

**Aus der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. H.-H. Sievers**

---

**Eine vergleichende Auswertung von verschiedenen  
Rhythmusuntersuchungen hinsichtlich des Erfolges für das  
Erkennen von Vorhofflimmerrezidiven**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von

Malte Baldewig

aus Wilhelmshaven

Lübeck 2014

1. Berichterstatter/Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Thorsten Hanke

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Franz Hartmann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2015

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 23.01.2015

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Inhaltsverzeichnis</b>	
1.1. Abbildungsverzeichnis	1
1.2. Tabellenverzeichnis	2
1.3. Abkürzungsverzeichnis	3
<b>2. Einleitung</b>	<b>4</b>
2.1. Vorhofflimmern – Entität	4
2.2. Bedeutung einer adäquaten Nachsorge	5
2.3. Probleme im Nachuntersuchungszeitraum	5
2.4. Stellenwert einer kontinuierlichen Herzrhythmusüberwachung	6
2.5. Vorhofflimmerlast als neuer Verlaufparameter	8
2.6. Zielsetzung der Arbeit	9
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>11</b>
3.1. Patientenkollektiv	11
3.2. Art der kontinuierlichen Herzrhythmusüberwachung	12
3.3. Methodik der Simulation	14
3.4. Definition von Sensitivität	14
3.5. Bestimmung der Sensitivität von intermittierenden Rhythmuskontrollen	14
3.6. Aussagekraft einer Serie von negativen intermittierenden Rhythmusuntersuchungen hinsichtlich der zu erwartenden Vorhofflimmerlast	15
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>16</b>
4.1. Verteilung der Vorhofflimmerlast innerhalb des Patientenkollektivs	16
4.2. Sensitivität unterschiedlicher intermittierender Rhythmuskontrollen	18
4.3. Rückschlüsse aus einer Serie von negativen Befunden	20
<b>5. Diskussion</b>	<b>22</b>
5.1. Überblick über die Arbeit	22
5.2. Beurteilung des Erfolges an Hand von intermittierenden Rhythmuskontrollen	22
5.3. Abschätzung der Vorhofflimmerlast an Hand von einer Reihe von negativen Untersuchungen	26
5.4. Klinische Relevanz der Ergebnisse	27
5.5. Limitierungen	31
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>33</b>

<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>35</b>
<b>8. Anhang</b>	<b>41</b>
<b>9. Danksagung</b>	<b>42</b>
<b>10. Lebenslauf</b>	<b>43</b>

## **1.1 – Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Ausdruck einer Aufzeichnung eines implantierbaren Herzmonitors	<b>7</b>
Abbildung 2: Darstellung der gesamten Rhythmushistorie eines Patienten	<b>13</b>
Abbildung 3: Verteilung der Vorhofflimmerlast unter den Patienten mit Vorhofflimmerrezidiv	<b>17</b>
Abbildung 4: Sensitivitäten verschiedener intermittierender Rhythmusuntersuchungen unterschiedlicher Dauer	<b>19</b>
Abbildung 5: Zu erwartende Vorhofflimmerlast bei einer bestimmten Anzahl an negativen Untersuchungen	<b>21</b>
Abbildung 6: Einfluss der Wahl des Zeitpunktes für eine intermittierende Rhythmusuntersuchung auf das Erkennen eines Rezidivs	<b>23</b>

## **1.2 – Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Demographische Eigenschaften des Patientenkollektivs

**11**

### 1.3 – Abkürzungsverzeichnis

AKE/R	Aortenklappenersatz/-rekonstruktion
CABG	coronary artery bypass graft
d	Tage
EKG	Elektrokardiogramm
h	Stunden
HM	Holter Monitor
min	Minuten
MKE/R	Mitralklappenersatz/-rekonstruktion
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PKE/R	Pulmonalklappenersatz/-rekonstruktion
SD	Standardabweichung
TKE/R	Trikuspidalklappenersatz/-rekonstruktion
VHF	Vorhofflimmern

## **2. Einleitung**

### **2.1 – Vorhofflimmern - Entität**

Vorhofflimmern stellt als häufigste Herzrhythmusstörung ein großes gesundheitliches Problem dar. Die Prävalenz in der Bevölkerung liegt bei 1-2 %, wobei diese mit dem höheren Lebensalter stark zunimmt. Während sie im Alter unter 60 Jahre noch bei unter 1% liegt, beträgt sie bei den über 85-Jährigen knapp 18 % und steigt durch zusätzliche Grunderkrankungen, wie zum Beispiel eine Herzinsuffizienz, auf bis zu 30-40% an.<sup>1, 2</sup> In Anbetracht der demographischen Entwicklung wird geschätzt, dass sich die Anzahl der Patienten, die an Vorhofflimmern leiden, in den nächsten 40 Jahren verdoppeln wird.<sup>3</sup>

Ein unbehandeltes oder unzureichend therapiertes Vorhofflimmern beeinträchtigt den Patienten in vielerlei Hinsicht. So können zum einen subjektive Symptome wie Palpitationen, Schwindel, Luftnot und Herzrasen zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen, zum anderen drohen dem Patienten auch ernsthafte gesundheitliche Schäden. Hervorzuheben ist hier die Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz oder der embolische Gefäßverschluss (z.B. Schlaganfall, Lungenarterienembolie, Mesenterialinfarkt) durch Bildung von Thromben in den Vorhöfen. Aktuelle Daten geben an, dass bis zu 26% aller Schlaganfälle kardialen Ursprungs sind.<sup>4</sup> Daher ist es im Sinne von allen Beteiligten, ein Vorhofflimmern möglichst adäquat zu therapieren.

Hierbei nimmt die chirurgische Intervention neben der interventionell-kardiologischen und der medikamentösen Therapie sowie der Optimierung von Risikofaktoren, die ein Vorhofflimmern begünstigen, eine wichtige Rolle ein. Insbesondere Patienten mit symptomatischen Vorhofflimmern, bei denen aus anderweitigen Gründen eine Operation am Herzen notwendig ist, und solche, bei denen konservative Maßnahmen zu keinen Erfolg



geführt haben, kommen laut dem aktuellen Expertenkonsensus der Heart Rhythm Society zur Ablationsbehandlung besonders für eine herzchirurgische Intervention in Frage.<sup>5</sup>

## **2.2 – Bedeutung einer adäquaten Nachsorge**

Es gibt mehrere Gründe, die deutlich machen, dass ein adäquates Nachuntersuchungsregime wichtig ist. Zum einen, um die Qualität der durchgeführten Intervention realistisch bewerten zu können und zum anderen weil auf Grund dieser Nachuntersuchungen für den Patienten bedeutsame und wichtige Entscheidungen gefällt werden. Diese können insbesondere die Änderung einer möglichen antiarrhythmischen und/oder antikoagulativen Therapie umfassen. Umso wichtiger ist es daher, dass bei Nachuntersuchungen ein Rezidiv eines Vorhofflimmerns sicher erkannt oder definitiv ausgeschlossen werden kann. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Erfolgsraten von Interventionen überschätzt werden, wenn die Nachuntersuchungen nur bei symptomatischen Patienten oder durch ein oder mehrere Ruhe-EKGs durchgeführt werden.<sup>6-9</sup> In Anlehnung an den aktuellen Expertenkonsens zur Behandlung von Vorhofflimmern wird daher empfohlen, nach einer Ablationstherapie mindestens zwei 24-Stunden Holter-EKGs pro Jahr durchzuführen.<sup>5, 10, 11</sup> Durch dieses Vorgehen können jedoch nachweislich nicht alle Rezidive erkannt werden und als Folge dieser intermittierenden Nachsorge wird der Erfolg einer Therapie überschätzt.<sup>6, 12</sup>

## **2.3 – Probleme im Nachuntersuchungszeitraum**

Auch wenn von heutigen, leitliniengerechten Ablationstechniken ein Großteil der Patienten profitiert<sup>5, 13</sup>, ist es von großer klinischer Bedeutung, den Patienten oft genug zu untersuchen, um über den langfristigen Erfolg der Therapie einen Einblick zu erhalten. Insbesondere bei der Ablation von Vorhofflimmern stellt dies den Untersucher vor Probleme auf Grund einer

komplexen zeitlichen und interindividuellen unterschiedlichen Manifestation von Rezidiven. Während es innerhalb der ersten drei Monate nach Ablation erwartungsgemäß oft zu kurzzeitigen Vorhofflimmerrezidiven kommen kann<sup>14, 15</sup>, ist im weiteren Verlauf das Auftreten zeitlich variabel. So kann sich ein Rezidiv im dauerhaften Rhythmuswechsel ins Vorhofflimmern äußern, der vom Patienten mit klassischen Symptomen empfunden wird, andererseits ist es ebenfalls möglich, dass der Patient subjektiv beschwerdefrei ist und dass durch eine spontane Terminierung das Rezidiv nur in einem zeitlich engen Fenster stattfindet. Swerdlow et al. konnten beispielsweise in einer Studie nachweisen, dass es selbst nach bis zu einem Jahr im stabilen Sinusrhythmus wieder zu Vorhofflimmerrezidiven kommen kann, die mitunter mehr als 48 Stunden anhalten und somit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardialen Thromben bergen.<sup>16</sup>

Diese Erkenntnisse verdeutlichen das Problem bei der Anwendung intermittierender Rhythmuskontrollen. Solche Kontrollen stellen lediglich einen „Schnappschuss“ des Herzrhythmus des Patienten dar, der der zeitlichen Varianz von Vorhofflimmerezidiven nicht gerecht wird.

## **2.4 – Stellenwert einer kontinuierlichen Herzrhythmusuntersuchung**

Einen eindrücklichen Einblick in die Dynamik von Vorhofflimmern konnte in den letzten Jahren durch das Auslesen von Daten aus Schrittmachern mit Vorhofflimmererkennung und Aufzeichnungsfunktion sowie die Einführung von implantierbaren Herzmonitoren (leadless implantable cardiac monitors) gewonnen werden. Diese modernen Geräte können den Patienten in Lokalanästhesie implantiert werden, bedürfen keiner weiteren endovaskulären Sondenimplantation und liefern über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren eine kontinuierliche Überwachung des Herzrhythmus. **Abbildung 1** stellt beispielhaft die Daten dar, die von

einem implantierbaren Herzmonitor aufgezeichnet werden. Jeder Herzmonitor verfügt eine Seriennummer und speichert das Implantationsdatum, wodurch er eindeutig einem Patienten zugeordnet werden kann. Wird Vorhofflimmern dokumentiert, werden mehrere Parameter erfasst. Zum einen beginnt das Gerät mit der Aufzeichnung der jeweiligen Vorhofflimmerepisode. Diese Aufzeichnung wird so lange fortgesetzt, wie das Vorhofflimmern erkannt wird. Gleichzeitig hierzu wird das Startdatum sowie die Startzeit festgehalten. Weiterhin wird die Dauer aufgezeichnet und der Episodentyp festgelegt (im Beispiel Vorhofflimmern). Zusätzlich werden diese, sofern mehrere Episoden im Untersuchungszeitraum auftreten, chronologisch nummeriert. Schließlich wird das Datum der letzten Abfrage gespeichert sowie der Zeitraum zwischen der aktuellen und letzten Abfrage angegeben.

Seriennummer	implantDate	letzte Abfrage	Zeitraum [d]	Episodenummer	Episodentyp	Startdatum	Startzeit	Dauer [min]
RAB400570H	31/07/2007	27/07/2009	727	1	AF	11/09/2007	09:35:20	4.00
RAB400570H	31/07/2007	27/07/2009	727	2	AF	11/09/2007	09:47:20	4.00
RAB400570H	31/07/2007	27/07/2009	727	3	AF	11/09/2007	09:57:20	2.00
RAB400570H	31/07/2007	27/07/2009	727	4	AF	22/09/2007	11:33:20	2.00
RAB400570H	31/07/2007	27/07/2009	727	5	AF	13/07/2009	13:17:20	4.00

**Abbildung 1.** Ausdruck einer Aufzeichnung eines implantierbaren Herzmonitors.

Zur Auswertung des Herzmonitors oder der Schrittmacherdaten stellt sich der Patient in regelmäßigen Abständen entweder persönlich beim Arzt vor, welcher mittels eines Auslesegerätes die Daten erhält, oder es besteht die Möglichkeit, mittels Tele-Medizin die Daten direkt von zu Hause zum Arzt zu übertragen. Aktuelle Daten schlagen vor, einen solchen implantierbaren Herzmonitor nach einer Ablationstherapie zu verwenden, um ein Vorhofflimmerrezidiv mit einer höheren Sicherheit zu erkennen.<sup>17</sup> Die Sensitivität bei der

Erkennung von Vorhofflimmern liegt dabei nahe 100%, wodurch es den momentan angewandten 24-Stunden Holter-EKGs klar überlegen ist.<sup>12, 18, 19</sup>

Durch die Einführung solcher Geräte konnte Israel et al. nachweisen, dass durch intermittierende Herzrhythmusüberwachung ein Vorhofflimmerrezidiv bei weitaus weniger Patienten erkannt wird als im Vergleich zu kontinuierlicher Überwachung (46% versus 88%). Bei 17% der Patienten, die im Untersuchungszeitraum asymptomatisch waren und auch in Ruhe-EKGs Sinusrhythmus zeigten, konnten Vorhofflimmerepisoden mit einer Dauer von mehr als 48 Stunden nachgewiesen werden.<sup>20</sup> Zu ähnlichen Ergebnissen kamen ebenfalls Hanke et al., die zeigen konnten, dass lediglich in 64% der mittels 24-Stunden Holter-EKG klassifizierten Sinusrhythmusrate das Ergebnis „Sinusrhythmus“ durch kontinuierliche Herzrhythmusüberwachung bestätigt werden konnte.<sup>6</sup> Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass eine kontinuierliche Rhythmusüberwachung in Bezug auf die Detektion von Vorhofflimmerrezidiven einer intermittierenden Nachsorge deutlich überlegen ist.

## **2.5 – Vorhofflimmerlast als neuer Verlaufsparemeter**

Insgesamt führen die dabei gewonnenen Erkenntnisse über den Herzrhythmus weg von einer rein qualitativen Beurteilung des Vorhofflimmerns im Untersuchungszeitraum („ja/nein“) hin zu einer quantitativen Betrachtungsweise („wie viel?“). Der Anteil des Untersuchungszeitraums, in dem sich der Patient im Vorhofflimmern befindet, wird dabei als Vorhofflimmerlast definiert. Mit Hilfe der kontinuierlichen Rhythmusüberwachung konnte erstmals nachgewiesen werden, dass die Vorhofflimmerlast ein starker Indikator für das Auftreten thrombembolischer Komplikationen ist.<sup>21-23</sup> Die Bedeutung der Vorhofflimmerlast spiegelt sich auch im aktuellen Expertenkonsens für die Ablationsbehandlung von Vorhofflimmern wider. So wird nun mehr von einem klinischen Erfolg einer

Ablationsbehandlung gesprochen, wenn es gelingt die Vorhofflimmerlast eines Patienten um 75% oder mehr zu senken.<sup>5</sup> Für Studienzwecke wird hierbei noch eine genauere Unterteilung empfohlen. Hier wird zuerst unterschieden, ob es sich bei dem mittels Ablation behandelten Vorhofflimmern um paroxysmales, persistierendes oder lang-anhaltend persistierendes Vorhofflimmern handelte. Für die Bewertung, ob eine Behandlung erfolgreich war, wird 12 Monate nach Intervention die Vorhofflimmerlast betrachtet. Dabei wird bei paroxysmalem Vorhofflimmern eine Reduktion der Last um 50%, bei persistierenden Vorhofflimmern um 40% und bei lang-anhaltend persistierenden Vorhofflimmern um 30% als Erfolg gewertet.<sup>5</sup>

Eine Implantation eines Herzmonitors und damit die Möglichkeit der Bestimmung der Vorhofflimmerlast bei jedem operierten Patienten erscheint jedoch, gerade auch unter den immer weiter zunehmenden kostenökonomischen Gesichtspunkten, nicht praktikabel. Um dennoch die Qualität der Erkennung von Rezidiven in den Nachuntersuchungen zu verbessern lag die Idee nahe, im Beobachtungszeitraum mehr als nur die zwei geforderten 24-Stunden Holter-EKGs durchzuführen und/oder die Holter-EKGs über einen längeren Zeitraum (7- oder 30-Tage-Überwachung) anzufertigen.<sup>6, 24, 25</sup>

## **2.6 – Zielsetzung der Arbeit**

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Sensitivität von intermittierenden Rhythmuskontrollen von unterschiedlicher Frequenz und Dauer im Bezug auf das richtige Erkennen von Vorhofflimmerrezidiven zu untersuchen, um so Rückschlüsse auf die Anwendung und Verlässlichkeit solcher Untersuchungen in der Realität zu ziehen. Dabei wurden Daten verwendet, die allesamt von Patienten stammen, die eine kontinuierliche Überwachung des Herzrhythmus erhielten. Eine Reihe von Ergebnissen aus anderen Studien weisen daraufhin, dass eine kontinuierliche Herzrhythmusüberwachung gegenüber einem intermittierenden

Untersuchungsregime überlegen ist.<sup>6, 12, 17-20</sup> Jedoch weisen diese Studien methodische Limitierungen auf, wie beispielsweise ein kleines Patientenkollektiv oder Probleme in der Durchführung der intermittierenden Nachuntersuchungen, beispielsweise bei der Wahl des Zeitpunktes der Nachuntersuchung. Durch die Simulation von verschiedenen intermittierenden Rhythmuskontrollen anhand von Realdaten soll der Einfluss des Faktors „Zufall“, insbesondere bei der Wahl des Zeitpunktes, minimiert werden, um so möglichst genaue Rückschlüsse auf die Realität zu erhalten.

Sollte sich auch in dieser Arbeit die Überlegenheit der kontinuierlichen Rhythmusüberwachung bestätigen, soll ebenfalls eine Methode auf der Basis von intermittierenden Rhythmusuntersuchungen erarbeitet werden, mit der es möglich ist, eine Aussage über die Vorhofflimmerlast annäherungsweise zu treffen.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 – Patientenkollektiv**

Insgesamt umfasst die Arbeit 647 Patienten, die über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 1.1 Jahren ( $\pm 0.4$ , Spannweite 0.1-3.7) eine kontinuierliche Rhythmusüberwachung erhielten. Einen Überblick über die Patientenpopulation gibt **Tabelle 1**.

	Gesamt	%
Männlich	376	58.1
Alter, Durchschnitt $\pm$ SD, Jahre	68.9 $\pm$ 12.3	
Nachuntersuchungszeit, Durchschnitt $\pm$ SD, Spannweite, Jahre	1.1 $\pm$ 0.4, 0.1–3.7	
Art der atrialen Arrhythmie		
atriale Tachykardie	114	17.6
Vorhofflattern	176	27.2
paroxysmales VHF	475	73.4
persistentes VHF	32	4.9
lang-anhaltendes persistentes VHF	35	5.4
Kardioversion in der Krankengeschichte	18	2.8
Kardiovaskuläre Krankengeschichte		
ischämische Herzkrankheit	99	15.3
koronare Herzkrankheit	220	34.0
Kardiomyopathie	64	9.9
Hypertonus	405	62.6
Ablationstherapie für VHF in der Krankengeschichte		
Cox/Maze III-Prozedur	17	2.6
nur linksseitig	53	8.2
AV-Knoten-Ablation	28	4.3

andere	71	11.0
Herzchirurgische Interventionen in der Krankengeschichte		
CABG	113	17.5
MKE/R	45	7.0
AKE/R	41	6.3
TKE/R	7	1.1
Aorta ascendens-Ersatz	9	1.4
PKE/R	1	0.2
NYHA-Klasse		
I	331	51.2
II	234	36.2
III	67	10.4
IV	3	0.5
Schrittmacherindikation		
AV-Block	85	13.1
Sinusknoten-Dysfunktion	397	61.4
andere	41	6.3
Arrhythmie-bezogene Medikation		
Klasse-I-Antiarrhythmika	89	13.8
Klasse-III-Antiarrhythmika	251	38.8
$\beta$ -Blocker	212	32.8
Kalziumkanalblocker	56	8.7
Digoxin	144	22.3

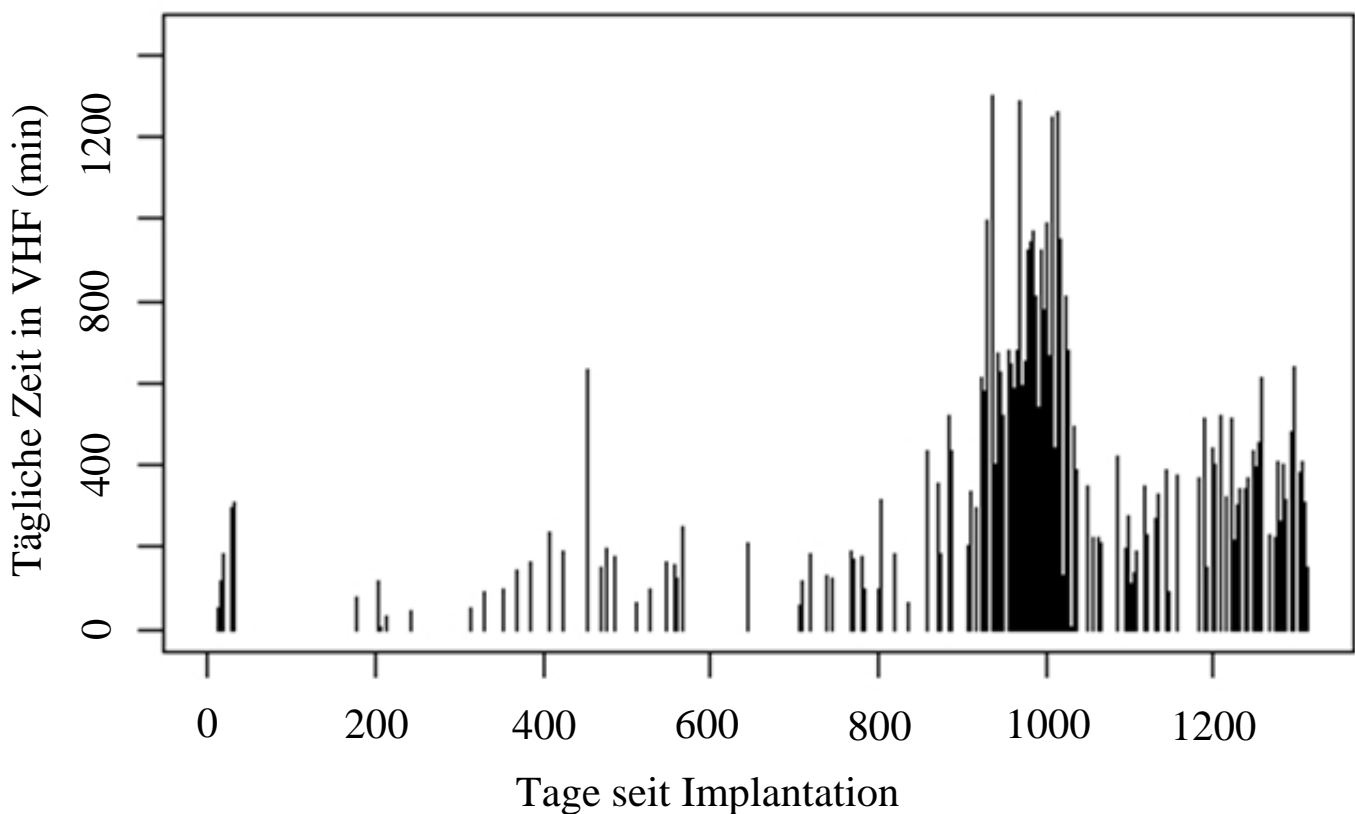
**Tabelle 1.** Demographische Eigenschaften des Patientenkollektivs.

### 3.2 – Art der kontinuierlichen Herzrhythmusüberwachung

Bei 574 Patienten wurde der Herzrhythmus mittels eines Medtronic AT-500 Schrittmachers aufgenommen, da dieser in der Lage ist, mittels eines VHF-Algorithmus Vorhofflimmern zu erkennen und aufzuzeichnen. Bei 73 Patienten erfolgte die Rhythmusüberwachung mittels



eines implantierbaren Ereignismonitors (Medtronic Reveal XT 9529, Minneapolis USA), welcher denselben VHF-Algorithmus wie der AT-500 besitzt. Die gesamte Rhythmushistorie jedes Patienten wurde an Hand dieser Daten rekonstruiert (beispielhaft für einen Patienten in **Abbildung 2** dargestellt). Aufgetragen auf der Abszisse sind die Tage seit Implantation, auf der Ordinate die tägliche Zeit, die der Patient sich im Vorhofflimmern befindet. Episoden von Vorhofflimmern mit einer Dauer von weniger als 5 Minuten wurden nicht beachtet, da hierbei nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich um Artefakte handelt. Patienten, bei denen kein Vorhofflimmern im Beobachtungszeitraum auftrat, wurden als Vorhofflimmerfrei klassifiziert (n=174).



**Abbildung 2.** Darstellung der gesamten Rhythmushistorie eines Patienten.

### **3.3 – Methodik der Simulation**

Die rekonstruierten Daten wurden genutzt, um mittels umfangreicher computergestützter Simulationen die Erfolgsrate verschiedener intermittierender Rhythmuskontrollen zu untersuchen. Die Rhythmuskontrollen wurden dabei in Dauer und Frequenz variiert. Simuliert und in Hinblick auf ihre Sensitivität untersucht wurden hierbei Langzeit-EKG-Kontrollen, die in dem klinischen Alltag Anwendung finden, also Nachuntersuchungen mit einer Dauer von 24-Stunden, 7 Tagen, 14 Tagen und 30 Tagen. Die Frequenz der Anwendung wurde dabei variiert von 1 bis zu 12.

### **3.4 – Definition von Sensitivität bei der Untersuchung**

Die Sensitivität wurde dabei in diesem Zusammenhang definiert als der Anteil der Patienten, bei denen mittels der simulierten intermittierenden Rhythmuskontrolle korrekterweise ein Rezidiv des Vorhofflimmerns erkannt wurde in Relation zur wahren Anzahl der Patienten mit einem Rezidiv (rekonstruiert anhand der Daten aus der kontinuierlichen Rhythmusüberwachung). Vorhofflimmern wurde dann als erkannt gewertet, wenn es an mindestens einem Tag innerhalb des Zeitraums der jeweiligen intermittierenden Rhythmusuntersuchung auftrat.

### **3.5 – Bestimmung der Sensitivität von intermittierenden Rhythmuskontrollen**

Bei der Simulation der Rhythmusuntersuchungen wurde zunächst die Rhythmushistorie von jedem Patienten  $j$  rekonstruiert. Anschließend wurde die Gesamtzahl von beobachteten Tagen bei dem entsprechenden Patienten  $g_j$  berechnet. Aus dieser Gesamtzahl  $g_j$  wurde ein Auswahlrahmen  $\Omega_{kj} = \{1, 2, \dots, g_j - k + 1\}$  gebildet, wobei  $\Omega_{kj}$  alle möglichen Startpunkte für

die Rhythmusuntersuchungen mit einer Dauer von  $k$ -Tagen umfasst (für  $k = 1, 7, 14$  und  $30$ ). Dementsprechend beinhaltet ein am Tag  $i \in \Omega_{kj}$  gestartete Untersuchung die Tage  $i, i+1, \dots, i+k-1$ .

Um die Anwendung von einer Anzahl von  $n$  unabhängigen Untersuchungen (für  $n = 1, 2, \dots, 12$ ) mit einer Dauer von  $k$ -Tagen im Nachbeobachtungszeitraum von Patient  $j$  zu simulieren, wurden zufällig  $n$  Elemente aus  $\Omega_{kj}$  als Startpunkt ausgewählt. Wenn dabei ein Tag  $i$  in der simulierten Untersuchungszeit bereits für eine vorherige Untersuchung  $n$  berücksichtigt wurde, so wurde die zugehörige Rhythmusuntersuchung verworfen. Insgesamt wurden die Simulationen ausreichend oft wiederholt ( $> 50000$ ), um eine Stabilisierung der gemessenen Parameter zu erhalten. Für den Vergleich der Sensitivitäten von längeren intermittierenden Rhythmusuntersuchungen mit denen von Untersuchungen kürzerer Dauer wurden Randomisierungstests verwendet.

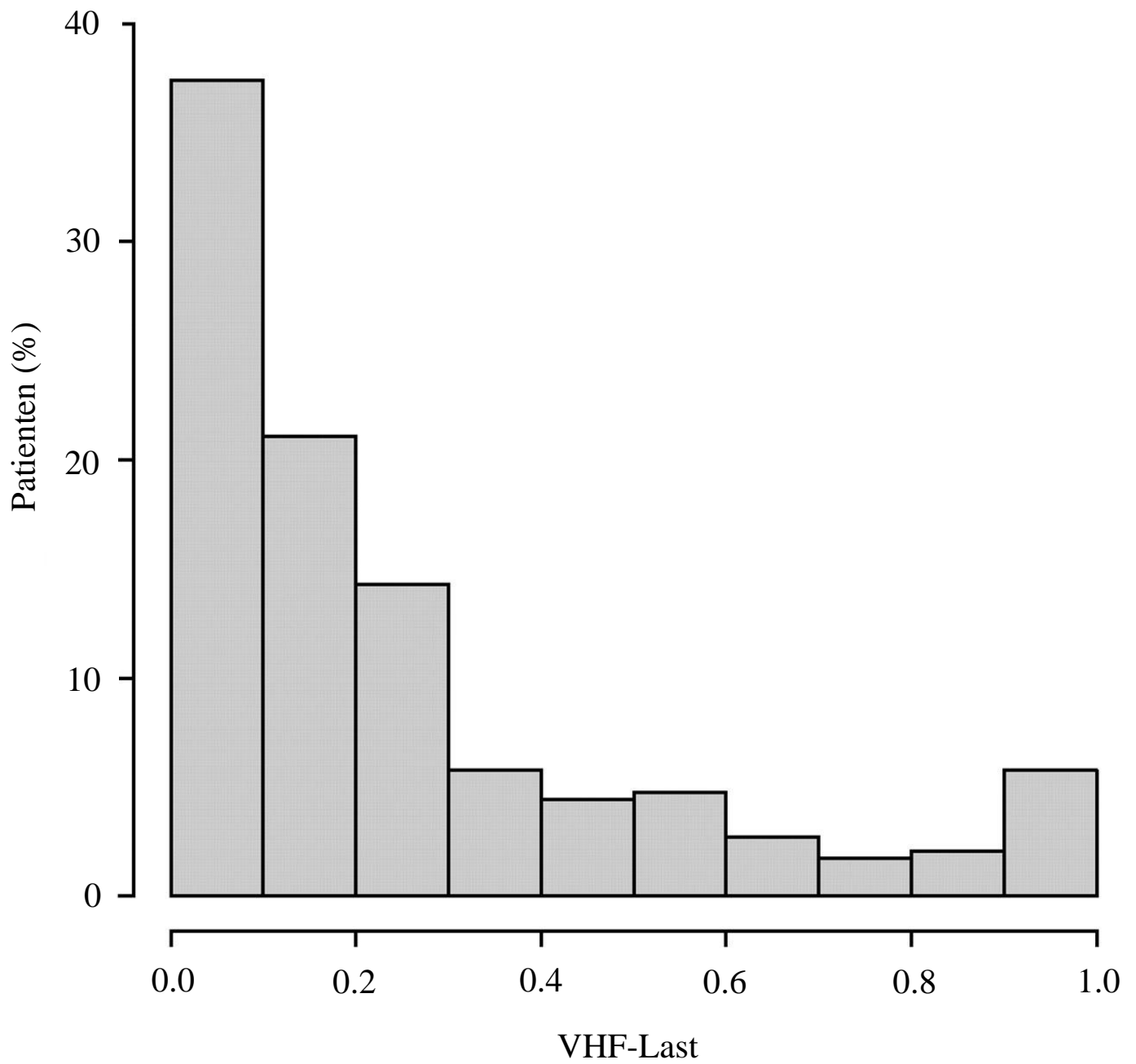
### **3.6 – Aussagekraft einer Serie von negativen intermittierenden Rhythmusuntersuchungen hinsichtlich der zu erwartenden Vorhofflimmerlast**

Zur Untersuchung dieser Fragestellung wurde für die jeweiligen intermittierenden Rhythmuskontrollen bei Patienten mit einer entsprechenden Anzahl an negativen Untersuchungen das obere 90%-Konfidenzintervall der Vorhofflimmerlast mittels einer Monte-Carlo-Simulation berechnet. Von diesen Werten ausgehend wurden anschließend die zugehörigen 90. Perzentilen für die jeweilige Anzahl an negativen Untersuchungen und angewandter Rhythmuskontrolle ermittelt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 – Verteilung der Vorhofflimmerlast innerhalb des Patientenkollektivs**

Die Verteilung der Vorhofflimmerlast von allen Patienten mit einem Rezidiv im Nachbeobachtungszeitraum ist in **Abbildung 3** dargestellt. Dabei ist die Vorhofflimmerlast im gesamten Beobachtungszeitraum gegenüber der prozentualen Anzahl der Patienten aufgetragen. 174 Patienten, bei denen kein Rezidiv nachgewiesen wurde, wurden für die Darstellung ausgeschlossen. Innerhalb des Patientenkollektivs weisen 70% der Patienten eine geringe Vorhofflimmerlast von  $< 0.3$  auf. Ungefähr die Hälfte dieser Patienten und gleichzeitig der Großteil aller Patienten mit einem Rezidiv haben dabei eine sehr geringe Last von  $\leq 0.1$  (38% aller Patienten). Ab einer Last von  $> 0.3$  verteilt sich die restliche Vorhofflimmerlast annähernd mit ungefähr 5% auf das Patientenkollektiv. Lediglich eine Last zwischen 0.6 – 0.9 ist mit um die 2% noch seltener vertreten.

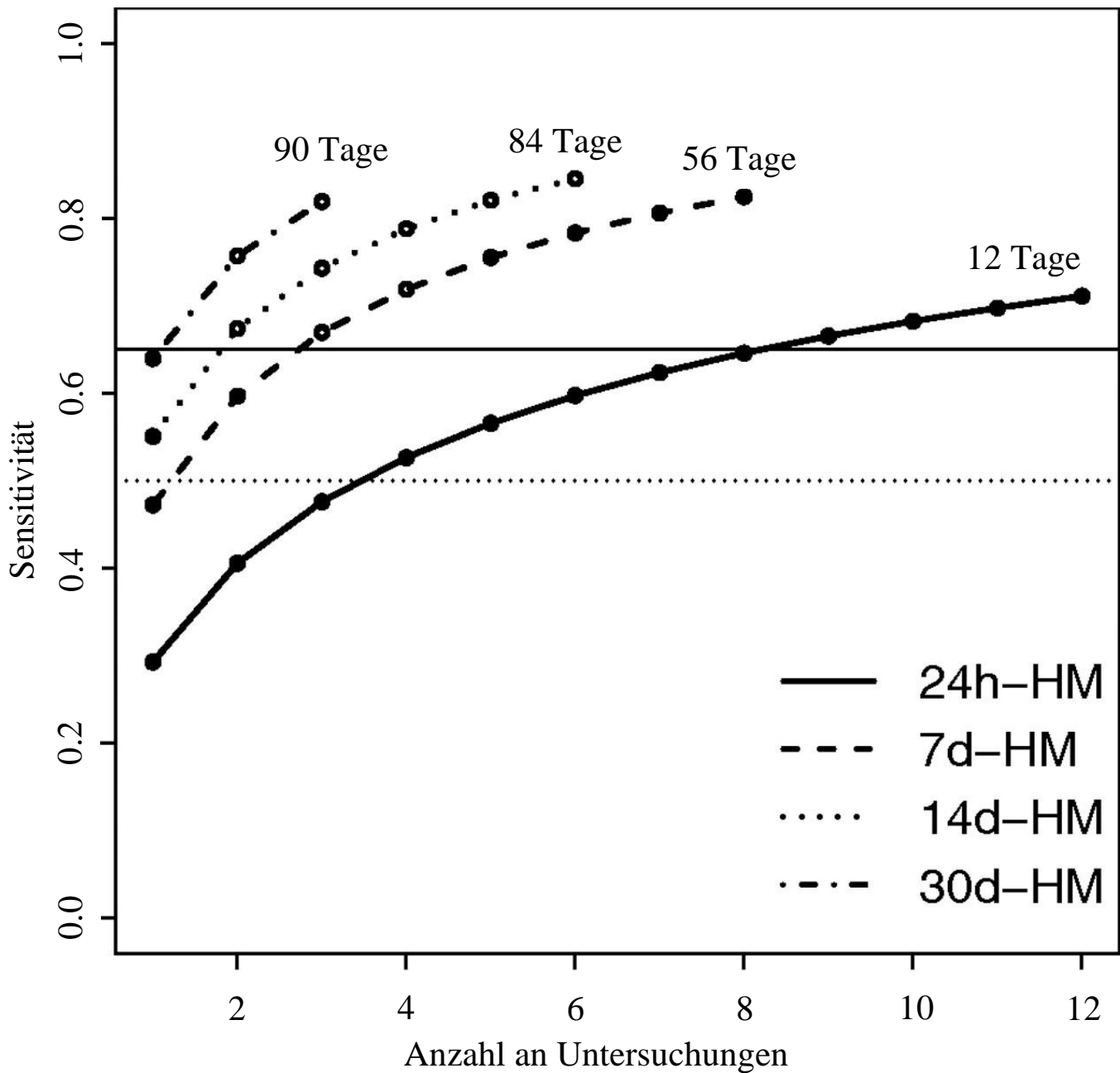


**Abbildung 3.** Verteilung der Vorhofflimmerlast unter den Patienten mit Vorhofflimmerrezidiv.

## 4.2 – Sensitivität unterschiedlicher intermittierender Rhythmuskontrollen

Die Sensitivität hinsichtlich des Erkennen eines Rezidives von Vorhofflimmern wurde für folgende intermittierende Rhythmuskontrollen untersucht: 24-Stunden Holter EKG (durchgezogene Linie), 7-Tage Holter-EKG (unterbrochene Linie), 14-Tage Holter-EKG (gepunktete Linie) und 30-Tage Holter-EKG (abwechselnd gepunktet/unterbrochene Linie). Dargestellt sind die erhaltenen Werte in **Abbildung 4**. Dabei sind auf der Abszisse die Anzahl der Untersuchungen aufgetragen und auf der Ordinate die Sensitivität. Eine Sensitivität von 0.5 ist durch eine gepunktete horizontale Linie im Koordinatensystem dargestellt.

Klar zu erkennen ist, dass intermittierende Rhythmusuntersuchungen von längerer Dauer zur Detektion von Vorhofflimmerrezidiven denen von kürzerer Dauer signifikant überlegen sind ( $p < 0.0001$ ). Während ein durchgeführtes 24-Stunden Holter-EKG eine Sensitivität von circa 30% hat, beträgt diese bei einem 90-Tagen Holter-EKG ungefähr 65%. Eine weitere Einflussgröße auf die Sensitivität stellt zusätzlich die Anzahl an durchgeführten Untersuchungen dar. Jede untersuchte intermittierende Rhythmuskontrolle konnte eine signifikant höhere Sensitivität erreichen, wenn mehrere Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt wurden ( $p < 0.0001$ ). So lässt sich die Sensitivität beispielsweise eines 24-Stunden Holter-EKG bei vier im Vergleich zu einer durchgeführten Untersuchung von circa 30% auf 52% steigern. Dieser Anstieg verläuft jedoch bei allen Untersuchungen nicht linear. So ist durch acht durchgeführte 24-Stunden Holter EKGs nur eine Steigerung der Sensitivität auf 65% möglich. Selbst eine monatlich durchgeführte 24-Stunden Holter-EKG Kontrolle erbringt eine Sensitivität von lediglich circa 71%.



**Abbildung 4.** Sensitivitäten verschiedener intermittierender Rhythmusuntersuchungen unterschiedlicher Dauer.

Insgesamt konnte selbst mit einem theoretischen Untersuchungsregime von drei 90-Tagen Holter-EKGs höchstens eine Sensitivität von 82% erreicht werden. Auffallend ist, dass dabei der Zuwachs an Sensitivität bei verlängerten Untersuchungszeiträumen zu Kosten einer disproportionalen Zunahme an benötigter Untersuchungszeit ging. So konnte eine Sensitivität

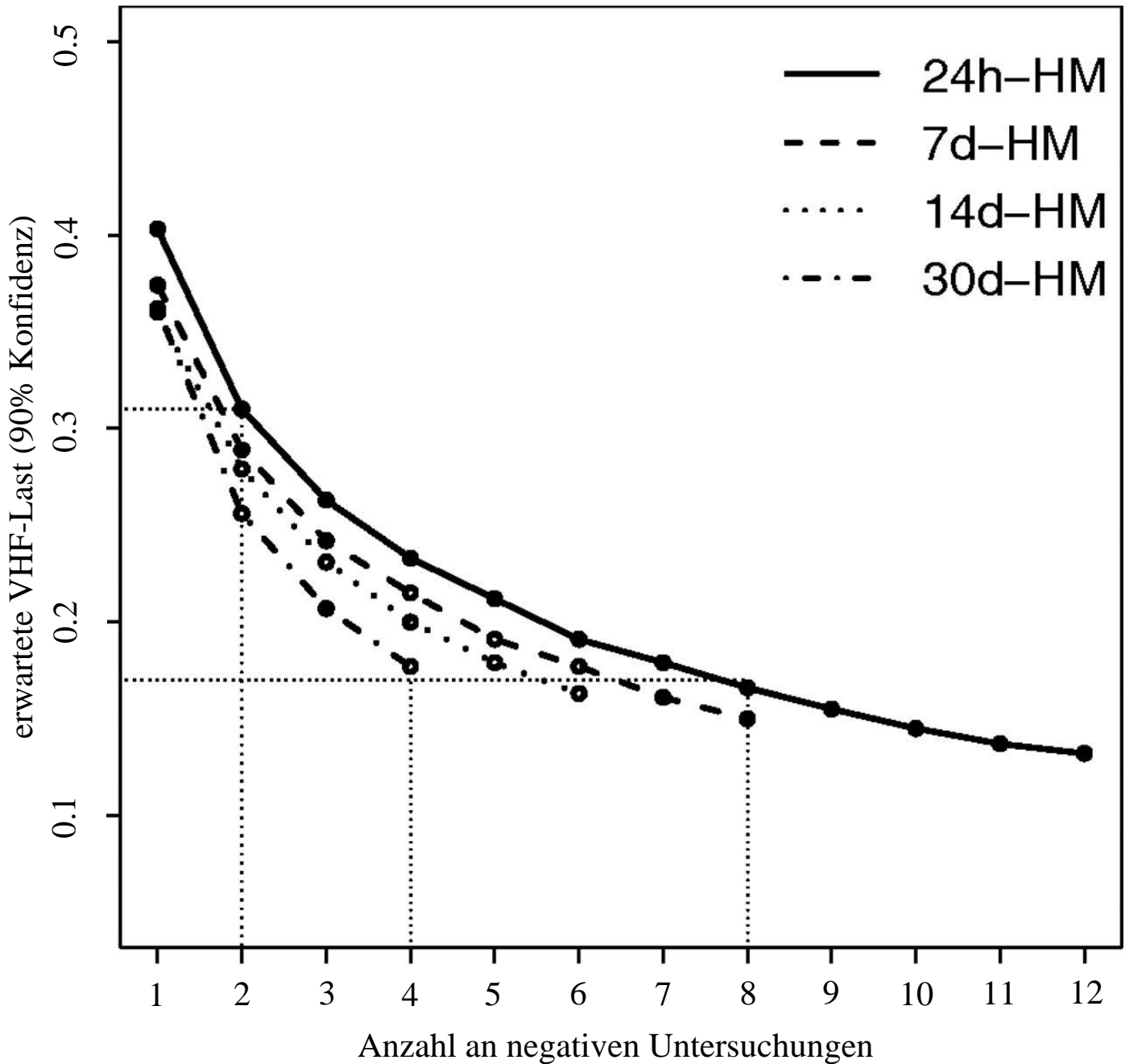
von 65% entweder durch ein durchgeführtes 30-Tage Holter-EKG erreicht werden oder durch acht 24-Stunden Holter-EKGs (schwarze, durchgezogene horizontale Linie). Somit ergibt sich bei gleicher Sensitivität ein kumulativ benötigter Untersuchungszeitraum von 30 gegenüber 8 Tagen.

#### **4.3 – Rückschlüsse aus einer Serie von negativen Befunden**

Um die Frage zu klären, welche Rückschlüsse man aus einer Serie von negativen Untersuchungen in Hinblick auf die Vorhofflimmerlast des Patienten ziehen kann, wurde mittels computergestützter Simulation berechnet bei wie viel negativen Untersuchungen man approximiert welche Last erwarten kann. Dargestellt ist dieser Zusammenhang in **Abbildung 5**. Dabei ist auf der Ordinate die zu erwartende Vorhofflimmerlast angegeben, auf der Abszisse die Anzahl an negativen Untersuchungen. Die grafische Zuordnung der Untersuchungen erfolgt in Analogie zu **Abbildung 4**. Es ergab sich für die vom Expertenkonsensus empfohlene Durchführung von zwei negativen 24-Stunden Holter-EKGs mit einer Wahrscheinlichkeit von 90% eine zu erwartende Vorhofflimmerlast von  $\leq 31\%$ . Durch eine Steigerung der Anzahl an Untersuchungen kann eine noch genauere Aussage getroffen werden. So liegt die zu erwartende Last bei acht negativen 24-Stunden Holter-EKGs mit einer Wahrscheinlichkeit von 90% bei  $\leq 17\%$ . Hier ist ebenfalls zu beobachten, dass die Kurve nicht linear verläuft, so dass bei mehr durchgeführten Untersuchungen der Zuwachs an Genauigkeit immer kleiner wird. Weiterhin ergab sich auch hier in Analogie zu **Abbildung 4**, dass für die gleiche Aussagegenauigkeit mehr Untersuchungen von kürzerer Dauer durchgeführt werden müssen im Vergleich zu Untersuchungen mit längerem Untersuchungszeitraum. So kann eine zu erwartende Vorhofflimmerlast von  $\leq 17\%$  entweder durch die Durchführung von acht 24-Stunden Holter-EKGs oder durch vier 30-Tage Holter-EKGs erreicht werden. Auch hier geht die verringerte Anzahl an Gesamtuntersuchungen auf



Kosten einer disproportionalen Zunahme der Gesamtüberwachungszeit (8 gegenüber 120 Tage).



**Abbildung 5.** Zu erwartende Vorhofflimmerlast bei einer bestimmten Anzahl an negativen Untersuchungen.

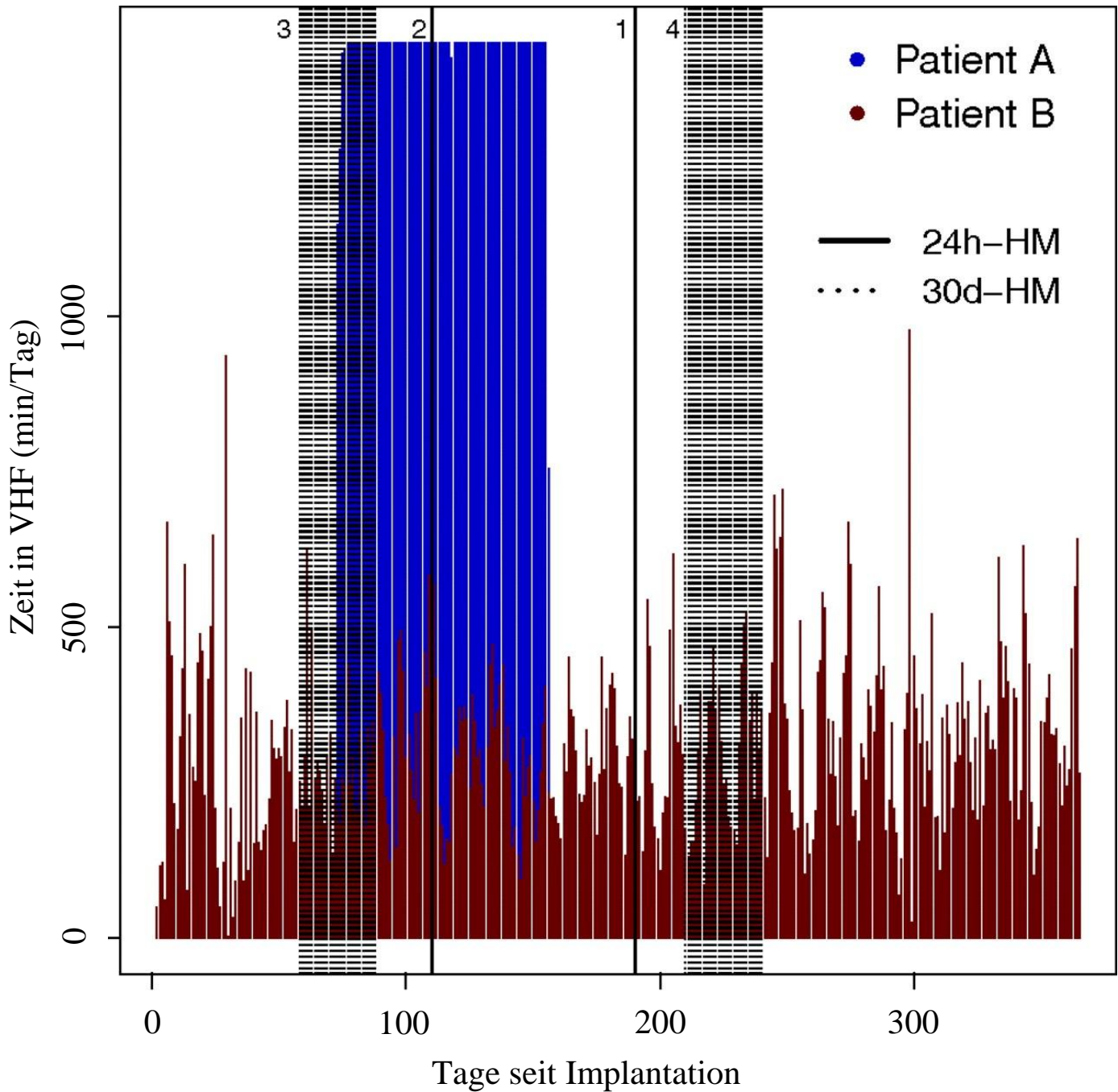
## **5. Diskussion**

### **5.1 – Überblick über die Arbeit**

Das Ziel dieser Arbeit war es, einen Einblick in die Sensitivitäten verschiedener intermittierender Rhythmuskontrollen im Vergleich zu einer kontinuierlichen Überwachung zu gewinnen und gleichzeitig anhand der gewonnenen Daten eine Möglichkeit zu finden, durch intermittierende Untersuchungen Rückschlüsse auf die ungefähre Vorhofflimmerlast ziehen zu können. Für beide Fragestellungen konnten signifikante Ergebnisse ermittelt werden.

### **5.2 – Beurteilung des Erfolges an Hand von intermittierenden Rhythmuskontrollen**

Die Untersuchung der Sensitivität von intermittierenden Rhythmuskontrollen an Hand von Daten, die mittels kontinuierlicher Rhythmusüberwachung erhalten worden sind, war bereits Gegenstand mehrerer Studien.<sup>6, 7, 12, 24</sup> Allerdings wiesen diese Studien methodische Limitierungen auf. So wurden die Daten aus der kontinuierlichen Rhythmusüberwachung mit tatsächlich durchgeführten intermittierenden Rhythmuskontrollen verglichen. Dies hat zur Folge, dass die Wahl des Zeitpunktes für eine Rhythmuskontrolle einen erheblichen Einfluss auf die ermittelten Ergebnisse hatte und somit der Zufall einen nicht messbaren Effekt ausübte. An Hand von **Abbildung 6** ist dieser Zusammenhang an zwei Patienten dargestellt.



**Abbildung 6.** Einfluss der Wahl des Zeitpunktes für eine intermittierende Rhythmusuntersuchung auf das Erkennen eines Rezidivs.

Während bei Patient B das Vorhofflimmern über den gesamten Untersuchungszeitraum auftritt, erscheint es bei Patient A aggregiert als ein Block. Dies führt dazu, dass ein zum Zeitpunkt (1) durchgeführtes 24-Stunden Holter-EKG bei Patient A kein Vorhofflimmern feststellt. Wäre die Untersuchung einige Tage vorher am Zeitpunkt (2) durchgeführt worden,

würde das Vorhofflimmern erkannt und der Patient richtigerweise als ein Patient mit Rezidiv klassifiziert werden. Gleiches gilt für die Durchführung eines 30-Tage Holter-EKGs. Hier ist zwar die Wahrscheinlichkeit größer ein mögliches Rezidiv zu erkennen, beispielsweise für eine zum Zeitpunkt (3) durchgeführte Rhythmuskontrolle, jedoch kann es auch bei einer solch langen Untersuchung durch Wahl eines ungünstigen Startpunktes dazu kommen, dass ein Rezidiv nicht erkannt wird (Zeitpunkt (4)).

Der Vorteil dieser Arbeit liegt nun darin, dass die komplette Rhythmushistorie jedes Patienten rekonstruiert wurde und mittels computergestützter Simulation jede intermittierende Rhythmuskontrolle der jeweils angegebenen Dauer untersucht wurde, um so den Einfluss des Zufalls auf die Ergebnisse zu minimieren und Rückschlüsse auf die wahren Sensitivitäten der Untersuchungen zu erlangen.

In Abbildung 4 sind die erhaltenen Ergebnisse für die in dieser Arbeit untersuchten intermittierenden Rhythmuskontrollen dargestellt. Für die vom Expertenkonsensus empfohlene Durchführung von zwei 24-Stunden Holter-EKGs ergab sich lediglich eine Sensitivität von nur 41%. Eine vier Mal durchgeführte Untersuchung konnte diesen Wert nur um circa 10% erhöhen. Dieser Wert erscheint erschreckend gering, besonders wenn man sich vor Augen führt, dass der Wurf einer Münze die gleiche Sensitivität erbringt. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Erkenntnissen vorhergehender Studien. Martinek et al. konnten so beispielsweise in einer Untersuchung nachweisen, dass durch zwei durchgeführte 24-Stunden Holter-EKGs pro Jahr die Zahl an Patienten, bei denen ein Behandlung zum Erfolg führte, um 50% überschätzt wurde.<sup>26</sup> Folglich sollten die Ergebnisse eines solchen Untersuchungsregimes mit Vorsicht interpretiert werden, gerade wenn es um die Bewertung der Qualität einer durchgeführten therapeutischen Intervention geht oder um die Änderung einer pharmakologischen Therapie. Die niedrige Sensitivität in der Erkennung eines Rezidives führt dazu, dass ein hoher Anteil an Patienten falsch klassifiziert wird mit der Folge, dass

Vorhofflimmerrezidive unterdiagnostiziert werden und der therapeutische Erfolg überschätzt wird.

Wenn man statt vier 24-Stunden Holter-EKGs ein einzelnes 30-Tage Holter-EKG durchführt, erhielt man eine höhere Sensitivität von 63%. Doch auch dieser Wert ist für die klinische Praxis nicht zufrieden stellend, da es auch hier zu einer hohen Anzahl an Fehldiagnosen kommt, wie es auch Ziegler et al. zeigen konnte. In ihrer Untersuchung konnte durch die Durchführung eines einzelnen 30-Tage Holter-EKG lediglich bei 65% der Patienten ein Vorhofflimmerrezidiv richtig erkannt werden.<sup>12</sup> Selbst bei der theoretischen Durchführung von drei 30-Tagen Holter-EKGs kann nur eine Sensitivität von 82% erreicht werden. Dies ist zwar mehr als bei den beiden vorherigen Strategien, birgt jedoch ein Problem für die Durchführung in der Realität. Um eine höhere Sensitivität zu erreichen, kommt es zu einer unverhältnismäßigen Zunahme an Zeit. Dargestellt in Abbildung 4 ist zu erkennen, dass ein 30-Tage Holter-EKG eine Sensitivität von 63% erbringt (durchgehende, schwarze Linie). Die gleiche Sensitivität ist jedoch auch durch sieben 24-Stunden Holter-EKGs zu erreichen, effektiv also mit einer Überwachungszeit von sieben Tagen im Vergleich zu 30 Tagen. Calkins et al. sowie Roten et al. konnten jeweils zeigen, dass bereits intermittierende Rhythmusuntersuchungen von kurzer Dauer Patienten im täglichen Leben beeinträchtigen und bei 16% dazu führten, dass die Aufzeichnung selbstständig abgebrochen wurde.<sup>5, 27</sup> Längere Untersuchungen wären somit bei nachlassender Patientencompliance bei einem Großteil der Patienten nicht durchführbar.

Aber auch eine kontinuierliche Rhythmuskontrolle mittels eines Herzmonitors zeigt Nachteile. So muss zur Implantation ein - wenn auch kleiner - chirurgischer Eingriff erfolgen, bei dem es beispielsweise postoperativ zu einer Infektion kommen kann. Weiterhin kann der implantierte Herzmonitor bei einigen Patienten ein ausgeprägtes Fremdkörpergefühl auslösen, so dass eine dauerhafte Implantation nicht möglich ist. Schließlich ist unter dem stetig

zunehmenden Druck der Kostenoptimierung im Gesundheitssystem auch zu bedenken, dass eine Implantation bei jeden Patienten zu einer nicht geringen finanziellen Mehrbelastung des Gesundheitssystems führt und auch aus kostenökonomischer Sicht nicht realistisch erscheint.

Auch muss erwähnt werden, dass es zu einer Fehlinterpretation von Artefakten kommen kann und so fälschlicherweise ein Vorhofflimmerrezidiv diagnostiziert wird. Obwohl der VHF-Algorithmus der hier verwendeten Geräte in vorherigen Studien bereits gut evaluiert wurde, ist es immer noch notwendig, dass positiv klassifizierte Vorhofflimmerepisoden aufgrund einer nicht mehr als 90%igen Spezifität des Detektionsalgorithmus von einem Arzt kontrolliert werden müssen.<sup>18, 28, 29</sup>

### **5.3 – Abschätzung der Vorhofflimmerlast an Hand von einer Reihe von negativen Untersuchungen**

Wie in den Ergebnissen der Arbeit zu sehen ist, ist es mittels intermittierender Rhythmuskontrolle nicht möglich, alle Vorhofflimmerrezidive zu einem zufriedenstellenden Teil zu erkennen. Intermittierende Rhythmuskontrollen sind einer kontinuierlichen Rhythmuskontrolle unterlegen. Jedoch ist es wie bereits angesprochen nicht immer möglich, eine kontinuierliche Überwachung mittels eines Herzmonitors anzubieten. Wenn durch intermittierende Untersuchungsregime zwar keine genauen Angaben zur tatsächlichen Vorhofflimmerlast des Patienten gemacht werden können, erlaubt dennoch eine Reihe von negativen Untersuchungen eine Abschätzung derer. In der der Arbeit zu Grunde liegenden großen Patientenpopulation zeigten beispielsweise vier negative 24-Stunden Holter-EKGs an, dass die zu erwartende Vorhofflimmerlast mit einer Wahrscheinlichkeit von  $90\% \leq 23\%$  ist. Dies könnte vor allem bei fehlender kontinuierlicher Rhythmusüberwachung von Nutzen sein, um beispielsweise die Last von Patienten nach einer Ablationstherapie grob abzuschätzen und

so den Erfolg der Therapie besser beurteilen zu können und anschließend auf dieser Grundlage gegebenenfalls weitere diagnostische Schritte zu planen.

#### **5.4 – Klinische Relevanz der Ergebnisse**

In dieser Arbeit konnten die Ergebnisse aus vorangehenden Studien hinsichtlich des Vorteils einer kontinuierlichen Rhythmuskontrolle an einem großen Patientenkollektiv bestätigt werden.<sup>6, 12, 17-20</sup> Die kontinuierliche Rhythmuskontrolle ist dem intermittierenden Untersuchungsregime in Bezug auf die Detektion von Vorhofflimmerrezidiven stets überlegen. Selbst durch eine drastische Intensivierung der Kontrollen und der Durchführung von Rhythmusuntersuchungen über einen längeren als im Expertenkonsensus empfohlenen Zeitraum kann kein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht werden. Weiterhin muss davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse für intermittierende Untersuchungen in der Realität sogar noch schlechter ausfallen. Gerade bei längeren Untersuchungen ist hiermit auf Grund mangelnder Patientencompliance zu rechnen. In dieser Hinsicht ist die kontinuierliche Rhythmusüberwachung ebenfalls von Vorteil. So kann es zwar, wie bereits angesprochen, durch den implantierten Herzmonitor zu einem Fremdkörpergefühl kommen, jedoch toleriert die Mehrzahl der Patienten das Gerät gut, so dass es auch auf lange Sicht zu keiner Einschränkung in der Lebensqualität kommt.

Ein weiterer Punkt der für die kontinuierliche Rhythmuskontrolle spricht, ist, dass nur auf diese Weise die Vorhofflimmerlast genau bestimmt werden kann. Die klinische Relevanz der Vorhofflimmerlast ist zwar noch nicht abschließend geklärt, jedoch konnte in diversen Studien nachgewiesen werden, dass sie ein signifikanter Risikofaktor für thrombembolische Komplikationen darstellt.<sup>21-23, 30</sup> Auch die Aufnahme der Vorhofflimmerlast im aktuellen Expertenkonsensus zur Ablationsbehandlung als entscheidenden Parameter, ob eine

Behandlung von Erfolg war, unterstreicht die schon jetzt vorhandene klinische Relevanz dieses Parameters.<sup>5</sup>

Weitere klinische Relevanz kann die Vorhofflimmerlast in Hinblick auf die Änderung einer antikoagulativen Behandlung bekommen. Zum einen muss darauf hingewiesen werden, dass auch bei einer geringen Vorhofflimmerlast ein Risiko für thrombembolische Komplikationen besteht.<sup>21-23, 30, 31</sup> Daher wird vom Expertenkonsensus empfohlen die Entscheidung, ob eine antikoagulative Behandlung längerfristig weitergeführt wird, nicht auf Grund des Vorhandensein oder der Art des Vorhofflimmerns zu fällen, sondern auf der Grundlage des individuellen Risikos für thrombembolische Komplikationen.<sup>5</sup> Zur Bestimmung des individuellen Risikos wird die Verwendung etablierter Klassifikationssysteme wie des CHADS<sub>2</sub>-Score beziehungsweise des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score empfohlen. Im CHADS<sub>2</sub>-Score werden Alter und Komobiditäten des Patienten mit Punkten bewertet. Dazu gehört eine Herzinsuffizienz, einer Hypertonie, ein Alter über 75 Jahre und ein Diabetes mellitus, die alle jeweils mit einem Punkt berechnet werden, sowie ein vorangegangener Schlaganfall, der mit zwei Punkten bewertet wird. Alle Punkte eines Patienten werden addiert. Mit steigenden Punkten nimmt das Risiko für einen Schlaganfall zu. Bei Patienten, die auf dieser Grundlage ein hohes Risiko (Score > 1) aufweisen, sollte dauerhaft mit Cumarinen antikoaguliert werden, da ab diesem Punktwert das Risiko eines erneuten Schlaganfalls das Risiko einer Blutung unter oraler Antikoagulation übersteigt.<sup>32</sup> Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score stellt eine Modifikation des ursprünglichen CHADS<sub>2</sub>-Score dar. In diesem Score fließen die gleichen Variablen wie beim CHADS<sub>2</sub>-Score ein, wobei hier ein Alter über 75 Jahre mit zwei Punkten bewertet wird. Zusätzlich werden vaskuläre Erkrankungen (wie zum Beispiel eine pAVK oder ein vorhergegangener Herzinfarkt), ein Alter zwischen 65 und 74 Jahren und ein weibliches Geschlecht, sofern ein Alter von über 65 Jahren erreicht ist, mit jeweils einem Punkt bewertet. Für die Indikation zur Antikoagulation mit Cumarinen gelten die gleichen Punktgrenzen.



Zusätzlich zu diesen Klassifikationssystemen konnten Botto et al. jedoch in einer Studie mit 568 Patienten zeigen, dass eine noch genauere Risikostratifizierung erreicht werden kann, wenn der CHADS<sub>2</sub>-Score mit der individuellen Vorhofflimmerlast des Patienten verknüpft wird.<sup>31</sup> Die Studie konnte zwei Populationen mit unterschiedlichen Risiko für thrombembolische Komplikationen identifizieren (0,8% versus 5,0%). So waren beispielsweise Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub>-Score von 1 und einer mittleren Vorhofflimmerlast in der Gruppe mit geringen Risiko, währenddessen Patienten mit gleichen CHADS<sub>2</sub>-Score und hoher Vorhofflimmerlast zur Hochrisikogruppe für thrombembolische Komplikationen gehörten. Auffallend in dieser Studie ist, dass Patienten mit sehr geringer Vorhofflimmerlast (< 5 Minuten an einem Tag) und einem CHADS<sub>2</sub>-Score von 2 auch zur Gruppe mit geringen Risiko gehörten, obwohl laut Leitlinien bei diesen Patienten eine antikoagulative Behandlung mit Cumarinen auf Grund eines hohen thrombembolischen Risikos indiziert gewesen wäre.<sup>2</sup> Dieses Beispiel zeigt das Potenzial hinter dem Parameter Vorhofflimmerlast, da hier möglicherweise Patienten eine antikoagulative Behandlung, und die damit verbundenen möglichen Komplikationen, erspart werden kann.

Abgesehen von diesen Punkten, die momentan noch Teil der aktuellen Forschung sind, haben die Ergebnisse dieser Arbeit schon jetzt Relevanz für den klinischen Alltag. So zeigen die Ergebnisse die Grenzen von intermittierenden Rhythmuskontrollen auf. Aus der klinischen Sicht betrachtet, kann eine genaue und sichere Überwachung von Patienten nur durch eine kontinuierliche Rhythmuskontrolle erreicht werden. Von der wissenschaftlichen Seite betrachtet, erscheint die momentane Vorgehensweise, therapeutische Interventionen und medikamentöse Therapien durch intermittierende Rhythmuskontrollen hinsichtlich des Erfolges zu bewerten, als problematisch. Um den Grundsatz der Evidence-based-medicine gerecht zu werden, verlangt es ebenfalls nach einer kontinuierlichen Rhythmusüberwachung.

Weiterhin ist es durch die Ergebnisse dieser Arbeit zum ersten Mal möglich, eine Abschätzung der Vorhofflimmerlast bei Patienten anhand von intermittierenden Rhythmuskontrollen vorzunehmen. Auch wenn durch die hier entwickelte Methode nur eine grobe Annäherung an die wahre Vorhofflimmerlast getroffen werden kann, ist es für bestimmte Patienten nun möglich in Anlehnung an die empfohlene Definition vom Expertenkonsensus ohne kontinuierliche Rhythmusüberwachung Erfolg und Misserfolg einer Behandlung besser zu beurteilen, da die überlegene kontinuierliche Rhythmuskontrolle schon allein aus kostenökonomischer Sicht nicht für alle Patienten in Betracht gezogen werden kann. Besonders geeignet für die hier entwickelte Methode sind sicherlich Patienten mit einer hohen Vorhofflimmerlast vor Ablation, da hier durch die Durchführung von einer noch praktikablen Anzahl an Rhythmuskontrollen ein guter Rückschluss auf die ungefähre Last nach Ablation gezogen werden kann. Für die Beurteilung des Therapieerfolges und die Abschätzung der Vorhofflimmerlast von Patienten, die schon vor Ablation nur an einer, möglicherweise hochsymptomatischen, jedoch insgesamt geringen Last litten, ist die entwickelte Methode weniger geeignet. Dies ist darin begründet, dass für die Abschätzung einer geringen Vorhofflimmerlast eine hohe Anzahl an Rhythmuskontrollen notwendig ist und hier wieder mit der bereits beschriebenen abnehmenden Patientencompliance gerechnet werden muss.

Es ist für die Zukunft vorstellbar, dass insbesondere durch weitere Studien in diesem Gebiet und der breiteren Nutzung von kontinuierlicher Rhythmusüberwachung die momentanen Definitionen von Erfolg und Misserfolg therapeutischer Interventionen gegen Vorhofflimmern zu überdenken sind, wie es bereits im Expertenkonsensus zur Ablationsbehandlung formuliert wurde. Die Ergebnisse der Arbeit zeigen in Anlehnung daran, dass es möglicherweise nicht angebracht ist, Erfolg allein als „kein entdecktes Rezidiv von Vorhofflimmern“ zu klassifizieren. Dieses Umdenken kann dann möglicherweise

ebenfalls dazu führen, dass therapeutische Interventionen und Strategien, sowie der momentane Wissensstand und das grundlegende Patientenmanagement diesbezüglich nochmals kritisch untersucht werden müssen.

## **5.5 - Limitierungen**

Das dieser Arbeit zugrunde liegende Patientenspektrum stellte sich breit gefächert und inhomogen dar. Dieser auf den ersten Blick negativ erscheinende Aspekt ermöglichte es jedoch, intermittierende Rhythmuskontrollen bei unterschiedlichen Patienten mit unterschiedlicher Vorhofflimmerlast zu betrachten. So handelte es sich bei Patienten mit geringer Vorhofflimmerlast hauptsächlich um solche, die einen implantierbaren Herzmonitor auf Grund einer Ablationstherapie oder wegen paroxysmalen, asymptomatischen Vorhofflimmern erhielten, während hingegen Patienten mit einer hohen Last hauptsächlich einen Schrittmacher auf Grund von symptomatischen Bradyarrhythmien und lang anhaltenden persistierenden Vorhofflimmern erhielten. Dieses unselektierte Patientengut spiegelt sich jedoch auch in der ambulanten Versorgung wieder. Ein hochselektiertes Patientenspektrum würde die Realität in dieser Hinsicht verfälscht darstellen.

Weiterhin wurden Patienten mit in die Arbeit eingeschlossen, die eine kontinuierliche Rhythmusüberwachung auf Grund von Vorhofftachykardien oder Vorhofflattern erhielten. Dies hat den Hintergrund, dass im klinischen Verlauf oft nur temporär diese initial festgestellten Rhythmusstörungen bestehen und ein Übergang oder zumindest das zusätzliche Auftreten von Vorhofflimmern häufig zu sehen ist.

Des Weiteren wurden zwei verschiedene Geräte für die kontinuierliche Rhythmusüberwachung eingesetzt, die jedoch über den gleichen VHF-Algorithmus verfügen und hinsichtlich ihrer Verlässlichkeit hinreichend evaluiert worden sind (Sensitivität  $\geq 98\%$ ,

Spezifität  $\geq 91\%$ ).<sup>18, 28, 29</sup> Fragliche Vorhofflimmerepisoden bei denen ein Artefakt nicht sicher auszuschließen war (insbesondere solche mit einer Dauer von weniger als 5 Minuten), wurden für die Auswertung nicht beachtet.

Nicht Gegenstand der Arbeit war die Frage in wie weit eine kontinuierliche Rhythmusüberwachung einen positiven Einfluss auf das Patienten-Outcome hat. Diese Frage kann mit dieser Arbeit nicht beantwortet werden. Zwar legen die Ergebnisse nahe, dass durch eine genauere Überwachung ein besseres Patientenmanagement möglich ist und als Folge die Komplikationen im Nachbeobachtungszeitraum besser kontrolliert werden können, letztendlich sind hierzu jedoch größere prospektive Studien nötig.

## **6. Zusammenfassung**

Jede intermittierende Rhythmusüberwachung ist bei Nachuntersuchungen nach therapeutischen Interventionen einer kontinuierlichen Rhythmusüberwachung signifikant unterlegen. Durch intermittierende Untersuchungsregime ist es bei einer großen Anzahl an Patienten nicht möglich, Rezidive von Vorhofflimmern zu erkennen. Selbst durch eine Intensivierung der Untersuchungen beziehungsweise Verkürzung der Untersuchungsintervalle ist ein zufriedenstellendes Ergebnis nicht zu erreichen, insbesondere mit Rücksicht auf eine abnehmende Patientencompliance bei häufigen und/oder langen Nachuntersuchungen. Vor diesem Hintergrund sollten ebenfalls die Bewertungen durch intermittierende Rhythmuskontrollen hinsichtlich des Erfolges von pharmakologischen Therapien und therapeutischen Interventionen mit Vorsicht erfolgen, da hier durch die niedrige Sensitivität der Untersuchungen der Zufall, insbesondere in der Auswahl des Nachuntersuchungstages im Nachuntersuchungszeitraum, einen nicht bestimmbaren Effekt auf das Ergebnis hat. Dies hat zur Folge, dass eine hohe Anzahl an Patienten falsch klassifiziert und Vorhofflimmern unterdiagnostiziert wird. Daraus resultierend wird hierdurch der Erfolg von Therapien überschätzt. Die in dieser Arbeit entwickelte Methode zur Abschätzung der Vorhofflimmerlast anhand von einer Reihe an negativen Rhythmuskontrollen spannt hierbei den Bogen zwischen kontinuierlicher Rhythmuskontrolle auf der einen und intermittierender Untersuchung auf der anderen Seite und bietet die Möglichkeit, Ergebnisse aus Rhythmuskontrollen genauer zu deuten und so eine bessere Beurteilung des Verlaufes zu erzielen. Dabei weist jedoch auch diese Methode Grenzen auf. Um eine genaue Überwachung von Patienten zu gewährleisten und wissenschaftlich dem Grundsatz der Evidence-based-

medicine gerecht zu werden, sollte eine kontinuierliche Rhythmusüberwachung stets vorgezogen werden.

## **7. Literaturverzeichnis**

1. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European Heart Journal*. 2006; 27:949-953.
2. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2010; 31:2369-2429.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Journal of the American Medical Association*. 2001; 285:2370-2375.
4. Dietl M, Pohle R, Weingärtner M, Polgar R, Grässel E, Schwab S, Kolominsky-Rabas P. Stroke etiology and long-term need of care in ischemic stroke patients. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 2009; 77(12): 714-719.
5. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen CA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P,

- Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagi K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012; 14(4): 528-606.
6. Hanke T, Charitos EI, Stierle U, Karluss A, Kraatz E, Graf B, Hagemann A, Misfeld M, Sievers HH. Twenty-four-hour holter monitor follow-up does not provide accurate heart rhythm status after surgical atrial fibrillation ablation therapy: up to 12 months experience with a novel permanently implantable heart rhythm monitor device. *Circulation*. 2009; 120:177-184.
  7. Kottkamp H, Tanner H, Kobza R, Schirdewahn P, Dorszewski A, Gerds-Li J-H, Carbucicchio C, Piorkowski C, Hindricks G. Time courses and quantitative analysis of atrial fibrillation episode number and duration after circular plus linear left atrial lesions: trigger elimination or substrate modification: early or delayed cure? *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004; 44:869-877.
  8. Strickberger SA, Ip J, Saksena S, Curry K, Bahnson TD, Ziegler PD. Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms. *Heart Rhythm*. 2005; 2:125-131.
  9. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, Donnici, De Simone A, Zoppo F, Turco P, Pascotto P, Fazzari M. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005; 45:873-876.
  10. Dubner S, Auricchio A, Steinberg JS, Vardas P, Stone P, Brugada J, Piotrowicz R, Hayes DL, Kirchhof P, Breithardt G, Zareba W, Schuger C, Aktas MK, Chudzik M,



Mittal S, Varma N, Israel Germany C, Padeletti Italy L, Brignole Italy M.

ISHNE/EHRA expert consensus on remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs). *Europace*. 2012; 14:278-293

11. Wilkoff BL, Auricchio A, Brugada J, Cowie M, Ellenbogen KA, Gillis AM, Hayes DL, Howlett JG, Kautzner J, Love CJ, Morgan JM, Priori SG, Reynolds DW, Schoenfeld MH, Vardas PE. HRS/EHRA expert consensus on the monitoring of cardiovascular implantable devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations. *Heart Rhythm*. 2008; 5:907-925.
12. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2006; 3:1445-1452.
13. Cheng DC, Ad N, Martin J, Berglin EE, Chang BC, Doukas G, Gammie JS, Nitta T, Wolf RK, Puskas JD. Surgical Ablation for Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Innovations (Philadelphia, Pa.)*. 2010; 5(2): 84-96.
14. Bertaglia E, Stabile G, Senatore G, Zoppo F, Turco P, Amellone C, De Simone A, Fazzari M, Pascotto P. Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004; 28(5): 366-371.
15. Vasamreddy CR, Lickfett L, Jayam VK, Nasir K, Bradley DJ, Eldadah Z, Dickfeld T, Berger R, Calkins H. Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using an irrigated-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; 15(6): 692-697.
16. Swerdlow CD, Schls W, Dijkman B, Jung W, Sheth NV, Olson WH, Gunderson BD. Detection of atrial fibrillation and flutter by a dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator. For the Worldwide Jewel AF Investigators. *Circulation*. 2000; 101:878-885.

17. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Turov A, Shirokova N, Karaskov A. Use of an implantable monitor to detect arrhythmia recurrences and select patients for early repeat catheter ablation for atrial fibrillation: a pilot study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011; 4:823-831.
18. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck K-H, Lebedev D, Rieger G, Pürerfellner H. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010; 3:141-147.
19. Purerfellner H, Gillis AM, Holbrook R, Hettrick DA. Accuracy of atrial tachyarrhythmia detection in implantable devices with arrhythmia therapies. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004; 27:983-992.
20. Israel CW, Grönefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 47-52.
21. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Koehler JL, Hilker CE. Incidence of newly detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events. *Stroke.* 2010; 41:256-260.
22. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, Miller C, Qi D, Ziegler PD. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable devices diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009; 2:474-480.
23. Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, Ezekowitz MD, Hilker C, Koehler J, Ziegler PD. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm.* 2011; 8:1416-1423.

24. Edgerton JR, Mahoney C, Mack MJ, Roper K, Herbert MA. Long-term monitoring after surgical ablation for atrial fibrillation: how much is enough? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 142:162-165.
25. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li J-H, Carbucicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation.* 2005; 112:307-313.
26. Martinek M, Aichinger J, Nesser HJ, Ziegler PD, Purerfellner H. New insights into long-term follow-up of atrial fibrillation ablation: full disclosure by an implantable pacemaker device. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007; 18:818-823.
27. Roten L, Schilling M, Häberlin A, Seiler J, Schwick NG, Fuhrer J, Delacrétaiz E, Tanner H. Is 7-day event triggered ECG recording equivalent to 7-day Holter ECG recording for atrial fibrillation screening? *Heart* [Internet]. 2012; Abrufbar unter: <http://heart.bmj.com/content/early/2012/03/07/heartjnl-2011-301455.abstract>
28. Sarkar S, Ritscher D, Mehra R. A detector for a chronic implantable atrial tachyarrhythmia monitor. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2008; 55:1219-1224.
29. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl. J. Med.* 2012; 366:120-129.
30. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35:183-187.
31. Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, Zolezzi F, Favale S, Molon G, Ricci R, Biffi M, Russo G, Vimercati M, Corbucci G, Boriani G. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications

for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; 20(3):241-248.

32. Cage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ.  
Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Journal of the American Medical Association*. 2001;285(22): 2864-2870.

## **8. Anhang**

Ein Votum der Ethikkommission der Universität Lübeck liegt vor. Die Arbeit ist unter [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) unter dem Aktenzeichen NCT00806689 registriert.

## **9. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Personen bedanken, die mich auf diesem Weg unterstützt haben. An erster Stelle geht mein Dank an Prof. Dr. H.-H. Sievers, der es mir ermöglichte, die Arbeit an seinem Institut zu schreiben.

Ein großer Dank geht ebenfalls an meinen Doktorvater PD Dr. T. Hanke, der mir jederzeit mit Rat beiseite stand. Auch ein großes Dankeschön geht an Dr. E. Charitos für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Weiterhin danke ich Katrin Meyer, Martina Schröder, Petra Lingens und Jana Gnuschke für ihre Hilfe und Unterstützung.

## **10. Lebenslauf**

### **Persönliches**

Name: Malte Baldewig

Geburtstag: 31.08.1987



### **Studium**

2007 – 2014 Universität zu Lübeck, Studiengang: Medizin

Abschluss: Staatsexamen

2010 – 2014 Doktorarbeit in der Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie,  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

2009 – 2013 Mitarbeit in der studentischen Arbeitsgemeinschaft Notfallmedizin  
(StAN Lübeck)

2010 – 2013 Betreuung des MAZE-Registers, Klinik für Herz- und thorakale  
Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus  
Lübeck

### **Publikationen**

2012 Charitos EI, Stierle U, Ziegler PD, Baldewig M, Robinson DR, Sievers HH, Hanke T. A Comprehensive Evaluation of Rhythm Monitoring Strategies for the Detection of Atrial Fibrillation Recurrence: Insights From 647 Continuously Monitored Patients and Implications for Monitoring After Therapeutic Interventions. *Circulation*. 2012; 126(7):806-814