

Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Prognostischer Nutzen des kardialen Biomarkers MR-pro-  
ADM zur Abschätzung der Rezidivwahrscheinlichkeit nach  
RF-Katheterablation bei Vorhofflimmern**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Izabela Schröder

aus Marienburg/Polen

**Datum der Promotion: 11.12.2015**

---

## Widmung

Diese Arbeit ist Elzbieta Kolodziejski und Tim Schröder gewidmet.

---

**Inhaltsverzeichnis**

<b>Widmung</b> .....	<b>2</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abstrakt</b> .....	<b>8</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>10</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>12</b>
<b>1.1 Definition und Epidemiologie von Vorhofflimmern</b> .....	<b>12</b>
<b>1.2 Ursachen und Folgen des Vorhofflimmerns</b> .....	<b>14</b>
<b>1.3 Klassifikation und Nomenklatur des Vorhofflimmerns</b> .....	<b>17</b>
<b>1.4 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns</b> .....	<b>19</b>
1.4.1 Elektrophysiologisches Remodelling .....	19
1.4.2 Elektrophysiologische Mechanismen der Initiierung und des Fortbestehens von Vorhofflimmern.....	20
<b>1.5 Die Therapie des Vorhofflimmerns</b> .....	<b>23</b>
1.5.1 Elektrische Kardioversion .....	23
1.5.2 Pharmakologische Therapie des Vorhofflimmerns .....	24
1.5.3 Medikamentöse Frequenzkontrolle .....	25
1.5.4 Medikamentöse Rhythmuskontrolle .....	25
1.5.5 Antikoagulationstherapie .....	28
<b>1.6 Die Katheterablation des Vorhofflimmerns</b> .....	<b>30</b>
1.6.1 Indikation zur Katheterablation von Vorhofflimmern .....	30
1.6.2 Grundlagen der Katheterablation von Vorhofflimmern.....	30
1.6.3 Technische Durchführung der Katheterablation von Vorhofflimmern .....	31
1.6.4 Komplikationen der Katheterablation von Vorhofflimmern .....	32
1.6.5 Erfolgsaussichten der Katheterablation von Vorhofflimmern .....	33
1.6.6 Chirurgische Therapie des Vorhofflimmerns.....	33
<b>1.7 Kardiale Biomarker</b> .....	<b>35</b>
1.7.1 Adrenomedullin .....	36
<b>1.8 Zielsetzung dieser Arbeit</b> .....	<b>38</b>
<b>2 Methode</b> .....	<b>39</b>
<b>2.1 Studienprotokoll</b> .....	<b>39</b>
<b>2.2 Studienpopulation</b> .....	<b>39</b>
<b>2.3. Probenverarbeitung und Analyseverfahren zur MR-pro-ADM-Quantifizierung</b> .....	<b>41</b>
<b>2.4 RF-Katheterablation</b> .....	<b>42</b>
<b>2.5 Nachsorge und Nachbeobachtung</b> .....	<b>44</b>
<b>2.6 Statistische Auswertung</b> .....	<b>45</b>
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>46</b>
<b>3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs</b> .....	<b>46</b>
<b>3.2 Veränderungen der MR-pro-ADM-Plasmakonzentration über den 12-Monate-Beobachtungszeitraum im Gesamtkollektiv</b> .....	<b>48</b>
<b>3.3 Veränderungen der Plasma-MR-pro-ADM-Konzentration im zeitlichen Verlauf der Studie im Vergleich beider Untergruppen</b> .....	<b>49</b>
<b>3.4 Vergleich der Plasma-MR-pro-ADM-Konzentration in den beiden Untergruppen im Verhältnis zu den Basischarakteristika</b> .....	<b>53</b>
<b>3.5 Vergleich der Basischarakteristika beider Untergruppen hinsichtlich des Vorliegens eines Vorhofflimmerrezidivs zum Zeitpunkt des dritten ambulanten Nachsorgetermins 12 Monate nach RF-Katheterablation</b> .....	<b>55</b>

---

<b>4 Diskussion .....</b>	<b>59</b>
<b>4.1 Diskussion der Methoden .....</b>	<b>60</b>
<b>4.2 Diskussion der Ergebnisse.....</b>	<b>64</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>71</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>81</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>82</b>
<b>Publikationsliste.....</b>	<b>83</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>84</b>

---

**Abkürzungsverzeichnis**

°C	Grad Celsius
3D	Dreidimensional
ADM	Adrenomedullin
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (Studie)
ANDROMEDA	Antiarrhythmic Trial with Dronedaronone in Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease (Studie)
ATHENA	A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedaronone 400 mg bid for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from Any Cause in patiENTs with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter (Studie)
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
BACH	Biomarkers in Acute Heart Failure (Studie)
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
bzw.	beziehungsweise
Ca	Kalzium
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CAP	<i>Community-acquired Pneumonia</i>
CFAE	Komplex fraktionierte atriale Elektrogramme
CK	Creatinkinase
CLR	calcitonin-receptor-like receptor
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
d.h.	Das heißt
DM	Diabetes mellitus
DYONISOS	Efficacy & Safety of Dronedaronone Versus Amiodaronone 500 mg bid for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation (Studie)
eCV	Elektrische Kardioversion

---

EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
Etc.	Et cetera
GISSI-AF	Use of Valsartan an Angiotensin II AT1-Receptor Blocker in the Prevention of Atrial Fibrillation Recurrence (Studie)
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
hsCRP	High sensitivity (hoch sensitives) C-reaktives Protein
IE	Internationale Einheit
IL-6	Interleukin-6
INR	International Normalized Ratio
l	Liter
LA	linksatrial
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
K	Kalium
m	Meter
MeSH	Medical Subject Heading
min	Minute
ml	Milliliter
MR	midregional
MR-proADM	Midregional pro-Adrenomedullin
NEJM	New England Journal Of Medicine
NIH	National Institutes of Health
nmol	Nanomol
Na	Natrium
NO	Stickstoffmonoxid
NT	N-terminal
NT-proBNP	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OAK	Orale Antikoagulation
PAMP	N-terminales pro-Adrenomedullin 20 Peptid
PVI	Pulmonalvenen-Isolation

---

RACE	Rate Control Versus Electrical Cardioversion Of Persistent Atrial Fibrillation (Studie)
RACE-II	Rate Control Versus Electrical Cardioversion Of Persistent Atrial Fibrillation-II (Studie)
RF	Radiofrequenz
ROC	receiver operating characteristic curve
RR	Blutdruck
SD	Standarddeviation (Standardabweichung)
z.B.	Zum Beispiel
VHF	Vorhofflimmern
µg	Mikrogramm

---

## Abstrakt

### Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste, anhaltende Rhythmusstörung des Menschen. Es ist mit vielen, zum Teil schwerwiegenden Komplikationen verbunden. Die Katheterablation stellt ein kuratives Verfahren dar, welches jedoch mit einer hohen Rezidivrate vergesellschaftet ist. Für den kardiale Biomarker Adrenomedullin beziehungsweise seinem inaktiven Spaltprodukt MR-pro-ADM konnte bereits ein prognostischer Nutzen für zahlreiche Erkrankungen gezeigt werden. Erhöhte Plasmawerte Adrenomedullins finden sich bei kardiovaskulären Erkrankungen, die mit ischämischen oder hypoxischen Zuständen einhergehen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu evaluieren, ob Adrenomedullin einen prädiktiven Nutzen hinsichtlich des Auftretens eines Vorhofflimmerrezidivs in einem Zeitraum von 12 Monaten nach RF-Ablation hat.

### Methodik

Wir bestimmten die Plasma-MR-pro-ADM-Konzentration von 87 Patienten am Tag vor geplanter RF-Ablation sowie 12 Monate hiernach. Die Messung erfolgte mittels einer direkten Chemilumineszenz-Messung. Die Analyse zwischen der Höhe des gemessenen MR-pro-ADM-Spiegels sowie dem Vorliegen eines Vorhofflimmerrezidivs nach 12 Monaten erfolgte mithilfe einer univariaten sowie multivariaten Regressionsanalyse.

### Ergebnisse

Alle 87 eingeschlossenen Patienten erhielten eine erfolgreiche RF-Ablation. Im Gesamtkollektiv befanden sich 54% Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern. Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug 54% ( $\pm 25\%$ ), der mittlere linksatriale Durchmesser 44 mm ( $\pm 7$ ). 12 Monate nach erfolgter RF-Ablation wiesen 29 % der Patienten ein Vorhofflimmerrezidiv auf. Die MR-pro-ADM-Plasmakonzentration gemessen im Gesamtkollektiv betrug vor Ablation 0,72 nmol/l ( $\pm 0,22$ ) sowie nach Ablauf des Beobachtungszeitraums 0,63 nmol/l ( $\pm 0,24$ ). Innerhalb der Patientenuntergruppe mit einem Vorhofflimmerrezidiv nach 12 Monaten zeigte sich ein mittlerer basaler MR-pro-ADM-Plasmaspiegel von 0,89 nmol/l ( $\pm 0,29$ ), bei denjenigen ohne Vorhofflimmerrezidiv von 0,65 nmol/l ( $\pm 0,14$ ),  $p < 0,001$ . Nach 12 Monaten lag der mittlere MR-pro-ADM-Plasmaspiegel bei den Patienten mit Vorhofflimmerrezidiv bei



---

0,81 nmol/l ( $\pm 0,22$ ) sowie bei denjenigen ohne Vorhofflimmerrezidiv bei 0,54 nmol/l ( $\pm 0,20$ );  $p < 0,001$ . Eine auf Grundlage dieser Ergebnisse berechnete ROC-Kurve zeigte für einen Cut-off-Wert von 0,82 nmol/l eine Spezifität von 98 % sowie eine Sensitivität von 64 %, um ein Vorhofflimmerrezidiv nach erfolgter Katheterablation voraussagen zu können. Darüber hinaus zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen hinsichtlich der linksventrikulären Ejektionsfraktion, dem linksatrialen Durchmesser sowie der Höhe des NT-pro-BNPs. In einer multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich lediglich für die Höhe des MR-pro-ADMs ein unabhängiger prädiktiver Nutzen.

#### Schlussfolgerung

In unserer Beobachtungsstudie wird zum ersten Mal gezeigt, dass die Höhe des MR-pro-ADMs ein unabhängiger Prädiktor für die Rezidivwahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern in einem Zeitraum von 12 Monaten nach Katheterablation ist. Der kardiale Biomarker MR-pro-ADM könnte helfen, die Patientenselektion zu optimieren. Es sind weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

---

## Abstract

### Background

Atrial fibrillation is the most common sustained arrhythmia. It is associated with a high morbidity and mortality. Catheter ablation is a curative therapy which has nevertheless a high recurrence rate. The cardiac biomarker Adrenomedullin and its inactive precursor MR-pro-ADM have been investigated in previous studies. It has been shown that they are elevated in multiple diseases affecting the cardiovascular system related to tissue hypoxia and ischemia with plasma levels reflecting the level of disease severity. In this study we evaluated the prognostic value of MR-pro-ADM in patients undergoing ablation of atrial fibrillation.

### Methods

Plasma concentrations of MR-pro-ADM were measured in 87 patients undergoing radiofrequency ablation at baseline and 12 months thereafter. The measurement was done using direct chemiluminescence. The association between plasma levels of MR-pro-ADM and recurrence of atrial fibrillation was performed using cox regression analysis.

### Results

Radiofrequency ablation was performed successfully in all 87 patients. In total 54 % of the patients had paroxysmal atrial fibrillation. The mean left ventricular ejection fraction was 54 % ( $\pm 25\%$ ), the mean left atrial diameter was 44 mm ( $\pm 7$ ). 12 months after the ablation 29 % of the patients presented with a recurrence. At baseline the mean plasma concentration of MR-pro-ADM in the total population was 0,72 nmol/l ( $\pm 0,22$ ) and 0,63 nmol/l ( $\pm 0,24$ ) 12 months thereafter. Patients with a recurrence after 12 months had baseline MR-pro-ADM levels of 0,89 nmol/l ( $\pm 0,29$ ) compared to the patients free of atrial fibrillation with a baseline MR-pro-ADM of 0,65 nmol/l ( $\pm 0,14$ ),  $p < 0.001$ . After 12 months MR-pro-ADM-plasma-levels were 0,81 nmol/l ( $\pm 0,22$ ) within the group with a recurrence compared to 0,54 nmol/l ( $\pm 0,20$ );  $p < 0,001$  within the subgroup free of recurrence. Based on these values a ROC curve analysis was performed which showed an optimal cut-off value for MR-pro-ADM of 0,82 nmol/l to predict recurrence after ablation with a sensitivity of 64 % and a specificity of 98 %.

---

There were significant differences between the two groups concerning left ventricular ejection fraction, left atrial diameter and NT-pro-BNP-plasma levels. After using multivariate logistic regression analysis MR-pro-ADM was the sole independent predictor of recurrence of atrial fibrillation in our population.

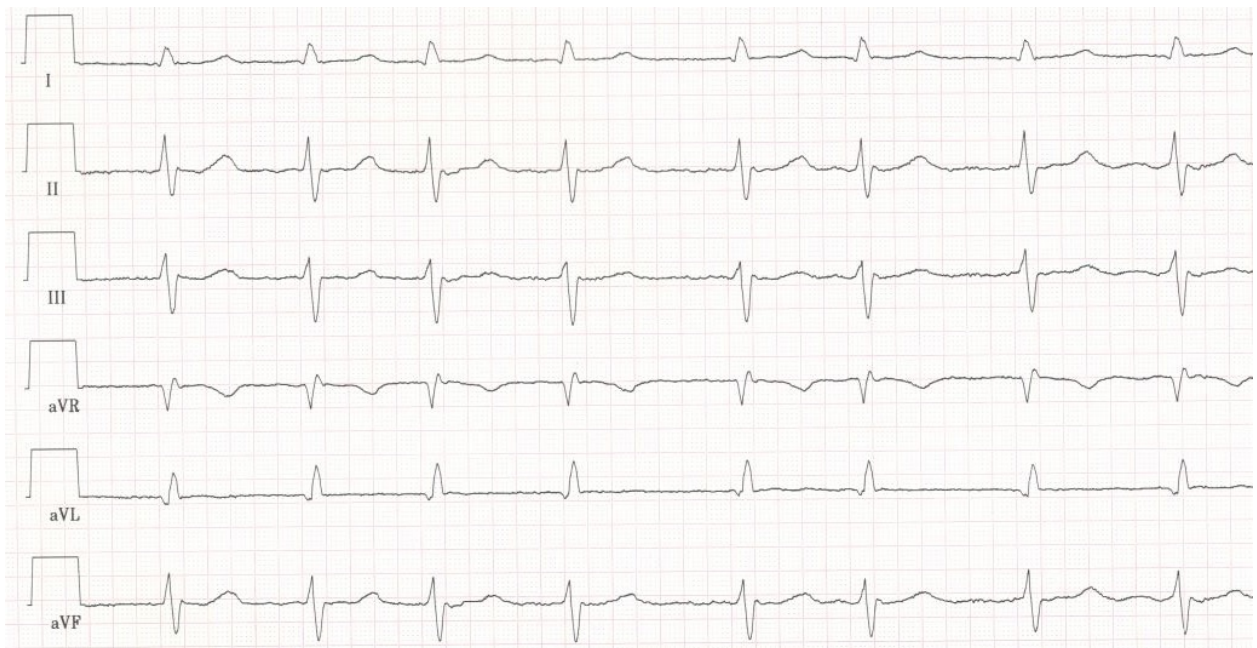
### Conclusion

Our study is the first to demonstrate the predictive power of elevated plasma levels of MR-pro-ADM and recurrence of atrial fibrillation within 12 months after ablation. MR-pro-ADM may help to optimize patient selection for ablation. There are further studies needed to validate our findings.

## 1 Einleitung

### 1.1 Definition und Epidemiologie von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre Tachykardie, bei der es zu einer schnellen, unkoordinierten sowie unregelmäßigen Vorhoferregung kommt. Aufgrund der hohen Vorhofflimmerfrequenzen von circa 350-600/min, gelingt keine hämodynamisch wirksame Vorhofkontraktion. Auch die ventrikuläre Antwort ist unregelmäßig und hängt vollkommen von der Filterfunktion des AV-Knotens ab. Es kommt zu einer absoluten Kammerarrhythmie mit Ventrikelfrequenzen von ungefähr 100 bis 150/min, von der sich der Begriff der Tachyarrhythmia absoluta ableitet. Im Oberflächen-Elektrokardiogramm (EKG) fallen fehlende P-Wellen, unregelmäßige RR-Intervalle sowie Flimmerwellen auf [1].

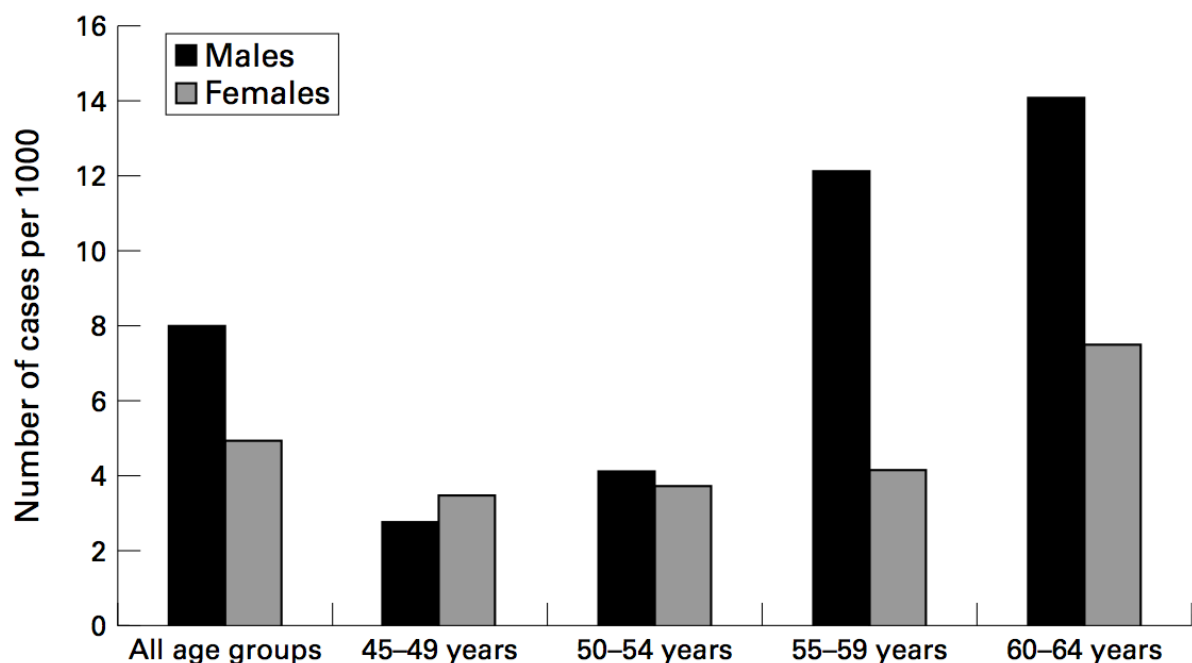


**Abbildung 1:** Beispiel-EKG Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung des Menschen. Aktuellen Schätzungen zufolge leiden mehr als 6 Millionen Europäer an Vorhofflimmern. Das entspricht einer Prävalenz von circa 1-2 % in der Gesamtbevölkerung. Bis zum Jahr 2050 wird ein Anstieg der Prävalenz mit einer Verdopplung der Betroffenen erwartet [2-4].

Vorhofflimmern ist multifaktoriell bedingt. Zu den Hauptrisikofaktoren zählen unter anderem die arterielle Hypertonie und ein höheres Lebensalter. Dies erklärt warum Vorhofflimmern in der westlichen Gesellschaft, in der der Anteil älterer Menschen wachsend ist, bereits heute eine medizinische und volkswirtschaftliche Herausforderung darstellt. Die Prävalenz der Erkrankung verdoppelt sich mit jeder Dekade, so dass circa 10 % der 80- 89-jährigen betroffen sind [5].

In der Gruppe der > 40-jährigen sind circa 2,3% und bei den > 65-jährigen sind bereits fast 6 % von Vorhofflimmern betroffen. Das durchschnittliche Alter eines Patienten mit Vorhofflimmern in der westlichen Welt beträgt 75 Jahre. In allen Lebensdekaden sind Männer insgesamt häufiger von Vorhofflimmern betroffen als Frauen. Da aber der Anteil der Frauen bei den >75-jährigen im Vergleich zu den Männern doppelt so hoch ist, liegen die absoluten Zahlen der Betroffenen in diesem Altersabschnitt ungefähr gleich hoch [6].



**Abbildung 2:** Grafik zur alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz von Vorhofflimmern in einer Populationskohorte aus Schottland. Daten aus der Renfrew-/Paisley-Studie [3].

---

## 1.2 Ursachen und Folgen des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern ist mit einer Reihe von kardiovaskulären sowie nicht-kardialen Risikofaktoren vergesellschaftet, durch die ein Substrat geschaffen wird, welches das Vorhofflimmern unterhält. Den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktor bildet die arterielle Hypertonie, die mit einer Prävalenzrate von 65-70% im Patientenkollektiv mit Vorhofflimmern im Vergleich zu 50 % in der Gesamtbevölkerung anzutreffen ist [2, 7-10].

Andere wichtige kardiovaskuläre Komorbiditäten sind die koronare Herzerkrankung sowie symptomatische Herzinsuffizienz, die beide jeweils bei circa einem Drittel der Patienten anzutreffen sind. Eine Herzinsuffizienz kann gleichermaßen Ursache, als Konsequenz einer chronischen atrialen und linksventrikulären Volumenüberladung sowie neurohumoralen Stimulation, als auch Folge des Vorhofflimmerns im Sinne einer Tachykardiomyopathie sein [10].

Valvuläre Herzerkrankungen sind mit einem Anteil von bis zu 30 % vertreten. Hier finden sich am häufigsten eine Mitralklappen-Insuffizienz bzw. (beziehungsweise) Mitralklappen-Stenose, die zu einer linksatrialen Dilatation und in der Folge Entwicklung von Vorhofflimmern führen. Im Gegensatz dazu liegt der Anteil der rheumatischen Herzerkrankung bei den valvulären Ursachen für Vorhofflimmern heutzutage lediglich bei 3,7 % [10].

Weitere nicht-kardiale Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern sind ein Diabetes mellitus, eine Adipositas sowie eine chronische Niereninsuffizienz. Erst seit kurzer Zeit ist auch das zentrale Schlafapnoe-Syndrom als pathophysiologischer Faktor in der Entstehung von Vorhofflimmern untersucht [11, 12].

Als echokardiographischer Parameter ist der Nachweis einer linksventrikulären Hypertrophie mit dem Auftreten von Vorhofflimmern assoziiert [13]. Darüber hinaus ist ein vergrößerter linker Vorhof mit einem erhöhtem Risiko für die Entwicklung von Vorhofflimmern vergesellschaftet [14].

Die Framingham-Studie hat gezeigt, dass Vorhofflimmern ein geschlechts- und altersabhängiger Risikofaktor für den Tod ist. Die Gesamtmortalität ist für Männer um den Faktor 1,5 und für Frauen um den Faktor 1,9 im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht [7, 13, 15]. Patienten mit Vorhofflimmern sind statistisch gesehen älter und haben oft multiple kardiovaskuläre Komorbiditäten. Da diese kardiovaskulären

---

Komorbiditäten häufig zusammen mit Vorhofflimmern auftreten, beeinflussen sie sich gegenseitig negativ hinsichtlich der Gesamtmortalität. Hieraus leitet sich die erhöhte Sterblichkeit für Patienten, die an einer Herzinsuffizienz leiden bei gleichzeitigem Auftreten eines Vorhofflimmerns und umgekehrt ab [7]. Die Ursache hierfür liegt unter anderem darin, dass es durch die unkoordinierte atriale Kontraktion bei Vorhofflimmern zu einer Reduktion des Herzminutenvolumens um circa 15-20% kommt [16].

Besteht das Vorhofflimmern längerfristig und treten dabei häufige tachykarde Episoden auf, so kann sich in der Konsequenz eine sogenannte „Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie“ entwickeln. Diese Veränderung ist reversibel und kann durch entsprechende Behandlung des Vorhofflimmerns beseitigt werden [17].

Die am meisten gefürchtete Komplikation des Vorhofflimmerns ist der kardio-embolische, zerebrale Insult. Patienten mit Vorhofflimmern haben unabhängig von anderen kardialen Grunderkrankungen ein 4-5-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur gesunden Altersgruppe einen Schlaganfall zu erleiden [18].

Die Ursache hierfür liegt in der Thrombenbildung im Bereich des linken Vorhofes.

Das Risiko für einen Schlaganfall steigt proportional mit dem Alter der Patienten, und erreicht in der Altersgruppe der 80-89-jährigen einen Höhepunkt mit 23,5 % pro Jahr [19, 20]. Darüber hinaus gibt es eine Reihe weiterer thrombo-embolischer Risikofaktoren. Zur Risikostratifizierung der Patienten hat sich der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score etabliert. Durch diesen kann mithilfe von acht Parametern das individuelle Risiko innerhalb eines Jahres einen Schlaganfall zu erleiden, berechnet werden (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1:** CHA2DS2-VASc-Score und das sich hieraus ergebende jährliche Schlaganfallrisiko. Modifiziert nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie.

<b>CHA2DS2-VASc -Variable</b>	<b>Klinischer Befund</b>	<b>Punkte</b>
C (Congestive heart failure)	Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion	1
H (Hypertension)	Arterielle Hypertonie	1
A (Age)	Alter => 75 Jahre	2
D (Diabetes mellitus)	Diabetes mellitus	1
S (Stroke or TIA)	Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Thromboembolien	2
V (Vascular disease)	Gefäßerkrankungen ( Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit)	1
A (Age)	Alter 65-74 Jahre	1
Sc (Sex category)	Weibliches Geschlecht	1

<b>Anzahl Punkte</b>	<b>Schlaganfallrisiko/Jahr</b>
0	0 %
1	1,3 %
2	2,2 %
3	3,2 %
4	4,0 %
5	6,7 %
6	9,8 %
7	9,6 %
8	6,7 %
9	15,2 %



---

### 1.3 Klassifikation und Nomenklatur des Vorhofflimmerns

Die Klassifikation des Vorhofflimmerns richtet sich einerseits nach der Dauer seines Bestehens und andererseits danach, inwiefern das Vorhofflimmern spontan in den Sinusrhythmus konvertiert oder aber, ob eine medikamentöse oder elektrische Konversion durchgeführt werden muss bzw. kann, um einen Sinusrhythmus zu etablieren [21-23].

Grundsätzlich unterscheidet man akutes von chronischem Vorhofflimmern. Akutes Vorhofflimmern ist jedes erstmalig aufgetretene Vorhofflimmern, wohingegen chronisches Vorhofflimmern bereits längerfristig besteht. Chronisches Vorhofflimmern wird weiterhin in drei Untergruppen unterteilt: paroxysmales, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern [21, 23].

Vorhofflimmern wird als paroxysmal definiert, wenn es spontan innerhalb von 48 Stunden beziehungsweise maximal sieben Tagen nach Beginn von selbst terminiert. Falls das Vorhofflimmern jedoch bereits länger als 48 Stunden besteht, erscheint meist eine spontane Konversion in den Sinusrhythmus als unwahrscheinlich, ist jedoch nicht gänzlich auszuschließen [22].

Von persistierendem Vorhofflimmern spricht man, wenn dieses für länger als sieben Tage anhält und/oder wenn eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion erforderlich ist, um den Patienten zurück in einen Sinusrhythmus zu überführen, der für mindestens 24 Stunden anhält [21, 22].

Kann das Vorhofflimmern gar nicht mehr in einen Sinusrhythmus überführt werden, so spricht man von permanentem Vorhofflimmern.

Permanentes Vorhofflimmern bezeichnet einen Zustand, indem das Fortbestehen des Vorhofflimmerns als solches vom Arzt und/oder Patienten akzeptiert wurde und keine weiteren rhythmisierenden Therapien mehr erwogen werden [21, 23].

Als chronisch-persistierendes Vorhofflimmern bezeichnet man demgegenüber, ein seit mehr als einem Jahr bestehendes Vorhofflimmerns, das jedoch durch entsprechende Maßnahmen, wie zum Beispiel die Katheterablation, in einen Sinusrhythmus konvertiert werden könnte [21, 23].

Sind keine strukturellen kardialen Vorerkrankungen oder andere auslösende Ursachen für das Vorhofflimmern nachweisbar, spricht man von idiopathischem Vorhofflimmern („*lone atrial fibrillation*“)[21, 23]. Des Weiteren kann Vorhofflimmern bei circa 10-65 %

---

der Patienten im unmittelbar postoperativen Verlauf nach kardiochirurgischen Eingriffen auftreten [24].

---

## 1.4 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Nach unserem aktuellen Verständnis hinsichtlich der Pathophysiologie des Vorhofflimmerns beruht dessen Entstehung sowie Fortbestehen einerseits auf einem komplexen Zusammenspiel von Triggerfaktoren, die das Vorhofflimmern initiieren und andererseits auf einem elektrophysiologischen und strukturellen Substrat, das die Herzrhythmusstörung unterhält. Diese pathologischen Veränderungen im Vorhofmyokard können einer Reihe verschiedener pathophysiologischer Ursachen zugrunde liegen, deren gemeinsame Endstrecke die Entwicklung von Vorhofflimmern kennzeichnet [25]. Jede Art einer strukturellen Herzerkrankung bedingt Veränderungen auf intra- und extrazellulärer Ebene in Vorhöfen und Ventrikeln, die in der Konsequenz die Ausbildung von myokardialen Inflammationsreaktionen, Hypertrophie sowie Fibrose herbeiführen. Hierdurch wird das strukturelle atriale Substrat geschaffen, durch das multiple kleine Reentrykreise ermöglicht werden, die das Vorhofflimmern unterhalten [21, 23]. Extrazellulär kommt es zu Ablagerungen von Amyloid sowie zur Inflammation und vermehrten Fibrosierung. Auf intrazellulärer Ebene kommt es zu einer Umverteilung der Gap junctions, Ablagerung von Glycogen sowie Hypertrophie und Dedifferenzierung der Myozyten. Insgesamt führen diese pathologischen Veränderungen zu einer vermehrten Apoptose und Nekrose von Myozyten, was wiederum zu einer veränderten elektrophysiologischen Leitungsfähigkeit des Myokards führt und damit zur Stabilisierung der multiplen Reentry-Kreise [21, 23].

Zusätzliche extrakardiale Faktoren, die die Entwicklung und das Fortbestehen des Vorhofflimmerns begünstigen, sind unter anderem eine arterielle Hypertonie, ein Schlafapnoe-Syndrom, ein Alkoholabusus sowie eine Hyperthyreose [23].

### 1.4.1 Elektrophysiologisches Remodelling

Das Bestehen dieser multiplen, elektrischen Erregungskreise im Vorhof führt mit zunehmender Dauer auf molekularer und zellulärer Ebene zu einem elektrischen und strukturellen Remodelling, das seinerseits ein Substrat für die Aufrechterhaltung und das Fortbestehen des Vorhofflimmerns darstellt.

Der Arbeitsgruppe um Wijffle et alia (et al.), von der der Satz „*atrial fibrillation begets atrial fibrillation*“ stammt, gelang es 1995 erstmalig zu zeigen, dass Vorhofflimmern als eine chronisch-progressive Erkrankung im Sinne des atrialen Remodelling verstanden

---

werden muss [26]. Dies wurde anhand eines Tiermodells demonstriert: mit Hilfe eines Hochfrequenzstimulators, der zu Beginn der Studie in das linke Atrium von Ziegen implantiert wurde, konnte durch eine repetitive elektrische Stimulation des Vorhofs Vorhofflimmern induziert werden. Im Laufe des Beobachtungszeitraums hielten die Vorhofflimmerepisoden immer länger an und traten nach jeder atrialen Stimulation in einem noch kürzeren zeitlichen Abstand auf bis letztendlich bei einer Mehrzahl der Tiere persistierendes Vorhofflimmern bestand. Anhand dieser Untersuchung konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass Vorhofflimmern zu elektrophysiologischen Veränderungen im Bereich der Vorhöfe führt, die ihrerseits die Dauer und Häufigkeit der Vorhofflimmer-Paroxysmen erhöhen und letztendendes zur Etablierung einer persistierenden beziehungsweise permanenten Form des Vorhofflimmerns beitragen [26].

Dies geschieht aufgrund einer Tachykardie-induzierten Verkürzung der atrialen Refraktärzeit. Auf molekularer Ebene kommt es hierbei hauptsächlich zu einer Herunterregulation der inwärts gerichteten Kalziumkanäle vom L-Typ sowie zu einer Heraufregulation der auswärts gerichteten Kaliumkanäle. Die Hauptursache der verminderten atrialen Kontraktilität, die bei Vorhofflimmern zu beobachten ist, liegt in dem reduzierten inwärts gerichteten Kalziumeinstrom sowie einer gestörten intrazellulären Kalziumfreisetzung [27, 28].

Im Gegensatz zu diesen elektrophysiologischen Veränderungen, die innerhalb von Tagen nach Beginn des Vorhofflimmerns stattfinden, kommt es aber auch nach Wochen beziehungsweise Monaten zu einem strukturellen atrialen Remodelling. Dieses wird durch einen Verlust der atrialen Kontraktilität sowie dadurch bedingt einer atrialen Dilatation gekennzeichnet. Aufgrund der im Rahmen des Vorhofflimmerns auftretenden Tachykardie kommt es zu einer Myolyse. Die daraus resultierende atriale Fibrose erklärt die intraatriale Leitungsverzögerung [29-31].

#### 1.4.2 Elektrophysiologische Mechanismen der Initiierung und des Fortbestehens von Vorhofflimmern

Im Folgenden soll ein kurzer historischer Überblick über die wichtigsten wissenschaftlichen Arbeiten gegeben werden, die unser heutiges Verständnis von der Pathophysiologie des Vorhofflimmerns geprägt haben.

In den sechziger Jahren entwickelte die Arbeitsgruppe um Moe et al. die seinerzeit bahnbrechende „*multiple wavelet*“-Hypothese, wonach es beim Vorhofflimmern zu

---

multiplen, unkoordinierten, schnellen und unregelmäßigen Kreiserregungen – sogenannten „Reentry-Kreiserregungen“ – im Bereich der Vorhöfe kommt [32].

Kleine lokale Differenzen der Refraktärzeit bzw. der Leitungsgeschwindigkeit verursachen funktionell refraktäre und damit leitungsblockierende Myokardareale, die es einer Erregungsfront ermöglichen, um sie zu kreisen. Mehrere, in der Anzahl ständig wechselnde, zufällig auftretende und nur wenige Millisekunden bestehende Flimmerwellen erregen den Vorhof. Die einzelnen Erregungsfronten können dabei auseinanderbrechen, miteinander kollidieren oder fusionieren. Damit Vorhofflimmern wieder in einen stabilen Sinusrhythmus konvertieren kann, müssen alle zu diesem Zeitpunkt im Vorhof kreisenden Erregungsfronten gleichzeitig auf elektrophysiologisch refraktäres Myokard treffen und damit ausgelöscht werden. Je höher die Anzahl der gleichzeitig im Vorhof kreisenden Flimmerwellen, desto geringer die Wahrscheinlichkeit der spontanen Konversion in einen Sinusrhythmus [32, 33].

Allessie und Kollegen ist es gelungen, auf Grundlage der „*multiple wavelet*“-Hypothese zu zeigen, dass das Fortbestehen des Vorhofflimmerns einerseits von einer bestimmten Anzahl der „Reentry-Wellenfronten“ und andererseits von den elektrophysiologischen Leitungseigenschaften des Vorhofmyokards abhängig ist [34, 35].

Eine weitere Arbeit, die einen Meilenstein im heutigen Verständnis von den Faktoren, die das Vorhofflimmern initiieren sowie den anatomischen Strukturen des Vorhofs, die an der Initiierung und Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns beteiligt sind, darstellt, ist die Arbeit der Gruppe um Michel Haissaguerre aus dem Jahr 1998 [36]. Ihr Erklärungsmodell diente als Grundlage für die Entwicklung einer kausalen Therapiemaßnahme, der zirkumferentiellen Pulmonalvenen-Isolation mittels Katheterablation [36]

Sie konnten zeigen, dass Vorhofflimmern durch ein gehäuftes Auftreten von supraventrikulären Extrasystolen initiiert wird und dass diese, das Vorhofflimmern initiiierenden supraventrikulären Extrasystolen, ihren Ursprung überwiegend im Bereich der Pulmonalvenen haben. Diese so genannten „ektopen Foci“ in den Pulmonalvenen zeigen einerseits eine gesteigerte Automatie andererseits lokale Reentry-Kreise. Die beobachteten Vorhofflimmer-Paroxysmen sind das Resultat, der durch die ektopen Foci in den Pulmonalvenen generierten schnellen und hochfrequenten elektrischen Potentiale [36].

---

Darüber hinaus wurden später auch andere Bereiche des linken und rechten Atriums identifiziert, die für die Initiierung von Vorhofflimmern verantwortlich sein können [37-39].

Ergebnisse jüngerer experimenteller Studien konnten zeigen, dass sogenannte „*mother rotor*“ an der weiteren Unterhaltung und Chronifizierung des Vorhofflimmerns beteiligt sein können. Ein „*mother rotor*“ ist ein oder eine kleine Anzahl zeitlich und örtlich organisierter hochfrequenter elektrischer Erregungskreise, die das Vorhofflimmern antreiben [40].

---

## 1.5 Die Therapie des Vorhofflimmerns

Die Therapie des Vorhofflimmerns richtet sich einerseits nach der Art des Vorhofflimmerns und andererseits nach den kardialen Grunderkrankungen des zu behandelnden Patienten. Ziele der Therapie sind die Prävention thrombo-embolischer Komplikationen sowie die Behandlung der Symptome durch eine Stabilisierung des Sinusrhythmus oder durch eine Frequenzlimitierung [41, 42].

### 1.5.1 Elektrische Kardioversion

Die elektrische Kardioversion ist eine etablierte und effektive Maßnahme, um Vorhofflimmern in einen stabilen Sinusrhythmus zu überführen. Die gefürchtetste Komplikation einer elektrischen Kardioversion, die in circa 1-2% der Fälle auftritt, ist der zerebrale Apoplex, der durch Ablösung eines im linken Vorhof befindlichen Thrombus' im Zuge der Rhythmisierung verursacht wird [21, 23]. Falls kein Nachweis einer adäquaten Vollantikoagulation über einen Zeitraum von mindestens drei Wochen vorliegt beziehungsweise nicht eindeutig belegt ist, dass das Vorhofflimmern nicht länger als 48 Stunden besteht, sollte eine transoesophageale Echokardiographie zum Ausschluss linksatrialer Thromben durchgeführt werden. Hierdurch kann das Schlaganfallrisiko reduziert werden [21, 23].

Die elektrische Kardioversion erfolgt in Kurznarkose unter Monitorüberwachung der Vitalparameter des Patienten. Die nachweislich effektivste Platzierung der Elektroden ist die anterior-posteriore [43]. Die Leitlinien empfehlen den Einsatz eines biphasischen R-Zacken-synchronisierten externen Defibrillators, da dieser einen geringeren Energiebedarf sowie eine höhere Effektivität als monophasische Geräte aufweist. Die elektrische Kardioversion ist eine Therapieform, die vor allem bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität indiziert ist, aber auch durchaus in einem ambulanten Rahmen bei hämodynamisch stabilen Patienten durchgeführt werden kann. Insgesamt sollte jedoch bei jedem Patient für mindestens drei Stunden nach der elektrischen Kardioversion eine Monitorüberwachung erfolgen [23]. Je länger das Vorhofflimmern bereits besteht, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Kardioversion in einen längerfristig stabilen Sinusrhythmus [44].

---

### 1.5.2 Pharmakologische Therapie des Vorhofflimmerns

Prinzipiell stellt sich bei der Therapie des Vorhofflimmerns die Frage, ob einer Frequenz- bzw. einer Rhythmuskontrolle der Vorzug gegeben wird. Frequenzkontrolle bedeutet, dass das Vorhofflimmern zwar weiterhin besteht, dass aber mittels entsprechender Medikation die AV-Überleitung gebremst wird. Demgegenüber wird bei der Rhythmuskontrolle entweder durch eine antiarrhythmische medikamentöse Therapie oder durch eine elektrische/medikamentöse Kardioversion bzw. durch eine Katheterablation der Sinusrhythmus stabilisiert [23].

Hinsichtlich dieser Fragestellung konnten große kontrolliert-randomisierte Studien bislang keinen Überlebensvorteil für das medikamentös-rhythmuskontrollierte gegenüber dem medikamentös-frequenzkontrollierten Patientenkollektiv zeigen. Die *Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management* (AFFIRM) Studie aus dem Jahr 2002 konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie der Schlaganfallhäufigkeit zwischen beiden untersuchten Patientengruppen finden [45]. Auch die im gleichen Jahr publizierte *Rate Control Versus Electrical Cardioversion Of Persistent Atrial Fibrillation* (RACE) Studie, die eine medikamentös-konservative Frequenzkontrolle mit einer Rhythmuskontrolle mittels elektrischer Kardioversion bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern untersuchte, konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zeigen [46].

Die Frequenzkontrolle, insbesondere vor dem Hintergrund der eingeschränkten Anwendbarkeit der medikamentösen Antiarrhythmika sowie ihrer hohen Nebenwirkungsraten, ist der Rhythmuskontrolle laut aktueller Datenlage somit nicht unterlegen [45, 46].

Die im Jahr 2009 publizierte *A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone 400 mg bid for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from Any Cause in patiENTs with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter* (ATHENA) Studie könnte in diesem Kontext als ein erstes Signal für einen wissenschaftlichen Richtungswechsel gesehen werden. Hier konnte für den Einsatz von Dronedaron zur Rhythmuskontrolle im Vergleich zur Placebogruppe ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des kardiovaskulären Todes gezeigt werden [47].

Zusammenfassend betrachtet, müssen noch weitere Studie folgen, um den sicheren Einsatz von rhythmuserhaltenden Maßnahmen unter Beweis zu stellen. Zum



---

gegenwärtigen Zeitpunkt ist eine frequenzerhaltende Therapie zu empfehlen. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten, die relativ symptomarm sind. Lediglich bei symptomatischen Patienten sollte eine Rhythmuskontrolle erwogen werden [45, 48].

### 1.5.3 Medikamentöse Frequenzkontrolle

Prinzipiell sollte eine medikamentöse Frequenzkontrolle in Form einer Therapie mit Beta-Blockern, Kalziumantagonisten vom Non-Dihydropyridin-Typ oder einem Digitalispräparat erfolgen. Die Kombination eines Betablockers mit einem Digitalispräparat ist insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer Herzinsuffizienz empfehlenswert [49]. Demgegenüber sollten Kalziumantagonisten vom Non-Dihydropyridin-Typ bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz aufgrund ihrer negativ inotropen Wirkung gemieden werden. Die Anwendung von Amiodaron kann zur Frequenzsenkung evaluiert werden, falls mit den zuvor beschriebenen Präparaten keine adäquate Frequenzlimitierung erzielt werden konnte. Die zum Teil schweren Nebenwirkungen von Amiodaron, wie z.B. Schilddrüsenfunktionsstörungen und Bradykardien, sind jedoch zu beachten [23].

Laut der *Rate Control Versus Electrical Cardioversion Of Persistent Atrial Fibrillation-II* (RACE-II) Studie ist in der Therapie der Patienten mit Vorhofflimmern eine Ziel-Herzfrequenz (HF) von  $< 110$  /min anzustreben [21, 50]. Sollte es unter der pharmakologischen Therapie zu keiner adäquaten Frequenzsenkung kommen oder aber liegt ein sogenanntes Bradykardie-Tachykardie-Syndrom vor, bei dem es aufgrund intermittierend auftretender Bradykardien nicht möglich ist eine adäquate medikamentöse frequenzsenkende Therapie durchzuführen, stellt die AV-Knoten-Ablation mit begleitender Herzschrittmacher-Implantation eine durchaus attraktive Therapiealternative dar. Hierunter kommt es zu einer deutlichen Abnahme der Beschwerdesymptomatik sowie Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfunktion (LVEF) [51].

### 1.5.4 Medikamentöse Rhythmuskontrolle

Das vordergründige Therapieziel einer medikamentösen Rhythmuskontrolle stellt die Minderung der Vorhofflimmer-assoziierten Symptome und Beschwerden des Patienten

---

dar. Somit ist eine rhythmuserhaltene Therapie grundsätzlich bei symptomatischen Patienten in Erwägung zu ziehen. Problematisch ist jedoch bei der pharmakologischen rhythmuserhaltenden Therapiestrategie, die im Vergleich zur Frequenzkontrolle erhöhte Mortalität [52]. Des Weiteren ist die Wahrscheinlichkeit einer dauerhaften Stabilisierung eines Sinusrhythmus durch eine medikamentöse Rhythmustherapie relativ gering, die Medikamenten-assoziierten proarrhythmischen Effekte sowie extrakardialen Nebenwirkungen jedoch häufig [23].

Betablocker haben außer im Rahmen einer Thyreotoxikose beziehungsweise eines durch körperliche Anstrengung induzierten Vorhofflimmerns eine nur geringe rhythmusstabilisierende Wirksamkeit [21]. In Europa finden in erster Linie die Antiarrhythmika der Klasse Ic, Flecainid und Propafenon, sowie der Klasse III, Sotalol und Amiodaron, eine breite Anwendung [23].

Unter einer Therapie mit Flecainid verdoppelt sich die Wahrscheinlichkeit einen stabilen Sinusrhythmus zu halten [23]. Einschränkend ist jedoch, dass Flecainid lediglich bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung und koronare Herzerkrankung sowie einer erhaltenen LVEF Anwendung finden sollte. Des Weiteren ist Vorsicht bei Patienten mit intraventrikulären Leitungsverzögerungen geboten, insbesondere bei denen mit einem Linksschenkelblock. Zu Beginn einer Therapie mit Flecainid dient die QRS-Dauer als Monitorparameter, der nicht 25% seines Ausgangswertes überschreiten sollte, da dies als Hinweis drohender arrhythmogener Komplikationen gewertet werden sollte. Eine simultane Therapie mit einem Betablocker ist aufgrund der Gefahr einer Konversion des Vorhofflimmerns in ein Vorhofflattern mit schneller ventrikulärer Überleitung empfohlen. Propafenon besitzt im Vergleich zu Flecainid noch eine zusätzliche schwache Beta-Adrenozeptoren-blockierende Wirkung [23, 53, 54]. Es zeigte sich jedoch, dass auch unter dieser rhythmusstabilisierenden Medikation bei einem Großteil der Patienten ein stabiler Sinusrhythmus nicht dauerhaft zu halten ist [55].

Amiodaron – ein Antiarrhythmikum der Klasse III – hat im Vergleich zu den anderen bereits erwähnten Medikamenten die stärkste Rhythmus-stabilisierende Wirkung. Ein weiterer Vorteil ist, dass es auch bei Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung sowie einer eingeschränkten LV-EF verabreicht werden kann [23, 55, 56]. Der besseren Wirksamkeit dieses Medikamentes stehen jedoch die zahlreichen Nebenwirkungen gegenüber, die zu einer hohen Abbruchrate führen [56]. Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen gehören Schilddrüsenfunktionsstörungen, die Entwicklung einer Lungenfibrose, Ablagerungen in der Hornhaut sowie eine

---

Medikamenten-induzierte Photodermatose [57]. Aber auch arrhythmogene Nebenwirkungen sind unter einer Amiodaron-Therapie keine Seltenheit, so dass eine konsequente Kontrolle der QTc-Zeit notwendig ist. Aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils ist Amiodaron kein Erstlinienmedikament in der medikamentösen Therapie des Vorhofflimmers [21]. Ein weiteres Antiarrhythmikum, das erst seit einigen Jahren in Europa zugelassen ist, ist Dronedaron. Dabei handelt es sich um ein Präparat, welches sowohl Natrium- als auch Kalium- und Kalziumkanäle blockiert und zusätzlich noch eine antiadrenerge Funktion besitzt [23]. Dronedaron wurde in der *Efficacy & Safety of Dronedarone Versus Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation* (DIONYSOS) Studie hinsichtlich seiner antiarrhythmischen Aktivität sowie seines Nebenwirkungsprofils im Vergleich zu Amiodaron untersucht. Hier zeigte sich, dass Dronedaron zwar einerseits über eine etwas geringere antiarrhythmische Potenz gegenüber Amiodaron verfügt, das Nebenwirkungsprofil hingegen aber deutlich besser ist [58]. Darüber hinaus scheint Dronedaron auch insgesamt ein geringeres proarrhythmisches Potential im Vergleich zu Amiodaron zu haben [47, 59]. Eine Anwendung von Dronedaron verbietet sich jedoch aufgrund der Ergebnisse der *Antiarrhythmic Trial with Dronedarone in Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease* (ANDROMEDA) Studie bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium III-IV nach NYHA, da hier eine erhöhte Mortalität für dieses Patientenkollektiv gezeigt werden konnte [60].

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich die Wahl des Antiarrhythmikums an den Komorbiditäten und den klinischen Beschwerden des Patienten orientieren sollte. In der Regel erfolgt die erste medikamentöse Therapie mit einem Betablocker. Sind diese in der Behandlung des Vorhofflimmers nicht ausreichend, so kann man bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung eine Rhythmus-stabilisierende Therapie mit einem Antiarrhythmikum der Klasse Ic bzw. mit Amiodaron oder Dronedaron in der Zweitlinientherapie evaluieren. Bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen fällt die Wahl auf Amiodaron oder Dronedaron, wobei letzteres bei Patienten im Herzinsuffizienzstadium III-IV nach NYHA kontraindiziert ist [21, 23].

---

### 1.5.5 Antikoagulationstherapie

Da Vorhofflimmern mit einem erhöhten Thrombose- und Schlaganfall-Risiko vergesellschaftet ist, besteht prinzipiell bei jedem Patienten mit Vorhofflimmern die Indikation zur Thromboembolie-Prophylaxe [19, 23]. Medikamentös stehen entsprechend des individuellen Risikoprofils sowie der individuellen Grunderkrankungen, einerseits die traditionellen Vitamin-K-Antagonisten, eines der neuen oralen Antikoagulanzen oder aber Acetylsalicylsäure zur Verfügung [21, 23].

Zur Risikostratifizierung der Patienten wird der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score [*Congestive heart failure, Hypertension, Age >75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category*], herangezogen, der in Tabelle 1 (siehe Kapitel 1.2) dargestellt ist. Hierbei werden jeweils zwei Punkte ab einem Alter von > 75 Jahren sowie einem Schlaganfall in der Anamnese vergeben sowie jeweils ein Punkt für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz, arteriellen Hypertonie, Diabetes mellitus sowie dem weiblichen Geschlecht. Entsprechend der errechneten Punktezahl kann das individuelle thrombo-embolische Risiko berechnet werden innerhalb eines Jahres einen Schlaganfall zu erleiden. Ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score  $\geq 2$  ist eine orale Antikoagulation empfohlen. Bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score Wert von 1 ist individuell zwischen einer oralen Antikoagulation und einer antithrombozytären Therapie mit Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 75 – 300 mg/d zu wählen, wobei die europäischen Leitlinien in diesem Fall eher eine orale Antikoagulation empfehlen [23]. Die Therapie mit Acetylsalicylsäure ist zwar im Vergleich zu einem Vitamin-K-Antagonisten weniger wirksam, weist aber auch deutlich weniger Blutungskomplikationen auf [61, 62].

Patienten mit einem niedrigen Risiko für thrombo-embolische Komplikationen, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score= 0, können entweder mit Acetylsalicylsäure (75-300 mg/d) behandelt werden oder gar keine antithrombozytäre Therapie erhalten. In diesem Fall empfehlen die europäischen Leitlinien eher keine antithrombozytäre Therapie [21, 23].

Zur Abschätzung des Blutungsrisikos wurde der HAS-BLED- Score (*Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile International Normalized Ratio, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly*) entwickelt, der in Tabelle 2 zu sehen ist. Hierbei wird jeweils 1 Punkt bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, gestörten Nieren- oder Leberfunktion, einem Schlaganfall oder einer Blutungsanamnese, einer schwer einstellbaren „International Normalized Ratio“ (INR),

Alter < 65 Jahren sowie einer Drogen- oder Alkoholanamnese vergeben. Die maximal erreichbare Punktzahl ist wie bei dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score 9 Punkte.

Bei einem HAS-BLED- Score  $\geq 3$  besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko, so dass besondere Vorsicht bei der Therapie mit einer antithrombozytären bzw. antikoagulativen Medikation geboten ist [61, 63].

Der therapeutische Zielbereich liegt für die oralen Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten bei einer INR zwischen 2,0-3,0 [64].

**Tabelle 2:** Punkteverteilung beim HAS-BLED-Score. Modifiziert nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie

HAS-BLED-Variable	Klinischer Befund	Punkte
H (Hypertension)	Arterielle Hypertonie	1
A (Abnormal renal or liver function)	Renale oder hepatische Funktionsstörung	1-2
S (Stroke)	Schlaganfall	1
B (Bleeding)	Blutungen in der Vorgeschicht	1
L (Labile INRs)	Schwankende INR-Werte	1
E (Elderly age > 65 years)	Alter > 65 Jahre	1
D (drugs or alcohol)	Alkohol- oder Drogenabusus	1-2

---

## 1.6 Die Katheterablation des Vorhofflimmerns

### 1.6.1 Indikation zur Katheterablation von Vorhofflimmern

Ein interventionelles Therapieverfahren, das die dauerhafte Etablierung eines Sinusrhythmus im Sinne einer Substratmodifikation mit kurativer Behandlung des Vorhofflimmerns zum Ziel hat, stellt die Katheterablation des Vorhofflimmerns dar. In den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management des Vorhofflimmerns wird die Katheterablation von Vorhofflimmern grundsätzlich für Patienten empfohlen, die trotz optimaler medikamentöser Therapie unter symptomatischem Vorhofflimmern leiden. In diesem Zusammenhang sollten die Vorhofgröße sowie andere kardiovaskuläre Grunderkrankungen des Patienten aber auch mögliche Therapiealternativen und natürlich die individuellen Behandlungswünsche des Patienten Berücksichtigung finden [23].

Des Weiteren sagen die Empfehlungen, dass eine Katheterablation auch bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz im Rahmen des Vorhofflimmerns – einer sogenannten Tachykardiomyopathie – erwogen werden sollte [21, 23].

### 1.6.2 Grundlagen der Katheterablation von Vorhofflimmern

Die Arbeit der Forschungsgruppe um Michel Haissaguerre aus dem Jahr 1998, die erstmalig die Initiierung von Vorhofflimmern durch ektope Foci aus den Pulmonalvenen beschrieb, stellt die wissenschaftliche Grundlage für die Katheterablation von Vorhofflimmern dar. Die Arbeitsgruppe war die Erste, die den Bereich zwischen dem linken Vorhof und den Pulmonalvenen mittels Applikation von Hochfrequenzstrom ablatierte und damit eine elektrische Leitungsunterbrechung für die in den Pulmonalvenen erzeugten Extrasystolen, die das Vorhofflimmern initiieren, bewirkte [36]. Diese segmentale Pulmonalvenen-Isolation beruhte auf einer sequentiellen Identifikation und Ablation der Pulmonalvenenostien. Der deklarierte prozedurale Endpunkt war die elektrische Isolation von mindestens drei Pulmonalvenen [65]. Eine Weiterentwicklung dieses Ansatzes stellt das Ablationsverfahren der Arbeitsgruppe um Pappone dar, die erstmalig ein elektroanatomisches dreidimensionales (3D) Mappingsystem für die Darstellung der Pulmonalvenen während der zirkumferentiellen Pulmonalvenen-Isolation benutzten [66, 67]. Die hohe Anzahl der Pulmonalvenenstenosen, die aufgrund einer übermäßigen Narbenbildung nach den

---

Katheterablationen in den Pulmonalvenen auftraten, hatte zu Folge, dass man fortan Myokardareale im Bereich der Pulmonalvenenostien anstatt der Pulmonalvenen selbst abladierte. Der prozedurale Endpunkt war auch bei diesem Ansatz die komplette elektrische Isolation der Pulmonalvenen [65].

Insbesondere bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ist die alleinige Pulmonalvenen-Isolation oft nicht ausreichend um die Arrhythmie längerfristig zu beseitigen, sondern erfordert zusätzlich eine Substratmodifikation außerhalb der Pulmonalvenenostien im linksatrialen Vorhofmyokard. Um hier eine das Vorhofflimmern initiiierende Leitungsunterbrechung der fokalen Trigger zu bewirken, werden sogenannte Linien gezogen [65]. Dabei kommen einerseits Dachlinien an der posterioren Wand des linken Vorhofs oder um den Mitralklappenring sowie dem Mitralklappen-Isthmus in Betracht [65]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Bereiche mit komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAE) potentielle Vorhofflimmer-Substrate sein können, durch die Mikro-Reentry-Kreise unterhalten werden. Dies scheint vor allem bei Patienten mit chronifizierten Formen des Vorhofflimmerns von Relevanz zu sein [68].

Zusammenfassend kann man sagen, dass es aktuell keine einheitliche Ablationsstrategie gibt. Die zirkumferentielle Pulmonalvenen-Isolation bleibt zwar der Eckpfeiler der Ablationstherapie für Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, aber insbesondere bei denjenigen Patienten, bei denen sich das Vorhofflimmern bereits in einem chronifizierten Stadium befindet, ist das Vorgehen individualisiert [65].

### 1.6.3 Technische Durchführung der Katheterablation von Vorhofflimmern

Die Katheterablation von Vorhofflimmern erfolgt in der Regel unter einer Sedierung des Patienten mit zum Beispiel (z. B.) Propofol oder Midazolam. Danach wird zunächst ein Punktionskatheter über einen venösen Zugangsweg der Vena femoralis und anschließend nach transseptaler Punktion in den linken Vorhof vorgeführt. Zur anatomischen Orientierung bei der transseptalen Punktion erfolgt einerseits eine Röntgendurchleuchtung andererseits kann simultan eine transoesophageale Echokardiographie durchgeführt werden. Anschließend erfolgt zur anatomischen Orientierung sowie zum Ausschluss von Pulmonalvenenstenosen eine Kontrastmittel-

---

gestützte Darstellung der Pulmonalvenen [65, 69] .

In den nächsten Schritten wird in den meisten Zentren heutzutage ein spezielles 3-D-Mappingsystem verwendet, mit dessen Hilfe eine 3-D-Rekonstruktion des linken Vorhofs erstellt wird [70, 71].

Ein sogenannter „Lasso-Katheter“ sondiert hierbei das linke Atrium sowie die Ostien der Pulmonalvenen, womit eine anatomische 3-D-Rekonstruktion des linken Vorhofs gelingt. Über einen zweiten Katheter, den Ablations-Katheter, werden die arrhythmogenen Signale orientierend an der elektroanatomischen Darstellung des Vorhofs gezielt ablatiert. Die Ablation wird beendet, wenn eine komplette elektrische Isolation der Pulmonalvenen erfolgt ist [69].

Als Energie-Quelle für den Ablations-Katheter kann hochfrequenter Wechselstrom aber auch Kälte, bei der sogenannten Kryoablation, dienen. In den meisten Zentren erfolgt die Applikation von hochfrequentem Wechselstrom [67, 72, 73].

Bei beiden Verfahren wird eine Koagulationsnekrose am Myokard verursacht, durch die das Myokard seine lokale elektrophysiologische Leitfähigkeit verliert [65].

#### 1.6.4 Komplikationen der Katheterablation von Vorhofflimmern

Die Katheterablation von Vorhofflimmern ist insbesondere im Vergleich zur Ablation anderer Herzrhythmusstörungen mit einem erhöhten Risiko für eine Reihe schwerer Komplikationen verbunden. Zu den häufigsten schwerwiegenden Komplikationen gehören die Perikardtamponade, vaskuläre Komplikationen im Bereich der Punktionsstelle der Leistengefäße, thrombo-embolische Komplikationen, Pulmonalvenenstenosen sowie Ösophagusperforationen. In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur Häufigkeit der besagten Komplikationen. Insgesamt sind diese jedoch deutlich niedriger in Zentren mit hohen Ablationszahlen [74-77].



---

### 1.6.5 Erfolgsaussichten der Katheterablation von Vorhofflimmern

Im Zeitraum von 2005 bis 2010 wurde mehrere große kontrolliert-randomisierte Studien publiziert, die eine konservativ-medikamentöse antiarrhythmische Therapie mit der Katheterablation von Vorhofflimmern verglichen [78-81]. Insgesamt zeigten sich hier für die Katheterablation deutlich bessere Erfolgsraten. In einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten waren 69,9 - 89 % der Patienten nach Katheterablation frei von symptomatischen Vorhofflimmer-Rezidiven. Demgegenüber waren es lediglich 4 – 40 % der Patienten im konservativ-medikamentös behandelten Studienarm. Es ist jedoch bei diesen Daten zu berücksichtigen, dass in diese Studien Patienten eingeschlossen wurden, die einerseits an paroxysmalem Vorhofflimmern litten und andererseits bereits frustriert mit einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie behandelt wurden. Die 2013 im New England Journal Of Medicine (NEJM) publizierte Studie, die die Katheterablation von Vorhofflimmern als Erstlinientherapie mit einer konservativ-medikamentösen antiarrhythmischen Therapie verglich, konnte keinen Vorteil für den interventionell behandelten Studienarm zeigen [82].

Darüber hinaus waren die Beobachtungszeiträume in allen erwähnten Studien mit durchschnittlich 12 Monaten verhältnismäßig kurz.

Eine elektrophysiologische Erholung der ablatierten Myokardareale wurde als Hauptursache für die Vorhofflimmer-Rezidive nach erfolgter Katheterablation identifiziert [83].

### 1.6.6 Chirurgische Therapie des Vorhofflimmerns

Eine weitere kurative Therapie des Vorhofflimmerns, die jedoch aufgrund ihrer Invasivität nur selten Anwendung findet, ist die sogenannte MAZE-Prozedur. Hierbei handelt es sich um einen kardiochirurgischen Eingriff am offenen Herzen, der in der Regel in Zusammenhang mit einer anderweitigen Indikationsstellung durchgeführt wird. Es werden multiple Inzisionen am Vorhofmyokard durchgeführt, die nach Abheilung Narbengewebe hinterlassen, welches eine elektrophysiologische Fortleitung und Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns verhindert. Da dieses Therapieverfahren nur zusätzlich im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs durchgeführt wird, kommt es für nur wenige Patienten in Frage [84]. Eine Weiterentwicklung der MAZE-Prozedur, stellt die Replikation der Prozedur mit Hilfe von Ablationsverfahren während

---

kardiochirurgischer Eingriffe dar. Hierbei wird mittels hochfrequentem Wechselstrom oder Kryoablation eine Koagulationsnekrose am Myokard ohne die Notwendigkeit von chirurgischen Inzisionen oder dem Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine gesetzt [85].

---

## 1.7 Kardiale Biomarker

Kardiale Biomarker sind schon seit geraumer Zeit in der Diagnostik, Therapie sowie Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen etabliert. In den fünfziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts begann man erstmals nach Serummarkern zu suchen, die den myokardialen Zelluntergang im Rahmen akuter Koronarsyndrome widerspiegeln [86]. Das Interesse an den kardialen Biomarker währte über die vergangenen Jahrzehnte fort und spiegelt sich unter anderem in den aktuellen wissenschaftlichen Bestrebungen spezifische Herzinsuffizienz-Marker zu etablieren oder aber prognostische Marker für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen zu finden, wider [86-89].

Erstmalig erschien der Begriff Biomarker (*biological marker*) im Jahre 1989 als „*Medical Subject Heading*“ (MeSH) Begriff [90, 91]. Eine allgemeine Definition für das, was unter einem Biomarker zu verstehen ist, wurde jedoch erst 2001 erstmalig von einer Arbeitsgruppe des US-amerikanischen *National Institutes of Health* (NIH) erarbeitet. [90, 92] Diese besagt, dass ein Biomarker dadurch charakterisiert wird, dass er objektiv gemessen bzw. evaluiert werden kann, um als ein Indikator für normale biologische Prozesse, pathologische Prozesse oder pharmakologische Reaktionen auf therapeutische Interventionen zu dienen [90]. Zusammenfassend sollte der optimale Biomarker in der Lage sein, das Risiko für eine Krankheitsentwicklung, das Vorhandensein einer Erkrankung und/oder den weiteren Krankheitsverlauf zu reflektieren, um in der Konsequenz die Behandlung des Patienten zu optimieren [90, 91].

Eine Arbeitsgruppe des NIH definierte unterschiedliche Klassen der vorhandenen Biomarker, unter anderem auch den „*prognostic biomarker*“. Hierunter ist ein Biomarker zu verstehen, der den Erfolg einer durchzuführenden medizinischen Intervention vorhersagen soll. Mithilfe eines solchen „*prognostic biomarker*“ ließen sich die adäquaten Kandidaten, das heißt der Anteil der Patienten, der von einer Intervention am ehesten profitieren würde, von den Anderen, die mit höchster Wahrscheinlichkeit nicht profitieren würden und gegebenenfalls unnützerweise die mit der Intervention verbundenen Risiken eingingen, differenzieren [90-92]. Im weiteren Verlauf soll es um Biomarker vom Typ „*prognostic biomarker*“ gehen.

---

### 1.7.1 Adrenomedullin

Einer dieser relativ neuen kardialen Biomarker ist das Adrenomedullin (ADM). Dieses wurde erstmalig 1993 aus menschlichem Phäochromozytom-Gewebe von der Arbeitsgruppe um Kitamura isoliert [90, 93].

Es handelt sich dabei um ein Peptidhormon, das aus 52 Aminosäuren besteht sowie ein Molekulargewicht von 20,4 kDa und eine Halbwertszeit von circa 22 Minuten im Plasma aufweist. Der hauptsächliche Eliminationsort des maturen Adrenomedullins scheint im pulmonalen Gewebe zu liegen. Hier kommt es zu einer zweistufigen, enzymatischen Spaltung des Adrenomedullins. Im ersten Schritt erfolgt diese enzymatische Spaltung durch Metalloproteasen sowie im zweiten Schritt durch Aminopeptidasen [90, 94]. Die Synthese des Präprohormons des Adrenomedullins erfolgt intrazellulär, vornehmlich in kardiovaskulärem Gewebe. Hierzu zählen beispielsweise die Myokardzellen und das Gefäßendothel [95]. Auch andere Organsysteme des menschlichen Organismus, wie das Verdauungs- oder das Atmungssystem sind an der Adrenomedullinsynthese beteiligt [96].

Das ADM-Molekül besteht aus 52 Aminosäuren und weist eine Ringstruktur auf, die durch eine Disulfid-Brücke entsteht. Für die biologische Aktivität ist des Weiteren eine C-terminale amidierte Tyrosin Struktur essentiell [97].

Das humane Adrenomedullin-Gen befindet sich auf Chromosom 11 mit vier Exons sowie drei Introns. Das Präprohormon des ADMs weist eine Struktur mit 185 Aminosäuren auf.

In drei postrationalen Prozessen entsteht das biologisch aktive Adrenomedullin. In dem ersten Schritt entsteht, unter Abspaltung einer 21 Aminosäuren langen Signalsequenz, das pro-ADM-Molekül mit einer 164 langen Aminosäurenkette. In weiteren Schritten entsteht aus dieser Verbindung das 52-Aminosäuren-lange ADM sowie das proadrenomedullin N-Terminal 20 Peptid (PAMP) [90, 97, 98].

Das 52 Aminosäuren-lange Adrenomedullin wird durch einen weiteren Amidations-Schritt durch das Enzym Peptidylglycin-alpha-Monooxygenase unter Abspaltung der C-terminalen Glukose-Gruppe in das biologisch aktive ADM konvertiert [99, 100].

Der Wirkmechanismus des Adrenomedullins besteht vordergründig in seiner hypotensiven, vasorelaxierenden Wirkung. Es sind verschiedene pathophysiologische Mechanismen beschrieben, die diese hypotensive Wirkung erklären. Im Falle von

---

PAMP wird die hypotensive Wirkung durch eine reduzierte Freisetzung von Noradrenalin an präsynaptischen, sympathischen Nervendigungen erzeugt [90, 93, 95].

Bezogen auf das kardiovaskuläre System finden sich erhöhte Plasmawerte von Adrenomedullin bei Erkrankungen, die direkt oder indirekt ischämische bzw. hypoxische Zustände begünstigen. Hierzu zählen unter anderem die Herzinsuffizienz, der akute Myokardinfarkt, die chronische Niereninsuffizienz, die arterielle Hypertonie, der septische Schock et cetera (etc.) [90]. In zuletzt genanntem Fall sind es insbesondere inflammatorische Zytokine (IL-1a, IL-1b, TNF-alpha), die die Synthese und Sekretion von Adrenomedullin stimulieren [100, 101].

Es konnte gezeigt werden, dass bei der chronischen Herzinsuffizienz, Adrenomedullin vom insuffizienten Ventrikel sezerniert wird und dass die Höhe der gemessenen Adrenomedullin-Plasmawerte direkt mit der Schwere der assoziierten *New York Heart Association* (NYHA) Klasse korreliert. Je höher der gemessene ADM-Wert, desto ausgeprägter die klinischen Symptome und Beschwerden des chronisch-herzinsuffizienten Patienten [102].

Auf molekular-biologischer Ebene wird die hypotensive und vasorelaxierende Wirkung von Adrenomedullin auf die glatte Gefäßmuskulatur einerseits durch eine verminderte Freisetzung von Kalzium sowie andererseits durch eine G-Protein-gekoppelte Reduktion der Kalziumsensitivität zurückgeführt [103].

ADM-Rezeptoren finden sich in unterschiedlichem Gewebe des menschlichen Organismus, vor allem jedoch an Zellen der glatten Muskulatur sowie am Gefäßendothel. Die biologische Wirkung von Adrenomedullin wird hier durch die Bindung an den „*calcitonin-receptor-like receptor*“ (CLR) sowie einem Bindungsprotein, dem „*specific receptor-activity modifying protein*“ erzeugt [97].

Durch die Bindung von Adrenomedullin an diese Rezeptorkomplexe kommt es zur Aktivierung eines *second messenger signals*, der in der Konsequenz zu einer Erhöhung von cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) in der glatten Muskulatur sowie einer vermehrten Stickstoffmonoxid-Synthese (NO) im vaskulären Endothel führt. Klinisch kommt es dadurch zu einer signifikanten Reduktion des Blutdrucks und einer Erhöhung des Herzminutenvolumens [97].

Messungen von ADM könnten sich folglich als hilfreich bei der Diagnose sowie Prognoseabschätzung und dem Krankheitsmonitoring bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen erweisen. Als problematisch bei der repräsentativ-

---

quantitativen Bestimmung des ADM-Plasma-Werts erweist sich dessen ausgesprochen kurze Halbwertszeit von 22 Minuten. Darüberhinaus bindet das ADM in der Regel unmittelbar nach seiner Freisetzung als parakrines und autokrines Hormon an Rezeptoren in dessen unmittelbarer Umgebung. Ein nicht unbeachtlicher Teil des Plasma-AMDs ist an ein Bindungsprotein, Komplement Faktor H, gebunden und stellt ein weiteres Hindernis für die exakte Messung dar [90, 104, 105].

Aus den oben genannten Gründen wird zur indirekten Bestimmung des Plasmaspiegels des ADMs eines seiner Spaltprodukte – das midregionale pro-Adrenomedullin (MR-pro-ADM) – bestimmt, welches sich durch eine stabilere Halbwertszeit auszeichnet und in äquimolarer Menge vorhanden ist. Für MR-pro-ADM konnte bislang keine physiologische Aktivität nachgewiesen werden [105, 106].

### **1.8 Zielsetzung dieser Arbeit**

Adrenomedullin bzw. insbesondere das MR-pro-ADM hat sich aufgrund seiner längeren Plasma-HWZ als ein ausgezeichneter Biomarker in der Diagnostik und Prognoseabschätzung von Patienten mit koronarer Herzerkrankung sowie akuter und chronischer Herzinsuffizienz bewährt.

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung des Menschen mit steigender Inzidenz und Prävalenz. Nach wie vor ist es in der Praxis oft schwierig die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Katheterablation von Vorhofflimmern vorherzusagen.

Das Ziel dieser klinischen Studie war es, den klinischen Nutzen von MR-pro-ADM als prognostischen Marker für das Wiederauftreten von Vorhofflimmern in einem Zeitraum von 12 Monaten nach erfolgter Katheterablation zu untersuchen.

---

## 2 Methode

### 2.1 Studienprotokoll

Das Studienprotokoll beinhaltet die Studienpopulation, die entsprechenden Ein- und Ausschlusskriterien, den Abnahmezeitpunkt der Probengewinnung, sowie die Art der Probenverarbeitung und das Ablationsverfahren. Darüber hinaus sind Art und Umfang des Nachbeobachtungszeitraums enthalten. Das Studienprotokoll wurde bei der zuständigen Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin vorgelegt und durch diese genehmigt. Die Studie wurde entsprechend der Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

### 2.2 Studienpopulation

Im Zeitraum vom Oktober 2010 bis April 2012 wurden insgesamt 87 Patienten prospektiv in die vorliegende Studie eingeschlossen. Alle Patienten waren elektiv für eine Radiofrequenz-Katheterablation (RF) von Vorhofflimmern in der kardiologischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Virchow-Klinikum vorgesehen.

Es wurden sowohl Patienten mit paroxysmalem als auch Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern eingeschlossen. Paroxysmal wurde das Vorhofflimmern entsprechend der Leitlinien der Europäischen und Deutschen Gesellschaft für Kardiologie definiert, wenn es innerhalb von 7 Tagen sistierte. Persistierend wurde das Vorhofflimmern entsprechend definiert, wenn es für länger als 7 Tage bestand bzw. wenn eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion erforderlich war, um einen Sinusrhythmus zu etablieren.

Alle Patienten wurden elektiv zur RF-Katheter-Ablation, entsprechend der aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften, durch ihren ambulant behandelnden Kardiologen oder Hausarzt eingewiesen, wenn die Patienten trotz optimaler konservativer Therapie aufgrund des Vorhofflimmerns symptomatisch waren. Symptomatisches Vorhofflimmern umfasst folgende klinische Beschwerden: Herzrasen, Palpitationen, Schwindel, (Prä-)Synkopen, Dyspnoe, Angina pectoris, Übelkeit, Unruhe und Angst.

---

Entsprechend den Vorgaben der hiesigen Ethikkommission der Charité wurden die oben genannten Patienten in die Studie eingeschlossen, nachdem eine ausführliche Aufklärung über die Art und den Umfang der Studie erfolgt war, sowie ein schriftliches Einverständnis der Patienten vorlag.

Der Einschluss der Patienten erfolgte auf der kardiologischen Telemetrie-Station des Campus Charité Virchow-Klinikum am Tag vor geplanter Intervention. Dort erfolgte die Anfertigung eines 12-Kanal-EKGs, die Anamneseerhebung, mit einem besonderem Augenmerk auf die Vorgeschichte des bestehenden Vorhofflimmerns und die entsprechende klinische Symptomatik sowie die körperliche Untersuchung des Patienten. Darüber hinaus wurden bei jedem Patient eine transthorakale sowie eine transoesophageale Echokardiographie durchgeführt. Diese beiden Untersuchungen dienten einerseits dazu die kardiale Funktionsparameter zu erfassen und andererseits zum Thromboseausschluss im linken Vorhof. Es erfolgte bei Aufnahme der Patienten die Anlage eines peripher-venösen Zugangs sowie eine Blutabnahme nach 10-minütiger Ruhephase in liegender Position. Die Blutabnahme umfasste am Tag vor geplanter Intervention sowie 12 Monate hiernach beim ambulanten Nachsorgetermin folgende Standard-Laborparameter: kleines Blutbild, Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, C-reaktives Protein (CRP). Zusätzlich erfolgte die Bestimmung der kardialen Biomarker N-terminales pro-atriales natriuretisches Peptid (NT-pro-BNP) sowie MR-pro-ADM.

Die Untersuchung der Routine-Labor-Parameter erfolgte im Zentrallabor des Campus Charité Virchow-Klinikum. Die Plasmakonzentration von NT-pro-BNP wurden durch Elektrochemilumineszenz Immunoassay-Analysenautomaten des Elecsys® 2010 (Roche Diagnostics GmbH, Idianapolis, Indiana) bestimmt.

Für die Bestimmung von MR-pro-ADM wurde ein Kalium- Ethylendiamintetraessigsäure -Entnahmegefäß (BD Vacutainer® EDTA-Röhrchen) mit einem Volumen von 2 ml verwendet. Die Bestimmung des NT-pro-BNPs erfolgte aus 2 ml Lithium-Heparin-Röhrchen (BD Vacutainer® Heparinröhrchen).



---

### 2.3. Probenverarbeitung und Analyseverfahren zur MR-pro-ADM-Quantifizierung

Alle Proben wurden direkt nach der Abnahme im Labor der Kachexie-Forschung am Campus Virchow Klinikum bei 3500 Umdrehungen pro Minute und 4°C für 15 Minuten zentrifugiert. Daraufhin wurde das überstehende Plasma mittels Einwegpipetten abpipetiert und in Polyethylentubes (Nunc CryoTubes™, Nunc GmbH, Langenselbold) umgefüllt. Die Proben wurden bis zur Messung bei mindestens -80 °C in den Kühlschränken der Labore der Kachexie-Forschungsgruppe am Campus Virchow Klinikum eingefroren.

Die eingefrorenen Proben wurden nach Ablauf des Einschlusszeitraums der Studie im Februar 2013 zur weiteren Verarbeitung und Messung des MR-Pro-AMDs in das Labor der Universität Graz versandt. Der Transport der Proben erfolgte auf Trockeneis. Die Temperatur wurde auf diese Weise bis zum Eintreffen der Proben in das Ziel-Labor in Graz gleichmäßig aufrechterhalten, so dass Temperaturschwankungen nicht auftraten. Dort erfolgte die Messung des MR-pro-AMDs aus den versandten Proben nachdem diese auf Raumtemperatur aufgetaut wurden.

Die Messung erfolgte mittels des durch Morgenthaler et al. 2005 beschriebenen vollautomatisiertem Sandwich Immunoassays des KRYPTOR Systems der Firma B R A H M S (Thermo Fisher Scientific / B R A H M S GmbH, Hennigsdorf, Germany) [105]. Hierbei handelt es sich um eine direkte Chemilumineszenz-Messung, das heißt (d.h.) eine chemische Reaktion bei der elektromagnetische Strahlung im Bereich des sichtbaren Lichts emittiert wird. Ein Elektron geht aus einem angeregten Zustand in einen energetisch tiefer liegenden Zustand über und gibt dabei Energie in Form von Lichtemissionen ab.

Zur Bestimmung des MR-pro-AMDs, welches sich im Plasma als weitaus stabiler als das vasoaktive ADM mit einer Plasma-HWZ von 22 Minuten erwiesen hat, werden 2 polyklonale Antikörper, die sich gegen die 45-92 lange Aminosäuresequenz des MR-pro-AMDs richten, verwendet [95].

10 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) jeder einzelnen Plasmaprobe der eingeschlossenen Patienten wurden mit 200  $\mu\text{l}$  einer die polyklonalen Antikörper enthaltenden Lösung in beschichtete Röhrchen für 2 Stunden bei einer Umdrehungszahl von 170-300 pro Minute inkubiert. Anschließend wurden die Proben vier Mal mit 1 Milliliter (ml) der LUMItest Waschlösung (Thermo Fisher Scientific / B R A H M S GmbH, Hennigsdorf,

---

Germany) gewaschen, wodurch die nicht gekoppelten Antikörper aus dem Gemisch entfernt wurden.

Die durch die Reaktion der polyklonalen Antikörper und dem MR-pro-ADM entstandene Chemilumineszenz wurde mithilfe eines LB952T Luminometers (Berthold) gemessen. Zwischen der gemessenen Chemilumineszenz und der Höhe des im Plasma enthaltenen MR-pro-ADMs besteht eine direkte proportionale Beziehung.

Das beschriebene Verfahren hat eine analytische Detektionsgrenze von 0,08 Nanomol/Liter (nmol/l) sowie einen Intraassay-Variationskoeffizienten < 20% für Werte über 0,12 nmol/l. Es konnte gezeigt werden, dass die Messwerte in EDTA-, Heparin und Zitrat-Plasma bei Raumtemperatur bis zu 3 Tagen konstant waren, bei 4°C bis zu 14 Tagen und bis zu einem Jahr bei einer Lagerungstemperatur von -20°C. Die Verteilung der Werte ist geschlechtsunabhängig und zeigt eine Gauß'sche Normalverteilung in der gesunden Normalbevölkerung mit einem Mittelwert (Standardabweichung) von 0,33 ( $\pm 0,07$ ) nmol/l. Es konnte eine proportionale Zunahme der durchschnittlichen MR-pro-ADM-Werte mit steigendem Alter der untersuchten Probanden gezeigt werden. Die untersuchten Werte unterlagen keinerlei zirkadianen Schwankungen.

Das Sandwich Immunoassay erlaubt die quantitative Bestimmung von Plasma-MR-pro-ADM in einem Bereich von 0,12-25 nmol/l.

## 2.4 RF-Katheterablation

Alle in diese klinische Beobachtungsstudie eingeschlossenen Patienten haben am Folgetag nach stationärer Aufnahme eine linksatriale RF-Katheterablation bei symptomatischem Vorhofflimmern erhalten. Jeder Patient befand sich mindestens 8 Stunden vor dem unmittelbaren Beginn der Intervention in einem nüchternen Zustand. Alle Patienten erhielten eine Ablation mit hochfrequentem Wechselstrom, der nach Kontakt mit dem Myokard eine Koagulationsnekrose bewirkt.

Die Untersuchung erfolgte bei allen Patienten unter einer Sedierung mittels Propofolperfusor sowie einer kontinuierlichen Überwachung der Vitalparameter und Ableitung eines 12-Kanal-EKGs. Da die anatomische Nähe des Ösophagus zur posterioren Wand des linken Atriums die Gefahr einer transmuralen Verletzung des Ösophagus mit Entwicklung einer atrio-oesophagealen Fistel birgt, erhielten alle

---

Patienten eine oesophageal platzierte Temperatursonde (SensiTherm, St. Jude Medical) zur kontinuierlichen Temperaturableitung.

Es folgte eine beidseitige Punktion der Venae femoralis im Bereich der Leisten, um einen Zugangsweg in Seldinger-Technik für die verwendeten Ablationskatheter zu schaffen. Unter fluoroskopischer Navigierung erfolgte eine doppelte transseptale Punktion im Bereich der Fossa ovalis, wonach der 3,5 Millimeter (mm) Ablationskatheter (Cool Felx, IBI/St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA oder AICath flux extra gold, Biotronik, Berlin, Germany) sowie der zirkumferentielle Mapping Katheter (Lasso Optima, IBI/St. Jude Medical, Connecticut, USA) – der sog. Lasso-Katheter – im linken Atrium platziert wurden. Nach Positionierung der Katheter im linken Vorhof erfolgte die Gabe eines Heparin Bolus (5.000 Internationale Einheit (IE)) sowie hiernach die Fortführung der Antikoagulation während des gesamten Eingriffs mithilfe eines Heparinperfusors. Zur anatomischen Rekonstruktion der Pulmonalvenenostien wurde eine Angiographie der Pulmonalvenen durchgeführt.

Mithilfe des Ablationskatheters sowie einem 3-D-Mapping-Systems (CARTO, Biosense Webster, or Ensite NavX, St. Jude Medical) wurde das linke Atrium ausgetastet um eine visuelle hochauflösende 3-D-Rekonstruktion des linken Atriums zu erhalten. Durch den Lassokatheter erfolgte die Ableitung der elektrischen Potentiale der Pulmonalvenen. Dies diente dem Untersucher als integrierte anatomische und elektrophysiologische Orientierung sowie zur Lokalisation der Katheter während der Ablation. Zusätzlich ließ sich durch den Lasso-Katheter der Ablationserfolg kontrollieren, in dessen Fall die über den Lasso-Katheter abgeleiteten elektrischen Potentiale verschwanden. Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern erhielten eine zirkumferentielle Pulmonalvenen-Isolation. Bei Patienten mit einem persistierendem Vorhofflimmern wurden zusätzlich zur zirkumferentiellen Ablation der Pulmonalvenenostien eine Ablation linearer Läsionen am Dach sowie an der anterioren Wand des linken Atriums durchgeführt. Die Ablation begann in allen Fällen mit einer zirkumferentiellen Pulmonalvenen-Isolation mittels eines „*irrigated-Tip*“- Spiralkatheters sowie eines Stockert 70 RF Generators (Biosense webster). Es erfolgte im Bereich der Pulmonalvenen mit einem Abstand von circa 1-1,5 Zentimeter (cm) zu den Pulmonalvenenostien die Abgabe von Radiofrequenzstrom durch den Ablationskatheter. Die Ablation wurde mit einer maximal angewendeten Temperatur von 43 Grad Celsius (°C) sowie einer maximalen Leistung von 35 Watt durchgeführt.

---

Der primäre Endpunkt der Intervention war eine komplette elektrophysiologische Isolation der Pulmonalvenenostien bzw. ein bidirektionaler Block an den linearen Läsionen. Die elektrische Isolation an den Pulmonalvenenostien wurde mithilfe des Lasso-Katheters direkt nach Beendigung der Prozedur sowie nach einer Wartezeit von 20 Minuten verifiziert. Hierbei ließen sich im Falle einer erfolgreichen Ablation keine elektrischen Potentiale mehr durch den Lasso-Katheter ableiten. Der bidirektionale Block der linearen Läsionen ließ sich mittels eines Pacingmaneuvers an jeder Seite der ablatierten, linearen Läsionen nach Etablierung eines Sinusrhythmus verifizieren.

### **2.5 Nachsorge und Nachbeobachtung**

Die Nachsorge der eingeschlossenen Patienten erfolgte in der Rhythmusambulanz der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie des Charité Campus Virchow-Klinikums. Die regulären ambulanten Nachsorgeuntersuchungen fanden jeweils drei, sechs und zwölf Monate nach Ablation statt. Alle Patienten wurden vor Entlassung nach der RF-Katheterablation darauf hingewiesen sich bei erneutem Auftreten von Symptomen des bekannten Vorhofflimmerns, wie z.B. Dyspnoe, Tachykardien oder Palpitationen, umgehend wiedervorzustellen.

Drei Tage vor dem ambulanten Nachsorgetermin erfolgte in der Rhythmusambulanz die Anlage einer 72-Stunden-EKG-Registrierung. Im Rahmen des Nachsorgetermins erfolgte eine ausführliche Anamnese mit Schwerpunkt auf den bekannten Vorhofflimmersymptomen des Patienten sowie eine körperliche Untersuchung. Darüber hinaus erfolgte die Auswertung der Langzeit-EKG-Registrierung, die Durchführung eines 12-Kanal-EKGs sowie einer transthorakalen Echokardiographie. Als Vorhofflimmer-Rezidiv wurden Episoden von mindestens 30 Sekunden Länge gewertet. Zudem erfolgte zwölf Monate nach Ablation beim dritten regulären ambulanten Nachsorgetermin eine Blutentnahme zur erneuten Bestimmung des MR-pro-ADM-Plasmaspiegels. Bei Wiederauftreten des Vorhofflimmerns innerhalb von 48 Stunden nach erfolgter RF-Katheterablation wurde dieses mittels elektrischer Kardioversion terminiert. Falls es zu Vorhofflimmer-Episoden innerhalb der ersten drei Monate nach RF-Katheterablation kam, wurde dies nicht als ein Rezidiv gewertet. Trat Vorhofflimmern jedoch nach Ablauf dieses Zeitraums auf, so wurde dies als ein Rezidiv gewertet. Eine antiarrhythmische Therapie wurde, sofern sie bei initialer Vorstellung vor

---

RF-Katheterablation bereits bestand, für die ersten drei Monate fortgeführt und hiernach beendet.

## 2.6 Statistische Auswertung

Die Statistiksoftware SPSS® Version 20 (IBM) wurde für die statistische Analyse der erhobenen Parameter genutzt.

Zum einen erfolgte die statistische Auswertung der Daten für das gesamte Patientenkollektiv und zum anderen erfolgte eine retrospektive Einteilung der Gesamtpopulation in zwei Untergruppen. Die Einteilung erfolgte anhand des Kriteriums, ob ein Vorhofflimmerrezidiv zum Zeitpunkt der Wiedervorstellung zwölf Monate nach RF-Katheterablation vorlag. Zunächst wurden diese beiden Gruppen einzeln betrachtet und anschließend miteinander verglichen. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte in Tabellen sowie mittels Diagrammen und Bildern. Bei parametrischer Verteilung erfolgte die Darstellung der Werte in Grafiken und Tabellen als Mittelwerte und Standardabweichung (SD) bzw. als prozentualer Anteil des Gesamtkollektivs. Zum Vergleich quantitativer Merkmale beider Gruppen verwendeten wir einen zweiseitigen T-Test. Die statistische Auswertung qualitativer Merkmale erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test bzw. *Fischer's exact Test*. Vergleiche zwischen Patienten mit und ohne Vorhofflimmerrezidiv wurden mittels einer univariaten sowie multivariaten binären logistischen Regressionsanalyse durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde für alle hier angewandten Tests auf einen P-Wert  $< 0,05$  festgelegt. Der Konfidenzintervall liegt für alle Variablen bei 95 %. Zur Überprüfung der Sensitivität sowie Spezifität unserer ermittelten Werte erstellten wir eine „*Receiver operating Characteristic*“ –Kurve (ROC). Um zu evaluieren, ob NT-pro-BNP den positiv prädiktiven Wert für MR-pro-ADM hinsichtlich eines Vorhofflimmerrezidivs nach RF-Katheterablation zusätzlich erhöht, erstellten wir zwei ROC-Kurven und verglichen die *Area under the curve* (AUC) miteinander. Wald-Konfidenzintervalle wurden sowohl für die basalen Werte von MR-pro-ADM, NT-pro-BNP als auch für eine Kombination aus beiden Werten bestimmt. Anschließend führten wir eine logistische Regressionsanalyse mit dem Vorliegen eines Vorhofflimmerrezidivs nach 12 Monaten als die abhängige Variable und MR-pro-ADM sowie NT-pro-BNP als die beiden unabhängigen Variablen durch.

---

## 3 Ergebnisse

In der vorliegenden Studie zum Verlauf der Plasmakonzentration des kardialen Biomarkers MR-pro-ADM vor sowie 12 Monate nach RF-Katheterablation von Vorhofflimmern wurden insgesamt 87 Patienten am Tag vor geplanter RF-Katheterablation eingeschlossen. Es erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung der MR-pro-ADM-Plasmakonzentration am Tag vor der Intervention sowie am dritten ambulanten Nachsorgetermin 12 Monate hiernach.

Retrospektiv erfolgte eine Einteilung der Gesamtpopulation in zwei Untergruppen. Die Einteilung erfolgte anhand des Kriteriums, ob ein Vorhofflimmerrezidiv zum Zeitpunkt der ambulanten Wiedervorstellung 12 Monate nach RF-Katheterablation vorlag.

### 3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs

Die Charakterisierung des in dieser prospektiven Beobachtungsstudie eingeschlossenen und untersuchten Patientenkollektivs erfolgte mithilfe laborchemischer sowie echokardiographischer Basisparameter, die in ihrer Gesamtheit zur besseren Übersicht in der Tabelle 3 zusammengefasst sind. Alle in der Tabelle enthaltenen Angaben sind als Mittelwert sowie Standardabweichung angegeben bzw. als absolute Zahl und prozentualer Anteil an der Gesamtpopulation.

Das mittlere Alter der Patienten betrug zum Untersuchungszeitpunkt 62 Jahre.

66 % der untersuchten Patienten waren männlich. 54 % der Patienten wiesen ein paroxysmales Vorhofflimmern auf, der restliche Teil der Patienten hatte ein persistierendes Vorhofflimmern. Die durchschnittliche systolische linksventrikuläre Ejektionsfraktion in der gesamten Studienpopulation lag bei 54 % ( $\pm 9$ ). Der prozedurale Endpunkt einer kompletten Isolation der Pulmonalvenen in der Gruppe der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern sowie eines bidirektionalen Leitungsblocks der linearen Läsionen in der Gruppe der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern wurde in allen Fällen erreicht. Die durchschnittliche Untersuchungsdauer betrug 154 Minuten ( $\pm 43$ ), die Dauer der Fluoroskopie betrug im Durchschnitt 41 Minuten ( $\pm 16$ ).

Die durchschnittliche Dauer der RF-Katheterablation betrug 30,5 Minuten ( $\pm 10,8$ ), die durchschnittliche Energieabgabe 75620 Watt ( $\pm 25338$ ). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden untersuchten Untergruppen hinsichtlich der

Dauer der Gesamtuntersuchung oder Dauer der RF-Katheterablation, der totalen Energieabgabe oder der Dauer der Fluoroskopie. Es traten in beiden Untergruppen keine schweren Komplikationen, wie Perikardperforationen oder Perikardtamponaden, auf.

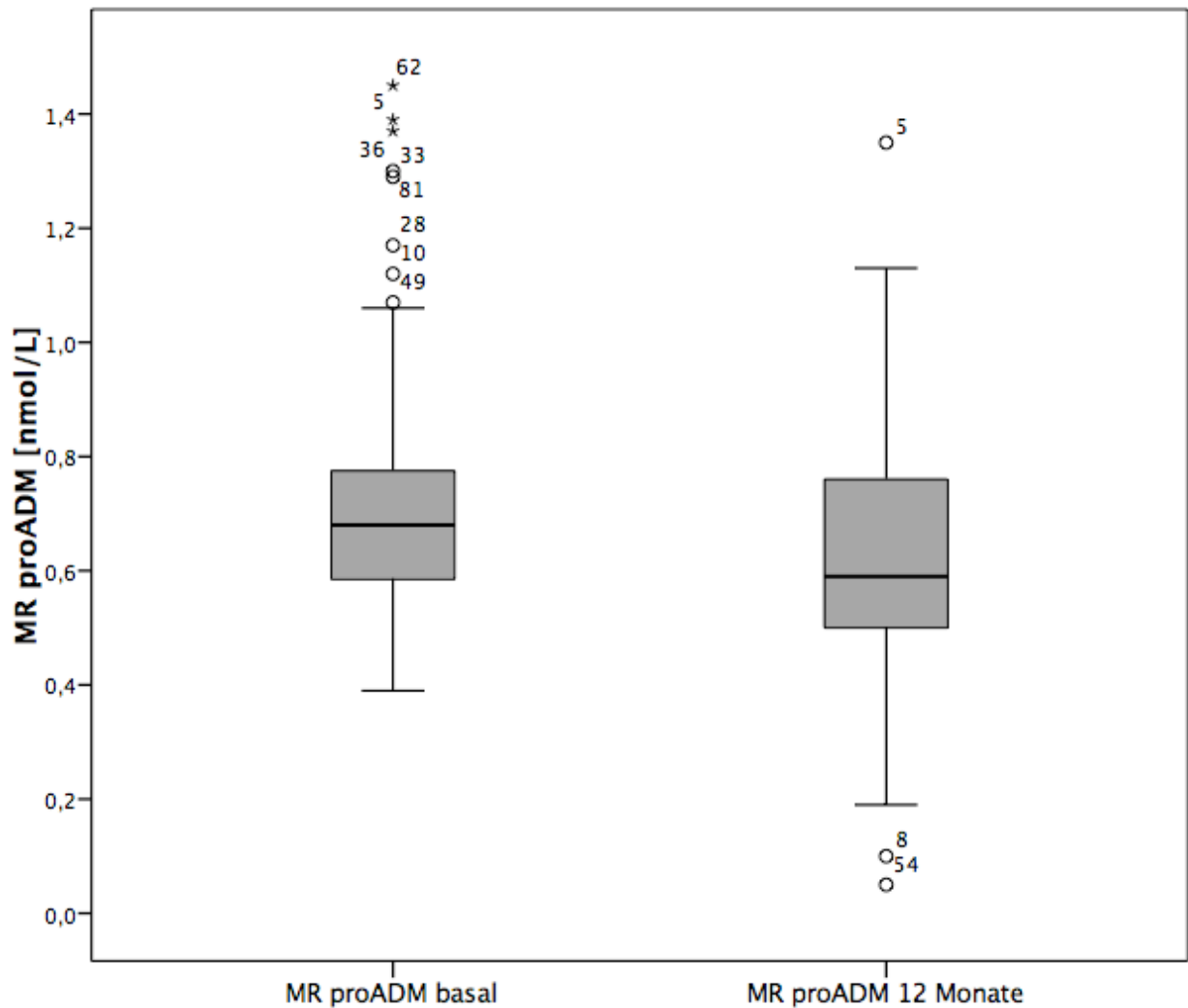
**Tabelle 3:** Basischarakteristika des Gesamtkollektivs

<b>Variable</b>	<b>Gesamtkollektiv (n = 87)</b>
Alter [Jahre]	62 (9)*
Geschlecht	
<i>Männlich [n]</i>	57 (66 %)
<i>Weiblich [n]</i>	30 (34 %)
Paroxysmales VHF [n]	47 (54 %)
Persistierendes VHF [n]	40 (46 %)
KHK [n]	28 (24 %)
Art. Hypertonie [n]	75 (86 %)
DM Typ II [n]	8 (9,2 %)
Vorherige eCV [n]	57 (65,5 %)
Echokardiografische Parameter	
<i>LV-EF [%]</i>	55 (9)*
<i>LA-Diameter [mm]</i>	44 (7)*
Medikamente	
<i>OAK [n]</i>	87 (100 %)
<i>Statine [n]</i>	33 (28,71 %)
<i>Betablocker [n]</i>	78 (67,86 %)
<i>Ca-Kanal-Blocker [n]</i>	11 (9,57 %)
<i>Antiarrhythmika [n]</i>	53 (46,11 %)
PVI [n]	87 (100 %)
Labordiagnostische Parameter	
<i>CRP [mg/dl]</i>	1,17 (1,7)*
<i>NT-pro-BNP [ng/l]</i>	891 (1561)*

Angaben in absoluten Zahlen (Prozent) bzw \*Mittelwert  $\pm$  (Standardabweichung); VHF = Vorhofflimmern; KHK = koronare Herzerkrankung; DM Typ II = Diabetes mellitus Typ II; eCV = elektrische Kardioversion; LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LA-Diameter = linksatrialer Diameter; OAK = orale Antikoagulation; Ca-Kanal-Blocker = Kalziumkanal-Blocker; PVI = Pulmonalvenen-Isolation; CRP = C-reaktives Protein; NT-pro-BNP = N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid

### 3.2 Veränderungen der MR-pro-ADM-Plasmakonzentration über den 12-Monate-Beobachtungszeitraum im Gesamtkollektiv

Die Plasma-MR-pro-ADM-Konzentration veränderte sich deutlich im zeitlichen Verlauf der Studie. Gemessen im Gesamtkollektiv am Tag vor RF-Katheterablation lag diese bei 0,72 nmol/l ( $\pm 0,22$ ). Zur besseren Veranschaulichung der gemessenen Werte sowie ihrer Veränderung im zeitlichen Verlauf der Studie dient der Boxplot in Abbildung 3.



**Abbildung 3:** Darstellung der Plasma-MR-pro-ADM-Konzentration im Gesamtkollektiv im gesamten zeitlichen Verlauf der Studie



---

Hier sieht man, dass die mittlere Plasma-MR-pro-ADM-Konzentration im Gesamtkollektiv nach erfolgter RF-Katheterablation im Vergleich zu den basalen Werten vor der Intervention deutlich abgefallen ist. 12 Monate nach der Intervention lag die mittlere MR-pro-ADM-Plasmakonzentration bei 0,63 nmol/l ( $\pm 0,24$ ). Prozentual ergibt sich ein Abfall der Plasma-MR-pro-ADM-Konzentration von 12,5 % im Gesamtkollektiv nach der RF-Katheterablation im Vergleich zu den basalen MR-pro-ADM-Ausgangswerten vor dem Eingriff.

### **3.3 Veränderungen der Plasma-MR-pro-ADM-Konzentration im zeitlichen Verlauf der Studie im Vergleich beider Untergruppen**

Die Einteilung des Gesamtkollektivs erfolgte nach dem dritten ambulanten Nachsorgetermin 12 Monate nach RF-Katheterablation in zwei Untergruppen. Für diese Unterteilung war allein das Kriterium relevant, ob ein Vorhofflimmerrezidiv innerhalb dieses Zeitraums aufgetreten war. Objektiviert wurde das Vorliegen eines Rezidivs einerseits nach der Klinik des Patienten, d.h. ob es anamnestisch erneut zu den bekannten klinischen Vorhofflimmer-Symptomen kam und zum anderen, ob erneute Vorhofflimmern-Episoden in der unmittelbar vor dem geplanten Termin durchgeführten 72-Stunden-Langzeit-EKG-Registrierung vorhanden waren. Insgesamt erfüllten 25, der zum dritten ambulanten Nachsorgetermin erschienenen Patienten die Kriterien für das Vorliegen eines Vorhofflimmerrezidivs. Die MR-pro-ADM-Plasmakonzentration gemessen im Gesamtkollektiv betrug vor Ablation 0,72 nmol/l ( $\pm 0,22$ ) sowie nach Ablauf des 12-Monate-Beobachtungszeitraums 0,63 nmol/l ( $\pm 0,24$ ). Vor RF-Katheterablation betrug die MR-Pro-ADM-Plasmakonzentration in der Untergruppe des Gesamtkollektivs mit paroxysmalem Vorhofflimmern 0,66 nmol/l ( $\pm 0,17$ ) sowie in der Untergruppe mit persistierendem Vorhofflimmern 0,78 nmol/l ( $\pm 0,25$ ). Diesbezüglich zeigte sich mit einem p-Wert = 0,16 kein statistisch signifikanter Unterschied.

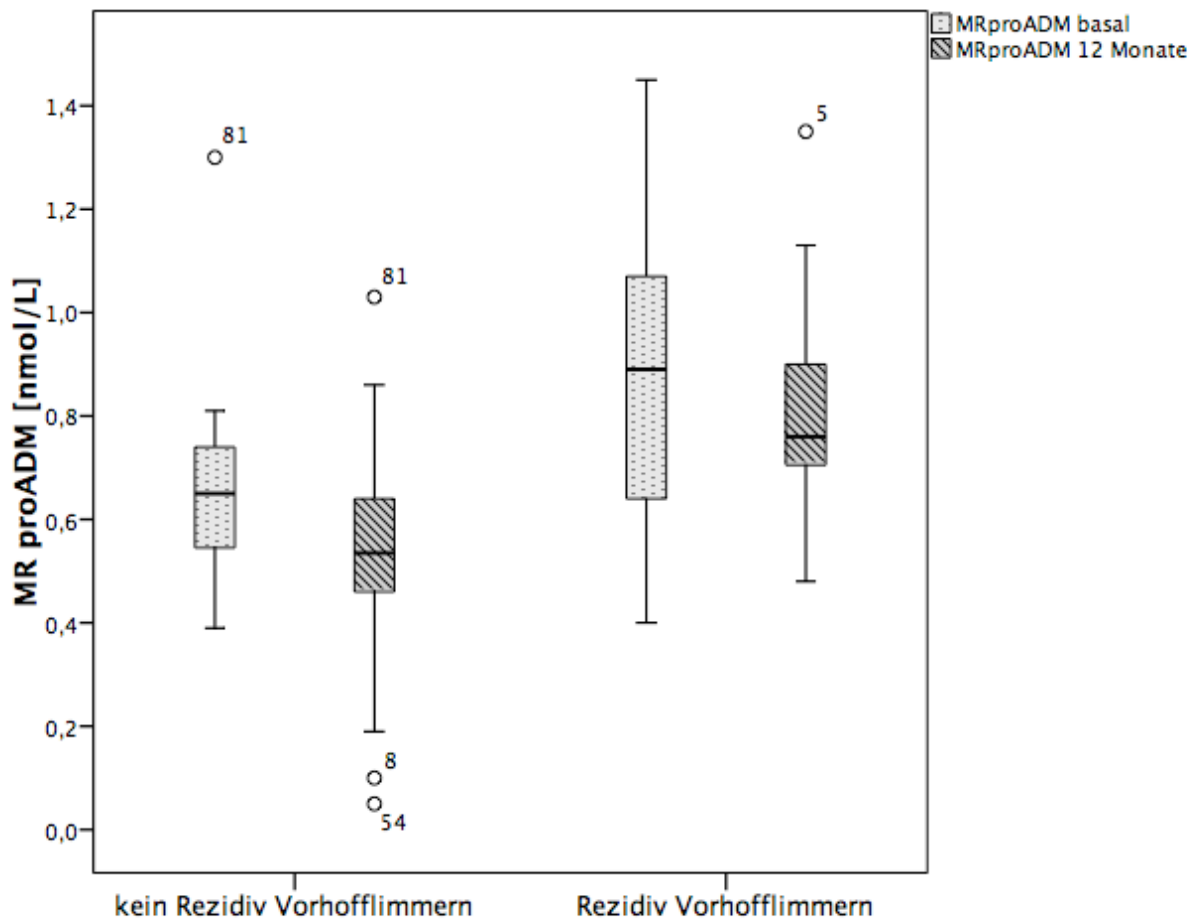
Innerhalb der Patientenuntergruppe mit einem Vorhofflimmer-Rezidiv nach 12 Monaten zeigt sich ein mittlerer basaler MR-pro-ADM-Plasmaspiegel von 0,89 nmol/l ( $\pm 0,29$ ). Im Vergleich dazu lag der mittlere basale MR-pro-ADM-Plasmaspiegel in der Untergruppe der Patienten ohne Vorhofflimmer-Rezidiv nach 12 Monaten statistisch signifikant niedriger bei 0,65 nmol/l ( $\pm 0,14$ ). Der P-Wert beträgt hier  $p \leq 0.001$ .

---

In der Untergruppe des Studienkollektivs mit Rezidiv des Vorhofflimmerns betrug der mittlere Plasma-MR-pro-AMD Spiegel nach 12 Monaten 0,81 nmol/l ( $\pm 0,22$ ). Im Gegensatz dazu zeigten sich innerhalb der Patienten ohne Vorhofflimmer-Rezidiv nach 12 Monaten eine mittlere Plasma-MR-Pro-ADM-Konzentrationen von 0,54 nmol/l ( $\pm 0,20$ ). Hieraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die MR-Pro-ADM-Plasmakonzentrationen zwischen den beiden Untergruppen hinsichtlich des Vorliegens eines Vorhofflimmer-Rezidivs nach 12 Monaten mit einem p-Wert  $\leq 0,001$ .

In Abbildung 3 sind zur besseren Veranschaulichung die MR-pro-ADM-Plasmakonzentrationen in beiden Untergruppen vergleichend vor und 12 Monate nach der RF-Katheterablation zum Zeitpunkt des dritten ambulanten Nachsorgetermins dargestellt.

In Zusammenschau der erhobenen Werte ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die Plasma-MR-pro-ADM-Konzentration nach erfolgreicher RF-Katheterablation für Patienten ohne Vorhofflimmern-Rezidiv im Vergleich zu dem Anteil des untersuchten Patientenkollektivs mit einem Rezidiv des Vorhofflimmerns. Die Patienten, die nach 12 Monaten Beobachtungszeitraum ein Rezidiv aufweisen, haben insgesamt höhere MR-pro-ADM-Plasmakonzentrationen als diejenigen, die nach 12 Monaten weiterhin beschwerde- bzw. Vorhofflimmerfrei sind. Dies gilt sowohl für die basal erhobenen Werte als auch für die MR-pro-ADM-Plasmakonzentration nach 12 Monaten Beobachtungszeitraum. Insgesamt ist jedoch in beiden Untergruppen, so wie bereits im Gesamtkollektiv beobachtet, unabhängig vom Vorliegen eines Rezidivs nach 12 Monaten, ein beide Untergruppen betreffender Abfall der gemessenen MR-pro-ADM-Werte nach 12 Monaten zu beobachten.



**Abbildung 4:** Darstellung der mittleren Plasma-MR-pro-ADM-Konzentration in beiden Untergruppen vor sowie 12 Monate nach Vorhofflimmer-Ablation

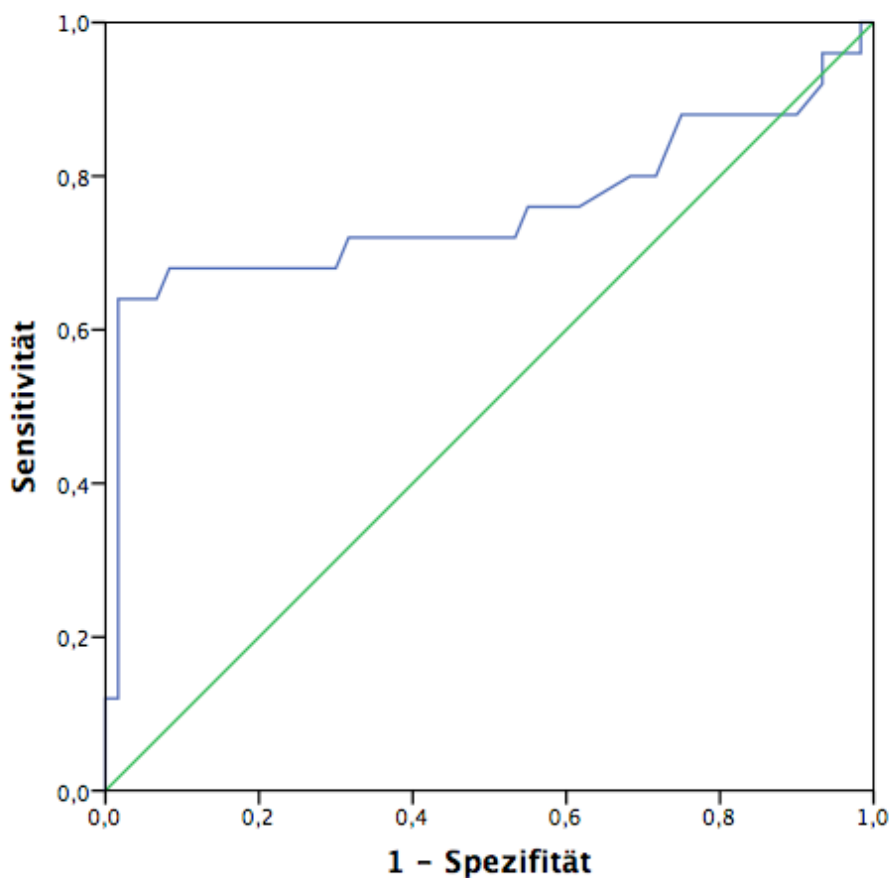
Aufgrund der zuvor beschriebenen statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen hinsichtlich des Vorliegens eines Vorhofflimmerrezidivs 12 Monate nach RF-Katheterablation sowie den gemessenen MR-pro-ADM-Plasmakonzentrationen wurde eine ROC-Kurve erstellt, um die Sensitivität und Spezifität der vorliegenden MR-pro-ADM-Werte zur Differenzierung der beiden Untergruppen bestimmen zu können.

Die errechnete ROC-Kurve ergab eine Fläche unter der Kurve (Area under the curve; AUC) von 0,695 und ein 95% Konfidenzintervall von 0,543-0,847. Der p-Wert beträgt  $p=0,01$ .

Hieraus ergab sich ein optimaler Cutoff-Wert des MR-pro-AMDs von 0.82 nmol/l, um mit einer Spezifität von 98 % sowie einer Sensitivität von 64 % ein Vorhofflimmer-Rezidiv

nach erfolgter RF-Katheterablation voraussagen zu können. Die ROC-Kurve ist unter Abbildung 4 zu finden.

17 der initial eingeschlossenen Patienten wiesen einen basalen MR-pro-ADM-Plasmaspiegel von  $\geq 0,82$  nmol/l vor der RF-Katheterablation auf. Von diesen 17 Patienten hatten insgesamt 16 (94%) ein Vorhofflimmerrezidiv in einem Zeitraum von 12 Monaten. Im Gegensatz dazu wiesen lediglich 13 % derjenigen Patienten mit einem basalen MR-pro-ADM-Plasmaspiegel  $< 0,82$  nmol/l ein Vorhofflimmerrezidiv nach 12 Monaten auf (9 von 70 Patienten).



Diagonalsegmente werden nach Bindungen erzeugt.

**Abbildung 5:** ROC-Kurve und Darstellung der MR-pro-ADM-Plasmasenkonzentration im Verlauf des 12-Monate-Untersuchungszeitraum im Vergleich beider Untergruppen

---

### 3.4 Vergleich der Plasma-MR-pro-ADM-Konzentration in den beiden Untergruppen im Verhältnis zu den Basischarakteristika

Die Untergruppe der Patienten mit einem basalen MR-pro-ADM-Plasmaspiegel  $<0,82$  mmol/l wiesen im Vergleich zur Untergruppe mit basalen MR-pro-ADM-Plasmaspiegeln  $\geq 0,82$  mmol/l statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich diverser Basischarakteristika auf.

Patienten mit einem basalen MR-pro-ADM  $\geq 0,82$  mmol/l wiesen eine mittlere systolische linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 47 % ( $\pm 6$ ) auf. Im Vergleich dazu zeigte die Untergruppe mit einem basalen MR-pro-ADM-Wert  $<0,82$  mmol/l eine mittlere systolische LV-EF von 55 % ( $\pm 6$ ). Der Unterschied in beiden Gruppen ist statistisch signifikant ( $p=0,007$ ). Der Anteil der Patienten am Gesamtkollektiv mit erhöhten basalen MR-pro-ADM-Plasmakonzentrationen hat insgesamt niedrigere systolische linksventrikuläre Funktionen als diejenigen mit einem MR-pro-ADM-Wert  $<0,82$  nmol/l. Darüber hinaus zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der linken Vorhofgröße. So wiesen diejenigen Patienten mit einem erhöhten MR-pro-ADM-Wert im Durchschnitt einen linksatrialen Durchmesser von 47 mm ( $\pm 6$ ) auf, im Gegensatz dazu zeigten diejenigen mit einem niedrigen MR-pro-ADM-Plasmaspiegel einen durchschnittlichen linksatrialen Durchmesser von 44 mm ( $\pm 5$ ). Zusätzlich zeigte sich in der Untergruppe mit erhöhten MR-pro-ADM-Plasmawerten ein überwiegender Anteil von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ( $p = 0,049$ ). Im Vergleich dazu war ein größerer Patientenanteil mit paroxysmalem Vorhofflimmern in der Untergruppe mit MR-pro-ADM-Werten  $<0,82$  nmol/l vertreten.

In der Untergruppe mit Plasma-MR-pro-ADM-Konzentrationen  $\geq 0,82$  mmol/l waren zum Zeitpunkt des Studienbeginns 56% der Patienten bereits mit einer koronaren Herzerkrankung diagnostiziert, im Gegensatz dazu waren es bei Patienten mit MR-pro-ADM-Plasmakonzentrationen  $<0,82$  nmol/l lediglich 24%. Auch in diesem Fall ergibt sich mit einem  $p = 0,08$  zwar kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Untergruppen, doch es lässt sich eine Tendenz erkennen. Der Anteil der Patienten mit basal erhöhten MR-pro-ADM-Konzentrationen war im Vergleich zu demjenigen Anteil mit normalen MR-pro-ADM-Plasmakonzentrationen weitaus häufiger an einer koronaren Herzerkrankung erkrankt bzw. zum Studienbeginn bereits diagnostiziert.

Darüber hinaus zeigte diese Untergruppe mit einem  $p \leq 0,001$  statistisch signifikant höhere basale NT-pro-BNP-Plasmakonzentrationen.

NT-pro-BNP, als in der Literatur beschriebener etablierter Herzinsuffizienzmarker, konnte jedoch in dieser Studie den diagnostischen Nutzen von MR-pro-ADM zur Vorhersage eines Vorhofflimmerrezidivs nach Ablation nicht erhöhen. Des Weiteren zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Untergruppen hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, dem Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie sowie anderen echokardiographischen und laborchemischen Parameter.

In Tabelle 5 sind die beiden Untergruppen mit den entsprechenden MR-pro-ADM-Plasmakonzentrationen hinsichtlich ihrer Basischarakteristika vergleichend dargestellt.

**Tabelle 5:** Basale Plasma-MR-pro-ADM-Konzentrationen und Patienten Charakteristika

Variable	Gesamtkollektiv (n=87)	MR-pro-ADM		p-Wert
		< 0,82 nmol/l (n=68)	≥ 0,82 nmol/l (n=19)	
Alter [Jahre]	62,0 (9)*	62,0 (9)*	66,0 (7)*	0,077
Geschlecht				
Männlich [n]	57 (65%)	45 (65%)	12 (66%)	0,66
KHK [n]	28 (24%)	18 (26%)	10 (56%)	0,08
Art. Hypertonie [n]	75 (86%)	56 (81%)	18 (100%)	0,07
Echokardiografie				
LV-EF [%]	54,0 (9)*	55,0 (6)*	47,0 (6)*	<b>0,007</b>
LA-Diameter [mm]	44,0 (7)*	44,0 (5)*	47,0 (6)*	<b>0,017</b>
Labordiagnostik				
NT-pro-BNP	890,0 (1561)*	499 (442)*	2085 (2772)*	<b>&lt;0,001</b>
Vorhofflimmer-Art				
Paroxymal [n]	47 (54%)	39 (57%)	8 (44%)	0,23
Persistierend [n]	40 (46%)	29 (42 %)	10 (56%)	<b>0,049</b>
VHF-Rezidiv [n]	25 (29%)	9 (13 %)	16 (94%)	<b>&lt;0,001</b>

Angaben in absoluten Zahlen (Prozent) bzw. \*Mittelwert ± (Standardabweichung); KHK = koronare Herzkrankheit; LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LA Diameter = linksatrialer Diameter; VHF = Vorhofflimmern

---

Zusammenfassend zeigte sich, dass Patienten mit basalen MR-pro-ADM Plasmawerten  $\geq 0,82$  nmol/l im Vergleich zur Untergruppe mit Werten  $< 0,82$  nmol/l statistisch signifikant niedrigere linksventrikuläre systolische LV-Funktionen und signifikant größere linksatriale Durchmesser aufwiesen sowie höhere NT-pro-BNP-Plasmawerte hatten. Zusätzlich zeigte sich innerhalb dieser Gruppe eine Tendenz zum persistierendem Vorhofflimmern sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit an einer koronaren Herzerkrankung erkrankt zu sein.

### **3.5 Vergleich der Basischarakteristika beider Untergruppen hinsichtlich des Vorliegens eines Vorhofflimmerrezidivs zum Zeitpunkt des dritten ambulanten Nachsorgetermins 12 Monate nach RF-Katheterablation**

Insgesamt wiesen zum Zeitpunkt des dritten ambulanten Nachsorgetermins 12 Monaten nach erfolgter RF-Katheterablation von Vorhofflimmern 29% (25/87) der Patienten ein Rezidiv des Vorhofflimmerns auf. 21% (10/47) der Patienten mit paroxysmalem und 38% (15/40) derjenigen mit persistierendem Vorhofflimmern wiesen ein Vorhofflimmerrezidiv auf. Insgesamt bestand jedoch zwischen der Gruppe mit paroxysmalem Vorhofflimmern im Vergleich zur Gruppe mit persistierendem Vorhofflimmern kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Vorliegens eines Vorhofflimmerrezidivs nach 12 Monaten ( $p = 0,16$ ). Die Basischarakteristika beider Untergruppen, d.h. einerseits derjenigen mit und andererseits ohne Nachweis eines Rezidivs nach 12 Monaten Beobachtungszeitraum, sind vergleichend in der Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 6:** Basischarakteristika des Patientenkollektivs

<b>Variable</b>	<b>Rezidiv (n=26)</b>	<b>Kein Rezidiv (n= 34)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter [ <i>Jahre</i> ]	64,0 (8)*	62,0 (9)*	0,48
Geschlecht			
<i>Männlich [n]</i>	17 (68 %)	40 (65 %)	0,19
Vorhofflimmer-Art			
<i>Paroxysmal [n]</i>	10 (40%)	37 (60%)	0,15
<i>Persistierend [n]</i>	15 (60%)	25 (40%)	0,67
KHK [ <i>n</i> ]	10 (40 %)	18 (29 %)	0,30
Art. Hypertonie [ <i>n</i> ]	23 (92 %)	52 (84 %)	0,52
BMI	29 (5)*	28 (4)*	0,24
DM Typ II [ <i>n</i> ]	2,0 (8 %)	4,0 (12%)	0,65
Vorherige eCV [ <i>n</i> ]	17 (65 %)	20 (59%)	0,94
Echokardiografie			
<i>LV-EF [%]</i>	50 (10)*	55 (7)*	<b>0,02</b>
<i>LA-Diameter [mm]</i>	47 (7)*	44 (5)*	<b>0,03</b>
Medikamente			
<i>OAK [n]</i>	26 (100%)	34 (100%)	1,00
<i>Statine [n]</i>	9 (35 %)	10 (29 %)	0,670
<i>Betablocker [n]</i>	24 (92 %)	33 (97 %)	0,439
<i>Ca-Kanal-Blocker [n]</i>	5 (19 %)	2 (5,9 %)	0,131
<i>Antiarrythmika [n]</i>	16 (62%)	20 (58,8%)	0,988
PVI [ <i>n</i> ]	26 (100%)	34 (100%)	1,00

Angaben in absoluten Zahlen (Prozent) bzw. \*Mittelwert ± (Standardabweichung); KHK = koronare Herzkrankheit; BMI= body mass index; DM Typ II = Diabetes mellitus Typ II; eCV = elektrische Kardioversion; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LA-Diameter = linksatrialer Diameter; OAK = orale Antikoagulation; Ca-Kanal-Blocker = Kalziumkanal-Blocker; PVI = Pulmonalvenen-Isolation

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Untergruppen zeigten sich hinsichtlich folgender echokardiographischer und laborchemischer Basisparameter in der univariaten Analyse:



Tabelle 7: Univariate Regressionsanalyse

Variable	Gesamtkollektiv (n=87)	Rezidiv (n=25)	Kein Rezidiv (n=62)	p-Wert
HF [1/min]	79 (23)*	83 (25)*	78 (23)*	0,26
RR systolisch [mmHg]	122 (16)*	120 (12)*	121 (17)*	0,67
RR diastolisch [mmHg]	75 (9)*	73 (8)*	76 (9)*	0,14
MR-pro-ADM [nmol/l]	0,72 (0,22)*	0,89 (0,29)*	0,65 (0,14)*	<b>&lt;0,001</b>
MR-pro-ADM FU [nmol/l]	0,63 (0,24)	0,81 (0,22)	0,54 (0,20)*	<b>0,001</b>
NT-pro-BNP [ng/l]	891 (1561)*	1649 (2561)*	553 (505)*	<b>0,001</b>
Na [mmol/l]	140 (2,5)*	140 (2,4)*	141,0 (2,5)*	0,16
K [mmol/l]	4,2 (0,4)*	4,35(0,4)*	4,2 (0,19)*	0,19
Kreatinin [mg/dl]	0,99 (0,21)*	1,06 (0,26)*	0,96 (0,19)*	0,06
CRP [mg/dl]	1,17 (1,7)*	1,4 (1,9)*	1,0(1,65)*	0,34
Hb [mg/dl]	14,1 (1,3)*	13,7 (1,2)*	14,3 (1,2)*	0,52

Angaben in absoluten Zahlen (Prozent) bzw. \*Mittelwert  $\pm$  (Standardabweichung); HF = Herzfrequenz; RR = Blutdruck; MR-pro-ADM = midregionales pro-Adrenomedullin; NT-pro-BNP = N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid; Na = Natrium; K = Kalium; CRP = C-reaktives Protein; Hb = Hämoglobin

Unabhängig von der Art des Vorhofflimmerns stellten sich 29 % des Gesamtkollektivs nach 12 Monaten mit einem Rezidiv des Vorhofflimmerns vor. Im Vergleich zur Gruppe des erfolgreich abladierten Studienkollektivs, d.h. derjenigen die auch nach 12 Monaten Beobachtungszeitraum noch frei von Vorhofflimmern waren, wiesen die 29% mit Vorhofflimmerrezidiv statistisch signifikant höhere MR-pro-ADM-Plasmaspiegel auf. In dieser Gruppen waren sowohl die basalen Plasma-MR-pro-ADM-Konzentrationen ( $p < 0,001$ ) als auch die nach 12 Monaten bestimmten Plasma-MR-pro-ADM-Konzentrationen ( $p < 0,001$ ) höher als in der Gruppe ohne Nachweis eines Vorhofflimmerrezidivs. Patienten ohne Vorhofflimmerrezidiv nach 12 Monaten wiesen zudem statistisch signifikant niedrigere NT-pro-BNP-Plasmakonzentrationen ( $p=0,001$ ) auf.

In Bezug auf die Wahrscheinlichkeit eines Vorhofflimmerrezidivs 12 Monate nach RF-Katheterablation ergab sich bezogen auf weitere klinische und laborchemische Basisparameter kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untergruppen ( $p= 0,15$ ).

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass MR-pro-ADM der einzige unabhängige Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit eines Vorhofflimmerrezidivs nach RF-Katheterablation ist (siehe hierzu Tabelle 8).

<b>Unabhängige Prädiktoren Vorhofflimmer-Rezidiv</b>	<b>Multivariate Analyse * OR (95% KI)</b>	<b>P-Wert</b>
Systolische LV-Funktion (je 1%)	1,08 (0,97-1,20)	0,18
Linksatrialer Durchmesser (je 1mm)	1,04 (0,92-1,17)	0,57
NT-pro-BNP (je 1 ng/l)	1,00 (0,99-1,001)	0,83
MR-pro-ADM (<0,82 nmol/l)	0,25 (0,01-0,35)	0,0009
* Die multivariate Analyse enthält alle Parameter, die in der univariaten Analyse statistisch signifikant waren LV = linksventrikulär; OR= Odds Ratio; KI = Konfidenz Intervall		

**Tabelle 8** : Multivariate Regressionsanalyse unabhängiger Prädiktoren eines Vorhofflimmerrezidivs nach HF-Ablation

---

## 4 Diskussion

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung des Menschen.

Aufgrund der zunehmenden Inzidenz im steigenden Alter wird Vorhofflimmern in unserer alternden Gesellschaft durch die wachsende Prävalenz zunehmend an Bedeutung gewinnen [107].

Vorhofflimmern ist, insbesondere aufgrund des erhöhten thrombo-embolischen Risikos, mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Vor dem Hintergrund der wachsenden Prävalenz und der hohen Morbidität und Mortalität werden auch die Kosten, die auf das Gesundheitssystem bzw. auf unsere Gesellschaft zukommen, zunehmen. Folglich sind sowohl das Verständnis über die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns als auch die Perspektive einer kurativen Therapie dieser Herzrhythmusstörung von immenser medizinischer und sozioökonomischer Bedeutung. In diesem Zusammenhang kommt der Behandlung bzw. der Prävention der Faktoren, die die Entstehung sowie das Fortbestehen des Vorhofflimmerns begünstigen, eine große Rolle zu. Zu diesen das Vorhofflimmern begünstigenden Faktoren zählen kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie z.B. die arterielle Hypertonie oder die koronare Herzerkrankung [8, 18].

Andererseits ist es aber natürlich auch wichtig, das bereits bestehende Vorhofflimmern zu behandeln: entweder symptomatisch oder aber, falls dies möglich sein sollte, kurativ. Eine Therapie mit kurativem Ansatz stellt die Katheterablation des Vorhofflimmerns dar [36]. Hierbei handelt es sich aber um ein relativ neues sowie invasives Therapieverfahren, welches mit einer Reihe von zum Teil schwerwiegenden Komplikationen vergesellschaftet ist. Darüber hinaus besteht eine je nach zugrunde liegender Vorhofflimmerart nicht unbeträchtliche Rezidivquote nach erfolgter Ablation, so dass oft eine Re-Ablation notwendig wird [74, 76, 108].

Vor diesem Hintergrund besteht oft eine gewisse Skepsis bzw. Vorsicht seitens vieler behandelnder Kollegen bei der Indikationsstellung zur Katheterablation des Vorhofflimmerns. Aus dieser Problematik leitet sich die Frage ab, ob es einen klinischen oder laborchemischen Marker gibt, der den Erfolg und das Risiko der Prozedur abbilden kann und damit idealerweise ein Patientenkollektiv identifizieren kann, welches am Stärksten von der Katheterablation profitieren würde.

---

Es sind bereits eine Reihe kardialen Biomarkern im klinischen Alltag etabliert, wie zum Beispiel das Troponin T/I und MR-pro-ADM, die zur Risikostratifizierung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität herangezogen werden.

Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen erfolgte im Rahmen der vorliegenden klinischen Studie die Untersuchung einer Assoziation zwischen der Höhe des gemessenen MR-pro-ADM-Plasmaspiegels vor geplanter RF-Katheterablation von Vorhofflimmern bzw. der Kinetik des MR-pro-ADMs in einer weiteren Blutentnahmen 12 Monate hiernach sowie dem Erfolg der Ablation. Dieser wurde definiert als Vorhofflimmerrezidivfreiheit in einem Zeitraum von 12 Monaten nach RF-Katheterablation.

#### 4.1 Diskussion der Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurden von Oktober 2010 bis Juni 2012 insgesamt 87 Patienten mit Vorhofflimmern am Tag vor geplanter RF-Katheterablation in die prospektive Beobachtungsstudie *„Prognostischer Nutzen des kardialen Biomarkers MR-pro-ADM zur Abschätzung der Rezidivwahrscheinlichkeit nach RF-Katheterablation bei Vorhofflimmern“* eingeschlossen. Die Einschlusskriterien für diese Beobachtungsstudie wurden in Kapitel 2.2 definiert. Die Diskussion der Ergebnisse für die vorliegende Dissertation erfolgte auf Grundlage der generierten Daten dieser 87 initial eingeschlossenen Patienten.

Eine Bestimmung des kardialen Biomarkers MR-pro-ADM bei Patienten vor Katheterablation von Vorhofflimmern ist in der aktuellen Literatur bisher nicht beschrieben. Das Ziel der vorliegenden Beobachtungsstudie war es eine Korrelation zwischen der Höhe des gemessenen Plasma-MR-pro-ADM-Spiegels und dem Erfolg der bevorstehenden RF-Katheterablation von Vorhofflimmern aufzudecken.

In unserer Studie lag, betrachtet im untersuchten Gesamtkollektiv, der Anteil der Männer bei 65 % und der Anteil der Frauen bei 35 %, so dass hier ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechts zu verzeichnen ist. Dies steht im Einklang mit den bereits beschriebenen epidemiologischen Daten zu Vorhofflimmern sowie zur Häufigkeit und Vorkommen von Vorhofflimmern.

---

Benjamin et al zeigten, dass Vorhofflimmern in jeder Dekade häufiger bei Männern auftritt als bei Frauen [8]. Dies sei vermutlich darauf zurückzuführen, dass Männer im Allgemeinen ein höheres Risiko für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen haben. Zu diesen kardiovaskulären Erkrankungen gehören z.B. die arterielle Hypertonie oder die koronare Herzerkrankung. Faktoren, die ihrerseits bewiesenermaßen Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern darstellen.

Ein alternativer Erklärungsansatz für die ungleiche Verteilung der Geschlechter in unserer Studie könnte jedoch auch die vergleichsweise kleine Patientenfallzahl sein.

Das durchschnittliche Alter im Gesamtkollektiv betrug 62 Jahre. Vergleicht man diesen Wert mit dem Durchschnittsalter in anderen Studien, die sich mit der Thematik Vorhofflimmern beschäftigten, so sieht man, dass sich die Altersverteilung dieser Studien mit unseren Daten zum Großteil deckt [36, 75, 79, 80, 109, 110].

Das durchschnittliche Alter, der hier eingeschlossenen Patienten ist jedoch insgesamt etwas höher. Dies ist vermutlich erneut auf die kleine Patientenfallzahl zurückzuführen. Zum anderen ist an dieser Stelle nochmals zu erwähnen, dass das Alter einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von Vorhofflimmern darstellt, so dass auch die Prävalenz von Vorhofflimmern mit steigendem Alter zunimmt [6].

Der am häufigsten vertretende kardiovaskuläre Risikofaktor, im hier untersuchten Gesamtkollektiv, ist die arterielle Hypertonie, die zu 86 % vertreten war. Dies ist übereinstimmend mit den bekannten epidemiologischen Daten hinsichtlich der Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern einerseits und andererseits vergleichbar mit den Daten anderer Studien [8]. Es zeigte sich ein gradueller Unterschied hinsichtlich der Prävalenz der arteriellen Hypertonie in den beiden untersuchten Untergruppen. In der Untergruppe ohne Vorhofflimmerrezidiv nach 12 Monaten zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter geringerer Anteil von Patienten mit einer arteriellen Hypertonie (84 %) im Vergleich zu denjenigen (92 %) mit Vorhofflimmerrezidiv nach 12 Monaten. Man sah darüber hinaus auch keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Prävalenz einer arteriellen Hypertonie in den beiden Untergruppen mit jeweils erhöhten und normwertigen MR-pro-ADM-Plasmakonzentrationen.

Die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung lag bei 24 % im untersuchten Gesamtkollektiv und stellt somit nach der arteriellen Hypertonie den am häufigsten

---

vorkommenden kardiovaskulären Risikofaktor dar. Diese Beobachtung ist in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten, die insbesondere für die männliche Population, die koronare Herzerkrankung als einen der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern ansehen [7].

In der Untergruppe der Patienten ohne Vorhofflimmerrezidiv nach 12 Monaten lag die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung bei 29 % und bei denjenigen mit Vorhofflimmerrezidiv nach 12 Monaten bei 40 %. Ein Unterschied zwischen beiden Untergruppen, der sich als statistisch nicht signifikant erwies ( $p=0,30$ ). Betrachtet man das Gesamtkollektiv hinsichtlich der Höhe des MR-Pro-ADM-Plasmaspiegels, so sieht man, dass Patienten mit einem MR-pro-ADM-Wert  $< 0,82$  nmol/l tendenziell seltener an einer koronaren Herzerkrankung erkrankt waren. In dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv waren 26 % der Patienten mit einem basalen MR-pro-ADM  $< 0,82$  nmol/l an einer koronaren Herzerkrankung erkrankt. Im Gegensatz dazu waren es 56 % derjenigen Patienten, bei denen ein erhöhtes basales MR-pro-ADM ( $\geq 0,82$  nmol/l) vorlag.

Eine Erklärung dafür, dass trotz der sich hier abzeichnenden Tendenz, keine statistische Signifikanz für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung sowie dem gleichzeitigen Vorliegen eines Vorhofflimmerrezidivs nach RF-Katheterablation gezeigt werden konnte, liegt vermutlich in der kleinen Patientenfallzahl dieser Studie. Es ist durchaus denkbar, dass bei einer größeren Patientenfallzahl eine statistische Signifikanz gezeigt werden könnte.

Im dem hier untersuchten Patientenkollektiv ergab sich ein durchschnittlicher linksatrialer Durchmesser von 44 mm (7) sowie eine durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 54 % (9). Diese echokardiographischen Parameter sind vergleichbar mit denen anderer Studien dieser Art [109].

In einigen Studien, in denen ein besonderes Augenmerk auf ein Patientenkollektiv mit paroxysmalem Vorhofflimmern gelegt wurde, wurden Patienten mit einer linksatrialen Vorhofgröße  $> 40$  mm ausgeschlossen [36]. Dies wurde mit der Annahme begründet, dass ein vergrößerter und damit einhergehend stärker fibrosierter linker Vorhof seinerseits Substrat für die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns bietet. Da es aber in der vorliegenden Arbeit nicht explizit um paroxysmales Vorhofflimmern ging, wurden auch keine Grenzwerte für die Größe des linken Vorhofs festgelegt. Insgesamt befinden

---

sich die diskutierten Charakteristika des hier untersuchten Gesamtkollektivs in einem vergleichbaren Bereich zu den Werten aus der bisher publizierten Literatur, was eine Einordnung unserer Daten in diese erlaubt.

Der Abnahmezeitpunkt für die basale MR-pro-ADM-Plasmakonzentrationsanalyse erfolgte für alle eingeschlossenen Patienten zu Beginn des stationären Aufenthaltes, d.h. zwischen 20 und 28 Stunden vor geplanter RF-Katheterablation des Vorhofflimmerns. In der Literatur ist beschrieben, dass eine valide Messung von MR-pro-ADM aus EDTA-, Heparin- und Zitratplasma erfolgen kann. Für unsere Messungen wurden ausschließlich EDTA-Röhrchen verwendet. Des Weiteren ist beschrieben, dass die abgenommenen Blutproben für maximal drei Tage bei Zimmertemperatur bzw. 14 Tage bei +4°C oder ein Jahr bei -20°C gelagert werden können. Die für die vorliegende Studie verwendeten Blutproben wurden sofort nach Blutentnahme ohne Zwischenlagerung im Labor der Arbeitsgruppe „Kachexie-Forschung“ des Campus Charité Virchow-Klinikum verarbeitet. Hier erfolgte die Lagerung der Proben in Kühlschränken bei - 80 °C. Aufgrund der raschen Verarbeitungszeit der Proben ist daher nicht von einer Verfälschung der MR-pro-ADM-Konzentrationen in den abgenommenen Blutproben auszugehen.

Die Plasmaproben wurden dann nach Abschluss der Studie zur Messung der MR-pro-ADM-Konzentrationen per Kurier in das hierfür spezialisierte Labor der Universität Graz verschickt. Der Transport der Proben erfolgte auf Trockeneis, so dass hier nicht von Temperaturunregelmäßigkeiten, die zur Verfälschung der Höhe der gemessenen MR-pro-ADM-Plasmaspiegel führen könnten, auszugehen ist.

Die Messung der MR-pro-ADM-Plasmakonzentrationen in den versandten Proben erfolgte mittels eines immunoluminometrischen Sandwichassays, der ein analytisches Detektionslimit von 0,08 nmol/l und einen Intraassay-Variationskoeffizienten < 20% bei Proben hat, die mehr als 0,12 nmol/l des Analyten haben. Dies ist das Standardverfahren zur Messung von MR-pro-ADM, welches seit 2008 kommerziell erhältlich ist [105].

Die Verarbeitung der Proben sowie die Messung mittels des immunoluminometrischen Sandwichassays erfolgte analog laborinterner Standardprotokolle. Probleme mit der

---

Verarbeitung der Proben bzw. Messung wurden seitens des beauftragten Labors nicht gemeldet, so dass auch hier nicht von einer Fehlerquelle auszugehen ist.

#### 4.2 Diskussion der Ergebnisse

In der Literatur ist der Biomarker MR-pro-ADM, um den es auch in der vorliegenden Arbeit geht, ein zwar relativ neuer jedoch bereits recht gut untersuchter und beschriebener Biomarker, der eine wichtige Rolle z.B. bei der Risikostratifizierung von Patienten mit akuter und chronischer Herzinsuffizienz hat.

Diese Arbeit ist die Erste, die die Kinetik von MR-pro-ADM bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht, die einer RF-Katheterablation von Vorhofflimmern unterzogen werden.

In unserer klinischen Beobachtungsstudie zeigte sich, dass die Höhe des MR-pro-ADM-Plasmaspiegels vor geplanter RF-Katheterablation ein unabhängiger Prädiktor für die Rezidivwahrscheinlichkeit des Vorhofflimmerns in einem Zeitraum von 12 Monaten hiernach ist. Zur Abgrenzung derjenigen Patienten mit einem hohen Risiko für ein Vorhofflimmerrezidiv von denjenigen mit keinem bzw. einem niedrigeren Risiko für ein Rezidiv nach RF-Katheterablation bedarf es eines Cutoff-Wertes für den hier untersuchten kardialen Biomarker. Zu diesem Zweck erfolgte die Bearbeitung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten bzw. die Berechnung des optimalen Cutoff-Wertes mittels einer ROC- Kurve .

Die „*Receiver Operating Characteristic*“- Kurve ist eine statistische Methode, die ein fundamentales Werkzeug darstellt, um die Wertigkeit diagnostischer Messverfahren zu evaluieren. Mit ihrer Hilfe lässt sich der optimale Cut-off-Wert für ein diagnostisches Messverfahren berechnen, um „krank“ von „gesund“ abzugrenzen. In diesem Zusammenhang nehmen die statistischen Größen Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests eine große Rolle ein [90].

Die „*Area under the Curve*“ (AUC) ist ein Maß dafür, wie gut das diagnostische Verfahren in der Lage ist zwischen den beiden Gruppen, krank und gesund, zu unterscheiden. Je größer die „*Area under the curve*“ desto höher die Sensitivität und Spezifität des diagnostischen Testverfahrens [90].

Ein diagnostischer Test, der in der Lage ist, perfekt zwischen krank und gesund zu differenzieren, d.h. ein Test mit 100 % Sensitivität sowie 100 % Spezifität, erreicht die



---

linke obere Ecke des Diagramms. Je näher die errechnete Kurve an der linken Ecke, desto höher ist die Akkuratheit des untersuchten Testverfahrens [90, 111-113].

Mit Hilfe der ROC- Kurve errechneten wir aus jeweils dem höchsten Wert für die Sensitivität und Spezifität einen optimalen Cut-off-Wert für MR-pro-ADM von  $\geq 0.82$  nmol/l mit einer "Area under the Curve" von 0,695, um ein Rezidiv des Vorhofflimmerns nach erfolgter RF-Katheterablation von Vorhofflimmern in einem Zeitraum von 12 Monaten nach Ablation vorherzusagen.

In der aktuellen Literatur ist MR-pro-ADM als ein etablierter Biomarker zur Risikostratifizierung von diversen Erkrankungen beschrieben. Die meisten Daten liegen jedoch aktuell zur Risikostratifizierung von Patienten mit akuter und chronischer Herzinsuffizienz vor. Der Arbeitsgruppe um Heahling et al. ist es 2010 gelungen zu zeigen, dass MR-pro-ADM ein unabhängiger Faktor ist, um bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz die Mortalität für einen Zeitraum von 12 Monaten vorherzusagen [114]. Es konnte im untersuchten Patientenkollektiv gezeigt werden, dass mit steigender NYHA-Klasse der Patienten auch die Plasma-MR-pro-ADM-Spiegel proportional steigend waren. Patienten, die während des Beobachtungszeitraums verstarben, wiesen mediane MR-pro-ADM-Plasmawerte von 0,94 nmol/l (0,62 – 1,35 nmol/l) auf. Im Vergleich dazu lagen die medianen MR-pro-ADM-Plasmawerte von Patienten, die den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten überlebten, bei 0,60 nmol/l (0,48 – 0,82 nmol/l) [114].

In der *Biomarkers in Acute Heart Failure* (BACH) Studie, die MR-pro-ADM bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz untersuchte, zeigte sich der mediane Plasma-MR-pro-ADM-Spiegel abermals deutlich höher als bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz. Darüber hinaus war MR-pro-ADM der einzige, von in dieser Studie untersuchten kardialen Biomarkern, der in der Lage war die Mortalität widerzuspiegeln [87].

Die sich in unserer Studie abzeichnende Tendenz für höhere MR-pro-ADM-Werte bei Patienten bei denen gleichzeitig eine koronare Herzerkrankung vorlag, ist im Rahmen der bisher in anderen Arbeiten gezeigten hohen Aussagekraft des kardialen Biomarkers MR-pro-ADM in der Risikostratifizierung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen zu sehen [115]. Liegen bei einem Patienten mehrere kardiovaskuläre Erkrankungen gleichzeitig vor, beeinflussen sich diese gegenseitig negativ hinsichtlich der Gesamtmorbidität und -mortalität. So haben beispielsweise Patienten mit einer

---

koronaren Herzerkrankung bzw. nach akutem Myokardinfarkt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronisch-ischämischen Herzinsuffizienz [116].

Die Arbeitsgruppe um Potocki et al. zeigte 2012 an einer Studie mit insgesamt 287 Patienten, die sich mit akuter Luftnot in der Rettungsstelle vorstellten, dass bei den Patienten mit erhöhten MR-pro-ADM-Plasmawerten ein erhöhtes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko vorlag, unabhängig von den zeitgleich untersuchten natriuretischen Peptiden. Dem zufolge sei MR-pro-ADM allen anderen etablierten kardialen Biomarkern hinsichtlich der Identifizierung derjenigen Patienten mit der höchsten Mortalität insbesondere in den ersten 30 Tagen nach Hospitalisation überlegen [115].

Darüber hinaus wurde die Wertigkeit von MR-pro-ADM in Hinblick auf andere Krankheitsentitäten belegt. Auch bei Patienten mit Pneumonie, COPD oder Sepsis hat man MR-pro-ADM bereits untersucht.

Bello et al. haben 2012 bei 228 immunkompetenten Patienten mit „*Community-acquired Pneumonia*“ (CAP) basale MR-pro-ADM-Plasmawerte zum Zeitpunkt der initialen Vorstellung bestimmt und die Patienten bis zu 180 Tage nach Infektion nachverfolgt. Es zeigte sich hier bei einem Cutoff-Wert des gemessenen MR-pro-ADMs von 0,646 nmol/l ein hoher positiv prädiktiver Wert für kurz- und langfristige Komplikationen, die in Zusammenhang mit der stattgehabten Pneumonie standen (in einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten nach Infektion). Der prognostische Wert von MR-pro-ADM würde nicht beeinflusst werden durch die Ätiologie der CAP [117].

Palladini et al. zeigten 2011, dass MR-pro-ADM einen hohen prognostischen Nutzen im Rahmen der AL Amyloidose hat. Interessanterweise bezogen sich die Ergebnisse nicht allein auf die kardiale Prognose im Rahmen der Erkrankung, sondern auch auf die gesamte systemische Erkrankung. Zusätzlich sei es möglich mit Hilfe des MR-pro-ADMs, Patienten mit erhöhtem Risiko für einen frühen Tod zu detektieren [118].

Zusammenfassend ergibt sich, dass die prognostische Wertigkeit von MR-pro-ADM insbesondere im Hinblick auf die Mortalität und Morbidität für zahlreiche Erkrankungen hinreichend belegt werden konnte. Bezüglich der stabilen chronischen Herzinsuffizienz konnten erhöhte Werte gezeigt werden, die bei akuter Exazerbation abermals ansteigen [87, 114, 115, 118].

---

In der Literatur finden sich verschiedene Variablen, die mit Vorhofflimmerrezidiven nach Katheterablation assoziiert sind. Hierzu zählen: Vorhofflimmerart, Alter des Patienten, Schlafapnoe-Syndrom, arterielle Hypertonie, linke Vorhofgröße sowie dessen Funktion, Dauer des Vorhofflimmerns, etc. [119-124].

In unserer klinischen Beobachtungsstudie konnte keine Assoziation zwischen der Art des Vorhofflimmerns (paroxysmal und persistierend) und dem Auftreten eines Rezidivs 12 Monate nach erfolgter RF-Katheterablation gezeigt werden. Es konnte jedoch in unserem Patientenkollektiv ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der systolischen linksventrikulären Ejektionsfraktion in den beiden Untergruppen gezeigt werden. Patienten mit einem Rezidiv wiesen statistisch signifikant niedrigere systolische LV-Funktionen auf. Dieser statistisch signifikante Unterschied konnte auch in den beiden Untergruppen unterteilt nach der Höhe des basalen MR-pro-ADM-Plasmaspiegels demonstriert werden. Hier zeigte sich, dass Patienten mit einem erhöhten MR-pro-ADM-Plasmaspiegel im Vergleich zu den Patienten mit normalem MR-pro-ADM-Plasmaspiegeln eine statistisch signifikant niedrigere linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion hatten. Diese Beobachtung ist in Anlehnung an die bereits diskutierten pathophysiologischen Mechanismen zu sehen, wonach MR-pro-ADM proportional zur Schwere der zugrunde liegenden kardiovaskulären Erkrankungen steigt [87].

Darüber hinaus konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untergruppen in der univariaten Regressionsanalyse lediglich für den linksatrialen Durchmesser sowie hinsichtlich der Höhe der Plasma-NT-pro-BNP-Konzentration gezeigt werden. Hinsichtlich des Alters, Geschlechts sowie anderer echokardiographischer und laborchemischer Parameter ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Untergruppen nachweisen.

Bereits 2012 ist es Solheim et al. gelungen zu zeigen, dass NT-pro-BNP bei Patienten mit Vorhofflimmern einerseits mit dem linksatrialen Volumen und andererseits mit der Dauer und Häufigkeit der Vorhofflimmerphasen korreliert. Zudem zeigte die Arbeitsgruppe, dass sowohl die Höhe des basal bestimmten NT-pro-BNPs sowie das linkstariale Volumen nach erfolgreicher Katheterablation von Vorhofflimmern sinken und

---

postulierten, dass ein Abfall von 25 % des initial gemessenen NT-pro-BNP-Plasmaspiegels ein Marker für den Erfolg der Katheterablation sein könnte [125].

In unserer Arbeit zeigten Patienten, die 12 Monate nach RF-Katheterablation weiterhin im Sinusrhythmus waren, statistisch signifikant niedrigere NT-pro-BNP-Werte im Vergleich zu denen, die ein Vorhofflimmerrezidiv aufwiesen.

Dieser statistisch signifikante Unterschied ließ sich jedoch lediglich in der univariaten Regressionsanalyse nachweisen. In der multivariaten binären Regressionsanalyse für NT-pro-BNP, MR-pro-ADM, LV-EF und des linksatrialen Durchmessers zeigte sich zwischen den beiden Untergruppen lediglich ein unabhängiger, prädiktiver Nutzen bezüglich der Höhe der basal gemessenen MR-pro-ADM-Werte. Nur dessen Höhe konnte in unserer klinischen Studie unabhängiger Prädiktor für den Erfolg der Vorhofflimmer-Ablation identifiziert werden.

Die Ursache bzw. Pathophysiologie unserer Beobachtung innerhalb des Patientenkollektivs mit Vorhofflimmern ist bislang nicht hinreichend geklärt. Erhöhte MR-pro-ADM-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit chronischer und akuter Herzinsuffizienz wurden im Rahmen von Veränderungen der Hämodynamik und erhöhter Volumenbelastung des Herzens erklärt. MR-pro-ADM hat eine stark vasodilatierende Wirkung indem es die Konzentration des *second-messengers* cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) in der glatten Gefäßmuskulatur erhöht. Des Weiteren kommt es zu einer erhöhten Sekretion von endotheliale Stickstoffmonoxid, welches wiederum zu einer Vasodilatation führt. Folglich führt MR-pro-ADM zu einer Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate, was zu einer vermehrten Natriuresis und Diurese führt und in der Konsequenz eine Reduktion der kardialen Vor- und Nachlast bewirkt [87, 114].

Diese pathophysiologischen Vorgänge, die bislang sehr gut bei der chronischen und akuten Herzinsuffizienz im Detail untersucht sind, sind auch möglicherweise Erklärungsmodelle für die erhöhten Werte bei den hier untersuchten Patienten mit Vorhofflimmern. Ein systemischer Anstieg von MR-pro-ADM ist demnach hauptsächlich auf Endothelschäden im Rahmen von hämodynamischen Alterationen mit einer systemischen Volumenzunahme zurückzuführen [114, 126]. Unserer Ansicht nach, sind die höheren MR-pro-ADM-Plasmaspiegel in unserem Kollektiv bei Patienten mit

---

erhöhter Rezidivwahrscheinlichkeit auf hämodynamische Veränderungen mit einer erhöhten Volumenbelastung im Bereich der Vorhöfe zu sehen.

Zusätzlich zu den kardialen Markern sind auch andere Variablen in der Literatur zur Risikostratifizierung von Patienten, die einer Katheterablation von Vorhofflimmern unterzogen werden, beschrieben. Hierzu zählt z.B. das *high sensitivity* (hoch sensitives) C-reaktives Protein (hsCRP), welches von der Arbeitsgruppe von Liu et al. untersucht wurde. Ihnen ist es gelungen zu zeigen, dass die Höhe des hs-CRP-Plasmaspiegels vor Katheterablation von Vorhofflimmern mit dem Auftreten eines Vorhofflimmerrezidivs assoziiert ist. Dies sei auf die Assoziation zwischen einer Inflammation und der Pathogenese des Vorhofflimmerns zurückzuführen. Narbengewebe im linken Vorhof sei einerseits mit einer erhöhten inflammatorischen Aktivität und andererseits mit einer erhöhten Vorhofflimmerinzidenz und erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit nach Ablation assoziiert [127].

In der vorliegenden Arbeit ließ sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Untergruppen hinsichtlich der Höhe der gemessenen basalen C-reaktives Protein (CRP) Werte zeigen. In unserer Studie wurden jedoch CRP-Spiegel lediglich bei initialer Vorstellung vor Katheterablation bestimmt und nicht im weiteren Verlauf postablationem bei den ambulanten Nachsorgeterminen, sodass hier keine Aussage über die Kinetik des CRPs gegeben werden kann.

Ähnliche Ergebnisse wurden von der Arbeitsgruppe von Masson und al. in der GISSI-AF biohumoral Studie gefunden, die in einem Kollektiv von 382 Patienten mit Vorhofflimmern in der Vorgeschichte, aber aktuell vorliegendem Sinusrhythmus, über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten die Assoziation von drei Inflammationsmarkern mit dem erneuten Auftreten von Vorhofflimmern untersuchte. Nach sechs und zwölf Monaten hatten Patienten mit Vorhofflimmern statistisch signifikant erhöhte Plasmawerte von IL-6 und PTX3 sowie hsCRP. Die basal bestimmten Werte ließen jedoch keinen Rückschluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Vorhofflimmern [126].

In unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass MR-pro-ADM nicht nur, wie bereits in anderen Arbeiten gezeigt, die eingeschränkte systolische linksventrikuläre Ejektionsfraktion widerspiegelt, sondern auch eine Aussagekraft bezüglich des Erfolgs

---

einer RF-Katheterablation von Vorhofflimmern hat. Diese war in der vorliegenden Arbeit als Vorhofflimmerrezidivfreiheit innerhalb von zwölf Monaten nach Katheterablation definiert.

Wir sehen eine Erklärung für diese Beobachtung darin, dass mit zunehmender Herzinsuffizienz, die mit der Entstehung von Vorhofflimmern assoziiert ist, der fibrotische Anteil des linksatrialen Vorhofmyokards steigt und damit auch proportional die Substratmenge, die für die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns notwendig ist. Je weitreichender dieser Prozess bereits vollzogen ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit durch die Katheterablation dauerhaft einen Sinusrhythmus zu etablieren. Auf Grundlage dieser Daten eröffnet sich die Möglichkeit mit Hilfe des kardialen Biomarkers MR-pro-ADM die Patientenselektion für die Katheterablation von Vorhofflimmern zu optimieren. Hierfür sind weitere, größere Studien notwendig.

---

**Literaturverzeichnis**

1. Herold, G., *Innere Medizin*, G. Herold, Editor. 2015. p. 288-289.
2. Kannel, W.B. and Benjamin, E.J., *Current perceptions of the epidemiology of atrial fibrillation*. *Cardiol Clin*, 2009. **27**(1): p. 13-24, vii.
3. Stewart, S., Hart, C.L., Hole, D.J., and McMurray, J.J., *Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study*. *Heart*, 2001. **86**(5): p. 516-21.
4. Go, A.S., Hylek, E.M., Phillips, K.A., Chang, Y., Henault, L.E., Selby, J.V., and Singer, D.E., *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*, 2001. **285**(18): p. 2370-5.
5. Lloyd-Jones, D.M., Wang, T.J., Leip, E.P., Larson, M.G., Levy, D., Vasan, R.S., D'Agostino, R.B., Massaro, J.M., Beiser, A., Wolf, P.A., and Benjamin, E.J., *Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2004. **110**(9): p. 1042-6.
6. Feinberg, W.M., Blackshear, J.L., Laupacis, A., Kronmal, R., and Hart, R.G., *Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications*. *Arch Intern Med*, 1995. **155**(5): p. 469-73.
7. Benjamin, E.J., Wolf, P.A., D'Agostino, R.B., Silbershatz, H., Kannel, W.B., and Levy, D., *Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 1998. **98**(10): p. 946-52.
8. Benjamin, E.J., Levy, D., Vaziri, S.M., D'Agostino, R.B., Belanger, A.J., and Wolf, P.A., *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study*. *JAMA*, 1994. **271**(11): p. 840-4.
9. Nieuwlaat, R., Capucci, A., Camm, A.J., Olsson, S.B., Andresen, D., Davies, D.W., Cobbe, S., Breithardt, G., Le Heuzey, J.Y., Prins, M.H., Levy, S., Crijns, H.J., and European Heart Survey, I., *Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation*. *Eur Heart J*, 2005. **26**(22): p. 2422-34.
10. Nabauer, M., Gerth, A., Limbourg, T., Schneider, S., Oeff, M., Kirchhof, P., Goette, A., Lewalter, T., Ravens, U., Meinertz, T., Breithardt, G., and Steinbeck, G., *The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management*. *Europace*, 2009. **11**(4): p. 423-34.
11. Leung, R.S., Huber, M.A., Rogge, T., Maimon, N., Chiu, K.L., and Bradley, T.D., *Association between atrial fibrillation and central sleep apnea*. *Sleep*, 2005. **28**(12): p. 1543-6.
12. Rupperecht, S., Hutschenreuther, J., Brehm, B., Figulla, H.R., Witte, O.W., and Schwab, M., *Causality in the relationship between central sleep apnea and paroxysmal atrial fibrillation*. *Sleep Med*, 2008. **9**(4): p. 462-4.
13. Kannel, W.B., Abbott, R.D., Savage, D.D., and McNamara, P.M., *Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study*. *N Engl J Med*, 1982. **306**(17): p. 1018-22.
14. Tsang, T.S., Barnes, M.E., Bailey, K.R., Leibson, C.L., Montgomery, S.C., Takemoto, Y., Diamond, P.M., Marra, M.A., Gersh, B.J., Wiebers, D.O., Petty, G.W., and Seward, J.B., *Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women*. *Mayo Clin Proc*, 2001. **76**(5): p. 467-75.

15. Krahn, A.D., Manfreda, J., Tate, R.B., Mathewson, F.A., and Cuddy, T.E., *The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study*. Am J Med, 1995. **98**(5): p. 476-84.
16. Luderitz, B., Akhtar, M., and Santini, M., *Clinical strategies in the treatment of atrial fibrillation. Introduction*. J Cardiovasc Electrophysiol, 1998. **9**(8 Suppl): p. S1.
17. Packer, D.L., Bardy, G.H., Worley, S.J., Smith, M.S., Cobb, F.R., Coleman, R.E., Gallagher, J.J., and German, L.D., *Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction*. Am J Cardiol, 1986. **57**(8): p. 563-70.
18. Kannel, W.B., Wolf, P.A., Benjamin, E.J., and Levy, D., *Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates*. Am J Cardiol, 1998. **82**(8A): p. 2N-9N.
19. Wolf, P.A., Abbott, R.D., and Kannel, W.B., *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study*. Stroke, 1991. **22**(8): p. 983-8.
20. Wolf, P.A., Kannel, W.B., McGee, D.L., Meeks, S.L., Bharucha, N.E., and McNamara, P.M., *Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: the Framingham study*. Stroke, 1983. **14**(5): p. 664-7.
21. Camm, A.J., Lip, G.Y., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., Hohnloser, S.H., Hindricks, G., Kirchhof, P., Guidelines-CPG, E.S.C.C.f.P., and Document, R., *2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association*. Europace, 2012. **14**(10): p. 1385-413.
22. Gallagher, M.M. and Camm, A.J., *Classification of atrial fibrillation*. Pacing Clin Electrophysiol, 1997. **20**(6): p. 1603-5.
23. European Heart Rhythm, A., European Association for Cardio-Thoracic, S., Camm, A.J., Kirchhof, P., Lip, G.Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., Van Gelder, I.C., Al-Attar, N., Hindricks, G., Prendergast, B., Heidbuchel, H., Alfieri, O., Angelini, A., Atar, D., Colonna, P., De Caterina, R., De Sutter, J., Goette, A., Gorenek, B., Heldal, M., Hohloser, S.H., Kolh, P., Le Heuzey, J.Y., Ponikowski, P., Rutten, F.H., and Guidelines, E.S.C.C.f.P., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Europace, 2010. **12**(10): p. 1360-420.
24. Maisel, W.H., Rawn, J.D., and Stevenson, W.G., *Atrial fibrillation after cardiac surgery*. Ann Intern Med, 2001. **135**(12): p. 1061-73.
25. Wakili, R., Voigt, N., Kaab, S., Dobrev, D., and Nattel, S., *Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation*. J Clin Invest, 2011. **121**(8): p. 2955-68.
26. Wijffels, M.C., Kirchhof, C.J., Dorland, R., and Allessie, M.A., *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats*. Circulation, 1995. **92**(7): p. 1954-68.
27. Bosch, R.F., Zeng, X., Grammer, J.B., Popovic, K., Mewis, C., and Kuhlkamp, V., *Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation*. Cardiovasc Res, 1999. **44**(1): p. 121-31.
28. Daoud, E.G., Bogun, F., Goyal, R., Harvey, M., Man, K.C., Strickberger, S.A., and Morady, F., *Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans*. Circulation, 1996. **94**(7): p. 1600-6.
29. Allessie, M., Ausma, J., and Schotten, U., *Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation*. Cardiovasc Res, 2002. **54**(2): p. 230-46.



30. Everett, T.H.t., Li, H., Mangrum, J.M., McRury, I.D., Mitchell, M.A., Redick, J.A., and Haines, D.E., *Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation*. *Circulation*, 2000. **102**(12): p. 1454-60.
31. Wijffels, M.C., Kirchhof, C.J., Dorland, R., Power, J., and Allessie, M.A., *Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation*. *Circulation*, 1997. **96**(10): p. 3710-20.
32. Moe, G.K. and Abildskov, J.A., *Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge*. *Am Heart J*, 1959. **58**(1): p. 59-70.
33. Moe, G.K., Rheinboldt, W.C., and Abildskov, J.A., *A Computer Model of Atrial Fibrillation*. *Am Heart J*, 1964. **67**: p. 200-20.
34. Allessie, M.A.L., W. J.; Bonke, F. I.; Hollen, J., *Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation*. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias.*, 1985: p. pp.265-75.
35. Allessie, M.A., Bonke, F.I., and Schopman, F.J., *Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle*. *Circ Res*, 1977. **41**(1): p. 9-18.
36. Haïssaguerre, M., Jaïs, P., Shah, D.C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Métayer, P., and Clémenty, J., *Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins*. *N Engl J Med*, 1998. **339**(10): p. 659-66.
37. Hnatkova, K., Waktare, J.E., Murgatroyd, F.D., Guo, X., Baiyan, X., Camm, A.J., and Malik, M., *Analysis of the cardiac rhythm preceding episodes of paroxysmal atrial fibrillation*. *Am Heart J*, 1998. **135**(6 Pt 1): p. 1010-9.
38. Saksena, S., Prakash, A., Krol, R.B., and Shankar, A., *Regional endocardial mapping of spontaneous and induced atrial fibrillation in patients with heart disease and refractory atrial fibrillation*. *Am J Cardiol*, 1999. **84**(8): p. 880-9.
39. Schmitt, C., Ndrepepa, G., Weber, S., Schmieder, S., Weyerbrock, S., Schneider, M., Karch, M.R., Deisenhofer, I., Schreieck, J., Zrenner, B., and Schomig, A., *Biaxial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation*. *Am J Cardiol*, 2002. **89**(12): p. 1381-7.
40. Jalife, J., Berenfeld, O., and Mansour, M., *Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation*. *Cardiovasc Res*, 2002. **54**(2): p. 204-16.
41. Peters, N.S., Schilling, R.J., Kanagaratnam, P., and Markides, V., *Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure*. *Lancet*, 2002. **359**(9306): p. 593-603.
42. Prystowsky, E.N., *Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions*. *Am J Cardiol*, 2000. **85**(10A): p. 3D-11D.
43. Kirchhof, P., Eckardt, L., Loh, P., Weber, K., Fischer, R.J., Seidl, K.H., Bocker, D., Breithardt, G., Haverkamp, W., and Borggrefe, M., *Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial*. *Lancet*, 2002. **360**(9342): p. 1275-9.
44. van Gelder, I., *Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter*. *American Journal of Cardiology*, 1991.
45. Wyse, D.G., Waldo, A.L., DiMarco, J.P., Domanski, M.J., Rosenberg, Y., Schron, E.B., Kellen, J.C., Greene, H.L., Mickel, M.C., Dalquist, J.E., Corley, S.D., and

- 
- Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management, I., *A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2002. **347**(23): p. 1825-33.
46. Van Gelder, I.C., Hagens, V.E., Bosker, H.A., Kingma, J.H., Kamp, O., Kingma, T., Said, S.A., Darmanata, J.I., Timmermans, A.J., Tijssen, J.G., Crijns, H.J., and Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study, G., *A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2002. **347**(23): p. 1834-40.
47. Hohnloser, S.H., Crijns, H.J., van Eickels, M., Gaudin, C., Page, R.L., Torp-Pedersen, C., Connolly, S.J., and Investigators, A., *Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2009. **360**(7): p. 668-78.
48. Hagens, V.E., Van Gelder, I.C., Crijns, H.J., and Group, R.A.C.V.E.C.O.P.A.F.S., *The RACE study in perspective of randomized studies on management of persistent atrial fibrillation*. Card Electrophysiol Rev, 2003. **7**(2): p. 118-21.
49. Roy, D., Talajic, M., Nattel, S., Wyse, D.G., Dorian, P., Lee, K.L., Bourassa, M.G., Arnold, J.M., Buxton, A.E., Camm, A.J., Connolly, S.J., Dubuc, M., Ducharme, A., Guerra, P.G., Hohnloser, S.H., Lambert, J., Le Heuzey, J.Y., O'Hara, G., Pedersen, O.D., Rouleau, J.L., Singh, B.N., Stevenson, L.W., Stevenson, W.G., Thibault, B., Waldo, A.L., Atrial, F., and Congestive Heart Failure, I., *Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure*. N Engl J Med, 2008. **358**(25): p. 2667-77.
50. Van Gelder, I.C., Groenveld, H.F., Crijns, H.J., Tuininga, Y.S., Tijssen, J.G., Alings, A.M., Hillege, H.L., Bergsma-Kadijk, J.A., Cornel, J.H., Kamp, O., Tukkie, R., Bosker, H.A., Van Veldhuisen, D.J., Van den Berg, M.P., and Investigators, R.I., *Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2010. **362**(15): p. 1363-73.
51. Touboul, P., *Atrioventricular nodal ablation and pacemaker implantation in patients with atrial fibrillation*. Am J Cardiol, 1999. **83**(5B): p. 241D-245D.
52. Flaker, G.C., Blackshear, J.L., McBride, R., Kronmal, R.A., Halperin, J.L., and Hart, R.G., *Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. J Am Coll Cardiol, 1992. **20**(3): p. 527-32.
53. Capucci, A., Lenzi, T., Boriani, G., Trisolino, G., Binetti, N., Cavazza, M., Fontana, G., and Magnani, B., *Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension*. Am J Cardiol, 1992. **70**(1): p. 69-72.
54. Bellandi, F., Cantini, F., Pedone, T., Palchetti, R., Bamoshmoosh, M., and Dabizzi, R.P., *Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a placebo-controlled study*. Clin Cardiol, 1995. **18**(11): p. 631-4.
55. Zaremski, D.G., Nolan, P.E., Jr., Slack, M.K., and Caruso, A.C., *Treatment of resistant atrial fibrillation. A meta-analysis comparing amiodarone and flecainide*. Arch Intern Med, 1995. **155**(17): p. 1885-91.
56. Roy, D., Talajic, M., Dorian, P., Connolly, S., Eisenberg, M.J., Green, M., Kus, T., Lambert, J., Dubuc, M., Gagne, P., Nattel, S., and Thibault, B., *Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators*. N Engl J Med, 2000. **342**(13): p. 913-20.
57. Sohns, C. and Zabel, M., *[Current role of amiodarone in antiarrhythmic therapy]*. Herzschrittmacherther Elektrophysiol, 2010. **21**(4): p. 239-43.

- 
58. Le Heuzey, J.Y., De Ferrari, G.M., Radzik, D., Santini, M., Zhu, J., and Davy, J.M., *A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2010. **21**(6): p. 597-605.
  59. Singh, B.N., Connolly, S.J., Crijns, H.J., Roy, D., Kowey, P.R., Capucci, A., Radzik, D., Aliot, E.M., Hohnloser, S.H., Euridis, and Investigators, A., *Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter*. N Engl J Med, 2007. **357**(10): p. 987-99.
  60. Kober, L., Torp-Pedersen, C., McMurray, J.J., Gotzsche, O., Levy, S., Crijns, H., Amlie, J., Carlsen, J., and Dronedarone Study, G., *Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure*. N Engl J Med, 2008. **358**(25): p. 2678-87.
  61. Lip, G.Y., *Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation*. Am J Med, 2011. **124**(2): p. 111-4.
  62. Lip, G.Y., *Thromboprophylaxis for atrial fibrillation*. Lancet, 1999. **353**(9164): p. 1620-1.
  63. Lip, G.Y., *Recommendations for thromboprophylaxis in the 2012 focused update of the ESC guidelines on atrial fibrillation: a commentary*. J Thromb Haemost, 2013. **11**(4): p. 615-26.
  64. *Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group*. N Engl J Med, 1995. **333**(1): p. 5-10.
  65. Calkins, H., Brugada, J., Packer, D.L., Cappato, R., Chen, S.A., Crijns, H.J., Damiano, R.J., Jr., Davies, D.W., Haines, D.E., Haissaguerre, M., Iesaka, Y., Jackman, W., Jais, P., Kottkamp, H., Kuck, K.H., Lindsay, B.D., Marchlinski, F.E., McCarthy, P.M., Mont, J.L., Morady, F., Nademanee, K., Natale, A., Pappone, C., Prystowsky, E., Raviele, A., Ruskin, J.N., Shemin, R.J., Heart Rhythm, S., European Heart Rhythm, A., European Cardiac Arrhythmia, S., American College of, C., American Heart, A., and Society of Thoracic, S., *HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society*. Europace, 2007. **9**(6): p. 335-79.
  66. Pappone, C., Oreto, G., Lamberti, F., Vicedomini, G., Loricchio, M.L., Shpun, S., Rillo, M., Calabro, M.P., Conversano, A., Ben-Haim, S.A., Cappato, R., and Chierchia, S., *Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system*. Circulation, 1999. **100**(11): p. 1203-8.
  67. Pappone, C., Rosanio, S., Oreto, G., Tocchi, M., Gugliotta, F., Vicedomini, G., Salvati, A., Dicandia, C., Mazzone, P., Santinelli, V., Gulletta, S., and Chierchia, S., *Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new*

- 
- anatomic approach for curing atrial fibrillation*. Circulation, 2000. **102**(21): p. 2619-28.
68. Nademanee, K., McKenzie, J., Kosar, E., Schwab, M., Sunsaneewitayakul, B., Vasavakul, T., Khunnawat, C., and Ngarmukos, T., *A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(11): p. 2044-53.
69. Wutzler, A., Rolf, S., Huemer, M., Parwani, A.S., Boldt, L.H., Herberger, E., Hohenbichler, K., Dietz, R., and Haverkamp, W., *Safety aspects of deep sedation during catheter ablation of atrial fibrillation*. Pacing Clin Electrophysiol, 2012. **35**(1): p. 38-43.
70. Ben-Haim, S.A., Osadchy, D., Schuster, I., Gepstein, L., Hayam, G., and Josephson, M.E., *Nonfluoroscopic, in vivo navigation and mapping technology*. Nat Med, 1996. **2**(12): p. 1393-5.
71. Wittkampf, F.H., Wever, E.F., Derksen, R., Wilde, A.A., Ramanna, H., Hauer, R.N., and Robles de Medina, E.O., *LocaLisa: new technique for real-time 3-dimensional localization of regular intracardiac electrodes*. Circulation, 1999. **99**(10): p. 1312-7.
72. Oral, H., Knight, B.P., Tada, H., Ozaydin, M., Chugh, A., Hassan, S., Scharf, C., Lai, S.W., Greenstein, R., Pelosi, F., Jr., Strickberger, S.A., and Morady, F., *Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation*. Circulation, 2002. **105**(9): p. 1077-81.
73. Pappone, C. and Santinelli, V., *Pulmonary vein isolation by circumferential radiofrequency lesions in atrial fibrillation. From substrate to clinical outcome*. Ann Ist Super Sanita, 2001. **37**(3): p. 401-7.
74. Cappato, R., Calkins, H., Chen, S.A., Davies, W., Iesaka, Y., Kalman, J., Kim, Y.H., Klein, G., Natale, A., Packer, D., Skanes, A., Ambrogi, F., and Biganzoli, E., *Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010. **3**(1): p. 32-8.
75. Bertaglia, E., Zoppo, F., Tondo, C., Colella, A., Mantovan, R., Senatore, G., Bottoni, N., Carreras, G., Coro, L., Turco, P., Mantica, M., and Stabile, G., *Early complications of pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation: a multicenter prospective registry on procedural safety*. Heart Rhythm, 2007. **4**(10): p. 1265-71.
76. Corrado, A., Patel, D., Riedlbauchova, L., Fahmy, T.S., Themistoclakis, S., Bonso, A., Rossillo, A., Hao, S., Schweikert, R.A., Cummings, J.E., Bhargava, M., Burkhardt, D., Saliba, W., Raviele, A., and Natale, A., *Efficacy, safety, and outcome of atrial fibrillation ablation in septuagenarians*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2008. **19**(8): p. 807-11.
77. Zado, E., Callans, D.J., Riley, M., Hutchinson, M., Garcia, F., Bala, R., Lin, D., Cooper, J., Verdino, R., Russo, A.M., Dixit, S., Gerstenfeld, E., and Marchlinski, F.E., *Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2008. **19**(6): p. 621-6.
78. Wazni, O.M., Marrouche, N.F., Martin, D.O., Verma, A., Bhargava, M., Saliba, W., Bash, D., Schweikert, R., Brachmann, J., Gunther, J., Gutleben, K., Pisano, E., Potenza, D., Fanelli, R., Raviele, A., Themistoclakis, S., Rossillo, A., Bonso, A., and Natale, A., *Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial*. JAMA, 2005. **293**(21): p. 2634-40.

79. Pappone, C., Augello, G., Sala, S., Gugliotta, F., Vicedomini, G., Gulletta, S., Paglino, G., Mazzone, P., Sora, N., Greiss, I., Santagostino, A., LiVolsi, L., Pappone, N., Radinovic, A., Manguso, F., and Santinelli, V., *A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(11): p. 2340-7.
80. Jaïs, P., Cauchemez, B., Macle, L., Daoud, E., Khairy, P., Subbiah, R., Hocini, M., Extramiana, F., Sacher, F., Bordachar, P., Klein, G., Weerasooriya, R., Clémenty, J., and Haïssaguerre, M., *Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study*. Circulation, 2008. **118**(24): p. 2498-505.
81. Wilber, D.J., Pappone, C., Neuzil, P., De Paola, A., Marchlinski, F., Natale, A., Macle, L., Daoud, E.G., Calkins, H., Hall, B., Reddy, V., Augello, G., Reynolds, M.R., Vinekar, C., Liu, C.Y., Berry, S.M., Berry, D.A., and ThermoCool, A.F.T.I., *Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial*. JAMA, 2010. **303**(4): p. 333-40.
82. Berger, T. and Alber, H., *Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2013. **368**(5): p. 478.
83. Ouyang, F., Antz, M., Ernst, S., Hachiya, H., Mavrakis, H., Deger, F.T., Schaumann, A., Chun, J., Falk, P., Hennig, D., Liu, X., Bansch, D., and Kuck, K.H., *Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique*. Circulation, 2005. **111**(2): p. 127-35.
84. Cox, J.L., Schuessler, R.B., and Boineau, J.P., *The development of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2000. **12**(1): p. 2-14.
85. Gaita, F., Riccardi, R., and Gallotti, R., *Surgical approaches to atrial fibrillation*. Card Electrophysiol Rev, 2002. **6**(4): p. 401-5.
86. Ladenson, J.H., *A personal history of markers of myocyte injury [myocardial infarction]*. Clin Chim Acta, 2007. **381**(1): p. 3-8.
87. Maisel, A., Mueller, C., Nowak, R., Peacock, W.F., Landsberg, J.W., Ponikowski, P., Mockel, M., Hogan, C., Wu, A.H., Richards, M., Clopton, P., Filippatos, G.S., Di Somma, S., Anand, I., Ng, L., Daniels, L.B., Neath, S.X., Christenson, R., Potocki, M., McCord, J., Terracciano, G., Kremastinos, D., Hartmann, O., von Haehling, S., Bergmann, A., Morgenthaler, N.G., and Anker, S.D., *Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(19): p. 2062-76.
88. Ladue, J.S., Wroblewski, F., and Karmen, A., *Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction*. Science, 1954. **120**(3117): p. 497-9.
89. Reichlin, T., Hochholzer, W., Bassetti, S., Steuer, S., Stelzig, C., Hartwiger, S., Biedert, S., Schaub, N., Buerge, C., Potocki, M., Noveanu, M., Breidhardt, T., Twerenbold, R., Winkler, K., Bingisser, R., and Mueller, C., *Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays*. N Engl J Med, 2009. **361**(9): p. 858-67.
90. von Haehling, S., *Einsatz von Biomarkern zur Abschätzung der Prognose kardiologischer Risikopatienten*. 2013, Charité – Universitätsmedizin Berlin.
91. Vasan, R.S., *Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations*. Circulation, 2006. **113**(19): p. 2335-62.

92. Biomarkers Definitions Working, G., *Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework*. Clin Pharmacol Ther, 2001. **69**(3): p. 89-95.
93. Kitamura, K., Kangawa, K., Kawamoto, M., Ichiki, Y., Nakamura, S., Matsuo, H., and Eto, T., *Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma*. Biochem Biophys Res Commun, 1993. **192**(2): p. 553-60.
94. Nishikimi, T., Kitamura, K., Saito, Y., Shimada, K., Ishimitsu, T., Takamiya, M., Kangawa, K., Matsuo, H., Eto, T., Omae, T., and et al., *Clinical studies on the sites of production and clearance of circulating adrenomedullin in human subjects*. Hypertension, 1994. **24**(5): p. 600-4.
95. Eto, T., Kato, J., and Kitamura, K., *Regulation of production and secretion of adrenomedullin in the cardiovascular system*. Regul Pept, 2003. **112**(1-3): p. 61-9.
96. Ichiki, Y., Kitamura, K., Kangawa, K., Kawamoto, M., Matsuo, H., and Eto, T., *Distribution and characterization of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma*. FEBS Lett, 1994. **338**(1): p. 6-10.
97. Kitamura, K., Kangawa, K., and Eto, T., *Adrenomedullin and PAMP: discovery, structures, and cardiovascular functions*. Microsc Res Tech, 2002. **57**(1): p. 3-13.
98. Kitamura, K., Sakata, J., Kangawa, K., Kojima, M., Matsuo, H., and Eto, T., *Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin*. Biochem Biophys Res Commun, 1993. **194**(2): p. 720-5.
99. Sakata, J., Shimokubo, T., Kitamura, K., Nakamura, S., Kangawa, K., Matsuo, H., and Eto, T., *Molecular cloning and biological activities of rat adrenomedullin, a hypotensive peptide*. Biochem Biophys Res Commun, 1993. **195**(2): p. 921-7.
100. Hamid, S.A. and Baxter, G.F., *Adrenomedullin: regulator of systemic and cardiac homeostasis in acute myocardial infarction*. Pharmacol Ther, 2005. **105**(2): p. 95-112.
101. Miyao, Y., Nishikimi, T., Goto, Y., Miyazaki, S., Daikoku, S., Morii, I., Matsumoto, T., Takishita, S., Miyata, A., Matsuo, H., Kangawa, K., and Nonogi, H., *Increased plasma adrenomedullin levels in patients with acute myocardial infarction in proportion to the clinical severity*. Heart, 1998. **79**(1): p. 39-44.
102. Jougasaki, M., Rodeheffer, R.J., Redfield, M.M., Yamamoto, K., Wei, C.M., McKinley, L.J., and Burnett, J.C., *Cardiac secretion of adrenomedullin in human heart failure*. J Clin Invest, 1996. **97**(10): p. 2370-6.
103. Kureishi, Y., Kobayashi, S., Nishimura, J., Nakano, T., and Kanaide, H., *Adrenomedullin decreases both cytosolic Ca<sup>2+</sup> concentration and Ca(2+)-sensitivity in pig coronary arterial smooth muscle*. Biochem Biophys Res Commun, 1995. **212**(2): p. 572-9.
104. Pio, R., Martinez, A., Unsworth, E.J., Kowalak, J.A., Bengoechea, J.A., Zipfel, P.F., Elsasser, T.H., and Cuttitta, F., *Complement factor H is a serum-binding protein for adrenomedullin, and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners*. J Biol Chem, 2001. **276**(15): p. 12292-300.
105. Morgenthaler, N.G., Struck, J., Alonso, C., and Bergmann, A., *Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay*. Clin Chem, 2005. **51**(10): p. 1823-9.
106. Gumusel, B., Chang, J.K., Hyman, A., and Lipton, H., *Adrenotensin: an ADM gene product with the opposite effects of ADM*. Life Sci, 1995. **57**(8): p. PL87-90.
107. Levy, S., *Epidemiology and classification of atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol, 1998. **9**(8 Suppl): p. S78-82.

108. D'Este, D., Zoppo, F., Bertaglia, E., Zerbo, F., Picciolo, A., Scarabeo, V., Pascotto, A., and Pascotto, P., *Long-term outcome of patients with atrioventricular node reentrant tachycardia*. Int J Cardiol, 2007. **115**(3): p. 350-3.
109. Oral, H., Pappone, C., Chugh, A., Good, E., Bogun, F., Pelosi, F., Bates, E.R., Lehmann, M.H., Vicedomini, G., Augello, G., Agricola, E., Sala, S., Santinelli, V., and Morady, F., *Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2006. **354**(9): p. 934-41.
110. Neumann, T., Vogt, J., Schumacher, B., Dorszewski, A., Kuniss, M., Neuser, H., Kurzidim, K., Berkowitsch, A., Koller, M., Heintze, J., Scholz, U., Wetzel, U., Schneider, M.A., Horstkotte, D., Hamm, C.W., and Pitschner, H.F., *Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique results from a prospective 3-center study*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(4): p. 273-8.
111. Zweig, M.H. and Campbell, G., *Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine*. Clin Chem, 1993. **39**(4): p. 561-77.
112. DeLong, E.R., DeLong, D.M., and Clarke-Pearson, D.L., *Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach*. Biometrics, 1988. **44**(3): p. 837-45.
113. Hanley, J.A. and Hajian-Tilaki, K.O., *Sampling variability of nonparametric estimates of the areas under receiver operating characteristic curves: an update*. Acad Radiol, 1997. **4**(1): p. 49-58.
114. von Haehling, S., Filippatos, G.S., Papassotiriou, J., Cicoira, M., Jankowska, E.A., Doehner, W., Rozentryt, P., Vassanelli, C., Struck, J., Banasiak, W., Ponikowski, P., Kremastinos, D., Bergmann, A., Morgenthaler, N.G., and Anker, S.D., *Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure*. Eur J Heart Fail, 2010. **12**(5): p. 484-91.
115. Potocki, M., Ziller, R., and Mueller, C., *Mid-regional pro-adrenomedullin in acute heart failure: a better biomarker or just another biomarker?* Curr Heart Fail Rep, 2012. **9**(3): p. 244-51.
116. Klip, I.T., Voors, A.A., Anker, S.D., Hillege, H.L., Struck, J., Squire, I., van Veldhuisen, D.J., Dickstein, K., and investigators, O., *Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction*. Heart, 2011. **97**(11): p. 892-8.
117. Bello, S., Lasierra, A.B., Minchole, E., Fandos, S., Ruiz, M.A., Vera, E., de Pablo, F., Ferrer, M., Menendez, R., and Torres, A., *Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology*. Eur Respir J, 2012. **39**(5): p. 1144-55.
118. Palladini, G., Barassi, A., Perlini, S., Milani, P., Foli, A., Russo, P., Albertini, R., Obici, L., Lavatelli, F., Sarais, G., Casarini, S., Moratti, R., Melzi d'Eril, G.V., and Merlini, G., *Midregional proadrenomedullin (MR-proADM) is a powerful predictor of early death in AL amyloidosis*. Amyloid, 2011. **18**(4): p. 216-21.
119. Morris, D.A., Parwani, A., Huemer, M., Wutzler, A., Bekfani, T., Attanasio, P., Friedrich, K., Kuhnle, Y., Haverkamp, W., and Boldt, L.H., *Clinical significance of the assessment of the systolic and diastolic myocardial function of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation and low CHADS(2) index treated with catheter ablation therapy*. Am J Cardiol, 2013. **111**(7): p. 1002-11.
120. Sauer, W.H., McKernan, M.L., Lin, D., Gerstenfeld, E.P., Callans, D.J., and Marchlinski, F.E., *Clinical predictors and outcomes associated with acute return of pulmonary vein conduction during pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation*. Heart Rhythm, 2006. **3**(9): p. 1024-8.

121. Oral, H., Knight, B.P., Ozaydin, M., Tada, H., Chugh, A., Hassan, S., Scharf, C., Lai, S.W., Greenstein, R., Pelosi, F., Jr., Strickberger, S.A., and Morady, F., *Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(1): p. 100-4.
122. Sotomi, Y., Inoue, K., Ito, N., Kimura, R., Toyoshima, Y., Masuda, M., Doi, A., Iwakura, K., Okamura, A., Koyama, Y., Date, M., and Fujii, K., *Cause of very late recurrence of atrial fibrillation or flutter after catheter ablation for atrial fibrillation*. Am J Cardiol, 2013. **111**(4): p. 552-6.
123. Berruezo, A., Tamborero, D., Mont, L., Benito, B., Tolosana, J.M., Sitges, M., Vidal, B., Arriagada, G., Mendez, F., Matiello, M., Molina, I., and Brugada, J., *Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation*. Eur Heart J, 2007. **28**(7): p. 836-41.
124. Miyazaki, S., Kuwahara, T., Kobori, A., Takahashi, Y., Takei, A., Sato, A., Isobe, M., and Takahashi, A., *Preprocedural predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein antrum isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: long-term follow-up results*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011. **22**(6): p. 621-5.
125. Solheim, E., Off, M.K., Hoff, P.I., De Bortoli, A., Schuster, P., Ohm, O.J., and Chen, J., *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level at long-term follow-up after atrial fibrillation ablation: a marker of reverse atrial remodelling and successful ablation*. J Interv Card Electrophysiol, 2012. **34**(2): p. 129-36.
126. Masson, S., Aleksova, A., Favero, C., Staszewsky, L., Bernardinangeli, M., Belvito, C., Cioffi, G., Sinagra, G., Mazzone, C., Bertocchi, F., Vago, T., Peri, G., Cuccovillo, I., Masuda, N., Barlera, S., Mantovani, A., Maggioni, A.P., Franzosi, M.G., Disertori, M., Latini, R., and investigators, G.-A., *Predicting atrial fibrillation recurrence with circulating inflammatory markers in patients in sinus rhythm at high risk for atrial fibrillation: data from the GISSI atrial fibrillation trial*. Heart, 2010. **96**(23): p. 1909-14.
127. Verma, A., Wazni, O.M., Marrouche, N.F., Martin, D.O., Kilicaslan, F., Minor, S., Schweikert, R.A., Saliba, W., Cummings, J., Burkhardt, J.D., Bhargava, M., Belden, W.A., Abdul-Karim, A., and Natale, A., *Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(2): p. 285-92.



---

**Danksagung**

Herzlichen Dank möchte ich an Herrn Prof. Dr. med. Haverkamp für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe Elektrophysiologie sowie für die Möglichkeit der Durchführung einer Dissertation in seiner Klinik richten. Darüber hinaus möchte ich mich für die Einarbeitung in wissenschaftliche Fragestellungen der Elektrophysiologie sowie die Durchsicht dieser Dissertation bedanken.

Aufrichtigen Dank möchte ich an Herrn Dr. med. Abdul Parwani für die freundliche Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Dissertation richten.

Ich danke allen Kolleginnen und Kollegen der Klinik, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich danke meiner Familie und meinem Freund Tim Schröder für Ihre grenzenlose Unterstützung betreffend dieser Arbeit sowie meines bisherigen beruflichen Werdegangs. Darüber hinaus danke ich Ihnen für das unermüdliche Korrekturlesen dieser Arbeit.

---

**Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

---

**Publikationsliste**

1. Parwani AS, von Haehling S, **Kolodziejcki AI**, Huemer M, Wutzler A, Attanasio P, Stojakovic T, Scharnagl H, Haverkamp W, Boldt LH, Mid-regional proadrenomedullin levels predict recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation, *Int J Cardiol*, 2015 Feb 1;180:129-33

---

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anna Izabela Schröder, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prognostischer Nutzen des kardialen Biomarkers MR-pro-ADM für die Rezidivwahrscheinlichkeit nach HF-Ablation von Vorhofflimmern“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

### Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Anna Izabela Schröder hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Parwani AS, von Haehling S, **Kolodziejcki AI**, Huemer M, Wutzler A, Attanasio P, Stojakovic T, Scharnagl H, Haverkamp W, Boldt LH, Mid-regional proadrenomedullin levels predict recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation, Int J Cardiol, 2015 Feb 1;180:129-33

Beitrag im Einzelnen: Betreuung der Studie, Mitarbeit am Manuskript

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin