

Universitätsklinik für Kardiologie und Angiologie der
Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Auswirkung der elektrischen internen und externen Kardioversion auf die
Inflammation und die kardiospezifischen Enzyme bei Patienten mit

Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von
aus
Magdeburg

Haschmatullah Zazai
Kabul/ Afghanistan
2022

Bibliographische Beschreibung:

Zazai, Haschmatullah:

Auswirkung der elektrischen internen und externen Kardioversion auf die Inflammation und die kardiospezifischen Enzyme bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz.

Magdeburg. – 2022. 77 Seiten 139 Referenzen, 20 Tabellen, 4 Graphen

Kurzreferat:

Vorhofflimmern ist weltweit die häufigste anhaltende Arrhythmie, welche in den letzten Jahren eine steigende Inzidenz und Prävalenz zeigte. Eine Therapiemöglichkeit zur Terminierung des Vorhofflimmerns bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz ist die elektrische Kardioversion mittels implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICDs). Neuere Studien zeigen, dass bei ICD-Trägern Schädigungen des Myokards sowohl durch adäquate als auch nicht-adäquate Elektroschocks zustandekommen können. Andere Publikationen berichten, dass interne im Vergleich zur externen Kardioversion eine geringere Wirksamkeit bei der Herstellung des Sinusrythmus aufweist. Im Rahmen der hier vorgelegten Arbeit wurde untersucht, ob die Auswirkung der elektrischen Kardioversion mittels ICD oder externen Defibrillators auf das Myokard und die systemische Inflammation unterschiedlich ist. Die Studie nahm insgesamt 115 Patienten auf, von denen 56 Patienten (48,7%) mit externer und 59 Patienten (51,3%) mit interner Kardioversion behandelt wurden. 51 Patienten (44,3%) wurden nachfolgend wegen erfolgloser Kardioversion aus der Studie ausgeschlossen. Dies waren 14 Patienten (12,2% des ursprünglichen gesamten Patientenkollektivs) mit externer und 37 Patienten (32,2% des Gesamtkollektivs) mit interner Kardioversion. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Von den verbliebenen 64 Patienten waren 48 männlich und 16 weiblich. Inflammationsmarker wie Interleukin (IL)-6 und C-reaktives Protein (CRP) waren nach Kardioversion signifikant erhöht. Dieser Anstieg war bei interner signifikant grösser als bei externer Kardioversion. Dasselbe galt für hochsensitives Troponin (hsTnT). N-terminales-Propeptid BNP (NT-proBNP) verringerte sich dagegen nach der Kardioversion im Vergleich zum Ausgangswert sowohl nach interner als auch externer Kardioversion. Bei der externen Kardioversion war der Durchschnittswert des NT-proBNP nach der Kardioversion niedriger als nach der internen Kardioversion, dies galt jedoch auch für den NT-proBNP-Basiswert zwischen den beiden Gruppen. Insgesamt konnte in dieser Studie demnach eine höhere Erfolgsrate bei der externen Kardioversion festgestellt werden und zudem proinflammatorische Marker und Troponin-Spiegel einer stärkeren Myokardschädigung nach interner Kardioversion andeuteten. Diese Ergebnisse sollten in einer größeren Studie überprüft werden.

Schlüsselwörter:

Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, interne elektrische Kardioversion, externe elektrische Kardioversion, ICD

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Verzeichnis der Abkürzungen</i>	5
2	<i>Einführung</i>	6
2.1	Hintergrund: Vorhofflimmern	6
2.1.1	Epidemiologie.....	6
2.1.2	Einteilung des Vorhofflimmerns.....	6
2.1.2.1	Formen des Vorhofflimmerns.....	7
2.1.2.2	Auslöser des Vorhofflimmerns.....	7
2.1.2.3	Klassifikation des Vorhofflimmerns anhand der Symptomatik.....	8
2.1.3	Symptome, Morbidität und Mortalität.....	9
2.1.4	Pathophysiologie.....	10
2.1.5	Diagnose des Vorhofflimmerns.....	10
2.1.6	Therapie des Vorhofflimmerns.....	10
2.1.6.1	Akutmanagement.....	11
2.1.6.2	Schlaganfallprävention.....	12
2.1.6.2.1	Änderungen in den aktuellen Leitlinien gegenüber 2012.....	12
2.1.6.2.2	Stellenwert der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK).....	13
2.1.6.2.3	Verschluss des linken Vorhofohrs – LAA.....	14
2.1.6.3	Behandlung von Komorbiditäten und prädisponierenden Faktoren.....	15
2.1.6.4	Regulation der Herzfrequenz.....	15
2.1.6.5	Stabilisierung des Herzrhythmus.....	16
2.1.6.6	Ablationstherapie.....	17
2.1.6.6.1	Chirurgische Behandlung des Vorhofflimmerns.....	18
3	<i>Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD)</i>	20
3.1	Effizienz der ICD-Therapie	20
3.2	Komplikationen der ICD-Therapie	21
3.3	Mortalitätsprädiktoren bei ICD-Trägern	21
3.3.1	Defibrillationsschwelle.....	21
3.3.2	Geschlecht.....	22
3.3.3	Angst vor dem Eingriff.....	23
3.3.4	ICD-Elektroschocks.....	23
3.4	Biomarker, die auf Myokardschädigung hinweisen	24
3.5	Kardiospezifische Biomarker	24
3.5.1	Troponin.....	24
3.5.2	Brain natriuretic peptide (BNP) und NT-proBNP.....	25

		3
3.6	Proinflammatorische Parameter	26
3.6.1	C-reaktives Protein (CRP).....	26
3.6.2	Interleukin-6 (IL-6).....	27
4	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	27
5	Material und Methoden	29
5.1	Patienten	29
5.2	Elektrische Kardioversion	29
5.3	Bestimmung der Enzyme und Inflammationsmarker	30
5.4	Statistische Analyse.....	30
6	Ergebnisse.....	31
6.1	Patientenzahlen zu Beginn der Studie	31
6.2	Basiswerte Patientenkollektiv.....	32
6.2.1	Geschlechterverteilung	32
6.2.2	Altersverteilung	32
6.2.3	Koronare Herzkrankheit	33
6.2.4	Kardiale Risikofaktoren.....	33
6.2.4.1	Hypertonie	34
6.2.4.2	Diabetes Typ 2	35
6.2.4.3	Body-Mass-Index (BMI)	35
6.2.5	Ejektionsfraktion.....	36
6.2.6	Größe des linken Vorhofs	36
6.2.7	Serumkreatinin	37
6.2.8	Vor Studienbeginn bestehende Medikationen	37
6.2.8.1	ACE-Inhibitoren.....	37
6.2.8.2	Aldosteron-Antagonisten.....	38
6.2.8.3	Azetylsalizylsäure (Aspirin) – Einnahme	38
6.2.8.4	Betablocker	39
6.2.8.5	Amiodaron	40
6.2.8.6	Dronedaron.....	40
6.2.8.7	Flecainid.....	41
6.2.8.8	Lipidsenkende Statine.....	42
6.3	Einfluss der Kardioversion auf biochemische Marker.....	42
6.3.1	Beeinflussung der inflammatorischen Parameter	42
6.3.1.1	Interleukin-6 (IL-6)	42
6.3.1.2	C-reaktives Protein (CRP).....	43

		4
6.3.2	Beeinflussung kardiospezifischer Biomarker.....	45
6.3.2.1	Hochsensitives Troponin (hsTnT).....	45
6.3.2.2	N-terminales-Propeptid BNP (NT-proBNP).....	45
7	<i>Diskussion</i>	47
7.1	Interne vs. externe Kardioversion: Effizienz	47
7.2	Veränderungen der Biomarker nach Kardioversion	50
7.2.1	C-reaktives Protein (CRP).....	50
7.2.2	Interleukin-6 (IL-6).....	52
7.2.3	Troponin	54
7.2.4	NT-proBNP-Werte sinken nach Kardioversion	56
7.3	Schonender für das Myokard: externe oder interne KV?	58
7.4	Limitationen	59
7.5	Schlussfolgerungen	60
8	<i>Zusammenfassung</i>	62
9	<i>Literaturverzeichnis</i>	63
	<i>Danksagung</i>	74
	<i>Ehrenerklärung</i>	75
	<i>Lebenslauf</i>	76

1 Verzeichnis der Abkürzungen

AF	atrial fibrillation/Vorhofflimmern
AFEQT	Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of life
AFNET	Atrial Fibrillation Competence NETwork
ASS	Azetylsalizylsäure
BNP	brain natriuretic peptide
CHA2DS2-VASc-Score	Score zur klinischen Bewertung des Schlaganfallrisikos
CRP	C-reaktives Protein
EACTS	Europäische Vereinigung für Herz-Thorax-Chirurgie
EHRA	European Heart Rhythm Association
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
ESO	Europäische Schlaganfallorganisation
HAS-BLED-Score	Score zur Beurteilung des Blutungsrisikos
hsTnT	hochsensitives Troponin T
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
INR	International normalized ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
KV	Kardioversion
LAA	Verschluss des linken Vorhofohrs
LV	Linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
NT-proBNP	Amino-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	Klassifikation der Herzinsuffizienz (New York Heart Association)
TEE	transösophageale Echokardiografie
TTR	time in therapeutic range
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

2 Einführung

Jüngste Studien zeigen, dass bei Trägern implantierbarer Kardioverter-Defibrillatoren (ICDs) adäquate und nicht adäquate Elektroschocks Schädigungen des Myokards auslösen und somit die Morbidität und Mortalität dieser Patientengruppe erhöhen können. Die vorgelegte Studie befasst sich mit der Frage, ob und in welchem Maße auch die elektive interne Kardioversion via ICD zur Konversion von Vorhofflimmern das Myokard schädigt.

2.1 Hintergrund: Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (AF, englisch: atrial fibrillation) ist die am häufigsten auftretende Herzrhythmusstörung, die mitunter jahre- bzw. jahrzehntelang symptomfrei und daher von den Betroffenen unerkant bleiben kann. Wegen der potenziellen Risiken, wie z.B. thromboembolischer Ereignisse, die mit dem Vorhofflimmern einhergehen und mit steigendem Alter zunehmen, sollte – so die Forderung – dem Vorhofflimmern auch im Bereich der Prophylaxe, etwa durch gezieltes Screening, mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden (Cherian et al., 2017).

2.1.1 Epidemiologie

Das Vorhofflimmern wird von einigen Autoren bereits als beginnende Epidemie angesehen (Wynn et al., 2014). Eine Studie aus dem Jahr 2017 zeigte, dass die AF-Prävalenz in einer Population von über 40 Jährigen, die sich aus verschiedene Gründen einem 24-h-EKG unterzogen, bei 12,4% lag (Primo et al., 2017). Diese Zahl ist wahrscheinlich höher als in der Normalbevölkerung, dennoch rechnen Experten mit einer Neuerkrankungsrate für die Europäische Union von bis zu 215.000 Fällen jährlich. Bis zum Jahre 2030 ist daher in der EU mit bis zu 17 Millionen Patienten zu rechnen, die an Vorhofflimmern leiden (Krijthe et al., 2013).

2.1.2 Einteilung des Vorhofflimmerns

Bislang sind verschiedene Einteilungen bzw. Klassifizierungen des Vorhofflimmerns eingeführt worden, je nach zugrunde gelegtem Aspekt: nach der Häufigkeit bzw. Dauer der Episoden, nach dem auslösenden Faktor und nach der klinischen Symptomatik.

2.1.2.1 Formen des Vorhofflimmerns

Unter Berücksichtigung der Häufigkeit und der Dauer der AF-Episoden werden fünf Formen von Vorhofflimmern unterschieden (Lévy, 2000; Wynn et al., 2014):

1) Paroxysmales Vorhofflimmern

Erstmals diagnostiziertes Vorhofflimmern (unabhängig davon, wie lange das Vorhofflimmern bereits besteht und ob bzw. wie schwer damit einhergehende Symptome sind).

Paroxysmales Vorhofflimmern ist als Vorhofflimmern definiert, dessen Dauer kürzer als sieben Tage ist (unabhängig davon, ob spontan oder nach Kardioversion). Häufig endet eine paroxysmale Episode spontan innerhalb von 48 h.

2) Persistierendes Vorhofflimmern

Jede AF-Episode, die länger als sieben Tagen dauert, wird als persistierend und in der englischen Literatur als chronisch bezeichnet (Lévy, 2000) – unabhängig davon, ob sich der Sinusrhythmus spontan oder erst nach Kardioversion eingestellt hat.

3) Permanentes Vorhofflimmern

Jedes Vorhofflimmern, das ohne Unterbrechung mindestens ein Jahr gedauert hat, wird als langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern angesprochen.

Als permanentes Vorhofflimmern wird Vorhofflimmern bezeichnet, wenn keine Maßnahmen zur Beendigung des Vorhofflimmerns vorgenommen werden und Patient und Arzt mit diesem Zustand einverstanden sind.

Dabei ist zu betonen, dass die Entstehung des Vorhofflimmerns unabhängig davon, welcher dieser Formen es zugeordnet wird, auf unterschiedliche Pathomechanismen zurückgeführt werden kann.

2.1.2.2 Auslöser des Vorhofflimmerns

In den aktuellen Leitlinien werden darüber hinaus in Abhängigkeit von möglichen Auslösern weitere Typen des Vorhofflimmerns unterschieden.

Mögliche Auslöser des Vorhofflimmerns (Anumonwo & Kalifa, 2014; Darbar et al., 2008; Ibrahim et al., 2003; Iwata et al., 2016; Kokubo & Matsumoto, 2016; Lau et al., 2017; Olson et al., 2005; Ruan et al., 2009; Sidhu & Tang, 2017; Watanabe et al., 2009):

- **Herzerkrankung:** koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathien, Sinusknotensyndrom, vorbestehendes Vorhofflattern
- **Lokale Trigger** (meistens in den Lungenvenen).
- **Genetisch bedingtes Vorhofflimmern** (tritt meist in frühem Alter ein)
- **Postoperatives Vorhofflimmern** (nach großen Operationen, meist am Herzen)
- **Herzklappenfehler** (insbesondere bei Mitralstenose oder mechanischer Herzklappenersatz)
- **Leistungssport:** (in der Regel paroxysmales Vorhofflimmern)
- **Störungen des Elektrolythaushalts** □ **Hyperthyreose** □ **Alkoholintoxikation** □ **Infektionen** □ **Thoraxtraumata** □ **Idiopathisches Vorhofflimmern** (bei ungeklärter Ätiologie)

2.1.2.3 Klassifikation des Vorhofflimmerns anhand der Symptomatik

Die European Heart Rythm Association (EHRA)-Klassifikation wurde im Jahr 2007 entwickelt (P. Kirchhof et al., 2007; Wynn et al., 2014). Diese Klassifikation orientierte sich an den Auswirkungen der AF-bedingten Symptome auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und fand seither weltweite Anwendung. Einige Jahre später wurden leichte Änderungen des EHRA-Scoresystems vorgenommen, indem auch die Auswirkungen des Vorhofflimmerns auf die allgemeine Lebensqualität – abgefragt anhand des AFEQT-Fragebogens – mitberücksichtigt wurden (AFEQT = Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of life). So wurde die EHRA-Klasse 2 in Klasse 2a und 2b unterteilt:

Patienten in Klasse 2a nehmen kaum Symptome wahr (vergleichbar mit asymptomatischen Patienten), während Patienten der Klasse 2b über signifikante Beeinträchtigungen der Lebensqualität klagen (Wynn et al., 2014).

In der nachfolgenden Tabelle 1 wird die modifizierte EHRA-Klassifikation (mEHRA) dargestellt.

Tabelle 1: EHRA-Klassifikation des Vorhofflimmerns (in Anlehnung an: Wynn et al., 2014)

mEHRA	Beschwerden	Darstellung
1	keine	
2a	leicht	Die normale tägliche Aktivität ist nicht eingeschränkt, die Symptome belasten den Patienten nicht
2b	mäßig	Die normale tägliche Aktivität ist nicht beeinträchtigt, doch der Patient ist wegen der Symptome besorgt
3	schwer	Die normale tägliche Aktivität ist eingeschränkt
4	behindernd	Normale tägliche Aktivität ist nicht möglich

2.1.3 Symptome, Morbidität und Mortalität

Ein Teil der betroffenen Patienten bleibt, wie eingangs erwähnt, symptomfrei. Häufig stellen sich jedoch, je nach der Frequenz, die von den Vorhöfen auf die Ventrikel übergeleitet wird, Palpitationen ein; der Patient nimmt einen unregelmäßigen Puls wahr; viele Patienten berichten über damit einhergehende Unruhe- und Angstgefühle. Auch Dyspnoe und eine verminderte körperliche Belastbarkeit werden beobachtet und damit ist die Lebensqualität bei einem Teil der Patienten erheblich beeinträchtigt und bis zu 40% der Patienten mit Vorhofflimmern müssen jährlich hospitalisiert werden (Kotecha et al., 2014; Krahn et al., 1995; Steinberg et al., 2014; Thrall et al., 2006). Bei knapp einem Drittel der Patienten mit Vorhofflimmern entwickelt sich eine linksventrikuläre Dysfunktion (Stewart et al., 2002). Darüber hinaus wurde berichtet, dass bei Patienten, die an Vorhofflimmern leiden, häufiger Läsionen im Gehirn, speziell der weißen Substanz, nachgewiesen werden, was zu Einschränkungen der Kognition bis hin zur vaskulären Demenz führen kann (Ott et al., 1997).

Die gefährlichste Komplikation bei Vorhofflimmern stellen jedoch die durch eine Kardioembolie ausgelösten Schlaganfälle dar (Leitz et al., 2015). Vorhofflimmern ist eine der Hauptursachen für Schlaganfälle – zum Teil bei Patienten, bei denen symptomfreies paroxysmales Vorhofflimmern aufgetreten war (Cherian et al., 2017). Insbesondere Schlaganfälle, aber auch Herzinsuffizienz und plötzlicher Herztod, sind

Ursachen der erhöhten Mortalität bei Patienten mit Vorhofflimmern (Cherian et al., 2017; Krahn et al., 1995; Stewart et al., 2002).

2.1.4 Pathophysiologie

Es wird davon ausgegangen, dass das Vorhofflimmern als Folge multipler Reentry-Kreisläufe im Vorhof entsteht. Über den AV-Knoten werden diese Erregungen unregelmäßig in die Ventrikel geleitet, infolgedessen entwickelt sich eine Arrhythmia absoluta (Allessie et al., 2010; Spach & Josephson, 1994).

Das Vorhofflimmern hat negative Auswirkungen auf die Hämodynamik. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wird eingeschränkt; bei tachykarder Überleitung füllen sich die Ventrikel während der Diastole nur unzureichend, was nachfolgend zu einer Beeinträchtigung der Auswurfleistung führt. Bei anhaltendem Vorhofflimmern kann auf diesem Wege das Myokard geschädigt werden (Krahn et al., 1995; Stewart et al., 2002).

Die ineffiziente Kontraktion der Vorhöfe begünstigt die Entstehung eines Blutstaus, wodurch die Bildung von Thromben begünstigt wird. Aus diesem Grund ist auch bei Patienten, bei denen das Vorhofflimmern (nur) ein bis zwei Tage anhält, bereits von einem erhöhten intrakardialen Thromboserisiko auszugehen (Lim et al., 2013).

2.1.5 Diagnose des Vorhofflimmerns

Im EKG sind bei Vorhofflimmern das Fehlen der p-Wellen sowie das Vorhandensein der charakteristischen Flimmerwellen erkennbar, die auf die gestörte und nicht koordinierte Erregung des Vorhofs hinweisen.

Zusammen mit unregelmäßigen RR-Intervallen, die durch die unregelmäßige Überleitung auf die Ventrikel zustande kommen, wird die Diagnose einer AF gestellt (Hindricks u. a., 2005; Kirchhof u. a., 2009).

2.1.6 Therapie des Vorhofflimmerns

Kürzlich wurden die zuletzt im Jahr 2012 überarbeiteten Leitlinien zum Management von Vorhofflimmern (AF) erneut aktualisiert; die neuen Leitlinien sind im August 2016 veröffentlicht worden. An der Überarbeitung waren die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC), die Europäische Gesellschaft für Herz-Thorax-Chirurgie (EACTS) und die Europäische Schlaganfallorganisation (ESO) beteiligt (Eckard et al., 2017).

In den aktualisierten Leitlinien wird unter anderem die Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation WHO aufgegriffen, wonach alle Patienten mit Vorhofflimmern nach einem „strukturierten Disease-Management-Programm“ behandelt werden sollen.

Insbesondere sollten bei der Therapie von Vorhofflimmern mehrere wichtige Bereiche der Behandlung beachtet werden (Berti et al., 2013):

Vier Schwerpunkte der AF-Therapie:

- Akutmanagement (Frequenzkontrolle, Rhythmuskontrolle)
- Behandlung von Komorbiditäten und „prädisponierenden Faktoren“
- Vorbeugung des Schlaganfalls
- Analyse der individuellen Symptomatik, um bzgl. der individuell am besten geeigneten Therapieverfahren zu entscheiden (Medikamente vs. Ablation).

2.1.6.1 Akutmanagement

Bei Patienten, bei denen eine akute hämodynamische Instabilität besteht, wird im Rahmen der Akuttherapie eine elektrische Kardioversion empfohlen (Cherian et al., 2017).

Doch auch nach erfolgreicher Kardioversion muss für eine wirksame Antikoagulation gesorgt werden, da auch die Terminierung des Vorhofflimmerns, beispielsweise durch elektrische Kardioversion, ein erhöhtes Risiko einer Thromboembolie darstellt. Dies hängt damit zusammen, dass das Vorhofmyokard nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus Zeit benötigt, um seine kontraktile Funktion wiederherzustellen – ein Prozess, der einige Wochen in Anspruch nehmen kann. Zudem ist ein zuverlässiger Nachweis, dass die Patienten frei von atrialen Fibrillationen sind nicht möglich, weswegen eine dauerhafte orale Antikoagulation in allen Fällen notwendig ist (Overbeck, 2016).

Auch bei elektiver Kardioversion bei Vorhofflimmern, das länger als 48 Stunden anhielt, sollte eine Antikoagulation mindestens drei Wochen vor der geplanten Kardioversion eingeleitet werden. Lediglich nach Ausschluss von Vorhoffthromben anhand einer TEE (transösophageale Echokardiografie) kann auf die Antikoagulation vor der geplanten Kardioversion verzichtet werden (Grewal et al., 2012; Laszlo et al., 2010).

Nach durchgeführter Kardioversion wird in den jüngsten Leitlinien erstmals für alle Patienten – unabhängig vom CHA₂DS₂-VASc-Score – eine Antikoagulation für die

Dauer von mindestens vier Wochen empfohlen. Lediglich bei Patienten mit niedrigem CHA₂DS₂-VASc-Score von 0 oder 1 sei eine „Pill-in-the-pocket-Therapie“, also eine Therapie ohne medikamentöse Antikoagulation vertretbar (Laszlo et al., 2010). Jedoch wird in den Leitlinien von 2020 ein individuelles Vorgehen in Abhängigkeit vom von dem Risikofaktoren, der Dauer des Vorhofflimmerns etc. empfohlen (Hindricks et al., 2020).

2.1.6.2 Schlaganfallprävention

Zur Einschätzung des Schlaganfall-Risikos wurde der sogenannte CHADS₂-Score bzw. CHA₂DS₂-VASc-Score entwickelt (Tabelle 2), der auch weiterhin von den aktualisierten Leitlinien empfohlen wird (Hindricks et al., 2020).

Tabelle 2: CHA₂DS₂-VASc-Score: Einschätzung des Risikos für Schlaganfall, TIA und Thromboembolie (in Anlehnung an Camm et al, 2010)

Parameter	Punkt
Herzinsuffizienz bzw. verminderte LVEF	+1
Hypertonie (> 140/90 mmHG in Ruhe oder antihypertensive Therapie)	+1
Alter ≥ 75 Jahre	+2
Alter 65-74 Jahre	+1
Diabetes mellitus (Nüchternblutzucker > 125 mg/dl oder Therapie mit Antidiabetika bzw. Insulin)	+1
Z. n. Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	+2
pAVK, Aortenplaque oder Z. n. Herzinfarkt	+1
weibliches Geschlecht	+1

2.1.6.2.1 Änderungen in den aktuellen Leitlinien gegenüber 2012

In Fachkreisen wird gegenwärtig darüber diskutiert, ob das weibliche Geschlecht weiterhin als unabhängiger Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse anzusehen ist. In den im Jahr 2016 aktualisierten Leitlinien wurde dieser Risikofaktor abgewertet; jedoch weisen andererseits Experten darauf hin, dass nach wie vor ausreichende Daten vorliegen, die belegen, dass das Risiko schwererer und tödlicher

Schlaganfälle bei Frauen im Vergleich zu Männern doppelt so hoch ist (Krahn et al., 1995; Stewart et al., 2002; Wolf et al., 1991).

Um bei der Entscheidung über eine Antikoagulationstherapie das individuelle Blutungsrisiko einschätzen zu können, wurde in den im Jahr 2012 überarbeiteten Leitlinien der HAS-BLED-Score empfohlen, wobei Scorewerte ≥ 3 Punkte für ein hohes Blutungsrisiko sprachen (Trappe, 2012). Bei diesem Score wird für Hypertonie, Schlaganfall, Blutung, schwankende INR-Werte und Alter über 65 Jahre jeweils ein Punkt vergeben; für eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion sowie für die Einnahme bestimmter Medikamente oder Alkoholkonsum werden jeweils ein weiterer Punkt vergeben (Trappe, 2012).

Bei der Entscheidung über die Vorbeugung eines Schlaganfalls ist auf individuelle Gegebenheiten zu achten. Bei Patienten mit Mitralklappenstenose oder mit mechanischem Mitralklappenersatz empfehlen die im Jahr 2016 aktualisierten Leitlinien eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Bei allen anderen Patienten mit Vorhofflimmern sollte das Risiko eines Schlaganfalls anhand des CHA₂DS₂-VAScScores eingeschätzt werden. Patienten mit Null Scorepunkten benötigen demnach keine Antikoagulation; bei Patienten mit einem Scorepunkt sollte eine orale Antikoagulation erwogen werden. Bei Patienten mit zwei oder mehr CHA₂DS₂-VASc-ScorePunkten ist eine orale Antikoagulation indiziert – wobei Kontraindikationen zu beachten und abzuklären sind (Lip et al., 2010).

Auch bei einem hohen Blutungsrisiko, wie z.B. bei Patienten, die bereits eine intrakranielle Blutung erlitten und überstanden haben, sollte nicht generell auf eine Antikoagulationstherapie verzichtet werden – stattdessen sollten die Risikofaktoren für Blutungen identifiziert und, soweit möglich, behandelt werden (Laszlo et al., 2010). In diesem Zusammenhang wird in der jüngsten Überarbeitung der Leitlinien von der Anwendung des HAS-BLED-Score abgeraten (Hindricks et al., 2020), da das Risiko eines thromboembolischen Schlaganfalles das einer intrakraniellen Blutung übersteigt und damit die Bedeutung der HAS-BLED-Scores im Vergleich zu den CHA₂DS₂VASc-Scores geringer ist (Camm et al., 2012).

2.1.6.2.2 Stellenwert der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK)

Sofern NOAK nicht kontraindiziert sind (Mitralklappenstenose, mechanischer Mitralklappenersatz), sind neue orale Antikoagulantien (NOAK) gegenüber Vitamin-K-Antagonisten vorzuziehen. Patienten, die mit NOAK (Apixaban, Dabigatran, Edoxaben, Rivaroxaban) behandelt wurden, hatten in einer Metatanalyse mit

insgesamt 8465 Patienten im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ein signifikant geringeres Risiko, einen Schlaganfall, ein anderes thromboembolisches Ereignis oder eine starke Blutung zu erleiden (Brunetti et al., 2018). Bei Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen für NOAK mit VKA behandelt werden müssen (Mitralklappenstenose, mechanischer Herzklappenersatz), sollte dabei auch die Therapiedauer mit therapeutischen INR zwischen 2 und 3 (TTR; time in therapeutic range) beachtet werden (Dalmau Llorca et al., 2018).

Auch bei der Sekundärprophylaxe (z.B. Schlaganfall) sollten NOAK bevorzugt verabreicht werden. Hier ist die Blutungsgefahr vergleichbar mit der Gabe von Azetylsalizylsäure (Ruff et al., 2014). Es wurde jedoch in der Vergangenheit berichtet, dass NOAK in Deutschland nicht ihrer Sicherheit und Wirksamkeit entsprechend eingesetzt werden, was wahrscheinlich auf wirtschaftliche Aspekte (Kosten) zurückzuführen ist (Darius et al., 2013). Neuere Daten zeigen jedoch inzwischen, dass die vermehrte Verschreibung von NOAK den Einsatz von Azetylsalizylaten zur oralen Antikoagulation zunehmend verdrängt, jedoch Vitamin K Antagonisten weiterhin weit verbreitet sind (Schwill et al., 2018).

Das Risikoprofil der NOAK für starke Blutungen ist dem anderer Antikoagulantien jedoch überlegen (Brunetti et al., 2018). Zusätzlich wurde für Dabigatran bereits ein Antidot zugelassen; darüber hinaus bleibt zu betonen, dass unter NOAK-Behandlung aufgetretene Blutungen in der Regel auch ohne Antidot behandelt werden können, da für diese Wirkstoffe eine relativ kurze Halbwertszeit bezeichnend ist (Hayes et al., 2018).

Die Thrombozytenaggregationshemmer Azetylsalizylsäure und Clopidogrel als nicht geeignet für die Prävention eines Schlaganfalls in typischen AF-Patienten bezeichnet, da diese Medikamente mit einem zu hohen Blutungsrisiko behaftet sind (ACTIVE Investigators et al., 2009)

2.1.6.2.3 Verschluss des linken Vorhofohrs – LAA

Bei Patienten mit Kontraindikationen gegen orale Antikoagulantien kann ein LAA-Verschluss (Verschluss des linken Vorhofohrs) erwogen werden. Ob ein LAA-Verschluss einen ausreichenden Schutz vor Schlaganfall bieten kann, wird von einigen Experten angezweifelt (Yerasi et al., 2018), jedoch zeigte eine Metaanalyse von 49 Studien mit insgesamt 12415 Patienten, dass dieser Eingriff sowohl sicher als auch effektiv ist, um bei AF-Patienten einen Schlaganfall vorzubeugen (Hayes et al., 2018).

2.1.6.3 Behandlung von Komorbiditäten und prädisponierenden Faktoren

Nach erfolgter Akuttherapie sind Maßnahmen zur Besserung der Lebenserwartung und der Lebensqualität erforderlich.

Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Krankheiten wird empfohlen, den Blutdruck einzustellen und bei bestehendem Übergewicht eine Gewichtsreduktion herbeizuführen. Gerade Adipositas und Hypertonie werden zu den wichtigsten Risikofaktoren für Vorhofflimmern gezählt (Asad, Abbas, Javed, Korantzopoulos, & Stavrakis, 2018; Foy, Mandrola, Liu, & Naccarelli, 2018; Huxley et al., 2014). Es scheint daher plausibel, dass eine Reduktion des Körpergewichts das Vorhofflimmern wirksam bessern kann.

Bestehende Komorbiditäten, insbesondere wenn diese mit Vorhofflimmern einhergehen beziehungsweise dieses begünstigen, sollten gezielt behandelt werden. Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen, andere Herz-Kreislaufkrankungen, Hyperthyreose, Hypertonie u. a. sollten möglichst optimal eingestellt werden (Berti et al., 2013).

2.1.6.4 Regulation der Herzfrequenz

Die frequenzregulierende Therapie dient dem Erhalt der linksventrikulären Funktion sowie der Linderung der Symptome und dadurch der Besserung der Lebensqualität. Hierzu werden in den aktuellen Leitlinien verschiedene Medikamentengruppen als geeignet bezeichnet: Betablocker, Digitalispräparate, Kalziumantagonisten (Diltiazem oder Verapamil) oder deren Kombinationen, wobei Kalziumantagonisten nur bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $\geq 40\%$ empfohlen werden. Eine Änderung im Vergleich zu den Leitlinien aus dem Jahr 2012 betrifft den Einsatz von Digitalis: In der alten Version wurde empfohlen, bei paroxysmalem Vorhofflimmern Digitalis nicht als Monotherapie einzusetzen; diese Empfehlung findet sich in den überarbeiteten Leitlinien aus dem Jahr 2020 nicht mehr, obwohl dies in Widerspruch zu den Leitlinien in den USA steht (Hindricks et al., 2020).

Es wird empfohlen, eine mittlere Herzfrequenz von unter 110/min anzustreben.

Von einer Medikation mit Antiarrhythmika zur alleinigen Frequenzregulierung wird abgeraten. Amiodaron wird nur im Rahmen spezifischer Indikationen empfohlen – bei reduzierter linksventrikulärer Funktion und instabiler Hämodynamik, wenn der Patient auf die vorher genannten Medikamentengruppen (und deren Kombination) nicht anspricht (Hindricks et al., 2020). In solchen Situationen ist eine Ablation des AV-Knotens zu erwägen (Akerström et al., 2015; Man & Marchlinski, 2012).

Die Verträglichkeit der verschiedenen genannten Medikamentengruppen ist unterschiedlich. So sind Betablocker bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz oder schweren Bronchospasmen in der Anamnese kontraindiziert. Als Nebenwirkungen werden in den Leitlinien Bradykardie, AV-Block und Hypotonie genannt (Kirchhof et al., 2016).

Kalziumantagonisten sind bei linksventrikulärer Insuffizienz bzw. bei einer linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 40% kontraindiziert (Aronow, 2000). Auch hier zählen zu den Nebenwirkungen Bradykardie, AV-Block und Hypotonie.

Digitalis ist laut aktueller Leitlinie bei ventrikulärer Tachykardie, bei hypertropher Kardiomyopathie und bei bestehenden akzessorischen Leitungsbahnen kontraindiziert. Es wird auf eine erhöhte Letalität bei hohen Plasmawerten hingewiesen: Bei Werten über 2 ng/ml hat Digoxin proarrhythmische Wirkungen (Fauchier et al., 2016).

Eine Therapie mit Amiodaron kann mit einer Reihe schwerwiegender unerwünschter Nebenwirkungen einhergehen, zu denen unter anderem pulmonale Toxizität, Störungen der Schilddrüsenfunktion und QT-Verlängerung zählen (Chuang et al., 2000; Kaya et al., 2017; Ohar et al., 1989; Pecnik et al., 2018; Robinson et al., 2005; Yelgeç et al., 2015).

Bei Patienten, bei denen durch die medikamentöse Therapie keine ausreichende Kontrolle der Herzfrequenz erzielt werden konnte bzw. bei Patienten, die mit Unverträglichkeit auf die verabreichten Medikamente reagierten, kann eine AV-Knotenablation einer medikamentösen Therapie überlegen sein (Chen et al., 2014)

2.1.6.5 Stabilisierung des Herzrhythmus

Herzrhythmusstabilisierende Maßnahmen dienen insbesondere und vorrangig der Besserung der Symptomatik. Ob darüber hinaus bedeutende Vorteile erreichbar sind, ist mit der derzeitigen Datenlage nicht klar, jedoch existieren noch laufende Studien, die diese Daten ergänzen sollen (Halsey & Chugh, 2016).

Zur medikamentösen Stabilisierung des Herzrhythmus werden in der Regel Antiarrhythmika verabreicht. In den aktualisierten Leitlinien werden hierzu verschiedene Wirkstoffe mit teils unterschiedlichen Kontraindikationen genannt: Flecainid (Kontraindikation KHK und/oder strukturelle Herzerkrankung, Lebererkrankungen, reduzierte LV-Ejektionsfraktion), Propafenon (Kontraindikation KHK und/oder strukturelle Herzerkrankung, Vorsicht bei Asthma sowie bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen), Ibutilid (Kontraindikation QT-Verlängerung,

Hypokaliämie, schwere LVH oder niedrige Ejektionsfraktion) und Vernakalant (Kontraindikation systolischer Blutdruck < 100 mmHg, frisches akutes Koronarsyndrom, NYHA-Klasse III und IV, QT-Verlängerung). Auch Amiodaron wird in den Leitlinien als Antiarrhythmikum genannt, wegen des besonderen Nebenwirkungsprofils – trotz sehr guter antiarrhythmischer Wirkung – sollte dieser Wirkstoff jedoch erst als Mittel der zweiten Wahl, nachdem andere Antiarrhythmika erfolglos oder kontraindiziert waren, eingesetzt werden (Chuang et al., 2000; Kaya et al., 2017; Pecnik et al., 2018; Robinson et al., 2005; Yelgeç et al., 2015).

Bei erforderlicher medikamentöser Langzeittherapie ist eine sorgfältige Wahl des Antiarrhythmikums notwendig – hier sind die individuelle Situation des Patienten, Komorbiditäten, aber auch das Risiko- und Nebenwirkungsprofil der verschiedenen Wirkstoffe abzuwägen und abzustimmen. Generell wird wegen der vielfältigen möglichen Nebenwirkungen eine möglichst kurzzeitige medikamentöse antiarrhythmische Therapie empfohlen. Bei symptomatischen Patienten mit therapieresistentem persistierendem Vorhofflimmern, aber auch Patientenwunsch, kann eine elektrische Kardioversion vorgenommen werden (Laszlo et al., 2010).

Patienten mit einer QT-Verlängerung oder mit gestörter Funktion des Sinus- bzw. des AV-Knotens sollten möglichst nicht mit Antiarrhythmika behandelt werden. In solchen Fällen ist eine Ablationstherapie zu erwägen. Allerdings sind Patienten nach einer AV-Knotenablation lebenslang auf einen Schrittmacher angewiesen (Akerström et al., 2015; Man & Marchlinski, 2012).

2.1.6.6 Ablationstherapie

Die Ablationstherapie geht auf die im Jahre 1987 von James L. Cox entwickelte sogenannte Maze-Prozedur, zurück (Cox et al., 1991): Im Rahmen eines chirurgischen Verfahrens werden einzelne Schnitte in das Vorhofgewebe gesetzt, deren Vernarbung anschließend die Weiterleitung unkoordinierter, von den Lungenvenen ausgehender Impulse verhindern soll (Fritz et al., 2006). Dieses Vorgehen wurde zunächst im Rahmen anderweitig notwendiger Herzoperationen (etwa Mitralklappenersatz) vorgenommen und vorgeschlagen.

Weiterentwicklungen der Ablationstechnik über minimalinvasive chirurgische Eingriffe führten dazu, dass chirurgische Vorhofflimmerablation – also eine chirurgische Isolation der Pulmonalvenen- auch dann, wenn gleichzeitig keine große Herzoperation notwendig ist, als „stand-alone“-Verfahren vorgenommen werden konnten.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde eine weitere Neuentwicklung auf diesem Gebiet – die Katheterablation – vorgestellt. Hierbei handelt es sich um einen nicht chirurgischen Eingriff, bei welchem der Katheter, mit dem punktförmige Verödungen des Vorhofgewebes vorgenommen werden können, über die V. femoralis oder subclavia eingeführt wird. Der Eingriff kann in der Regel ohne Intubationsnarkose durchgeführt werden.

In den aktualisierten Leitlinien wird die Katheterablation als Alternative zur antiarrhythmischen Medikation genannt, die insbesondere bei symptomatischen Patienten, die auf Antiarrhythmika nicht ansprechen bzw. Rezidive erleiden, zur Rhythmusstabilisierung beitragen soll. Sie wird auch auf Patientenwunsch dann empfohlen, wenn keine oder nur geringfügige Anzeichen einer strukturellen Herzerkrankung vorliegen sowie bei Patienten mit koronaren Herzkrankheiten (KHK), Herzklappenerkrankung oder linksventrikulärer Hypertrophie (Hindricks et al., 2020)

Bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion konnte in der Castle-AF-Studie ein signifikanter Vorteil bezüglich des kombinierten Endpunktes aus Tod und Hospitalisierung nachgewiesen werden (Marrouche et al., 2018). Im Rahmen dessen ist ein deutlich höherer Stellenwert der Katheterablation von Vorhofflimmern zu erwarten.

Bei einer Katheterablation ist ebenfalls mit Rezidiven zu rechnen. Rezidive nach einmalig vorgenommener Katheterablation sind häufig und könnten durch eine Wiederholung der Ablation meist erfolgreich und schneller als bei der Erstablation behoben werden, da die Leitungslücken in der Regel nachweisbar sind und gezielt verödet werden können (Masuda et al., 2018; Zhao et al., 2017)

2.1.6.6.1 Chirurgische Behandlung des Vorhofflimmerns

Bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern wird nach fehlgeschlagener Katheterablation in den aktualisierten Leitlinien ein minimalinvasiver chirurgischer Eingriff empfohlen, bei welchem die Lungenvenen epikardial isoliert werden. Ob dieses Verfahren letztendlich eine bessere Wirkung zeigt als eine wiederholte Katheterablation, ist nicht eindeutig geklärt; doch geht der chirurgische Eingriff mit einer höheren Komplikationsrate einher (Afzal et al., 2017; Nair et al., 2017; Santangeli & Lin, 2015).

Eine solche Gleichsetzung der unterschiedlichen Ablationsverfahren – Katheterablation versus chirurgische Ablation – wird von einigen Autoren kritisch gesehen. Die chirurgische Ablation sei gegenwärtig noch nicht durch eine

ausreichende Datenlage gestützt; es fehlen kontrollierte randomisierte Studien und in Deutschland auch eine ausreichende Zahl von Zentren, die über entsprechende Erfahrung mit minimalinvasiver Isolation der Pulmonalvenen verfügen. Es existieren jedoch einige vor allem amerikanische Studien, die zeigen, dass bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere bei Patienten mit dilatiertem linken Atrium und einer Vorgeschichte einer erfolglosen Katheterablation, die chirurgische Ablation eine höhere Erfolgsrate hat, was jedoch mit einem erhöhten Risiko schwerer Komplikationen einhergeht (Weiner et al., 2018).

Bei paroxysmalem Vorhofflimmern ist daher eine Empfehlung zur chirurgischen Ablation nicht angebracht, auch nicht bei primär persistierendem Vorhofflimmern. Lediglich im Einzelfall ist vor allem bei langanhaltendem persistierendem Vorhofflimmern oder der Notwendigkeit eines konkomitanten chirurgischen Eingriffes eine chirurgische Ablation zu erwägen. Bei ihrem Einsatz in Kombination mit anderen herzchirurgischen Verfahren konnten in einer Metanalyse gute Ergebnisse festgestellt werden (Wang et al., 2018).

Dagegen wird die in den aktualisierten Leitlinien dargelegte Einschätzung infrage gestellt, dass bei Patienten mit geplanter Herzoperation gleichzeitig eine Isolation der Pulmonalvenen mit der Maze-Prozedur in Betracht gezogen werden sollte. Ein prognostischer Nutzen eines solchen Vorgehens sei – insbesondere bei asymptomatischem Vorhofflimmern – bislang noch nicht belegt (Hindricks et al., 2020).

Die Notwendigkeit einer teils auch längerfristigen Antikoagulationstherapie auch bei Patienten, die sich einer Ablationstherapie unterzogen haben, wird sowohl in den aktualisierten Leitlinien als auch von deren Kritikern bzw. Kommentatoren geteilt: Die Antikoagulation sollte auch nach erfolgreich erscheinender Ablation mindestens acht Wochen lang weitergeführt werden. Bei Patienten mit CHA₂DS₂-VASc über zwei Punkte sollten dabei jedoch die individuellen Gegebenheiten des Patienten berücksichtigt werden, bevor an ein Absetzen der Antikoagulationstherapie gedacht werden kann (Hindricks et al., 2020).

3 Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD)

In den 2000er Jahren haben verschiedene multizentrische, prospektive Studien einen Überlebensvorteil bezüglich der ICD-Implantation bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion oder anderen kardialen Krankheiten wie das Brugada-Syndrom, das lange QT-Syndrom oder die arrhythmogene Rechtsventrikuläre Dys-plasie (ARVD) gezeigt. (AVID Investigators 1997, Brady et al. 2005, Bristow et al. 2004, Moss et al. 2002, Priori et al. 2001).

3.1 Effizienz der ICD-Therapie

Die interne Kardioversion mit dem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) ist auch bei Vorhofflimmern eine effiziente Therapie: Der ICD stellt einen wirksamen Schutz vor lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien dar, wodurch die Gesamtmortalität in der Zielgruppe wirksam reduziert werden kann (Francis and Reek, 2014; Makki et al., 2014 – Nr. 8).

Kürzlich erschien eine Studie von Sunman und Kollegen (2016), die sich explizit mit dem Nutzen der internen Kardioversion bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz im Vergleich zur externen Defibrillation befasst haben. Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 40 Patienten ($65,35 \pm 10,37$ Jahre), die mit einem ICD behandelt wurden, und 30 Patienten ($66,20 \pm 11,89$ Jahre), bei denen eine externe Kardioversion vorgenommen wurde. Die Autoren stellen fest, dass die Basis- und die elektrokardiografischen Werte nach dem jeweiligen Verfahren vergleichbar waren: Der Sinusrhythmus konnte bei 80% der Patienten wiederhergestellt werden, zwischen den beiden Verfahren wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt. Während der Maßnahmen und der Hospitalisierung wurden keine schwerwiegenden Komplikationen verzeichnet; auch in der Nachbeobachtungszeit waren zwischen den beiden Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede bzgl. des Wiederauftretens des Vorhofflimmerns bzw. der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse feststellbar. Die Autoren kommen zum Schluss, dass ICDs ein effektives und sicheres Vorgehen zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz sind (Sunman et al., 2016).

Allerdings gibt es auch bezüglich der ICDs widersprüchliche Erfahrungen: Limantoro und Kollegen (2013) stellten in ihrem Patientenkollektiv (27 sukzessive Patienten mit

Vorhofflimmern, im Schnitt 65 ± 9 Jahre alt) fest, dass nur bei jedem dritten Patienten (33%) mit einem ICD eine Konversion erreicht wurde; bei der Mehrzahl der Patienten war erst die externe Defibrillation erfolgreich.

Mitunter hängt die Erfolgsrate der externen oder der internen Kardioversion auch von individuellen Voraussetzungen bei den Patienten ab. So berichteten De Ridder und Team über eine erfolgreiche interne Kardioversion bei einer extrem adipösen Patientin, die zuvor – vermutlich wegen der hohen transthorakalen Impedanz – gegenüber externer Kardioversion resistent gewesen war (De Ridder et al., 2002).

3.2 Komplikationen der ICD-Therapie

Es liegen jedoch Hinweise darauf vor, dass bei Trägern interner Defibrillatoren sowohl indizierte als auch – und insbesondere – nicht indizierte ICD-Elektroschocks mit einer höheren Mortalität einhergehen (Quian et al., 2015; Proietti et al., 2015). Der zugrunde liegende Mechanismus konnte bislang noch nicht vollständig geklärt werden. Schinkel (2013) stellt aufgrund einer Literaturrecherche fest, dass nicht indizierte ICD-Entladungen – die mit einer 3,7% annualisierten Rate auftreten – zu einer beachtlichen ICD-assoziierten Morbidität beitragen.

Weitere ICD-bezogene Komplikationen könnten durch Schwierigkeiten bei der Platzierung der Elektrodenkabel (18,4%, durch falsche Platzierung der Kabel 3,3% sowie durch deren fehlerhafte Funktion 9,8%) ausgelöst werden. Zusätzlich wurden bei 1,4% der Fälle Infektionen sowie in 20,3% der Fälle andere Komplikationen verzeichnet (Schinkel, 2013).

Auch Fehlfunktionen bestimmter Elektrodenkabel, die einen Einfluss auf das klinische Outcome, nicht jedoch auf die Mortalität bei ICD-Trägern hatten, wurden beschrieben (Verlato et al., 2013).

3.3 Mortalitätsprädiktoren bei ICD-Trägern

Das Mortalitätsrisiko ist bei Vorhofflimmern im Vergleich zur gesunden Population generell erhöht. Wie die ICD- Implantation die Mortalität beeinflusst, wurde in verschiedenen Studien untersucht.

3.3.1 Defibrillationsschwelle

Im Zuge der ICD-Implantation war es (bzw. in einigen Zentren ist es noch) üblich, die Defibrillationsschwelle zu testen. Es ist jedoch ein Trend zu beobachten, auf diese Testung zu verzichten, da in Beobachtungsstudien schwerwiegende Komplikationen

gerade im Zusammenhang mit dieser Testung beschrieben wurden (Deif and Healey, 2015).

Stavrakis und Kollegen (2013) gingen dieser Frage in einer Meta-Analyse nach. Dabei wurden acht Studien mit insgesamt 5.020 Patienten eingeschlossen (3.068 Patienten mit DFT-Testung und 1.952 ohne Testung). Die Gründe für eine Nichttestung waren: a) patientenbezogen; b) gängige Praxis in der ausführenden Klinik oder c) Randomisierung innerhalb einer Studie. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 24 Monate. Die Autoren stellten fest, dass im Laufe der Nachbeobachtungszeit weder die Gesamtmortalität noch das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien durch die Testung reduziert wurde. Die Studien Nordic ICD und Madit-RIT konnten sogar eine klare Nichtunterlegenheit für den Verzicht einer ICD-Testung nachweisen (Bänsch et al. 2015, Moss et al. 2012).

Rubenstein und Kollegen (2013) befassten sich mit der Frage, ob die Höhe der Defibrillationsschwelle ein Prädiktor der Mortalität sei. Sie werteten die Daten von 508 Patienten aus, bei denen im Rahmen der ICD-Implantation die Defibrillationsschwelle getestet wurde. Entsprechend der Defibrillationsschwelle wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: hohe Defibrillationsschwelle (≥ 20 J) = 67 Patienten; mittlere Defibrillationsschwelle (19-11 J) = 216 Patienten und niedrige Defibrillationsschwelle (≤ 10 J) = 225 Patienten). Im Laufe der durchschnittlich $3,2 \pm 17$ Jahre langen Nachbeobachtungszeit waren insgesamt 140 Todesfälle aufgetreten; davon waren 35,8% Fälle in der Gruppe mit hoher, 28,7% in der Gruppe mit mittlerer und 24% in der Gruppe mit niedriger Defibrillationsschwelle aufgetreten; die Unterschiede zwischen den drei Gruppen waren statistisch signifikant ($p = 0,05$).

Demnach scheint die Defibrillationsschwelle ein signifikanter Prädiktor für die Mortalität zu sein: Höhere Werte gingen in dieser Studie mit einer höheren Mortalität einher ($p = 0,01$). Als weitere signifikante Prädiktoren der Mortalität wurden neben dem Alter auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, KHK, Amiodaron-Medikation und Hämatoame am Implantat bestätigt. Nach Adjustierung für alle signifikanten univariaten Variablen wurde – trotz adäquater Sicherheitsabstände – eine höhere Defibrillationsschwelle als unabhängiger Prädiktor der Mortalität bestätigt (Rubenstein et al., 2013).

3.3.2 Geschlecht

Im Zusammenhang mit der prophylaktischen ICD-Implantation wurde über ein sogenanntes „Gender-Paradoxon“ berichtet, wonach der ICD zwar bei Männern,

nicht jedoch bei Frauen die Mortalität reduziere. Bhavnani und Kollegen (2013) gingen dieser Frage nach. In einer 582 Patienten zählenden populationsbasierten Kohorte (291 männlich, 291 weiblich, alles ICD-Träger) wurde darauf geachtet, dass die beiden Geschlechter bezüglich des Alters, der Ejektionsfraktion, der primären oder sekundären Indikation für die ICD-Implantation, der Ätiologie der Kardiomyopathie sowie der Resynchronisationstherapie – des Defibrillators – gematcht waren. Der Einfluss des Geschlechts auf das Mortalitätsrisiko und auf indizierte ICD-Elektroschocks wurde infolge ventrikulärer Arrhythmien untersucht. Während der durchschnittlich 909 ± 901 Tage dauernden Nachbeobachtungszeit war das Sterberisiko bei beiden Geschlechtern gleich (25%). Allerdings war die Wahrscheinlichkeit einer indizierten ICD-Elektroschocktherapie bei Frauen mit 14% vs. 19% signifikant geringer als bei Männern.

3.3.3 Angst vor dem Eingriff

Einige Patienten berichten über ausgeprägte Angst während bzw. nach der Implantation eines ICD. Habibovic und Kollegen (2013) prüften, ob dies einen Einfluss auf den Therapieerfolg haben könnte. Die Autoren werteten die Daten von insgesamt 1.012 ICD-Patienten aus. Innerhalb des ersten Jahres nach der ICD-Implantation trat bei 19% der Patienten eine ventrikuläre Arrhythmie auf, 4% der Patienten verstarben. Es stellte sich heraus, dass Angst mit einem signifikant erhöhten Risiko ventrikulärer Arrhythmien ($p = 0,005$) und auch mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden war ($p = 0,002$). Unter 257 Patienten mit kardialer Resynchronisationstherapie war Angst signifikant mit der Mortalität assoziiert (nach Adjustierung auf demografische und klinische Kovarianten). Angst ist demnach ein prädiktiver Faktor für ventrikuläre Arrhythmien sowie für die Gesamtmortalität im Laufe des ersten Jahres nach ICD-Implantation (Habibovic et al., 2013).

3.3.4 ICD-Elektroschocks

Alba und Kollegen (2013) veröffentlichten die Resultate einer Meta-Analyse, in die 72 Studien mit insgesamt 257.692 herzinsuffizienten ICD-Trägern aufgenommen wurden. Als starke Prädiktoren der Mortalität wurden neben dem Alter des Patienten und bestimmten Komorbiditäten (Nierenfunktionsstörung, chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung, Diabetes, periphere Gefäßkrankheit, verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion) auch ICD-Elektroschocks identifiziert, die während

der Nachbeobachtungszeit ausgelöst wurden. Ischämische Kardiomyopathie und männliches Geschlecht zählten in dieser Meta-Analyse nicht zu den Mortalitätsprädiktoren. Die Autoren regen Studien an, die sich mit den Biomarkern bei ICD-Trägern befassen.

3.4 Biomarker, die auf Myokardschädigung hinweisen

Da implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren in einigen Studien als Prädiktoren der Mortalität identifiziert wurden (Alba et al., 2013; Rubenstein et al., 2013 u. a.), sind Biomarker, die bekanntlich bei Schädigungen des Myokards oder bei drohendem Herzinfarkt Veränderungen der Plasmaspiegel aufweisen, ein interessantes Studienobjekt.

3.5 Kardiospezifische Biomarker

Nachfolgend genannte Biomarker stehen einigen Berichten zufolge in Bezug zu Schädigungen des myokardialen Gewebes.

3.5.1 Troponin

Zu den kardialen Biomarkern, die bei Schädigungen des Myokards in erhöhter Konzentration im Plasma nachweisbar sind, zählt insbesondere das kardiale Troponin. Die Konzentration des kardialen Troponins kann auch bei Schäden, die im Myokard durch Defibrillation ausgelöst werden, ansteigen (Rodriguez-Castro et al., 2007).

Mit dem neuen hochsensitiven Troponin-Test kann Troponin in Konzentrationen nachgewiesen werden, die früher nicht nachweisbar waren. Aus diesem Grund wurde die bisher übliche Einheit ng/ml (Nanogramm pro Milliliter) durch pg/ml (Pikogramm pro Milliliter) ersetzt, wobei $0,001 \text{ ng/ml} = 1 \text{ pg/ml}$ bedeutet (Reichlin et al., 2009; Keller et. al., 2009; Hamm,

Als Cut-off-Wert zur Diagnose des akuten Koronarsyndroms wurde ein neuer Referenzwert eingeführt: $< 14 \text{ pg/ml}$ (entspricht $0,014 \text{ ng/ml}$) (Reichlin et al., 2009; Keller et. al., 2009; Hamm, 2009).

Anhand des hochsensitiven Tests zur Bestimmung des Troponins können neben bereits geschädigten Myokardzellen auch Veränderungen im Myokard in einem sehr frühen Stadium, vor der Manifestation erster Symptome, erkannt werden, berichtet Luchner et al, 2003. Die Bestimmung des Troponins kann auch direkte

therapeutische Entscheidungen erleichtern, etwa ob bzw. wann eine Thrombolyse vorgenommen werden sollte.

Zu den wichtigsten Vorteilen der Bestimmung des hochsensitiven Troponins zählt, dass eine Schädigung des Myokards durch einen Anstieg der Troponin-Werte angekündigt wird, bevor ein Herzinfarkt eintritt. Andererseits ermöglicht die Bestimmung der Troponin-Werte auch einen schnellen Ausschluss eines Herzinfarkts (Luchner et al, 2003).

Erhöhte hsTnT-Werte weisen nicht zwingend auf ein akutes Koronarsyndrom hin – auch andere Ursachen können zu einer Steigerung des hsTnT führen, unter anderem hypertrophe Kardiomyopathie, Lungenembolien, hypertensive Krise, inflammatorische Prozesse, Tachy- oder Bradyarrhythmien, aber auch Niereninsuffizienz und andere Prozesse (Reichlin et al., 2009; Keller et. al., 2009; Hamm, 2009).

3.5.2 Brain natriuretic peptide (BNP) und NT-proBNP

Ebenfalls zu den kardialen Markern zählen BNP (brain natriuretic peptide; natriuretisches Peptid) und NT-proBNP (N-terminales Pro-brain-natriuretisches Peptid). Das NT-proBNP wurde als guter Prädiktor des Sinusrhythmus nach Kardioversion bei Vorhofflimmern beschrieben (Thejus and Francis, 2009). Erhöhte BNP-Werte werden darüber hinaus auch als Hinweis auf Herzinsuffizienz und linksventrikuläre Dysfunktion angesehen (Luchner et al., 2003).

Während eines Myokardinfarkts steigt die Konzentration des NT-proBNP signifikant an und weist auf ein bevorstehendes Herzversagen hin (Mujaric et al., 2014).

Die beiden Biomarker – NT-proBNP und BNP – sind Produkte, die bei der enzymatischen Spaltung (durch Furin) des Präkursormoleküls ProBNP entstehen. Das Präkursormolekül wird von einem Gen auf Chromosom 1 codiert. Die Wandspannung der Vorhöfe und der Ventrikel löst die Gentranskription und damit die Synthese des ProBNP aus (Thejus and Francis, 2009).

ProBNP ist ein 108 Aminosäuren zählendes Peptid; nach der Spaltung entsteht das C-terminale, 32 Aminosäuren zählende, biologisch aktive BNP (brain natriuretic peptide). Das N-terminale Fragment ist das 76-Aminosäuren zählende, biologisch inaktive NT-proBNP. Die beiden Fragmente (sowohl das nicht aktive NT-proBNP als auch das biologisch aktive BNP) entstehen sowohl in den Vorhöfen als auch in den Ventrikel; sie werden in kardialen Myozyten, aber auch in anderen kardialen Zellen,

insbesondere in kardialen Fibroblasten, synthetisiert. Da die beiden Spaltprodukte – BNP und NT-proBNP – gleichzeitig aus dem ProBNP-Molekül entstehen, bedeutet dies, dass die Mengen des BNP sowie der Ort der Entstehung auch den Mengen des NT-proBNP und dessen Entstehungsort entsprechen (Thejus and Francis, 2009).

Der in den meisten Laboruntersuchungen ermittelte Biomarker NT-proBNP ist zwar nicht das biologisch aktive Peptidmolekül, doch es informiert sehr genau über die Entstehung und somit über das Vorhandensein und die Menge des aktiven BNP-Moleküls im jeweils untersuchten biologischen Material.

Für die Diagnose der Herzinsuffizienz wurden Cut-off-Werte des NT-proBNP bestimmt: 125 pg/ml bei < 75-Jährigen und 450 pg/ml bei über 75-Jährigen; manche Autoren sehen als Obergrenze normaler Werte 340 pg/ml an (Thejus und Francis, 2009). Die Werte steigen bei Vorhofflimmern an und sinken nach erfolgreicher Kardioversion. Hohe NT-proBNP-Werte bei gesunden Personen mit Sinusrhythmus sind Prädiktoren für Vorhofflimmern (Thejus and Francis, 2009).

Bei Vorhofflimmern sind die Hauptquellen des BNP und NT-proBNP die Vorhöfe. Bei Herzinsuffizienz wurde angenommen, dass diese BNP und NT-proBNP in den Ventrikeln entstehen, doch gibt es auch Belege dafür, dass (auch) bei Herzinsuffizienz (auch bzw. sogar maßgeblich) die Vorhöfe an der Synthese beteiligt sind (Thejus and Francis, 2009).

Die Plasma-Halbwertszeit des BNP beträgt 21 Minuten, während die Halbwertszeit des NT-proBNP deutlich länger ist, sie beträgt 60-120 Minuten. Für die klinische Untersuchung ist dieser Aspekt von Bedeutung: Das BNP-Molekül fluktuiert bei akuten hämodynamischen Veränderungen rascher, während das NT-proBNP-Molekül über einen gewissen Zeitraum hinweg stabiler ist.

Die Normalwerte des NT-proBNP sind stark altersabhängig und steigen mit zunehmendem Alter deutlich an. Bei Frauen sind die NT-proBNP-Werte leicht höher. Nierenversagen verursacht eine leichte Erhöhung der NT-proBNP-Werte.

3.6 Proinflammatorische Parameter

3.6.1 C-reaktives Protein (CRP)

CRP (C-reaktives Protein) ist – als Mitglied der Klasse der Akute-Phase-Proteine – einer der wichtigsten Marker bei der Diagnose entzündlicher Prozesse. Auch bei kardiovaskulären Erkrankungen und bei Myokardischämie werden hohe CRP-Werte gemessen. Als anerkannter unspezifischer Biomarker für die koronare Herzkrankheit

wird CRP seit Langem in diesen Zusammenhängen angewendet (Yayan, 2013). Ein Anstieg des hochsensitiven CRP kann auch auf einen bevorstehenden bzw. drohenden Myokardinfarkt hinweisen (Boenisch et al., 2013).

3.6.2 Interleukin-6 (IL-6)

Das Interleukin-6 (IL-6) ist ein Schlüsselmediator inflammatorischer Prozesse, der von einer Reihe verschiedener Zellen freigesetzt wird – unter anderem von Endothel- und Mesenchymzellen sowie von Makrophagen und Lymphozyten. Interleukin-6 regt auch die Produktion des CRP in den Leberzellen an. Somit ist ein erhöhter IL-6-Wert, der rascher als der Anstieg des CRP-Wertes ermittelt werden kann, häufig ein Hinweis auf eine sich anbahnende oder aktive Inflammation (Boenisch et al., 2013).

Mehrere Autoren bestätigen, dass Inflammation eine treibende Kraft bei der Progression der koronaren Herzkrankheit sowie bei der Entstehung atherosklerotischer Plaques ist. In diesem Zusammenhang wird der Umstand gesehen, dass Inflammationsmarker, insbesondere die Werte von IL-6 und CRP, bei Patienten mit Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit erhöht sind (Zakynthinos and Pappa, 2009; Christodoulidis et al., 2014). Da die koronare Herzkrankheit häufig mit Vorhofflimmern einhergeht, sind auch bei Patienten mit Vorhofflimmern die Werte des IL-6 erhöht (Cheng et al., 2012).

4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Wie bereits einleitend erwähnt, liegen Studienergebnisse vor, denen zufolge die interne Kardioversion myokardiale Schäden auslösen kann.

Ziel der vorgelegten Arbeit war es zu prüfen, ob Unterschiede bei herzspezifischen Enzymen und Inflammationsmarkern bei Patienten nach externer im Vergleich zu Patienten nach interner Kardioversion festzustellen sind.

Zu diesem Zweck wurden in den beiden zu vergleichenden Patientengruppen die Serumkonzentrationen folgender Parameter untersucht:

Kardiospezifische Parameter:

- Hochsensitives Troponin T (hsTnT)
- Brain natriuretic peptide (BNP) und NT-proBNP

Akut-Phase bzw. proinflammatorische Marker:

- C-reaktives Protein (CRP)
- Interleukin-6 (IL-6)

Die Studie wurde als prospektiv und nicht-randomisierte bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto von Guericke Universität eingereicht und positiv bewertet.

Folgende primäre Hypothesen liegen der Arbeit zu Grunde:

H1: Es besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich der Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern zwischen interner und externer Kardioversion

H2: Die angenommenen Myokardschädigungen sind durch eine interne Kardioversion geringer ausgeprägt als bei einer externen Kardioversion.

H3: Die proinflammatorischen Marker IL-6 und CRP sind bei einer internen Kardioversion durch die geringere abgegebene Energie geringer ausgeprägt.

H4: Die herzspezifischen Parameter NT-proBNP und hsTnT zeigen bei der Applikation geringerer Energien auch ein geringeres Maß der myokardialen Schädigung.

Sekundär wurde der Unterschied zwischen der internen und externen Kardioversion bezüglich der Erfolgsquote, d. h. bezüglich der Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, explorativ beschrieben.

5.1 Patienten

Für die Zielsetzung der vorgelegten Studie wurden potenziell geeignete ambulante Patienten des Otto-von-Guericke-Universitätskrankenhauses in Magdeburg angesprochen.

Einschlusskriterien:

- Symptomatisches persistierendes Vorhofflimmern
- normale Nieren-, Leber und Schilddrüsenfunktion
- normaler Elektrolythaushalt
- angestrebte Rhythmuskontrolle

Ausschlusskriterien:

- akute oder subakute Myokarditis
- Myokardinfarkt oder koronare Herzkrankheit
- NYHA Klasse IV
- Eingriffe am Herzen (Koronarangioplastie, chirurgische Eingriffe, Katheterablation während der vergangenen vier Monate)

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg unter der Registriernummer 110/14 in Übereinstimmung mit der „Local Higher Education Law and the Declaration of Helsinki“ genehmigt.

Die Entscheidung für eine Elektrokardioversion wurde aufgrund des Patientenwunsches getroffen. Eine schriftliche Zustimmung mit dem Vorgehen lag von jedem Patienten vor.

Bei jedem Patienten wurden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) sowie – anhand zweidimensionaler Echokardiografie – die Größe des linken Atriums ermittelt.

In die Gruppe der Patienten mit implantiertem Kardioverter-Defibrillator wurden nur Patienten mit einer „dual coil ICD lead implantation“ – wobei die Implantation spätestens vier Monate vor Studienbeginn bei einer LVEF zwischen 20 und 45% vorgenommen wurde –, in die Studie aufgenommen.

5.2 Elektrische Kardioversion

Die elektrische Kardioversion wurde nach angemessener Antikoagulation oder nach Ausschluss von Thromben mittels transösophagealer Echokardiografie (TEE) vorgenommen. Bei der externen Elektrokardioversion erhielten die Patienten 200 J

als biphasische Defibrillation unter Anwendung selbstklebender Elektroden in der Anterior-posterior-Position. Die interne Kardioversion wurde mit einem biphasischen Schock, 21 J, vorgenommen. Patienten, bei denen der erste Versuch der Kardioversion erfolglos war, sowie Patienten, bei denen ein Rückfall (erneutes Vorhofflimmern) innerhalb von acht Stunden nach der Kardioversion eingetreten war, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Alle Patienten wurden vor der Prozedur nach dem gleichen Studienprotokoll mit Etomidat und Midazolam sediert.

5.3 Bestimmung der Enzyme und Inflammationsmarker

Zur Bestimmung der beiden kardialen Marker hochsensitives Troponin (hs-TnT) sowie BNP (brain natriuretic peptide; natriuretisches Peptid Typ B) und NT-pro BNP (Nterminal pro-brain natriuretic peptide) sowie der Inflammationsmarker C-reaktives Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) wurde den Patienten unmittelbar vor und acht Stunden nach der Kardioversion venöses Blut in Standardserumröhrchen entnommen.

Die Labortests zur Bestimmung des hs-TnT, NT-pro BNB, CRP und IL-6 wurden im Zentrallabor durchgeführt; das Vorgehen wurde bereits an anderer Stelle beschrieben.

5.4 Statistische Analyse

Die ermittelten Werte wurden – sofern nicht anders erwähnt – als Durchschnittswerte Standardabweichung des Mittelwerts dargestellt. Der t-Test für unabhängige Stichproben wurde angewendet, um die Ausgangswerte zwischen den verglichenen Patientengruppen zu bestimmen. Es erfolgte ein Test auf Normalverteilung (Kolmogorow-Smirnow) Der Chi² Test wurde verwendet, um Unterschiede in kategorischen Daten zwischen den Gruppen auf Signifikanz zu prüfen. Unterschiede mit einem pWert < 0,05 wurden als signifikant betrachtet.

Die statistische Analyse wurde mit der IBM SPSS Statistics 24-Software für Windows durchgeführt.

6 Ergebnisse

6.1 Patientenzahlen zu Beginn der Studie

Ursprünglich waren 115 Patienten in die Studie aufgenommen worden, davon wurden 56 Patienten (48,7%) mit externer und 59 Patienten (51,3%) mit interner Kardioversion behandelt. Insgesamt mussten 51 Patienten (44,3%) aus der Studie ausgeschlossen werden, weil der erste Versuch einer Kardioversion erfolglos war oder weil das Vorhofflimmern innerhalb von acht Stunden nach der Kardioversion erneut eingesetzt hatte.

Zu den Therapieversagern zählten aus der Gruppe der externen Kardioversion 14 Patienten (12,2% des ursprünglichen gesamten Patientenkollektivs). In der Gruppe, die mit interner Kardioversion behandelt wurde, war die Versagerquote deutlich höher: Insgesamt 37 Patienten (32,2% des Gesamtkollektivs) mussten wegen Nichtansprechens oder Rezidive innerhalb von acht Stunden aus der Studie ausgeschlossen werden (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Therapieversager – auf das Gesamtkollektiv bezogener Anteil

	Interne KV		Externe KV		Gesamtes Kollektiv	
	n	%	n	%	n	%
Kardioversion						
Vor KV	59	51,3	56	48,7	115	100
Therapieversager	37	32,2	14	12,2	51	44,3
In Studie aufgenommen	22	19,1	42	36,5	64	55,6

Auf die einzelnen Gruppen bezogen bedeutet dies, dass in der Gruppe der externen Kardioversion bei jedem vierten Patienten (25%) der erste Versuch einer Kardioversion gescheitert war. Von den Patienten, die mit interner Kardioversion behandelt wurden, sprachen mehr als ein Drittel (37,2%) auf den ersten Elektroschock nicht an. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,0003$; Fisher's Exact Test). Somit standen zur abschließenden Auswertung insgesamt die Daten von 64 Patienten zur Auswertung zur Verfügung, davon 42 in der Gruppe, bei

der eine externe Kardioversion vorgenommen wurde, und nur 22 in der Gruppe mit interner Kardioversion.

Weiterhin ist in der Tabelle 3 der Anteil der Therapieversager, bezogen auf die jeweilige Kardioversionsgruppe, dargestellt.

6.2 Basiswerte Patientenkollektiv

6.2.1 Geschlechterverteilung

Das gesamte Patientenkollektiv bestand – nach Ausschluss jener Patienten, bei denen der erste Versuch einer Kardioversion erfolglos geblieben war – aus insgesamt 64 Patienten, davon 48 männlich und 16 weiblich.

Die Verteilung der Geschlechter im gesamten Patientenkollektiv sowie in der Gruppe der Patienten, die mit interner bzw. mit externer Kardioversion behandelt wurden, ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Geschlechterverteilung

	Gesamtes Patientenkollektiv		Männlich		Weiblich	
	n	%	n	%	n	%
	64	100	48	75,0	16	25,0
Interne KV	22	34,4	17	77,3	5	22,7
Externe KV	42	65,6	31	73,8	11	26,2

p = 0,766

Wie die statistische Auswertung der Verteilung bestätigte, war der Unterschied im Anteil sowohl männlicher als auch weiblicher Patienten zwischen den Gruppen „Interne Kardioversion“ vs. „Externe Kardioversion“ mit p = 0,766 nicht signifikant.

6.2.2 Altersverteilung

In der Gruppe der Patienten mit interner Kardioversion waren die Patienten im Schnitt $65 \pm 8,7$ Jahre alt, in der Gruppe der externen Kardioversion $61,6 \pm 10,9$ Jahre alt (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Altersverteilung der Patienten in den verglichenen KV-Gruppen

Durchschnittliches Alter	Jahre	\pm Standardabweichung
Interne KV	65,0	8,7
Externe KV	61,6	10,9

p = 0,118

Der Altersunterschied zwischen den Patienten in der internen und der externen Kardioversionsgruppe war mit $p = 0,118$ nicht signifikant, weist jedoch einen deutlichen Trend auf.

6.2.3 Koronare Herzkrankheit

In Tabelle 6 wird die Zahl der Studienteilnehmer, bei denen zum Zeitpunkt der Behandlung mit einer Kardioversion eine koronare Herzkrankheit vorlag, zusammengefasst.

Tabelle 6: Koronare Herzkrankheit –auf die jeweilige Gruppe bezogener Anteil

Bestehende Koronare Herzkrankheit	Patienten ohne KHK		Patienten mit KHK		Patienten in der jeweiligen KV-Gruppe	
	n	%	n	%	n	%
Interne KV	6	27,3	16	72,7	22	100
Externe KV	29	69,0	13	31,0	42	100
Gesamtes Patientenkollektiv	35	54,7	29	45,3	64	100

$p = 0,001$

Im gesamten in die Studienausswertung aufgenommenen Patientenkollektiv ($n = 64$) lag KHK bei 29 Patienten vor (45,3% aller Patienten). Unter den Patienten, die einer internen Kardioversion zugeführt wurden, lag KHK bei 16 Patienten vor (72,7% der Patienten in dieser Gruppe). In der Gruppe, die mit externer Kardioversion behandelt wurde, war bei 13 Patienten (31%) KHK diagnostiziert worden. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

6.2.4 Kardiale Risikofaktoren

Von den kardialen Risikofaktoren wurde im Rahmen der vorgelegten Studie der jeweilige Anteil der Patienten mit Bluthochdruck und mit Diabetes Typ 2 erfasst.

6.2.4.1 Hypertonie

Tabelle 7 fasst die Daten zum Bluthochdruck zusammen.

Tabelle 7: Hypertonie – auf die jeweilige Gruppe bezogener Anteil

Bestehende Hypertonie	Patienten ohne Hypertonie		Patienten mit Hypertonie		Patienten in der jeweiligen KV-Gruppe	
	N	%	n	%	n	%
Interne KV	3	13,6	19	86,4	22	100
Externe KV	12	28,6	30	71,4	42	100
Gesamtes Patientenkollektiv	15	23,4	49	76,6	64	100

$p = 0,186$

Im gesamten Patientenkollektiv wurde bei 49 Patienten (76,6%) eine bestehende Hypertonie diagnostiziert.

Aufgeteilt nach der vorgenommenen Kardioversion fanden sich in der Gruppe der intern kardiovertierten Patienten 19 Fälle (86,4% der Patienten in dieser Gruppe), die einen zu hohen Blutdruck hatten, während unter den Patienten, die mit externer Kardioversion behandelt wurden, bei 30 Patienten Bluthochdruck vorlag (71,4% der Patienten in dieser Kardioversionsgruppe). Dieser Unterschied war mit $p = 0,186$ nicht signifikant.

6.2.4.2 Diabetes Typ 2

In der nachfolgenden Tabelle 8 ist die Verteilung der Patienten mit diagnostiziertem Diabetes Typ 2 in den beiden Geschlechtern sowie in den beiden verglichenen Gruppen dargestellt.

Tabelle 8: Typ-2-Diabetes – auf die jeweilige Gruppe bezogener Anteil

Diagnostizierter Typ-2-Diabetes	Patienten ohne Typ-2-Diabetes		Patienten mit Typ-2-Diabetes		Patienten in der jeweiligen KV-Gruppe	
	N	%	n	%	n	%
Interne KV	15	68,2	7	31,8	22	100
Externe KV	31	73,8	11	26,2	42	100
Gesamtes Patientenkollektiv	46	71,9	18	28,1	64	100

p = 0,499

Im gesamten Patientenkollektiv fanden sich zum Zeitpunkt der Kardioversionstherapie 46 Patienten mit Typ-2-Diabetes; das entspricht einem Anteil von 71,9%. Aufgeteilt nach der durchgeführten Therapieform fanden sich in der Gruppe der Patienten, die intern kardiovertiert wurden – ohne Berücksichtigung des Geschlechts – sieben Diabetiker (31,8%) und in der Gruppe mit externer Kardioversion elf Diabetiker (26,2%). Der Unterschied in der Häufigkeit des Vorkommens von Diabetes zwischen den beiden verglichenen Gruppen war mit p = 0,499 nicht signifikant.

6.2.4.3 Body-Mass-Index (BMI)

Als weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor wurde der Body-Mass-Index (BMI) statistisch ausgewertet. In Tabelle 9 werden die entsprechenden Daten wiedergegeben.

Tabelle 9: Body-Mass-Index der Patienten in den verglichenen KV-Gruppen

Body-Mass-Index (BMI)	Durchschnitt	± Standardabweichung
Interne KV	27,7	0,6
Externe KV	27,9	0,4

p = 0,789

Der durchschnittliche Body-Mass-Index betrug bei Patienten der Gruppe mit interner Kardioversion $27,7 \text{ kg/m}^2 \pm 0,6$ und in der Gruppe der externen Kardioversion $27,9 \text{ kg/m}^2 \pm 0,4$. Dieser Unterschied war mit $p = 0,789$ nicht signifikant.

6.2.5 Ejektionsfraktion

Nachfolgend wurden die durchschnittliche Ejektionsfraktion sowie die entsprechende Standardabweichung bei den Patienten in den beiden Kardioversionsgruppen berechnet (Tabelle 10). Nach Aufteilung der Studienteilnehmer in die beiden Gruppen entsprechend dem Typ der Kardioversion betrug die durchschnittliche Ejektionsfraktion in der Gruppe der intern Kardiovertierten $33,5\% \pm 7,4$ und in der Gruppe mit der externen Kardioversion $32,9\% \pm 8,0$. Dieser Unterschied war mit $p = 0,792$ statistisch nicht signifikant.

Tabelle 10: Ejektionsfraktion bei Patienten in den verglichenen KV-Gruppen

Ejektionsfraktion	Durchschnitt (%)	\pm Standardabweichung
Interne KV	33,5	7,4
Externe KV	32,9	8,0

$p = 0,792$

6.2.6 Größe des linken Vorhofs

Ferner wurde zu Beginn der Studie – vor der Kardioversion – auch die Größe des linken Vorhofs gemessen. Die ermittelten Resultate werden in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Größe des linken Vorhofs in den verglichenen KV-Gruppen

Größe des linken Vorhofs	Durchschnitt (mm)	\pm Standardabweichung
Interne KV	41,4	0,4
Externe KV	40,6	0,3

$p = 0,095$

Im entsprechend der angewendeten Kardioversion in zwei Gruppen aufgeteilten Patientenkollektiv lag die durchschnittliche Größe des linken Vorhofs in der Gruppe, die intern kardiovertiert wurde, bei $41,4 \text{ mm} \pm 0,4$ und in der Gruppe mit der externen Kardioversion bei $40,6 \text{ mm} \pm 0,3$. Dieser Unterschied war mit $p = 0,095$ statistisch nicht signifikant.

6.2.7 Serumkreatinin

Die zu Beginn der Studie ermittelten Serumkreatininwerte finden sich in Tabelle 12.

Tabelle 12: Serumkreatinin bei Patienten in den verglichenen KV-Gruppen

Serumkreatinin	Durchschnitt ($\mu\text{mol/L}$)	\pm Standardabweichung
Interne KV	107,2	31,4
Externe KV	99,7	32,3

$p = 0,373$

Nach Aufteilung der Studienteilnehmer in zwei Gruppen entsprechend der geplanten Kardioversionstherapie fand sich in der Gruppe der internen Kardioversion ein durchschnittlicher Serumkreatininwert von $107,2 \mu\text{mol/L} \pm 31,4 \mu\text{mol/L}$ und in der Gruppe der externen Kardioversion $99,7 \mu\text{mol/L} \pm 32,3 \mu\text{mol/L}$. Dieser Unterschied ist bei $p = 0,373$ statistisch nicht signifikant.

6.2.8 Vor Studienbeginn bestehende Medikationen

Auch die vor Studienbeginn bestehenden, zur Therapie des Vorhofflimmerns verordneten Medikationen wurden erfasst. In den nachfolgenden Tabellen werden die Medikamente, die die Patienten während der Studie einnahmen, zusammengefasst.

6.2.8.1 ACE-Inhibitoren

Tabelle 13 zeigt die Zahl der Probanden, die vor der geplanten Kardioversion ACE-Hemmer (inklusive Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) eingenommen hatten, sowie der jeweilige Prozentsatz in den beiden Gruppen.

Tabelle 13: ACE-Inhibitoren – auf die jeweilige Gruppe bezogener Anteil

Medikation ACE-Hemmer	Kein ACE-Hemmer		Medikation mit ACE-Hemmer		Patienten in der jeweiligen KV-Gruppe	
	N	%	n	%	n	%
Interne CV	1	4,5	21	95,5	22	100
Externe KV	6	14,3	36	85,7	42	100
Gesamtes Patientenkollektiv	7	10,9	57	89,1	64	100

$p = 0,242$

Im gesamten Patientenkollektiv nahmen insgesamt 57 Probanden (89,1% des gesamten Patientenkollektivs) ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ein. Dabei nahmen 21 Patienten (95,5%) aus der geplanten internen Kardioversionsgruppe und 36 Studienteilnehmer (85,7%) der geplanten externen Kardioversionsgruppe ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ein. Dieser Unterschied war mit $p = 0,242$ statistisch nicht signifikant.

6.2.8.2 Aldosteron-Antagonisten

Zusätzlich zu den ACE-Hemmern wurde auch die Medikation mit Aldosteron-Antagonisten dokumentiert. Insgesamt wurden (auf alle Patienten bezogen) 17 Studienteilnehmer (26,6%) mit Aldosteron-Antagonisten behandelt. Nach Aufteilung des Patientenkollektivs entsprechend dem vorgesehenen Kardioversionstyp hatten insgesamt elf (50%) Teilnehmer aus der Gruppe der internen Kardioversion und sechs Teilnehmer (14,3%) aus der Gruppe der externen Kardioversion Aldosteron-Antagonisten eingenommen (Tabelle 15). Dieser Gruppenunterschied war statistisch signifikant ($p = 0,006$).

Tabelle 14: Aldosteron-Antagonisten – auf die jeweilige Gruppe bezogener Anteil*

Medikation Aldosteron- Antago- nist	Kein AldosteronAntagonist		Mit AldosteronAntagonist		Patienten in der jeweiligen KV-Gruppe	
	N	%	n	%	n	%
Interne CV	11	50,0	11	50,0	22	100
Externe KV	36	85,7	6	14,3	42	100
Gesamtes Patientenkollektiv	47	73,4	17	26,6	64	100

$p = 0,006$; *Inklusive Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten

6.2.8.3 Azetylsalizylsäure (Aspirin) – Einnahme

Zu Studienbeginn nahmen 38 Studienteilnehmer (59,4% des gesamten Patientenkollektivs) Azetylsalizylsäure (Aspirin). Wurde das gesamte Patientenkollektiv nach geplanter Kardioversionsart aufgeteilt, fanden sich in der Gruppe der internen Kardioversion elf Studienteilnehmer (50%) und in der externen Kardioversionsgruppe 27 Studienteilnehmer (64,3%), die Aspirin einnahmen; dieser Unterschied war mit einem berechneten $p = 0,276$ nicht signifikant (Tabelle 15).

Tabelle 15: ASS-Medikation – auf die jeweilige Gruppe bezogener Anteil

Medikation Azetylsalizylsäure	Kein ASS		ASS-Medikation		KV-Gruppe	
	N	%	n	%	n	%
Interne CV	11	50,0	11	50,0	22	100
Externe KV	15	35,7	27	64,3	42	100
Gesamtes Patientenkollektiv	26	40,6	38	59,4	64	100

P=0,276

6.2.8.4 Betablocker

55 Teilnehmer des gesamten Patientenkollektivs (85,9%) wurden zu Studienbeginn mit Betablockern behandelt (Tabelle 16).

Tabelle 16: Beta-Blocker – auf die jeweilige Gruppe bezogener Anteil

Medikation Beta-Blocker	Kein Beta-Blocker		Mit Beta-Blocker		Patienten in der jeweiligen KV-Gruppe	
	N	%	n	%	n	%
Interne CV	2	9,1	20	90,9	22	100
Externe KV	7	16,7	35	83,3	42	100
Gesamtes Patientenkollektiv	9	14,1	55	85,9	64	100

p = 0,416

In der Gruppe der Studienteilnehmer, für die eine interne Kardioversion vorgesehen war, fanden sich insgesamt 20 Patienten (90,9%), die vor Studienbeginn Betablocker einnahmen.

In der Gruppe jener Teilnehmer, die eine externe Kardioversion erhalten sollten, nahmen 35 Patienten (83,3%) Betablocker ein. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war mit $p = 0,416$ nicht signifikant.

6.2.8.5 Amiodaron

Mit Amiodaron wurden nur wenige Studienteilnehmer behandelt (Tabelle 17).

Tabelle 17: Amiodaron-Medikation – auf die jeweilige Gruppe bezogener Anteil

Amiodaron-Medikation	Kein Amiodaron		Amiodaron		Patienten in der jeweiligen KV-Gruppe	
	N	%	n	%	n	%
Interne CV	14	63,6	8	36,4	22	100
Externe KV	38	90,5	4	9,5	42	100
Gesamtes Patientenkollektiv	52	81,2	12	18,8	64	100

p = 0,006

Im gesamten Patientenkollektiv nahmen zwölf Patienten (18,8%) Amiodaron ein. Von den Teilnehmern, die für eine interne Kardioversion vorgesehen waren, wurden acht Patienten (36,4%) mit Amiodaron behandelt; in der externen Kardioversionsgruppe fanden sich insgesamt vier Patienten (9,5%), die Amiodaron einnahmen. Dieser Unterschied war mit einem P-Wert von p = 0,006 statistisch signifikant.

6.2.8.6 Dronedaron

Zu Studienbeginn wurden insgesamt 19 Studienteilnehmer (29,7%) mit dem Antiarrhythmikum Dronedaron behandelt (Tabelle 18).

Tabelle 18: Dronedaron-Medikation – auf die jeweilige Gruppe bezogener Anteil

Medikation Dronedaron	Kein Dronedaron		Mit Dronedaron		Patienten in der jeweiligen KV-Gruppe	
	N	%	n	%	n	%
Interne CV	16	72,7	6	27,3	22	100
Externe KV	29	69,0	13	31,0	42	100
Gesamtes Patientenkollektiv	45	70,3	19	29,7	64	100

p = 0,764

Bezogen auf die vorgesehene Form der Kardioversion fanden sich in der Gruppe, die intern kardiovertiert werden sollte, sechs (27,3%) Patienten, die unter Dronedaron Medikation waren, und in der Gruppe der Patienten, bei denen eine externe Kardioversion vorgenommen wurde, 13 (31% der Teilnehmer in dieser Gruppe). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,764$).

6.2.8.7 Flecainid

Mit Flecainid wurden insgesamt 13 Studienteilnehmer (20,3% des Gesamtkollektivs) behandelt. Die entsprechenden Zahlen sind in Tabelle 19 dargestellt.

Von den Patienten, die für eine interne Kardioversion vorgesehen waren, nahm nur ein Patient (4,5%) Flecainid ein; in der Gruppe der Patienten, die eine externe Kardioversion erhalten sollten, waren es insgesamt zwölf Studienteilnehmer (28,6%). Dieser Unterschied war mit $p = 0,006$ statistisch signifikant.

Tabelle 19: Flecainid-Medikation – auf die jeweilige Gruppe bezogener Anteil

Medikation Flecainid	Kein Flecainid		Mit Flecainid		Patienten in der jeweiligen KV-Gruppe	
	N	%	n	%	n	%
Interne CV	21	95,5	1	4,5	22	100
Externe KV	30	71,4	12	28,6	42	100
Gesamtes Patientenkollektiv	51	79,7	13	20,3	64	100

$p = 0,006$

6.2.8.8 Lipidsenkende Statine

Zuletzt wurde auch der Anteil der Patienten in den jeweiligen Gruppen, die lipidsenkende Statine eingenommen hatten, ermittelt und verglichen.

Im gesamten Studienkollektiv wurden insgesamt 32 Teilnehmer mit Statinen versorgt (50% des Gesamtkollektivs). Die Anteile der Patienten in den einzelnen Subgruppen werden in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Statintherapie – auf die jeweilige Gruppe bezogener Anteil

Medikation Lipidsenkende Statine	Keine Statine		Mit Statinen		Patienten in der jeweiligen KV-Gruppe	
	N	%	n	%	n	%
Interne CV	6	27,3	16	72,7	22	100
Externe KV	26	61,9	16	38,1	42	100
Gesamtes Patientenkollektiv	32	50,0	32	50,0	64	100

$p = 0,014$

In der Gruppe der Patienten, die sich für die interne Kardioversion entschieden hatte, nahmen insgesamt 16 Teilnehmer (72,7%) Statine ein; in der Gruppe der Patienten, bei denen eine externe Kardioversion vorgesehen war, waren es ebenfalls 16 Patienten; in dieser Patientengruppe war damit der prozentuale Anteil 38,1%. Dieser Unterschied zwischen den beiden Kardioversionsgruppen war statistisch signifikant ($p = 0,014$).

6.3 Einfluss der Kardioversion auf biochemische Marker

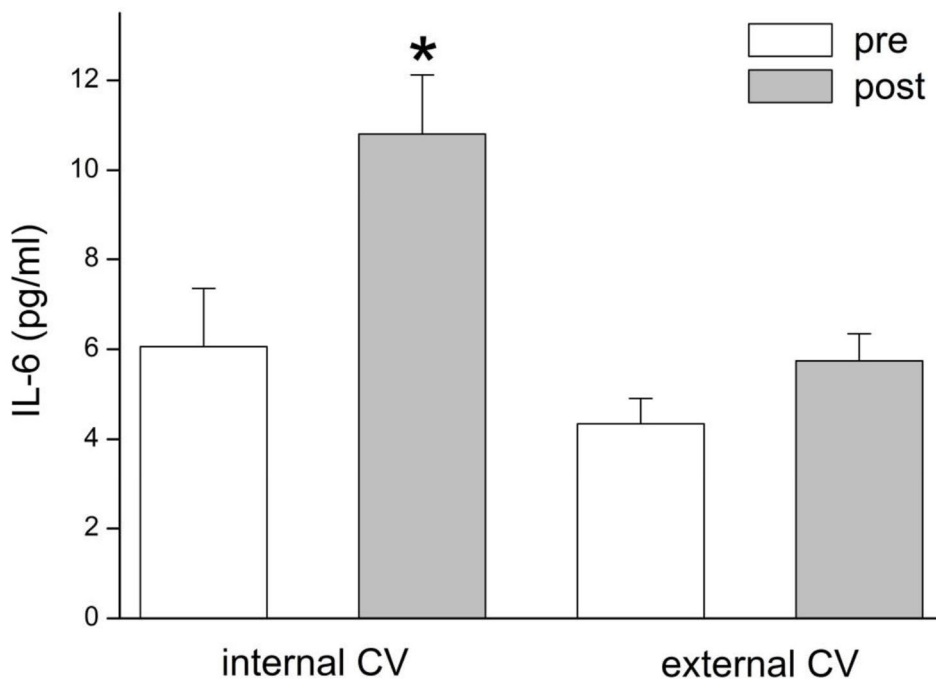
6.3.1 Beeinflussung der inflammatorischen Parameter

6.3.1.1 Interleukin-6 (IL-6)

Bezüglich der Inflammationsparameter war zu beobachten, dass sich die beiden verglichenen Gruppen bezüglich der Basiswerte des Interleukin-6 (IL-6) vor der jeweiligen Kardioversion nicht signifikant unterschieden (interne Kardioversion: 6.1 ± 1.3 vs. externe Kardioversion: 4.4 ± 0.6 pg/ml). Nach erfolgter Kardioversion stiegen jedoch in der Gruppe, die mit der internen Kardioversion behandelt worden war, die IL-6 Spiegel signifikant an ($p < 0.05$), während in der Gruppe mit der externen

Kardioversion nur ein leichter, nicht signifikanter Anstieg der IL-6-Werte zu beobachten war (siehe Graph 1).

Graph 1 visualisiert die jeweiligen Plasmaspiegel des Interleukin-6: Es ist erkennbar, dass bei den Ausgangswerten des Interleukin-6 (IL-6) zwischen den beiden verglichenen Patientengruppen kein signifikanter Unterschied besteht. Acht Stunden nach vorgenommener Kardioversion waren die IL-6-Werte in beiden verglichenen Gruppen höher als der Ausgangswert, jedoch war der Anstieg in der Gruppe mit der internen Kardioversion signifikant grösser ($p < 0,05$), und zwar sowohl im Vergleich zu den Ausgangswerten der Gruppe mit interner Kardioversion als auch im Vergleich auch zu den Werten nach der Kardioversion bei den Patienten, die sich einer externen Kardioversion unterzogen hatten.



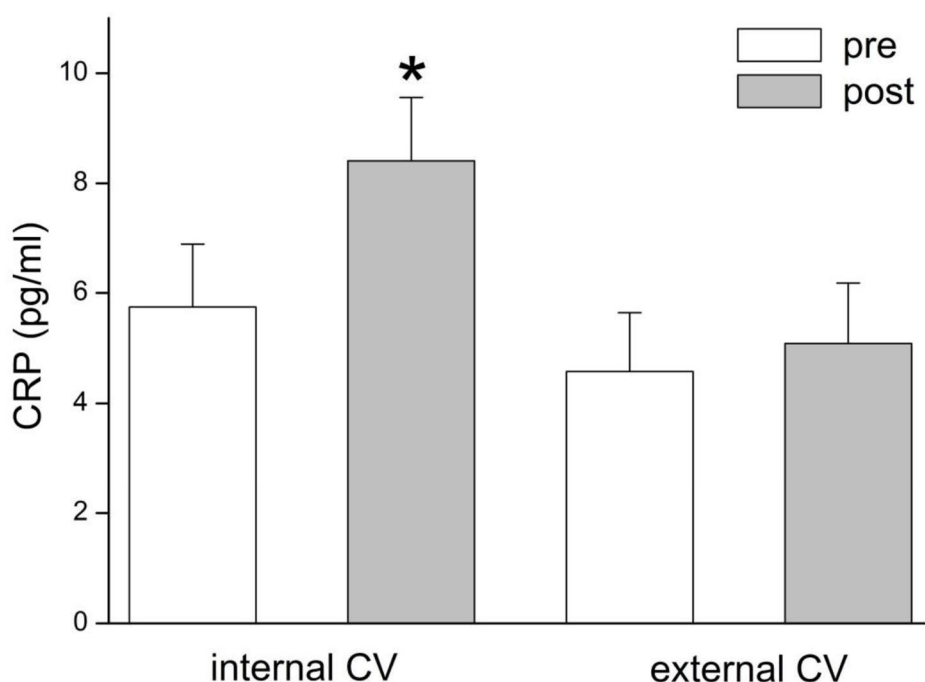
Graph 1: Unterschiede zwischen den Interleukin-Werten in den beiden verglichenen Gruppen vor und nach erfolgter Kardioversion

6.3.1.2 C-reaktives Protein (CRP)

Auch die Basiswerte des C-reaktiven Proteins (CRP) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit interner Kardioversion im Vergleich zur Gruppe mit externer Kardioversion (interne Kardioversion: 5.7 ± 1.1 vs. externe Kardioversion: 4.6 ± 1.1 pg/ml, $p > 0.05$). In der Gruppe mit interner Kardioversion

wurde acht Stunden nach Kardioversion ein signifikanter Anstieg der CRP-Werte gefunden, während in der Gruppe mit der externen Kardioversion keine signifikanten Veränderungen des C-reaktiven Proteins nach der Kardioversion festgestellt wurden (Graph 2).

Wie Graph 2 zu entnehmen ist, waren bereits bei Studienbeginn – vor der Kardioversion – die CRP-Werte in der Patientengruppe, die sich einer internen Kardioversion unterzogen hatte, höher als in der Gruppe der externen Kardioversion, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant.



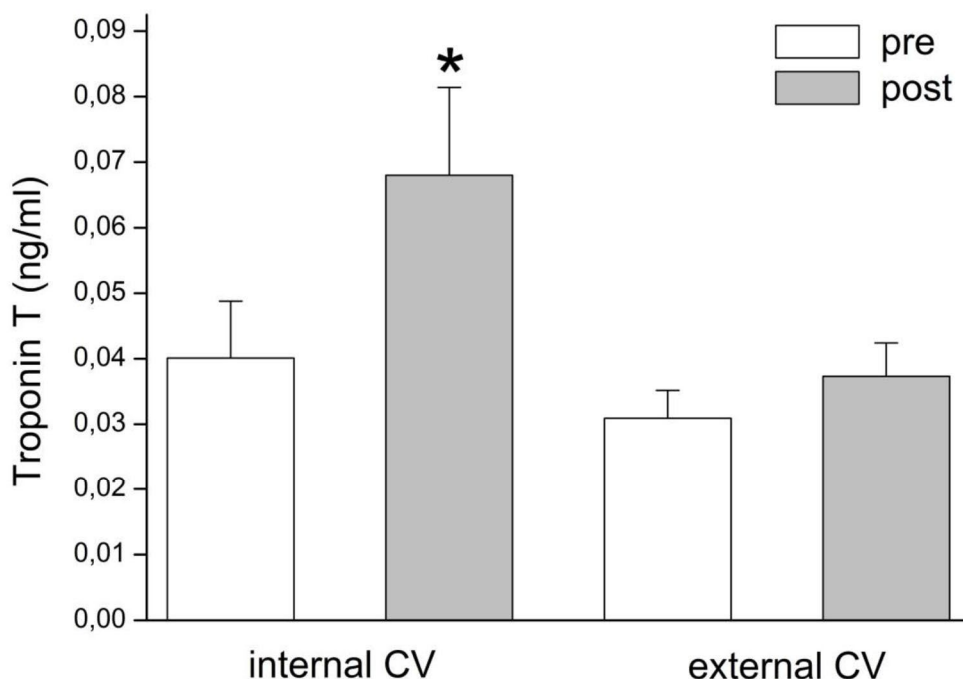
Graph 2: Grafische Darstellung der Veränderungen des Inflammationsparameters C-reaktives Protein (CRP) nach erfolgter interner bzw. externer Kardioversion

Nach erfolgter Kardioversion stiegen die CRP-Werte in der Gruppe, die mit interner Kardioversion behandelt wurde, signifikant an ($p < 0.05$). Der CRP-Wert unterschied sich nach Kardioversion sowohl von den Ausgangswerten in der Gruppe der internen Kardioversion als auch von den CRP-Werten in der externen Gruppe nach der Kardioversion signifikant.

6.3.2 Beeinflussung kardiospezifischer Biomarker

6.3.2.1 Hochsensitives Troponin (hsTnT)

Vor der jeweiligen Kardioversion unterschieden sich die durchschnittlichen Werte des hochsensitiven Troponins (hsTnT) zwischen den beiden verglichenen Gruppen nicht; sie betragen 0.04 ± 0.009 ng/ml in der internen und 0.031 ± 0.004 ng/ml in der externen Kardioversionsgruppe (Graph 3). Acht Stunden nach der jeweiligen Kardioversion stiegen die hsTnT-Werte in der internen Kardioversionsgruppe signifikant an ($p < 0.05$), während sich der Spiegel der hsTnT-Serumwerte in der externen Kardioversionsgruppe nach der Kardioversion nicht signifikant vom Ausgangswert unterschied.

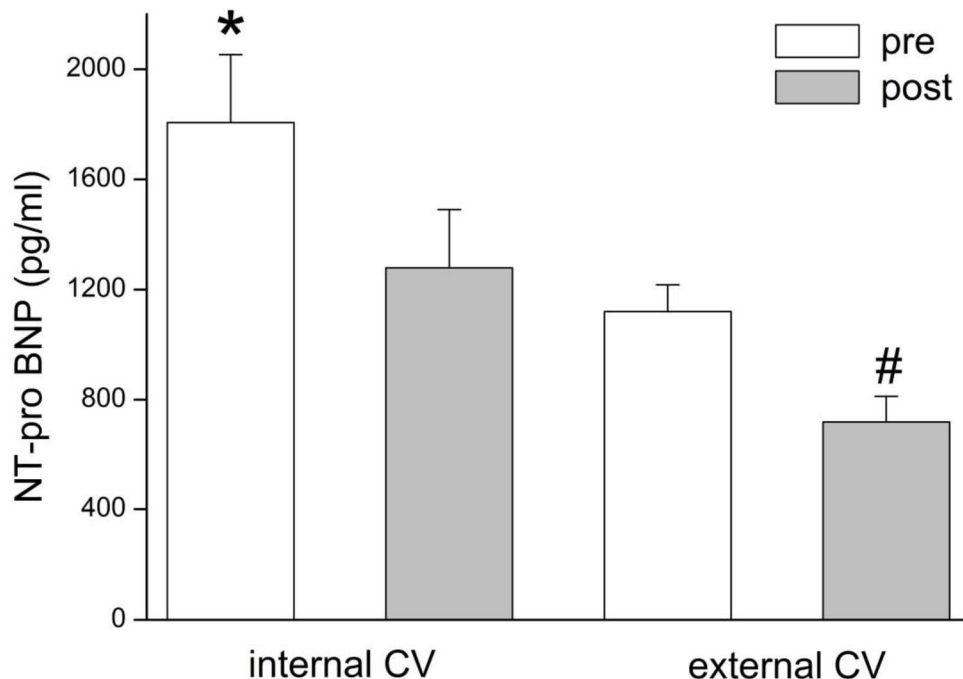


Graph 3: Unterschiede zwischen den Troponin-Werten vor und nach erfolgter elektrischer Defibrillation bei interner im Vergleich zu externer Kardioversion

6.3.2.2 N-terminales-Propeptid BNP (NT-proBNP)

Entgegen den anderen untersuchten Biomarkern war bezüglich des NT-proBNP bereits vor erfolgter Kardioversion ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden verglichenen Gruppen nachweisbar: In der Patientengruppe, die für die interne Kardioversion vorgesehen war, waren die NT-proBNP-Werte signifikant höher als in

der Gruppe, bei der eine externe Kardioversion vorgenommen wurde (interne Kardioversion: $1806 \text{ pg/ml} \pm 247$ vs. externe Kardioversion: $1120 \pm 97 \text{ pg/ml}$) (Graph 4).



Graph 4: Grafische Darstellung der Veränderungen des NT-proBNP nach interner im Vergleich zu externer Kardioversion

Acht Stunden nach durchgeführter Kardioversion änderte sich das relative Verhältnis der NT-proBNP-Werte in den beiden Gruppen nicht: In beiden Gruppen kam es zu einer signifikanten Reduktion der N-proBNP-Werte in vergleichbarem Ausmaß (29% in der Gruppe der internen Kardioversion, 36% in der Gruppe der externen Kardioversion). In beiden verglichenen Gruppen unterschieden sich die Basiswerte signifikant von den Werten nach der Kardioversion bei $p < 0,05$; auch zwischen den beiden Gruppen bestanden jeweils signifikante Unterschiede sowohl beim Vergleich der Ausgangswerte als auch beim Gruppenvergleich der post-Kardioversionswerte ($p < 0,05$).

7 Diskussion

Bezüglich der Effizienz der internen Kardioversion geben bisher veröffentlichte Studien kein einheitliches Bild ab: Es wurden widersprüchliche Angaben zur Erfolgsrate bei interner versus externer Kardioversion veröffentlicht; beiden Verfahren haftet darüber hinaus der Ruf an, das Myokard schädigen zu können und somit an einer erhöhten Mortalität beteiligt zu sein (Buob, Jung, Siaplaouras, Neuberger, & Mewis, 2006; Shin u. a., 2005; Sunman u. a., 2016).

Ziel der vorgelegten Studie war es, einen Beitrag zur Lösung dieser Fragestellungen zu leisten. Insbesondere wurde versucht, Antworten auf nachfolgende Fragen zu finden:

- Gibt es einen Unterschied zwischen der internen und externen Kardioversion bezüglich der Erfolgsquote, d. h. bezüglich der Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern? Welches der beiden Kardioversionsverfahren (intern vs. extern) ist effizienter?
- Bestehen Unterschiede bezüglich potenzieller Myokardschädigungen unter Anwendung der internen im Vergleich zur externen Kardioversion – gemessen an vier wichtigen kardialen bzw. inflammatorischen Biomarkern: hochsensitives Troponin-T (hsTnT), C-reaktives Protein (CRP), Interleukin 6 (IL-6) und NT-proBNP?

Die zu diesem Zweck herangezogenen und ausgewerteten Daten stammen von einem 115 Teilnehmer zählenden Patientenkollektiv. Bei den internen Kardioversion-Patienten handelte es sich um ICD-Träger („dual-coil“-ICDs), wobei die Implantation des ICD mindestens vier Monate zurücklag. Zu den Einschlusskriterien zählten unter anderem persistierendes symptomatisches Vorhofflimmern und eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion zwischen 20 und 45%. Die Patienten wurden nicht randomisiert einer der beiden Vergleichsgruppen – interne Kardioversion vs. externe Kardioversion – zugeordnet.

7.1 Interne vs. externe Kardioversion: Effizienz

Von den 59 Patienten, die mit interner Kardioversion behandelt wurden, mussten 37 (62,7%) Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden, da eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus nach der ersten Schockabgabe nicht erfolgte bzw. innerhalb der ersten acht Stunden nach Kardioversion ein Rezidiv des Vorhofflimmerns auftrat.

Mit externer Kardioversion wurden 56 Patienten behandelt; davon mussten 14 Patienten (25%) aus den gleichen Gründen (ausbleibender Erfolg nach der ersten Elektroschockabgabe oder Rezidiv innerhalb von 8h) aus der Studie ausgeschlossen werden.

Ein Vergleich der Effizienz der beiden auf unterschiedliche Weise vorgenommenen Kardioversionen bestätigt, dass im hier untersuchten Patientenkollektiv die externe Kardioversion mit 75% eine deutlich höhere Erfolgsquote aufweist als die interne Kardioversion, bei welcher die Erfolgsquote bei nur 37,2% lag. Dies betätigt die Ergebnisse einer niederländischen Studie, die ebenfalls bei interner Kardioversion eine geringe Erfolgsrate feststellte. Dies betraf insbesondere Patienten mit überdurchschnittlich großem linken Atriumvolumen und langer AF-Geschichte (Limantoro et al., 2013).

Limantoro und Kollegen definierten im Gegensatz zur hier vorliegenden Studie eine erfolgreiche Kardioversion als das Erlangen des Sinusrhythmus nach bis zu drei Elektroschockabgaben. Die restlichen Patienten konnten, so Limantoro und Kollegen, anschließend unter Anwendung der externen Kardioversion ebenfalls erfolgreich behandelt werden. Hier ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die Gesamtzahl der Patienten, welche der Studie von Limantoro und Team zugrunde liegen, sehr gering war: Insgesamt wurden nur 27 ICD-Träger mit Vorhofflimmern behandelt.

In der einschlägigen Fachliteratur finden sich jedoch auch Berichte, in welchen die Autoren zu anderen Ergebnissen gekommen sind. So kardiovertierten Sunman und Kollegen (2016) insgesamt 70 Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz; davon wurden 40 Patienten mit interner und 30 Patienten mit externer Kardioversion behandelt. Der Sinusrhythmus konnte bei 80% der intern kardiovertierten und bei 83,3% der extern kardiovertierten Patienten erreicht werden; der Unterschied bezüglich der Erfolgsrate zwischen den beiden Verfahren war mit $p = 0,725$ nicht signifikant. Die Autoren bezeichnen die interne Kardioversion als effektives und sicheres Verfahren, um bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz den Sinusrhythmus wiederherzustellen.

Lewicka und Kollegen (2015) berichten, dass zwölf Monate nach elektrischer Kardioversion von insgesamt 60 Patienten mit Vorhofflimmern nur noch fünf Patienten (8%) keinen Rückfall erlitten hatten. Auch Zografos und Mitarbeiter (2014) berichten über hohe Rückfallquoten nach externer Kardioversion bei Patienten mit Vorhofflimmern: Innerhalb des ersten Monats nach der Kardioversion hatten 40% der

Patienten einen Rückfall erlebt. Ruggiero und Kollegen (2011) stellten in einer kleinen Studie mit nur 24 Patienten, von denen fünf ausgeschlossen werden mussten, nach externer Kardioversion eine Rückfallquote von 47,4% fest.

Die recht unterschiedlichen Rückfallquoten nach Kardioversion – ob nach interner oder externer Schockabgabe – könnten auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. So stellten Sanna und Kollegen (2009) fest, dass die Basiswerte des NTproBNP einen unabhängigen Prädiktor für die Rückfallquote nach elektrischer Kardioversion darstellen – wobei es keine Rolle spielte, ob es sich um eine interne oder externe Kardioversion handelte. Auch Zografos und Kollegen (2014) berichteten, dass bei Patienten, bei denen nach erfolgter Kardioversion das Vorhofflimmern wieder aufgetreten war, bereits die Basiswerte des NT-proBNP (und daher auch des BNP) signifikant höher waren im Vergleich zu den Basiswerten jener Patienten, bei denen der Sinusrhythmus nach Kardioversion stabil geblieben war.

Zu ähnlichen Schlussfolgerungen gelangten Tang und Kollegen (2011) aufgrund ihrer Meta-Analyse mit zehn ausgewählten Studien (aus den Jahren 1980 bis 2011) mit Patienten, bei denen wegen Vorhofflimmern eine Elektrokardioversion vorgenommen wurde. Auch diese Autoren konnten bestätigen, dass es sich bei den Basiswerten von NT-proBNP- (und auch BNP-)Werten um einen Prädiktor für den Wiedereintritt des Vorhofflimmerns nach zunächst erfolgreicher elektrischer Kardioversion handelt. Das Rückfallrisiko sei bei Patienten, deren BNP- bzw. NT-proBNP-Werte vor der Kardioversion höher waren, erhöht im Vergleich zu Patienten, die niedrigere bzw. normale Basiswerte des BNP hatten.

Es bleibt festzuhalten, dass die Ergebnisse in der vorliegenden Studie mit den eben genannten Berichten aus der Fachliteratur übereinstimmen. Die beobachtete niedrige Erfolgsquote in der Gruppe der Patienten, die mit interner Kardioversion behandelt wurden, könnte auch in unserem Patientenkollektiv auf ähnliche Weise erklärt werden: In der Gruppe der intern kardiovertierten Patienten waren die Basiswerte des NT-proBNP (also die noch vor der Kardioversion gemessenen NT-proBNP-Werte) signifikant höher als in der Vergleichsgruppe der Patienten, die anschließend mit externer Kardioversion behandelt wurden.

Vor dem Hintergrund der erwähnten Angaben aus der Literatur können die Resultate der vorgelegten Studie bezüglich der Effizienz der beiden verglichenen Kardioversionsverfahren evtl. auch so interpretiert werden, dass die Effizienz der jeweiligen Kardioversion von der Höhe der NT-proBNP-Werte vor der Kardioversion

beeinflusst wurde. Weitere Studien mit einer größeren Teilnehmerzahl, sodass für den NTproBNP-Ausgangswert als konfundierender Faktor kontrolliert werden kann, könnten über die Frage Klarheit schaffen, ob die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie auf einen echten Unterschied in der Wirksamkeit von interner und externer Kardioversion oder lediglich auf den vorhandenen Unterschied im NT-proBNP-Ausgangswert zwischen den beiden Gruppen zurückzuführen sind.

7.2 Veränderungen der Biomarker nach Kardioversion

Sekundäres Ziel der vorgelegten Studie war die Prüfung der Frage, ob nach Anwendung der internen bzw. externen Kardioversion Unterschiede in den Veränderungen wichtiger inflammatorischer und kardiospezifischer Biomarker erkennbar sind, die eine Einschätzung des Ausmaßes der Myokardschädigung nach der jeweils angewendeten Kardioversion gestatten.

Hierzu wurden bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten zwei inflammatorische Serumbiomarker CRP und IL-6, sowie zwei kardiospezifische Biomarker, hsTnT und NT-proBNP jeweils unmittelbar vor der Kardioversion und acht Stunden nach erfolgreicher Kardioversion gemessen. Anschließend wurden die Werte getrennt für die Patientengruppe mit interner bzw. externer Kardioversion berechnet. Wie bereits dargestellt, wurden vor der Auswertung der Resultate jene Patienten aus der Studie ausgeschlossen, bei denen der erste Versuch einer Kardioversion (unabhängig davon, ob intern oder extern) misslungen war.

Die Betrachtung der Ergebnisse zeigt, dass die Werte sowohl der beiden inflammatorischen Biomarker CRP und IL-6 als auch der kardiospezifischen Biomarker Troponin und TN-proBNP nach der Kardioversion im Vergleich zum Ausgangswert vor der Kardioversion durchweg anstiegen; allerdings waren diese Steigerungen nur in der Gruppe der Patienten nach interner Kardioversion signifikant. Es ist möglich, dass dies an der relativ kleinen Stichprobe lag und in einer größeren Studie auch die vorher-nachher Unterschiede in der externen Kardioversionsgruppe Signifikanz erreichen würden.

7.2.1 C-reaktives Protein (CRP)

Der CRP-Wert wird als einer der wichtigsten Biomarker der Inflammation angesehen. Allerdings ist die Aussage erhöhter CRP-Werte unspezifisch; darüber hinaus können CRP-Werte leicht und signifikant durch medikamentöse Therapien beeinflusst werden.

T. Cheng und Kollegen (2012) konnten in einer Studie zeigen, dass bei Vorhofflimmern die Plasmawerte verschiedener inflammatorischer Zytokine häufig erhöht sind: Sie stellten fest, dass CRP (sowie IL-1, IL-6 und TNF-alpha) bei Patienten mit Vorhofflimmern höhere Werte aufweisen als bei Studienteilnehmern ohne Vorhofflimmern.

Auch Wu und Kollegen (2013) berichten, dass inflammatorische Zytokine, insbesondere CRP, bei Patienten mit Vorhofflimmern erhöht sind – jedoch nicht einheitlich in allen untersuchten Untergruppen. So stellten sie eine signifikante Korrelation zwischen den CRP-Werten und dem Risiko für persistierendes und permanentes Vorhofflimmern fest, bei paroxysmalem Vorhofflimmern war dies jedoch nicht der Fall. Bei Patienten, die sich einer elektrischen Kardioversion bzw. einer Katheterablation unterzogen hatten, korrelierten die CRP-Werte signifikant mit dem Wiederauftreten des Vorhofflimmerns.

Aulin und Kollegen (2015) stellten fest, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern erhöhte CRP-Werte mit einem höheren Risiko für ein Myokardinfarkt einhergehen. Interessant ist, dass dies nicht für den Inflammationsmarker IL-6 zutrifft – dieser korreliert, im Unterschied zu CRP, mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse.

Insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Beschwerden ist der Hinweis, dass eine Therapie mit lipidsenkenden Statinen die CRP-Werte signifikant reduziert (Albert et al., 2001), von besonderer Bedeutung: Patienten mit Herz- und Kreislaufbeschwerden werden häufig mit Statinen behandelt. Duan und Kollegen (2015) stellten anhand der Ergebnisse ihrer Untersuchungen fest, dass mit Atorvastatin behandelte Patienten signifikant niedrigere CRP-Werte ($p < 0,05$) im Vergleich zur Kontrollgruppe, die keine Statine eingenommen hatte, aufweisen.

Im hier untersuchten Patientenkollektiv bewegten sich die CRP-Spiegel im Bereich zwischen normalen und leicht erhöhten Werten – und zwar in beiden Vergleichsgruppen sowohl vor als auch nach der Kardioversion. Innerhalb beider Gruppen war jeweils eine Steigerung der CRP-Werte nach erfolgter Kardioversion zu beobachten, die jedoch nur in der Gruppe der internen Kardioversion signifikant war und auch hier nur leicht erhöhte Werte erreichte (siehe Graph Nr. 2).

CRP-Werte werden von vielen unterschiedlichen Faktoren beeinflusst – durch Krankheiten, etwa koronare Herzkrankheit (Dursunoglu et al., 2011, Ndrepepa et al., 2013), durch Medikamente wie etwa Statine (Duan und Kollegen 2015) und andere

Faktoren. In unserem Patientenkollektiv wurde ein signifikant höherer Anteil von Patienten aus der Gruppe der internen Kardioversion mit Statinen behandelt (72,7% vs. 38,1%; $p = 0,014$); ebenso war der Anteil der Patienten mit koronarer Herzkrankheit in der Gruppe der internen Kardioversion signifikant höher im Vergleich zu den extern kardiovertierten Patienten (72,7% vs. 31%). Dies könnte die relativ niedrigen CRP-Werte in der Gruppe der internen Kardioversion erklären und erschwert gleichzeitig einen direkten Vergleich der CRP-Werte zwischen den beiden Kardioversionsgruppen bzw. die Aussage über die Bedeutung der ermittelten Resultate. Dass die CRP-Werte dennoch signifikant gegenüber den Basiswerten anstiegen, unterstreicht aber den Effekt der Intervention umso mehr.

7.2.2 Interleukin-6 (IL-6)

Interleukin 6 (IL-6) ist ein Schlüsselmediator entzündlicher Prozesse. Erhöhte IL-6 Werte wurden bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen nachgewiesen. So beobachteten Cheng A. und Kollegen (2014) bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine lineare Beziehung zwischen den Interleukin-6-Werten und einem erhöhten Risiko für die allgemeine Sterblichkeit. Das Team um Cheng T. (2012) untersuchte die Plasmawerte des IL-6 bei 122 Patienten mit und bei 63 Patienten ohne Vorhofflimmern (Kontrollgruppe) und stellte fest, dass die IL-6-, IL-1, TNF-alpha und CRP in der Gruppe der Studienteilnehmer mit Vorhofflimmern signifikant höher waren ($p < 0,01$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es zeigte sich, dass die Serumentzündungsmarker bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ebenfalls höher waren.

Wu und Mitarbeiter (2013) befassten sich in einer Meta-Analyse ebenfalls mit dem Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und entzündlichen Biomarkern. Sie stellten fest, dass bereits ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern, etwa nach einer koronaren Bypass-Operation (CABG), mit einem Anstieg der IL-6-Werte einhergeht. Auch im Zusammenhang mit dem Wiedereintreten des Vorhofflimmerns nach elektrischer Kardioversion oder nach Katheterablation steigen die IL-6-Werte an.

Mira und Kollegen (2013) stellten ebenfalls fest, dass in ihrer 50 Patienten zählenden Gruppe mit Vorhofflimmern die IL-6-Werte signifikant höher waren als in der Kontrollgruppe (30 Probanden ohne Vorhofflimmern). Darüber hinaus beobachteten die Autoren, dass bei Vorhofflimmern, das länger als 36 Monate dauerte, die IL-6-Werte signifikant höher waren als in einer Subgruppe der Patienten, bei denen die Dauer des Vorhofflimmerns unter 36 Monaten lag ($p < 0,05$). Zwischen

persistierendem und paroxysmalem Vorhofflimmern fand sich dagegen kein signifikanter Unterschied bezüglich der IL-6-Plasmawerte.

Kornej und Kollegen (2014) untersuchten die IL-6-Werte bei 80 Patienten (62 ± 10 Jahre), die sich wegen Vorhofflimmerns einer Katheterablation unterzogen hatten. Die IL-6-Werte wurden insgesamt dreimal ermittelt: als Basiswert vor der Ablation (aus der V. femoralis und dem linken Vorhof), unmittelbar nach der Ablation (aus der Lungenvene, dem linken Vorhof und der V.femoralis) sowie 24 Stunden nach abgeschlossener Katheterablation (aus Kubitalvene). Die Autoren stellten fest, dass 24 Stunden nach dem Eingriff die IL-6-Werte signifikant angestiegen waren ($p < 0,001$). Sowohl die Basis-IL-6-Werte als auch jene nach der Ablation korrelierten dabei signifikant mit dem Alter der Patienten.

Aulin und Kollegen (2015) prüften, welche kardiovaskulären Risiken bei Patienten mit Vorhofflimmern mit erhöhten IL-6 und CRP-Werten einhergingen. Sie stellten fest, dass die Plasmaspiegel des IL-6 bei diesen Patienten mit einem höheren Risiko für Schlaganfall und thromboembolische Risiken sowie mit schweren Blutungen assoziiert sind, während erhöhte CRP-Spiegel eher mit einem höheren Risiko für einen Myokardinfarkt einhergingen.

Streitner und Kollegen (2009) stellen fest, dass bei Patienten mit „electrical storm“ (drei separate ventrikuläre Tachyarrhythmien in kurzer Folge) nicht nur die IL-6-Werte, sondern auch die CRP-, hsTnT- und die NT-BNP-Werte angestiegen waren. Die Autoren werteten dies als Hinweis darauf, dass der „electrical storm“ durch proinflammatorische Aktivität getriggert wurde. Erhöhte IL-6-Werte (aber auch die Werte von hsTnT und NTproBNT) könnten demnach helfen, Patienten mit hohem Risiko für dieses Ereignis zu identifizieren.

Im Patientenkollektiv, das der vorliegenden Studie zugrunde lag, lagen die Basiswerte des Interleukin-6 in der internen Kardioversionsgruppe bei $6,1 \pm 1,3$ pg/ml und in der externen Kardioversionsgruppe bei $4,4 \pm 0,6$ pg/ml; bewegten sich also vor der Kardioversion im normalen Bereich (< 30 pg/ml; Labor-München-Zentrum). Acht Stunden nach der Kardioversion waren in der Gruppe, die intern kardiovertiert wurde, die IL-6-Werte signifikant angestiegen, blieben jedoch immer noch unter der Obergrenze für normale Werte. In der Gruppe der externen Kardioversion war ebenfalls ein Anstieg dieses Biomarkers zu beobachten, hier ergab sich jedoch ein nicht signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Werten vor der Kardioversion. Zwischen den IL-6-Werten nach interner und externer Kardioversion war ein ausgeprägter signifikanter Unterschied erkennbar (siehe Graph 1).

IL-6-Werte sind bei Patienten mit Vorhofflimmern sowie mit Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit häufig erhöht; dasselbe trifft für Patienten mit Herzinsuffizienz zu – ungeachtet evtl. vorgenommener Kardioversionen. Im von uns untersuchten Patientenkollektiv war im Vergleich zur externen Kardioversion ein stärkerer Anstieg der IL-6-Werte nach der internen Kardioversion zu beobachten, was auf einen relativ stärkeren inflammatorischen Prozess in der Gruppe der intern kardiovertierten Patienten nach der Kardioversion hinweisen könnte. Die dennoch im Bereich der Norm liegenden IL-6-Werte, insbesondere in der Gruppe der internen Kardioversion, sind eventuell auf die in dieser Gruppe häufiger angewendete Statintherapie zurückzuführen.

7.2.3 Troponin

Erhöhte Troponin-T-Werte stellen einen Hinweis auf einen (drohenden oder stattgefundenen) Myokardinfarkt bzw. auf eine myokardiale Schädigung dar. Semmler und Kollegen (2015) verwenden hsTnT-Werte als Indikator für entstandene Myokardschäden nach ICD-Schockabgabe. Auch Furniss und Kollegen (2015) verwendeten hsTnT-Werte, um den Grad der Myokardschädigung nach Testung der Defibrillationsschwelle im Rahmen der ICD-Implantation zu beurteilen.

Vamos und Kollegen (2015) wiesen darauf hin, dass gesteigerte Troponin-Werte auf eine subklinische Verletzung des Myokards hindeuten und von prädiktiver Bedeutung für den klinischen Outcome bei ICD-Trägern sind.

Vorhofflimmern wird von mehreren Autoren in Zusammenhang mit erhöhten hsTnT Werten gebracht, doch ist noch nicht geklärt, ob diese Assoziation unabhängig von der zugrunde liegenden kardiovaskulären Erkrankung besteht. Horjen und Kollegen (2015) untersuchten in ihrem populationsbasierten Probandenkollektiv (> 75 Jahre) den hsTnT-Spiegel bei 62 Patienten mit Vorhofflimmern sowie bei 126 Probanden mit stabilem Sinusrhythmus. Es stellte sich heraus, dass die Patienten mit Vorhofflimmern signifikant höhere hsTnT-Werte hatten als die Probanden mit Sinusrhythmus. Doch auch weitere Parameter waren signifikant mit höheren hsTnT-Werten assoziiert, unter anderem Bluthochdruck ($p < 0,001$), koronare Herzkrankheit ($p < 0,001$), Herzinsuffizienz ($p < 0,001$) sowie männliches Geschlecht ($p < 0,002$). Erst in der multivariaten Analyse der Daten hatte sich herausgestellt, dass die Assoziation zwischen Vorhofflimmern und den hsTnT-Plasmawerten nicht mehr signifikant war, sodass es sich bei diesem Parameter wohl nicht um eine kausal bedingte Assoziation mit dem Vorhofflimmern handelt.

Cheng und Kollegen (2014) bestätigen, dass höhere hsTnT-Plasmawerte signifikant und linear mit dem Risiko der Gesamtmortalität ansteigen. hsTnT zählt, den Autoren zufolge, bei Patienten mit Vorhofflimmern zu den fünf wichtigsten Indikatoren für das Risiko eines plötzlichen Herztodes; außer hsTnT basieren die von den Autoren vorgeschlagenen Scores auf den Plasmawerten von CRP, IL-6, NT-proBNP und TNFalpha. Auch Miranda und Kollegen (2014) sehen in erhöhten hsTnT-Werten einen Hinweis auf ein erhöhtes Hospitalisations- bzw Sterberisiko.

Iakobishvilli und Kollegen (2015) stellten fest, dass nach erfolgter Kardioversion erhöhte hsTnT-Spiegel eher als Teil eines generellen Anstiegs kardialer Biomarker, wie BNP und CRP, zu werten seien – ein Anstieg der hsTnT-Spiegel sollte nicht der Kardioversion zugeschrieben werden.

In dem Patientenkollektiv, das als Grundlage für die vorgelegte Studie diente, wurden als hsTnT-Ausgangswerte in der Gruppe mit interner Kardioversion von $0,04 \pm 0,09$ ng/ml und in der Gruppe mit externer KV von $0,031 \pm 0,04$ ng/ml gemessen. Acht Stunden nach der Kardioversion wurde in der internen KV-Gruppe ein signifikanter Anstieg ($p < 0,05$) der Troponin-Werte im Vergleich zu den Basiswerten festgestellt. Im Unterschied dazu stiegen die Troponin-Werte in der Patientengruppe, die mit externer Kardioversion behandelt wurde, nur geringfügig und nicht signifikant an (siehe Graph 3). Allerdings liegen sämtliche hsTnT-Werte – sowohl vor als auch nach Kardioversion und in beiden Vergleichsgruppen – über dem Bereich des Cut-off-Wertes für Normalwerte = $0,014$ ng/ml (Januzzi et al., 2010). Nach Kardioversion stiegen nur die Werte bei den Patienten nach interner Kardioversion in den als eindeutig positiv zu bezeichnenden Bereich an (über $0,05$ ng/ml) (Januzzi et al., 2010).

Diese Resultate können dahin gehend interpretiert werden, dass beide Kardioversionsverfahren – sowohl die externe als auch die interne – mit negativen Auswirkungen auf das Myokard einhergehen. Im Unterschied zur konventionellen externen Kardioversion weisen die hsTnT Werte nach der internen Kardioversion – zumindest im hier untersuchten Patientenkollektiv – auf relativ größere myokardiale Schädigungen hin. Allerdings waren die Patienten der internen KV-Gruppe auch kränker als die der externen KV-Gruppe, was möglicherweise ebenfalls zu einem stärkeren Anstieg der Troponin-Werte führte.

Erhöhte Troponin-Werte dürfen per se nicht undifferenziert der Kardioversion zugeschrieben werden, da höhere Werte auch mit dem männlichen Geschlecht, Bluthochdruck, KHK und Herzinsuffizienz einhergehen können. Nichtsdestotrotz ist

zu beachten, dass nach interner Kardioversion hsTnT deutlich höhere Werte erreichte als nach der externen Kardioversion.

7.2.4 NT-proBNP-Werte sinken nach Kardioversion

Beim vierten in dieser Studie untersuchten Biomarker, NT-proBNP, war in beiden verglichenen Gruppen – sowohl bei den Patienten mit interner als auch bei denen mit externer Kardioversion – ein signifikanter Abfall der Werte nach Kardioversion zu beobachten. Allerdings fand sich – im Unterschied zu den anderen drei untersuchten Biomarkern – zwischen den beiden verglichenen Gruppen (der internen und der externen Kardioversion) auch vor der Kardioversion ein signifikanter Unterschied bezüglich dieses Biomarkers: In der Gruppe der internen Kardioversion betrug der durchschnittliche Basiswert des NT-proBP 1806 ± 247 pg/ml; in der Gruppe der externen Kardioversion 1120 ± 97 pg/ml, was statistisch signifikant war. Nach vorgenommener Kardioversion fielen die NT-proBNP-Werte in beiden Gruppen ab. Der Unterschied zwischen den Werten vor und nach Kardioversion war in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,05$); aber auch zwischen den beiden verglichenen Gruppen war ein signifikanter Unterschied in den Werten nach der Kardioversion vorhanden (ebenfalls bei $p < 0,05$). Die Veränderungen der Konzentration des NT-proBNP Wertes in den beiden verglichenen Gruppen vor und nach Kardioversion sind in Graph 4 zu betrachten.

Es ist erkennbar, dass die durchschnittlichen NT-proBNP-Werte auch nach erfolgter Kardioversion in beiden Gruppen deutlich über der Cut-off-Grenze von 340 pg/ml lagen (Thejus and Francis, 2009). Da NT-proBNP-Werte sich wie ein Marker für Vorhofflimmern verhalten, ist die Reduktion der Werte als Hinweis auf den Erfolg der vorgenommenen Kardioversionen zu werten.

Danicek und Team (2008) beschrieben, dass die NT-proBNP-Werte 24 h nach erfolgreicher Kardioversion bei Vorhofflimmern von einem Ausgangswert von 970 pg/ml vor der Kardioversion auf 471 pg/ml danach sanken. Shin et al. (2005) stellten elf Tage nach Kardioversion fest, dass der NT-proBNP-Wert bei Patienten, bei denen der Sinusrhythmus erhalten blieb, von 1071 pg/ml auf 300 pg/ml gesunken war. Dagegen waren bei jenen Patienten, die auf die Kardioversion nicht ansprachen, die Werte von 1.570,5 pg/ml vor Kardioversion weiter auf 1.991 pg/ml angestiegen. Im Gegensatz zu Sanna et al. (2009) und Zografos et al. (2014) konnten Shin und Kollegen (2005) nicht bestätigen, dass die Basiswerte des NT-proBNP ein Prädiktor für die Rückfallquote nach Kardioversion sind.

Hohe NT-proBNP-Werte werden auch bei vielen anderen Krankheitszuständen beschrieben, z. B. bei Linksherzinsuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz infolge einer Lungenembolie oder Cor pulmonale, bei akuten Koronarsyndromen, stabiler KHK, linksventrikulärer Hypertrophie ausgelöst durch Lungenhypertonie und Nierenversagen u. a. (Thejus and Francis, 2009).

Duan und Kollegen (2015) stellten fest, dass auch nach Behandlung mit Atorvastatin NT-proBNP-Werte sanken.

Poortvliet und Kollegen (2016) stellen fest, dass das Alter, das Geschlecht und der NT-proBNP-Wert gute Prädiktoren für kardiovaskuläre Endpunkte (kardiovaskuläres Ereignis bzw. kardiovaskuläre Sterblichkeit) darstellten. Diese drei Komponenten allein erlaubten eine ebenso gute Prognose wie komplexere Modelle.

Mishra und Team (2014) berichteten, dass sowohl der BNP- als auch der NTproBNP-Wert signifikante Prädiktoren für MACE bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit darstellen. Ähnliches beobachteten auch Wei und Kollegen (2013).

Sahin und Team (2013) stellten fest, dass hohe NT-proBNP-Werte eine signifikante prognostische Information für KHK-Patienten sind. Hohe NT-proBNP-Werte waren unabhängig assoziiert mit dem Ausmaß der koronaren Herzkrankheit, mit verschlechterter Elastizität der Aorta sowie mit linksventrikulärer Dysfunktion. Omland und de Lemos (2008) teilen mit, dass höhere NT-proBNP-Werte auf ein höheres Risiko für Herzinsuffizienz und/oder Herztod hinweisen. Bei akuter KHK seien NT-proBNP Werte über 250 ng/L mit einer schlechten Prognose korreliert.

Sattar und Kollegen (2010) stellten dagegen fest, dass der NT-proBNP-Wert bei Frauen, die nicht an koronarer Herzkrankheit leiden, kein Prädiktor für diese Erkrankung ist.

Xu und Kollegen (2014) berichteten, dass der NT-proBNP-Wert mit dem Schweregrad der anatomischen Obstruktion der Koronararterien (dem Gensini-Score) korrelierte, jedoch war der NT-proBNP nicht für die Identifikation klinisch signifikanter Stenosen geeignet. Yayan (2013) beobachtete, dass es Wechselwirkungen zwischen Entzündungen und den NT-proBNP-Werten gab: Bei systemischer Inflammation stiegen NT-proBNP-Werte unabhängig von der myokardialen Wandspannungen.

Wie bereits erwähnt, kamen Zografos und Kollegen (2014) in ihrer Meta-Analyse mit 18 Studien zu der Einschätzung, dass bei Wiedereintreten des Vorhofflimmerns auch die Basiswerte der NT-proBNP signifikant höher waren im Vergleich zu den

Basiswerten jener Patienten, bei denen der Sinusrhythmus erhalten blieb. Niedrige BNP/NT-proBNP-Spiegel vor der Kardioversion korrelierten demnach mit erfolgreicher Wiederherstellung des Sinusrhythmus.

Die NT-proBNP-Werte zeigten in anderen Studien auch den Erfolg einer medikamentösen Kardioversion an: Amin und Kollegen (2015) berichteten über Kardioversion mit Flecainid. Bei NT-proBNP-Werten unter 1.550 ng/L korrelierten die Werte mit hohen Erfolgsraten; waren die NT-proBNP-Basiswerte jedoch höher, fiel die Erfolgsrate der medikamentösen Kardioversion mit Flecainid geringer aus.

NT-proBNP: Höhere NT-proBNP wurden in der Literatur als Prädiktoren für eine geringere Erfolgsrate bei Kardioversion beschrieben. Die NT-proBNP-Spiegel korrelieren jedoch auch mit Stenosen in den Koronarien. Auch bei systemischer Inflammation steigen NT-proBNP-Werte an (Yayan, 2013), sie sind bei Herzinsuffizienz ebenfalls erhöht und weisen auf Risiko des plötzlichen Herztodes hin.

7.3 Schonender für das Myokard: externe oder interne KV?

Die anhand der vorgelegten Studie ermittelten Resultate gestatten keine eindeutige Aussage bezüglich der Frage, welches der beiden Kardioversionsverfahren dem anderen überlegen ist. Es stimmt zwar, dass die von uns untersuchten Entzündungsmarker CRP und IL-6 in der Gruppe der Patienten, die mit interner Kardioversion behandelt wurden, nach der Kardioversion in aller Regel deutlich höher waren als die nach der Kardioversion ermittelten Werte in der Gruppe, die mit externer Kardioversion behandelt wurde. Allerdings ist an dieser Stelle zu beachten, dass sich die beiden Entzündungsparameter CRP und IL-6 im gesamten Patientenmaterial, sowohl vor als auch nach der Kardioversion, im Bereich normaler bzw. sehr leicht erhöhter Werte bewegten, und zwar unabhängig davon, ob sich die Patienten einer internen oder externen Kardioversion unterzogen haben.

Dies ist angesichts des klinischen Zustands der Studienteilnehmer ein nicht erwarteter Umstand. Einschlusskriterien für die vorliegende Studie waren unter anderem die Diagnosen persistierendes Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz NYHA I-III. Für diese Diagnosen sind erhöhte CRP- und IL-6-Werte bezeichnend. Die hier vorgefundenen, im Durchschnitt normalen Entzündungsparameter weisen daher darauf hin, dass die in die vorgelegte Studie aufgenommenen Patienten unter entsprechender medikamentöser Therapie standen. Tatsächlich nahmen mehr als

70% aller Patienten der internen Kardioversionsgruppe und immerhin knapp 40% der externen Kardioversionsgruppe Statine ein. Es ist davon auszugehen, dass die Entzündungsparameter bei den untersuchten Patienten dadurch signifikant beeinflusst wurden. Somit ist eine Interpretation der Inflammationswerte in den beiden verglichenen Gruppen kaum möglich.

Demgegenüber sind die deutlich und signifikant erhöhten Werte des hsTnT aussagefähiger. Zwar bewegten sich die hsTnT-Werte in beiden Gruppen bereits vor dem Eingriff im deutlich erhöhten Bereich, doch bei den Patienten der internen Kardioversion stiegen die Troponinwerte nach der Maßnahme noch einmal deutlich und signifikant an, während bei den Patienten, die sich einer externen Kardioversion unterzogen haben, eine nur sehr mäßige, nicht signifikante Steigerung der hsTnT Werte erkennbar war. Dies ist wahrscheinlich zumindest teilweise darauf zurückzuführen, dass die Patienten der internen KV-Gruppe im Durchschnitt kränker waren. Dennoch könnten dies Resultate ein Hinweis darauf sein, dass die interne Kardioversion, zumindest im hier untersuchten Patientenkollektiv und möglicherweise immer bei kränkeren Patienten, im Vergleich zur externen Kardioversion mit höheren myokardialen Schädigungen einhergeht. Da das Patientenkollektiv mit der internen KV ein höheres Alter besaß als auch durch höher proBNP-Level charakterisiert war und somit von einer höheren Co-Morbidität auszugehen ist, sollte eine zukünftige Studie untersuchen, welchen Einfluss diese Parameter auf die Troponin-Werte und andere Marker einer Myokardschädigung nach einer Kardioversion haben.

Dieser Befund ist nicht nur für die Behandlung von Vorhofflimmern durch elektrische Kardioversion von entscheidender Bedeutung, sondern er liefert auch einen Beitrag zur aktuellen Diskussion bezüglich der Fragestellung, ob und inwieweit inadäquate Schockabgaben durch implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren zur Morbidität und Mortalität bei ICD-Trägern beitragen (Semmler et al., 2015). Die Risiken der Myokardschädigung bei inadäquaten Schockabgaben sind gegen das Risiko des plötzlichen Herztodes jeweils individuell abzuwägen, wenn die Entscheidung für oder wider einen ICD getroffen werden soll.

7.4 Limitationen

Es handelt sich bei dieser Arbeit nicht um eine randomisierte Studie, da eine Randomisierung durch das Fehlen eines ICD bei der Kontrollgruppe nicht möglich war.

Es gibt einige relevante Limitationen dieser Studie, die erwähnt werden müssen:

1. Ob die aktivierte Entzündung und Myokardschädigung nach internem KV-Schock bei Vorhofflimmern-Patienten/innen mit Herzinsuffizienz die Mortalität beeinflussen oder im Verlauf eine erhöhte Anzahl an ICD-Schocks auslösen, ist nicht in dieser Studie thematisiert worden und muss in zukünftigen Studien erläutert werden.
2. Andere relevante Marker für eine Herzschädigung (z. B. Kreatinkinase, Kreatinkinase-MB, Myoglobin) oder Entzündung (z. B. IL-10, Tumornekrosefaktor-Alpha) wurden in dieser Studie nicht beurteilt.
3. Zu Zwecken der besseren Vergleichbarkeit wurden nur dual-coil-ICDs in die interne KV-Gruppe aufgenommen. In diesem Zusammenhang wäre es interessant, zu untersuchen, ob die hsTnT-Freisetzung im Blut und die Aktivierung der Entzündung mit singl-coil-ICD-Elektroden verglichen mit dual – coil ICDs im gleichen Ausmaß erfolgen würde.
4. Die internen Kardioversionen wurden bei Patienten mit implantierten ICD vorgenommen. Im Rahmen der Studie erfolgte keine externe Kardioversion bei diesen Patienten.
5. Die beiden Gruppen unterschieden sich in Bezug auf Durchschnittsalter und Ausmaß der koronaren Herzkrankheit.

7.5 Schlussfolgerungen

Die Befundlage in der vorgelegten Studie spiegelt die gegenwärtige Diskussion um den Stellenwert der internen Kardioversion im Vergleich zum konventionellen Verfahren wider. In der Literatur liegen sowohl Berichte über vergleichbare Erfolgsraten mit der externen Kardioversion als auch Belege, die eine Überlegenheit der externen Kardioversion dokumentieren, vor. Die in der vorgelegten Studie ermittelten Resultate weisen darauf hin, dass die externe Kardioversion der internen bezüglich der Erfolgsquote überlegen sein kann.

Auch bezüglich der angenommenen Myokardschädigungen durch den abgegebenen Elektroschock weisen unsere Resultate in die gleiche Richtung: Die externe Kardioversion ging durchweg mit niedrigeren post-KV-Werten der wichtigsten Inflammationsmarker (CRP und IL-6) und insbesondere der kardiospezifischen

Biomarker (hochsensitives Troponin und NT-proBNP) einher, die als zuverlässige Biomarker für das Ausmaß einer myokardialen Schädigung angesehen werden.

Bezüglich der unterschiedlichen Erfolgsquoten muss festgestellt werden, dass es eine Reihe glaubhafter Belege dafür gibt, dass die Erfolgsquote direkt von den Basiswerten des NTproBNP abhängig ist. Im hier analysierten Datenmaterial sind jedoch genau diese Werte – der Prädiktor für die Rückfallrate – in der Gruppe der internen Kardioversion signifikant höher als in der Gruppe der externen Kardioversion. Die geringe Erfolgsrate der internen Kardioversion könnte daher durchaus auf die erhöhten NT-proBNP-Werte zurückgeführt werden und weniger auf die unterschiedlichen Verfahren der Kardioversion.

Dagegen weisen die signifikant gestiegenen Werte des hsTnT nach interner Kardioversion im direkten Vergleich zur externen Gruppe fraglos darauf hin, dass das Ausmaß der Myokardschäden nach der internen Kardioversion höher war als nach einer externen Kardioversion.

Allerdings waren die Werte auch dieses Biomarkers bereits vor der jeweiligen Kardioversion in der internen KV-Gruppe höher als in der Gruppe mit der externen Kardioversion (wenn auch – mit Ausnahme des NT-proBNT – nicht signifikant). Es ist daher nicht auszuschließen, dass der allgemeine und insbesondere der kardiovaskuläre Gesundheitszustand der Patienten der internen Kardioversionsgruppe bereits vor der Kardioversion schlechter waren im Vergleich zu den Patienten der externen KV-Gruppe.

Ein Blick auf die Basischarakteristika der Patienten vor der Kardioversion unterstützt diese Vermutung: Die Patienten der internen Gruppe litten signifikant häufiger an koronarer Herzkrankheit (72,7% vs. 31%) und wurden signifikant häufiger mit Aldosteronantagonisten (5% vs. 14%), Amiodaron (36% vs. 10%) und lipidsenkenden Statinen (72,7% vs. 38,1%) behandelt. Lediglich Flecainid wurde in der Gruppe der externen Kardioversion signifikant häufiger eingesetzt.

Vor diesem Hintergrund bleibt zu überlegen, ob die in der vorgelegten Studie ermittelten Resultate auf das unterschiedliche Verfahren bei der Kardioversion oder aber auf einen unterschiedlichen Gesundheitszustand der Patienten vor der Kardioversion in den beiden verglichenen Gruppen zurückzuführen sind.

8 Zusammenfassung

Jüngste Erfahrungen zeigen, dass im Rahmen der elektrischen Kardioversion (KV) abgegebene Schocks Schädigungen des Myokards auslösen können. In der vorgelegten Studie wurde geprüft, ob es diesbezüglich Unterschiede zwischen der externen und der ICD-vermittelten internen KV gibt.

Insgesamt wurden 115 Patienten mit Herzinsuffizienz (EF: 20-45%) und Vorhofflimmern in die Studie aufgenommen. Patienten, bei denen nach dem ersten Elektroschock keine Wiederherstellung des Sinusrhythmus erreicht wurde bzw. bei denen innerhalb von 8 Stunden das Vorhofflimmern erneut einsetzte, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Es blieben 64 Patienten zurück (22 von 59 in der Gruppe der internen und 42 von 56 Patienten in der Gruppe der externen KV). Unmittelbar vor der KV und 8 Stunden danach wurden folgende Laborwerte ermittelt: hochsensitives Troponin T (hsTnT); Interleukin-6 (IL-6), C-reaktives Protein (CRP) und N-terminales proBNP (NT-proBNP). Bei drei Laborwerten fand sich vor der KV kein signifikanter Unterschied zwischen der internen und externen KV: hsTnT (0.04 ± 0.009 vs. 0.031 ± 0.004 ng/ml), CRP (5.7 ± 1.1 vs. 4.6 ± 1.1 µg/ml) und IL-6 (6.1 ± 1.3 vs. 4.3 ± 0.6 pg/ml). Demgegenüber fanden sich bei den NT-proBNP-Werten schon vor der KV bei den intern kardiovertierten Patienten signifikant höhere Werte im Vergleich zur externen KV-Gruppe (1805.9 ± 246.9 vs. 1119.8 ± 97.3 pg/ml, $p < 0.05$). Acht Stunden nach der KV stiegen die hsTnT-, IL-6 und CRP-Werte in der internen KV-Gruppe signifikant an, während es in der externen KV-Gruppe bzgl. der hsTnT-Werte keine Veränderungen gab; bei den IL-6 und CRP-Werten fanden nur nicht signifikante Zunahmen statt. Die NT-proBNP Werte fielen nach der Kardioversion in beiden Gruppen in vergleichbarem Ausmaß ab (in der internen KV-Gruppe um 29%, in der externen KV-Gruppe um 36%). Die Erfolgsquote der internen KV war mit 37% niedriger als bei der externen Kardioversion (75%), doch könnte dies auf die bereits vor der KV erhöhten NT-proBNP Werte zurückgeführt werden. Die in der internen KV-Gruppe signifikant höheren hsTnT-Werte im Vergleich zur externen KV-Gruppe sprechen dafür, dass die externe KV geringere Myokardschäden im Vergleich zur internen KV auslöst.

9 Literaturverzeichnis

1. Abdul-Kadir, N. A., Mat Safri, N., & Othman, M. A. (2016). Atrial fibrillation classification and association between the natural frequency and the autonomic nervous system. *International Journal of Cardiology*, 222, 504–508.
2. ACTIVE Investigators, Connolly, S. J., Pogue, J., Hart, R. G., Hohnloser, S. H., Pfeffer, M., Yusuf, S. (2009). Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*, 360(20), 2066–78.
3. Afzal, M. R., Samanta, A., Chatta, J., Ansari, B., Atherton, S., Sabzwari, S., Houmsse, M. (2017). Adjunctive ablation strategies improve the efficacy of pulmonary vein isolation in non-paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 15(3), 227–235.
4. Akerström, F., Mañero, M. R., Pachón, M., Puchol, A., López, X. A. F., Sande, L. M., Arias, M. A. (2015). Atrioventricular Junction Ablation In Atrial Fibrillation: Choosing The Right Patient And Pacing Device. *Journal of Atrial Fibrillation*, 8(2), 1253.
5. Alba AC, Braga J, Gewarges M, Walter SD, Guyatt GH, Ross HJ Predictors of mortality in patients with an implantable cardiac defibrillator: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2013 Dec;29(12):1729-40.
6. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Riddker PM: Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001 (286)64-70.
7. Allesie, M. A., de Groot, N. M. S., Houben, R. P. M., Schotten, U., Boersma, E., Smeets, J. L., & Crijns, H. J. (2010). Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 3(6), 606–15.
8. Amin AS, Peters RHJ, Verstraaten M, Wile AMM, Buijs E: Baseline NT-ProBNP level predicts success of cardioversion of atrial fibrillation with flecainide. *Neth Heart J* 2015 (23) 182-189.
9. Anumonwo, J. M. B., & Kalifa, J. (2014). Risk factors and genetics of atrial fibrillation. *Cardiology clinics*, 32(4), 485–94.
10. Aronow, W. S. (2000). Beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and calcium antagonists in treatment of elderly patients with acute myocardial infarction. *Coronary Artery Disease*, 11(4), 331–8.
11. Asad, Z., Abbas, M., Javed, I., Korantzopoulos, P., & Stavrakis, S. (2018). Obesity is associated with incident atrial fibrillation independent of gender: A metaanalysis. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. <http://doi.org/10.1111/jce.13458>.
12. Aulin J, Siegbahn A, Hijazi Z, Ezekowitz M; Andersson U, Connolly SJ et al.: Interleukin-6 and C-reactive protein and risk for death and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2015 (170) 1151-60.
13. AVID Investigators A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Anti-arrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337:1576-83.

14. Bansch D, Bonnemeier H, Brandt J, et al. Intra-operative defibrillation testing and clinical shock efficacy in patients with implantable cardioverter-defibrillators: the NORDIC ICD randomized clinical trial. *Eur Heart Journal* 2015 Oct 1;36(37):2500-7.
15. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225-37.
16. Berti, D., Hendriks, J. M. L., Brandes, A., Deaton, C., Crijns, H. J. G. M., Camm, A. J., Heidbuchel, H. (2013). A proposal for interdisciplinary, nurse-coordinated atrial fibrillation expert programmes as a way to structure daily practice. *European heart journal*, 34(35), 2725–30.
17. Bhavnani SP, Pavuluri V, Coleman CI, Guertin D, Yarlagadda RK, Clyne CA, Kluger J. The gender-paradox among patients with implantable cardioverter-defibrillators: a propensity-matched study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013 36(7):878-84.
18. Boenisch S, Fae P, Drexel H, Walli AK, Fraunberger P: Spielen CRP-Spiegel neben IL-6 und PCT noch eine Rolle für Patienten auf Intensivstationen? *J Lab Med* 2013; 37 (1):1-11.
19. Bradshaw PJ, Stobie P, Briffa T, Hobbs MS. Use and long-term outcomes of implant-able cardioverter-defibrillators, 1990 to 2009. *Am Heart J.* 2013 May;165(5):816-22.
20. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350:2140-50.
21. Brüllmann S, Dichtl W, Paoli U, Haegeli L, Schmied C, Steffel J, Brunckhorst C, Hintringer F, Seifert B, Duru F, Wolber T. Comparison of benefit and mortality of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients aged ≥ 75 years versus those < 75 years. *Am J Cardiol.* 2012 Mar 1;109(5):712-7.
22. Brunetti, N. D., Tarantino, N., De Gennaro, L., Correale, M., Santoro, F., & Di Biase, M. (2018). Direct oral anti-coagulants compared to vitamin-K antagonists in cardioversion of atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*.
23. Budera P, Straka Z, Osmančík P, Vaněk T, Jelínek Š, Hlavička J, Fojt R, Červinka P, Hulman M, Šmíd M, Malý M, Widimský P: Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J* 2012 (33)2644-2652.
24. Buob, A., Jung, J., Siaplaouras, S., Neuberger, H.-R., & Mewis, C. (2006). Discordant regulation of CRP and NT-proBNP plasma levels after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE*, 29(6), 559–63.
25. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al: 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) 1385-413.

26. Chen, Y.-W., Bai, R., Lin, T., Salim, M., Sang, C.-H., Long, D.-Y., ... Ma, C.-S. (2014). Pacing or Ablation: Which Is Better for Paroxysmal Atrial Fibrillation-Related Tachycardia-Bradycardia Syndrome? *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 37(4), 403–411. <http://doi.org/10.1111/pace.12340>.
27. Cheng A, Zhang Y, Blasco-Colmenares E, Dalal D, Butcher B, Norgard S et al.: Protein biomarkers identify patients unlikely to benefit from primary prevention implantable cardioverter defibrillators: finding from the Prospective Observational Study of Implantable Cardioverter Defibrillators (PROSE-ICD). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014 (7)1084-91.
28. Cheng T, Wang XF, Hou YT, Zhang L: Correlation between atrial fibrillation, serum amyloid proein A and other inflammatory cytokines. *Mol Med Rep* 2012 (6) 581-4
29. Cherian, T. S., Shrader, P., Fonarow, G. C., Allen, L. A., Piccini, J. P., Peterson, E. D., Mahaffey, K. W. (2017). Effect of Atrial Fibrillation on Mortality, Stroke Risk, and Quality-of-Life Scores in Patients With Heart Failure (from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation [ORBIT-AF]). *The American Journal of Cardiology*, 119(11), 1763–1769.
30. Christodoulidis G, Vittorio TJ, Fudim M, Lerakis S, Kosmas CE: Inflammation in coronary artery disease. *Cardiol Rev* 2014 (22)279-88.
30. Chuang, C. L., Chern, M. S., & Chang, S. C. (2000). Amiodarone toxicity in a patient with simultaneous involvement of cornea, thyroid gland, and lung. *The American Journal of the Medical Sciences*, 320(1), 64–8.
31. Cox, J. L., Schuessler, R. B., D'Agostino, H. J., Stone, C. M., Chang, B. C., Cain, M. E., Boineau, J. P. (1991). The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 101(4), 569–83.
32. Dalmau Llorca, M. R., Gonçalves, A. Q., Forcadell Drago, E., Fernández-Sáez, J., Hernández Rojas, Z., Pepió Vilaubí, J. M., Aguilar Martín, C. (2018). A new clinical decision support tool for improving the adequacy of anticoagulant therapy and reducing the incidence of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Medicine*, 97(3), e9578.
33. Danicek et al.: Sinus rhythm restoration after atrial fibrillation: the clinical value of N-terminal pro-BNP measurements. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008 (31) 955-60.
34. Darius H, Bosch R, Hindricks G, Hoffmeister HM, Hohloser S, Israel CW, Kirchhof P, Willems S: Kommentar: Fokus Update der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management des Vorhofflimmerns. *Kardiologie* 2013 (7)171-180.
35. De Ridder S, Stroobandt R, Goethals M Internal cardioversion: a worthwhile alternative after failed external cardioversion in obese patients. *Acta Cardiol*. 2002 (57):225-8.
36. Deif B, Healey JS. Complications of defibrillation testing. A review of the literature. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2015 (26)320-3.
37. Duan HY, Liu DM, Qian P, Wang SL, Yan LJ, Wu JT et al.: Effect of atorastatin on plasma NT-proBNP and inflammatory cytokine expression in patients with heart failure. *Genet Mol Res* 2015 (14)15739-48.

38. Dursunoglu D, Göksoy H, Oztürk M, Rota S: A relationship between CRP, adiponectin and Gensini score in the patients with coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011 (11)195-200.
39. Eckard L, Deneke T, Diener HC, Hindricks G, Hoffmeister HM, Hohnloser SH, Kirchhof P, Stellbrink C: Kommentar zu den 2016 Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management von Vorhofflimmern; *Der Kardiologe* 2017.
40. Fauchier, L., Laborie, G., Clementy, N., & Babuty, D. (2016). Beta-blockers or Digoxin for Atrial Fibrillation and Heart Failure? *Cardiac Failure Review*, 2(1), 35.
41. Foy, A. J., Mandrola, J., Liu, G., & Naccarelli, G. V. (2018). Relation of Obesity to New-Onset Atrial Fibrillation and Atrial Flutter in Adults. *The American Journal of Cardiology*. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.019>.
42. Francis J, Reek S. Wearable cardioverter defibrillator: a life vest till the life boat (ICD) arrives. *Indian Heart J.* 2014 (66) 68-72.
43. Fritz, KH, Deneke T, Reber D, Falsafi MA, Laczkovics AM, 2006: Bedeutung der Rhythmuschirurgie für die Behandlung des Vorhofflimmerns *Dtsch Arztebl* 2006 (103)28-29.
44. Furniss G, Shi B, Jimenez A, Harding SA, Larsen PD: Cardiac Troponin levels following implantable cardioverter defibrillation implantation and testing. *Europace* 2015 (17) 262-6.
45. Grewal, G. K., Klosterman, T. B., Shrestha, K., Yarmohammadi, H., Zurick, A. O., Varr, B. C., ... Klein, A. L. (2012). Indications for TEE Before Cardioversion for Atrial Fibrillation: Implications for Appropriateness Criteria. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 5(6), 641–648. <http://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.12.020>.
46. Habibovic M (1), Pedersen SS, van den Broek KC, Theuns DA, Jordaens L, van der Voort PH, Alings M, Denollet J. Anxiety and risk of ventricular arrhythmias or mortality in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Psychosom Med.* 2013 (75):36-41.
47. Halsey, C., & Chugh, A. (2016). Rate Versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation. *Heart Failure Clinics*, 12(2), 193–203. <http://doi.org/10.1016/j.hfc.2015.08.016>.
48. Hayes, B. D., Winters, M. E., Rosenbaum, S. B., Allehyani, M. F., & Vilke, G. M. (2018). What is the Role of Reversal Agents in the Management of Emergency Department Patients with Dabigatran-Associated Hemorrhage? *The Journal of Emergency Medicine*. <http://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.12.061>.
49. Hamm C.W. Kommentar zu den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecke nHebung (NSTEMI-ACS). *Kardiologe* 2009 (3) 81-100.
50. Hindricks, G., Piorkowski, C., Tanner, H., Kobza, R., Gerds-Li, J.-H., Carbucicchio, C., & Kottkamp, H. (2005). Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*, 112(3), 307–13.
51. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, u.a. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020; ehaa612:1–126.

52. Horjen AW, Ulimoen SR, Enger S, Berge T, Ihle-Hansen H, Norseth J, Tveit A: Impact of atrial fibrillation on levels of high-sensitivity troponin in a 75-year old population. *Sand J Clin Lab Invest* 2015 (75)308-13.
53. Huxley RR, Misialek JR; Agarwal SK, Loehr L; Soliman EZ, Chen LY, Alonso A (2014) Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 7:620-625.
54. Iakobishvili Z, Weissler A, Buturlin K, Goldenberg G, Strassberg B, Tur R and Hasdai D: High Sensitivity Cardiac Troponin T Levels after Elective Cardioversion for Atrial Fibrillation/Flutter. *Isr Med Assoc J* 2015 (17)607-11.
55. imd Labor Berlin-Potsdam:
<http://www.imdberlin.de/fachinformationen/diagnostikinformationen/cardiac-marker-troponin-i-undmyoglobin.html>. Zugriff Juli 2017
56. Iwata, T., Nagato, K., Nakajima, T., Suzuki, H., Yoshida, S., & Yoshino, I. (2016). Risk factors predictive of atrial fibrillation after lung cancer surgery. *Surgery today*, 46(8), 877–86.
57. Januzzi JL, Bamberg F, Lee H, Truong QA, Nichols JH, Karakas M, u. a. Highsensitivity troponin T concentrations in acute chest pain patients evaluated with cardiac computed tomography. *Circulation*. 16. März 2010;121(10):1227–34.
Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C: Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke* 2016 (47)895-900.
58. Kaya, S. B., Deger, S., Hacıevliyagil, S. S., & Aytemur, Z. A. (2017). Acute amiodarone toxicity causing respiratory failure. *Revista Da Associacao Medica Brasileira* (1992), 63(3), 210–212.
59. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009 (361) 868-77.
60. Kirchhof, P., Bax, J., Blomstrom-Lundquist, C., Calkins, H., Camm, A. J., Cappato, R., Breithardt, G. (2009). Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference „research perspectives in AF“. *European heart journal*, 30(24), 2969–77c.
61. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castellá M, Diener HC; Heidbüchel HZ, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Alexandru Popescu B, Schotten U, Van Putte B, Vardas P: ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016 (37) 2893-2962.
62. Kirchhof, P., Auricchio, A., Bax, J., Crijns, H., Camm, J., Diener, H.-C., Breithardt, G. (2007). Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace*, 9(11), 1006–1023.
63. Kokubo, Y., & Matsumoto, C. (2016). Traditional Cardiovascular Risk Factors for Incident Atrial Fibrillation. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*, 80(12), 2415–2422.
64. Kornej J, Dinov B, Blann AD, Rolf S, Arya A, Schmidl J et al.: Effects of radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation on soluble P-selectin, von

- Willebrandd factor and IL-6 in the peripheral and cardiac circulation. *PloS One* 2014 (9):e111760. doi: 10.1371/journal.pone.0111760. eCollection 2014.
65. Kotecha, D., Holmes, J., Krum, H., Altman, D. G., Manzano, L., Cleland, J. G. F., Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. (2014). Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data metaanalysis. *The Lancet*, 384(9961), 2235–2243.
 66. Krahn, A. D., Manfreda, J., Tate, R. B., Mathewson, F. A. L., & Cuddy, T. E. (1995). The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the manitoba follow-up study. *The American Journal of Medicine*, 98(5), 476–484.
 67. Krijthe, B. P., Kunst, A., Benjamin, E. J., Lip, G. Y. H., Franco, O. H., Hofman, A., Heeringa, J. (2013). Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *European Heart Journal*, 34(35), 2746– 2751.
 68. Krijthe, B. P., Kunst, A., Benjamin, E. J., Lip, G. Y. H., Franco, O. H., Hofman, A., Heeringa, J. (2013). Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *European Heart Journal*, 34(35), 2746– 2751.
 69. Laszlo, R., Laszlo, S., Graze, H., & Schreieck, J. (2010). Die elektrische Kardioversion bei Vorhofflimmern. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 135(15), 750–754.
 70. Leitz, P, Dechering D Kirchhof P, Eckard L: Supraventrikuläre Tachykardien. In der Regel gutartig. *Perspektiven der Kardiologie* 2015 (2), *Deutsches Ärzteblatt* 112(38).
 71. Lévy, S. (2000). Classification system of atrial fibrillation. *Current Opinion in Cardiology*, 15(1), 54–7.
 72. Lewicka E, Dudzinska-Gehrmann J, Daborwska-Kugacka A, Zagozdzon P, Stepnowska E, Lizewska A et al.: *Pol Achzr Med Wewn* 2015 (125) 424-33 – Nr. 38
 73. Limantoro I, Vernooy K, Weijs B, Pisters R, Debie L, Crijns HJ, Blaauw Y. Low efficacy of cardioversion of persistent atrial fibrillation with the implantable cardioverter-defibrillator. *Neth Heart J*. 2013 Dec;21(12):548-53.
 74. Limantoro, I., Vernooy, K., Weijs, B., Pisters, R., Debie, L., Crijns, H. J., & Blaauw, Y. (2013). Low efficacy of cardioversion of persistent atrial fibrillation with the implantable cardioverter-defibrillator. *Netherlands Heart Journal*, 21(12), 548–553.
 75. Lim, H. S., Willoughby, S. R., Schultz, C., Gan, C., Alasady, M., Lau, D. H., Sanders, P. (2013). Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(8), 852–60.
 76. Lip, G. Y. H., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D. A., & Crijns, H. J. G. M. (2010). Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest*, 137(2), 263–272.
 77. Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger GA: Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *Dtsch Ärztebl* 2003; 100 (50): A-3314 / B-2757 / C-2577.

78. Makki N, Swaminathan PD, Hanmer J, Olshansky B Do implantable cardioverter defibrillators improve survival in patients with chronic kidney disease at high risk of sudden cardiac death? A meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2014 Jan;16(1):55-62.
79. Man, J., & Marchlinski, F. E. (2012). Atrial Fibrillation Ablation and Heart Failure. *Current Cardiology Reports*, 14(5), 571–576.
80. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 378:417-27.
81. Masuda, M., Fujita, M., Iida, O., Okamoto, S., Ishihara, T., Nanto, K., ... Mano, T. (2018). Left atrial low-voltage areas predict atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*, 257, 97–101.
82. Mira YE, Muhuyati, Lu WH, He PY, Liu ZQ, Yang YC: TGF- β 1 signal pathway in the regulation of inflammation in patients with atrial fibrillation. *Asian Pac J Trop Med* 2013 (6) 999-1003.
83. Miranda CH, Schmidt A, Pazin-Filho A: Prognostic evaluation of the troponin I elevation after multiple spontaneous shocks of the implantable cardioverter/defibrillator. *Am J Emerg Med* 2014 (32)1085-8.
84. Mishra RK, Beatty AL, Jaganath R, Regan M, Wu AH and Whooley MA: B-type natriuretic peptides for the prediction of cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the Heart and Soul Study. *J Am Heart Assoc* 2014 Jul 22;3(4).
85. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346:877-83.
86. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012; 367:2275-83.
87. Mujarić E, Prnjavorac B, Kalajdžija-Cero M, Šestić H, Rošić A, Sejdinović R, Mustafić S, Mehmedović A: Changes of natriuretic peptides concentration in early phase of acute myocardial infarction. *Med Glas (Zenica)*. 2014 (11):7-12.
88. Nair, G. M., Raut, R., Bami, K., Nery, P. B., Redpath, C. J., Sadek, M. M., Birnie, D. H. (2017). Efficacy of adjunctive measures used to assist pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: a systematic review. *Current Opinion in Cardiology*, 32(1), 58–68.
89. Ndrepepa G, Braun S, Cassese S, Fusaro M, King L, Kastrati A et Schmidt R: C-reactive protein and prognosis in women and men with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention. 2013 Sep-Oct;14(5):264-9.
90. Ohar, J. A., Jackson, F., Redd, R. M., Evans, G. R., & Bedrossian, C. W. (1989). Usefulness of serial pulmonary function testing as an indicator of amiodarone toxicity. *The American Journal of Cardiology*, 64(19), 1322–6.
91. Omland and de Lemos: Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides in stable and unstable ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 2008 (101):61-6.
92. Overbeck, P: <https://www.kardiologie.org/kardioversion-neue-daten-bekraeftigennotwendigkeit-der-antikoag/692304>; Zugriff: 08. 06. 2017.

93. Ott, A., Breteler, M. M., de Bruyne, M. C., van Harskamp, F., Grobbee, D. E., & Hofman, A. (1997). Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke*, 28(2), 316–21.
94. Pecnik, P., Ranftl, V., & Windpessl, M. (2018). High liver density on CT imaging due to amiodarone toxicity. *Wiener Klinische Wochenschrift*.
95. Poortvliet RK, van Peet PG, de Craen AJ, Mertens BJ, Mooijaart SP, Wijsman LW et al.: Risk stratification and treatment effect of statins in secondary cardiovascular prevention in old age: Additive value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Eur J Prev Cardiol* 2016 (23)1104-13.
96. Primo, J., Gonçalves, H., Macedo, A., Russo, P., Monteiro, T., Guimarães, J., & Costa, O. (2017). Prevalência da fibrilhação auricular paroxística numa população avaliada por monitorização contínua de 24 horas. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 36(7–8), 535–546.
97. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22:1374-450.
98. Proietti R, Labos C, Davis M, Thanassoulis G, Santanangeli P, Russo V et al: A systematic review and meta-analysis of the association between implantable cardioverter-defibrillator shocks and long-term mortality. *Can J Cardiol* 2015 (31) 270-7.
98. Qian Z, Zhang Z, Guo J, Wang Y, Hou X, Feng G et al: Association of implantable cardioverter defibrillator therapy with all-cause mortality: A systematic Review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016 (39)81-8.
99. Robinson, E., Bissett, J., & Smith, E. S. (2005). Amiodarone toxicity and surveillance. *The Journal of the Arkansas Medical Society*, 101(10), 308–9.
100. Rodriguez-Castro, D., Farrero, E., Javierre, C., Carrio, M. L., Diaz-Prieto, A., Valero, J., Ventura, J. L. (2007). Troponin Repercussion of Defibrillation at the End of Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiac Surgery*, 22(3), 192–194. <http://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2007.00383.x>.
101. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays *N Engl J Med* 2009 (361) 858-67.
102. Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., ... Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 383(9921), 955–962.
103. Rubenstein JC, Kim MH, Morady F, Strickberger SA. The relationship between defibrillation threshold and total mortality. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013 (38):203-8.
104. Ruggiero F, Santini L, Gallagher MM, Papavasileiou LP, Romano V, Canziani F et al.: Changes in brain natriuretic peptide level as a predictor of AF recurrence after electrical cardioversion. *Minerva Cardioangiol* 2011 (59)135-8.
105. Sahin DY, Gür M, Elbasan UZ, Koyunsever NY, Türkoglu C, Akyol S et al.: NTproBNP is associated with SYNTAX score and aortic distensibility in patients with stable CAD. *Herz* 2013 (38) 992-7.

106. Sanna T, Sonaglioni A, Pieroni M, Dello Russo A, Pelargonio G, Casella M et al.: Baseline NT-Pro-BNP levels and arrhythmia recurrence in outpatients undergoing elective cardioversion of persistent atrial fibrillation: a survival analysis. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2009 (9) 15-24.
107. Santangeli, P., & Lin, D. (2015). Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Have We Achieved Cure with Pulmonary Vein Isolation? *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 11(2), 71–5.
108. Sattar N, Welsh P, Sarwar N, Danesh J, Di Angelantonio E, Gudnason V et al.: NT-proBNP is associated with coronary heart disease risk in healthy older women but fails to enhance prediction beyond established risk factors: results from the British Women's Heart and Health Study. *Atherosclerosis* 2010 (209)295-9.
109. Schinkel AF: Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 6):562-8.
110. Semmler V, Biermann J, Haller B, Jilek C, Sarafoff N, Lennerz C et al.: ICD shock, not ventricular fibrillation, causes elevation of high sensitive troponin T after defibrillation threshold testing – The prospective, randomized, multicentre TropShocktrial. *PLOS ONE*, 2015.
111. Shin DI, Jaekel K, Schley P, Sause A, Müller M, Fueth R et al.: Plasma levels of NT-pro-BNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion. *Z Kardiol* 2005 (94) 795-800.
112. Shin, D.-I., Jaekel, K., Schley, P., Sause, A., Müller, M., Fueth, R., ... Horlitz, M. (2005). Plasma levels of NT-pro-BNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion. *Zeitschrift Fur Kardiologie*, 94(12), 795–800.
113. Sidhu, K., & Tang, A. (2017). Modifiable Risk Factors in Atrial Fibrillation: The Role of Alcohol, Obesity, and Sleep Apnea. *Canadian Journal of Cardiology*, 33(7), 947–949.
114. Spach, M. S., & Josephson, M. E. (1994). Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 5(2), 182–209.
115. Stavrakis S, Patel NH, Reynolds DW. Defibrillation threshold testing does not predict clinical outcomes during long-term follow-up: a meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013 (36):1402-8.
116. Steinberg, B. A., Kim, S., Fonarow, G. C., Thomas, L., Ansell, J., Kowey, P. R., Piccini, J. P. (2014). Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *American heart journal*, 167(5), 735–42. e2.
117. Stewart, S., Hart, C. L., Hole, D. J., & McMurray, J. J. V. (2002). A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *The American journal of medicine*, 113(5), 359–64.
118. Streitner F, Kuschyk J, Veltmann C, Ratay D, Schoene N, Streitner I: Role of proinflammatory markers and NT-proBNP in patients with an implantable cardioverter-defibrillator and an electrical storm. *Cytokine* 2009 (47) 166-72.

119. Sunman, H., Aytemir, K., Yorgun, H., Canpolat, U., Yalçın, M. U., Maharjan, N., Oto, A. (2016). Evaluating the Efficacy and Safety of Internal Cardioversion with Implantable Cardioverter Defibrillator Device for Atrial Fibrillation in Systolic Heart Failure Patients. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 21(2), 181–188.
120. SunmanH, Aytemir K, Yorgun H, Canpolat U, Yalçın MU, MaharjanN et al.: Evaluating the Efficacy and Safety of Internal Cardioversion with Implantable Cardioverter Defibrillator Device for Atrial Fibrillation in Systolic Heart Failure Patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016 (21):181-8.
121. Tang Y, Yang H, Qiu J: Relationship between brain natriuretic peptide and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a metaanalysis. *J Int Med Res* 2011 (39)1618-24.
122. Thejus J and Francis J: N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and atrial fibrillation. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 2009 (9)1-4.
123. Thrall, G., Lane, D., Carroll, D., & Lip, G. Y. H. (2006). Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *The American Journal of Medicine*, 119(5), 448.e1-448.e19.
124. Trappe HJ: Atrial fibrillation: established and innovative methods of evaluation and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2012 109 (1-2).
125. Vamos M, Healey JS; Wang J, Duray GZ, Cnnolly SJ, van Erven L et al.: Troponin levels following ICD implantation with and without defibrillation testing and their predictive value for outcomes: insights from the simple trial. *Heart Rhythm* 2015.
126. Verlato R, Facchin D, Catanzariti D, Molon G, Zanotto G, Morani G et al.: Clinical outcomes in patients with implantable cardioverter defibrillators and Sprint Fidelis leads. *Heart*. 2013 (99):799-804.
127. Wang, X., Wang, C., Ye, M., Lin, J., Jin, J., Hu, Q., ... Chen, B. (2018). Left atrial concomitant surgical ablation for treatment of atrial fibrillation in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*, 13(1), e0191354.
128. Wei G, Yaqi R, Ningfu W, Xuwei H: N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide and cardiovascular risk in stable coronary artery disease: a meta-analysis of nine prospective studies. *Rev Cardiovasc Med* 2013 (14):e92-8.
129. Weiner, M. M., Baron, E. L., Joshi, K., Villablanca, P., Briceno, D., Torregrossa, G., Ramakrishna, H. (2018). Catheter Versus Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: An Analysis of Outcomes. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2018 32 (5) 2435–2443.
130. Wolf, P. A., Abbott, R. D., & Kannel, W. B. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22(8), 983–8.
131. Wu N, Xu B, Xiang Y, Wu L, Zhang Y, Ma X et al.: Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013 (169) 62-72.
132. Wynn GJ, Tod DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof, and Gupta D: The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 2014 (16) 965-972

133. Wynn, G. J., Todd, D. M., Webber, M., Bonnett, L., McShane, J., Kirchhof, P., & Gupta, D. (2014). The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*, 16(7), 965–972. <http://doi.org/10.1093/europace/eut395>.
134. Xu L, Qian W, Li W, Liu J, He H, Li G et al.: The severity of coronary artery disease and reversible ischemia revealed by N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with unstable angina and preserved left ventricular function. *Peptides* 2014 (52) 143-8.
135. Yayan J: Emerging families of biomarkers for coronary artery disease: inflammatory mediators. *Vasc Health Risk Manag* 2013 (9)435-56.
136. Yelgeç, N. S., Alper, A. T., Tekkeşin, A. I., Türkkkan, C., & Gürkan, K. (2015). Recurrent Torsades de Pointes Due to Amiodarone Toxicity Treated Successfully with Lidocaine. *The West Indian Medical Journal*, 65(2), 421–422.
137. Zakyntinos E and Pappa N: Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol* 2009 (53)317-33.
138. Zhao, G., Wu, L., Liu, Y., Gao, L., Chen, Y., Yao, R., & Zhang, Y. (2017). Rosuvastatin reduces the recurrence rate following catheter ablation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *Biomedical Reports*, 6(3), 346–352
139. Zografos T, Maniotis C, Katsivas A, Katritsis D: Relationship between brain natriuretic peptides and recurrence of atrial fibrillation after successful direct current cardioversion: a meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014 (37)1530-7.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Auswirkung der elektrischen internen und externen Kardioversion auf die Inflammation und die kardiospezifischen Enzyme bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz

in der Universitätsklinik für Kardiologie und Angiologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Herrn PD Dr. med. Samir Said ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 10.11.2022

Haschmatullah Zazai

"Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten."

"Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten." (Promotionskommission der Medizinischen Fakultät, 2019)