

**Diplomarbeit**

**Der Vitamin D-Spiegel als Prädiktor für das Auftreten  
von atrialen Hochfrequenzepisoden bei PatientInnen mit  
chronischer Herzinsuffizienz**

eingereicht von

**Johannes Sternad**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**klinischen Abteilung für Kardiologie**

unter der Anleitung von

**Dr.med.univ. Martin Manninger-Wünscher, PhD**

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Daniel Scherr**

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 30.4.2019*

*Johannes Sternad eh*

## **Danksagungen**

Ganz herzlich möchte ich mich vor allem bei Dr.med.univ. Martin Manninger-Wünscher, PhD für seine kompetente und gewissenhafte Betreuung während der Ausarbeitung und Verfassung meiner Diplomarbeit bedanken. Trotz des Stresses im klinischen Alltag hat er stets Zeit gefunden, mich bei meiner Arbeit mit Rat und Tat zu unterstützen und mir zu helfen.

Mein ausgesprochener Dank gilt aber auch Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Daniel Scherr. Ich fühle mich sehr geehrt mich als Teil seiner Arbeitsgruppe bezeichnet haben zu dürfen. Dadurch hatte ich die einzigartige Gelegenheit schon als Student einen Einblick in die wissenschaftliche Arbeitsweise zu bekommen.

Sehr persönlich bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mich bei meiner beruflichen Ausbildung unterstützten und meinen Weg so umfassend begleiten.

## Zusammenfassung

### **Der Vitamin D-Spiegel als Prädiktor für das Auftreten von atrialen Hochfrequenzepisoden bei PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz**

#### Einleitung:

Chronische Herzinsuffizienz (CHF) ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern (AF). Rezente Studien haben gezeigt, dass ein niedriger 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) Spiegel mit der Präsenz von AF assoziiert ist und eine mögliche Rolle in der Pathogenese spielt.

In dieser Studie untersuchten wir den Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin D-Spiegel und der Prävalenz von AF bei PatientInnen mit CHF.

#### Methoden:

Die TeilnehmerInnen der prospektiven single-center Kohortenstudie „Role of Comorbidities in Chronic Heart Failure“ (RoC-HF) (Registrierungsnummer NCT02922478) wurden zwischen September 2016 und Dezember 2018 eingeschlossen. Haupteinschlusskriterien waren Alter über 18 Jahren, NYHA Stadium II-IV, chron. Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Auswurffraktion unter 50%, laufende Herzinsuffizienztherapie lt. aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie und das Einverständnis zur Teilnahme. Die Blutproben wurden nach einer nächtlichen Fastenperiode abgenommen und die verwendeten Laborparameter wurden sofort ausgewertet. Die bereits stattgehabten Device-Nachsorgen wurden herangezogen um auf das Auftreten von atrial high rate Episoden (AHRE), welche länger als 30 Sekunden andauerten und innerhalb eines Jahres vor der Blutabnahme auftraten, zu screenen.

#### Ergebnisse:

Wir schlossen 146 PatientInnen (Durchschnittsalter  $66 \pm 10$  Jahre, 77,4% Männer) ein. Alle Daten waren von 146 PatientInnen verfügbar, 61% von diesen hatten eine dilatative Kardiomyopathie und 54 (37%) hatten eine ischämische Kardiomyopathie. CRT-D Devices waren in 86 PatientInnen implantiert (59%), Ein- oder Zweikammerdefibrillatoren hatten 54 PatientInnen (37%), die übrigen PatientInnen hatten einen Schrittmacher oder einen CRT-Schrittmacher.

Der mittlere 25(OH)D- Spiegel war  $23,24 \pm 13,7$  ng/ml. AHRE traten bei 73 von 103 PatientInnen auf (71%). Es gab keine signifikanten Unterschiede in PatientInnen mit AHRE

verglichen zu den PatientInnen ohne AHRE in Bezug auf weibliches Geschlecht ( $p=0,529$ ). Jedoch hatten PatientInnen mit AHRE ein signifikant höheres Durchschnittsalter ( $p=0,000005$ ) und eine signifikant höhere NT-proBNP Konzentration ( $p=0,017$ ) als PatientInnen ohne AHRE.

PatientInnen mit AHRE hatten keinen signifikant niedrigeren 25(OH)D-Spiegel als PatientInnen ohne AHRE ( $24,6 \pm 15$  ng/ml vs.  $20,3 \pm 9,3$  ng/mL,  $p=0.323$ ). Weiters hatten PatientInnen mit AF keinen signifikant niedrigeren 25(OH)D-Spiegel als PatientInnen ohne AF ( $p=0,105$ ).

### Conclusion

In dieser Studie mit 146 HF PatientInnen, ein Screening der Device-Nachsorgen ergab keine statistisch signifikante Assoziation, zwischen einem niedrigen Spiegel von 25(OH)D und dem Auftreten von AHRE und AF. Vitamin D kann jedoch von vielen Faktoren beeinflusst werden. Weitere Untersuchungen sind notwendig um diese Faktoren und deren Einfluss auf den Vitamin D-Spiegel bei PatientInnen mit HF zu identifizieren.

## Abstract

### **Level of Vitamin D predicts occurrence of atrial high rate episodes in patients with chronic heart failure**

#### Introduction:

Chronic heart failure (CHF) is one of the most important risk factors for the development of atrial fibrillation (AF). Recent studies have shown that low Vitamin D levels are associated with the presence of AF and may have a role in the pathogenesis of AF.

In this study, we aimed to investigate, whether low Vitamin D levels are associated with a higher prevalence of AF in patients with CHF.

#### Methods:

Participants of the prospective “Role of Comorbidities in Chronic Heart Failure” (RoC-HF) single-center cohort study (Registry number NCT02922478) had been included between September 2016 and December 2017. Main inclusion criteria were age over 18 years, CHF according to the ESC CHF guidelines 2016 and left ventricular ejection fraction (EF) < 50%. Stable disease was defined as absence of unplanned hospitalization or change in medication or device therapy in the previous month or major surgery in the previous 3 months. Patients with any acute illnesses or more than moderate primary valvular disease were excluded. Blood samples were taken after an overnight fast and laboratory parameters used in the present analyses were determined immediately. Device interrogations were performed to screen for the presence of atrial high rate episodes (AHRE) lasting longer than 30s.

#### Results:

We enrolled 146 patients (mean age  $66 \pm 10$  years, 77,4% males). Complete data from device interrogations were available in 146 patients, 61% of these patients had dilative cardiomyopathy and 54 (37%) ischemic cardiomyopathy. CRT-D devices were implanted in 86 patients (59%), single or dual chamber defibrillators in 54 patients (37%), the other patients had pacemakers or CRT-pacemakers.

The mean level of 25(OH)D was  $23,24 \pm 13,7$  ng/ml. AHRE occurred in 73 (71%) of the 103 patients. There were no significant differences between patients with or without AHRE

considering female gender ( $p=0.529$ ). Patients with AHRE had a statistically significant higher age ( $p=0,000005$ ) and levels of NT-proBNP ( $p=0,017$ ) than patients without AHRE.

Patients with AHRE had no significantly lower levels of 25-hydroxyvitamin D ( $24,6 \pm 15$  ng/ml vs.  $20,3 \pm 9,3$  ng/mL,  $p=0.323$ ). There was also no statistically significant difference between the 25(OH)D levels of Patients with AF and Patients with no AF ( $p=0,105$ ).

#### Conclusion:

In this study with 146 CHF patients, device interrogations revealed that AHRE episodes are not associated with lower levels of Vitamin D. However, the level of vitamin D can be affected by many conditions and further studies should be evaluate all of these conditions that can affect the vitamin D level in patients with HF.

## Inhalt

Danksagungen .....	3
Zusammenfassung .....	4
Abstract .....	6
Abbildungsverzeichnis .....	12
Tabellenverzeichnis.....	13
1. Einleitung .....	14
2. Grundlagen .....	15
2.1. Herzinsuffizienz (HF).....	15
2.1.1. Allgemein.....	15
2.1.2. Pathophysiologie.....	17
2.1.3. Diagnostik .....	20
2.1.4. Therapie .....	21
2.1.5. Gefahr: Plötzlicher Herztod .....	22
2.2. Vorhofflimmern (AF).....	38
2.2.1. Allgemein.....	38
2.2.2. AF bei HF .....	50
2.3. Vitamin-D Stoffwechsel .....	52
2.3.1. Allgemein.....	52
2.3.2. Vitamin D-Mangel + HF + AF .....	55
3. Hypothesen.....	57
4. Methoden.....	58
4.1. Studienpopulation.....	58
4.2. Laborauswertungen .....	58
4.3. Device-Auswertung .....	58
4.4. Statistische Auswertung .....	59
5. Resultate .....	60
6. Diskussion .....	66
7. Literatur .....	70

## Glossar und Abkürzungen

ACE-Hemmer	Angiotensin-konvertierenden Enzyms Hemmer
AF	Vorhofflimmern (atrial fibrillation)
AHRE	atrial high rate Episoden
ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor
BMI	Body-Mass Index
BNP	Brain-natriuretisches Peptid
CHF	chronische Herzinsuffizienz (chronic heart failure)
CMP	Kardiomyopathie
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPVT	Catecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie
CRP	C-reaktives Protein
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DCMP	Dilatative Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESVEA	Exzessive supraventrikuläre ektopische Aktivität
FS	Fractional Shortening
HF	Herzinsuffizienz (heart failure)
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mittelgradig reduzierter EF
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener EF

HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter EF
HMV	Herzminutenvolumen
HOCM	Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie
HPLC	high performance liquid chromatography
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IL-4, IL-5	Interleukin 4, Interleukin 5
KHK	Koronare Herzkrankheit
LQTS	Long-QT-Syndrom
LV	Linksventrikulär
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie
NOAKs	Nicht-Vitamin-K-antagonistische Orale Antikoagulantien (non vitamin K antagonist oral anticoagulants)
NT	Natriuretisches Peptid
NT-pro BNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
OAK	orale Antikoagulantien
PPCMP	Postpartale Kardiomyopathie
PSC	vorzeitige supraventrikuläre Kontraktion
PTH	Parathormon
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System

RAS	Renin-Angiotensin System
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
RoC-HF	Roll of comorbidities of heart failure
ROS	reactiv oxygen species
SCA	Sudden cardiac arrest
SCD	Plötzlicher Herztod (sudden cardiac death)
SQTS	Short-QT-Syndrom
TASH	Transkoronare Ablation der Septum-Hypertrophie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor
VA	Ventrikuläre Arrhythmie
VF	Kammerflimmern (ventricular fibrillation)
VKA	Vitamin K-Antagonisten
VT	Ventrikuläre Tachykardie
VR	Ventricular Remodeling
WCD	Wearable cardioverter-defibrillator
WHO	World Health Organisation

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Prävalenz der HF nach Alter und Geschlecht in den USA. ....	16
Abbildung 2: Frank Starling Mechanismus .....	17
Abbildung 3 Vereinfachtes Schema der AF-Mechanismen. ....	43
Abbildung 5: Einleitung einer Langzeit-Rhythmuskontrolle bei symptomatischen PatientInnen mit Vorhofflimmern. ....	49
Abbildung 4: AF und HF: Ein pathophysiologischer Kreislauf. ....	51
Abbildung 6: Einfaches Histogramm von Vitamin D.....	62
Abbildung 7 Signifikanter Altersunterschied zwischen PatientInnen mit AHRE und ohne AHRE .....	63
Abbildung 8: Kein signifikanter Unterschied im Vitamin D-Spiegel zwischen PatientInnen mit und ohne AHRE .....	63
Abbildung 9 Kein signifikanter Unterschied im Vitamin D-Spiegel zwischen PatientInnen mit und ohne AF .....	64
Abbildung 10 Signifikanter Unterschied in der NT-proBNP Konzentration.....	64
Abbildung 11 Saisonale Schwankung des Vitamin D-Spiegels.....	65

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 Systeme der Device-Therapie .....	34
Tabelle 2 AF Klassifikation .....	38
Tabelle 3 CHA2DS2-VASc-Score.....	45
Tabelle 4: PatientInnencharakteristik.....	61
Tabelle 5: PatientInnencharakteristik.....	61
Tabelle 6: Vitamin D-Spiegel .....	61
Tabelle 7: Statistische Auswertung.....	61
Tabelle 8 Saisonale Auswertung.....	62

## 1. Einleitung

Vorhofflimmern (AF) ist die häufigste klinische Arrhythmie und betrifft 1-2% der Bevölkerung. AF ist sehr oft mit strukturellen Herzerkrankungen assoziiert. Die Inzidenz von AF bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz (HF) ist wahrscheinlich 24%. AF kann zu einer Exazerbation der HF Symptome, reduzierter körperlicher Leistung und Therapieversagen bei PatientInnen mit HF führen.

Aufgrund des Indoor-Lifestyles und der Vermeidung von direkter Sonnenexposition ist der Vitamin D-Mangel weit verbreitet in der europäischen Bevölkerung. In Zentraleuropa ist eine effektive Vitamin D-Synthese nur von April bis Oktober, bei einer Sonnenexposition von mindestens 20% der Körperoberfläche für mindesten 15 Minuten täglich, möglich. (1)

Vitamin D spielt eine wichtige Rolle in der Mineralisation der Knochen und in der Erhaltung des Serum-Kalziumspiegels. Vitamin D-Rezeptoren befinden sich in verschiedenen Geweben, unter anderem im kardiovaskulären System, wie zum Beispiel in Kardiomyozyten und in Endothelzellen. Systemisch hat Vitamin D einen negativ regulativen Effekt auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) und einen entzündungshemmenden Effekt über die gesteigerte die Interleukin-10 (IL 10) Produktion und über die Verringerung der IL-6, IL-12, Interferon  $\gamma$  und Tumor Nekrosefaktor alpha (TNF-alpha) Konzentration. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass ein Vitamin D-Mangel und eine erhöhte Plasminogen-Aktivität ein ventrikuläres Remodeling induzieren und den Blutdruck erhöhen. Weiters reduziert Vitamin D den Level der Expression von Genen, welche die myokardiale Hypertrophie steigern und Effekte auf die RAAS Aktivität und natriuretische Peptide haben. Generell hat Vitamin D multiple Effekte auf die Entwicklung und die Differenzierung von Kardiomyozyten.

Die Rolle von Entzündungen, der Struktur des Atriums und des RAAS in der Entwicklung von AF sind genau bekannt. Sowohl die systemischen als auch die lokalen Effekte von Vitamin D könnten mit den Faktoren, welche AF auslösen, assoziiert sein. PatientInnen mit HF haben einen um 34% niedrigeren Vitamin D-Spiegel als Gesunde.

Die Beziehung zwischen dem Vitamin D-Spiegel und AF bei PatientInnen mit HF wurde bisher nur in einer kleinen Anzahl von Studien untersucht. Unter der besonderen Berücksichtigung von atrial high rate Episoden sind uns überhaupt noch keine Studien bekannt. (2)

## 2. Grundlagen

### 2.1. Herzinsuffizienz (HF)

#### 2.1.1. Allgemein

##### 2.1.1.1. Definition

Herzinsuffizienz (HF) bezeichnet die Unfähigkeit des Herzens, das vom Körper benötigte Herzzeitvolumen bei normalem enddiastolischen Ventrikeldruck zu fördern. (3) WHO Definition: „Verminderte körperliche Belastbarkeit aufgrund einer ventrikulären Funktionsstörung.“ (Herold, Innere Medizin, 2016, S. 210)

HF ist ein klinisches Syndrom, welches charakterisiert wird durch typische Symptome, wie zum Beispiel Atemnot und Beinödeme, kombiniert mit klinischen Zeichen wie Atemgeräuschen, Lippenzyanose, gestauten Jugularvenen und erhöhtem Jugularvenendruck. Grund dafür ist eine strukturelle und/oder funktionelle Anomalität des Herzens, was zu einem verminderten Auswurf und/oder erhöhtem Druck im Herz in Ruhe oder unter Belastung führt. (4)

##### 2.1.1.2. Einteilung

Es gibt viele Möglichkeiten die HF einzuteilen. Die historische Haupteinteilung erfolgt über die Messung der LVEF. Dabei unterscheidet man PatientInnen mit normaler LVEF ( $\geq 50\%$ ; = HF with preserved EF (HFpEF)) und PatientInnen mit reduzierter LVEF ( $< 40\%$ ; HF with reduced EF (HFrEF)). PatientInnen mit einer LVEF zwischen 40-49% befinden sich in einer Grauzone, welche als HFmrEF definiert wird. Diese Unterteilung ist wichtig für die Ätiologie, die Ausbildung von Komorbiditäten und das Ansprechen auf Therapien. (4) Weitere Einteilungsmöglichkeiten sind nach der betroffenen Kammer (Links-, Rechts- und Globalinsuffizienz), nach zeitlichem Verlauf (akut, chronisch), nach HZV (low-output-failure und high-output-failure) und nach der Ätiologie (systolische und diastolische Ventrikelfunktionsstörung und Herzrhythmusstörung). (3)

Weiters wird die HF in die vier Grade der New York Heart Association (=NYHA) eingeteilt. Diese beschreiben den Schweregrad der Symptome und die Belastbarkeit der PatientInnen. Es besteht zwar nur ein schwacher Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Symptome und der LVEF, jedoch zeigt sich eine klare Verbindung zwischen Schweregrad der Symptome und Überleben des PatientInnen. (4)

### 2.1.1.3. Epidemiologie

Die Prävalenz der HF beträgt, je nach Definition, ca. 1-2% der Erwachsenen Bevölkerung in Industrieländern. Sie steigt jedoch beträchtlich in der Altersgruppe >70 Jahre auf bis zu  $\geq 10\%$ . Das Risiko an HF zu erkranken im Alter von 55 Jahren beträgt 33% für Männer und 28% für Frauen. Neueste Daten tendieren auf einen größeren Rückgang der Inzidenz der HF bei HFrEF gegenüber HFpEF. Überhaupt scheint es als hätten HFpEF und HFrEF verschiedene Epidemiologien und Ätiologie. (4)

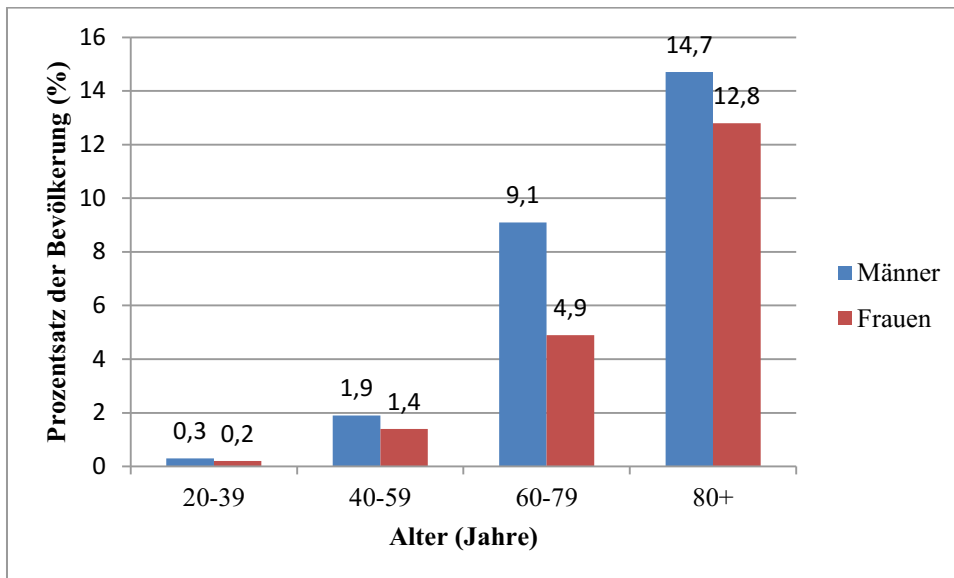


Abbildung 1 Prävalenz der HF nach Alter und Geschlecht in den USA. (5)

### 2.1.1.4. Ätiologie

PatientInnen mit HFpEF sind älter, öfter weiblich und haben als Vorerkrankung oftmals einen Hypertonus und Vorhofflimmern (= AF), während Myokarditis seltener vorkommt. (4)

Grundsätzlich ist die Ätiologie der HF in den verschiedenen Regionen der Welt sehr unterschiedlich. PatientInnen zeigen unterschiedliche Pathologien, kardiovaskulär aber auch nicht kardiovaskulärer Ursache, welche zu HF führen. Durch die Vielfalt der Ätiologie resultieren auch viele therapeutische Maßnahmen. (4)

### 2.1.1.5. Prognose

Viele prognostische Marker für den Tod und/oder die Hospitalisation, welche verschiedene Mechanismen der HF, des Zelltodes, der Fibrose, der neurohormonellen Aktivierung, der Entzündung und anderen Organschäden bewerteten, sind bei PatientInnen mit HF entdeckt worden. (6) Jedoch ist die klinische Verwertbarkeit dieser limitiert und somit bleibt die

Prognose für PatientInnen mit HF eine große Herausforderung. (4) Heute sind nur die natriuretischen Peptide in den ESC Leitlinien empfohlen. Diese sind sensitive Marker bei gesteigertem myokardialen Wandstress und daher erhöht bei gesteigertem linksventrikulärem diastolischem Druck und Stauung. Jedoch ist deren Wert durch verschiedene Faktoren, wie zum Beispiel Alter des PatientInnen und Herzrhythmus, beeinflusst. Die diagnostische Genauigkeit ist somit bei älteren PatientInnen reduziert. AF verursacht ebenfalls erhöhte BNP Spiegel und reduziert die Sensitivität für die Detektion von Veränderungen durch Therapien. (6)

### 2.1.2. Pathophysiologie

Bei der Herzinsuffizienz flacht sich das Arbeitsdiagramm (Frank-Starling-Kurve) des Herzens ab, was Folgendes bedeutet:

„Das maximal erreichbare Herzzeitvolumen (HZV) sinkt ab, anfangs nur unter Belastung (Belastungsinsuffizienz), später auch in Ruhe (Ruheinsuffizienz). Im Vergleich zum gesunden kann der insuffiziente Herzmuskel ein bestimmtes Schlagvolumen nur noch bei erhöhtem linksventrikulären enddiastolischem Druck (LVEDP) fördern. Bei systolischer HF ist die linksventrikuläre Auswurffraktion (Ejektionsfraktion) vermindert, während das enddiastolische Volumen erhöht ist.“ (Herold, Innere Medizin, 2016, S. 212)

Eine diastolische HF liegt vor, wenn klinische Zeichen einer HF bei normaler EF vorliegen, aber verminderte linksventrikuläre Relaxation und/oder Compliance besteht. Dadurch kommt es zu einem schnellen Druckanstieg in der Diastole mit vermindertem Schlagvolumen. (3, 4)

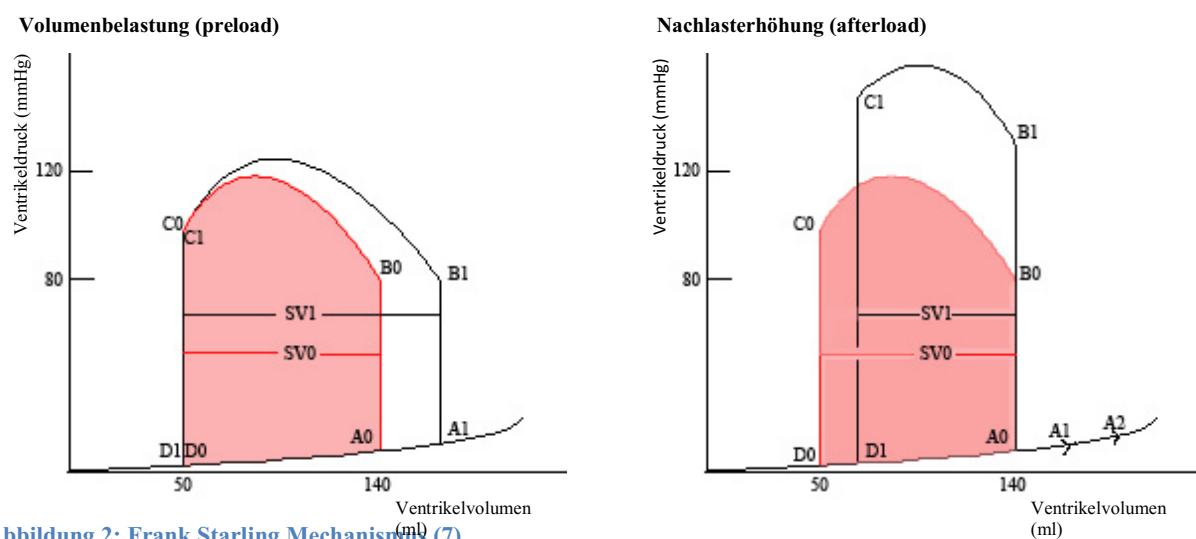


Abbildung 2: Frank Starling Mechanismus (7)

## Erklärung der Abbildung 2: Frank-Starling-Mechanismus.

Das rote Arbeitsdiagramm stellt auf beiden Seiten das normale Arbeitsdiagramm des Herzens dar.

A: Vorlasterhöhung. Aufgrund des erhöhten enddiastolischen Volumens verschiebt sich der vorherige Ausgangspunkt nach rechts auf der Ruhedehnungskurve ( $A \rightarrow A_1$ ). Hierdurch wird das Herz stärker vorgedehnt, was seine Kontraktionskraft steigert  $\rightarrow$  größeres Schlagvolumen (gelber Balken) möglich. Dadurch kommt es zu einem annähernd normalen endsystolischen Volumen im ersten Zyklus ( $D \approx D_1$ ).

B: Nachlasterhöhung. Muss das Herz sein Schlagvolumen von derselben Ausgangslage der Ruhedehnungskurve ( $A=A_1$ ) gegen einen erhöhten Druck in der Aorta auswerfen, kann das Schlagvolumen nicht vollständig ausgetrieben werden  $\rightarrow$  erhöhtes endsystolisches Volumen ( $D \rightarrow D_1$ )  $\rightarrow$  erhöhtes enddiastolisches Volumen ( $A_2$ )  $\rightarrow$  Schlagvolumen steigt wieder. (7)

### *2.1.2.1. Kompensationsmechanismen*

#### 2.1.2.1.1. Neuroendokrine Aktivierung

Chronische HF ist mit einer neurohormonellen Aktivierung assoziiert. Obwohl diese Kompensationsmechanismen in normalen physiologischen Umständen das Herz unterstützen, spielen sie auch eine fundamentale Rolle in der Entwicklung und der Progression der chronischen HF.

Durch eine Sympathikusaktivierung und eine Katecholaminausschüttung kommt es anfangs zu einer Steigerung der Herzfrequenz und Kontraktionskraft, was inotropen Support bietet und den Cardiac Output hält. Mit zunehmender Herzinsuffizienz steigt der Plasma-Noradrenalin Spiegel und korreliert mit einer Prognoseverschlechterung. Es kommt zu einer Herabregulation der kardialen Betarezeptoren. Die Katecholamine wirken dadurch am Herzen immer weniger inotrop, erhöhen aber über eine Steigerung des Arterientonus den peripheren Widerstand und somit den Nachlast. Durch Steigerung des Venentonus mit vermehrtem Blutangebot an das Herz, steigern sich der Preload und die Kontraktionskraft (=Frank-Starling-Mechanismus, vermindert sich mit zunehmender HF). (3, 4, 8)

Eine anhaltende sympathische Stimulation aktiviert das Renin-Angiotensin-Aldosteron System. Aldosteron und auch Vasopressin führen über  $\text{Na}^+$  und Wasserretention zur Steigerung der Vorlast, die aufgrund der fehlenden Inotropie des Herzens nicht bewältigt werden kann und in Flüssigkeitsstauung in den Lungen (bis hin zum Lungenödem) und zur

konsekutiven Rechtsherzinsuffizienz mit Ödembildung, resultiert. Angiotensin II steigert nicht nur über eine Vasokonstriktion die Nachlast, sondern hat noch zusätzlich wichtige Effekte auf Kardiomyozyten und könnte zur Entstehung einer endothelialen Dysfunktion beisteuern. (4, 8)

Die Dehnung der Atrien und Vorhöfe führt zur Freisetzung der natriuretischen Peptide (ANP, BNP, CNP). BNP und das N-terminale pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) sind gute Parameter zum raschen Ausschluss einer kardialen Genese einer Dyspnoe (hoher negativer prädiktiver Wert). BNP wirkt vasodilatatorisch und natriuretisch-diuretisch (durch hemmende Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System). Mit zunehmender Herzinsuffizienz steigt der BNP-Spiegel: Da der BNP-Spiegel mit dem Alter auch leicht steigt und von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird (z. B. Adipositas mit BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>: BNP↓; Niereninsuffizienz, COPD, Myokarditis, Klappenvitien: BNP↑) sollten BNP-Werte nur im Zusammenhang mit Anamnese, Klinik + Echobefund interpretiert werden. (3, 4, 8)

Die Konzentration des antidiuretischen Hormons (Vasopressin) ist bei PatientInnen mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz erhöht, was zu einer vermehrten Wasserretention und dadurch zu einer Steigerung der Vorlast, führt. Besonders hohe Spiegel des Hormons sind häufig bei PatientInnen, welche eine diuretische Therapie erhalten, was wiederum zu einer Hyponatriämie führen kann. (8)

#### 2.1.2.1.2. Ventricular Remodeling (VR)

„Molekulare, proteinbiochemische und zelluläre Veränderungen, welche sich auf die Struktur und die Funktion des Herzens nach einer Schädigung manifestieren.“ (Herold, Innere Medizin, 2016, S. 214)

Der Begriff „Ventricular Remodeling“ bezieht sich auf eine Veränderung der Ventrikelarchitektur, welche mit einem gesteigerten Volumen und einer veränderten Kammerkonfiguration, ausgelöst auf histologischem Level durch eine Kombination aus pathologischer Myozytenhypertrophie, Myozytenapoptose, Myofibroblastenproliferation und interstitieller Fibrose, einhergeht. Obwohl der Prozess erstmalig nach einem Myokardinfarkt beschrieben wurde, kommt es nach verschiedenen Formen von Myokardverletzung und gesteigertem Wandstress zur Ausbildung von VR. Die Beziehung zwischen VR und klinischem Outcome ist sehr wahrscheinlich durch lokale und systemische Faktoren bedingt, wie zum Beispiel das ventrikuläre Volumen, welches mit dem Überleben der PatientInnen korreliert.

Daraus ist zu schließen, dass VR ein zentraler Teil der Pathophysiologie der HF ist und unterstreicht die Wichtigkeit das VR, durch Echokardiographie oder Herz-MRT, bei neu aufgetretener HF zu messen. (9)

#### 2.1.2.1.3. Herzhypertrophie

Die akute Herzinsuffizienz führt zu einer Dilatation des Herzens. Im Gegensatz dazu spielt bei der chronischer Herzinsuffizienz die Art der Belastung eine Rolle: Volumenbelastung (z. B. bei Klappeninsuffizienz) führt zu einer exzentrischen Hypertrophie (= Hypertrophie mit Dilatation); Druckbelastung (z. B. Klappenstenosen, Hypertonie) führt zu einer konzentrischen Hypertrophie (= Hypertrophie ohne Dilatation). (3)

Alle Kompensationsmechanismen haben nur einen anfänglichen positiven Effekt. Die neuroendokrine Aktivierung verschlechtert im weiteren Verlauf der Herzinsuffizienz die hämodynamische Situation und führt so zu einem Circulus vitiosus, der therapeutisch unterbrochen werden muss! (3)

Überschreitet die kompensatorische Myokardhypertrophie eine kritische Grenze, so kommt es zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Jenseits des kritischen Herzgewichtes von ca. 500 g entwickelt sich eine relative Koronarinsuffizienz mit Abnahme der Leistungsfähigkeit des Herzens und es kommt zur Gefügedilatation des Herzens. Die ventrikuläre Dilatation führt über einen dehnungsinduzierten programmierten Zelltod (Apoptose) zur weiteren Dilatation. Versagen die physiologischen/therapeutischen Kompensationsmöglichkeiten zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Pumpleistung des Herzens, spricht man von dekompensierter Herzinsuffizienz. (Herold, Innere Medizin, 2016, S. 214)

#### 2.1.3. Diagnostik

Wie schon beschrieben sind die Symptome der Herzinsuffizienz oft unspezifisch und daher schwer zwischen HF und anderen Ursachen zu unterscheiden. Zum Beispiel ist das Zeichen der Flüssigkeitsretention durch eine schnell verordnete Diuretika Therapie verschwunden. Auf der anderen Seite sind Zeichen wie ein erhöhter Jugularvenendruck zwar spezifischer, aber nur schwer reproduzierbar. Außerdem können junge PatientInnen ganz andere Hinweise oder Symptome aufweisen als ältere PatientInnen. (4)

Somit sollte besonderer Wert auf eine detaillierte Anamnese und Krankengeschichte gelegt werden. Nicht nur um eine HF zu erkennen, sondern auch um ihren Verlauf zu dokumentieren

und eine etwaige Therapie zu kontrollieren, ist bei jedem PatientInnenkontakt auf Zeichen und Symptome der HF zu achten. (4)

Zu den wesentlichen Erstuntersuchungen zählt, wie schon zuvor beschrieben, die Bestimmung der Plasmakonzentration des BNP's und des NT-pro-BNP's. Erhöhte Werte helfen eine Arbeitsdiagnose zu bekommen und die PatientInnen zu identifizieren, die weitere herzspezifische Tests benötigen. PatientInnen mit einem normalen Spiegel haben höchst unwahrscheinlich eine HF. (4)

Das obere Limit im nicht akuten Setting für das B-type natriuretic peptide (BNP) beträgt 35 pg/mL und für das pro-BNP (NT-proBNP) ist es 125 pg/mL. Im akuten Setting sollten höhere Grenzwerte verwendet werden (BNP < 100 pg/mL, NT-proBNP < 300 pg/mL). Da der negativ prädiktive Wert sehr hoch liegt (0,94 – 0,98), jedoch der positive prädiktive Wert nur bei ( 0,44-0,57 ) im nicht-akuten und 0,66-0,67 im akuten Setting, ist die Plasmakonzentration als Ausschlusskriterium zu verwenden.(4)

Als eine weitere Erstuntersuchung ist das Elektrokardiogramm (EKG) zu erwähnen. Ein großer Nachteil des EKGs ist die sehr geringe Spezifität. Anomalitäten können Aufschluss über die Ätiologie der HF geben (z. B. Myokardinfarkt) und auch bei der Wahl der Therapie helfen (z. B. CRT bei verbreiterten QRS Komplex). PatientInnen mit einem normalen EKG haben mit hoher Wahrscheinlichkeit keine HF (Sensitivität 89%). Daher ist auch das EKG hauptsächlich als Ausschlusskriterium zu verwenden. (4)

Die Erstuntersuchung mit der meisten Bedeutung in der HF Diagnostik ist die Echokardiographie. Sie gibt Aufschluss über Kammervolumina, Ventrikelfunktion in Systole und Diastole, Wanddicke, Klappenfunktion und pulmonale Hypertension. (4)

#### **2.1.4. Therapie**

##### Pharmakologische Therapie

Grundsätzlich unterscheidet man bei der pharmakologischen Therapie wieder zwischen HFrEF und HFpEF. Prognoseverbessernd wirken bei HFrEF: ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker, Betablocker, Aldosteronantagonisten, Ivabradin und neuerdings die Kombination aus Sacubitril und Valsartan (auch unter der Abkürzung ARNI, Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren bekannt). Weiters gibt es Medikamente, die symptomatisch unterstützend sind, aber die Prognose der HF nicht verbessern, wie zum Beispiel Diuretika und Herzglykoside. Je nach NYHA Stadium sind eine oder alle Klassen indiziert. (4)

## Elektrotherapie

Eine Indikation für einen implanzierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) ist einerseits als Sekundärprophylaxe bei Zustand nach Reanimation wegen Kammerflattern und -flimmern, andererseits als Primärprophylaxe bei Status nach Myokardinfarkt bei EF <35% nach >1 Monat optimaler medikamentöser Therapie und einer Lebenserwartung über einem Jahr. Eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) optimiert die myokardialen Kontraktionsabläufe mittels atrial gesteuerter biventrikulärer Elektrostimulation. Damit kann die Pumpleistung bei komplettem Linksschenkelblock bis zu 20% verbessert werden und die Letalität gesenkt werden. Nach der SCD-HeFT-Studie besteht eine CRT-Indikation bei einer EF <35% und einer NYHA Stadium >II trotz optimaler pharmakologischer Therapie. (3)

### **2.1.5. Gefahr: Plötzlicher Herztod**

#### *2.1.5.1. Allgemein*

PatientInnen mit einer HF haben mehrere Veränderungen in der elektrischen Funktion des Herzens, welche für potentiell letale Arrhythmien prädisponieren. Circa 50% der Todesfälle der PatientInnen mit HF sind plötzlich und unerwartet. Generell besteht bei einer HF ein 6 bis 9-fach höheres plötzliches Herztod (SCD) Risiko verglichen mit der allgemeinen Bevölkerung. (10)

#### *2.1.5.2. Definition*

„Sudden cardiac arrest (SCA)“, und „Sudden cardiac death (SCD)“ beschreiben einen plötzlichen Zustand des Herzens, in dem es hämodynamisch kollabiert. Typischerweise passiert dies während anhaltender Tachykardie der Herzkammern oder Kammerflimmern. Die Ätiologie des plötzlichen Herztodes ist sehr vielfältig. In den meisten Fällen ist die Ursache eine strukturelle Herzkrankheit (welche auch noch nicht bekannt ist), wie zum Beispiel die koronare Herzkrankheit. (11)

Man spricht von einem SCA wenn es durch eine Intervention, wie zum Beispiel mit einem Defibrillator, oder auch spontan zu einer Wiederherstellung des Herz-Kreislaufsystems kommt. Im Fall des SCD stirbt der Patient oder die Patientin. (11)

In den meisten Fällen gibt es keine Vorzeichen auf ein solches Ereignis. Der Großteil der Menschen, die einen SCA erleiden, verliert das Bewusstsein innerhalb weniger Sekunden. Selten zeigen sich Symptome, die sehr unspezifisch sind und Palpitationen, Dyspnoe und Schwäche beinhalten. (12)

Der Begriff „Sudden cardiac death (SCD)“ oder in Deutsch auch „Plötzlicher Herztod (PHT)“ genannt, wird durch verschiedene Kriterien beschrieben:

- wenn eine angeborene oder erworbene kardiale Krankheit, welche zum Tod führen konnte, zu Lebzeiten bekannt war.
- wenn in der Autopsie eine kardiale oder vaskuläre Ursache gefunden werden kann
- wenn keine extrakardiale tödliche Ursache festgestellt werden kann und dadurch eine Arrhythmie als Ursache am wahrscheinlichsten ist. (13)

Das American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society (ACC/AHA/HRS) hat SCA und SCD im Jahre 2006 folgendermaßen definiert: Sudden cardiac arrest ist ein Zustand in dem das Herz seine normale Funktion beendet und keine normale Atmung und Kreislauffunktion vorhanden ist. Falls keine sofortigen Maßnahmen gesetzt werden, führt dieser Zustand zum plötzlichen Tod (=SCD). (11)

### *2.1.5.3. Epidemiologie*

Kardiovaskuläre Krankheiten sind für ca. 17 Millionen Todesfälle pro Jahr auf der ganzen Welt verantwortlich, wobei der plötzliche Herztod ca. 25% stellt. Eine genaue Angabe der Inzidenz des SCD kann nur schwer gemacht werden, da Notensatzprotokolle, Autopsieraten und nationale Erfassungssysteme von Land zu Land unterschiedlich sind. In diesem Sinn ist auch anzumerken, dass Autopsieraten in allen Ländern noch immer zu gering sind und zwischen 10% in den USA und 25% in Finnland schwanken. (14)

Männer haben ein höheres Risiko als Frauen; 6,68 pro 100.000 im Vergleich zu 1,40 pro 100.000. Auch dann, wenn die Prävalenz anderer prädisponierender Zustände wie KHK, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz berücksichtigt wird. (14) Dieses Risiko steigt auch mit dem Alter von 3,25 pro 100.000 bei unter 20-jährigen auf 105,57 pro 100.000 bei über 50-jährigen. (15)

Die Gründe für den plötzlichen Herztod sind in den verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich. So sind im jungen Alter vor allem hereditäre Erkrankungen mit Mutationen, die meist die Proteine der Ionenkanäle betreffen, Kardiomyopathien, Myokarditis und Drogenkonsum verantwortlich. Dagegen sind in den älteren Populationen vor allem chronisch degenerative Erkrankungen, wie zum Beispiel Koronare Herzkrankheit und Klappenvitien vorherrschend. (13, 15)

#### *2.1.5.4. Pathophysiologie*

Der Zusammenhang zwischen Herzkrankheiten, die eine Arrhythmie auslösen, und SCA und in weiterer Folge SCD ist noch nicht ganz verstanden. Die Identifikation von RisikopatientInnen und spezifischer Marker für die tödliche Arrhythmie stellt sich als große Herausforderung heraus. Der exakte Mechanismus ist nur in seltenen Fällen zu klären, da die meisten PatientInnen, wenn sie sterben, nicht motorisiert sind.

Jedoch gibt es PatientInnen bei denen das initiale Ereignis von zum Beispiel einem 24 Stunden EKG oder einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) aufgezeichnet wurde. Im Großteil der SCDs kam es initial zu ventrikulären Tachykardien (VT) oder Kammerflimmern (VF). In seltenen Fällen wurde auch eine Bradyarrhythmie festgestellt. (12)

#### *2.1.5.5. Ätiologie*

Es gibt viele kardiologische und auch extrakardiale Ursachen für eine ventrikuläre Tachyarrhythmie, welche zu einem SCD führen kann.

65% bis 70% aller SCD sind durch die **koronare Herzkrankheit (KHK)** verursacht. In der Framingham-Studie war eine vorangegangene KHK mit einem 5,3-fach erhöhten Risiko für SCD vergesellschaftet. (14)

Zehn bis 15% der PatientInnen mit einem SCD wiesen eine **strukturellen Herzerkrankung** auf, welche die folgenden Krankheitsbilder umfasst: angeborene Koronargefäßanomalien, hypertrophe Kardiomyopathie, arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, Myokarditis.

Etwa fünf bis zehn Prozent der PatientInnen mit SCD haben keinerlei strukturelle Anomalien oder eine KHK und werden kausal einer manifesten oder latenten **elektrischen Ionenkanalerkrankung** zugerechnet. Die nachfolgenden Erkrankungen zählen zu den wichtigsten Vertretern: Erworbenes oder angeborenes Long QT-Syndrom, Brugada Syndrom, Wolff-Parkinson-White Syndrom, idiopathisches Kammerflimmern. (14)

15 bis 25% aller SCA sind **extrakardialen Ursprungs**. Dies beinhaltet Trauma, Blutungen, Drogen Intoxikation, intrakranielle Blutung, Pulmonalarterienembolie und Ersticken. (14)

In vielen Studien wird die **Herzinsuffizienz (HF)** oftmals nicht berücksichtigt. SCD ist in 30-50% aller PatientInnen mit HF die Todesursache. Obwohl das Risiko eines SCD durch adäquate Therapie der HF gesenkt werden kann, bleibt es insgesamt signifikant erhöht. (12)

Weiters werden in der Literatur weitere Trigger beschrieben, welche aber reversibel sind. Darunter fallen zum Beispiel Antiarrhythmika, welche auch proarrhythmische Eigenschaften aufweisen, speziell wenn eine Herzerkrankung oder eine HF besteht. Manch SCA Überlebender war mit Antiarrhythmika versorgt und es bleibt unklar, ob der SCA obwohl oder trotz Antiarrhythmikatherapie auftrat. Weiterführend zählt man zu diesen reversiblen Triggern Medikamente, welche die QT-Zeit verlängern, Elektrolytabnormalitäten (Hypo- und Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie) und pH-Veränderungen. (12)

#### *2.1.5.6. Grunderkrankungen*

##### *2.1.5.6.1. Strukturelle Herzerkrankungen – Kardiomyopathien*

Kardiomyopathien sind Erkrankungen des Myokards mit assoziierten strukturellen und funktionellen Anomalitäten. Definitionsgemäß besteht ein Myokard, welches in seiner Struktur und in seiner Funktion gestört ist, ohne dass eine koronare Herzkrankheit, ein Hypertonus, eine Klappenfehlfunktion oder eine hereditäre Herzkrankheit in dem Ausmaß besteht, um die Störung des Herzmuskels zu erklären. Im klinischen Alltag jedoch wird der Begriff „Kardiomyopathie“ auch für Krankheiten mit kardiovaskulärer Ursache, wie zum Beispiel die „ischämische Kardiomyopathie“ oder die „hypertensive Kardiomyopathie“, verwendet. (16)

Im Jahre 1995 klassifizierte die WHO/International Society and Federation of Cardiology (ISFC) in Bezug auf Physiologie und Anatomie folgende Typen:

##### *2.1.5.6.1.1. Hypertrophe Kardiomyopathie (HCMP)*

Die hypertrophe CMP zeigt sich in einem heterogenen Krankheitsbild verursacht durch verschiedene Mutationen und ist assoziiert mit der Hypertrophie des linken Ventrikels und ab und zu auch des rechten Ventrikels. (16) Die Prävalenz der HCMP liegt im Erwachsenenalter bei ca. 1:500. (17) Je nach Ursache der HCMP unterscheidet man: Primäre (61-90%) und sekundäre HCMP. Die häufigere primäre HCMP ist die häufigste hereditäre Herzerkrankung. Die Vererbung erfolgt autosomal dominant mit unterschiedlich ausgeprägter Dominanz. Es kommt zu einer Mutation in den Genen, die für die Proteine der kardialen Sarkomere codieren. Der Großteil mit solch einer Mutation zeigt eine asymmetrische Hypertrophie, vor allem das Septum betreffend. Die linke Herzkammer ist verkleinert, eine Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes liegt vor und das „fractional shortening (FS)“ ist erhöht. Als FS wird die Verkürzung des Herzens während der Systole definiert. Berechnet wird der prozentuelle Wert aus dem systolischen und diastolischen Durchmesser des linken Ventrikels.

Normalerweise verkleinert sich der linke Ventrikel um mehr als 35-40%. Zu den sekundären Formen werden neuromuskuläre Erkrankungen (Friedreich-Ataxie), Lysosomale Speicherkrankheiten (M. Fabry), Fehlbildungssyndrome (Noonan-Syndrom) und Amyloidose gezählt. In der Diagnostik zeigt sich das verdickte Septum und eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes in der Echokardiographie und ggf. finden sich im EKG Zeichen der Linksherzhypertrophie oder pathologische Q-Zacken. Klinisch äußert sich die HCMV verschieden. Manche PatientInnen weisen keine oder nur minimale Symptome auf, andere entwickeln Dyspnoe, Angina pectoris, Palpitationen, AF und Synkopen. Die Gabe von inotropen Medikamenten, wie zum Beispiel Digitalis, ist bei der HOCM kontraindiziert. Die Vermeidung von schwerer körperlicher Belastung und eine Therapie zur Verbesserung der diastolischen Funktion, durch die Gabe eines Beta-Blockers oder eines Calciumantagonisten, werden empfohlen. Durch das hohe SCD-Risiko ist an eine ICD-Implantation zu denken. Bei Persistenz von Symptomen unter medikamentöser Therapie, Herzinsuffizienz ab NYHA-Stadium III oder hochgradiger Obstruktion ist eine Myektomie nach Morrow oder eine TASH (Transkoronare Ablation der Septum-Hypertrophie) indiziert. (18-20)

#### 2.1.5.6.1.2. Dilatative Kardiomyopathie (DCMP)

Die dilatative Kardiomyopathie (DCMP) ist die häufigste Kardiomyopathie und wird durch einen dilatierten und schlecht funktionierenden linken oder auch rechten Ventrikel und eine Zunahme der Masse und des Volumens des Herzens charakterisiert. Die Herzwände werden dünn und ausgedehnt, was zu Lasten der Herzkontraktilität geschieht, was wiederum zu einer schlechten Linksventrikelfunktion führt. Histologisch ist die Ausbildung einer interstitiellen und perivaskulären Fibrose unterschiedlicher Schweregrade typisch. Klinisch imponieren Symptome ähnlich einer HF und thromboembolische Komplikationen. Der Beginn der Krankheit lässt sich nur schwer feststellen, da die PatientInnen lange asymptomatisch sind. Echokardiographisch zeigt die DCMP typische Muster. Im M-Mode lässt sich eine LV Dilatation mit diffuser Hypokinesie der Wände feststellen. Im Doppler-Schall finden sich häufig eine Insuffizienz der Mitral- und Trikuspidalklappe und eine diastolische Dysfunktion, abhängig vom Schweregrad der intrakardialen hämodynamischen Anomalitäten. Es wird zwischen einer primären (genetisch) und einer sekundären DCMP (entzündlich, autoimmun, thyreotoxisch) unterschieden. Die Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung ist unbekannt. Die DCMP kann in jedem Alter auftreten, typisch ist ein männlicher PatientInn im Alter zwischen 20 und 50 Jahren. Die 5 Jahres Überlebensrate ist 50% ab Diagnosestellung, da PatientInnen oft eine Herzinsuffizienz, Arrhythmien und thromboembolische Ereignisse entwickeln. Klinisch finden sich ein Vorwärtsversagen mit peripherer Zyanose und ein

Rückwärtsversagen mit Lungenstauung und Dyspnoe. Therapeutische Allgemeinmaßnahmen sind die Meidung von kardiotoxischen Noxen und Flüssigkeitsrestriktion. Additiv sollte man eine HF-Therapie und eine Antikoagulation initiieren. Bei einer LVEF <35% wird eine ICD-Implantation zur Prävention des plötzlichen Herztodes durch Kammerflimmern empfohlen. (19, 21)

#### 2.1.5.6.1.3. Restriktive Kardiomyopathie (RCM)

Die restriktive Kardiomyopathie ist charakterisiert durch eine verminderte Ventrikelfüllung während der Diastole bedingt durch eine Minderung der ventrikulären Elastizität. Normalerweise besteht keine Hypertrophie, jedoch kann es bei infiltrativen Krankheiten wie zum Beispiel Amyloidose oder Speicherkrankheiten wie Morbus Fabry zu einer Verdickung des linken Ventrikels kommen. Die systolische Funktion bleibt normal. Der Cardiac Output kann durch eine Erhöhung der Herzfrequenz gesteigert sein. Durch eine verkürzte Füllungszeit wird diese jedoch ineffektiv.

Man unterscheidet eine myokardiale Form, welche idiopathisch oder im Rahmen einer Systemerkrankung (wie Sklerodermie, Amyloidose, Sarkoidose, Hämochromatose) auftritt, und eine endokardiale Form (Karzinoid-Syndrom, eosinophile Endokarditis - Löffler Endokarditis).

Klinisch zeigt sich das Bild einer HF mit Dyspnoe, Stauungszeichen und Tachykardie, ähnlich einer konstriktiven Perikarditis. Echokardiographisch sind große dilatierte Vorhöfe und nichtdilatierte, nichthypertrophierte Ventrikel nachweisbar. Der Doppler-Ultraschall zeigt eine hohe frühe Füllung, E/A Wellen-Ratio >2, eine kurze isovolämische Relaxationszeit <60ms und eine kurze Dezelerationszeit <150ms. Die Therapie der RCM besteht hauptsächlich in der Anwendung von Diuretika, ACE-Hemmern und Aldosteron-Antagonisten, ist aber insgesamt von geringer Wirkung. Ohne Herztransplantation besteht eine schlechte Prognose. (15, 19)

#### 2.1.5.6.1.4. Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

Die Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie ist eine in 30% bis 50% der Fälle autosomal-dominant vererbte Herzmuskelerkrankung, die vor allem junge Erwachsene betrifft. Das Myokard des rechten Ventrikels wird durch Fett- und Bindegewebe ersetzt, was zu einer abnormalen Funktion mit Akinesien und Dyskinesien und in weiterer Folge zu Dilatation des rechten Ventrikels führt. Diese Funktionsstörungen manifestieren sich in ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern. In letzter Zeit konnte gezeigt werden, dass die Krankheit nicht nur den rechten Ventrikel betrifft, sondern, dass auch der linke Ventrikel

in bis zu 75% der PatientInnen mitbetroffen ist. Die ARVC ist für ca. 20% der SCD-Fälle verantwortlich. Bei jungen Sportlern, die plötzlich versterben, ist die Prävalenz noch höher.

Die Klinik ist sehr variabel und reicht von Palpationen bis hin zum SCD. Die Diagnostik ist schwierig, da sich die Krankheit mit unspezifischen Abnormalitäten in der Echokardiographie und in der Angiographie präsentiert. Im EKG zeigen sich Repolarisationsstörungen in den rechtspräkordialen Ableitungen, mit weiten QRS-Komplexen, T-Wellen Inversion und Epsilonwelle am Ende eines QRS-Komplexes. Als diagnostische Kriterien wurden positive Herz-MRT oder Echokardiographie, EKG Kriterien, eine positive Familienanamnese und Arrhythmien bestimmt. Therapeutisch wird eine Vermeidung von Sport, eine antiarrhythmische Medikation, zum Beispiel einen Beta-Blocker, und eine ICD Implantation bei Nachweis von hämodynamisch wirksamen Kammertachykardien empfohlen (15, 19)

#### 2.1.5.6.1.5. Unklassifizierte Kardiomyopathie

Der Begriff „Unklassifizierte Kardiomyopathie“ wurde 2008 von der ESC in das Klassifikationssystem aufgenommen, um Krankheiten, die in keine der oben genannten Kategorien passen, zu beschreiben. Beispiele dafür wäre das „brokenheart“ Syndrom (Tako-Tsubo-CMP; transient left ventricular apical ballooning syndrome) und die „non-compaction“ Kardiomyopathie. (15)

Die „non-compaction“ Kardiomyopathie ist eine seltene angeborene Kardiomyopathie, die mit einer gestörten Morphologie des linksventrikulären Myokards einhergeht. Klinisch äußert sich dies in Herzinsuffizienz, Arrhythmien und Thrombembolien.

Die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie ist eine akute, stressinduzierte, reversible Dysfunktion des linken Ventrikels, welche vor allem bei post-menopausalen Frauen auftritt. Die Symptome sind wie bei einem akutem Koronarsyndrom und kardialer Dekompensation. Im EKG kann es zu einer ST-Hebung und im Labor zu einer leichten Troponinerhöhung kommen. In der Echokardiographie findet sich vorwiegend eine apikale Akinesie und die dadurch bedingte Ballonierung der Herzspitzenregion. Die Linksventrikel-Funktion normalisiert sich in der Regel nach ein paar Tagen und ein Wiederauftreten ist selten. (17)

#### 2.1.5.6.2. *Hereditäre arrhythmogene Herzerkrankungen - Ionenkanalerkrankungen*

##### 2.1.5.6.2.1. Long QT Syndrom (LQTS)

Das Long QT Syndrom (LQTS) ist eine vererbte Herzrhythmusstörung, die durch eine verlängerte QT Zeit im EKG, aufgrund von verspäteter Repolarisation und in Abwesenheit

von strukturellen Herzerkrankungen, charakterisiert ist. Man unterscheidet zwischen einem erworbenen und einem kongenitalem LQTS. Zur Diagnose kommt es bei wiederholtem Nachweis einer QTc-Zeit  $\geq 480$ ms, einer für LQTS spezifischen pathogenen Genmutation oder einem LQTS Risikoscore von  $>3$ . Mutationen an 13 Genorten sind zurzeit assoziiert mit LQTS. Die meisten codieren für spannungsabhängige Kalium-, Calcium- und Natriumkanäle. In 75% der Fälle identifiziert ein genetisches Screening eine krankheitsauslösende Mutation. Es gibt drei Hauptmutationen (KCNQ1, KCNH2 und SCN5A), welche für 90% der Fälle verantwortlich sind. (13)

#### 2.1.5.6.2.2. Short QT Syndrom (SQTS)

Das Short QT Syndrom (SQTS) ist charakterisiert durch eine reduzierte Dauer der Repolarisation, was ein großer Risikofaktor für die Entwicklung von lebensgefährlichen Arrhythmien ist. Zurzeit sind fünf Gene (KCNH2, KCNQ1, KCNJ2, CACNA1C und CACNB2b) mit dem SQTS assoziiert. Im Unterschied zum LQTS bleibt die Ausbeute des genetischen Screenings jedoch niedrig (ca. 20%). Diagnosekriterien sind: QTc  $\leq 360$ ms. (13)

#### 2.1.5.6.2.3. Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT)

Bei CPVT besteht, bei einer normalen Herzstruktur und normalem EKG, eine durch Belastung oder Emotionen induzierte bidirektionale oder polymorphe ventrikuläre Tachykardie (VT). Es sind zwei genetische Typen identifiziert: Eine dominante Variante, welche eine Mutation in den Genen für den kardialen Ryanodine-Rezeptor (RyR2) beinhaltet und eine rezessive Variante mit einer Mutation in den kardialen Calsequestrin Genen (CASQ2).

Die Diagnose ist, aufgrund des normalen EKGs und der normalen Echokardiographie, oft schwierig. Daher ist ein Stresstest notwendig, welcher die bidirektionalen oder polymorphen ventrikulären Tachykardien auslöst. (13)

#### 2.1.5.6.2.4. Brugada-Syndrom

Das Brugada-Syndrom ist eine durch Repolarisationsstörung hervorgerufene ST-Hebung ( $\geq 2$ mm in einer oder mehreren präkordialen Ableitungen), welche entweder spontan oder durch Medikamente (Natriumkanal-Blocker, wie zum Beispiel Ajmalin, Flecainid, Procainamid oder Pilsicainid) provoziert ist und kann zum SCD führen. Die Prävalenz ist in Südost-Asien höher als in westlichen Ländern. Die Prävalenz reicht von 1 in 1000 bis 1 in 10.000.

Das Brugada-Syndrom wird dominant vererbt und manifestiert sich vermehrt im Erwachsenenalter (41±15 Jahre), wobei Männer häufiger betroffen sind. Alkohol, Fieber und große Mahlzeiten sind als Trigger bekannt.

In einer aktuellen Metaanalyse war die Inzidenz von Arrhythmien bei PatientInnen mit einem Brugada Syndrom 13,5% pro Jahr bei PatientInnen mit SCA in der Krankengeschichte. Mindestens 12 Gene sind mit dem Brugada Syndrom assoziiert. Jedoch wird weder die Prognose noch die Therapie vom Ergebnis des genetischen Screenings beeinflusst. (13)

#### *2.1.5.6. Prävention*

Viele der SCDs und SCAs können vorhergesagt und dadurch auch durch evidenz-basierte, Guideline-orientierte primäre und sekundäre Prävention verhindert werden. Techniken zur Risikoberechnung ermöglichen es, das individuelle Risiko für einen SCD, zum Beispiel aufgrund einer Ionenkanalerkrankung oder einer strukturellen Herzerkrankung, zu evaluieren. Mit gezielten Interventionen lässt sich dieses Risiko auch wieder senken. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass es derzeit noch immer eine große Gruppe an Personen gibt, die einen SCD erleiden und nicht als HochrisikopatientInnen identifiziert sind. Es ist daher unerlässlich, dass die Bevölkerung Zugang zu Defibrillatoren hat und auch freien Zugang zu Schulungen für den Umgang mit Defibrillatoren und für Erste Hilfe bekommen. (22)

##### *2.1.5.6.1. Primäre Prävention*

Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit (KHK) und auch für den SCD beinhalten Geschlecht, Alter, Zigarettenkonsum, Hypertonus, Diabetes Mellitus, Hypercholesterinämie, Adipositas und eine positive Familienanamnese für SCD. Eine Lifestyle-basierte Optimierung von Blutdruck, Blutzucker, Blutfette, Gewicht, Rauchverhalten, Ernährung und sportliche Aktivität tragen zu einer Risikoreduktion bei und sind auch intuitiv richtig, jedoch gibt es noch keine Evidenz dafür, dass diese Maßnahmen einen SCD direkt verhindern. Es konnte gezeigt werden, dass pharmakologische Intervention, wie zum Beispiel Beta-Blocker, ACE-Hemmer und Statine, das Risiko für einen SCD senkt. Im Gegensatz dazu haben Antiarrhythmika einen neutralen oder negativen Einfluss auf die Mortalität. Multiple klinische Untersuchungen konnten beweisen, dass der ICD das Risiko eines SCD senkt und die Mortalität verbessert. (22)

##### *2.1.5.6.2. Sekundäre Prävention*

Die sekundäre Prävention richtet sich an die Intervention an PatientInnen, die einen SCA oder eine anhaltende ventrikuläre Tachyarrhythmie überlebt haben. In diesem

PatientInnenkollektiv ist die ICD Therapie einer antiarrhythmischen Pharmakotherapie überlegen. Der ICD und seine Anwendung werden unter Punkt 2.1.5.8.3. erläutert. (22)

#### *2.1.5.7. Pharmakologische Therapie*

Die pharmakologische Therapie für das Management von VA und zur Prävention von SCD fokussiert sich auf die Arrhythmie, die damit verbundenen klinischen Symptome und die Vor- und Nachteile von potentiellen Therapien. (13)

##### *2.1.5.7.1. Antiarrhythmika*

Mit der Ausnahme von Beta-Blockern, zeigten sich alle heutzutage erhältlichen antiarrhythmischen Medikamente als nicht effektiv in der Primärprävention bei PatientInnen mit lebensgefährlichen VAs oder in der Prävention von SCD. Nur in vereinzelten Studien konnte Amiodaron ein positiver Effekt nachgewiesen werden. Generell kann man sagen, dass Antiarrhythmika in einer adjuvanten Therapie unter speziellen Umständen sinnvoll sind, aber sie aufgrund ihres Potentials den gegenteiligen Effekt auslösen, nämlich Arrhythmien. Somit sind sie mit Vorsicht zu benutzen. (13)

##### *2.1.5.7.2. Beta-Blocker*

Der Mechanismus hinter dem antiarrhythmischen Effekt des Beta-Blockers beinhaltet die kompetitive Beta-Adrenorezeptorblockade des Sympathikus, was eine Verlangsamung des Sinusknotens und einer Hemmung exzessiver Kalziumfreisetzung, zur Folge hat. Beta-Blocker sind effektiv in der Unterdrückung von ventrikulären ektopischen Schlägen und Arrhythmien, sowie in der Prävention von SCDs bei PatientInnen mit oder auch ohne HF. Sie gelten generell als sichere Antiarrhythmika und sind somit eine Hauptsäule in der pharmakologischen antiarrhythmischen Therapie. Beta-Blocker sind First-line Therapie im Management von VAs und in der Prävention von SCDs. (13)

##### *2.1.5.7.3. Amiodaron*

Amiodaron hat ein breites Wirkungsspektrum. Darin inkludiert ist der Effekt der Blockade von Natrium- und Kaliumkanälen, was VAs hemmen oder beenden soll. Generell ist Amiodarone mit komplexen Arzneimittelinteraktionen assoziiert und weist extrakardiale Nebenwirkungen besonders an der Schilddrüse, am Auge wie auch der Haut auf und kann auch die Lunge und die Leber betreffen. Eine grundsätzliche Regel ist, je länger die Therapie und je höher die Dosis von Amiodaron, desto höher ist das Risiko, dass Nebenwirkungen auftreten, welche ein Absetzen des Medikaments erfordern. Bei PatientInnen die bereits einen Myokardinfarkt erlebt haben und bei PatientInnen mit HF, reduziert Amiodaron das Auftreten

von Arrhythmien. Außerdem wird angenommen, dass Amiodaron ein Schutz gegen VAs ist. (13)

#### 2.1.5.7.4. Sotalol

Sotalol gehört zu der Gruppe der nicht-selektiven Betablocker, da es nicht spezifisch an den  $\beta_1$ -Adrenozeptoren bindet. Sotalol liegt als Racemat vor, die zueinander enantiomeren D- und die L-Isomere blockieren Kaliumkanäle. Die L-Form des Sotalols wirkt zusätzlich als Betablocker. Sotalol kann ohne Bedenken in der Therapie von PatientInnen mit CAD eingesetzt werden, vorausgesetzt sie haben HF. Beweisend dafür zeigt eine Studie mit 146 PatientInnen mit ventrikulären Arrhythmien und ICDs, dass Sotalol die Inzidenz von ventrikulären Tachyarrhythmien im Vergleich mit nicht pharmakologisch behandelten PatientInnen, senkt, aber das Überleben nicht verbessert. Grundsätzlich ist zu sagen, dass in antiarrhythmischer Dosis verabreichtes Sotalol eine EKG-Überwachung benötigt, speziell bei PatientInnen mit niedrigem BMI oder verminderter Nierenfunktion. (13, 23)

#### 2.1.5.7.5. Kombinationstherapie

Es gibt nicht viele Daten zu einer Kombinationstherapie mit antiarrhythmischen Medikamenten. Daher sollten diese Therapien PatientInnen vorenthalten bleiben, bei denen andere antiarrhythmische Behandlungen, wie zum Beispiel nur mit einem antiarrhythmischen Pharmakon, Amiodarontherapie oder auch Katheterablation ohne Erfolg geblieben sind. Für PatientInnen mit häufigen VT hat sich die Kombination von Natrium- und Kaliumkanalblockern etabliert (Mexiletine und Sotalol, oder Amiodaron und Flecainide/Propafenone). Beta-Blocker Therapie in Kombination mit Amiodaron reduziert die Anzahl der ICD Shocks. Bei jeglicher Kombination von verschiedenen Medikamenten empfiehlt sich eine EKG Kontrolle um eine mögliche Verschlechterung der LV-Funktion und/oder Zeichen einer Arrhythmie zu erkennen. (13)

#### 2.1.5.7.6. Pharmakologische Therapie bei PatientInnen mit ICD

Die Behandlung von PatientInnen mit ICD Implantation mit Beta-Blocker minimiert das Auftreten von ICD Interventionen. Auf der einen Seite profitieren PatientInnen mit häufigen Shocks von einem Wechsel zu Sotalol um atriale Arrhythmien und auch VAs zu reduzieren. Auf der anderen Seite sollte bei PatientInnen mit stark verminderter LV-Funktion, Sotalol vermieden werden, aufgrund der Tatsache, dass diese PatientInnen häufig auch eine renale Beeinträchtigung haben. Somit ist Beta-Blocker plus Amiodaron, was die Anzahl an ICD Interventionen signifikant reduziert, die bessere Wahl. (13)

#### 2.1.5.7.7. Weitere pharmakologische Therapien

ACE-Hemmer, Angiotensin II Rezeptor Blocker und Aldosteron-Antagonisten reduzieren die Anzahl an SCD. Aber auch eine Antikoagulation reduziert die Frequenz von thromboembolischen Ereignissen in den Koronargefäßen von HochrisikopatientInnen. Weiterführende Studien haben gezeigt das Statine die Anzahl von lebensbedrohlichen VAs in HochrisikopatientInnen senkt. (13)

#### 2.1.5.8. Device Therapie

Allgemein

Therapien die das kardiovaskuläre Risiko verbessern oder eine Verschlechterung dieser verzögern, verringern die Rate an SCD. Jedoch haben diese nur einen kleinen Effekt auf die Lebenszeit und behandeln auch keine arrhythmischen Ereignisse am Zeitpunkt des Auftretens. Manche antiarrhythmische Medikamente reduzieren die Anzahl an tachykarden Arrhythmien und an SCDs, jedoch reduzieren sie nicht die Gesamtmortalität, sondern könnten diese sogar steigern. (24)

##### 2.1.5.8.1. Begriffserklärungen und Systeme

#### Schrittmacher

Der Schrittmacher ist ein elektronischer Impulsgeber, der den Herzmuskel bei zu langsamem Herzschlag stimuliert und depolarisiert. Herzschrittmacher beobachten die Herzfrequenz und geben bei Bedarf Stimulationsimpulse ab. Mittels Programmierung können die Schrittmacherfunktionen an die individuellen Bedürfnisse des PatientInnen angepasst werden. (25)

#### Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)

Ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator ist ein implantierbares Defibrillator-System, welches auftretende ventrikuläre Tachykardien und deren Extremform, das Kammerflimmern, selbstständig erkennen und durch eine geeignete Form der elektrischen Impulsabgabe (Defibrillation, Überstimulation) in den Ausgangsrythmus überführen kann. (25, 26)

#### Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

Bei PatientInnen mit einer asynchronen Herzaktivität, kann eine kardiale Resynchronisationstherapie mit biventrikulärer Stimulation die Ventrikelsynchronität verbessern. Dies wird durch eine zusätzliche Schrittmacherelektrode im Koronarsinus erreicht.

Tabelle 1 Systeme der Device-Therapie

Einkammersystem	AAI	Vorhofsystem verfügt über eine Sonde im rechten Vorhof
	VVI	Ventrikelsystem verfügt über eine Sonde im rechten Ventrikel
Zweikammersystem	DDD	Verfügt über jeweils eine Sonde im rechten Vorhof und rechten Ventrikel.
	VDD	Sonderform des Zweikammersystems. Ein spezielles Single-Lead-System, das im rechten Ventrikel befestigt wird, verfügt auf Höhe des rechten Vorhofes über zwei Elektrodenringe. Über diese (flottierenden) Elektrodenringe können atriale Ereignisse wahrgenommen werden. Im Ventrikel kann das System unipolar oder bipolar konfiguriert sein. (25)
Resynch. Therapie	CRT-P	CRT-Schrittmacher
	CRT-D	CRT-Device mit der Zusatzfunktion eines ICDs (27)

#### 2.1.5.8.2. Wearable cardioverter-defibrillator (WCD)

Die wichtigste Richtgröße der Indikationsstellung zur primärprophylaktischen ICD-Implantation ist die eingeschränkte LVEF mit einem Wert unter 35%. Nach akutem Myokardinfarkt wird eine Wartefrist von mindestens 40 Tagen und bei der strukturellen Herzerkrankung mit ausgeprägter Herzinsuffizienz wird eine Wartezeit von drei Monaten bis zur ICD-Implantation gefordert, damit es durch Therapie und natürlichem Verlauf zu einer Verbesserung der LVEF kommt. Insbesondere in dieser Zeit ist es wichtig den PatientInnen vor dem SCD zu schützen. Zu diesem Zweck ist der tragbare Kardioverter-Defibrillator („wearable cardioverterdefibrillator“, WCD) entwickelt worden (LifeVest®, ZOLL, Pittsburgh, PA, USA). (28)

Die Anwendung des WCD benötigt kein chirurgisches Verfahren und zum Unterschied zum ICD, benötigt sie bedeutende Mitarbeit des PatientInnen. Der WCD besteht aus einem Kleidungsstück, ähnlich einer Weste, welches ein Elektrodensystem beinhaltet und einem tragbaren Monitor-Defibrillator-System, das mit dem Elektrodensystem verbunden ist. Das Elektrodensystem enthält vier Kontaktmetallelektroden, angeheftet auf einem Gürtel für zwei

EKG-Ableitungen, sowie zwei großflächige Metallelektroden und eine weitere breitflächige Metallelektrode am EKG-Elektrodengürtel. Über die großflächigen Elektroden erfolgt die Defibrillation. Die Monitorbox (Gewicht: ca. 700 g) enthält die Defibrillatorbatterie und den Kondensator sowie das elektronische EKG-Aufzeichnungs- und Überwachungssystem, einen kleinen EKG-Monitorbildschirm und die beiden Antwortknöpfe, über die der PatientInn ggf. eine Schockabgabe bei ablaufendem Arrhythmiealarm zurückhalten kann. Nach einer Schockabgabe und Beendigung der Tachykardie (mit Austreten des blauen Defibrillationsgels) muss die Weste gewechselt werden, um für eine erneute Tachykardiebehandlung wieder zur Verfügung zu stehen. (28, 29) Prinzipiell bestehen nach den aktuellen Leitlinien auf der Grundlage der vorhandenen Daten 6 wesentliche Indikationen zur WCD-Therapie mit unterschiedlichem Evidenzgrad. Eine Empfehlung besteht für PatientInnen, bei denen ein ICD-/CRT-D-Aggregat temporär, z. B. wegen einer Infektion des Systems, explantiert werden musste. Für diese PatientInnen konnte gezeigt werden, dass sie ein hohes Risiko für eine WCD-Schockabgabe besitzen ( $\leq 19$  %/Jahr). Ein gleicher Empfehlungsgrad besteht für PatientInnen auf der Warteliste zur Herztransplantation, wenn sie nicht zuvor mit einem ICD versorgt worden sind. Hier sind Ereignisraten von bis zu 9% in etwa fünf Monaten berichtet worden. (3)

Für PatientInnen mit Myokarditis und initial hochgradig eingeschränkter LVEF und/oder dokumentierter maligner Arrhythmie sowie bei Erstdiagnose einer nicht ischämischen Kardiomyopathie mit potenzieller Besserung der linksventrikulären Funktion unter medikamentöser Therapie besteht eine IIb-Empfehlung, Evidenznachweis C, zur Verordnung eines WCD.

Weitere Indikationen für eine WCD bestehen bei PatientInnen mit einer postpartalen Kardiomyopathie (PPCMP), bei PatientInnen mit einer möglichen ICD-Indikation, aber noch nicht abgeschlossener Diagnostik. Bei PatientInnen mit einer ischämischen Kardiomyopathie und einer LVEF von weniger als 35% nach akutem Myokardinfarkt mit oder ohne Revaskularisation wird eine WCD-Verordnung für 40 Tage empfohlen; nach einer interventionellen (perkutane transluminale koronare Angioplastie, PTCA) oder operativen Revaskularisation (ACB - autokoronare Bypassoperation) für 90 Tage. Keine WCD-Empfehlung besteht für PatientInnen mit einer Lebenserwartung von weniger als einem Jahr. (28) Zusammenfassend ist zu sagen, dass die WCD ein effektives Tool zur Prävention von SCD mit verschiedenen Indikationen für einen bestimmten Zeitraum sind. (29)

#### 2.1.5.8.3. Implantable cardioverter defibrillator (ICD)

Die ersten PatientInnen, die einen Defibrillator erhalten haben, waren PatientInnen, die Kammerflimmern oder CA überlebt hatten. Darauf folgende Studien zeigten den Vorteil der ICD Therapie bei PatientInnen mit dem Risiko eines SCD. Es kommt zu einem Schutz von SCD und zu einem lebensverlängernden Effekt. Langzeitstudien demonstrierten die Effektivität der ICDs und der Resynchronisationstherapie (CRT-D) über eine Zeitspanne von 8 Jahren. Der Nachteil der Defibrillatoren ist, dass es zu unerwünschten Schocks kommen kann, welche speziell bei Kindern häufiger vorkommen. Eine Studie mit über 3000 PatientInnen mit ICD oder CRT-D fand in einer Zeit von zwölf Jahren das Auftreten von unerwünschten Schocks in 20% der Fälle, in 6% kam es zu Infektionen in Bezug auf den Defibrillator und in 17% kam es zu einem Fehler einer Elektrodendysfunktion. (13)

##### 2.1.5.8.3.1. Indikationen

###### Primärprävention

Wie bereits zuvor erwähnt, sind ICDs einerseits sehr effektiv in der Behandlung von VTs und in der Prävention von SCD, aber haben auch andererseits einige Nachteile, wie die Kosten, das nötige Follow-up und das Risiko einer Infektion oder Malfunktion. Noch dazu entwickelt nur ein kleiner Teil der PatientInnen mit Kardiomyopathien VTs oder einen SCD. Deshalb benötigt es vor einer ICD Therapie eine Risikoabschätzung. Grundsätzlich sollte die Lebenserwartung des PatientInnen über einem Jahr liegen, unabhängig jeder Indikation für eine ICD Therapie.

Für PatientInnen mit einer Kardiomyopathie aufgrund einer Ischämie, LVEF  $\leq 35\%$  und einer Herzinsuffizienz mit einem NYHA Stadium 2 oder 3, ist die ICD Therapie zur Primärprävention des SCD empfohlen. Bei NYHA Stadium 1 gibt es grundsätzlich dieselbe Empfehlung. Die PatientInnen müssen jedoch mindestens 40 Tage nach einem Myokardinfarkt und mehr als 3 Monate nach Revaskularisation beobachtet und evaluiert werden.

Für PatientInnen mit einer LVEF  $\leq 35\%$ , Herzinsuffizienz mit einem NYHA Stadium 3 oder 4 und einer QRS Dauer  $\geq 120\text{ms}$ , wird die Implantation eines CRT-D empfohlen. Besonders bei PatientInnen mit Linksschenkelblock, QRS Morphologie, einer QRS Dauer  $\geq 150\text{ms}$  und PatientInnen mit Kammerersatzrhythmus aufgrund von AV-Block. (30)

###### Sekundärprävention

Grundsätzlich ist zu sagen, dass bei PatientInnen, mit HF oder Kardiomyopathie, die

Episoden eines SCA überlebt haben oder an VTs leiden, ein Hochrisiko für zukünftige Arrhythmien und SCD besteht. (31)

In den Leitlinien wird die ICD Implantation für PatientInnen mit dokumentiertem Kammerflimmern, welches ohne reversiblen Auslöser oder innerhalb von 48 Stunden nach einem Myokardinfarkt auftrat, und welche die optimale Therapie erhalten und eine Lebenserwartung über einem Jahr haben, empfohlen. (13)

Für PatientInnen mit HF oder Kardiomyopathie, welche eine Synkope oder eine spontane VT hatten, wird ebenfalls die sekundäre Prävention mit einem ICD empfohlen. (13)

Anders ist es für Überlebende eines SCA oder anhaltender VTs, welche aufgrund einer definierten Ursache (z. B.: Elektrolytstörung, Medikamenten induzierte Arrhythmie) stattfanden. Für diese wird keine ICD Implantation empfohlen, wenn die Ätiologie vollkommen verstanden ist, die Ursache behandelt wird und es sehr unwahrscheinlich ist, dass der Zustand wiederkehrt. (31)

#### 2.1.5.8.4. Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

Die Verzögerung der interventrikulären Erregungsleitung, welche durch regionale Verspätungen in der elektrischen Aktivierung der Kammer verursacht ist, ist mit einer asynchronen linksventrikulären Kontraktion assoziiert. Dieses Phänomen, welches in 15 bis 30% der PatientInnen mit HF auftritt, reduziert die systolische Funktion und erhöht das systolische Volumen. Biventrikuläre Stimulation synchronisiert die Aktivierung des intraventrikulären Septums und der freien Wand des linken Ventrikels. Dadurch kommt es zu einer verbesserten linksventrikulären systolischen Funktion. In Kurzzeitstudien verbesserte die kardiale Resynchronisationstherapie, in Form von biventrikulärer Stimulation, die Symptome, die Lebensqualität und die körperliche Belastbarkeit. CRT führt teilweise zu einer Rückbildung des Remodelings und senkt die kardiale sympathische Aktivierung sowie die kardiale Apoptose. (32, 33)

Indikationskriterien der CRT-Implantation inkludieren eine LVEF <35%, eine QRS Weite >130ms und eine NYHA Stadium II, III oder IV trotz bestmöglicher pharmakologischer Therapie. Je länger die QRS-Dauer ist, desto höher und besser ist die Responderrate, bei ca. 30% Nonresponders, gerechnet auf alle PatientInnen, die eine CRT erhalten haben. Laut der MADIT-CRT Studie profitieren vor allem PatientInnen mit einem kompletten Linksschenkelblock. (33)

## 2.2. Vorhofflimmern (AF)

### 2.2.1. Allgemein

Das Vorhofflimmern (Englisch: Atrial fibrillation – AF) ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung des Menschen in der westlichen Welt. Die Inzidenz ist altersabhängig. Im 5. Dezennium beträgt diese bis zu 1%, im 6. Dezennium ca. 5% und ab dem 7. Dezennium bereits 15%. Bei Ausdauersportlern im mittleren/höheren Lebensalter ist AF doppelt so häufig wie bei Nichtsportler. (3, 34)

#### 2.2.1.1. Klassifikation

Tabelle 2 AF Klassifikation (35, 36)

Atriale Hochfrequenzepisoden (AHRE)	Englisch: atrial high rate Episodes - AHRE: atriale tachyarrhythmische Episoden, mit einer Frequenz über 190 Schläge/Minute, welche von einem kardialen implantierbaren elektronischen Geräten detektiert werden	
Subklinische AF	AHRE (>6 Minuten und <24 Stunden) mit fehlenden korrelierten Symptomen bei PatientInnen mit kardialen implantierbaren elektronischen Geräten, die mit kontinuierlichem EKG-Monitoring (intrakardial) und ohne vorherige Diagnose (EKG oder Holter-Monitoring) von AF, nachgewiesen wurden.	
Stille (asymptomatische) AF	Dokumentiertes AF in Abwesenheit von Symptomen oder früherer Diagnose. PatientInnen präsentieren sich häufig mit einer AF-assoziierten Komplikation, wie z. B. HF	
Exzessive supraventrikuläre ektopische Aktivität (ESVEA)	30 vorzeitige supraventrikuläre Kontraktionen (PSC) pro Stunde ( $\geq 729$ PSC / 24 Stunden) oder eine Episode von $\geq 20$ PSC Schlägen.	
Paroxysmales AF	Spontane Terminierung <7 Tagen, meist nach 48h Selbstlimitierung	
	2 Formen:	<p>Vagotoner Typ: Vor dem Auftreten zeigt sich ein Absinken der HF, tritt meist nachts oder in Ruhe auf</p> <p>Sympathikotoner Typ: Vor dem Auftreten zeigt sich eine Zunahme der HF, tritt meist am Morgen oder am Tag nach Stress oder körperlicher Belastung auf</p>
Persistierendes AF	Dauer > 7 Tage, konvertiert nicht spontan, wohl aber durch therapeutische Intervention	

Lange persistierend	>1 Jahr
Permanent	Nicht konvertierbares Dauervorhofflimmern (kein Kardioversionserfolg), Arzt/Ärztin und PatientInn entscheiden keine Rhythmisierung zu versuchen

### 2.2.1.2. Ätiologie

1. Primär oder idiopathisches AF bei Herzgesunden („lone AF“) – ca. 15% der Fälle, gelegentlich familiäre Form
2. Sekundär:
  - a. Kardial: Mitralklappen (häufigste Form bei jungen PatientInnen), Myokardinfarkt, KHK, Herzinsuffizienz (bei NYHA I in ca. 5%, bei NYHA IV in >50%), Kardiomyopathien, Myo-/Perikarditis, Herzoperationen, SSS, Präexzitationssyndrom
  - b. Extrakardial: Arterielle Hypertonie, Lungenembolie, Hyperthyreose, alkoholtoxisch („holiday-heart-syndrom“), medikamentös-toxisch, Diabetes Mellitus, Alter. (3)

#### AF bei Herzinsuffizienz:

AF ist die häufigste Arrhythmie bei Herzinsuffizienz. Es erhöht das Risiko eines thromboembolischen Events (im Speziellen eines Schlaganfalls) und kann die Herzfunktion negativ beeinflussen, was zu einer Verschlechterung der Symptome der HF führt. Besonders neu aufgetretenes AF bei PatientInnen mit bestehender HF ist mit einem schlechteren Outcome verbunden. (4)

Folgendes muss bei PatientInnen mit bestehender HF und neu aufgetretenem AF beachtet werden:

- Ausschluss von anderen korrigierbaren Faktoren, wie zum Beispiel Hyper- oder Hypothyreoidose, Elektrolytstörungen, Mitralklappenitien und Ausschluss von verschlechternden Faktoren, wie des akuten Myokardinfarkts
- Berechnung des Schlaganfallrisikos und den Bedarf einer oralen Antikoagulation
- Abwägung über den Bedarf einer Frequenzkontrolle
- Symptomevaluation (4)

### AF Prävention bei PatientInnen mit HF

Viele Medikamente haben einen positiven Effekt auf die Inzidenz von AF, wie zum Beispiel ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Beta-Blocker und Mineralkortikoide. Amiodaron induziert eine pharmakologische Kardioversion, hält mehr PatientInnen in Sinus-Rhythmus nach Kardioversion und ist indiziert zur Symptomkontrolle in PatientInnen mit paroxysmalen AF bei Therapieversagen durch Beta-Blocker. Eine CRT Therapie reduziert die Symptomlast und auch das Sterberisiko in einigen HF-PatientInnen. Eine CRT Therapie ist indiziert bei PatientInnen mit HF, einer LVEF < 35% und einer Überleitungsstörung (QRS>120ms), NYHA III/IV trotz optimaler pharmakologischer Therapie für die letzten 3 Monate und einer Lebenserwartung über einem Jahr. Bei Respondern kommt es zu einem „reverse atrial remodeling“, hauptsächlich aufgrund der verbesserten atrialen Hämodynamik und dem verminderten atrialen Dehnungsreiz als Folge der verbesserten ventrikulären- und Mitralklappenfunktion. (37)

### Management von new-onset AF bei PatientInnen mit HF

Bei PatientInnen ohne einschränkende Symptome, ist eine Therapie mit oralen Beta-Blockern initiiert, um eine ausreichende Ventrikelfrequenz zu gewährleisten. Bei PatientInnen mit wenigen Symptomen in Ruhe ist eine Therapie mit Digoxin oral oder i.v. bevorzugt. Bei hämodynamisch instabilen PatientInnen sollte eine i.v. Bolus-Therapie mit Digoxin oder Amiodaron gestartet werden. Eine elektrische Kardioversion ist bei einem hämodynamischen Kollaps empfohlen. (4)

### Frequenzkontrolle

Die optimale Ruhfrequenz bei PatientInnen mit HF und AF sollte zwischen 60-100/min sein. Sollte es trotz adäquater pharmakologischer Therapie zu einer hohen Ventrikelfrequenz und Symptomen kommen, ist eine Katheterablation eine weitere Option. Wenn der Patient oder die Patientin für eine ICD Implantation in Frage kommt, sollte eine AV-Knoten Ablation mit anschließender CRT-D Implantation bevorzugt werden. (4, 33)

### Rhythmuskontrolle

Bei PatientInnen mit chronischer HF, zeigte eine Rhythmuskontrolle keine Vorteile im Vergleich mit einer frequenzkontrollierten Strategie in Bezug auf Mortalität und Morbidität. Notfalls-Kardioversion ist nur bei lebensbedrohlichen AF indiziert. Andernfalls sollten die Herzfrequenz und die Ventrikelfrequenz kontrolliert werden und eine Kardioversion hinten gestellt werden. (4)

## Thromboembolie Prophylaxe bei PatientInnen mit HF

PatientInnen mit HF und AF sollten generell antikoaguliert werden. Die Balance zwischen Blutungs- und Schlaganfallrisiko sollte mit dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASC-Score and HAS-BLED Scores ermittelt werden. NOACs sind bei PatientInnen mit HF und AF bevorzugt, da sie im Vergleich mit Vitamin K Antagonisten einfach sicherer sind, mit der Ausnahme von älteren PatientInnen mit schlechter Nierenfunktion. Bei PatientInnen mit einer mechanischen Klappe oder einer Mitralstenose sollten ausschließlich orale Vitamin K-Antagonisten als Prävention verschrieben werden. Ein Herzohrverschluss kann in Betracht gezogen werden bei PatientInnen mit sowohl hohem Schlaganfallsrisiko als auch hohem Blutungsrisiko. (4)

### *2.2.1.3. Pathogenese*

Mögliche Trigger von AF inkludieren Entzündung oder eine Dehnung des Atriums als Folge einer Herzkrankheit wie zum Beispiel eine Klappenkrankheit, Hypertension oder auch Herzinsuffizienz. (3)

Es kommt zu repetitiven spontanen Entladungen von Zellen im Vorhof und im Mündungsbereich der Pulmonalvenen im linken Atrium (Trigger):

Eine ungeordnete Erregungsfront kreist so langsam im Vorhof, dass sie immer wieder auf erregbares Gewebe trifft. Durch die hohe Vorhofflimmerfrequenz von 350 - 600/min. kommt es nicht mehr zu einer hämodynamisch wirksamen Vorhofkontraktion. Der Wegfall der Vorhofpumpfunktion vermindert das Herzzeitvolumen bei Gesunden um ca. 15 %, bei PatientInnen mit Linksherzinsuffizienz bis zu 40 %! Dank der Filterfunktion des AV-Knotens wird nur ein kleiner Teil der Vorhoferregungen auf die Kammern übergeleitet. Durch die unregelmäßige Folge der Kammeraktionen mit unterschiedlicher diastolischer Füllungsdauer kommt es zu stark wechselnden Schlagvolumina mit Schwankungen des systolischen Blutdrucks und Pulsdefizit. Mit zunehmender Tachyarrhythmie sinkt das Herzzeitvolumen. (Herold, Innere Medizin, 2016, S. 291)

### Vorhofremodeling

Vorhofremodeling beschreibt das Konzept, dass es zu strukturellen Veränderungen, wie zum Beispiel Fibrose, oder elektrische Veränderungen, wie die Dispersion der Refraktärzeit oder der Reizleitung, im Vorhof kommt, welche für AF prädisponierend sind. In manchen Fällen kommt es zum gleichzeitigen Auftreten von elektrischen und strukturellen Veränderungen. Durch das Bestehen von AF über längere Zeit kommt es wiederum zu Veränderungen im

Atrium. Das erklärt das Konzept, dass AF wieder AF begünstigt. Je länger ein/eine PatientInn an AF leidet, desto unwahrscheinlicher ist es, dass diese spontan terminieren und desto schwerer ist es, den normalen Sinusrhythmus wiederherzustellen. (38)

#### Die Rolle von Entzündung und von oxidativem Stress

Studien suggerieren, dass die Entzündung eine signifikante Rolle in der Entstehung von AF spielt. Diese zeigten erhöhte Serumlevel von Entzündungsmarkern bei PatientInnen mit AF, die Expression von Entzündungsmarkern im Gewebe des Vorhofes und einen positiven Effekt von antiinflammatorischen Medikamenten in der Therapie von AF im experimentellen Rahmen.

Eine Entzündung beinhaltet mehrere Pathomechanismen wie oxidativen Stress, Apoptose und Fibrose, welche die Entstehung von AF begünstigen. Es wurde gezeigt, dass bei einem PatientInnen mit AF, vermehrt „Reaktive Oxygen Species (ROS)“ im Atrium gebildet werden. Die Verabreichung von Antioxidantien in Form von Vitamin C und Statinen (welche bekannt sind für ihre vielseitigen antioxidativen Effekte) verringerten die Induzierbarkeit von AF in Hundemodellen. Auch PatientInnen mit bevorstehender Herzoperation wurden Antioxidantien (Vitamin C und N-Acetylcystein) verschrieben und es hat sich ein vermindertes Auftreten von AF herausgestellt. (38)

#### *2.2.1.4. Risikofaktoren*

Verschiedene Risikofaktoren sind als unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung von AF bekannt. Die Framingham Langzeitstudie identifizierte damals das Altern, den Blutdruck, die Herzinsuffizienz und Diabetes Mellitus als Risikofaktoren. Neuere Studien fügten das männliche Geschlecht, Linksherzhypertrophie, Adipositas, den exzessiver Alkoholkonsum, Schlafapnoe und das kardiorespiratorisches Fitnesslevel hinzu. Physische Inaktivität und ein schlechtes Fitnesslevel tragen dazu bei, dass die AF Last weiterwächst. In Kontrast dazu ist auch Hochintensitätsausdauertraining mit einem gesteigerten Risiko für AF assoziiert. (39)

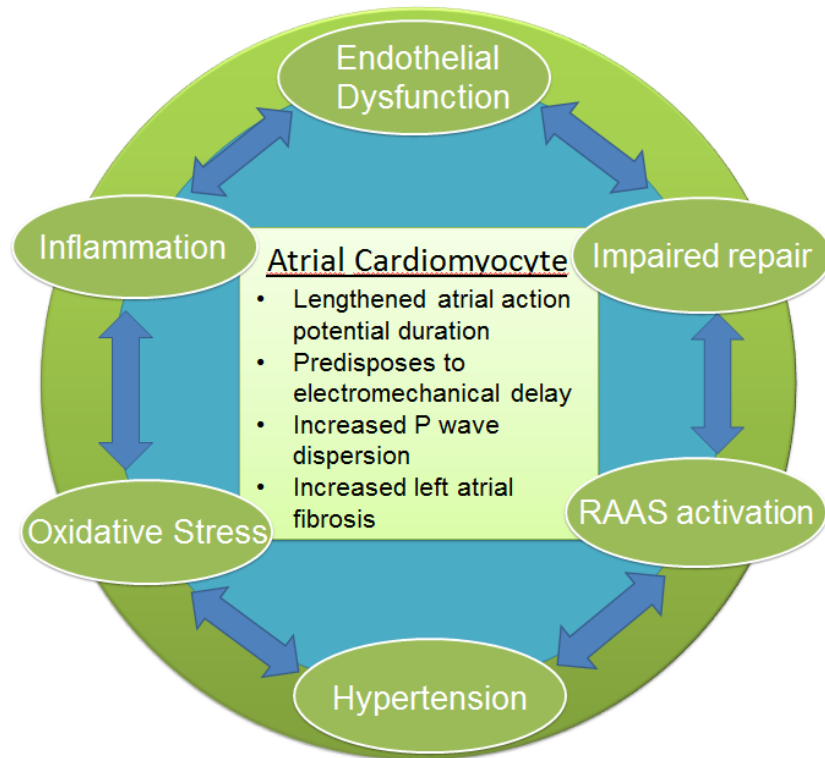


Abbildung 3 Vereinfachtes Schema der AF-Mechanismen. (39)

#### 2.2.1.5. Klinik

Symptome treten besonders bei der paroxysmalen Form in Erscheinung: Herzklopfen, Schwindel, Synkopen, Dyspnoe bei Tachyarrhythmie mit sinkendem HMV, Polyurie (ANP-Wirkung), Angst, unregelmäßiger Puls mit Pulsdefizit

EKG-Zeichen: fehlende P-Wellen, unregelmäßige RR-Intervalle, Flimmerwellen

Komplikationen:

1. Bei Tachyarrhythmie oder Bradyarrhythmie kann es zum kritischen Absinken des HMV kommen und dadurch zur akuten Linksherzinsuffizienz
2. Entwicklung einer Kardiomyopathie: Linksherzvergrößerung und –schwäche durch langdauernde Tachyarrhythmie
3. Bildung von Vorhofthromben mit Gefahr der arteriellen Embolie im großen Kreislauf (Hirnembolien!), 20% aller Schlaganfälle werden durch AF ausgelöst. (3)

### *2.2.1.6. Atrial High Rate Episodes*

Die Entwicklung in der Device Therapie, welche eine Langzeit permanente Aufzeichnung der Herzaktivität erlaubt, hat es möglich gemacht, bei PatientInnen mit Vorhofsonde, atriale Arrhythmien zu detektieren. Diese PatientInnen haben ein geringeres Risiko an einer schweren Herzkrankheit zu erkranken, aber ein erhöhtes Risiko einen Schlaganfall oder eine TIA zu erleiden. Eine Studie die kryptogene Schlaganfälle bei PatientInnen ohne AF untersuchte, fand in 46% der Fälle subklinisches Vorhofflimmern, detektiert durch Langzeit-Monitoring. (40)

Die genaue Rolle von ARHE in der Pathogenese von einem Schlaganfall ist noch nicht vollständig geklärt. Es ist möglich, dass diese Episoden nicht der Auslöser sind, sondern nur ein Marker für ein erhöhtes Risiko für ein kardio-embolisches Ereignis. Auch die Schlaganfallprävention bei PatientInnen mit AHRE mit oralen Antikoagulantien muss noch validiert werden.

Informationen über die Charakteristik des Schlaganfalls, die AT/AF Last und subklinische ischämische Events in Zusammenhang mit AHRE sind noch ausständig. (41)

### *2.2.1.7. Therapie*

#### *2.2.1.7.1 Schlaganfall-Prävention*

Eine Therapie mit oralen Antikoagulantien (OAK) kann den Großteil der PatientInnen vor einem ischämischen Schlaganfall bei AF schützen und das Leben verlängern. Sie ist keiner Therapie und der Therapie mit Aspirin bei PatientInnen mit unterschiedlichen Risikoprofilen überlegen. Der klinische Vorteil der OAK Therapie ist universal, mit der Ausnahme von PatientInnen mit besonders niedrigem Risiko für einen Schlaganfall. Trotz dieses Wissens, ist eine Nichtverschreibung oder ein vorzeitiges Beenden der Therapie nicht selten. Das Blutungsrisiko und die ständigen Kontrollen werden als Hauptgründe für die Beendigung oder das Nichtstarten der OAK Therapie angegeben. Zur Risikobeurteilung dienen der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc Score und der HAS-BLED Score. Insgesamt ist aber eine OAK Therapie zu favorisieren. Sogar bei älteren PatientInnen mit kognitiver Beeinträchtigung oder bei PatientInnen mit vermehrten Stürzen und erhöhter Gebrechlichkeit trifft dies zu. (42)

Tabelle 3 CHA2DS2-VASc-Score: Risikostratifizierung für Hirnembolien unter Berücksichtigung von 7 Risikofaktoren (Euro Heart Survey on AF)

	Risk Factor	Risikofaktor	Punkte
C	Congestive heart failure	Herzinsuffizienz	1
H	Hypertension	Bluthochdruck	1
A	Age (>75)	Alter (>75)	2
D	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	1
S	Stroke/TIA	Vorausgegangener Schlaganfall/TIA	2
V	Vascular disease	Gefäßerkrankung	1
A	Age (65-74)	Alter (65-74)	1
Sc	Sex category: female	Geschlecht: weiblich	1

PatientInnen mit einem Score von 2 oder mehr für Männer und 3 oder mehr für Frauen, werden als HochrisikopatientInnen klassifiziert und profitieren somit von einer OAK Therapie.

Eine OAK Therapie sollte bei einem CHA2DS2-VASc-Score von 1 für Männer und 2 für Frauen in Betracht bezogen werden. Die erwartete Risikominimierung, Blutungsrisiko und die Präferenz des PatientInnen sollen in diese Entscheidung miteingeschlossen werden.

### Schlaganfallprävention

#### a) Vitamin K Antagonisten (VKA)

Warfarin oder andere VKA waren die ersten Antikoagulantien, die bei AF eingesetzt wurden. Die VKA Therapie reduziert das Schlaganfallrisiko um zwei Drittel und die Mortalität um ein Viertel, verglichen mit einer Aspirintherapie oder keiner Therapie. VKAs haben ein enges therapeutisches Interwall, benötigen häufiges Monitoring und Dosisanpassungen.

#### b) Neue orale Antikoagulanzen (NOAK)

NOAKs (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) sind eine gute Alternative zu OAKs für die Schlaganfallprävention bei AF. Alle NOAKs haben einen leicht zu steuernden Effekt (Onset und Offset) und benötigen auch kein regelmäßiges Monitoring. (42)

#### 2.2.1.7.2. Frequenzkontrolle

Die Frequenzkontrolle ist ein wichtiger Bestandteil der AF-Therapie und verbessert auch meist die Symptome, welche durch AF ausgelöst werden. Jedoch gibt es, verglichen mit der Schlaganfallprävention und der Rhythmuskontrolle, nur wenig Evidenz für die beste Frequenzkontrolle. (42)

#### Akuttherapie:

Im Fall eines akuten neu aufgetretenen AF benötigen PatientInnen meistens eine Hilfe zur Herzfrequenzkontrolle. Erstens sind zugrundeliegende Ursachen für die gesteigerte Frequenz, wie zum Beispiel Infektionen, Anämie und Lungenembolie, zu evaluieren. Zur akuten Frequenzkontrolle wird bevorzugt mit Beta-Blockern und Diltiazem/Verapamil, aufgrund des schnellen Wirkeinsatzes und aufgrund der Wirksamkeit bei hohem Sympathikotonus, behandelt. Die Wahl des Medikaments und auch die Zielfrequenz ist von der Charakteristik des PatientInnen, dessen Symptome, LVEF und Hämodynamik abhängig. (42)

#### Langzeittherapie:

Die Wahl der folgenden Medikamente sollte immer individuell für den Patienten/die Patientin erfolgen.

1. Beta-Blocker: Eine Beta-Blocker Monotherapie ist meist die First-Line Therapie für die Frequenzkontrolle. Besonders bei AF ausgelöst durch Hyperthyreose und Herzinsuffizienz.
2. Nicht-Dihydropyridin-Kalziumantagonisten (z.B. Diltiazem/Verapamil): Bei PatientInnen mit HF und einer reduzierten EF, aufgrund der negativen Inotropie, nicht induziert.
3. Digitalis (Digitoxin, Digoxin): Trotz suffizienter Beta-Blocker oder Diltiazem/Verapamil Therapie bei Herzinsuffizienz plus AF indiziert. Digitalis senkt die Kammerfrequenz in Ruhe aber nicht unter Belastung.
4. Amiodaron: Stellt eine weitere Option dar, wobei das Nebenwirkungsspektrum zu beachten ist. (42)

#### Ablation und Device Therapie:

Die Ablation des AV-Knotens und die Implantation eines VVI-Schrittmachers kann die Kammerfrequenz kontrollieren, wenn eine medikamentöse Therapie nicht zum Ziel führt. Der Schrittmacher sollte ein paar Wochen vor der AV-Knoten-Ablation implantiert werden, um das Risiko von Komplikationen zu minimieren. Ausgewählte PatientInnen mit HF und

verminderter EF werden mit einem CRT-P oder CRT-D behandelt. Dadurch kann es sogar zu einer Beendigung des AF kommen. (42)

#### CRT Therapie bei PatientInnen mit HF und AF:

Die Indikationskriterien wurden bereits im Kapitel „2.1.2.8.4. Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)“ beschrieben. Man kann die PatientInnen, die ein CRT-Device erhalten haben, in Responder und Non-responder, basierend auf dem „reversed atrial Remodeling“ einteilen. Dieses Remodeling ist der Grund für den antiarrhythmischen Effekt der CRT-Stimulation, hauptsächlich durch eine sekundäre Verbesserung der atrialen Hämodynamik und einen verminderten atrialen Stretch als Konsequenz der verbesserten mitralen und ventrikulären Hämodynamik.

PatientInnen mit einem CRT-Device haben eine jährliche AF-Inzidenz von 2,8%, verglichen mit 10,2% Inzidenz bei PatientInnen ohne CRT. Die AF-Inzidenz in CRT-Responders war ebenfalls signifikant niedriger als die der Nonresponder. In der MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) Studie hatten CRT Responder eine Risikoreduktion für das Auftreten von AF um 53% verglichen mit PatientInnen ohne CRT Implantation.

Im Gegensatz dazu wurden in der CARE-HF (CARDiac RESynchronisation in Heart Failure) Studie keine Unterschiede in der AF-Inzidenz zwischen PatientInnen mit moderater bis schwerer HF, welche entweder eine pharmakologische Therapie alleine oder eine zusätzliche CRT Implantation erhielten, festgestellt. Weiters gab es auch keinen Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten von AF zwischen den beiden Gruppen. Diese Diskrepanz der Studien könnte aufgrund der unterschiedlichen Detektion von AF erklärt werden. CARE-HF verwendete nur ein periodisches elektrokardiographisches Monitoring, wohingegen MADIT-CRT Device Aufzeichnungen verwendete.

Zusammenfassend ist festzuhalten, eine CRT scheint in der Primärprävention von AF vorteilhaft zu sein. PatientInnen mit HF und bereits entwickelter AF, welche sich für eine CRT-Implantation qualifizieren, profitieren ebenfalls von einer CRT. Denn ca. 10% der PatientInnen mit HF, welche permanentes AF haben, konvertieren nach CRT-Implantation in einen normalen Sinusrhythmus. Die AF-Dauer ist ebenfalls um ca. 6,5% niedriger mit CRT, insbesondere bei Respondern. Bei PatientInnen mit HF und paroxysmale AF reduziert sich die Frequenz der Episoden nach CRT-Implantation. Da die meisten Studien jedoch Beobachtungsstudien sind, sind zukünftige Studien zu diesem Thema auf jeden Fall

notwendig. Zusätzlich stellt sich die Frage, ob auch PatientInnen mit HF und AF, welche die Kriterien für eine CRT-Implantation nicht zu 100% erfüllen, davon profitieren würden. (37)

#### 2.2.1.7.3. Rhythmuskontrolle

Die Rückbringung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus ist ein weiterer wichtiger Bestandteil der AF Therapie. Antiarrhythmische Medikamente verdoppeln die Zeit im Sinusrhythmus verglichen mit Placebo. Eine Alternative zur pharmakologischen Therapie ist die Katheterablation. Zurzeit ist die Rhythmuskontrolle zu Verbesserung der Symptome von AF PatientInnen, welche nach Frequenztherapie noch symptomatisch sind, indiziert. Grundsätzlich gibt es aber keine Evidenz, dass das Outcome für PatientInnen mit Frequenz- plus Rhythmustherapie besser wäre als für PatientInnen unter reiner Frequenzkontrolle.

#### Akute Wiederherstellung des Sinusrhythmus

1. Medikamentöse Kardioversion: Antiarrhythmische Medikamente können bei PatientInnen mit AF den normalen Sinusrhythmus wiederherstellen (in ca. 50% der Fälle). Die medikamentöse Kardioversion benötigt, im Gegensatz zu Elektrokardioversion, keine Kurznarkose. Flecainid und Propafenon sind sehr gute Medikamente für die Kardioversion, sind aber nur für PatientInnen ohne kardiale Grunderkrankung geeignet. Als Alternative kann Ibutilide verwendet werden (CAVE: Torsades de pointes). Vernakalant und Amiodaron kann bei PatientInnen mit HF oder ischämischer Herzkrankheit verwendet werden.

2. „Pill in the Pocket“-Konzept: PatientInnen mit paroxysmalen AF können evtl. mit einer oralen Einzeldosis von Flecainid (200 – 300mg) oder Propafenon (450 – 600mg), welche bei Bedarf selbst verabreicht wird, regularisiert werden.

3. Elektrokardioversion: Schnell und effektiv; die Methode der Wahl bei PatientInnen mit einer starken hämodynamischen Einschränkung bei neu aufgetretenen AF.

#### Langzeittherapien

1. Pharmakologisch: Das Ziel der antiarrhythmischen Therapie ist die Verbesserung von vorhofflimmerbezogenen Symptomen. Daher benötigt die Entscheidung für eine Langzeittherapie eine genaue Abwägung der Symptombelastung, die möglichen Nebenwirkungen der Medikamente und die Präferenzen des Patienten/der Patientin.

2. Katheter Ablation: Mit einer initialen Energiedosis von 200J in intravenöser Kurznarkose (z. B. mit Propofol). Die AF-Ablation ist, wenn sie in einem erfahrenen Zentrum mit einem

trainierten Team durchgeführt wird, effektiver als die medikamentöse Therapie in der Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus.

### 3. AF Chirurgie: Cox Maze-Operation (3, 13)

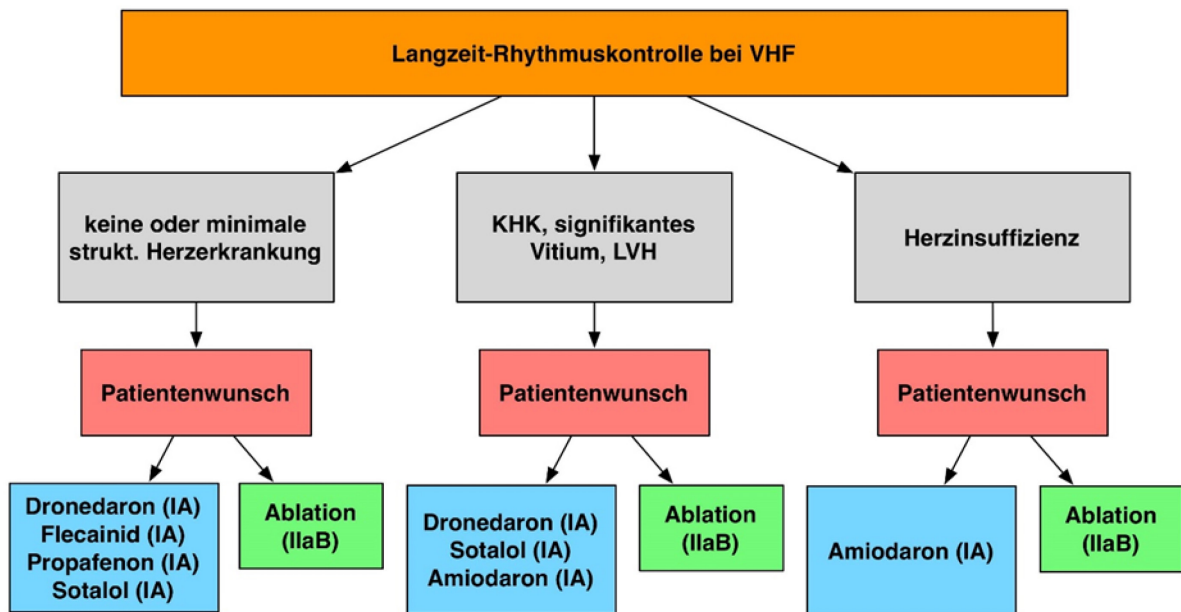


Abbildung 4: Einleitung einer Langzeit-Rhythmuskontrolle bei symptomatischen PatientInnen mit Vorhofflimmern. (42)

#### 2.2.1.7.4. Risikofaktorenmanagement

Die vierte Säule der AF Therapie erfordert ein gutes Krankheitsverständnis und ein großes Engagement des Patienten/der Patientin. Die Interventionen, welche notwendig sind um eine erfolgreiche Risikofaktorenmodifikation durchzuführen, müssen individuell an den PatientInnen angepasst werden. Hierbei handelt es sich um die bestmögliche Einstellung des Blutzuckers, der Blutfette, des Blutdrucks und des Gewichts. Außerdem sollte eine Stressreduktion und ein Rauchstopp erfolgen. Es ist unwahrscheinlich, dass eine Formel für alle PatientInnen gilt und wirkt. Außerdem ist ein interdisziplinäres Team, bestehend aus Ärzten, Pflege, Physiotherapeuten, Diätologen, Pharmakologen und Psychologen notwendig um eine optimale Therapie bieten zu können. Aber schlussendlich liegt der Erfolg der Therapie bei der Patientin/dem Patienten. (39)

#### 2.2.1.7.5. CRT Therapie bei Atrial Fibrillation

Cardiac Resynchronizations Therapy verbessert zwar einige potenzielle Risikofaktoren für Atrial Fibrillation (AF) wie zum Beispiel die Größe des Atriums und die Funktion des linken Ventrikels, senkt jedoch nicht das Auftreten neuer AF. (38, 43)

#### 2.2.2. AF bei HF

AF und HF sind in den letzten Jahrzehnten als neue kardiovaskuläre Epidemie hervorgetreten. Die AF Prävalenz in HF reicht von 13% bis 27%. In der Framingham Heart Study stieg die AF Prävalenz mit der Schwere der HF, beginnend bei 5% bei milder HF über 10% bis 26% bei PatientInnen mit moderater HF bis hin zu 50% bei PatientInnen mit schwerer HF. Auch wenn die Beziehung zwischen AF und HF noch nicht vollständig geklärt ist, kann ihre Koexistenz durch das Auftreten von gemeinsamen Risikofaktoren wie zum Beispiel Alter, Bluthochdruck, Adipositas und valvuläre, ischämische und nicht ischämische strukturelle Herzkrankheiten, bis zu einem bestimmten Grad erklärt werden. Diese Faktoren sind alle mit myokardialen Alterationen und elektrophysiologischen und neurohormonellen Veränderungen assoziiert, was eine Prädisposition für HF und AF schafft.

#### AF und HF: Eine Ursache oder eine Konsequenz?

AF kann die Entwicklung oder die Progression der HF in verschiedenen Wegen beeinflussen. Die Steigerung der Ruhfrequenz und die übertriebene Reaktion der Herzfrequenz auf Belastung, resultieren in einer kürzeren diastolischen Füllungszeit, was wiederum zu einer verminderten Auswurfleistung führt. Dieser wird durch eine ventrikuläre Arrhythmie noch weiter verschlechtert, da die verminderte linksventrikuläre Füllung in kurzen Zyklen nicht durch eine vermehrte Füllung in langen Zyklen komplett kompensiert werden kann. Der Verlust einer effektiven atrialen Kontraktionsfunktion spielt dabei eine weitere wichtige Rolle, umso mehr bei PatientInnen mit einer diastolischen Dysfunktion. (44) AF ist hoch signifikant mit der Verschlechterung des NYHA Stadiums, des Sauerstoffverbrauchs, des Cardiac Indexes und mit einer vermehrten Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz assoziiert.

Gleichermaßen kann HF das Risiko der Entwicklung von AF, durch die Erhöhung des kardialen Füllungsdruckes, die Dysregulation des intrazellulären Kalziums und die atomische und neurohormonelle Dysfunktion, in wenigen Tagen steigern. HF ist mit einer vermehrten interstitiellen Fibrose assoziiert. Diese vermehrte Fibrose kann zu einer abnormalen Überleitung durch das Atrium führen, was die Entwicklung von AF fördert. Auch die

Dysregulation des intrazellulären Kalziums, ein wichtiger Teil der Pathophysiologie der HF, ist mit AF assoziiert. Die Schlüsselemente des intrazellulären Kalziummetabolismus, der Ryanodin Rezeptor und die Ca<sup>2+</sup>-ATPase im sarkoplasmatischen Retikulum, sind bei AF herabreguliert. Dadurch kommt es zu einer kumulativen Kalziumüberladung und zu einer Verlängerung des atrialen Aktionspotentials, vor allem bei hoher Herzfrequenz. Das Ergebnis ist ein erhöhtes Risiko von arrhythmogenen verspäteten Afterpolarisationen. (37) Weiters kommt es bei HF zu einer charakteristischen neurohormonellen Aktivierung, mit einer gesteigerten Konzentration an Katecholaminen und Angiotensin II, was zu einem strukturellen Remodeling und vermehrten atrialer Fibrose führt, was die Progression von AF wiederum fördert.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass AF und HF die häufigsten kardialen Krankheiten unserer Gesellschaft sind. Sie treten häufig gemeinsam auf und ihre Kombination ist mit einer gesteigerten Morbidität und Mortalität assoziiert. Sie teilen gemeinsame Entwicklungsmechanismen und Therapiestrategien. Daher könnte eine HF Therapie auch vor der Entwicklung von AF schützen. (32, 37, 44)

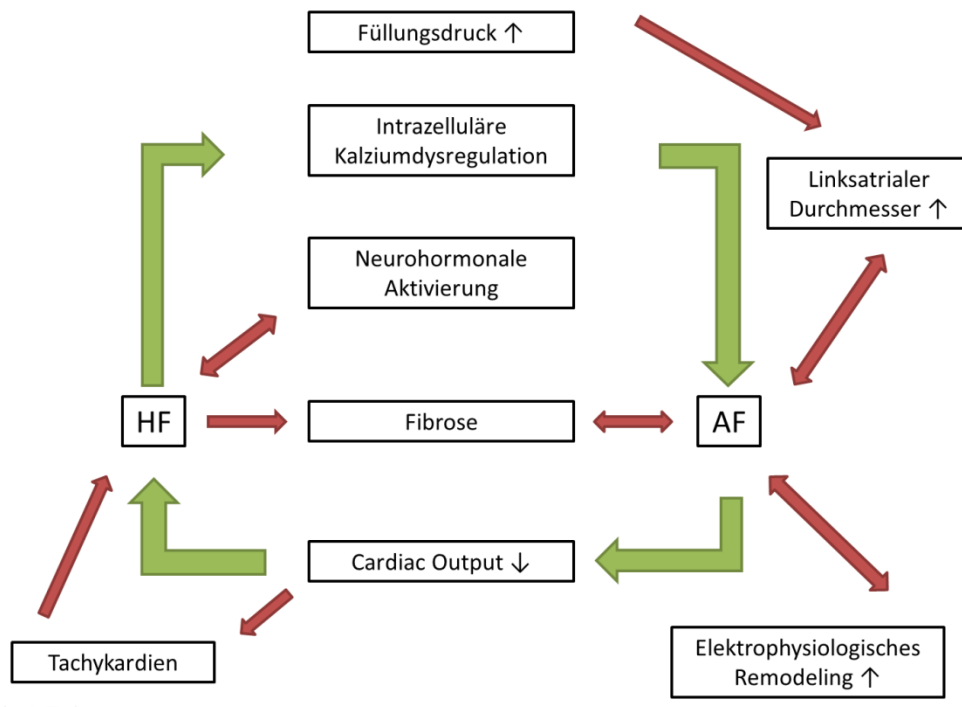


Abbildung 5: AF und HF: Ein pathophysiologischer Kreislauf. (1)

## 2.3. Vitamin-D Stoffwechsel

### 2.3.1. Allgemein

#### 2.3.1.1. Biochemie

Vitamin D ist ein fettlösliches Vitamin, wobei sich der Begriff „Vitamin“ auf Ergocalciferol (Vitamin D<sub>2</sub>) und Cholecalciferol (Vitamin D<sub>3</sub>), welche aus den Vorstufen Ergosterol und 7-Dehydrocholesterol (7-DHC), bezieht.

Die Vitamin D<sub>3</sub> Hauptquelle des Menschen ist die Produktion in der Haut, wo 7-DHC in einer zwei Schritt Reaktion mit UV-B Strahlung zum Prävitamin D<sub>3</sub> und darauffolgend in einer thermischen Isomerisation zu Vitamin D<sub>3</sub> reagiert. Vitamin D<sub>3</sub> und Vitamin D<sub>2</sub> können in kleineren Mengen über eine vielfältige Ernährung und in größeren Mengen über Supplemente aufgenommen werden. Dabei kommt vor allem im Dünndarm zu einer Absorption in das lymphatische System, welches wiederum in die Vena cava superior mündet. Als Beispiel enthalten Fischleber und Eigelb sehr viel Vitamin D<sub>3</sub>, verglichen mit anderen Lebensmitteln. Jedoch ist es nicht möglich, nur über eine vielfältige Ernährung, die empfohlene Tagesdosis zu erreichen.

Angekommen im Blut, sei es von der Darm- oder Hautabsorption, wird Vitamin D<sub>3</sub> in der Leber in 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D] und danach in den Nieren in 1,25-Dihydroxyvitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D], umgewandelt. Dieses ist im Blut an das Vitamin D-bindende Protein (DBP) gebunden. Wenn es vom DBP in das Gewebe freigesetzt wird, triggert 1,25(OH)<sub>2</sub>D am intrazellulären Vitamin D Rezeptor (VDR) eine Menge an metabolischen Aktionen.

Die Hauptaufgabe von 1,25(OH)<sub>2</sub>D ist das Halten des Kalzium- und Phosphatspiegels. Dies geschieht in der Zusammenarbeit mit den Hormonen Parathormon (PTH) und Fibroblast Growth Faktor (FGF-23). Im Menschen wird das Serumkalzium in einem sehr kleinen Fenster von 2,45-2,65mmol/L gehalten. Sollte es zu einem Absinken des Kalziumspiegels kommen, sind die drei Hauptziele des 1,25(OH)<sub>2</sub>D der Darm, die Nieren und der Knochen.

In den Nieren wird die PTH-abhängige tubuläre Rückresorption von Kalzium stimuliert. Gleichzeitig erhöht PTH selbst die Umwandlung von 25(OH)D zu 1,25(OH)<sub>2</sub>D im proximalen Tubulus der Niere.

Im Knochen sorgen 1,25(OH)<sub>2</sub>D und PTH für die Kontrolle des Knochenumsatzes. 1,25(OH)<sub>2</sub>D sorgt in Osteoblasten für die extrazelluläre Ausbildung von „receptor-activating

nuclear factor ligand“ (RANKL). Dieser Ligand reagiert mit seinem Rezeptor (RANK) an Monozyten, welcher sich dann in einen Osteoklasten differenziert. Osteoklasten bauen den Knochen ab und setzen kontinuierlich Kalzium und Phosphat ins Blut frei. Im Darm steigert 1,25(OH)<sub>2</sub>D die Kalzium- und Phosphataufnahme.

Für die Umwandlung von 25(OH)D zu 1,25(OH)<sub>2</sub>D ist die 25(OH)D-1 $\alpha$ -Hydroxylase (CYP27B1) verantwortlich. Um eine unkontrollierte 1,25(OH)<sub>2</sub>D Aktivität und eine damit verbundene Hyperkalzämie zu vermeiden, veranlasst 1,25(OH)<sub>2</sub>D selbst seine Zerstörung durch die 25(OH)D-24-Hydroxylase (CYP24A1), welche 1,25(OH)<sub>2</sub>D in wasserlösliche Metaboliten abbaut. (45)

#### *2.3.1.2. Funktionen*

In beinahe allen Gewebsarten und Zellen im Körper konnte der VDR und auch 25(OH)D-1 $\alpha$ -Hydroxylase (CYP27B1) Aktivität nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu den in der Niere befindlichen CYP27B1 ist das extrarenale nicht vom Kalziumspiegel abhängig. Die extrarenalen autokrinen und parakrinen Funktionen sind zahlreich und unterschiedlich. Es ist bekannt, dass die lokale Produktion von 1,25(OH)<sub>2</sub>D und die darauffolgende Bindung an den VDR, für die Regulation von ca. 2000 Genen, welche in verschiedensten metabolischen Wegen involviert sind, verantwortlich ist.

So spielt 1,25(OH)<sub>2</sub>D eine wichtige Rolle im Immunsystem, zum Beispiel bei der Produktion von anti-inflammatorischen Zytokinen: IL-4 und IL-5. Zusätzlich steigert es die lymphatische Aktivität und stimuliert die Insulinproduktion.

Ein weiteres Ziel für Vitamin D ist das kardiovaskuläre System, wo reichlich Vitamin D-bezogene Komponenten, vor allem in Gefäßen und Herz vorhanden sind. Weiters ist der Vitamin D Status ein wichtiger Faktor in der Reduktion von Risikofaktoren für den Brustkrebs und das kolorektale Karzinom. Auch Alzheimer, Demenz, kognitive Störungen und andere neurodegenerative Krankheiten profitieren von einem physiologischen Vitamin D Spiegel.

In der Schwangerschaft führt Vitamin D-Mangel beim ungeborenen Kind zu niedriger Knochenmasse und erhöhtem Atopierisiko. (45)

#### *2.3.1.3. Vitamin D-Spiegel*

Es bestand sehr lange eine große Kontroversität über die exakte 25(OH)D Konzentration, ab der ein Vitamin D-Mangels besteht. Daraufhin wurden von einigen Fachgesellschaften eigene Leitlinien mit Empfehlungen für die Vitamin D Supplementation und die optimale Vitamin D

Konzentration veröffentlicht. Auf der einen Seite haben auf den Knochen fokussierte Leitlinien eine Zielkonzentration von 20ng/mL (50nmol/L) und einer altersabhängigen Tagesdosis von 400-800 IU 25(OH)D empfohlen. Auf der anderen Seite die Leitlinien, die auf die vielfältige Wirkung von Vitamin D geachtet haben, definieren den anzustrebenden Bereich für 25(OH)D mit einer Konzentration von  $\geq 30\text{ng/ml}$  ( $\geq 75\text{nmol/l}$ ) und einer Tagesdosis, welche von Alter, Gewicht, bestehender Krankheit und Ethnizität abhängt, zwischen 400 und 2000IU/Tag. Bis zu 50% der Bevölkerung haben nach neuen Referenzwerten einen Vitamin D-Mangel, besonders ältere Menschen sind betroffen. Laut den Leitlinien der Fachgesellschaft „Endocrine Society“ benötigen adipöse Menschen ( $>\text{BMI}$  30) eine 2,5fach höhere Dosis an 25(OH)D verglichen mit normalgewichtigen Personen. Das Ziel einer Supplementation ist die Erreichung und die Aufrechterhaltung einer optimalen 25(OH)D Konzentration mit keinen negativen Effekten. (45)

Risikogruppen für einen Vitamin D-Mangel:

- Ältere Menschen
- Menschen, die Sonnenlicht meiden
- PatientInnen mit Malabsorptionssyndrom
- Einnahme von Medikamenten, die mit Vitamin D interagieren (z. B. Phenytoin)
- Adipöse Menschen

### *Vitamin D-Überdosierung*

Laut den Leitlinien der „Endocrine Society“ ist eine Überdosierung von Vitamin nicht nur extrem selten, sondern auch eine 25(OH)D-Konzentration von mindestens 150ng/mL (375nmol/L) nötig, bevor eine Vitamin D-Toxizität entsteht.

Die erste Manifestation einer exzessiven Vitamin D Aktivität ist eine gesteigerte Ausscheidung von Kalzium im Urin, ausgelöst durch eine verminderte Kalziumrückresorption in den Tubuli der Niere und durch eine niedrige PTH-Konzentration. Ab dem Zeitpunkt, an dem Nieren nicht mehr mit der Menge an Kalzium umgehen können, steigt der Serumkalziumspiegel. Das niedrige PTH führt auch zu einer verminderten Phosphatausscheidung über die Nieren. Durch die gesteigerte Kalzium- und Phosphatkonzentration kommt es zu Ablagerungen eines Kalzium-Phosphat-Produktes in weichem Gewebe wie den Nieren, was zu Nephrokalzinose führt, und atherosklerotischer Gefäßkalzifikation. Außerdem führt die Hyperkalzämie zu einer Vasokonstriktion, was wiederum zu einem arteriellen Hypertonus führt. Auch Symptome wie Depression,

Konfusion, Polyurie und Polydipsie und Herzarrhythmien können durch eine Hyperkalziämie ausgelöst werden.

Abschließend ist aber nochmals zu betonen, dass eine Überdosierung äußerst selten ist und die Einnahme hoher Vitamin D Dosen erfordert. (3)

### **2.3.2. Vitamin D-Mangel + HF + AF**

AF geht oftmals mit HF einher und verursacht eine Exazerbation der Symptome und ist verantwortlich für ein Therapieversagen. (2) Klinische und epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Vitamin D unüberschaubar viele Beziehungen mit dem kardiovaskulären System in Gesundheit und Krankheit hat. Zusätzlich wurden Vitamin D-Rezeptoren im kardiovaskulären System, wie zum Beispiel in Kardiomyozyten und Endothelzellen, gefunden. So hat ein Mangel, wie bereits zuvor beschrieben, Einfluss auf die Entwicklung eines Diabetes Mellitus, eines Hypertonus, einer Herzinsuffizienz und eines Myokardinfarkts, was alles Risikofaktoren für die Entwicklung von AF sind. Zusätzlich gibt es eine saisonale Variation im Auftreten von AF und Vitamin D-Mangel. Beide haben die höchste Inzidenz im Winter und die niedrigste im Sommer. Zusammengefasst kann eine Verbindung zwischen Vitamin D-Mangel und AF angenommen werden. (40, 46)

#### **2.3.2.1. Pathophysiologische Mechanismen**

Mehrere pathophysiologische Mechanismen wurden im Zusammenhang von Vitamin D-Mangel mit AF und HF vorgeschlagen. Der Mechanismus durch den Vitamin D das Risiko von AF beeinflusst, muss entweder durch direkte Aktionen am Atrium oder durch indirekte Modulation kardiovaskulärer Risikofaktoren ablaufen.

Einer der wichtigsten Mechanismen ist die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS). Es ist verantwortlich für das strukturelle und elektrische Remodeling des Atriums. Durch die Hemmung des RAAS kommt es zu einem antiarrhythmischen Effekt, der gut dokumentiert ist und somit das Risiko von AF senkt. Genauer gesagt wurde die Hemmung des RAAS mit Vitamin D und die umgekehrte Korrelation zwischen 25(OH)D mit Angiotensin II schon früher beobachtet. Daher kann sich ein Vitamin D-Mangel auf die Regulationsaufgabe des RAAS negativ auswirken. (40)

Frühere Studien haben gezeigt, dass eine Entzündung, manifestiert durch eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) Spiegels, mit einem gesteigerten Risiko für das Auftreten von AF assoziiert ist. Ein niedriger Vitamin D-Status führt durch direkte und indirekte Mechanismen zu einer Steigerung der CRP Synthese. Der erhöhte oxidative Stress in AF spielte eine

bedeutende Rolle in der Pathogenese und der Aufrechterhaltung von AF. Vitamin D hat eine antioxidative Eigenschaft und schützt so das Atrium gegen oxidativen Stress.

Klinisch wird ein Vitamin D Mangel mit einer Dispersion der P-Welle im EKG und einer atrialen elektromechanischen Verzögerung assoziiert. Canpoalt et al. assoziierte dies in seiner Studie mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von AF. Es wird nun diskutiert, ob diese Dispersion der P-Welle und die atriale elektromechanische Verzögerung aufgrund von strukturellem und elektrischem Remodelling des Atriums, was wiederum durch die Entzündung und den oxidativen Stress entsteht, bedingt sind. Daher scheint der entzündliche Prozess und der oxidative Stress die Verbindung zwischen Vitamin D-Mangel und der Entwicklung von AF zu sein.

Zusätzlich fand Hanafy et al. in Tierstudien, dass 1,25(OH)<sub>2</sub>D direkte elektromechanische Effekte auf das Atrium hat, wie die Verlängerung des Aktionspotentials und die Kontraktilität des linken Atriums bei herzinsuffizienten Hasen. Damit wird der direkte elektromechanische Effekt von Vitamin D für die mögliche Prävention oder Termination von AF suggeriert.

Wie schon beschrieben, hat Vitamin D großen Einfluss auf den Kalziumstoffwechsel. In der initialen Entwicklung der atrialen Vergrößerung und dem elektrophysiologischen Remodeling spielt Kalzium wiederum eine wichtige Rolle. Es ist bekannt, dass PTH eine erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration durch Verminderung der Kalzium Aufnahme der Kardiomyozyten und durch Verminderung der Wiederaufnahme von Kalzium durch das sarkoplasmatische Retikulum verursacht. In der Studie von Chen et al. war die Kalziumkonzentration bei PatientInnen mit AF höher als in der Gruppe mit den gesunden PatientInnen. Dies legt nahe, dass eine hohe PTH Konzentration, sekundär durch Vitamin D-Mangel, eine Rolle in AF aufgrund von intrazellulärer Kalziumüberladung spielt. (46)

Weiters wurde eine niedrige 25(OH)D Konzentration mit einer vermehrten linksatrialen Fibrose unter PatientInnen mit paroxysmalen AF, welche eine Katheterablation hatten, gefunden. In der Entwicklung von AF könnten neben den bekannten Rollen der Entzündung, dem atrialen Remodeling und des RAAS auch lokale und systemische Effekte eines niedrigen Vitamin D-Spiegels mitspielen. PatientInnen mit HF haben laut eines Review Artikels, einen um 34% niedrigeren Vitamin D-Spiegel als die KontrollpatientInnen. (46)

### 3. Hypothesen

Die Beziehung zwischen AF und Vitamin D wurde nur in einer kleinen Anzahl von Studien untersucht. Die Ergebnisse waren teils unterschiedlich und inkonsistent. Unserem Wissen nach gibt es keine Untersuchung, die die Beziehung zwischen Vitamin D und AF bei PatientInnen mit HF unter besonderer Berücksichtigung der AHRE analysierte. Daher zielten wir in vorliegender Studie auf genau diesen Zusammenhang ab. (2)

1) Zusammenhangshypothese: Als erstes untersuchten wir, ob es eine Korrelation zwischen der AHRE-Last und dem Vitamin D-Spiegel gibt.

*H0: Der Vitamin D-Spiegel korreliert nicht mit der AHRE-Last.*

*H1: Der Vitamin D-Spiegel ist korreliert mit der AHRE-Last.*

2) Korrelationshypothese: Vitamin D-Spiegel und AHRE

*H0: Es gibt keine Korrelation zwischen dem Vitamin D-Spiegel und AHRE.*

*H1: Es gibt eine Korrelation zwischen dem Vitamin D-Spiegel und AHRE.*

3) Unterschiedshypothese: Mittelwertsvergleich über Vitamin D

*H0: Es gibt keinen Unterschied im Vitamin D-Spiegel zwischen PatientInnen mit und ohne AHRE.*

*H1: Es gibt einen Unterschied im Vitamin D-Spiegel zwischen PatientInnen mit und ohne AHRE.*

4) Korrelationshypothese: Vitamin D-Spiegel und Diagnose AF

*H0: Es gibt keine Korrelation zwischen dem Vitamin D-Spiegel und AF.*

*H1: Es gibt eine Korrelation zwischen dem Vitamin D-Spiegel und AF.*

## **4. Methoden**

### **4.1. Studienpopulation**

Im Rahmen der RoC-HF-Studie (Role of Comorbidities in Chronic Heart Failure) (Registry number NCT02922478) wurde der Einfluss von Knochenerkrankungen auf die Krankheitsprogression und auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen in einer prospektiven klinischen Studie untersucht. In einer Population von 205 PatientInnen wurden die Einflüsse von Osteoporose, Biomarkern und Frakturen auf die kardiale Funktion, Progression der Herzinsuffizienz und kardiovaskulärem Outcome beleuchtet. Die TeilnehmerInnen wurden im Zeitraum von September 2016 bis Dezember 2018 in die Studie eingeschlossen. Haupteinschlusskriterien waren Alter über 18 Jahre, stabile CHF nach ESC Herzinsuffizienz Leitlinien 2016 mit einer linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) < 50 % und einer laufenden Herzinsuffizienztherapie lt. aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie.

Die stabile Krankheit wurde so definiert, dass es zu keinem Spitalsaufenthalt und zu keiner Änderung der Medikation oder der Device-Therapie im letzten Monat kommen durfte. Auch PatientInnen, die eine große Operation in den letzten drei Monaten hinter sich hatten, wurden ausgeschlossen. Weiters wurden PatientInnen mit akuter Krankheit oder mit einer mehr als moderaten primären Klappenkrankheit nicht in die Studienpopulation aufgenommen.

### **4.2. Laborauswertungen**

Die Laborauswertung wurde nach einer >12 stündigen übernachtlichen Fastenperiode abgenommen und gleich darauf wurden die routinebiochemischen Analysen durchgeführt. Der Serumvitamin D-Spiegel wurde durch die Messung von 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) via high performance liquid chromatography (HPLC) festgestellt. Eine Vitamin D-Konzentration unter 30ng/ml (<75nmol/L) wurde als Mangel definiert.

### **4.3. Device-Auswertung**

Aus dieser Population wurden retrospektiv alle PatientInnen erhoben, die mittels eines Devices versorgt wurden. Dazu zählen Schrittmacher, kardiale Resynchronisationstherapie sowie implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren. In dieser Subgruppe wurden Daten aus den bereits stattgehabten Device-Nachsorgen erhoben. Die Hauptzielgrößen waren das Auftreten von atrialen und ventrikulären Arrhythmien unter besonderer Berücksichtigung der atrial high rate Episoden (AHRE) und der AT/AF Last. Als AHRE wurden alle Events länger als 30 Sekunden gewertet, um Device Störungen auszuschließen. Nebenzielgrößen waren Device-

Art, Device-Indikation, die antitachykarde und antibradykarde Programmierung, die Anzahl der abgegebenen adäquaten und inadäquaten Schocks und Stimulationen, die Anzahl an Sondenrevisionen, an Device-Wechseln und an Device Infektionen.

Der beobachtete Zeitraum war zwischen 2015 und 2018. Pro PatientIn wurde eine maximale Zeitspanne von drei Nachkontrollen durchgesehen.

#### **4.4. Statistische Auswertung**

Die statistische Analyse der Daten wurde mittels IBM SPSS Statistics (Version 25, IBM Corporation, New York, United States of Amerika) durchgeführt.

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert  $\pm$  SD oder Median (Interquartilsbereich) dargestellt. Kategoriale Variablen werden als Prozentsatz und Anzahl dargestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte je nach Verteilung mit t-Test oder Mann-Whitney-U-Test. Bei einem Vergleich von zwei Gruppen von normalverteilten kontinuierlichen Variablen wurde ein t-Test durchgeführt. Wenn die Normalitätsannahme nach Shapiro-Wilk-Tests oder der visuellen Überprüfung normaler Wahrscheinlichkeitsdiagramme verletzt wurde, wurde ein Wilcoxon-Rangsummentests durchgeführt. Die bivariate Korrelation wurde über den Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet.

Kategoriale Variablen wurden unter Verwendung von Chi-Quadrat-Tests verglichen.

Ein Signifikanzniveau ab  $p < 0.05$  wurde als signifikant betrachtet.

Die Diagramme wurden mit MS Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) gezeichnet.

## 5. Resultate

Wir schlossen 146 PatientInnen (Durchschnittsalter  $66 \pm 10$  Jahre, 77,4% Männer) ein. Alle Daten waren von 146 PatientInnen verfügbar, 61% von diesen hatten eine dilatative Kardiomyopathie und 54 (37%) hatten eine ischämische Kardiomyopathie. CRT-D Devices waren in 86 PatientInnen implantiert (59%), Ein- oder Zweikammerdefibrillatoren hatten 54 PatientInnen (37%), die übrigen PatientInnen hatten einen Schrittmacher oder einen CRT-Schrittmacher.

Der mittlere 25(OH)D- Spiegel war  $23,24 \pm 13,7$  ng/ml. AHRE traten in 73 von 103 PatientInnen auf (71%). Es gab keine signifikanten Unterschiede bei PatientInnen mit AHRE verglichen zu den PatientInnen ohne AHRE in Bezug auf weibliches Geschlecht ( $p=0,529$ ). Jedoch hatten PatientInnen mit AHRE ein signifikant höheres Durchschnittsalter ( $p=0,000005$ ) und eine signifikant höhere NT-proBNP Konzentration ( $p=0,017$ ) als PatientInnen ohne AHRE.

PatientInnen mit AHRE hatten keinen signifikant niedrigeren 25(OH)D-Spiegel als PatientInnen ohne AHRE ( $24,6 \pm 15$  ng/ml vs.  $20,3 \pm 9,3$  ng/mL,  $p=0,323$ ). Weiters hatten PatientInnen mit AF keinen signifikant niedrigeren 25(OH)D-Spiegel als PatientInnen ohne AF ( $p=0,105$ ).

Da der Vitamin D-Spiegel einer saisonalen Schwankung unterliegt, untersuchten wir PatientInnen, deren Blutabnahme im Sommer erfolgte und deren Blutabnahme im Winter erfolgte, in zwei verschiedenen Gruppen. Als Sommer definierten wir die Monate Mai bis einschließlich Oktober und als Winter November bis April. Wir konnten zwar eine saisonale Schwankung des Vitamin D-Spiegels feststellen (25(OH)D-Spiegel im Sommer:  $27,5 \pm 14,7$ ; Winter:  $19,1 \pm 11,2$ ), jedoch zeigten sich auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede des Vitamin D-Spiegel zwischen PatientInnen mit und ohne AHRE (Sommer:  $p=0,299$ ; Winter:  $p=0,379$ ), sowie bei PatientInnen mit der Diagnose AF und ohne der Diagnose AF (Sommer:  $p=0,509$ ; Winter:  $p=0,176$ ).

Ad Hypothese 1: Es gibt keine Korrelation zwischen dem Vitamin D-Spiegel und der AHRE Last ( $p=0,417$ )

Ad Hypothese 2: Es gibt keine Korrelation zwischen dem Vitamin D-Spiegel und AHRE. ( $p=0,143$ )

Ad Hypothese 3: PatientInnen mit AHRE hatten keinen signifikant niedrigeren 25(OH)D-Spiegel als PatientInnen ohne AHRE ( $p=0,321$ ).

Ad Hypothese 4: PatientInnen mit AF hatten keinen signifikant niedrigeren 25(OH)D-Spiegel als PatientInnen ohne AF ( $p=0,105$ ).

**Tabelle 4: PatientInnencharakteristik**

PatientInnenanzahl	146
Alter	66 ± 10 Jahre
Geschlecht	77,4% Männer

**Tabelle 5: PatientInnencharakteristik**

Komplette Datensätze	100
DCMP	61%
ICMP	37%
CRT-D Devices	59%
Ein- oder Zweikammerdefibrillatoren	37%

**Tabelle 6: Vitamin D-Spiegel**

Median 25(OH)D	23,29 ± 12,6 ng/ml
AHRE	71 (69,6%)
No AHRE	30 (29,4)

**Tabelle 7: Statistische Auswertung**

	AHRE	No AHRE	p
Alter	68,2 ± 7,8	59,7 ± 8,7	0,000005
Weiblich	0,76	0,24	0,525
NT-proBNP			0,017

	AHRE	No AHRE	p
Median 25(OH)D	24,6 ± 15 ng/ml	20,3 ± 9,3 ng/ml	0,323

	AF	No AF	p
N	36	64	
Median 25(OH)D	25,3 ±17,9 ng/ml	22,3 ±10,7 ng/ml	0,105

Tabelle 8 Saisonale Auswertung

	AHRE	No AHRE	p
Sommer			
	29,76 ±16,22 ng/ml	22,94 ±10,05 ng/ml	0,299
Winter			
	19,86 ±12,2 ng/ml	16,6 ±6,9 ng/ml	0,379

	AF	No AF	p
Sommer			
	29,1 ±20,69 ng/ml	26,2 ±11,04 ng/ml	0,509
Winter			
	21,78 ±14,65 ng/ml	17,33 ±8,1 ng/ml	0,176

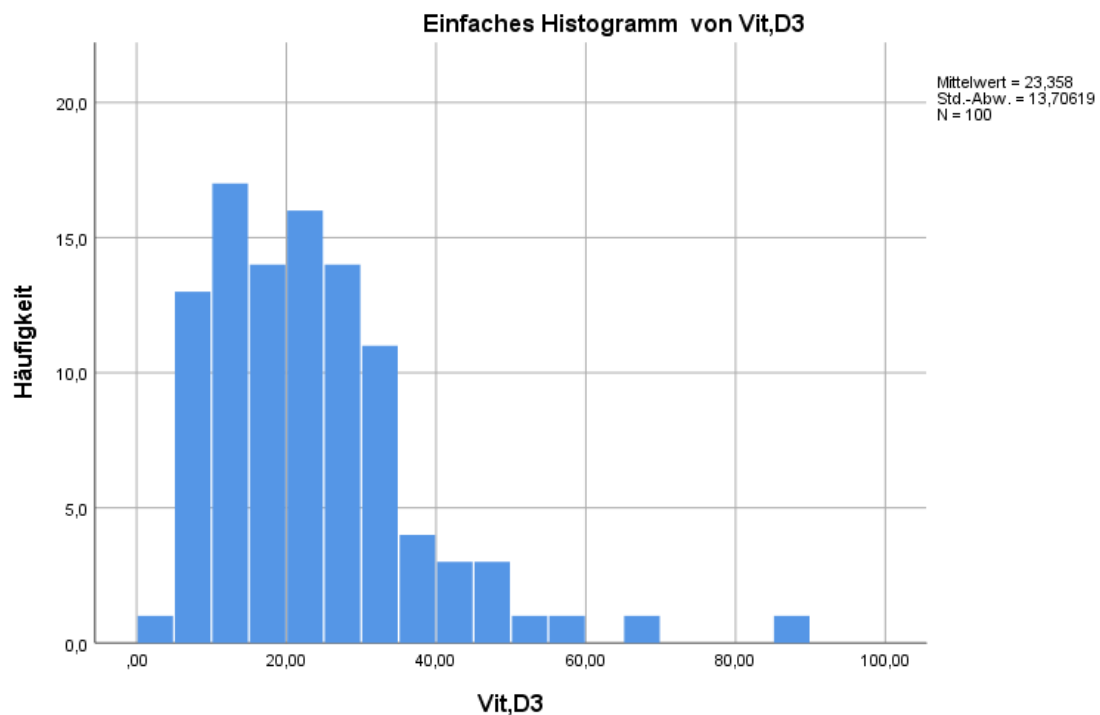


Abbildung 6: Einfaches Histogramm von Vitamin D

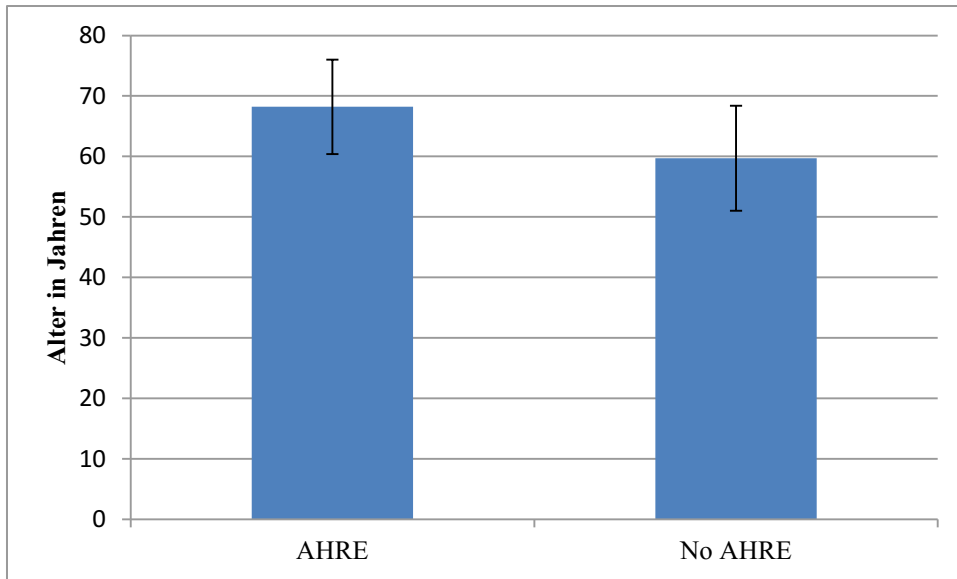


Abbildung 7 Signifikanter Altersunterschied zwischen PatientInnen mit AHRE und ohne AHRE

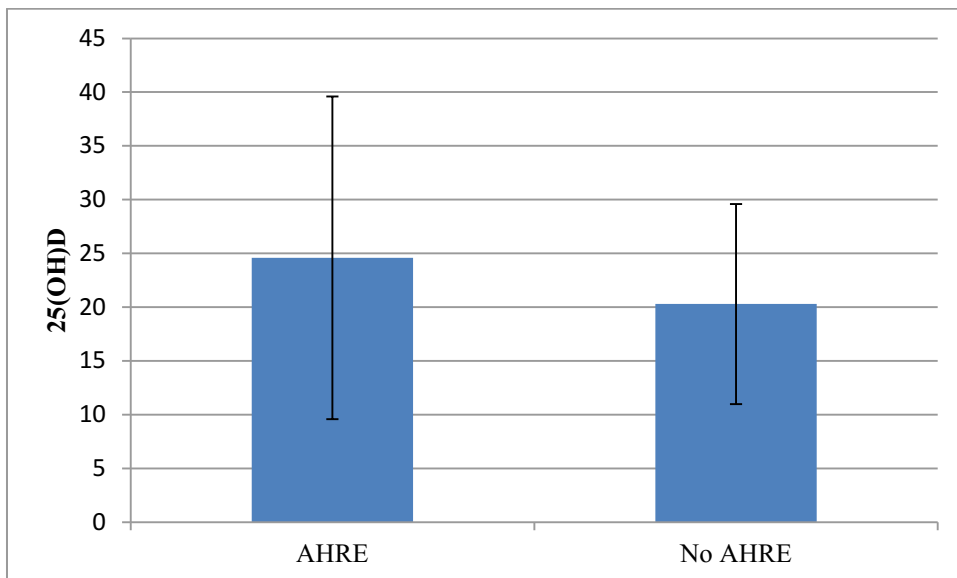


Abbildung 8: Kein signifikanter Unterschied im Vitamin D-Spiegel zwischen PatientInnen mit und ohne AHRE

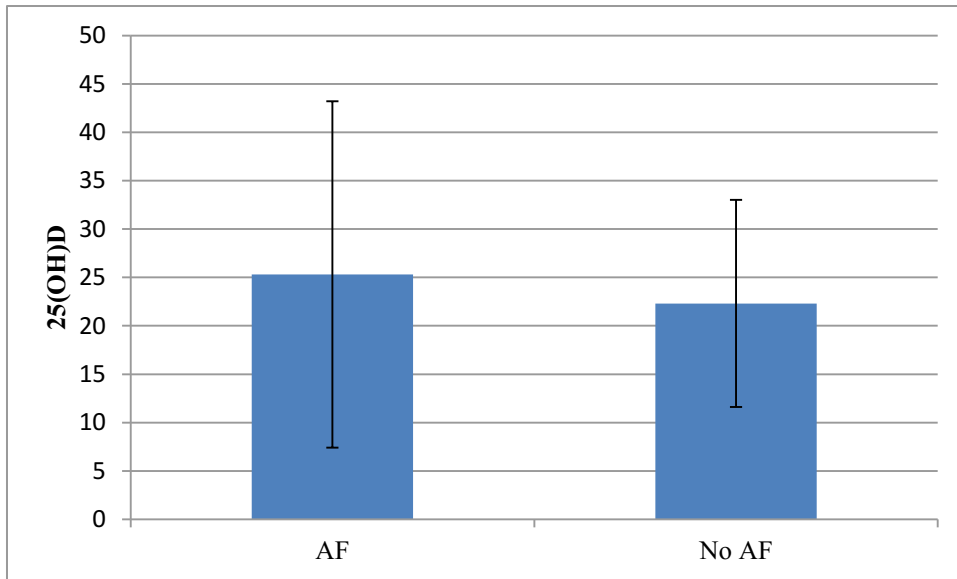


Abbildung 9 Kein signifikanter Unterschied im Vitamin D-Spiegel zwischen PatientInnen mit und ohne AF

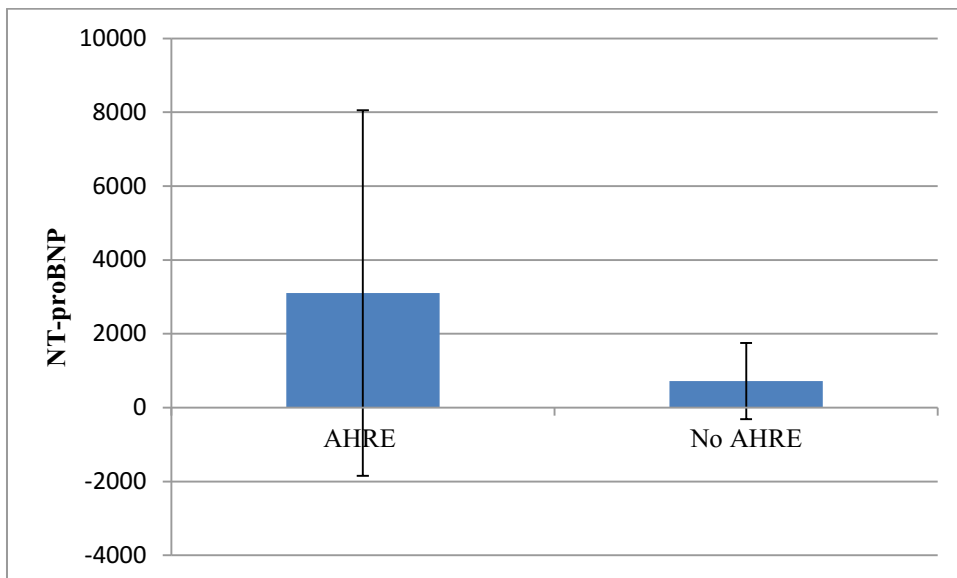


Abbildung 10 Signifikanter Unterschied in der NT-proBNP Konzentration

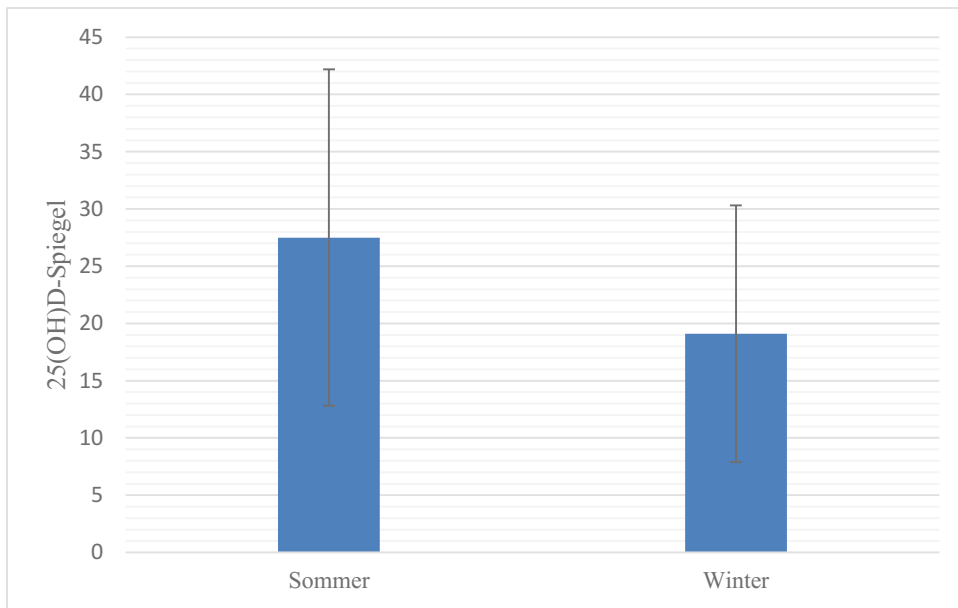


Abbildung 11 Saisonale Schwankung des Vitamin D-Spiegels

## 6. Diskussion

Diese Studie zeigt, dass ein niedriger Vitamin D-Spiegel nicht mit dem vermehrten Auftreten von AF bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz assoziiert ist. Es gab keinen Unterschied im Vitamin D-Spiegel zwischen PatientInnen mit AHRE und PatientInnen ohne AHRE. Daher suggeriert diese Studie, dass es keinen Zusammenhang zwischen einem Vitamin D-Mangel und einer erhöhten AF Prävalenz gibt. Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit den Erkenntnissen von Erdal Belen, der einen Zusammenhang, welcher unabhängig von BMI und HF Stadium war, zwischen AF und niedrigem Vitamin D bei PatientInnen mit chronischer HF fand. (2)

Dieses Ergebnis reiht sich nahtlos zu den Ergebnissen der ersten Studien zu diesem Thema, die unschlussige Ergebnisse zeigten, ein. Die Framingham Studie suggerierte keine Beziehung zwischen AF und einem Vitamin D-Mangel. Qayyum und Koautoren und noch eine weitere Studie fand ebenfalls keine Verbindung. Jedoch gibt es einige Gründe, warum diese Ergebnisse fehlerhaft sein könnten. Erstens, es wurde der Vitamin D-Spiegel nur zu einem Zeitpunkt abgenommen, ob Vitamin D die initiale Entwicklung von AF beeinflusst hat, bleibt unbekannt. Zweitens, gab es zu wenige PatientInnen mit einem Vitamin D-Mangel in den Studien. Drittens, zwei der Studien untersuchten nur PatientInnen einer Population, andere könnten ein anderes Ergebnis zeigen.

Im Verlauf konnten mehr und mehr Studien eine Beziehung zwischen Vitamin D und AF bestätigen. Demir et al. fanden die Verbindung zwischen Vitamin D-Mangel und nicht valvulärem AF. Chen et al. berichtet selbiges Ergebnis in chinesischen PatientInnen und schlussfolgerte, dass ein Vitamin D-Mangel in die Entwicklung von AF involviert ist. Hanafy D. beschrieb in seiner Studie „Electromechanical effects of 1, 25-dihydroxyvitamin d with antiatrial fibrillation activities“ die experimentelle Beendigung von AF durch 1,25(OH)<sub>2</sub>D. In der Studie von Thompson J. et al „Vitamin D deficiency and atrial fibrillation“ wurde 2015 ebenfalls die potenzielle Rolle von Vitamin D bei Vorhofflimmern erkannt. (47)

Die große Frage war daher nach der genauen Rolle von Vitamin D: Ist es eine Haupt- oder doch eher nur eine Nebenrolle?

Erdal Belen et al. konnte in seiner Studie zeigen, dass der Zusammenhang zwischen Vitamin D und AF unabhängig von BMI und HF Stadium war, was auf einen direkten Vitamin D-Effekt auf die Kardiomyozyten schließen lässt. Selbe Erkenntnisse werden von Hanafy et al. beschrieben. (2) Wie schon zuvor erwähnt, gibt es eine starke Verbindung zwischen Vitamin D und dem Blutdruck. Es konnte jedoch noch kein Unterschied in den Vitamin D-Spiegeln

unter den verschiedenen Ätiologien der HF nachgewiesen werden. Dies indiziert, dass Vitamin D unabhängig der Ätiologie, über das neurohormonelle System und über die Entzündungskaskade die Entwicklung von AF begünstigt.

Der bei den Studien festgestellte Zusammenhang zwischen Vitamin D und AF bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz könnte nochmals durch die bereits erhöhte RAAS Aktivität bei HF, verstärkt worden sein. Daraus resultiert, dass ein Mangel an Vitamin D bei HF PatientInnen öfter AF verursachen kann als in der normalen Population. Was wiederum noch ein Grund sein könnte, warum die ersten Studien zu diesem Thema keine Verbindung zeigten.

Gleiches gilt für entzündliche Prozesse, welche ebenfalls für die Entwicklung von HF bei Vitamin D-Mangel verantwortlich sein können. Verschiedene klinische Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen AF und Entzündungen, wobei erhöhte Konzentrationen an proinflammatorischen Markern, wie IL-6 und TNF, bei PatientInnen mit AF im Gegensatz zu den PatientInnen ohne AF festgestellt wurde. Vitamin D steigert die Interleukin-10 (IL 10) Produktion und verringert die IL-6, IL-12, Interferon  $\gamma$  und Tumor Nekrosefaktor alpha (TNF-alpha) Konzentration, was insgesamt zu weniger Entzündung führt. Diese Vitamin D-Effekte könnten wieder eine vermehrte Rolle bei PatientInnen mit HF spielen, da in diesen PatientInnen die proinflammatorischen Marker schon erhöht sind. IL-6, CRP und TNF-alpha sind bekannte Risikofaktoren, die mit der Überlebensrate assoziiert sind.

Eine deutliche PTH-Erhöhung ist bei HF PatientInnen, im Rahmen eines Vitamin D-Mangels, vorherrschend. PTH erhöht die Produktion und den Umbau von Kollagen, was eine pathologische Rolle in der Entwicklung von HF spielen könnte. Weiters führt eine erhöhte PTH Konzentration zu einem erhöhten intrazellulären Kalziumspiegel, was großen Einfluss auf die Entwicklung von AF hat. Daraus resultiert, dass auch ein sekundärer Hyperparathyreodismus durch Vitamin D-Mangel eine Rolle in der Entwicklung von AF spielt.

Angiotensin-converting Enzym Inhibitoren und Angiotensin II Rezeptor Blocker schützen in 18% und in 43% vor neu aufgetretenem AF bei PatientInnen mit HF. Wenn man nun den Effekt von Vitamin D auf das RAAS System weiß, ist es wahrscheinlich notwendig die Beziehung zwischen der Inzidenz von AF und Vitamin D Supplementation bei HF PatientInnen zu untersuchen.

In unseren Ergebnissen konnten wir eine statistisch signifikante Korrelation zwischen AHRE und dem Alter der PatientInnen sowie deren NT-proBNP Konzentration zeigen. Dies lässt

sich mit der erhöhten Inzidenz von AF im höheren Alter und dem vermehrten Stretch bei AF erklären.

Vitamin D-Mangel wird immer wieder mit kardiovaskulären Krankheiten assoziiert. Die pathophysiologischen Mechanismen dahinter sind noch nicht vollkommen verstanden. Wir konnten in dieser Arbeit keine Assoziation zwischen einem Vitamin D-Mangel und einem vermehrten Auftreten von AHRE nachweisen. Ebenfalls konnten wir keine Verbindung zwischen einer niedrigen Konzentration an 25(OH)D und PatientInnen, bei denen die Diagnose AF bereits gestellt wurde, zeigen.

Beachten muss man die saisonalen Schwankungen des Vitamin D und dass die Effekte eines Mangels möglicherweise keine sofortigen Folgen auf das kardiovaskuläre System haben. Ersteres versuchten wir mit einer Subgruppenanalyse, in der wir die Vitamin D-Spiegel, welche im Sommer und welche im Winter gemessen wurden, getrennt auswerteten. Jedoch kam es auch hier zu keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen PatientInnen mit AHRE und PatientInnen ohne AHRE. Wenn man die saisonale Auswertung der PatientInnen, welche bereits die Diagnose AF bekommen haben gegen jene ohne die Diagnose AF, durchführt, fällt ein umgekehrtes Ergebnis auf. AF PatientInnen hatten einen höheren Vitamin D-Spiegel als PatientInnen ohne AF. Eine mögliche Fehlerquelle könnte die mögliche Vitamin D-Supplementation mancher PatientInnen sein. Diese wurde nämlich in unseren Studienkriterien nicht berücksichtigt. Dass PatientInnen mit AF sich öfter in ärztlicher Kontrolle befinden und somit eher eine Vitamin D-Supplementation erhalten als die restlichen PatientInnen der Studie, gilt hier nicht, da alle TeilnehmerInnen Device-PatientInnen sind und sich somit ständigen Kontrollen unterziehen müssen.

Der Vitamin D-Spiegel ist durch einige Medikamente, wie zum Beispiel orale Kontrazeptiva, Colchicin, Steroidhormone, Antiepileptika, Antikoagulantien, Statine und antiinflammatorische sowie blutdrucksenkend Medikamente, beeinflussbar. Dies wurde in unserer Studie nicht berücksichtigt und stellt somit eine weitere Limitation dar.(48)

Weiters, da die AHRE Daten ausschließlich von PatientInnen mit Schrittmacher oder ICD erhoben wurden und diese PatientInnen sehr oft eine Erkrankung des Sinusknoten und/oder des ventrikulären Reizleitungssystems haben, welche mit einer höheren Inzidenz von AF assoziiert sind, könnte die AHRE Prävalenz in der normalen Population noch niedriger sein.  
(49)

Vitamin D kann von vielen Faktoren beeinflusst werden. Weitere Untersuchungen sind notwendig um diese Faktoren und deren genauen Einfluss auf den Vitamin D-Spiegel bei PatientInnen mit HF zu identifizieren.

## 7. Literatur

1. Kolaszko A, Nowalany-Kozielska E, Ceranowicz P, Morawiec B, Kubiak G. The Role of Parathyroid Hormone and Vitamin D Serum Concentrations in Patients with Cardiovascular Diseases. *Disease markers*. 2018;2018:5287573.
2. Belen E, Aykan AC, Kalaycioglu E, Sungur MA, Sungur A, Cetin M. Low-Level Vitamin D Is Associated with Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Heart Failure. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2016;25(1):51-7.
3. Gerd Herold und Mitarbeiter HGu. *Innere Medizin*. Köln.; 2016.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
5. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46-e215.
6. Dinatolo E, Sciatti E, Anker MS, Lombardi C, Dasseni N, Metra M. Updates in heart failure: what last year brought to us. *ESC Heart Fail*. 2018;5(6):989-1007.
7. Schrader J GA, Kelm M. Frank-Starling-Mechanismus. In: Pape H KA, Silbernagl S, editor. *Physiologie 8, unveränderte Auflage* Stuttgart: Thieme; 2018.
8. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GY. ABC of heart failure. *Pathophysiology*. *BMJ*. 2000;320(7228):167-70.
9. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):98-108.
10. Tomaselli GF, Zipes DP. What Causes Sudden Death in Heart Failure? *Circulation Research*. 2004;95(8):754-63.
11. Philip J Podrid MBO, MD; Scott Manaker, MD, PhD; Brian C Downey, MD. Overview of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death 2016 [updated 08/2016]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-sudden-cardiac-arrest-and-sudden-cardiac-death?search=Overview%20of%20sudden%20cardiac%20arrest%20and%20sudden%20cardiac%20death&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-sudden-cardiac-arrest-and-sudden-cardiac-death?search=Overview%20of%20sudden%20cardiac%20arrest%20and%20sudden%20cardiac%20death&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
12. Philip J Podrid MBO, MD; Scott Manaker, MD, PhD; Brian C Downey, MD. Pathophysiology and etiology of sudden cardiac arrest 2018 [updated 04/2018]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-etiology-of-sudden-cardiac->

[arrest?search=Pathophysiology%20and%20etiology%20of%20sudden%20cardiac%20arrest&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1.](https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-etiology-of-sudden-cardiac-arrest&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

13. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867.
14. Rudic B, Tulumen E, Liebe V, Kuschyk J, Akin I, Borggrefe M. [Sudden cardiac death : Epidemiology, pathophysiology and risk stratification]. *Herz*. 2017;42(2):123-31.
15. Leslie T Cooper J, MD; William J McKenna, MD; Susan B Yeon, MD, JD. Definition and classification of the cardiomyopathies 2017 [updated 07/2017. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/definition-and-classification-of-the-cardiomyopathies?search=Definition%20and%20classification%20of%20the%20cardiomyopathies&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1.](https://www.uptodate.com/contents/definition-and-classification-of-the-cardiomyopathies?search=Definition%20and%20classification%20of%20the%20cardiomyopathies&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
16. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, McNear JA, Appel DA, Castillo-Rojas LM, et al. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(12):1254-61.
17. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6.
18. Authors/Task Force m, Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79.
19. Sisakian H. Cardiomyopathies: Evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World J Cardiol*. 2014;6(6):478-94.
20. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440-63.
21. Luk A, Ahn E, Soor GS, Butany J. Dilated cardiomyopathy: a review. *J Clin Pathol*. 2009;62(3):219-25.
22. Morin DP, Homoud MK, Estes NAM, 3rd. Prediction and Prevention of Sudden Cardiac Death. *Card Electrophysiol Clin*. 2017;9(4):631-8.

23. „Sotalol“. Wikipedia, Die freie Enzyklopädie. [updated 25. März 2019, 15:39 Available from: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Sotalol&oldid=186914667>.
24. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200.
25. Morschhäuser D. FW. Praxis der Herzschrittmacher-Nachsorge. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013.
26. [https://flexikon.doccheck.com/de/Spezial:Artikel\\_Autoren/Implantierbarer\\_Kardioverter-Defibrillator](https://flexikon.doccheck.com/de/Spezial:Artikel_Autoren/Implantierbarer_Kardioverter-Defibrillator) LdA. Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator DocCheck Flexikon [Available from: [https://flexikon.doccheck.com/de/Implantierbarer\\_Kardioverter-Defibrillator](https://flexikon.doccheck.com/de/Implantierbarer_Kardioverter-Defibrillator).
27. David L Hayes MMSL, MD; Brian C Downey, MD. Modes of cardiac pacing: Nomenclature and selection 2019 [Available from: [https://www.uptodate.com/contents/modes-of-cardiac-pacing-nomenclature-and-selection?search=Modes%20of%20cardiac%20pacing&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/modes-of-cardiac-pacing-nomenclature-and-selection?search=Modes%20of%20cardiac%20pacing&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
28. Schlitt A, Guha M, Noutsias M, Klein HH, Klein HU. [Patients with a wearable cardioverter-defibrillator (WCD) : Prescription, function and rehabilitation support]. Herz. 2017.
29. Weinstock J. Use of the Wearable Cardioverter Defibrillator as a Bridge to Implantable Cardioverter Defibrillator. Card Electrophysiol Clin. 2018;10(1):11-6.
30. Joseph E Marine M, Andrea M Russo, MD; Samuel Lévy, MD; Bradley P Knight, MD; Brian C Downey, MD. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure and cardiomyopathy 2019 [updated 01/2019. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/primary-prevention-of-sudden-cardiac-death-in-heart-failure-and-cardiomyopathy?search=Primary%20prevention%20of%20sudden%20cardiac%20death%20in%20heart%20failure%20and%20cardiomyopathy&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/primary-prevention-of-sudden-cardiac-death-in-heart-failure-and-cardiomyopathy?search=Primary%20prevention%20of%20sudden%20cardiac%20death%20in%20heart%20failure%20and%20cardiomyopathy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
31. Joseph E Marine M, Andrea M Russo, MD; Samuel Lévy, MD; Bradley P Knight, MD; Brian C Downey, MD. Secondary prevention of sudden cardiac death in heart failure and cardiomyopathy 2019 [updated 01/2019. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/secondary-prevention-of-sudden-cardiac-death-in-heart-failure-and-cardiomyopathy?search=Secondary%20prevention%20of%20sudden%20cardiac%20death%20in%20heart%20failure%20and%20cardiomyopathy&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/secondary-prevention-of-sudden-cardiac-death-in-heart-failure-and-cardiomyopathy?search=Secondary%20prevention%20of%20sudden%20cardiac%20death%20in%20heart%20failure%20and%20cardiomyopathy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
32. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. The New England journal of medicine. 2004;350(21):2140-50.

33. Al-Khatib SM, Friedman P, Ellenbogen KA. Defibrillators: Selecting the Right Device for the Right Patient. *Circulation*. 2016;134(18):1390-404.
34. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949-53.
35. Gorenek B, et al. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management-an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace*. 2017;19(9):1507.
36. Kapil Kumar MPJZ, MD; Gordon M Saperia, MD. Overview of atrial fibrillation 2019 [Available from: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-atrial-fibrillation?search=Overview%20of%20atrial%20fibrillation&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-atrial-fibrillation?search=Overview%20of%20atrial%20fibrillation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)].
37. Mene-Afejuku TO, Lopez PD, Akinlonu A, Dumancas C, Visco F, Mushiyev S, et al. Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure: Current State and Future Directions. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(5):347-60.
38. Brian Olshansky MRA, MD, Bradley P Knight, MD; Hugh Calkins, MD; Gordon M Saperia, MD. Mechanisms of atrial fibrillation 2018 [Available from: [https://www.uptodate.com/contents/mechanisms-of-atrial-fibrillation?search=Mechanisms%20of%20atrial%20fibrillation&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/mechanisms-of-atrial-fibrillation?search=Mechanisms%20of%20atrial%20fibrillation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)].
39. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136(6):583-96.
40. Zhang Z, Yang Y, Ng CY, Wang D, Wang J, Li G, et al. Meta-analysis of Vitamin D Deficiency and Risk of Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol*. 2016;39(9):537-43.
41. Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, Lip GY, Vardas P, Calvert M, et al. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Europace*. 2017;19(2):169-79.
42. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
43. Evan Adelstein MSS, MD; Frederick Masoudi, MD; Susan B Yeon, MD. Cardiac resynchronization therapy in heart failure: Indications 2017 [Available from: [https://www.uptodate.com/contents/cardiac-resynchronization-therapy-in-heart-failure-indications?search=Cardiac%20resynchronization%20therapy%20in%20heart%20failure:%200Indications&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/cardiac-resynchronization-therapy-in-heart-failure-indications?search=Cardiac%20resynchronization%20therapy%20in%20heart%20failure:%200Indications&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)].
44. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*. 2009;119(18):2516-25.

45. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokol D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4):319-27.
46. Chen WR, Liu ZY, Shi Y, Yin DW, Wang H, Sha Y, et al. Relation of low vitamin D to nonvalvular persistent atrial fibrillation in Chinese patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19(2):166-73.
47. Chen M, Yu L, Liu Q, Jiang H, Zhou S. Vitamin D: A potential important therapeutic target for atrial fibrillation. *International journal of cardiology.* 2015;198:91-2.
48. Balta S, Ozturk C, Demirkol S, Demir M, Yildirim AO, Celik T. Vitamin D Levels in Patients with Atrial Fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016;21(6):622-3.
49. Qayyum F, Landex NL, Agner BR, Rasmussen M, Jons C, Dixen U. Vitamin D deficiency is unrelated to type of atrial fibrillation and its complications. *Danish medical journal.* 2012;59(9):A4505.