Purroy F, Suárez-Luis I, Mauri-Capdevila G, Cambray S, Farré J, Sanahuja J, Piñol-Ripoll G, Quílez A, González-Míngot C, Begué R, et al. (2014): N-terminal pro-brain natriuretic peptide level determined at different times identifies transient ischaemic attack patients with atrial fibrillation. *Eur J Neurol* 21, 679–683
- Röther J, Laufs U (2010): Preventing stroke by treating atrial fibrillation--new hope with dronedarone and dabigatran?. *Dtsch Med Wochenschr* 135 Suppl 2, S55-58
- Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, Sullivan LM, Pencina MJ, Meigs JB, Tofler GH, Selhub J, Jacques PF, Wolf PA, et al. (2010): Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community. *Circulation* 121, 200–207
- Shibazaki K, Kimura K, Fujii S, Sakai K, Iguchi Y (2012): Brain Natriuretic Peptide Levels as a Predictor for New Atrial Fibrillation During Hospitalization in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Am J Cardiol* 109, 1303–1307
- Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Lahno R, Haase B, Mende M, Wohlfahrt J, Kermer P, Vollmann D, et al. (2010): Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke* 41, 2884–2888
- Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, Becker RC, Singer DE, Halperin JL, Hacke W, et al. (2015): Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* 36, 288–296
- 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
- Takahashi K, Totsune K, Sone M, Ohneda M, Murakami O, Itoi K, Mouri T (1992): Human brain natriuretic peptide-like immunoreactivity in human brain. *Peptides* 13, 121–123
- Takahashi T, Nakamura M, Onoda T, Ohsawa M, Tanno K, Itai K, Sakata K, Sakuma M, Tanaka F, Makita S, et al. (2009): Predictive value of plasma B-type natriuretic peptide for ischemic stroke: a community-based longitudinal study. *Atherosclerosis* 207, 298–303
- 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

- Wachter R, Gröschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J, Seegers J, Wasser K, Schulte A, Jürries F, et al. (2017): Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 16, 282–290
- Wallesch C-W, Ackermann H (Hrsg.): *Neurologie: Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis mit 327 Tabellen*. 1. Aufl; Elsevier, Urban & Fischer, München 2005
- Wasser K, Weber-Krüger M, Gröschel S, Uphaus T, Liman J, Hamann GF, Kermer P, Seegers J, Binder L, Gelbrich G, et al. (2020): Brain Natriuretic Peptide and Discovery of Atrial Fibrillation After Stroke: A Subanalysis of the Find-AFRANDOMISED Trial. *Stroke* 51, 395–401
- Wozakowska-Kapłon B (2004): Effect of sinus rhythm restoration on plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 93, 1555–1558
- Wozakowska-Kapłon B, Opolski G, Herman Z, Kosior D (2008): Natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation. *Cardiol J* 15, 525–529
- Yakhkind A, McTaggart RA, Jayaraman MV, Siket MS, Silver B, Yaghi S (2016): Minor Stroke and Transient Ischemic Attack: Research and Practice. *Front Neurol* 7, 86
- Yip HK, Sun CK, Chang LT, Chen MC, Liou CW (2006): Time course and prognostic value of plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients after ischemic stroke. *Circ J* 70, 447–452

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Professor Dr. Rolf Wachter für die Überlassung des Themas, die geduldige Betreuung und die Unterstützung während der Fertigstellung der Arbeit bedanken.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. Raoul Stahrenberg für die Betreuung während der Datenerfassung in der Klinik und den ersten Auswertungen. Zuletzt danke ich auch den anderen damaligen Doktoranden der Find-AF-Studie Beatrice Haase, Mark Weber-Krüger sowie Cord Niehaus für die nette Zusammenarbeit.