

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

I. Medizinische Klinik und Poliklinik
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

**Risikostratifizierung bei Postinfarktpatienten
mit Vorhofflimmern**

Holger Sindlinger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: apl. Prof. Dr. G. Schmidt

Univ.-Prof. Dr. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 08.11.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 21.11.2012 angenommen.

meiner Ehefrau Amrei

und

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	7
2. PATIENTEN.....	9
3. METHODEN	11
4. ERGEBNISSE	12
4.1. VERGLEICH DES STERBERISIKOS DER BEIDEN VORHOFFLIMMER-GRUPPEN MIT SINUSRHYTHMUS-PATIENTEN	12
4.2. KUMULATIVE MORTALITÄT VON PATIENTEN MIT SINUSRHYTHMUS UND VORHOFFLIMMERN	13
4.3. UNTERSUCHUNG DER KLINISCHEN PARAMETER BEI VORHOFFLIMMERN AUF UNABHÄNGIGKEIT ...	14
5. DISKUSSION	16
5.1. VERGLEICH DES KUMULATIVEN MORTALITÄTSRISIKOS	16
5.2. IDENTIFIZIERUNG VON PARAMETERN ZUR RISIKOSTRATIFIZIERUNG	20
5.3. MOLEKULARE URSACHEN	22
5.4. AUSBLICK	23
5.5. LIMITIERUNGEN DER STUDIE.....	24
6. ZUSAMMENFASSUNG	25

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
CK	Kreatinkinase
CRT	Kardiale Resynchronisations-Therapie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
HK	Herzkatheter
ICD	Intrathorakaler Kardio-Defibrillator
LVEF	Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion
RAO	Right anterior oblique, rechtsseitige Ausrichtung der Herzkatheterröhre
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VPC	ventricular premature contractions (ventrikuläre frühzeitige Kontraktionen)
VT	Ventrikuläre Tachykardie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: kumulative Mortalität bei Patienten mit Sinusrhythmus und Vorhofflimmern.....	13
Abbildung 2: kumulative Mortalität bei Patienten mit Sinusrhythmus und einer LVEF über bzw. unter 30%	14
Abbildung 3: Vergleich der kumulative Mortalität bei Patienten mit Sinusrhythmus und Vorhofflim- mern mit der bei Patienten mit Sinusrhythmus und eine LVEF über bzw. unter 30%	17
Abbildung 4:Vergleich der Steigung nach 1 Monat und 1 Jahr bei Postinfarktpatienten	18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: klinische Daten der Infarktpatienten	10
Tabelle 2: Therapiedaten der Infarktpatienten	10
Tabelle 3: Sterberisiko der Infarktpatienten mit Vorhofflimmern gegenüber Sinusrhythmus .	12
Tabelle 4: Cox-Regressionsanalyse der Variablen	15

1. Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind auch weiterhin die häufigste Todesursache in Deutschland (2009: 435.400), 2009 waren es 42% der Todesfälle in Deutschland. 56.226 Patienten verstarben an einem akuten Myokardinfarkt, 2401 Sterbefälle 2009 waren in Deutschland verursacht durch den plötzlichen Herztod [12]. Nach überlebtem akutem Myokardinfarkt ist das Risiko, einen plötzlichen Herztodes zu erleiden, deutlich erhöht, mehr als die Hälfte der Todesfälle sind verursacht durch maligne Rhythmusstörungen.

In der AVID, CIDS und CASH-Studie konnte gezeigt werden, dass die Implantation eines ICD-Aggregats nach überlebtem Kammerflimmern oder anhaltender ventrikulärer Tachykardie eine erneute maligne Rhythmusstörung sicher unterbricht und so das Überleben des Patienten ermöglicht. Deshalb wurde die ICD-Implantation bei diesen Krankheitsbildern als empfohlene Maßnahme mit guter Evidenz in die kardiologischen Leitlinien aufgenommen [24].

Die prophylaktische Implantation nach überlebtem Herzinfarkt wirft aber logistische und wirtschaftliche Probleme auf, da in Deutschland jährlich zirka 280.000 Patienten einen akuten Myokardinfarkt erleiden. In der MADIT-I und MADIT-II-Studie sowie MUSTT-Studie konnte für die prophylaktische Implantation nach Herzinfarkt ein Überlebensvorteil gezeigt werden [17], in weiteren Studien wurde die Effizienz für das Gesundheitssystem nachgewiesen. Mit einer Risikostratifizierung müssen nun die Postinfarktpatienten selektiert werden, die ein hohes Risiko für den plötzlichen Herztod aufweisen, um ihnen eine ICD-Implantation anzubieten.

Als aussagekräftigsten Parameter für das Risiko eines plötzlichen Herztodes fand man eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion, gemessen im Herzkatheterlabor oder echokardiographisch. Hier konnte in großen Studien gezeigt werden, dass eine hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion mit einer erhöhten Mortalität verknüpft ist. Im EKG wurden Parametern gesucht, die einfacher zu messen sind und ebenfalls eine zuverlässige Abschätzung des Risikos zulassen. Es fanden sich der T-Wellen-Alternans, das Signalmittlungs-EKG, die Herzfrequenzvariabilität und die Heart rate turbulence. Die ersten beiden Parameter wurden inzwischen wegen fehlender Aussagekraft wieder verlassen, die Heart rate turbulence hat sich als stärkster unabhängiger EKG-gestützter Risikofaktor durchgesetzt.

Eine Untergruppe der Herzinfarktpatienten, die im Rahmen des Infarktes oder bereits chronisch Vorhofflimmern im EKG aufweist, lässt sich aber mit den EKG-gestützten Risikoparametern nicht stratifizieren. Bei diesen Patienten ist durch das Vorhofflimmern die Antwort des autonomen Nervensystems verändert und deshalb sind die EKG-Parameter hier nicht aussagekräftig.

Deshalb ist es Ziel dieser Arbeit, Postinfarktpatienten mit Vorhofflimmern und Sinusrhythmus miteinander bezüglich der Gesamtmortalität zu vergleichen und in der Gruppe der Vorhofflimmerpatienten nach unabhängigen Risikofaktoren zu suchen, die es ermöglichen, das Risiko für den plötzlichen Herztod auch bei Vorhofflimmerpatienten abzuschätzen.

2. Patienten

Die Daten dieser Arbeit stammen aus einer prospektiven Kohorten-Studie mit 2952 Patienten, die innerhalb der letzten 4 Wochen einen Myokardinfarkt erlitten und überlebt hatten sowie an der Technischen Universität München in der Zeit zwischen 1995 bis 2000 behandelt wurden. Ein Myokardinfarkt wurde diagnostiziert, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt waren: Thorakaler Schmerz ≥ 20 Minuten, Kreatinkinase (CK) >200 U/l, ST-Hebungen mindestens $\geq 0,1$ mV in den Extremitätenableitungen oder mindestens 0,2 mV in zwei oder mehr aufeinanderfolgenden präkordialen Ableitungen.

Bei 156 Patienten zeigte sich im Langzeit-EKG intermittierendes oder permanentes Vorhofflimmern, diese Patienten wurden für die aktuelle Studie selektiert und 2765 Postinfarktpatienten mit Sinusrhythmus gegenübergestellt. Der primäre Endpunkt wurde definiert als 5-Jahres-Mortalität jeglicher Ursache.

Die Gruppe der Patienten mit Vorhofflimmern war im Durchschnitt um 13 Jahre älter, hatte um 15% häufiger Diabetes mellitus und die linksventrikuläre Pumpfunktion war im Mittel um 9% niedriger. An Ereignissen traten durchschnittlich 10 VES pro Stunde mehr auf, die Zahl nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien war um 12% höher im Vergleich zur Gruppe mit Sinusrhythmus. Bei der Therapie erhielt die Gruppe der Vorhofflimmerpatienten 10% weniger Betablocker und 31% mehr Diuretika, die übrigen klinischen oder therapeutischen Parameter waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Tabelle 1: klinische Daten der Infarktpatienten

<u>Klinische Daten</u>	Patienten mit Sinusrhythmus	Patienten mit Vorhofflimmern	p-Wert
Alter (Jahre + Median)	61 (53-71)	74 (67-82)	<0,0001
Frauen (%)	24	31	0,0590
Diabetes mellitus (%)	19	34	<0,0001
Früherer Herzinfarkt (%)	12	13	0,8250
CK _{max} (U/l + Median)	1.146 (564-2.349)	1.196 (499-2.271)	0,7340
Kreatinin (µmol/l + Median)	1,1 (1,0-1,3)	1,2 (1,0-1,4)	0,0440
LVEF (%)	54 (45-62)	45 (33-55)	<0,0001
VPC (Schläge /min + Median)	0,5 (0,1-5,1)	10,5 (1,2-41,0)	<0,0001
Nicht-anhaltende VTs (%)	7	19	<0,0001
5-Jahres-Mortalität (%)	10	37	<0,0001

Tabelle 2: Therapiedaten der Infarktpatienten

<u>Therapiedaten</u>	Patienten mit Sinusrhythmus	Patienten mit Vorhofflimmern	p-Wert
Intervention (%)	91	85	
Lyse-Therapie (%)	3	3	
Bypass-Operation (%)	2	2	
Keine Therapie (%)	4	10	0,0190
Aspirin (%)	98	97	0,5450
β-Blocker (%)	94	84	<0,0001
ACE-Hemmer (%)	91	88	0,1440
Statine (%)	88	81	0,0130
Diuretika (%)	43	74	<0,0001

3. Methoden

Nach Einschluss in die Studie erhielten die Patienten innerhalb von 2 Wochen nach Myokardinfarkt eine Langzeit-EKG-Aufzeichnung, hierzu wurden analoge Rekorder der Firma Reynold oder Space-labs verwendet. Anschließend wurden die Kassettenbänder von Mitgliedern der Arbeitsgruppe mit einem Auslesegerät der Firma Reynold Medical (Pathfinder 700) oder der Firma Oxford Instruments (Oxford Excel 2) ausgelesen und die Daten visuell kontrolliert. Die zeitliche Auflösung der Langzeit-EKGs lag bei 128 Herz, die Amplitudenauflösung bei 12 Bit bei dem Pathfindersystem und bei 8 Bit bei dem Oxfordsystem.

Die linksventrikuläre Auswurffraktion wurde entweder angiographisch im Rahmen der Herzkatherunter-suchung in RAO 30°-Projektion mit der Flächen-Längen-Methode bestimmt (HK-Anlage Siemens Hicor), bei nicht auswertbarer Ventrikulographie wurde mit der Simpson-Methode sonographisch von den Sonographie-Ärzten (Sonographiegerät: Hewlett Packard Sonos 5500) in Scheibchensummationstechnik im 4-Kammerblick die Auswurffraktion berechnet. Die Messwerte wurden in die Studiendatenbank (Microsoft Access 2.0, Erstellung R. Schneider) übernommen.

Die Daten über aktuelle Medikation, Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen wurden auf den Stationen aus den Akten erhoben und in die Datenbank eingepflegt.

Die statistische Auswertung wurde mit den Statistikprogrammen Statview (Version 3.0) und SPSS (Version 12.0) durchgeführt. Quantitative Merkmale wurden mit dem Mann-Whitney-U Test, qualitative Merkmale mit dem χ^2 Test auf Unterschiede getestet. Risikoparameter wurden mittels multivariater Cox-Analyse auf ihre Assoziation mit der Mortalität geprüft, die Ergebnisse ab einem p-Wert $<0,05$ wurden als signifikant bewertet.

4. Ergebnisse

Selektiert wurden 156 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Vorhofflimmern im Langzeit-EKG. 110 der 156 Patienten hatten permanentes Vorhofflimmern, bei 46 Patienten trat es nur intermittierend auf.

4.1. Vergleich des Sterberisikos der beiden Vorhofflimmer-Gruppen mit Sinusrhythmus-Patienten

Zum Vergleich der beiden Gruppen mit intermittierendem und permanentem Vorhofflimmern wurde eine univariable COX-Analyse durchgeführt und das Sterberisiko (Hazard ratio) im Vergleich zur Gruppe mit Sinusrhythmus errechnet. Hier ergaben sich folgende Ergebnisse:

Tabelle 3: Sterberisiko der Infarktpatienten mit Vorhofflimmern gegenüber Sinusrhythmus

Variable	Rated Ratio	p-Wert
Permanentes Vorhofflimmern vs. Sinusrhythmus	4,2 (3,0-5,8)	<0,0001
Intermittierendes Vorhofflimmern vs. Sinusrhythmus	4,1 (2,5-6,6)	<0,0001

Hiermit unterscheiden sich die Gruppen mit permanentem und intermittierendem Vorhofflimmern gegenüber der Gruppe mit Sinusrhythmus nicht in ihrem Sterberisiko und können somit zusammengefasst werden für die weiteren Analysen. In beiden Gruppen ist ersichtlich, dass das Risiko für ein tödliches Ereignis 4,2 bzw. 4,1-fach erhöht ist gegenüber Postinfarkt-Patienten mit Sinusrhythmus. Beide Werte waren signifikant mit einem p-Wert <0,0001.

4.2. Kumulative Mortalität von Patienten mit Sinusrhythmus und Vorhofflimmern

Während einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren nach Herzinfarkt starben 57 von 156 Patienten, dies sind 43% der Patienten. Bereits innerhalb der ersten Monate kommt es zu einer deutlichen Divergenz zwischen Sinusrhythmus- und Vorhofflimmer-Patienten.

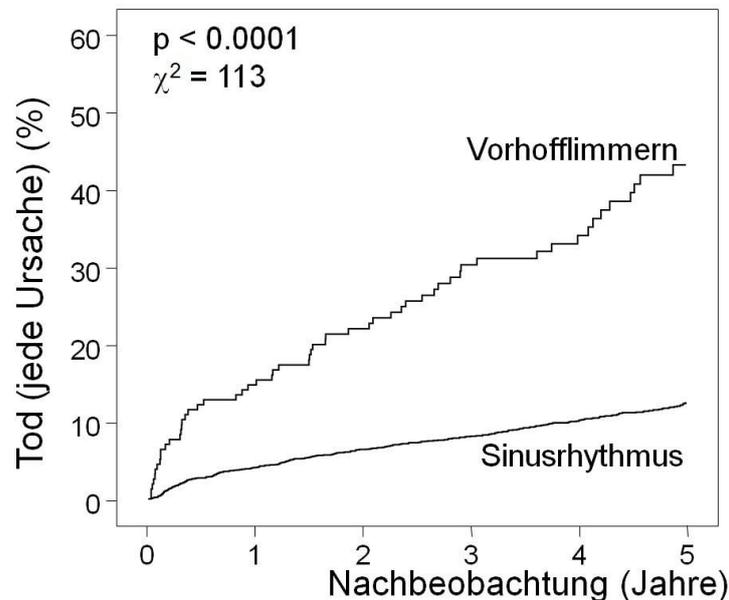


Abbildung 1: kumulative Mortalität bei Patienten mit Sinusrhythmus und Vorhofflimmern

Nach einem Monat lag die Mortalität in der Gruppe mit Vorhofflimmern bereits bei fast 7 % gegenüber <1% in der Gruppe mit Sinusrhythmus, nach einem Jahr waren es fast 16% gegenüber 4%, nach 3 Jahren 30% gegenüber 8%. Somit ist die 1-Monats-Sterblichkeit für Postinfarktpatienten um ein Vielfaches höher, im weiteren Verlauf flacht die Kurve dann ab mit einer Steigung von ca. 50%.

Vergleicht man die Kurve von Postinfarktpatienten mit Vorhofflimmern mit der Kurve von Postinfarktpatienten mit Sinusrhythmus und einer hochgradig eingeschränkten Pumpfunktion ($\leq 30\%$), dann sind die Kurvenverläufe nahezu identisch. Dies legt den Schluss nahe, dass die Wahrscheinlichkeit zu versterben im untersuchten Patientenkollektiv mit Vorhofflimmern annähernd so hoch ist wie bei Postinfarktpatienten mit Sinusrhythmus und hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion. Für diese Gruppe konnte in den MADIT-Studien gezeigt werden, dass eine prophylaktische ICD-Implantation einen Überlebensvorteil bietet.

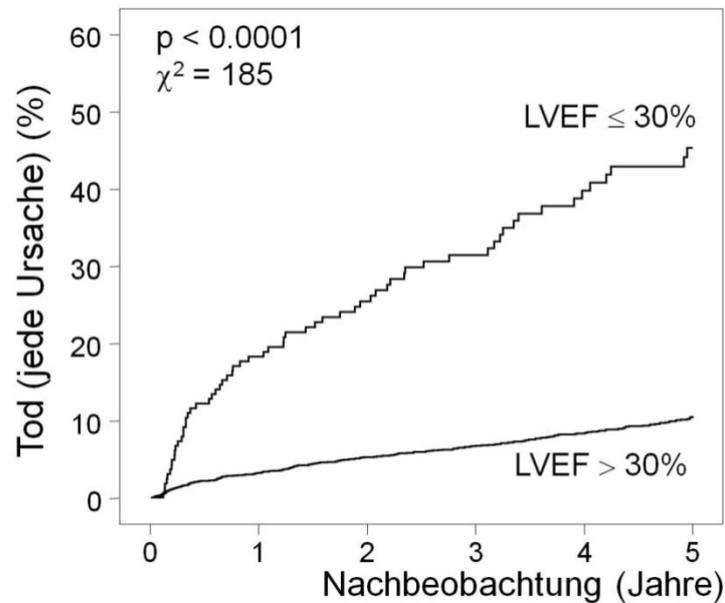


Abbildung 2: kumulative Mortalität bei Patienten mit Sinusrhythmus und einer LVEF über bzw. unter 30%

4.3. Untersuchung der klinischen Parameter bei Vorhofflimmern auf Unabhängigkeit

Um nun die Parameter herauszufinden, die eine signifikante und unabhängige Aussage zur Mortalität bei Infarktpatienten mit Vorhofflimmern erlauben, wurden die erhobenen Parameter Alter über 65 Jahre, Diabetes mellitus, früherer Herzinfarkt, hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion ($EF \leq 30\%$), durchschnittliche Herzfrequenz über 75 Schläge /min, nachgewiesene Arrhythmie und QRS-Breite über 120 ms untersucht. In der univariaten Analyse konnte als signifikantester Parameter die hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion mit einer Rated ratio von 2,6 und einem p-Wert von 0,001 identifiziert werden, ebenfalls signifikant waren Alter >65 Jahre (Rated Ratio 2,5, p-Wert 0,037) und QRS-Breite ≥ 120 ms (Rated Ratio 1,9, p-Wert 0,051). Die QRS-Breite lag bei der univariaten Analyse knapp über dem Signifikanz-Wert, in der multivariaten Analyse lag der p-Wert dann aber knapp darunter bei 0,047. Auch hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion ($< 0,0001$) und Alter >65 Jahre (0,018) waren hier signifikant.

Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Cox-Regressionsanalyse der Variablen

Variable	Rated Ratio	p-Wert	Rated Ratio	p-Wert
	univariat		multivariat	
Alter >65 Jahre	2,5 (1,1-5,8)	0,037	2,8 (1,2-6,7)	0,018
Diabetes mellitus	1,5 (0,9-2,6)	0,115		
Früherer Herzinfarkt	1.1 (0.5-2.3)	0.767		
LVEF \leq 30%	2.6 (1.5-4.6)	0.001	3.1 (1.8-5.5)	<0.0001
durchschnitt. HF >75 /min	1.1(0.6-1.8)	0.841		
nachgewies. Arrhythmien	1.4 (0.8-2.4)	0.218		
QRS-Breite \geq 120ms	1.9 (1.0-3.6)	0.051	1.9 (1.0-3.6)	0.047

Somit konnte wie in früheren Studien bei Postinfarktpatienten mit Sinusrhythmus auch in der Population der Patienten mit Vorhofflimmern gezeigt werden, dass die hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion der stärkste Risikoprädiktor für kardiale Ereignisse ist. Sind die Patienten zusätzlich alt und haben Reizleitungsstörungen im Septumbereich mit Entwicklung eines kompletten Linksschenkelblocks (QRS \geq 120 ms), erhöht sich das Risiko weiter. Dagegen konnten eine Diabeteserkrankung, ein früherer Herzinfarkt, eine durchschnittliche Herzfrequenz über 75 Schlägen /Min sowie nachgewiesene Arrhythmie nicht ihre Unabhängigkeit nachweisen und können so nicht zur Risikostratifizierung herangezogen werden.

5. Diskussion

Patienten nach einem Herzinfarkt haben ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod. In den meisten Fällen liegen maligne Rhythmusstörungen zugrunde. Neben einer hochgradig eingeschränkten Pumpfunktion haben sich im EKG Vorhersageparameter nachweisen lassen, darunter die Heart-Rate-Variability und Heart-Rate-Turbulence. Zeigt sich aber im Ruhe- und Langzeit-EKG Vorhofflimmern, ist die Berechnung der Langzeit-EKG-gestützten Parameter nicht möglich. Dies kommt durch die Varianz der RR-Intervalle bei Vorhofflimmern zustande. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie sich die Mortalität der Patienten mit Vorhofflimmern von der Gruppe mit Sinusrhythmus unterscheidet und welche Risikofaktoren bei Infarktpatienten mit Vorhofflimmern signifikant ein kardiales Mortalitätsrisiko vorhersagen.

5.1. Vergleich des kumulativen Mortalitätsrisikos

Bevor eine Aussage über die 156 Patienten mit Vorhofflimmern getroffen wurde, haben wir untersucht, ob sich das Gesamtrisiko der 110 Patienten mit permanentem Vorhofflimmern von dem der 46 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern unterscheidet. Hier konnte gezeigt werden, dass das Risiko in beiden Gruppen gleich ist. Somit können die beiden Gruppen zusammengefasst werden und mit der Gruppe der Postinfarktpatienten mit Sinusrhythmus verglichen werden.

In der aktuellen Studie liegt die Zahl der Patienten mit Vorhofflimmern bei 5,3%, dies ist im Vergleich mit Studien und gleicher Thematik wenig. In den verschiedenen Studien liegt die Inzidenz für Vorhofflimmern zwischen 6 und 22 %, und die Inzidenz steigt, je älter die Patienten sind [16,23,38,36,40,47]. Es konnte aber gezeigt werden, dass die Inzidenz über die Jahre abgenommen hat [16]. Dies könnte auch erklären, warum die Inzidenz in der vorliegenden Arbeit besonders niedrig ist.

Bei der Analyse der Daten zeigte sich ein vierfach erhöhtes Sterberisiko für die Gruppe der Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Sinusrhythmus. In vergleichbaren Studien liegt das Mortalitätsrisiko beim zwei- bis dreifachen. Um das Risiko einordnen zu können, wurde die Gruppe der Infarktpatienten mit Sinusrhythmus aufgeteilt in Patienten mit hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion (<30%) sowie normal bis mittelgradig eingeschränkte Pumpfunktion (>30%). Hier zeigte sich, dass sich die Kurven für Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus sowie hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion ähneln (siehe Abbildung 3).

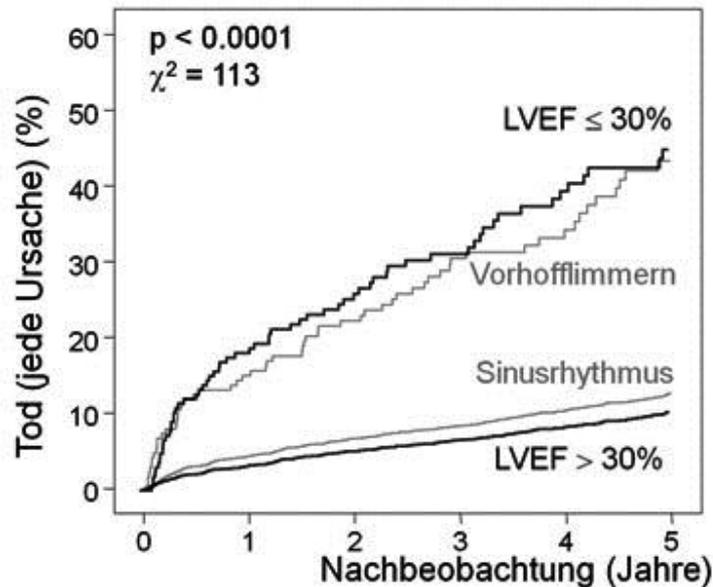


Abbildung 3: Vergleich der kumulativen Mortalität bei Patienten mit Sinusrhythmus und Vorhofflimmern (grau) mit der bei Patienten mit Sinusrhythmus und eine LVEF über bzw. unter 30% (dunkelgrau)

Somit ist das Gesamtmortalitätsrisiko der beiden Gruppen vergleichbar. Für die Patienten mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion wurden mehrere internationale Studien durchgeführt, in denen die Implantation eines ICDs eine signifikante Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität zeigte und deshalb die Implantation der Goldstandard ist gegenüber einer medikamentösen Therapie [22]. Dies hat auch Einzug gehalten in die Leitlinien der Amerikanischen, Europäischen und Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, sie wird als Maßnahme mit der Evidenzklasse IB empfohlen [22]. Wenn man diese Ergebnisse auf die Gruppe der Infarktpatienten mit Vorhofflimmern überträgt, so müsste man diesen Patienten eine ICD-Implantation anbieten. Hier fehlen aber noch große prospektive Studien, die die Evidenz der Maßnahme nachweisen. Außerdem bleibt zu bedenken, dass das Kollektiv der Vorhofflimmerpatienten signifikant älter war und die Patienten kranker waren. Dies spiegelt sich wieder in einer höheren Rate an Diabetes-Erkrankungen, einer geringeren Pumpfunktion und vermehrten ventrikulären Extrasystolen, die in Form von anhaltenden Ventrikulären Tachykardien in erhöhtem Maße in Kammerflimmern degenerieren können und somit zum Tode führen. Aufgrund des höheren Alters sowie der Begleiterkrankungen wird in dieser Gruppe häufiger auf eine ICD-Implantation verzichtet bei vorliegender Patientenverfügung oder Wunsch des Patienten / der Angehörigen.

Bei der genaueren Analyse der Mortalitätskurve zeigt sich der steilste Anstieg innerhalb des ersten Monats, hier beträgt die Steigung 60 %, 7,5% der Patienten sind verstorben. Nach ½ Jahr flacht die Kurven dann ab, nach 1 Jahr beträgt die Steigung nur noch 47%, es sind 15,5% der Patienten verstorben (siehe Abbildung 4).

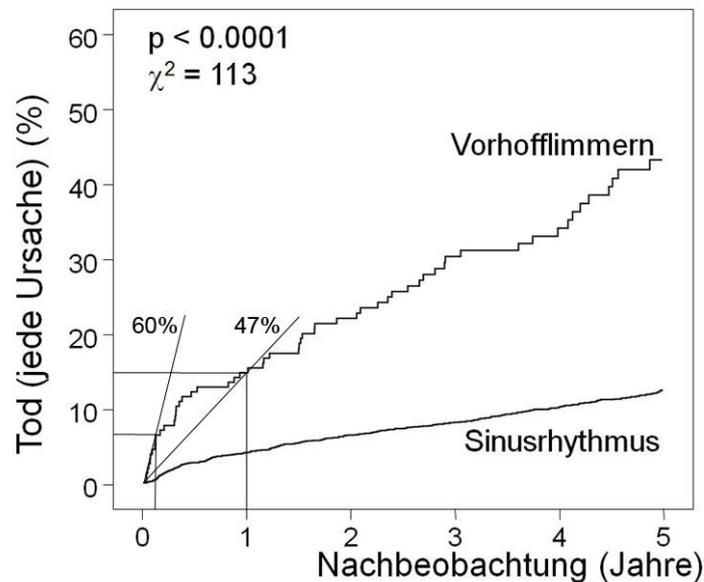


Abbildung 4: Vergleich der Steigung nach 1 Monat und 1 Jahr bei Postinfarktpatienten

Dies konnte auch in retrospektiven Analysen von 10 Studien [28] nachgewiesen werden, auch hier war der steilste Anstieg im ersten Monat. Somit sterben anteilig die meisten Vorhofflimmerpatienten kurz nach dem Infarkt an malignen Rhythmusstörungen, in dieser Zeit sollten die Patienten gut überwacht werden. Hierzu zählt eine postinterventionelle Überwachung auf der Intensiv- oder Intermediate Care-Station. Im Verlauf sollte ein Langzeit-EKG durchgeführt werden, um höhergradige Rhythmusstörungen aufzuspüren. Nach der Akutbehandlung schließt sich meist nahtlose eine Anschlussheilbehandlung an, wo die Patienten weiterhin unter Überwachung bleiben. Somit bleibt der Patient im ersten Monat durchgehend in täglicher ärztlicher Betreuung, damit Rhythmusereignisse rasch erkannt und die Patienten dementsprechend behandelt werden können, gegebenenfalls reanimiert werden.

Als weitere Diagnostik sollte bereits während des Akutaufenthaltes eine Herzultraschall-Untersuchung durchgeführt werden, um frühzeitig eine beginnende Herzinsuffizienz zu erkennen und diese medikamentös zu behandeln. Sollte die hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion auch nach einem Monat trotz Herzinsuffizienztherapie fortbestehen, sollte über eine primärprophylaktische Implantation eines ICD nachgedacht werden.

Eine serbische Studie [1] untersuchte, ob die Dauer des Vorhofflimmerns einen Einfluss auf die Mortalität nach Herzinfarkt hat. Wenn das Vorhofflimmern innerhalb von 7 Stunden terminiert wurde, ergab sich eine niedrigere Krankenhaussterblichkeit. S. Rathore konnte zeigen [38], dass die 30-Tages- sowie 1-Jahres-Mortalität höher ist bei Patienten, bei denen das Vorhofflimmern im Rahmen des Infarktes neu aufgetreten ist als bei Patienten mit vorbestehendem Vorhofflimmern. Somit kann postuliert werden, dass neu aufgetretenes Vorhofflimmern bei Postinfarktpatienten schnellst möglich beendet werden sollte, um so das Mortalitätsrisiko zu senken.

Untersucht man die Mortalitätszahlen bei ST-Hebungs- und Nicht-ST-Hebungsinfarkten, ergeben sich hier Differenzen. In einer retrospektiven Analyse [2008] von zehn klinischen Studien mit insgesamt 120.566 Infarktpatienten konnte gezeigt werden, dass sowohl die 7-Tages-Mortalität wie auch die 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit Vorhofflimmern deutlich erhöht ist. Das Mortalitätsrisiko war bei einem ST-Hebungsinfarkt in der Langzeit-Beobachtung höher als bei einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt, in den ersten 7 Tagen sind aber Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt gefährdeter und sollten besonders gut überwacht werden.

Als Ursache der erhöhten Mortalität bei Vorhofflimmerpatienten konnten wir eine signifikant niedrigere Pumpfunktion bei Patienten mit Vorhofflimmern messen als bei Sinusrhythmuspatienten. Dies lässt sich bei gleicher Infarktgröße über eine zusätzliche Verschlechterung der Pumpfunktion durch das Vorhofflimmern erklären. Bei Vorhofflimmern kommt es durch den Wegfall der Synchronisation von Vorhof zu Kammer zu einer Reduktion der Effektivität der Herzaktion, in tachykarden Phasen v.a. bei Anstrengung nimmt nach dem Frank-Starling-Mechanismus die Zeit der Diastole überproportional ab, so dass die Füllung der Koronargefäße in der Diastole vermindert ist. Dies schlägt sich aufgrund der Unterversorgung des Myokards in einer Reduktion der Pumpfunktion nieder. Als weiterer Faktor kommt eine restriktive Versteifung des Ventrikels vor allem bei paroxysmalem Vorhofflimmern hinzu, die echokardiographisch über das Einstromprofil der Mitralklappe gemessen werden kann [8]. Neu aufgetretenes Vorhofflimmern bei Myokardinfarkt senkt die Ejektionsfraktion signifikant um ca. 10 %, was mit einem deutlich schlechteren Outcome verbunden ist [8].

Eine weitere Ursache der erhöhten Mortalität in der Gruppe der Vorhofflimmerpatienten ist die schlechtere Versorgung. Da die Patienten älter sind, öfter in Altenheimen leben und aufgrund des Diabetes oder von Dysarthrien nach Apoplex den Infarkt nicht bemerken oder die Schmerzen nicht kommunizieren können, wird der Infarkt später erkannt und die Indikation zur interventionellen Therapie nur zögerlich gestellt, vor Allem wenn gravierende Begleiterkrankungen vorliegen.

Aufgrund der oftmals vorliegenden Multimorbidität ist die Wahrscheinlichkeit von interventionellen und auch postinterventionellen Komplikationen deutlich erhöht. In der VALIANT-Studie [31] konn-

te ein signifikanter Unterschied in der Wahrscheinlichkeit, ein kardiales Ereignis, einen Schlaganfall oder eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, gezeigt werden.

5.2 Identifizierung von Parametern zur Risikostratifizierung

Um eine Risikostratifizierung bei Postinfarktpatienten durchführen zu können, wurden Prädiktoren für die Langzeitsterblichkeit gesucht. Hierzu wurden das Alter, ein vorhandener Diabetes mellitus, ein früherer Herzinfarkt in der Anamnese, eine hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion, eine mittlere Herzfrequenz über 75 Schläge pro Minute, vermehrte Arrhythmie sowie eine QRS-Breite über 120 ms, also ein kompletter Schenkelblock mit einer univariaten und multivariaten Analyse untersucht. Hier zeigte sich in der multivariaten Analyse die hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion als Parameter mit der stärksten Aussagekraft, weitere unabhängige Risikofaktoren waren ein Alter über 65 Jahre sowie ein kompletter Schenkelblock, der aber nur grenzwertig signifikant war.

Somit hat sich die hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion wie in der Medikamentenstudie EMIAT sowie den Studien zur prophylaktischen Implantation eines ICDs (MADIT, MUSTT) als stärkster Prädiktor herausgestellt. Inzwischen ist die prophylaktische Implantation eines ICDs bei einer hochgradig eingeschränkten Ejektionsfraktion in die Leitlinien eingegangen als IB-Maßnahme [22], also dringlich empfohlen. Bei zusätzlich vorliegendem komplettem Linksschenkelblock wird ein Zweikammerschrittmacher empfohlen, meist als Zweikammer-ICD [22].

In einer dänischen Studie mit 5983 Herzinfarktpatienten [24] konnte in einer 3-jährigen Nachbeobachtung nachgewiesen werden, dass bereits ab einer Ejektionsfraktion unter 40% die Gesamtmortalität signifikant erhöht ist. Es konnte gezeigt werden, dass jeder zweite Patient mit Herzinfarkt und Vorhofflimmern innerhalb von 3 Jahren verstirbt, der eine höhergradig eingeschränkte Pumpfunktion aufweist. Liegt die Pumpfunktion dagegen über 40%, verstirbt nur jeder dritte Patient. In der vorliegenden Studie liegt die Gesamtmortalität nach 3 Jahren bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion über 30% bei 7%, bei einer Ejektionsfraktion unter 30% bei 30%. Da es sich bei der dänischen Studie um eine landesweite Erhebung handelt und die Patienten meist einen längeren Weg bis ins Kardiologie-Zentrum zurücklegen, erklärt sich der Unterschied durch die regionalen Gegebenheiten.

Als Herkunft der Rhythmusstörungen, die zum plötzlichen Herztod führen, gilt der Randbereich der Narbe, die durch den Herzinfarkt entstanden ist. Hier kommt es zu einer Leitungsverzögerung im schlecht durchbluteten Randbereich. Wenn die Erregung aufgrund der Leitungsverzögerung auf wieder refraktäre Herzmuskulatur trifft, können kreisende Erregungen entstehen, die in Kammerflimmern degenerieren können. Umso größer die Infarktnarbe ist, umso größer ist auch das arrhythmogene Substrat. Somit kann über die Reduktion der Pumpleistung indirekt auf die Größe des arrhythmogenen Substrats geschlossen werden.

Als zweiten aussagekräftigen Parameter haben wir das Alter der Patienten ausgemacht. Hier zeigte sich ab einem Alter über 65 Jahren ein deutlich erhöhtes relatives Risiko von 2,8. Auch in weiteren Studien konnte hier eine Signifikanz gezeigt werden [46]. Dies hängt am ehesten mit den im Alter vorhandenen Komorbiditäten zusammen, bei vielen Patienten besteht eine konsekutive Herzinsuffizienz, die durch das Vorhofflimmern verschlechtert wird. In der Altersgruppe über 90 Jahre spielen dann weitere Risikofaktoren eine Rolle [27]: Kachexie mit einem Body-Mass-Index $<25 \text{ kg/m}^2$ (Untergewicht), Niereninsuffizienz mit einem Serum-Kreatinin $>2,0 \text{ mg/dl}$, Anämie mit einem Hämoglobin $<11 \text{ g/dl}$ sowie eine bestehende Demenz.

Der dritte unabhängige Risikofaktor ist ein kompletter Schenkelblock, der als QRS-Breite über 120 ms definiert ist. In den Leitlinien zur Herzschrittmacherimplantation wird seit 2005 eine biventrikulärer Schrittmacher (Resynchronisationstherapie - CRT) bei einer QRS-Breite über 150 ms empfohlen, um die Synchronität der Kontraktion von Vorhöfen und Kammern zu gewährleisten. Liegt zusätzlich eine hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion vor, kann der 2-Kammerschrittmacher auch als ICD implantiert werden. Die Leitungsstörungen im Septum sind ein Ausdruck des Infarktes im Septumbereich und somit indirekt einer eingeschränkten Pumpfunktion. In einer schwedischen Studie [35] wurde die Aussagekraft eines kompletten Schenkelblocks bestätigt.

5.3 Molekulare Ursachen

Um auf molekularer Ebene die Ursache für die erhöhte Mortalität im Kollektiv der Infarktpatienten mit Vorhofflimmern herauszufinden, lässt sich mit paced electrogram fractionation analysis (PEFA), einer neuen elektrophysiologischen Methode untersuchen, was im Myokard des Vorhofes bei paroxysmalem Vorhofflimmern passiert [37]. Hier konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eine signifikante Leitungsverzögerung im Vorhof vorliegt, die auf ein krankes Vorhofmyokard hinweist und so ein arrhythmogenes Substrat darstellen kann. Hieraus können Tachykardien und potentiell tödlichen Rhythmusstörungen entstehen.

Ein weiterer Versuch, auf molekularer Ebene den Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und plötzlichem Herztod zu verstehen, hat Hubert Pan [34] in Texas unternommen. Für ca. 80% der Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern können Risikofaktoren wie Hypertension, koronare Herzerkrankung oder Klappenerkrankungen gefunden werden, aber bei 20% der Patienten bleibt der Ursprung unklar. Für Mutationen am Kaliumkanal konnte eine Auslösung von Vorhofflimmern gezeigt werden, bei Natriumkanal-Mutationen wird es vermutet. Pan fand nun heraus, dass Veränderungen im Gen für Lamin A/C, LMNA genannt, für ventrikuläre Arrhythmien verantwortlich sein können, mit einer ICD-Implantation konnte in dem gezeigten Fall jungen Erwachsenen geholfen werden. Somit werden immer mehr genetische Mutationen als Ursache von kardialen Erkrankungen entdeckt, die bisher als idiopathische Ursache galten.

Als Ursache von Arrhythmien aus Vorhof und Kammer nach einem Herzinfarkt, also auch von Vorhofflimmern, untersuchten Ogawa [32] in Japan das autonome Nervensystem des Hundes. Er konnte zeigen, dass es durch Aussprossen von Nervenfasern nach einem Herzinfarkt zu vermehrten paroxysmalen atrialen und ventrikulären Arrhythmien kommt. Durch Kryoablation des Ganglion stellatum konnten diese Arrhythmien vermindert werden. In wie weit die Ergebnisse vom Hund auf den Menschen zu übertragen sind, müssen weitere Studien zeigen.

5.4 Ausblick

Bei der Nachsorge von Postinfarktpatienten gilt es zu bedenken, dass nach einem akuten Myokardinfarkt und Vorhofflimmern neben der üblichen Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure / Clopidogrel bzw. Prasugrel), einer Herzinsuffizienztherapie und Modifikation der Risikofaktoren eine Antikoagulation mit Marcumar notwendig wird. Als Risiko-Score hat sich hier der CHADS₂-Score [15] zur Abschätzung des embolischen Risikos durchgesetzt, bei einem Punktwert von 2 oder mehr wird eine Tripple-Therapie mit Acetylsalicylsäure, Clopidogrel bzw. Prasugrel und Marcumar empfohlen. Die Tripple-Therapie ist mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden, es werden jährliche Blutungsraten zwischen 2% (bei 2 Punkten CHADS₂-Score) und 23% (bei ≥ 4 Punkten) angegeben. Nach sorgfältiger Evaluierung der Patienten senkt die Tripple-Therapie aber signifikant die cerebralen Ereignisraten und die Mortalität, wie Stenestrand bestätigt [44], so dass nach Risikoabwägung die Trippletherapie für Vorhofflimmerpatienten mit einem CHADS₂-Score von 2 und mehr gewählt werden sollte. Nachdenklich stimmt in der Studie von Stenestrand [44], dass insgesamt nur 30% der Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Vorhofflimmern mit der Kombination behandelt wurden, hier herrscht noch Aufklärungs- und Handlungsbedarf.

Konnte die Diagnose von paroxysmalem Vorhofflimmern in den EKG-Aufzeichnungen nicht sicher geklärt werden, kann bei unauffälligem Langzeit-EKG ein implantierter Loop-Recorder Klärung bringen. Dies hat Huikuri in der finnischen CARISMA-Studie [21] an Postinfarktpatienten mit Vorhofflimmern überprüft, er konnte zeigen, dass ein implantierter Loop-Recorder Vorhofflimmern oder höhergradige Rhythmusstörungen sicher detektieren kann und so zu einer AICD-Implantation bei gefährdeten Patienten führt. Im Rahmen der Studie wurde bei etwa einem Drittel der Patienten nach der Auswertung ein AICD implantiert.

5.5 Limitierungen der Studie

Als Limitierung dieser Studie muss bedacht werden, dass es sich um den Ausschlussarm einer prospektiven Studie handelt, was eine kleine Patientenzahl bedingt. Das Studiendesign war ausgelegt auf eine Untersuchung der EKG-gestützten Vorhersageparameter, die aber hier nicht angewendet werden können. Eine prospektive Studie zu arrhythmogenen Ereignissen bei Vorhofflimmern wäre wünschenswert.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei Postinfarktpatienten zu untersuchen, ob Vorhofflimmern mit einer erhöhten Mortalität behaftet ist gegenüber Postinfarktpatienten mit Sinusrhythmus und welche Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod sich als signifikant erweisen, nachdem die Langzeit-EKG-gestützten Parameter nicht zur Verfügung stehen. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl permanentes als auch paroxysmales Vorhofflimmern das Mortalitätsrisiko mehr als vierfach erhöht. Proportional sterben die meisten Patienten innerhalb des ersten Monats, weshalb hier eine gute Überwachung erfolgen sollte. Neben einer raschen Terminierung des Vorhofflimmerns sollte eine Risikostratifizierung durchgeführt werden. Als signifikante Risikofaktoren haben sich die hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion, das Alter sowie der komplette Linksschenkelblock gezeigt. Deshalb sollte im Herzkatheterlabor oder echokardiografisch die Ejektionsfraktion bestimmt und neben dem Alter im EKG auf einen Linksschenkelblock geachtet werden. In der Arbeit konnte gezeigt werden, dass Vorhofflimmern bei Postinfarktpatienten zu einem ähnlichen hohen Risiko führt wie eine hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion mit einer Ejektionsfraktion unter 30% bei Postinfarktpatienten mit Sinusrhythmus. Bei diesem Kollektiv empfehlen die Leitlinien eine ICD-Implantation, folglich sollte bei Nachweis von Vorhofflimmern bei Postinfarktpatienten über eine ICD-Implantation nachgedacht werden. Es fehlen aber noch Studien, die die Wirkung des ICDs bei Postinfarktpatienten mit Vorhofflimmern belegen. Oftmals kommt aber eine ICD-Implantation nicht in Frage, da das Kollektiv der Patienten mit Vorhofflimmern älter und kränker als das der Infarktpatienten mit Sinusrhythmus. Sollte sich der Nachweis von Vorhofflimmern schwierig gestalten, besteht die Möglichkeit, mit der Implantation eines Loop-Recorders paroxysmales Vorhofflimmern sicher zu detektieren. Zusätzlich werden auch höhergradige Rhythmusstörungen aufgezeichnet, die ebenfalls eine Indikation für eine ICD-Implantation darstellen. Damit die ICD-Implantation bei Postinfarktpatienten mit Vorhofflimmern auch in die nationalen und internationalen kardiologischen Leitlinien eingeht, müssen noch prospektive Studien folgen mit höherer Patientenzahl, außerdem sollte die Kosteneffektivität auch in diesem Kollektiv nachgewiesen werden. Außerdem wird die molekulare Forschung in den nächsten Jahrzehnten weitere Ursachen und Mechanismen aufklären, wie Vorhofflimmern bei Postinfarktpatienten entsteht und wie therapiert werden kann.

Literaturverzeichnis

1. Asanin M, Perunicic J, Mrdovic I, Matic M, Vujisic-Tesic B, Arandjelovic A, Vojvodic A, Marinkovic J, Ostojic M, Vasiljevic Z.
Significance of recurrences of new atrial fibrillation in acute myocardial infarction.
International Journal of Cardiology 109 (2006) 235-240
2. Asanin M, Vasiljevic Z, Matic M, Vujisic-Tesic B, Arandjelovic A, Marinkovic J, Ostojic M.
Outcome of patients in relation to duration of new-onset atrial fibrillation following acute myocardial infarction.
Cardiology 107 (2007) 197-202
3. Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schömig A, Schmidt G.
Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction by Heart Rate Turbulence.
Circulation 108 (2003) 1221-1226
4. Behar S, Zahavi Z, Goldbourt U, Reicher-Reiss H.
Long-term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. SPRINT Study Group.
Eur Heart J. 13 (1992) 45-50.
5. Bhatia GS, Lip GY.
Atrial fibrillation post-myocardial infarction: frequency, consequences and management.
Curr Heart Fail Rep. 1 (2004) 149-55
6. Brown AM, Sease KL, Robey JL, Shofer FS, Hollander JE.
The risk for acute coronary syndrome associated with atrial fibrillation among ED patients with chest pain syndromes.
American Journal of Emergency Medicine 25 (2007) 523-528
7. Cappato R.
Atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction: how should it be interpreted and how should it be treated and prevented?
Eu Heart Journal 30 (2009) 1035-1037.
8. Celik S, Erdöl C, Baykan M, Kaplan S, Kasap H.
Relation between paroxysmal atrial fibrillation and left ventricular diastolic function in patients with acute myocardial infarction.
The American Journal of Cardiology 88 (2001) 160-162

9. Chen LY, Lennon RJ, Grantham JA, Berger PB, Mathew V, Singh M, Holmes DR Jr, Rihal CS.
In-Hospital and Long-Term Outcomes of Multivessel Percutaneous Coronary Revascularization After Acute Myocardial Infarction.
Am J Cardiol 95 (2005) 349-354.
10. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM.
Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries.
J Am Coll Cardiol. 30 (1997) 406-413.
11. Cristal N, Peterburg I, Szwarcberg J.
Atrial fibrillation developing in the acute myocardial infarction. Prognostic implications.
Chest 70 (1976) 8-11.
12. Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes
Sterbefälle je 100.000 Einwohner.
<http://www.gbe-bund.de> Stand 07.08.2011
13. Fang MC, Chen J, Rich MW.
Atrial fibrillation in the elderly.
Am J Med. 120(6) (2007) 481-487.
14. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG.
Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications.
*Arch Intern Med.*155(5) (1995) 469-473.
15. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, Petersen P.
Selecting Patients With Atrial Fibrillation for Anticoagulation Stroke Risk Stratification in Patients Taking Aspirin.
Circulation. 110 (2004) 2287-2292.
16. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Wu J, Gore JM.
Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: A community-wide perspective
Am Heart J 143 (2002) 519-527.
17. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H, Zareba W, McNitt S, Andrews ML; MADIT-II Investigators.
Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction.
Journal of the American College of Cardiology 51 (2008) 288-296

18. Grönefeld GC, Mauss O, Li YG, Klingenheben T, Hohnloser SH.
Association between atrial fibrillation and appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy: results from a prospective study.
J Cardiovasc Electrophysiol. 11(11) (2000) 1208-1214.
19. Heilbron B, Klein GJ, Talajic M, Guerra PG
Management of atrial fibrillation in the emergency department and following acute myocardial infarction.
Can J Cardiol. 21 Suppl B (2005) 61-66
20. Hovanesyan A, Rich MW.
Outcomes of acute myocardial infarction in nonagenarians.
The American Journal of Cardiology 101 (2008) 1379-1383
21. Huikuri HV, Mahaux V, Bloch-Thomsen PE.
Cardiac arrhythmias and risk stratification after myocardial infarction: Results of the CARISMA pilot study.
Pace 26 (2003) 416-419
22. Jung, W., Andresen, D., Block, M., Böcker, D., Hohenloser, S.H., Kuck, K.-H., Sperzel, J.
Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren.
Clin Res Cardiol 95 (2006) 696–708
23. Kinjo K, Sato H, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, Mizuno H, Fukunami M, Koretsune Y, Takeda H, Hori M; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group.
Prognostic Significance of Atrial Fibrillation / Atrial Flutter in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention.
Am J Cardiol 92 (2003) 1150-1154.
24. Køber L, Swedberg K, McMurray JJ, Pfeffer MA, Velazquez EJ, Diaz R, Maggioni AP, Mareev V, Opolski G, Van de Werf F, Zannad F, Ertl G, Solomon SD, Zelenkofske S, Rouleau JL, Leimberger JD, Califf RM.
Previously known and newly diagnosed atrial fibrillation: A major risk indicator after a myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction.
European Journal of Heart Failure 8 (2006) 591-598
25. Kudaiberdieva G, Gorenek B.
Post PCI atrial fibrillation.
Acute Cardiac Care 9 (2) (2007) 69-76

26. Laurent G, Dentan G, Moreau D, Zeller M, **Laurent Y**, Vincent-Martin M, Lhuillier I, Makki H, Wolf JE, Cottin Y.
Atrial fibrillation during myocardial infarction with and without ST-segment elevation.
Arch Mal Coeur Vaiss. 98 (2005) 608-614
27. Lehto M, Snapinn S, Dickstein K, Swedberg K, Nieminen MS; OPTIMAAL investigators.
Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience.
European Heart Journal 26 (2005) 350-356
28. Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, Al-Khatib SM, Newby LK, Mehta RH, Van de Werf F, Armstrong PW, Mahaffey KW, Harrington RA, Ohman EM, White HD, Wallentin L, Granger CB.
Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation.
Heart 94 (2008) 867-873
29. Madias JE, Patel DC, Singh D.
Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a prospective study based on data from a consecutive series of patients admitted to the coronary care unit.
Clin Cardiol. 19(3) (1996) 180-186.
30. Miranda Malpica E, Peña Duque MA, Castellanos J, Exaire E, Arrieta O, Salazar Dávila E, Villavicencio Fernández R, Delgadillo-Rodríguez H, González-Quesada CJ, Martínez-Ríos MA.
Predictors of mortality and adverse outcome in elderly high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention.
Cardiologia de Mexico 77 (2007) 194-199
31. Nilsson KR Jr, Al-Khatib SM, Zhou Y, Pieper K, White HD, Maggioni AP, Kober L, Granger CB, Lewis EF, McMurray JJ, Califf RM, Velazquez EJ.
Atrial fibrillation management strategies and early mortality after myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) Trial.
Heart 96(11) (2010) 838-842.
32. Ogawa M, Zhou S, Tan AY, Fishbein MC, Lin SF, Chen LS, Chen PS.
What have we learned about the contribution of autonomic nervous system to human arrhythmia?
Heart Rhythm. 6(8) (2009) S8-11.

33. Origasa H, Goto S, Uchiyama S, Shimada K, Ikeda Y; J-TRACE Investigators.
The Japan thrombosis registry for atrial fibrillation, coronary or cerebrovascular events (J-TRACE).
Circulation Journal 72 (2008) 991-997
34. Pan H, Richards AA, Zhu X, Joglar JA, Yin HL, Garg V.
A novel mutation in LAMIN A/C is associated with isolated early-onset atrial fibrillation and progressive atrioventricular block followed by cardiomyopathy and sudden cardiac death.
Heart Rhythm. 6 (5) (2009) 707-710.
35. Pedersen OD, Abildstrøm SZ, Ottesen MM, Rask-Madsen C, Bagger H, Køber L, Torp-Pedersen C; TRACE Study Investigators.
Increased risk of sudden and non-sudden cardiovascular death in patients with atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction.
Eur Heart J. 27 (2006) 290-295
36. Pedersen OD, Bagger H, Køber L, Torp-Pedersen C.
The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/-flutter following acute myocardial infarction.
Eur Heart J 20 (1999) 748-754.
37. Pytkowski M, Jankowska A, Maciag A, Kowalik I, Sterlinski M, Szwed H, Saumarez RC.
Paroxysmal atrial fibrillation is associated with increased intra-atrial conduction delay.
Europace 10 (2008) 1415-1420
38. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ, Solomon AJ.
Acute Myocardial Infarction Complicated by Atrial Fibrillation in the Elderly.
Circulation. 101 (2000) 969-974.
39. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, Gimeno JR, Sogorb F, Valdés M, Lip GY.
Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation.
Journal of the American College of Cardiology 51 (2008) 818-825
40. Saczynski JS, McManus D, Zhou Z, Spencer F, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM, Goldberg RJ.
Trends in Atrial Fibrillation Complicating Acute Myocardial Infarction.
Am J Cardiol 104 (2009) 169-174.
41. Sakata K, Kurihara H, Iwamori K, Maki A, Yoshino H, Yanagisawa A, Ishikawa K.
Clinical and Prognostic Significance of Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction.

- Am J Cardiol 80 (1997) 1522-1527.
42. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH.
Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications.
Eur Heart J 30 (2009) 1038-1045.
43. Siu CW, Jim MH, Ho HH, Miu R, Lee SW, Lau CP, Tse HF.
Transient Atrial Fibrillation Complicating Acute Inferior Myocardial Infarction.
Chest 132 (2007) 44-49.
44. Stenstrand U, Lindbäck J, Wallentin L, RIKS-HIA Registry.
Anticoagulation therapy in atrial fibrillation in combination with acute myocardial infarction influences long-term outcome: A prospective cohort study from the register of information and knowledge about swedish heart intensive care admissions (RIKS-HIA).
Circulation 112 (2005) 3225-3231
45. Trappolini M, Scorza A, Chillotti FM, Trappolini F, Danese A, De Vito F, Luberti E, Angrisani L, Braucci S.
Prognostic significance of atrial fibrillation in thrombolysed and non thrombolysed patients.
Minerva Cardioangiol. 54 (2006) 471-479
46. Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, Ohman EM.
New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: The GUSTO-III experience.
Am Heart J 140 (2000) 878-885
47. Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, Ohman EM.
Significance of Atrial Fibrillation During Acute Myocardial Infarction, and its Current Management: Insights from the GUSTO-3 Trial.
CEPR Vol. 7 (2003) No. 3

Danksagung

Ich möchte danken

Herrn Prof. Dr. med. Georg Schmidt für die Überlassung der Doktorarbeit, die belebenden Einblicke in die Rhythmologie und die Anregungen für diese Arbeit.

Frau PD Dr. Petra Barthel für die Einführung in die Auswertung von Langzeit-EKGs, die Akribität der Befunderhebung und die konstruktive Kritik bei der Entstehung dieser Arbeit.

Herrn Raphael Schneider für die statistische Betreuung, die Hilfe bei der Auswertung der Langzeit-EKG-Daten und der Unterstützung bei technischen Problemen mit Rat und Tat.

den Mitarbeitern des EKG-Labors für die Hilfe bei der Aufzeichnung und Weiterverarbeitung der Langzeit-EKG-Daten sowie

den Stationsärzten, Schwestern und Pflegern für die Mithilfe bei der Erhebung der klinischen Daten.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Holger Joachim Matthias Sindlinger
Geburtsdatum/-ort: 23. August 1976 / Böblingen
Familienstand: verheiratet
Nationalität: deutsch

SCHULEN

8/83-8/87 Grundschule am Dom-Pedro-Platz, München
8/87-6/96 Pestalozzi-Gymnasium, München
Abitur mit Leistungskursen Mathematik und Biologie
11/95 Test für medizinische Studiengänge

UNIVERSITÄT

8/96-11/02 Medizinstudium an der Technischen Universität München
09/99 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/01 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/02 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

ÄRZTLICHE TÄTIGKEIT

02/03-08/04 Arzt im Praktikum in der II. Medizinischen Klinik Städtisches Krankenhaus München-Schwabing (Kardiologie, Pulmonologie, Intensivmedizin)
10/04-12/10 Assistenzarzt Innere Medizin Krankenhaus Weilheim
11/08 Anerkennung der Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
03/10 Anerkennung als Facharzt für Innere Medizin
seit 10/10 Assistenzfähigkeit Kardiologische Praxis Dr. Haselwarter, Schongau
seit 01/11 Oberarzt Innere Medizin Krankenhaus Peißenberg