

Aus der Klinik für Innere Medizin, Abteilung Kardiologie

Univ.-Prof. Dr. med. Jasmin Ortak  
Betreuerin: Dr. med. Tina Tischer

**Prävalenz und Progression kognitiver Dysfunktionen bei Patienten  
mit Vorhofflimmern nach Behandlung mittels Katheter- Ablation  
oder medikamentöser Therapie**

Inauguraldissertation zur  
Erlangung des akademischen Grades  
*Doctor medicinae (Dr. med.)*  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock



vorgelegt von

**Daniel Nitschke, geb. am 18.09.1983 in Burgwedel**

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

### **1. Gutachter**

Univ.-Prof.Dr.med. J. Ortak  
Leiterin Rhythmologie und klinische Elektrophysiologie  
Universitätsmedizin Rostock

### **2. Gutachter:**

Univ.-Prof.Dr.med R. Wakili  
Klinik für Kardiologie und Angiologie  
Universitätsklinikum Essen

### **3. Gutachter:**

Prof. Dr. med. P.M.Dohmen  
Direktor der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie  
Universitätsmedizin Rostock

### **Datum der Einreichung:**

20 Dezember 2021

### **Tag der Verteidigung:**

15. Dezember 2021, Rostock

*„It is better to have an  
irregular heartbeat than no  
heartbeat at all.“*

Bernard Gersh

*Für meine Kinder Lara Marie, Julia und Jonah Elias*

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>6</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>8</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>Vorhofflimmern</b>	<b>11</b>
	2.1 Definition des Vorhofflimmerns	11
	2.2 Epidemiologie des Vorhofflimmerns	11
	2.3 Symptomatik und Ursachen von Vorhofflimmern	13
	2.4 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns	15
	2.5 Klassifikation und Nomenklatur des Vorhofflimmerns	16
	2.6 Aktuelle Studien hinsichtlich der Therapie von Vorhofflimmern	17
<b>3</b>	<b>Behandlungsstrategien des Vorhofflimmerns</b>	<b>19</b>
	3.1 Diagnostisches Vorgehen	20
	3.1.1 Der Stellenwert von Screeninguntersuchungen zur Detektion von Vorhofflimmern	20
	3.1.2 Individuelle Behandlungsziele für den Patienten	21
	3.1.3 Abschätzung des Schlaganfallrisikos	22
	3.2 Medikamentöse Therapie	22
	3.2.1 Frequenzkontrollierende Therapie	23
	3.2.2 Rhythmuskontrollierende Therapie	24
	3.3 Elektrische Kardioversion	26
	3.4 Katheterablation	27
	3.4.1 Risiken der Katheterablationstherapie	28
	3.4.2 Erfolgsaussichten der Katheterablationstherapie	29
	3.5 Thrombembolieprophylaxe und Blutungsrisiko	30
<b>4</b>	<b>Demenz und kognitive Einschränkungen</b>	<b>32</b>
	4.1 Definition und Klassifikation	33
	4.1.1 Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI)	34
	4.1.2 Schwerergradeinteilung einer Demenz	35
	4.2 MMST und MoCA zur Verlaufsbeurteilung kognitiver Funktionen	36

<b>5</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>Methodik und Material</b>	<b>37</b>
6.1	Studienpopulation	37
6.2	Ein- und Ausschlusskriterien	41
6.2.1	Einschlusskriterien	41
6.2.2	Ausschlusskriterien	42
6.3	Testverfahren	42
6.3.1	Mini-Mental-State-Test (MMST)	43
6.3.2	Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	44
6.4	Datenerhebung	44
6.5	Statistische Verfahren	46
<b>7</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>46</b>
<b>8</b>	<b>Diskussion</b>	<b>50</b>
8.1	Diskussion der Ergebnisse	50
8.2	Diskussion der Methodik	52
8.3	Limitation	53
<b>9</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>53</b>
<b>10</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>54</b>
<b>11</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>57</b>
<b>12</b>	<b>Danksagung</b>	<b>64</b>
<b>13</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>65</b>
<b>14</b>	<b>Selbständigkeitserklärung</b>	<b>68</b>

*Anhang*

## Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AE/ SAE	Adverse event/ Serious Adverse event
AF	Atrial Fibrillation = VHF
AF/HF	Atrial Fibrillation + Heart Failure
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Knoten	Atrio-Ventrikular Knoten
BZ	Blutzucker
CABANA trial	Catheter Ablation versus Anti-Arrhythmic drug therapy for Atrial Fibrillation Trial
CASTLE-AF	Catheter Ablation versus Standard conventional Treatment in patients with Left ventricular dysfunction and Atrial fibrillation
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score	<b>C</b> ongestive heart failure, <b>H</b> ypertension, <b>A</b> ge (> 75: 2 Punkte), <b>D</b> iabetes mellitus, <b>S</b> troke/TIA (2 Punkte), <b>V</b> ascular disease, <b>A</b> ge: 65-74, <b>S</b> ex cat.
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
CRT-D	Kardiale Resynchronisationstherapie + Defibrillator
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DOACs	Direkte Orale Antikoagulantien
EF	Ejektionsfraktion
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	elektrophysiologische Untersuchung
ESC	European Society of Cardiology
Et al.	Zu deutsch: „und andere“
EU	Europäische Union
FU	Follow up
HF	„Heart Failure“ = systolische Herzinsuffizienz
ICD	implantable cardioverter-defibrillator

ICD-10	Intern. Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Left atrium
LAA	Left Atrial Appendage
LAD	left anterior descending artery
LV	Linksventrikulär
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVFS	Linksventrikuläre Verkürzungsfraktion
MCI	Mild Cognitive Impairment
MD	Medical Doctor
MMST	Mini Mental Status Test
MoCA	Montreal Cognitive Assessment Test
MRT	Magnetresonanztomografie
NOAKs	Neue orale Antikoagulantien
NYHA	New York Heart Association
OAK	Orale Antikoagulantien
OSAS	Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
p.a	posterior-anterior
pavK	Peripher- arterielle Verschlusskrankheit
POCD	Postoperative cognitive dysfunction
QoI	Quality of Life
RR	Riva Rocci (umgangssprachlich für Blutdruck)
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistiksoftware der Fa. IBM
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-abhängige Antikoagulantien
WPW-Syndrom	Wolff-Parkinson-White Syndrom

## Abbildungsverzeichnis

### Abbildungen

---

**Abbildung Deckblatt:** Wappen der Universität Rostock: Quelle: [https://www.google.de/search?q=uni+rostock&source=Inms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjzbaHPIfvYAhVEzaQKHxNxCksQ\\_AUICygC&biw=1920&bih=910#imgrc=1S4uV0fJNmmL2M](https://www.google.de/search?q=uni+rostock&source=Inms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjzbaHPIfvYAhVEzaQKHxNxCksQ_AUICygC&biw=1920&bih=910#imgrc=1S4uV0fJNmmL2M) **Deckblatt**

**Abbildung 1:** Einschränkungen der Lebensqualität bedingt durch Vorhofflimmern. Prozentuale Verteilung der häufigsten klinischen Symptome bei paroxysmalem Vorhofflimmern, modifiziert nach Levy et al. (Levy et al., 1999) ; Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky J, et al. Characterization of Different Subsets of Atrial Fibrillation in General Practice in France: The ALFA Study. ((Circulation 1999;99:3028–3035.)) **13**

**Abbildung 2:** Einteilung der EHRA-Klasse nach Symptomen bei Vorhofflimmern 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. European heart journal 2016;37:2893–2962.Chapter 6.3 Symptom burden in atrail fibrillation, Table7. Modified European Heart Rhythm Association symptom scale (modified from Wynn et al.) **14**

**Abbildung 3 :** Klassifikation des Vorhofflimmerns, ESC- Guidelines 2016; 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. European heart journal 2016;37:2893–2962.Chapter 6.1; Table 5. **16**

**Abbildung 4:** Acute and chronic management of atrial fibrillation patients, desired cardiovascular outcomes, and patient benefits: 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. European heart journal 2016;37:2893–2962.Chapter 8. Figure 5. **19**



**Abbildung 5:** Voltage- Map der Vorhöfe (pa), Darstellung der Ablationslinien der lateralen und septalen Pulmonalvene. Ansicht von posterior nach anterior. Pink: (elektrisch gesundes Gewebe); Signalamplitude >0,5 mV; rot: (Narbengewebe); Signalamplitude 0,05 – 0,5 mV (Quelle: Bilderarchiv der Universitätsmedizin Rostock, Abteilung Kardiologie, Direktor Prof. Ince) **28**

**Abbildung 6:** Flowchart Studienpopulation, Nitschke D, Tischer TS. **40**

## Tabellen

---

**Tabelle 1:** Ergebnisse nach Studiengruppen bei zweimal durchgeführtem Mini-Mental Status Test (MMST/ MMSE) und Montreal Cognitive Assessment Tool (MoCA) mit einem Intertestintervall von 6 Monaten; Nitschke D., Tischer TS **47**

**Tabelle 2:** Ergebnisse der AF- und AF / HF-Gruppe nach AF-Therapie bei zweimal durchgeführtem Mini-Mental Status Test (MMST/ MMSE) und Montreal Cognitive Assessment Tool (MoCA) mit einem Intertestintervall von 6 Monaten; Nitschke D, Tischer TS **48**

## Diagramme

---

**Diagramm 1:** Gemittelte Ergebnisse von Mini-Mental Status Test (MMST/ MMSE) und Montreal Cognitive Assessment Tool (MoCA) mit einem Intertestintervall von 6 Monaten, Tischer TS, Nitschke D, Krause I, Kundt G, Öner A, D’Ancona G, et al. Prevalence and Progression of Cognitive Impairment in Atrial Fibrillation Patients after Treatment with Catheter Ablation or Drug Therapy. *Cardiology Research and Practice* 2019;2019. <http://downloads.hindawi.com/journals/crp/2019/7216598.pdf> **59**

## Anhang

---

**Mini Mental Status-Test**, Nitschke, D, Tischer TS; modifiziert nach R.G. Pernecky Kurze kognitive Tests; 2004;<http://nbnresolving.de/urn/resolver.pl?urn:nbn:de:bvb:91-diss2004041904794>; nach Vorlage von Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., „Mini Mental State“- Apractical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. // “Mini-mental state”. *Journal of Psychiatric Research*, Vol 12; 1975:189–198.

## 1. Einleitung

Vorhofflimmern (VHF), im englischsprachigen Raum „atrial fibrillation“ (AF) genannt, ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung und tritt bei etwa 1-2 % der Bevölkerung auf [1]. Die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu und das geschätzte Lebenszeitrisko wird mit 22% bis 26% angegeben [2]. Demnach ist damit zu rechnen, dass jeder vierte Erwachsene in Europa und in den USA im Laufe seines Lebens ein VHF entwickeln wird [3]. Vor allem ältere Menschen haben häufig nicht diagnostizierte Episoden von paroxysmalem VHF, da dieses bei vielen Patienten asymptomatisch verläuft [3,4]. Das Risiko für arrhythmieassoziierte Komplikationen besteht bei asymptomatischem VHF jedoch ebenso wie bei der symptomatischen Variante [3]. VHF ist unter anderem mit einem zweifach erhöhtem Risiko für die Entstehung einer Herzinsuffizienz (HF) assoziiert und begünstigt vermutlich ebenso das Fortschreiten dieser [2,5]. Des Weiteren gibt es auch Hinweise darauf, dass VHF unabhängig von einem vorausgegangenem Schlaganfall mit kognitiven Beeinträchtigungen und der Entstehung einer Demenz assoziiert ist. [2,8–10]. Das Risiko an dieser folgenschweren VHF-Komplikation zu erkranken ist mittlerweile gut dokumentiert und die Effekte konnten sowohl bei VHF-Patienten mit und ohne gleichzeitiger Herzinsuffizienz bewiesen werden [6–8]. Die Pathogenese der kognitiven Dysfunktion bei VHF-Patienten wird derzeit noch diskutiert: Es werden einige denkbare Mechanismen in Erwägung gezogen, um den Zusammenhang zwischen VHF und kognitiven Beeinträchtigungen zu erklären [4,5,9]. Eine Möglichkeit besteht darin, dass, ausgelöst durch Embolien stammend aus dem linken Vorhofohr, Mikroembolien und subklinische Hirninfarkte bei VHF-Patienten eine Rolle bei der Entwicklung kognitiver Dysfunktionen spielen [9]. Die Therapie des Vorhofflimmerns mittels Katheterablation kann jedoch ebenfalls durch mögliche periprozedurale zerebrale Infarkte ein Risiko für Mikroinfarzierungen und damit einhergehenden kognitiven Einschränkungen darstellen. Untersuchungen nach längeren Nachbeobachtungszeiträumen zeigten jedoch, dass eine Vorhofflimmerablation grundsätzlich mit einem geringen Risiko an Alzheimer Demenz zu erkranken, verknüpft ist [10]. Bis heute wurde jedoch noch keine der Vorhofflimmer-Therapien mit der Prävalenz der kognitiven Dysfunktion und ihrer Entwicklung in Verbindung gebracht, da die wenigen bisher existierenden Studien die sich mit diesem Thema befassten, inkonsistente Ergebnisse zeigten [10–13].

## **2. Vorhofflimmern**

### **2.1 Definition des Vorhofflimmerns**

Nach den „*Guidelines for the Management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*“ ist das Vorhofflimmern als eine Herzrhythmusstörung mit vollkommen unregelmäßigen RR-Intervallen im Oberflächen-EKG definiert, welche keinem sich wiederholendem Muster folgen [14]. Eine Episode von mindestens 30 Sekunden Dauer gilt hierbei als beweisend, wobei sich keine P-Wellen auf dem EKG erfassen lassen [3]. Hiervon abzugrenzen sind einige, scheinbar regelmäßige atriale elektrische Aktivitäten, welche in einigen EKG-Ableitungen, häufig in Ableitung V1, zu sehen sind. Des Weiteren kann die Bestimmung der atrialen Zykluslänge (wenn sichtbar) zur Diagnostik des VHF herangezogen werden. Dieses Intervall zwischen zwei atrialen Aktivierungen ist üblicherweise variabel und beträgt  $< 200$  ms ( $>300$ /min) [14]. Die meisten Vorhofftachykardien und Vorhofflattern zeigen in der Regel Vorhoffzykluslängen  $\geq 200$  ms. Zur sicheren Diagnostik ist eine EKG-Aufzeichnung während der Arrhythmie notwendig, um die Diagnose des Vorhofflimmerns von anderen supraventrikulären Rhythmusstörungen mit unregelmäßigen RR-Intervallen sicher abgrenzen zu können. Jede Verdachtsdiagnose sollte mit einer 12-Kanal-EKG-Aufzeichnung von ausreichender zeitlicher Dauer und Qualität verifiziert werden, um die Vorhoffaktivität ausreichend bewerten zu können [14].

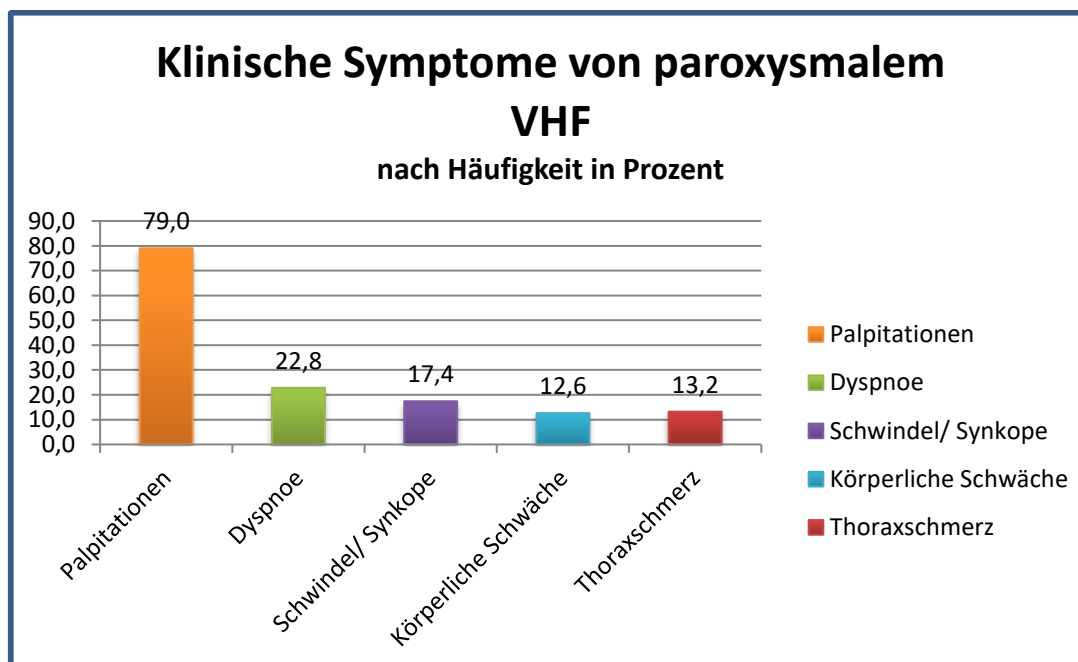
### **2.2 Epidemiologie des Vorhofflimmerns**

Die Erstbeschreibung des Vorhofflimmerns erfolgte vermutlich vor über 300 Jahren durch William Harvey (1578-1657) im Tierexperiment [15]. In den 20er Jahren des neunzehnten Jahrhunderts ließ sich diese Diagnose erstmals durch die Einführung der Elektrokardiographie objektivieren [16,17]. Heutzutage stehen die meisten Daten zur Prävalenz des Vorhofflimmerns aus Untersuchungen mit relativ kleinen sowie altersmäßig und ethnisch homogenen Populationen bereit [17]. Wie bereits einleitend erwähnt, kommt Vorhofflimmern bei 1–2 % der Bevölkerung vor und betrifft damit ca. jeden vierten Erwachsenen mittleren Alters. Vorhofflimmern ist somit die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung [1,3]. Bezogen auf die Bevölkerungsanzahl im Jahr

2017 von rund 511 Millionen Einwohnern in den 28 Staaten der Europäischen Union (EU) sind dies aktuell geschätzte 5.110.000 – 10.220.000 Millionen Menschen mit VHF [18]. Die Prävalenz des VHF steigt von unter 0,5 % in der Altersgruppe der unter 40-jährigen auf bis zu 15 % bei den über 80-jährigen Personen an [16]. Hierbei sind Männer häufiger betroffen als Frauen. Das Lebenszeitrisiko bei Personen über 40 Jahren beträgt etwa 25 %. Wichtig ist zudem, dass das Risiko für Vorhofflimmern mit dem Schweregrad einer bestehenden Herzerkrankung beträchtlich ansteigt. Bei einer Herzinsuffizienz findet sich in 30– 40 % der Fälle ein Vorhofflimmern. Die Prävalenz und Inzidenz von VHF in der nicht-kaukasischen Bevölkerung ist weniger gut untersucht. Die Inzidenz von VHF scheint generell zuzunehmen (13 % in den letzten zwei Jahrzehnten) [16,19]. Es wird zudem angenommen, dass die Prävalenz von VHF nach den vorliegenden Daten mit der zunehmenden Alterung der Bevölkerung in den nächsten 50 Jahren um mindestens den Faktor 2,5 ansteigen wird [20]. In der neuesten erschienen Ausgabe der „Guidelines for the management of atrial fibrillation“ berechnen Kirchhof et al. bis zum Jahr 2030 einen Anstieg auf 14 –17 Mio. Patienten mit VHF in der Europäischen Union (entsprechend 120.000 – 215.000 Neuerkrankte pro Jahr) [3]. Weitere Quellen prophezeien, dass sich die Zahl der VHF-Patienten in den kommenden 40 Jahren mehr als verdoppeln werde [21]. Auch die stetige Zunahme von Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Übergewicht wird einen weiteren Anstieg der Patienten mit Vorhofflimmern in den westlichen Ländern fördern [14]. Untersuchungen mit Tele-EKG-Monitoring legen zudem nahe, dass letztendlich davon ausgegangen werden muss, dass die epidemiologischen Zahlen die Realität nicht korrekt widerspiegeln, da viele der Vorhofflimmerpatienten aufgrund häufig asymptomatischer Arrhythmieepisoden unerkannt bleiben [16,17]. Dies deckt sich mit neueren, auf Krankenkassendaten basierenden Berechnungen, nach denen in der Bundesrepublik Deutschland fast 1,8 Millionen Menschen an VHF leiden [22]. Dies würde 2,2 Prozent der Bevölkerung entsprechen. Für das Jahr 2020 berechnet sich hieraus die Anzahl von Betroffenen auf etwa 2,13 Millionen (entsprechend 2,7 Prozent der Bevölkerung). Hinzu kommt weiterhin die bereits genannte Dunkelziffer von Personen mit nicht diagnostiziertem Vorhofflimmern [22].

## 2.3 Symptomatik und Ursachen von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern kann sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch auftreten. Die Beschwerden des VHF sind unter anderem abhängig von der Dauer des Vorhofflimmerns, der zugrundeliegenden kardialen Funktion, der individuellen Empfindsamkeit sowie von der auftretenden Kammerfrequenz [21]. Letztere ist abhängig von der Leitfähigkeit des AV-Knotens. Bei einigen Patienten kommt es zu einer Bradyarrhythmie, bei anderen zu einer Tachyarrhythmie. Durch eine schnelle Kammerfrequenz, aber auch durch den Wegfall der atrialen Systole kann bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung eine hämodynamische Verschlechterung sowie eine akute kardiale Dekompensation resultieren. Bei asymptomatischem Vorhofflimmern können neben einer kardialen Dekompensation zudem thromboembolische Ereignisse die Erstmanifestation von Vorhofflimmern darstellen [16,21].



**Abbildung 1:** Einschränkungen der Lebensqualität bedingt durch Vorhofflimmern. Prozentuale Verteilung der häufigsten klinischen Symptome bei paroxysmalem Vorhofflimmern, modifiziert nach Levy et al. (Levy et al., Characterization of Different Subsets of Atrial Fibrillation in General Practice in France: The ALFA Study)

Symptomatisches paroxysmales VHF macht sich u.a. durch Palpitationen, Herzrasen, Schwindel, thorakale Beschwerden, Luftnot oder verminderte Belastbarkeit für die betroffenen Personen bemerkbar (Abbildung 1) [23]. Insgesamt

werden die Symptome des Vorhofflimmerns nach dem EHRA Score in 4 Kategorien klassifiziert (Abbildung 2) [3].

Modified EHRA score	Symptoms	Description
1	None	AF does not cause any symptoms
2a	Mild	Normal daily activity not affected by symptoms related to AF <sup>a</sup>
2b	Moderate	Normal daily activity not affected by symptoms related to AF, but patient troubled by symptoms <sup>a</sup>
3	Severe	Normal daily activity affected by symptoms related to AF
4	Disabling	Normal daily activity discontinued

**Abbildung 2:** Einteilung der EHRA-Klasse nach Symptomen bei Vorhofflimmern (Kirchhof P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation)

Für Vorhofflimmern kann unter anderem eine erbliche Komponente ursächlich sein [24]. Zudem gibt es viele kardiovaskuläre Komorbiditäten die das Risiko erhöhen an VHF zu erkranken [3]. Beispielsweise liegen bei Patienten mit diagnostiziertem VHF häufig Begleiterkrankungen wie eine arterielle Hypertonie, eine koronare Herzerkrankung, eine Herzinsuffizienz oder Mitralklappenvitien vor [14]. Auch stehen Kardiomyopathien, Vorhofseptumdefekte und andere angeborene Herzfehler, manifeste und möglicherweise auch subklinische Schilddrüsen- Dysfunktionen sowie Übergewicht, Diabetes mellitus, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) und chronische Niereninsuffizienz in enger Korrelation mit dem Auftreten von VHF [14,25]. Zu den neueren Risikofaktoren gehören zudem prähypertension, erhöhter Pulsdruck, (forciertes) körperliches Training, diastolische Dysfunktion und prädisponierende Genvarianten [2,25]. VHF kann zudem durch vasovagale Reaktionen getriggert werden, beispielsweise in Ruhephasen oder beim Schlafen (vagales Vorhofflimmern), ferner tritt es bei einigen Patienten durch Belastung auf (adrenerges Vorhofflimmern) [21]. Auch der Genuss von Alkohol kann zu VHF führen [17].

## 2.4 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Die Pathophysiologie von VHF konzentriert sich auf Störungen, welche ektope Erregungen und Reentrymechanismen fördern: Ionenkanaldysfunktion, Störungen im Calcium-Haushalt, strukturelles Remodelling und autonome neurale Dysregulation [2]. Bei einigen Patienten geht man zudem primär von fokalem Vorhofflimmern mit einem ektope-atrialen Ursprung im Bereich der Lungenvenenmündungen, in seltenen Fällen auch im Bereich der Crista terminalis, aus. Histologisch konnte bei diesen Patienten atriales Gewebe in den Pulmonalvenen nachgewiesen werden [21]. Kommt es zum Vorhofflimmern, sind chaotische Kreiserregungen im Bereich der Vorhöfe des Herzens pathophysiologisches Korrelat zu dem Krankheitsbild [21]. Diese werden nicht nur durch eine Fibrosierung des Myokards und Vorhofdilataion begünstigt, sondern mit zunehmender Dauer des Vorhofflimmerns tritt auch ein elektrisches und strukturelles „Remodelling“ der Vorhöfe ein. Es kommt zu einer Verkürzung der Aktionspotenzialdauer und der Refraktärzeit. Je länger das Vorhofflimmern andauert, desto fortgeschrittener ist der pathologische Organumbau. Hierdurch wird eine Konversion in einen Sinusrhythmus zunehmend erschwert sowie Rezidive begünstigt [21]. Hinsichtlich kognitiver Einschränkungen sind die genauen pathophysiologischen Mechanismen im Rahmen des Vorhofflimmerns weitgehend unbekannt, es gibt jedoch viele Anzeichen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und deren Risikofaktoren als Ursachen [19]. Als führend muss hier die Hypertonie genannt werden. Daher besteht laut einer Arbeit von Hsu L-C et al. aus dem Jahr 2016 („Atrial fibrillation and dementia: Do risk factors matter?“) eine mögliche Erklärung des gehäuften gemeinsamen Auftretens von VHF und Demenz darin, dass die Symptome im Endstadium des systemischen Krankheitsprozesses einerseits sowohl durch die Hypertonie als auch durch erhöhte Gefäßsteifigkeit und eine damit einhergehende Beeinträchtigung der Endorgane in ihrer mikrovaskulären Funktion begründet sind [19]. Die Kombination aus Schlaganfall, zerebralen Mikroblutungen und ungleichmäßiger Hirndurchblutung mit Mikroinfarkten während des Vorhandenseins von VHF stellt dadurch im Wesentlichen das Risiko von demenzieller Entwicklung dar. Zusätzlich zu den oben erwähnten zerebrovaskulären Erkrankungen können neben einer zerebralen Hypoperfusion aufgrund von Schwankungen des Blutflusses von Schlag zu Schlag (beat-to-beat variability) auch eine verminderte Herzleistung, eine Beeinträchtigung durch entzündungsbedingte

Hirnthrombosen oder durch direkte Wirkung der Entzündungsmarker auf das Gehirn Gründe für eine kognitive Beeinträchtigung bei VHF darstellen [26]. Bei einem Schlaganfall führt der Verlust der kortikalen Areale wahrscheinlich zu einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses und der kognitiven Fähigkeiten. Ältere Patienten sind aufgrund des geringeren kortikalen Volumens anfälliger für Demenzen durch Schlaganfälle. Darüber hinaus gibt es immer mehr Anzeichen dafür, dass zusätzlich zu einem klinisch manifesten Schlaganfall vor allem Patienten mit VHF eine höhere Rate von „stillen“ Schlaganfällen haben, als jene Patienten welche sich im Sinusrhythmus befinden [19].

## 2.5 Klassifikation und Nomenklatur des Vorhofflimmerns

In der Vergangenheit hat es zahlreiche verschiedene Ansätze gegeben, Klassifikationssysteme für Vorhofflimmern vorzuschlagen, von denen jedoch keines alle klinischen Aspekte berücksichtigen konnte. Ein Klassifizierungssystem sollte eine ausreichende Anzahl von Merkmalen sowie spezifische therapeutische Hinweise besitzen. Daher empfahlen Fuster et al. erstmals 2011 ein Klassifikationssystem für VHF, welches einfach ist und zugleich klinische Relevanz besitzt [27].

AF pattern	Definition
First diagnosed AF	AF that has not been diagnosed before, irrespective of the duration of the arrhythmia or the presence and severity of AF-related symptoms.
Paroxysmal AF	Self-terminating, in most cases within 48 hours. Some AF paroxysms may continue for up to 7 days. <sup>a</sup> AF episodes that are cardioverted within 7 days should be considered paroxysmal. <sup>a</sup>
Persistent AF	AF that lasts longer than 7 days, including episodes that are terminated by cardioversion, either with drugs or by direct current cardioversion, after 7 days or more.
Long-standing persistent AF	Continuous AF lasting for $\geq 1$ year when it is decided to adopt a rhythm control strategy.
Permanent AF	AF that is accepted by the patient (and physician). Hence, rhythm control interventions are, by definition, not pursued in patients with permanent AF. Should a rhythm control strategy be adopted, the arrhythmia would be re-classified as 'long-standing persistent AF'.

**Abbildung 3:** Klassifikation des Vorhofflimmerns (Kirchhof P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation)



Dieses findet in modifizierter Version weiterhin Anwendung und wird aktuell durch fünf Kategorien klassifiziert (Abbildung 3) [3]. Insgesamt stellt Vorhofflimmern eine chronisch fortschreitende Erkrankung dar, welche einen Verlauf von nicht diagnostizierten Episoden und einer ersten Diagnosestellung, zu paroxysmalem VHF über persistierendes- bis hin zu permanentem VHF nehmen kann [3]. Paroxysmales VHF hält normalerweise <48 Stunden an. Dies ist klinisch bedeutsam, da die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Konversion nach dieser Zeit zunehmend geringer wird und somit eine Therapieempfehlung zur Antikoagulation [nach Erhebung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores] erwogen werden sollte [1]. Bei persistierendem VHF (>7 Tage) ist in der Regel eine Therapie zur Limitierung notwendig, lang- anhaltendes persistierendes VHF ist darüber hinaus definitionsgemäß bereits länger als ein Jahr existent, bevor eine rhythmuskontrollierende, medikamentöse Therapie initiiert wird. Letztendlich resultiert permanentes VHF, wenn sowohl durch den Patienten als auch durch den behandelnden Arzt die Rhythmusstörung akzeptiert wird und somit sinusrhythmuserhaltende Maßnahmen definitionsgemäß nicht mehr durchgeführt werden (Abbildung 3)[3,27]. Sollte eine rhythmuserhaltende Behandlung durchgeführt werden, wird die Herzrhythmusstörung nach neuerer Definition als „langanhaltend persistierendes VHF“ zurückgestuft. Hierbei ist es wichtig, dass immer vor dem Einleiten einer spezifischen Therapie nach einer kausalen oder Co-faktoriellen kardialen und extrakardialen Erkrankung geforscht wird [1,3,17,27]. In der Vergangenheit wurde VHF des Weiteren in „valvuläres“ und „nicht valvuläres“ VHF aufgeteilt. Valvuläres VHF bezieht sich -obgleich uneinheitlicher Definitionen- hauptsächlich auf Patienten, die entweder eine rheumatische Herzklappenerkrankung (a.e. Mitralklappenstenose) oder künstliche (mechanische) Herzklappen haben. Während bei einer Mitralklappenstenose ein erhöhtes Risiko für Thrombembolien besteht, ist dies für sämtliche anderen Vitien nicht bewiesen. Daher findet der Begriff „nicht valvuläres VHF“ in den aktuellen Leitlinien keine Beachtung mehr [3,20].

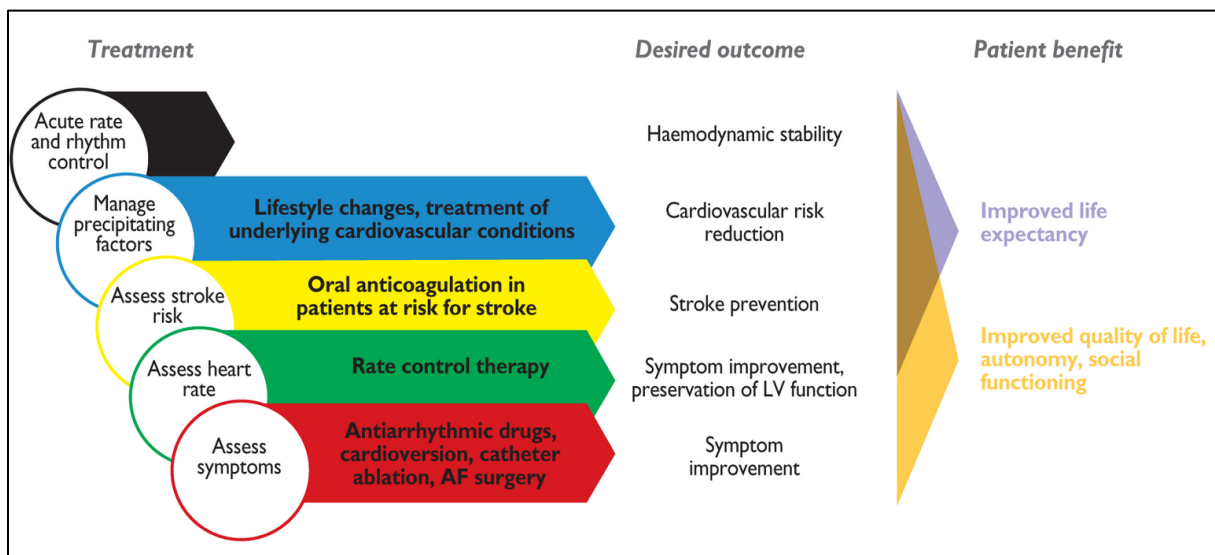
## **2.6 Aktuelle Studien hinsichtlich der Therapie von Vorhofflimmern**

Die Erkrankung des VHF ist bis heute noch nicht hinreichend erforscht, weshalb sich viele neuere Studien mit der Erforschung dieser Rhythmusstörung beschäftigen: Die

EAST- Studie (*Early treatment of atrial fibrillation for stroke prevention trial*) beispielsweise ging prospektiv der Hypothese nach, dass eine frühe, strukturierte Rhythmuskontrolltherapie auf der Basis von Antiarrhythmika und Katheterablationen Komplikationen im Zusammenhang mit Vorhofflimmern (AF) im Vergleich zur üblichen Behandlung verhindern könne [28]. Hierzu wurden die Patienten randomisiert entweder einer Katheterablation (normalerweise durch Isolierung der Lungenvenen) oder durch eine adäquate antiarrhythmische Arzneimitteltherapie behandelt [28]. Die AXAFA (*Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: Comparison to vitamin K antagonist therapy*)- Studie widmete sich der Frage, ob die optimale Antikoagulationstherapie für Patienten mit Vorhofflimmern nach einer Katheterablation in einer VKA-Therapie oder der Therapie mit dem direkten Faktor Xa-Inhibitor Apixaban bestehen sollte. Die Ergebnisse lieferten Hinweise auf die Sicherheit von Apixaban bei Ablationspatienten und auf seine Wirksamkeit, einschließlich der Auswirkungen auf stille Hirninfarkte [29,30]. Neue medikamentöse Ansätze, wie die Wirksamkeit von Dabigatran im Hinblick auf die Auflösung eines LAA-Thrombus bei Patienten mit Vorhofflimmern (*Resolution of Left Atrial-Appendage Thrombus – Effects of Dabigatran in patients with Atrial Fibrillation (RELATED AF)*) stehen ebenso im Focus aktueller wissenschaftlicher Arbeiten [22]. Andere bereits abgeschlossene Studien belegen eindrucksvoll, dass eine antiarrhythmische Kurzzeitbehandlung nach Kardioversion das „elektrische Remodelling“ und somit das Wiederauftreten von Vorhofflimmern ebenso wirksam wie die Langzeitgabe eines Antiarrhythmikums verhindert (*Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL* oder erforschten die Bedeutung vollständiger- versus unvollständiger Pulmonalvenenisolation durch hochfrequenz-induzierte Läsionen bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (*Randomized Trial of Two Different Strategies to treat Paroxysmal Atrial Fibrillation – German Atrial Fibrillation Network Gap-AF (AFNET 1-Studie)*) [31,32][31PERL. Hinsichtlich des Vergleiches von medikamentöser und ablativer Therapie bei VHF Patienten lieferten bisher 2 Studien Ergebnisse: Durch die beiden Studien CASTLE-AF und CABANA wird die Bedeutung einer frühen rhythmuserhaltenden Behandlung verbunden mit der Hoffnung, Schlaganfälle und Todesfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern verhindern zu können, abgebildet.

### 3. Behandlungsstrategien des Vorhofflimmerns

VHF ist nicht nur ein unabhängiger Faktor für ein zweifach erhöhtes Risiko der Mortalität bei Frauen (Männer 1,5-fach), sondern ist ebenso mit einer erhöhten Morbidität vergesellschaftet [3]. Hierzu zählen unter anderem Schlaganfälle, eine verminderte Lebensqualität, vermehrte Krankenhausaufenthalte sowie kognitive Einschränkungen und die Entstehung vaskulärer Demenzen [3]. Eine optimale Therapie ist somit für die Patienten essentiell und zielt u.a. darauf ab, Schlaganfälle, hämodynamische Instabilität und eine Verschlechterung der Herzfunktion zu vermeiden sowie eine verbesserte Lebensqualität und Lebenserwartung für die Patienten zu erzielen (Abbildung. 4) [3].



**Abbildung 4:** Acute and chronic management of atrial fibrillation patients, desired cardiovascular outcomes, and patient benefits. (Kirchhof P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation)

Prinzipiell stehen für die Therapie des VHF diverse Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Diese richten sich unter anderem nach der Genese des VHF, den individuellen Patientenwünschen aber auch den weiteren Begleiterkrankungen. Konventionelle Therapieansätze versuchen entweder, das VHF mittels einer medikamentösen Rhythmuskontrolle zu terminieren oder durch eine medikamentöse Frequenzkontrolle im normofrequenten Bereich zu stabilisieren. Die elektrische Kardioversion in Kurznarkose kann bei gegebener Indikationsstellung ebenfalls als eine effektive Methode zur Konversion eines bestehenden VHF in einen Sinusrhythmus eingesetzt werden. Komplettierend ist eine effektive

Thrombembolieprophylaxe, bei der unter anderem auch neue orale Antikoagulantien (NOAKs) eine sichere und effektive Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei non-valvulärem Vorhofflimmern bieten, sofern diese indiziert sind (siehe 3.1.3 Abschätzung des Schlaganfallrisikos) [33].

### **3.1 Diagnostisches Vorgehen**

Für die Diagnose „Vorhofflimmern“ ist eine Rhythmuskardokumentation mittels eines Elektrokardiogramms (EKG) erforderlich [3]. Das typische EKG- Muster bei VHF zeigt absolut unregelmäßige RR- Intervalle und P-Wellen können nicht regelhaft abgegrenzt werden. Das VHF kann hierbei symptomatisch oder asymptomatisch sein, wobei vor allem nicht diagnostiziertes VHF mit schwerwiegenden Folgen wie Schlaganfall und Tod einhergeht. Sobald mittels EKG- Analyse ein VHF diagnostiziert wurde, kann eine weitere EKG Diagnostik hilfreich sein [3]. Des Weiteren müssen eine ausführliche Anamnese und Untersuchung der Patienten stattfinden. Augenmerk liegt hierbei auf den zahlreichen Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Lungen- und Schilddrüsenerkrankungen, Herzklappenerkrankungen (v.a. Mitralklappe), Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit sowie der Detektion von Herzmuskelerkrankungen, Niereninsuffizienz und Diabetes Mellitus [22].

#### **3.1.1 Der Stellenwert von Screeninguntersuchungen zur Detektion von Vorhofflimmern**

Da vor allem bei älteren Patienten (> 65 Jahre) mit bestehender Herzinsuffizienz ein nicht diagnostiziertes VHF häufig ist, sollte ein einheitliches Screening auf Vorhofflimmern mittels EKG- Untersuchung in Erwägung gezogen werden [3]. Bereits durchgeführte Screeninguntersuchungen bei Menschen mit einem Durchschnittsalter von 64 Jahren ergaben bei 122.571 Teilnehmern eine Prävalenz von 2,3 % für chronische Formen von VHF. Methodisch reichte hierfür bereits ein Kurzzeit- EKG oder eine Pulstastung [3]. Da ein paroxysmales VHF in einem solchen Screening-Verfahren vermutlich regelhaft nicht erkannt werden würde, scheinen tägliche EKG- Aufzeichnungen den Nachweis von (stillem, asymptomatischem) paroxysmalem VHF noch einmal zu erhöhen. Hier wären technische Möglichkeiten wie eine erweiterte kontinuierliche EKG-Überwachung mittels Hautpflaster, Smartphone-Hüllen mit EKG-

Elektroden, Smartwatches oder Blutdruckmessgeräte mit VHF-Erkennungsalgorithmen denkbar, welche bisher jedoch als Methode in der Detektion von VHF in den meisten Fällen noch nicht etabliert sind [3]. Die Firma Apple© bietet bereits eine App in Verbindung mit Ihrer Apple Watch Serie 4© (ab Software watchOS 5.2.) an, durch welche Nutzern in mittlerweile 19 Ländern die Möglichkeit gegeben wird, ein EKG direkt am Handgelenk aufzuzeichnen, bei unregelmäßigem Herzschlag eine Mitteilung zu senden und auf diesem Wege ein VHF detektieren zu können [34]. Bei Patienten mit bereits implantierten Herzschrittmachern oder Defibrillatoren mit atrialer Elektrode kann sogar eine kontinuierliche Überwachung des atrialen Rhythmus anhand intrakardialer Elektrogramme erfolgen [3].

### **3.1.2 Individuelle Behandlungsziele für den Patienten**

Die Wahl der Therapie richtet sich individuell nach der hämodynamischen Stabilität, dem Vorhandensein von auslösenden Faktoren (z. B. Thyreotoxikose, Sepsis oder postoperativ aufgetretenes VHF) sowie zugrunde liegenden kardiovaskulären Ursachen [3]. Zudem muss das Schlaganfallrisiko abgewogen und die Notwendigkeit einer Antikoagulation festgelegt werden. Hierzu zählt ebenfalls die Bewertung der Herzfrequenz und ggf. die Notwendigkeit einer Frequenzkontrolle. In Zusammenschau sämtlicher Fakten erfolgt eine Symptombewertung und hieraus resultierend die Entscheidung zur Therapie [3]. Nachfolgend muss ein richtlinienkonformes VHF-Management für alle Patienten ermöglicht werden. Hierzu sollte auch zählen, dass spätestens nach der Diagnosestellung die Überweisung zu einem Spezialisten, i.d.R. einem Kardiologen, erfolgen sollte. Hierdurch soll eine zielgerichtete Therapie hinsichtlich einer Antikoagulation, eine Kontrolle der Frequenz und des Rhythmus sowie eine Reduzierung des kardiovaskulären Risikos ermöglicht werden [3]. Ärzte und Angehörige von Gesundheitsberufen müssen nicht nur den Zugang zu evidenzbasierter Therapie ermöglichen, sondern es ist in gleichem Maße unerlässlich, das gut informierte Patienten Ihre Rolle im Krankheitsprozess verstehen und durch Compliance die Einhaltung einer chronischen Therapie sowie durch eine eventuelle Lifestyle-Änderung Ihre individuelle Therapie mittragen und selbst gestalten [3].

### **3.1.3 Abschätzung des Schlaganfallrisikos**

Mittels des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scoring-Systems kann bei Patienten mit VHF durch die Vergabe von Punkten für Komorbiditäten das Risiko für die Entstehung von thrombembolischen Schlaganfällen abgeschätzt werden. Der Score setzt sich wie folgt zusammen: Congestive heart failure (1 Punkt), Hypertension (1 Punkt), Age (> 75 = 2 Punkte), Diabetes mellitus (1 Punkt), Stroke/TIA (2 Punkte), Vascular disease (1 Punkt), Age: 65-74 (1 Punkt) und Sex category (Frauen 1 Punkt). Dabei gehen niedrige Score-Werte mit einem niedrigen Risiko und hohe mit einem hohen Risiko einen Schlaganfall zu erleiden einher. Ab einem Score-Wert von 1 Punkt (bzw. 2 Punkten bei Frauen, da das Geschlecht in Abwesenheit von anderen Schlaganfall-Risikofaktoren allein nicht das Schlaganfall-Risiko zu erhöhen scheint) sollte laut der aktuellen Leitlinie eine therapeutische Antikoagulation zur Prophylaxe thrombembolischer Ereignisse erwogen werden, ab 2 Punkten (Frauen 3 Punkte) gilt diese als indiziert [3]. Dieses Scoring-System zeigt zudem, dass das Embolierisiko von älteren Menschen (> 75 Jahren) mit bestehendem VHF so hoch wie jenes von Menschen ist, die bereits einen Schlaganfall erlitten haben [4].

### **3.2 Medikamentöse Therapie**

Derzeit gültige Richtlinien zur medikamentösen Therapie liefern die ESC- Guidelines aus dem Jahr 2016 [3]. Neben der Prävention von thrombembolischen Komplikationen steht eine klinische Besserung der Symptomatik und eine gezielte Therapie begleitender kardio-vaskulärer Erkrankungen durch die Kontrolle der Frequenz und des Rhythmus im Vordergrund der konventionellen Therapie des Vorhofflimmerns. Die Einteilung erfolgt hierbei zum einen entsprechend der Kontrolle von Frequenz oder Rhythmus, zum anderen ist es von Interesse, ob es sich um eine Akut- oder Langzeittherapie der Rhythmusstörung handelt. Permanentes VHF wird im medikamentösen Ansatz ausschließlich mittels Frequenzkontrolle - paroxysmales VHF hingegen oft mittels Rhythmuserhalt therapiert. Bei bestimmten Patientenkollektiven (jüngeres Alter, Schwere der Symptomatik, höhere Aktivität im Alltag) kann die Kombination beider Medikamentenklassen indiziert sein. Die Entscheidung, den Rhythmus bei hoch symptomatischem VHF wieder in einen Sinusrhythmus zu konvertieren, muss ebenso individuell getroffen werden [35,36].

Auch die zugrundeliegende Pathologie bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen, wie beispielsweise einer linksventrikulären Hypertrophie, kann die Wahl des Antiarrhythmikums einschränken oder beeinflussen. Letztendlich sollte jedoch die Behandlungssicherheit das wichtigste Auswahlkriterium darstellen [3,36].

### **3.2.1 Frequenzkontrollierende Therapie**

Die Herzfrequenzmodulation („Rate Control“) spielt bei der Wahl einer medikamentösen Therapie zur Behandlung des Vorhofflimmerns bei den meisten Patienten die übergeordnete Rolle. Die Ausnahme stellen hier Patienten dar, bei denen die Frequenz trotz bestehendem VHF bereits normal ist. Sollte sich der Patient klinisch weiterhin symptomatisch zeigen, kann eine rhythmuserhaltende Behandlung („Drugs for Maintenance of Sinus Rhythm“) additiv zu einer adäquaten Frequenzkontrolle erfolgen. Zunächst gilt es immer zu entscheiden, ob eine Frequenzkontrolle (als symptomatische Therapie) oder eine Kardioversion indiziert ist. In der Auswahl der klassischen Medikamente finden sich für die langfristige Kontrolle der Herzfrequenz bei Vorhofflimmern Betablocker (Metoprolol, Bisoprolol, Atenolol, Esmolol, Propranolol, Carvedilol), Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ (Verapamil, Diltiazem) und Digitalisglykoside (Digoxin, Digitoxin). [1,3,14]. Amiodaron sollte aufgrund des breiten Spektrums an (extrakardialen) Nebenwirkungen lediglich als Reservemittel für Patienten mit Therapieversagen unter Kombinationstherapie dienen (Klasse- IIa/ Level C- Empfehlung), wenngleich es bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und wiederkehrenden symptomatischen VHF Episoden empfohlen wird (Klasse- I/ B) [3].

In der akuten Behandlung der tachykarden Herzrhythmusstörung kann bei stabilen Patienten und einer EF > 40% die Kontrolle der Kammerfrequenz durch die orale Verabreichung von Betablockern, einem Digitalispräparat oder Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ erreicht werden. Hingegen wird bei Patienten mit reduzierter EF (<40%) die Gabe von Betablocker und/ oder Digitalispräparaten empfohlen. Generell sollte die Kombination mehrerer Medikamente erwogen werden, sofern eines alleine keine adäquate Reduktion der Herzfrequenz erzielt. Zudem kann bei instabilen Patienten oder bei reduzierter EF eine akute Frequenzlimitierung mittels Amiodaron erwogen werden [1,3,14]. Wo die optimale Herzfrequenz bei VHF-

Patienten liegen sollte, ist nicht gänzlich geklärt. Auch Patienten mit einer „gut eingestellten“ Ruheherzfrequenz von 60–100 Schlägen/pro Minute können stark symptomatisch sein. Daher hängt die Wahl des Arzneimittels sowie die Zielherzfrequenz letztendlich von der Klinik des Patienten ab (Symptome, LVEF, Hämodynamik, etc.). Ein moderates Herangehen an die Herzfrequenzreduktion scheint in diesem Kontext akzeptabel zu sein. Möglicherweise wird im Verlauf auch eine Kombinationstherapie erforderlich [3]. Damit eine adäquate Frequenzkontrolle im Falle von Vorhofflimmer-Rezidiven gewährleistet werden kann, wird empfohlen, die frequenzkontrollierende Behandlung auch während des Versuchs des Rhythmuserhalts nicht auszusetzen. (jeweils Evidenz IA) [1,14]. Generell sind die zur Auswahl stehenden Medikamente sorgfältig nach der zugrundeliegenden kardiovaskulären Erkrankung sowie den vorhandenen Komorbiditäten auszusuchen. Patienten mit permanentem VHF können mittels einer weniger strikten frequenzkontrollierenden Behandlung therapiert werden, wenn schwere Symptome fehlen. Bleibt eine Symptomatik bestehen, ist eine striktere und symptomorientierte Frequenzkontrolle notwendig [3]. Bei Patienten mit einer COPD können niedrige Dosen  $\beta$ 1-selektiver Betablocker zum Einsatz kommen. Zunächst sollte jedoch Nicht-Dihydropyridin-Kalziumantagonisten und Digoxin der Vortritt gelassen werden [1]. Patienten, die trotz adäquater Frequenzkontrolle symptomatisch bleiben, wird eine rhythmuserhaltende Langzeittherapie empfohlen (Evidenz IB) [14].

### **3.2.2 Rhythmuskontrollierende Therapie**

Die Wiederherstellung eines Sinusrhythmus im Sinne einer (akuten) medikamentösen Therapie sowie der Erhalt des selbigen auf lange Sicht stellen elementare Bestandteile des Managements von Vorhofflimmern dar [3]. Man geht davon aus, dass, sofern sie indiziert ist, die medikamentöse Kardioversion in der Akuttherapie am effektivsten ist, wenn sie spätestens innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten der Arrhythmie begonnen wird. In diesem Fall kann eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei etwa 50% der Patienten erreicht werden. Die Wahl des Antiarrhythmikums zur Konversion von VHF hängt von der zugrundeliegenden Herzerkrankung ab. Üblicherweise werden orale Formen der Antiarrhythmika zur Kardioversion eingesetzt, insbesondere wenn das VHF erst seit kurzem andauert. Evidenzbasierend (Klasse I, Level A) werden Propafenon, Flecainid, oder



Vernakalant zur Kardioversion von kürzlich aufgetretenem VHF bei Patienten eingesetzt, die keine oder nur eine geringgradige strukturelle Herzerkrankung aufweisen. Sie sind kontraindiziert bei Patienten mit Herzinsuffizienz, vorausgegangenem Myokardinfarkt, koronarer Gefäßerkrankung und signifikanter linksventrikulärer Hypertrophie. Insbesondere gilt dies bei dem erbrachten Nachweis einer transienten myokardialen Ischämie. Die orale Verabreichung dieser Medikamente (Flecainid 200-300mg oder Propafenon 450-600mg) als Einzeldosis ist ebenfalls effektiv, wenn die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie unter stationären Bedingungen geprüft worden ist („pill-in-the-pocket“-Prinzip) [1,3,14,20].

Das neuere Medikament Vernakalant kann zur raschen Kardioversion auch bei Patienten mit moderater struktureller Herzerkrankung eingesetzt werden, jedoch nicht bei Vorliegen einer Hypotonie mit systolischem Blutdruck <100mmHg, einer Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III oder IV, kürzlich (<30 Tage) aufgetretenem akuten Koronarsyndrom oder hochgradiger Aortenklappenstenose. Zudem sollte Vernakalant bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse I und II aufgrund des erhöhten Hypotonierisikos nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Vernakalant kann ebenfalls zur Therapie von postoperativem VHF ( $\leq 3$  Tage) nach herzchirurgischen Eingriffen gewählt werden [14,20]. Im klinischen Alltag spielt Vernakalant jedoch nicht zuletzt auch aus fehlender Wirtschaftlichkeit kaum eine Rolle. Dronedaron wird bei Patienten mit rezidivierendem VHF als mäßig effektives Antiarrhythmikum zum Erhalt des Sinusrhythmus empfohlen (Evidenz IA). Patienten mit einer Herzinsuffizienz, einer reduzierten LV-Funktion oder einem permanenten VHF sind von dieser Empfehlung ausgeschlossen [14,37]. Insgesamt sollte bei Ineffektivität eines Antiarrhythmikums zur Prävention von VHF-Rezidiven die Umstellung auf ein anderes Antiarrhythmikum erwogen werden. Darüber hinaus kann bei selektierten Patienten nach Kardioversion eine für vier Wochen begrenzte antiarrhythmische Therapie erfolgen, wenn diese beispielsweise ein erhöhtes Risiko für therapieassoziierte Komplikationen aufweisen [14]. Vorsicht ist bei fortgeschrittenen Sinusknotenfunktionsstörungen oder Störungen der atrio-ventrikulären Überleitung geboten. Bei diesen Patienten sollte – sofern kein Herzschrittmacher implantiert ist – weder eine medikamentöse Therapie mit Betablockern, noch eine bradykardisierende rhythmuserhaltende medikamentöse Therapie erfolgen [14].

Liegt eine Herzinsuffizienz assoziiert mit Vorhofflimmern vor oder wurde eine reversible Ursache (z.B. Ischämie, Hyperthyreose) bereits behoben, wird in beiden Fällen eine rhythmuserhaltende Behandlung zur Verbesserung der Symptomatik angeregt [1,14]. Auch in der Langzeittherapie des VHF gilt, dass Dronaderon, Flecainid, Propafenon oder Sotalol für Patienten mit normwertiger LVEF und ohne LV- Hypertrophie empfohlen werden. Dronaderon darf zudem auch bei Patienten mit stabiler KHK Anwendung finden (Level 1A) [3]. Wie bereits oben beschrieben, ist Amiodaron das einzige Medikament, das bei Patienten mit relevanter, struktureller Herzerkrankung, insbesondere einhergehend mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion, empfohlen wird. Amiodaron ist effektiver als Sotalol, Propafenon, Flecainid und Dronedaron. Es sollte jedoch aufgrund der höheren Toxizität nur eingesetzt werden, wenn weniger toxische Antiarrhythmika nicht effektiv oder kontraindiziert sind und eignet sich aufgrund seiner langen biologischen Halbwertszeit abgesehen von Kardioversionsversuchen in der Regel nicht zur Kurzzeittherapie von Vorhofflimmern [1,3,14].

Der Vollständigkeit halber sei das Antiarrhythmikum Ibutilid an dieser Stelle erwähnt, welches sich ebenfalls für die pharmakologische Kardioversion eignet, in der Bundesrepublik Deutschland jedoch aktuell keine Zulassung besitzt [1].

### **3.3 Elektrische Kardioversion**

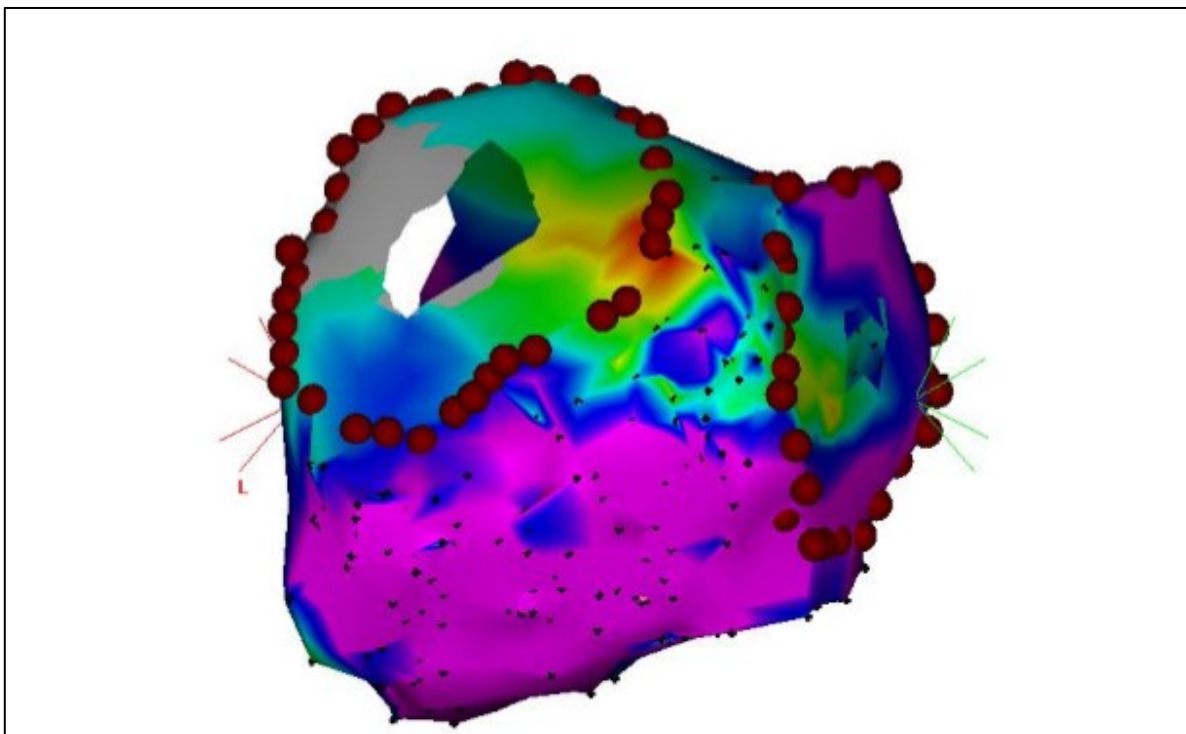
Die elektrische Kardioversion kann den Sinusrhythmus (kurzfristig) schneller und effektiver wieder herstellen als die pharmakologische Kardioversion und ist mit einem kürzeren Krankenhausaufenthalt verbunden[3]. Eine Vorbehandlung mit Antiarrhythmika erhöht hierbei die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Wiederherstellung und dessen anschließenden Erhalt des Sinusrhythmus [1,14]. Es ist ratsam, die Therapie 1–3 Tage vor der Kardioversion (bei Amiodaron sogar einige Wochen) zu beginnen, um die pharmakologische Umwandlung zu fördern und wirksame Wirkstoffspiegel zu erreichen [3]. Evidenzbasierend wird die Anwendung eines biphasischen externen Kardioverters empfohlen, wobei die antero-posteriore Elektrodenposition der antero-lateralen Positionierung an Effektivität überlegen ist. Komplikationen dieser Therapieform ergeben sich zum einen aus thrombembolischen Ereignissen, zum anderen aus Arrhythmien und den

grundsätzlichen Risiken einer (Kurz-) Narkose[1,14].Ebenso ist es von herausragender Bedeutung, dass Patienten routinemäßig bis zu einer definitiven Behandlung in Verbindung mit der elektrischen Kardioversion aber auch in Alternative zu einer rhythmuskonvertierenden Therapie, antikoaguliert werden. Somit kann die Gefahr einer intrakardialen Thrombenbildung und die Entstehung von thrombembolischen Ereignissen wie Schlaganfällen minimiert werden [37,38].

### **3.4 Katheterablation**

„Die Katheterablation von Vorhofflimmern ist ein komplexer Eingriff, der ein hohes Maß an Spezialisierung und Ausbildung erfordert“ [39]. Sie kommt zum Einsatz, wenn rhythmusstabilisierende Medikamente nicht helfen („Second-Line“-Therapie), schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten oder, vor allem bei jüngeren Patienten, als Alternative zur medikamentösen Dauertherapie. Sie ist die „First-Line“-Therapie bei ausgewählten Patienten mit symptomatischem paroxysmalem VHF und stellt die Alternative zu einer antiarrhythmischen Therapie dar, sofern die Indikationsstellung und damit das Risiko-Nutzen-Verhältnis stimmen[20].Die klinische Elektrophysiologie verfügt über spezielle Labore, die unter anderem mit einer Röntgenanlage mit integriertem CT, einem elektrophysiologischen Messplatz und elektroanatomischen Mapping-Systemen ausgestattet sind [40]. Die Untersuchung kann in Allgemeinnarkose erfolgen, in der Regel ist jedoch eine Lokalanästhesie der Leistenregion des Patienten und eine begleitende Analgosedierung ausreichend. Der Zugangsweg führt über die Vena femoralis oder Vena subclavia zum rechten Herzen und dann über eine (schmerzlose) Punktion des Septum interatriale zur Mündung der Pulmonalvenen im Atrium sinister. Hier helfen Röntgenkontrastmittel oder 3D-Mapping-Verfahren ein genaues Abbild der anatomischen Strukturen zu erstellen, die Katheterlage im Herzen zu beobachten und zu steuern sowie Signale aus dem Herzen ableiten zu können. Sogenannte Spiral- oder Lasso-Katheter werden an den Lungenvenen platziert und detektieren die elektrische Leitfähigkeit, um während der Katheterablation Schritt für Schritt den Fortschritt der Lungenvenenisolation und somit der ektopen Leitungsbahnen kontrollieren zu können [22]. Dort können nun mittels Hochfrequenzstroms punktförmige Verödungsnarben gesetzt werden. Alternativ wird als Verfahren die Kryoballon-Technik eingesetzt (kryo= altgriechisch für Frost, Eis) bei der die Ablation mittels Kälteapplikation erfolgt [22]. Sogenannte

lineare Läsionen entstehen durch das Aneinanderreihen vieler Verödungspunkte, mit dem Ziel, die Lungenvenen elektrisch zu isolieren und die Ausbreitung der ektopen elektrischen Impulse einzuschränken und so das Vorhofflimmern dauerhaft zu terminieren (Abbildung 5)[20,22]. Somit kann mittels einer operativen Re-Rhythmisierung eine langfristige Embolieprophylaxe durch eine minimalinvasive Katheterablation durchgeführt werden [20]. Zudem besteht eine hohe Korrelation zwischen der Erfolgsrate und der Erfahrung des Elektrophysiologen, aber auch ob der Eingriff an einem erfahrenen Zentrum durchgeführt wird [3,14,20,39].



**Abbildung 5:** Voltage- Map der Vorhöfe(pa), Darstellung der Ablationslinien der lateralen und septalen Pulmonalvene. Ansicht von posterior nach anterior. Pink: (elektrisch gesundes Gewebe); Signalamplitude >0,5 mV; rot: (Narbgewebe); Signalamplitude 0,05 – 0,5 mV (Quelle: Bilderarchiv der Universitätsmedizin Rostock, Abteilung Kardiologie, Direktor Prof. Ince)

### 3.4.1 Risiken der Katheterablationstherapie

Komplikationen und Risiken können grundsätzlich auch bei einem Verfahren wie der Katheterablation nicht ausgeschlossen werden. Schwere Komplikationen treten statistisch bei 5-7%, lebensbedrohliche, jedoch in der Regel beherrschbare Komplikationen bei 2 bis 3% auf [3]. Vor allem die Bildung von Thromben an der Katheterspitze und dem hiermit verbundenen erhöhtem Risiko für einen Schlaganfall,

welches ca. 0,5-1% beträgt, stellt trotz Heparinisierung und engmaschiger Kontrolle der Gerinnungswerte während der Ablation eine ernstzunehmende Komplikation dar [22]. Zusätzlich besteht bei etwa 10% der mit Radiofrequenz- und Kryoballoonablation behandelten Patienten das Risiko für die Entstehung einer asymptomatischen zerebralen Embolie (stiller Schlaganfall), wobei die Bedeutung hinsichtlich der Schwere dieser Komplikation derzeit als noch unklar bewertet wird [3]. Solche Embolien könnten ursächlich dafür sein, dass es im Rahmen der Katheterablation zum Auftreten einer postoperativen neurokognitiven Dysfunktion (POCD) nach Ablation bei Vorhofflimmern kommen kann. So zeigt eine Studie eine Prävalenz von 13-20% für das Auftreten eines POCD bei Patienten mit Vorhofflimmern (Patientenpopulation mit CHADS2-Werten von 0-1). Die langfristigen Veränderungen dieser subtilen Veränderungen sind bisher jedoch ebenfalls nicht untersucht [41]. Darüber hinaus kann es neben der Entstehung eines Perikardergusses oder einer Verletzung der anatomisch naheliegenden Speiseröhre nicht nur zu allgemeinen Gefäßkomplikationen, sondern auch zu einer Verengung oder sogar zu einem Verschluss der Lungenvenen im Verlauf der ersten Wochen und Monate nach Ablation kommen [3,22].

### **3.4.2 Erfolgsaussichten der Katheterablationstherapie**

Bereits in der „Kardiologie up2date“ publizierten Gaspar et al. Im Jahr 2013 in Ihrem Artikel „Schwerpunkte der Nachsorge und Langzeiterfolg nach der Katheterablation des Vorhofflimmerns“, dass Ergebnisse häufig erst nach wiederholten Eingriffen zu erreichen waren. Zusätzlich wurden diese Daten im Rahmen von Studien erhoben und von sehr erfahrenen Untersuchern gewonnen, weshalb sie nicht in allen Zentren reproduzierbar sein werden [39]. Bei einem Rezidiv innerhalb von 6 Wochen nach Katheterablation sollte zunächst eine abwartende Rhythmuskontrollstrategie verfolgt werden [14,20]. Die Ergebnisse einer Arbeitsgruppe des Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Zhejiang, China, konnte in einer Metastudie aus drei randomisierten, kontrollierten Studien mit 143 Patienten im Gesamtzeit-Follow-up zeigen, dass die Katheterablation unter anderem zu einer erheblichen Verbesserung der LVEF sowie zu einer Reduzierung der NYHA-Klasse (verglichen mit der medikamentösen Frequenzkontrolle) bei VHF führt. Hier zeigte sich ebenso ein positiver Trend für die Lebensqualität im Short Form-36 (SF-36) -Fragebogen, obwohl diese Unterschiede als nicht signifikant bewertet wurden [42]. Neben einer

Verbesserung der Lebensqualität und einer Verminderung der Sterblichkeit gibt es ebenso Hinweise darauf, dass auch die ventrikuläre Herzfrequenz verringert werden kann [14]. „Für eine abschließende Beurteilung in Bezug auf die Langzeiteffektivität reichen die derzeitig verfügbaren Daten in der Literatur darüber hinaus nicht aus. Die permanente Weiterentwicklung der Technik und die hiermit verbundene Verbesserung der Ergebnisse, aber auch die ernüchternden Erfolgsraten der medikamentösen Therapie, unterstreichen jedoch die Wertigkeit dieser möglicherweise kurativen Therapieform“ [39]

### **3.5 Thrombembolieprophylaxe und Blutungsrisiko**

Das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen stellt einen der wesentlichen Faktoren hinsichtlich der Prognose von Patienten mit Vorhofflimmern dar. Mit einer Thrombenbildung vorwiegend im linken Vorhofohr ist bereits nach etwa 48h der Dauer des Vorhofflimmerns zu rechnen [14]. Dabei steigt das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls im Vergleich zu einem altersentsprechenden Kontrollkollektiv bei nichtrheumatischem Vorhofflimmern um das 2- bis 7-fache [27]. Wie hoch das individuelle Risiko für den einzelnen Patienten ist, kann mittels des CHA<sup>2</sup>DS<sup>2</sup>-VASc-Score (*Congestive Heart failure, hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female)*) abgeschätzt werden, welcher eine Modifikation des CHADS<sub>2</sub>-Score darstellt und ein besseres Screening-Instrument ist (siehe 3.1.3 Abschätzung des Schlaganfallrisikos) [20,39,43]. „Viele Patienten mit Vorhofflimmern oder Thrombosen profitieren von einer medikamentösen Antikoagulation“ [44]. Primärpräventiv sollte bei Patienten mit erhöhtem Schlaganfallrisiko (>1,3% Ereignisrate/Jahr) die direkte orale Antikoagulation (=OAKs) erwogen werden [37]. Diese reduziert grundsätzlich das Risiko von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern. In der Vergangenheit wurde Patienten mit einem niedrigen Schlaganfallrisiko (< 2 % Ereignisrate/Jahr) geraten, eine Monotherapie mit ASS zu verfolgen [37]. Aspirin zeigte hierbei jedoch keinen Vorteil gegenüber einer Therapie mit oralen Antikoagulantien. Die europäische Gesellschaft für Kardiologie spricht sich daher mittlerweile unabhängig vom Schlaganfallrisiko klar gegen eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern zur Schlaganfallprävention aus, da diese nicht nur das Blutungsrisiko bei doppelter Plättchenaggregation erhöht (2% gegenüber 1,3% bei Monotherapie, p

<0,001), sondern auch bei alleiniger Therapie mit ASS eine nicht signifikante Verringerung der Schlaganfallinzidenz mit ähnlichen Blutungsraten wie bei OAC vorherrscht [3,16,45]. Die Antikoagulation mittels Warfarin oder Coumarinderivaten (VKA = Vitamin-K-Antagonisten: Marcumar®, Falithrom® und ähnliche Medikamente) bietet mehr Schutz vor Schlaganfällen (fast zwei Drittel Reduzierung), kann jedoch als Nebenwirkung vor allem zu schweren Blutungen führen und erfordern somit eine sorgfältige und regelmäßige Einstellung der therapeutischen Blutspiegel dieser Medikamente (Therapeutisches Drug Monitoring via INR) [16]. Bei Patienten mit valvulärem Vorhofflimmern oder künstlicher Herzklappe wird eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten lebenslang empfohlen und stellt den Therapiestandard dar, da nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAKs) gegenwärtig in der Therapie nicht zugelassen sind [46].

Die neuen oralen Antikoagulanzen (Nicht-Vitamin-K-Antagonisten, NOAKs) (einschließlich dem direkten Thrombininhibitor Dabigatran) stellen ansonsten eine therapeutische Alternative zu VKA für die Langzeitantikoagulation und Schlaganfallprävention von Patienten dar [3,20,33,44]. Aktuelle Studien verweisen darauf, dass NOAKs wie beispielsweise der Faktor Xa-Inhibitor (FXa) Apixaban (Eliquis®) effektivere Effekte als VKAs bewirken und diese in den meisten Fällen von VHF vorzuziehen seien [20,47]. Es konnte nicht nur wissenschaftlich belegt werden, dass NOAKs im Vergleich zur bisherigen Therapie mit VKAs erheblich weniger Blutungen verursachen, sondern es konnten v.a. zerebrale Blutungen mit letalem Ausgang im Vergleich zu VKAs unter NOAKs deutlich reduziert werden [44]. Schlaganfall- oder systemische Embolieereignisse waren um 19% im Vergleich zu Warfarin vermindert, was hauptsächlich auf eine Verringerung des hämorrhagischen Schlaganfalls zurückzuführen ist. Auch die Mortalität war bei Patienten, die einer NOAK-Therapie unterzogen wurden um 10% geringer, intrakranielle Blutungen waren halbiert, wohingegen gastrointestinale Blutungen deutlich häufiger auftraten[3]. Daher stellen diese Medikamente für viele Indikationen die von den medizinischen Fachgesellschaften und Leitlinien bevorzugt empfohlene Therapieform dar [44]. Die Risiken, die eine Antikoagulationstherapie mit sich bringt, ergeben sich vor allem durch Blutungen, Therapieadhärenz und die bereits genannten Probleme bei der Einstellung des therapeutischen INR, wobei letztere bei den NOAKs keine Rolle spielen. Derartige Risiken müssen regelmäßig beachtet und mit den Patienten

besprochen werden [37]. Um das individuelle Blutungsrisiko einschätzen zu können, haben sich drei validierte Scoring-Systeme bewährt [20]: HEMORR2HAGES (Hepatic or renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older (Alter  $\geq$  75 Jahren), Reduced platelet count or function, Rebleeding risk, Hypertension (nicht therapiert), Anaemia, Genetic factors, Excessive fall risk, und Stroke), [48] der HAS-BLED-Score (Hypertension (RR systolisch über 160mmHg, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR (< 60 % der INR-Werte im Zielbereich), Elderly (Alter über 65 Jahre), Drugs/ alcohol concomitantly) [49] und der ATRIA-Score (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) [50].

Bei Patienten, welche einen schwer einstellbaren INR unter einer VKA- Therapie aufweisen, sollte daher der Ersatz durch NOAK's erwogen werden. Es wird darüber hinaus empfohlen, die Nierenfunktion bei Patienten > 75 Jahren einmal jährlich zu überprüfen [37,44]. „Alle Medikamente die auf die Gerinnung einwirken - auch NOAKs und VKA - können eine Blutungsneigung begünstigen“ [44]. Die Empfehlungen und Richtlinien für die Thromboseprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern scheinen jedoch leider immer noch nicht bei allen Patienten allumfassend umgesetzt zu werden, so dass hier weiterer Handlungsbedarf in der Umsetzung von Leitlinien besteht [51].

Auch sekundärpräventiv stellt die direkte orale Antikoagulation durch NOAKs das Mittel der Wahl dar. Bei Patienten mit schwer einstellbarem INR unter einer Antikoagulation mit VKA sollte dasselbe Regime, wie bereits bei der Primärprävention besprochen, verfolgt werden [37]. Die Entwicklung kognitiver Defizite und die Entstehung einer vaskulären Demenz können jedoch ebenso bei antikoagulierten VHF-Patienten auftreten [3].

#### **4. Demenz und kognitive Einschränkungen**

„Demenzerkrankungen sind definiert durch den Abbau und Verlust kognitiver Funktionen und Alltagskompetenzen“ [52] Diese meist fortschreitende Erkrankung zeichnet sich nicht nur durch eine Beeinträchtigung der Orientierung aus, sondern kann sich ebenso in einem Verlust der autobiographischen Identität, der Persönlichkeit, der Impulskontrolle und des Antriebs und der Kommunikations-



fähigkeit auswirken. Dieser zum Teil schwere Verlauf kann bis in vollständiger Hilflosigkeit und Abhängigkeit münden. Die Erkrankung geht des Weiteren mit einer erhöhten Morbidität sowie einer verkürzten Lebenserwartung einher [52,53].

#### **4.1 Definition und Klassifikation**

Der Begriff Demenz bezeichnet ein klinisches Syndrom. In der Definition der Demenz nach ICD-10 ist sie beschrieben als *„Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen und Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Für die Diagnose einer Demenz müssen die Symptome nach ICD über mindestens 6 Monate bestanden haben. Die Sinne (Sinnesorgane, Wahrnehmung) funktionieren im für die Person üblichen Rahmen. Gewöhnlich begleiten Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation die kognitiven Beeinträchtigungen, gelegentlich treten diese Syndrome auch eher auf“* [52]. Darüber hinaus können Demenzen nach verschiedenen Ursachen eingeteilt werden. Der Großteil der Erkrankungen (80%) liegt Ursächlich in Krankheitsprozessen, welche sich direkt im Gehirn abspielen und bei denen Nervenzellen allmählich verloren gehen (Neuro-degenerative Krankheiten). Hierzu zählen die Alzheimer-Krankheit, die Lewy- Körperchen-Krankheit sowie frontotemporale Degenerationen oder Erkrankungen der Blutgefäße des Gehirns [52]. Darüber hinaus kommen diverse weitere Ursachen ergänzend hinzu, die jedoch eher selten bei der Entstehung einer Demenz mitwirken (je ca. 2%) und noch seltener auch therapiert werden können [52]. Hierzu „zählen einige neurologische Erkrankungen, Stoffwechselkrankheiten, Infektionen, Schädel-hirn-verletzungen, Tumoren, Blutungen, Vitamin- und Hormonmangelzustände sowie Abflussbehinderungen des Nervenwassers im Gehirn (Liquor)“ [52]. Ergänzend seien weitere exogene Ursachen wie Depressionen, Vergiftungen durch Medikamenten-Abusus oder der ethylalkoholtoxisch-bedingte Morbus Korsakow genannt [46,47]. Als die häufigste durchblutungsbedingte Ursache einer Demenz (vaskuläre Demenz) sind Erkrankungen kleiner Blutgefäße beschrieben. Kommt es hier zu Verengungen oder gar Verschlüssen, sind Infarkte die Folge. Symptome sind vor allem Verlangsamung, Denkschwierigkeiten und Stimmungslabilität. Seltener hingegen ist

die Multi-Infarkt-Demenz. Hier wird das Gehirn durch zahlreiche kleine Schlaganfälle geschädigt [46,47]. Solche Läsionen der weißen Substanz kommen bei VHF-Patienten häufiger vor als bei Patienten ohne VHF [2].

Für die hier vorliegende Arbeit ist vor allem die vaskuläre Demenz von besonderem Interesse [52]. Diese bezeichnet eine Demenz als Folge einer vaskulär bedingten Schädigung des Gehirns aufgrund einer vorangegangenen Infarzierung. Die Infarkte sind meist klein, kumulieren aber in ihrer Wirkung [52]. Hiervon abzugrenzen ist die vaskuläre Demenz mit akutem Beginn, die sich meist sehr schnell nach rezidivierenden Schlaganfällen als Folge von zerebrovaskulärer Thrombose, Embolie oder Blutung manifestiert. In seltenen Fällen kann hier bereits eine einzige massive Infarzierung die Ursache darstellen [52]. Beginnt die Demenz schrittweise, nachdem mehrere vorübergehende transitorisch-ischämische Attacken (TIAs) stattgefunden haben (die diverse Infarkte im Hirngewebe verursachen) spricht man von einer Multiinfarkt-Demenz [52]. Die Demenz lässt sich in verschiedene Schweregrade einteilen, wobei in Therapiestudien (für die Alzheimer-Demenz) der Mini-Mental-Status-Test (MMST) herangezogen wird, um die Alzheimer-Demenz in eine leichte, moderate und eine schwere Form einzuteilen. Bis sich die Symptome manifestieren, findet ein meist langsam progredienter Prozess mit zunehmender kognitiver Leistungsverschlechterung statt. Als Prodromal- oder Risikosyndrom einer Demenz wird das Syndrom der leichten kognitiven Störung (Mild Cognitive Impairment, MCI) beschrieben [52].

#### **4.1.1 Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI)**

"Mild Cognitive Impairment" definiert einen krankhaften Zustand bei älteren Menschen mit subjektiv und objektiv über das durchschnittliche Ausmaß hinausgehenden Gedächtnisstörungen, ohne dass dadurch die alltäglichen Aktivitäten mehr als gering beeinträchtigt werden [52]. *"Das Syndrom MCI kann anhand des klinischen Bildes und unter Einbezug neuropsychologischer Testverfahren festgestellt werden"* [52]. Der Übergang von MCI zu einer leichten Demenz kann hierbei fließend sein [52]. Trotz einiger Studien zu diesem Thema ist noch weitgehend unklar, welche Bedeutung das Krankheitsbild insbesondere für die Früherkennung einer späteren Demenz hat. Die überwiegende Mehrzahl der

Patienten zeigt eine Konversion hin zur Alzheimer-Demenz, so dass es sich damit vor allem um einen Risikofaktor der Alzheimer-Demenz handelt. Als Prädiktoren scheinen insbesondere Spätabruf-Tests sowie der MMST geeignet zu sein [52]. Beim „Spätabruf“ werden die Patienten gebeten, nach einer zwischenzeitlich anderen Frage oder Aufgabenstellung, zuvor gelernte Wörter noch einmal zu nennen. Damit kann geprüft werden, ob sich der Patient über einen Zeitraum von mehreren Minuten hinweg neu gelernte, verbale Informationen merken kann [54].

Eine Möglichkeit um kognitive Beeinträchtigungen bewerten zu können ist mit dem Montreal- Cognitive Assessment- Test (MoCA) gegeben. Die Bewertung und Einteilung eines Schweregrades findet hier anhand von erreichten Punkten statt (max. 30 Punkte erreichbar):

- MoCA 18-25 Punkte: leichte kognitive Beeinträchtigung
- MoCA 10-17 Punkte: mäßige kognitive Beeinträchtigung
- MoCA weniger als 10 Punkte: schwere kognitive Beeinträchtigung

Der Cut-off-Score von 18 Punkten wird normalerweise als Trennung einer MCI zu einer Alzheimer- Erkrankung angesehen, jedoch ist hier eine klare Einteilung anhand der Punktzahl nicht möglich, da diese zusätzlich durch einen Verlust der Autonomie definiert ist [55]. Auch wenn der MoCa- Test für die Bewertung des Schweregrades einer kognitiven Beeinträchtigung herangezogen werden kann, ist er kein geeignetes Instrument um eine MCI zu diagnostizieren! Hierfür bedarf es eines deutlich erhöhten Testaufwandes, welcher meist nur in Spezialambulanzen (Memory Clinic/ Gedächtnissprechstunde) möglich ist [56].

#### **4.1.2 Schweregradeinteilung einer Demenz**

„Die subjektive Einschätzung der kognitiven Leistung durch den Patienten selbst, die Angehörigen oder den Arzt ist allein nicht geeignet, den Schweregrad der Beeinträchtigung durch die Demenz zu quantifizieren“ [52]. Dies ist jedoch zwingend notwendige Voraussetzung für eine Festlegung hinsichtlich des Schweregrades einer Demenz, da diese wiederum die Grundlage einer entsprechenden Aufklärung und Betreuung von Erkrankten und Angehörigen darstellt und auch die

Indikationsstellung für eine Therapie maßgeblich beeinflusst [52] „Grundlage der Diagnostik ist eine ärztliche Untersuchung unter Einschluss eines internistischen, neurologischen und psychopathologischen Befundes. Eine Schweregradabschätzung der kognitiven Leistungsstörung soll mit Hilfe eines geeigneten Kurztests durchgeführt werden“ (Good clinical practice, Experten-Konsens) [52].

Hinsichtlich der Schweregradeinteilung einer Demenz kann im Falle der Alzheimer-Demenz der MMST herangezogen werden. Wichtig ist, dass die Grenzen zwischen den einzelnen Stufen im individuellen Fall nur als Orientierungshilfe dienen und auch eine Zuordnung eines Patienten zu einem Schweregrad möglich ist, der außerhalb der hier genannten Grenzen liegt:

- MMST 20- 26 Punkte: leichte Alzheimer-Erkrankung
- MMST 10- 19 Punkte: moderate/mittelschwere Alzheimer-Erkrankung
- MMST weniger als 10 Punkte: schwere Alzheimer-Erkrankung“ [52].

#### **4.2 MMST und MoCA zur Verlaufsbeurteilung kognitiver Funktionen**

Es existieren einige Tests um Veränderungen kognitiver Fähigkeiten zu beurteilen, jedoch werden diese uneinheitlich in der Praxis eingesetzt [57]. Der MoCA-Test ist primär ein kognitives Screening-Instrument mit hoher Sensitivität und Spezifität, wohingegen er nur bedingt zur Verlaufsbeurteilung kognitiver Beeinträchtigungen geeignet ist [58]. Nichtsdestotrotz wird der MoCA in Kombination mit anderen Testverfahren häufig in der aktuellen Literatur verwendet, um die Progression von kognitiven Beeinträchtigungen zu beurteilen [59,60]. Darüber hinaus wird ebenso der MMST als Screening Test für eine MCI eingesetzt und um den Verlauf einer kognitiven Einschränkung zu verfolgen [61]. Einige Studien haben den MMST verwendet um kognitive Veränderungen zu untersuchen [57,62,63]. Petersen (et al), der die Petersen-Kriterien implementierte, welche für die Diagnose einer MCI erfüllt sein müssen, verwendete den MMST in Kombination mit anderen Tests um Veränderungen der kognitiven Funktion festzustellen [64]. Auch in der großangelegten prospektiven AFFIRM Studie bediente man sich dem MMST, um Änderungen der Kognitiven Fähigkeiten beurteilen zu können [13]. Zudem sind der MoCA und MMST bei Ärzten bekannte und gängige Screening Instrumente um

kognitive Beeinträchtigungen zu detektieren [58,61,65]. Wir haben diese Instrumente zur Beurteilung und Verlaufsbeurteilung der kognitiven Funktion in dieser Arbeit verwendet um gängige Testverfahren anzuwenden, welche leicht verständlich sind und zudem die Ergebnisse mit bereits publizierten Studien zu diesem Thema vergleichbar machen.

## **5. Fragestellung**

Die hier vorliegende Studie beschäftigt sich mit der primären Fragestellung, ob eine Katheterablation und somit die Aufrechterhaltung eines Sinusrhythmus kognitiven Einschränkungen bei Vorhofflimmerpatienten vorbeugen kann, oder zumindest die Abnahme kognitiver Fähigkeiten bei Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz verlangsamen kann. Sollte die Auswahl des Therapieregimes bei Vorhofflimmern Auswirkungen hinsichtlich der Prävalenz sowie der Progression von kognitiven Dysfunktionen haben, so würde sich hieraus resultierend unweigerlich die weitere Frage ergeben, ob einem der vorhandenen Therapieverfahren der Vorzug zu geben ist und welche Rolle die Komorbidität der LV-Dysfunktion in diesem Rahmen zu spielen vermag.

## **6. Methodik und Material**

### **6.1 Studienpopulation**

Ein besonderes Augenmerk soll an dieser Stelle zunächst den Probanden der beiden großangelegten Studien CABANA (Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial) und CASTLE-AF (Catheter Ablation versus Standard conventional Treatment in patients with Left ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation) gewidmet werden. Das gesamte Patientenkollektiv der hier vorliegenden Arbeit wurde ausschließlich aus Studienteilnehmern generiert, welche in der Universitätsklinik Rostock in diese Studien eingeschlossen waren. Hierdurch wurden sämtliche Probanden bereits im Vorfeld unserer Untersuchung durch die Studienzentrale in zwei Studienarme (medikamentöse Therapie oder Katheterablation) randomisiert [66].

Die global angelegte CABANA-Studie ging hierbei mit insgesamt 2204 eingeschlossenen Teilnehmern der Frage nach, ob eine Pulmonalvenenisolation die Inzidenz schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (Tod, schwerer Schlaganfall, schwere Blutungen, Herzstillstand) im Vergleich zu einer antiarrhythmischen (medikamentösen) Therapie vermindern zu vermag. Hier wurden im Zeitraum von 2009 bis 2016 an 126 Kliniken und Instituten in zehn Ländern geforscht (USA, Australien, China, Kanada, Deutschland, Korea, Italien, Großbritannien, Tschechische Republik und Russland) [32,66,67]. Die Probanden der CABANA-Studie wurden in zwei Studienarme randomisiert: Im ersten Arm fand eine Pulmonalvenenisolation mit umlaufendem ablativem Ansatz im linken Vorhof statt. Im zweiten Arm wurden die Studienteilnehmer gemäß den aktuellen Leitlinien für Vorhofflimmern des American College of Cardiology, der American Heart Association oder der European Society of Cardiology medikamentös therapiert [32]. Die spezifische Wahl der frequenzkontrollierenden- gegenüber der rhythmuskontrollierenden Arzneimitteltherapie und die individuell einzusetzenden Präparate waren dabei letztendlich dem behandelnden Arzt überlassen [32]. Im Ergebnis war bei Patienten mit Vorhofflimmern die Katheterablation der medikamentösen Therapie hinsichtlich der primären, kombinierten Endpunkte aus Gesamtsterblichkeit, Schlaganfall oder schweren Blutungen und Herzstillständen nicht überlegen [32,68,69].

Auch die CASTLE-AF-Studie widmete sich im Zeitraum von 2008 bis 2017 bei 398 Patienten an Insgesamt 32 Krankenhäusern der Frage, ob die Katheterablation von VHF hinsichtlich Mortalität und Morbidität im Vergleich zur konventionellen Behandlung ein besseres Outcome aufweist. Im Focus standen auch hier vor allem Fragen nach Senkung der Schlaganfallrate, der Gesamtmortalität sowie der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungsrate [32,67]. Die Randomisierung erfolgte hier ebenfalls in zwei Gruppen, wobei die der Katheterablation zugewiesenen Patienten innerhalb von 48 Stunden einer Ablation unterzogen wurden. Hier war im Rahmen des Studiendesigns nur eine Hochfrequenzkatheterbasierte VHF-Ablation zulässig. Im konventionellen Arm wurden die Patienten analog zu der CABANA-Studie ebenfalls medikamentös therapiert [70]. Der Katheterablation bei VHF konnte mit dem Nachweis einer starken Mortalitätsreduktion eine neue, prognoseverbessernde Qualität bescheinigt werden [71]. In dieser Studie konnte gezeigt

werden, dass sich die Gesamtsterberate im Gegensatz zu der konventionellen Therapie nahezu halbierte. Zudem konnte nicht nur die Arrhythmie-Last reduziert, sondern auch die Auswurffraktion erhöht werden, wenngleich das VHF nicht in allen Fällen terminiert werden konnte. „Interessant ist, dass der günstige Effekt auf die Mortalität erst nach rund drei Jahren manifest wurde [71].

Studienteilnehmer der CABANA und CASTLE-AF Studie, welche am Studienzentrum des universitären Herzzentrums der Universität Rostock betreut wurden, konnten zwischen 2015 und 2016 jeweils zweimalig im Anschluss an die regulären Follow-up-Besuche zur zusätzlichen Teilnahme an unserer Studie motiviert werden. Die Teilnehmer wurden im Rahmen dessen gebeten, die Fragen zum MMST und MoCA-Test zur Beurteilung der kognitiven Funktionen zu beantworten. Hierbei wurde auf ein Inter-Test-Intervall von ca. 6 Monaten geachtet.

Von ursprünglichen 97 Studienteilnehmern der CASTLE-AF und CABANA Studie konnten letztendlich 45 Patienten in unsere Studie eingeschlossen werden (Abbildung 6). Das Gesamtkollektiv teilte sich in 24 Patienten aus der CASTLE-AF-Studie (AF/ HF-Gruppe, im Alter von  $66,8 \pm 8,1$  Jahren) und 21 Probanden von der CABANA-Studie (AF-Gruppe, im Alter von  $68,8 \pm 7,0$  Jahren) auf. Die Studienpopulation war überwiegend männlich (73,3%), da sich nur 3 (12,5%) Frauen in der AF/ HF-Gruppe und 9 (42,8%) in der AF-Gruppe befanden.

Von 55 CASTLE-AF-Studienpatienten an der Universitätsmedizin Rostock verstarben bereits 10 Personen (18 %) vor unserem Studienbeginn, weitere 11 (20 %) Studienpatienten schieden zuvor aus. Von den übrigen 34 CASTLE-AF-Patienten nahmen 26 (76,4 %) an unseren Tests teil, 8 (23,6 %) verweigerten die Teilnahme. Es verblieben 24 Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz (AF/ HF-Patienten) die wir in unsere Studie einschließen konnten.

Seit 2010 wurden an der Universität Rostock ebenfalls 42 Patienten in der CABANA-Studie (AF-Gruppe) geführt. Fünfzehn (35,7 %) Patienten von ihnen hatten ihre weitere Teilnahme an der CABANA-Studie bereits vor Beginn der vorliegenden Studie verweigert. Von den übrigen 27 (64,3 %) Personen nahmen 23 Patienten (85,2 %) an unserer Studie teil. Vier weitere Patienten (14,8 %) verweigerten im

Verlauf die Durchführung der Tests. Aus der CABANA- Studienpopulation verblieben somit 21 Patienten welche erfolgreich in die Studie Einschluss fanden. In der AF-Gruppe mussten 2 und in der AF/ HF-Gruppe 4 Datensätze von der endgültigen Analyse ausgeschlossen werden, da sie die Ausschlusskriterien erfüllten.

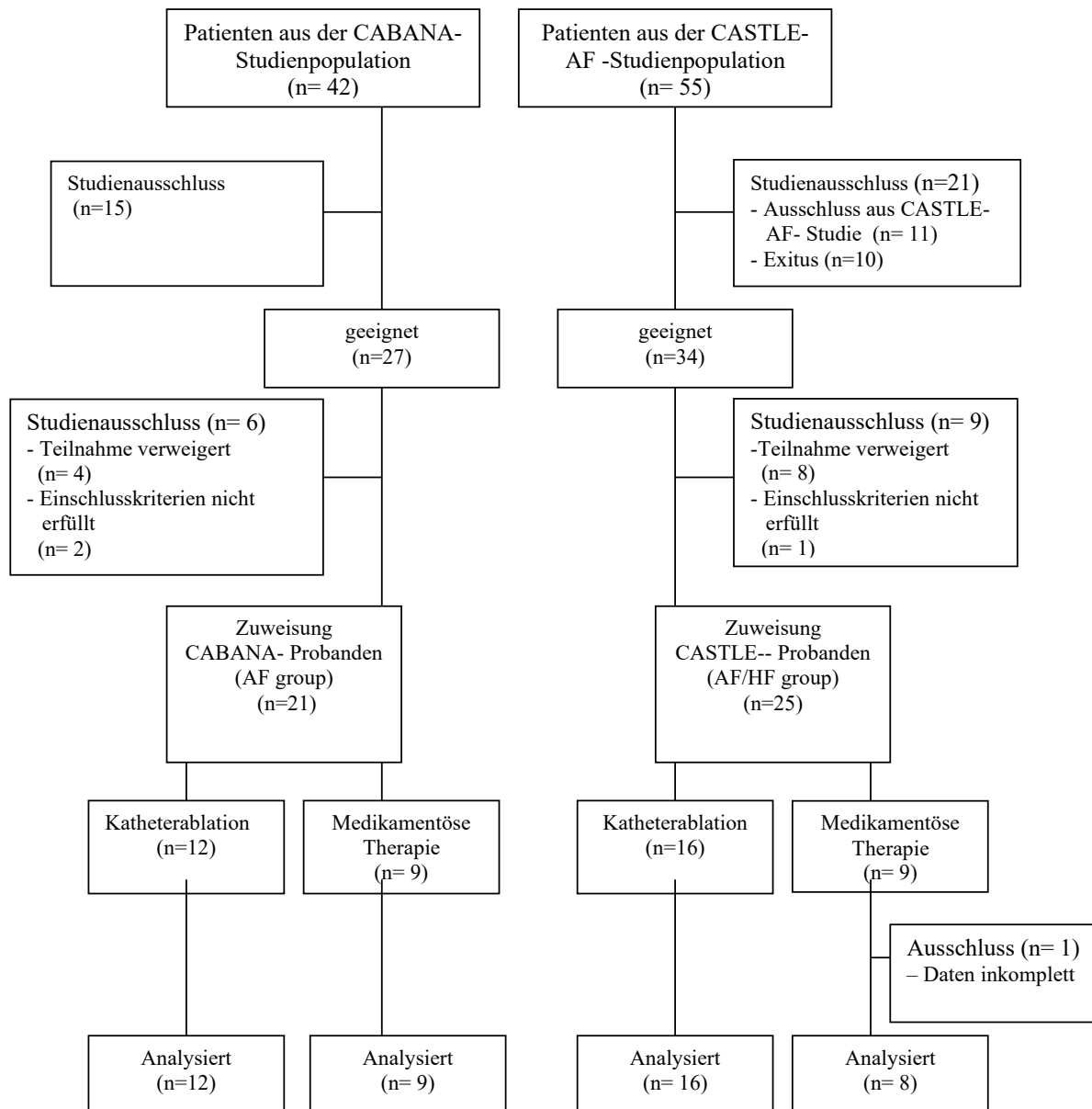


Abbildung 6: Flowchart Studienpopulation

Letztendlich konnten 21 Patienten der CABANA-Studie (AF-Gruppe) sowie 24 Teilnehmer der CASTLE-AF-Studie (AF/ HF-Gruppe) in unsere Studie eingeschlossen und ausgewertet werden (Abb. 6). Die Patienten wurden in zwei Studienpopulationen eingeteilt: Patienten mit VHF (AF) und Patienten, bei denen das Vorhofflimmern mit der Komorbidität einer systolischen Herzinsuffizienz ( $EF \leq 35\%$ )



(AF/HF) einherging. In der AF-Gruppe wurden 9 von 21 Patienten bereits medikamentös behandelt, 12 Patienten hatten im Vorfeld bereits eine Intervention im Rahmen einer Katheterablation. In der AF/ HF-Gruppe erhielten 8 der 24 Patienten Medikamente, 16 von Ihnen eine Katheterablation (vgl. Abbildung 6.) [66].

## **6.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

Durch den bereits zuvor erfolgten Einschluss der Patienten in die bereits genannten großangelegten, prospektiv-randomisierten Multi-Center-Studien CASTLE-AF und CABANA ergab sich hieraus automatisch das Profil für die Ein- und Ausschlusskriterien, welche vollumfänglich übernommen werden konnten. Zusätzlich zu diesen Einschlusskriterien musste für alle Patienten die Möglichkeit der persönlichen Befragung gegeben sein, eine fernmündliche Befragung per Telefon war ausgeschlossen.

### **6.2.1 Einschlusskriterien**

Neben einem Mindestalter von 18 Jahren mussten die Probanden unserer Studie schriftlich der Studienteilnahme zustimmen.

Des Weiteren waren unseren Probanden die Einschlusskriterium entsprechend dem Studiendesign der CABANA Studie: in den 6 Monaten vor dem Studieneinschluss mindestens zwei elektrokardiographisch dokumentierte paroxysmale VHF-Episoden mit einer Dauer von  $\geq 1$  Stunde, eine persistierende- oder eine langjährige persistierende VHF-Episode gefordert. Das Alter bei Einschluss musste entweder  $\geq 65$  Jahre oder  $< 65$  Jahre mit einem oder mehreren Risikofaktoren für einen Schlaganfall sein. Hierzu zählten Hypertonie ( $> 140/90$  mmHg), Diabetes mellitus (Nüchtern-BZ  $\geq 126$  mg/dl), eine Herzinsuffizienz (einschließlich systolischer oder diastolischer Herzinsuffizienz), ein bereits stattgehabtes Ereignis eines Schlaganfalls, einer TIA oder einer systemischen Embolie sowie eine vorhandene atherosklerotische Gefäßerkrankung (pAVk, Aortaplaque). Auch eine LA Größe  $> 5,0$  cm bzw. ein Volumenindex  $\geq 40$  cc/m<sup>2</sup>) oder eine EF  $\leq 35$  waren gefordert [32]. Die Einschlusskriterien der CASTLE-AF- Studie beinhalteten das Vorhandensein eines symptomatischen paroxysmalen oder persistierenden VHF, einhergehend mit dem

Versagen oder der Unverträglichkeit einer Therapie mit Antiarrhythmika bzw. der Non-Compliance bzgl. der Antiarrhythmika-Einnahme. Die LV- EF war mit  $\leq 35\%$  gefordert und es musste mindestens eine Herzinsuffizienz NYHA II vorliegen. Ferner wurden alle Patienten, sofern nicht bereits geschehen, mit einem ICD oder CRT-D-System zur Primär- bzw. Sekundärprävention aufgerüstet [70].

### **6.2.2 Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien unserer Studie waren eine bekannte Demenz, eine TIA oder ein Schlaganfall in der medizinischen Vorgeschichte der Patienten.

Die Ausschlusskriterien der CABANA und CASTLE-AF Studie gaben darüber hinaus vor, dass Patienten die alleinig unter einem VHF ohne weitere Risikofaktoren litten ( $> 65$  Jahren) oder nach aktuellen Therapieempfehlungen noch nicht als behandlungsbedürftig galten, ebenso wie Patienten mit bestehender antirheumatischer Medikation, Schilddrüsenerkrankungen oder kardio-vaskulären Ereignissen in den vorausgegangenen drei Monaten, Arrhythmien anderer Genese, oder bestehender dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ausgeschlossen waren. Patienten die über einen dokumentierten LA-Durchmesser  $>6$  cm verfügten, eine bestehende Kontraindikation für eine Antikoagulationstherapie oder Heparin besaßen oder innerhalb der vergangenen zwei Monate vor Studieneinschluss ein ACS, eine Herzoperation, eine Angioplastie oder eine transitorisch ischämische Attacke / einen Apoplex hatten, konnten ebenso beim Einschluss keine Berücksichtigung finden. Ferner wurden Patienten mit bereits manifestierter Demenz ebenso wie Patienten die bereits aufgrund von Vorhofflimmern in der Vergangenheit abladiert worden waren oder unter einem nicht kontrollierten Hypertonus litten, ausgeschlossen. Ergänzend hierzu seien eine bestehende Gravidität oder eine mutmaßliche Lebenserwartung weniger als 12 Monate genannt, welche diese Probanden nicht für Teilnahme an diesen Studien qualifiziert hätten [52,71].

### **6.3 Testverfahren**

Die Prävalenz und Progression kognitiver Dysfunktionen wurde in den beiden Studiengruppen mittels des Mini-Mental-State-Test (MMST) sowie dem Montreal

Cognitive Assessment (MoCA) untersucht. Durch diese alleine ist es zwar nicht möglich, die Diagnose einer MCI zu stellen, jedoch lassen sich kognitive Beeinträchtigungen und auch die Progression dieser gut abbilden [66].

### **6.3.1 Mini-Mental-State-Test (MMST)**

Seit dem Jahr 1975 wird der Mini-Mental-Status-Test (MMST) nach Folstein et al. als Screeninginstrument für die Detektion einer Demenz verwendet [61]. Die Demenzforschung der Vergangenheit hat dazu geführt, dass das Syndrom heute in immer früheren Stadien diagnostiziert wird. Damit hat der einst von den Autoren empfohlene Schwellenwert von 24 Punkten heute keine Gültigkeit mehr und sollte um drei Punkte, also auf 27 Punkte heraufgesetzt werden. In einer Untersuchung an der Memory Clinic Basel wurden 2002 durch Thalmann und Kollegen bei 176 Patienten und 88 Gesunden die Diagnosen aufgrund einer ausführlichen Demenzabklärung mit den Resultaten des MMST verglichen [72]. Es konnte gezeigt werden, dass bei einem MMST = 27 Punkten (= „gesund“) 135 von 176 dementen Patienten (= 77 % Sensitivität) und 80 von 88 gesunden, älteren Probanden (= 91 % Spezifität) richtig diagnostiziert werden konnten [72]. Umgekehrt bedeutet dies, dass ab einem Punktwert  $\leq 26$  Punkte eine Demenz bzw. eine kognitive Einschränkung als bewiesen gilt bzw. als Wahrscheinlich anzunehmen ist [73].

Bei der Durchführung des 22 Fragen umfassenden MMST werden die Teilnehmer gebeten, Fragen zu den folgenden Bereichen zu beantworten: Orientierung (Jahr? Monat? Jahreszeit? Ort?), Merkfähigkeit (Drei Worte/ Objekte wiederholen und merken und sich später im Test an diese erinnern), Aufmerksamkeit und Rechnen (Rückwärts zählen in Siebener- Schritten, bei 100 beginnen und später einen Satz ihrer Wahl zu schreiben) und sprachliche Fähigkeiten (das Erkennen und korrekt benennen von den Gegenständen „Armbanduhr“ und „Bleistift“), den Satz „Bitte keine Wenn und Aber“ in einem Versuch korrekt nachsprechen, das korrekte Falten eines Papierblattes nach vorheriger mündlicher Anleitung, das Nachzeichnen eines Objektes sowie einen Satz eigenständig Schreiben) [61]. Der emotionale Ton des Satzes (welche die Patienten selber ausdenken und verschriftlichen sollen) kann zu den Emotionen des Schriftstellers in Beziehung gesetzt werden. Der MMST sollte nicht als verlässlicher Indikator für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und

depressive Symptome von Menschen mit Demenz angesehen werden, kann jedoch sinnvoll für diagnostische Zwecke Verwendung finden [58,72,73] .

### **6.3.2 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)**

Mit circa 10-minütigem Zeitaufwand stellt der MoCA-Test ein kurzes kognitives Screening-Instrument mit hoher Sensitivität und Spezifität dar um MCI zu detektieren [73]. Beim MoCa-Test werden unter anderem exekutive Fähigkeiten wie das Nachzeichnen eines Würfels oder einer Uhr getestet. Des Weiteren sollen Probanden abgebildete Tiere namentlich benennen, das Gedächtnis bzw. die Erinnerungsfähigkeit sowie die Aufmerksamkeit werden geprüft und sprachliche Fähigkeiten und Abstraktion im Rahmen von Gemeinsamkeiten werden abgefragt. Einige der Fragen des MoCa-Tests überschneiden sich mit denen des MMST. Hier sind vor allem die Fragen zur Orientierung (Datum, Monat, Jahr, Wochentag, Ort, Stadt) zu nennen. Es werden insgesamt 30 Punkte für alle richtigen Antworten vergeben. Der enthaltene Uhrentest wird in der Neurologie und Neuropsychologie seit vielen Jahren verwendet. Er erlaubt es, in sehr kurzer Zeit wichtige kognitive Aspekte der Demenz zu untersuchen. Der Wert für eine kognitive Beeinträchtigung wurde hier bei einem cut-off von 24/25 Punkten gesetzt [55,66].

### **6.4 Datenerhebung**

Die Datenerhebung mittels Befragung der Patienten erfolgte im Zeitraum von September 2014 bis Juli 2016 in den Räumlichkeiten der rhythmologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Rostock. Die durchschnittliche Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Befragung betrug zwischen 15,3 und 16,2 Monaten in der Gruppe der AF-Patienten bzw. 35,5 bis 19,6 Monate in der AF/ HF-Gruppe [66].

Bei den FU Untersuchungen im Rahmen der CASTLE –AF und CABANA Studie konnten die Probanden dann ebenfalls für die hier vorliegende Studie befragt werden. Somit konnte auf tagesaktuelle Daten (Blutdruck, Herzfrequenz, aktuelles Befinden sowie Beschwerden) zurückgegriffen werden. Bei diesen Terminen wurden die Patienten jeweils erneut, im Verlauf mindestens zweimalig und mit einem Mindestabstand von ca. sechs Monaten befragt. Es erfolgte hierbei vor jedem

Interview eine erneute Aufklärung über die Zielsetzung dieser Studie mit dem Verweis auf die absolute Freiwilligkeit der Teilnahme sowie des Datenschutzes und der Anonymität der erhobenen Daten.

Für die standardisierten Patienteninterviews wurden neben dem Mini-Mental-State-Test (MMST) der Montreal-Cognitive-Assessment-Test (MoCA) ausgewählt, welche beide validierte und in der Demenzdiagnostik langjährig bewährte Fragebögen darstellen (siehe 6.3 Testverfahren). Die Fragebögen wurden jeweils rezidivierend in der ersten und auch in der folgenden Sitzung angewandt. Die Gesamtzeit des Interviews betrug jeweils ca. 30min Zeitaufwand für die Probanden. Die Terminvergabe für die Patienten erfolgte automatisch durch die Studienassistentinnen im Rahmen der bereits genannten regelmäßigen Vorstellungen durch die Teilnahme an weiteren Studien. In der Regel wurden die Interviews vormittags zwischen 10:00 Uhr und 12:00 Uhr geführt, nachdem die Probanden die geplanten turnusmäßigen Tests und Untersuchungen durchlaufen hatten. Das Interview-Setting war immer ähnlich aufgebaut, wobei versucht wurde, in den Einzelbefragungen in einem separaten Raum während der Testdurchführung eine ruhige und angenehme Umgebung für die Probanden zu schaffen. Die Zeit für die Interviews sowie die einzelnen Zeiten für die Testabschnitte wurden mit der Stoppuhr-Funktion eines Smartphones genommen, wobei die Probanden keinem Zeitdruck ausgesetzt waren. Um weiterhin die Einheitlichkeit der Untersuchung zu standardisieren und für alle Patienten möglichst einheitliche Ausgangsvoraussetzungen zu schaffen, wurde im Vorfeld eine Mappe für die Interviews angelegt, welche durch dieselben, standardisierten Materialien (Stift, Papier, etc.) ein fixes Befragungssetting garantierten. Keine der begonnenen Befragungen musste unplanmäßig aus gesundheitlichen oder anderen unerwartet eintretenden Vorkommnissen abgebrochen werden. Die Ergebnisse der einzelnen Befragungen wurden in eine anonymisierte, zu diesem Zweck entworfene, Excel-Tabelle zusammengefasst und später ausgewertet. Ferner wurde eine für die Studie entworfene Einverständniserklärung mit integrierter Zustimmung zur anonymisierten Veröffentlichung der Ergebnisse unmittelbar vor Beginn der jeweiligen Befragung ausgehändigt und von den Patienten unterschrieben. Durch mündliche Nachfrage konnte in allen Fällen sichergestellt werden, dass die Patienten den Inhalt der Einverständniserklärung gelesen und verstanden hatten.

Ein Ethikantrag für die Durchführung dieser wissenschaftlichen Arbeit wurde der Ethikkommission der Universität Rostock im Vorfeld vorgelegt und ohne Einwände unter der Nummer *A 2014-0075* genehmigt.

## **6.5 Statistische Verfahren**

Die Datenerhebung und Speicherung erfolgte zunächst mit Excel (Microsoft Office Professional Plus 2010), im Anschluss folgte die statistische Auswertung und Analyse der Daten unter Verwendung des SPSS-Statistikprogramms 21.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Bei deskriptiven Statistiken wurden sowohl für kontinuierliche als auch kategoriale Variablen Berechnungen erstellt. Sämtliche berechnete Statistiken enthalten Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) von kontinuierlichen Variablen und werden als Mittelwert  $\pm$  SD, Frequenzen und relative Häufigkeiten von kategorischen Faktoren demonstriert. Der Test auf Unterschiede von kontinuierlichen Variablen zwischen den Studiengruppen erfolgte je nach Eignung durch den 2-Stichproben-t-Test für unabhängige Stichproben oder den Mann-Whitney-U-Test. Die Auswahl der verwendeten Tests basierte auf der Auswertung der Variablen für die Normalverteilung unter Verwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Unterschiede in kontinuierlichen Variablen zwischen verschiedenen Zeitpunkten wurden untersucht, wobei der gepaarte t-Test oder der Wilcoxon-Rang-Test für gepaarte Daten verwendet wurde. Alle p-Werte ergaben sich aus zweiseitigen statistischen Tests und Werte von  $< 0,05$  wurden als statistisch signifikant angesehen. (vergleiche hierzu [66]).

## **7. Ergebnisse**

Von insgesamt 45 Patienten (21 AF-Gruppe; 24 AF/ HF-Gruppe) welche in dieser Studie ausgewertet wurden (Tabelle 1), wurden in der AF- Gruppe 9 (42,9 %) Patienten (5 Männer, 4 Frauen) medikamentös behandelt, 12 (57,1 %) durch Katheterablation (7 Männer, 5 Frauen). In der AF/ HF-Gruppe wurden 8 (33,3 %) Patienten (8 Männer) medikamentös behandelt, durch Katheterablation waren es 16 (66,7 %) (13 Männer, 3 Frauen).

Im Durchschnitt betrug die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Interview in der AF-Gruppe  $16,8 \pm 11$  Monate im Vergleich zu der AF/HF- Gruppe mit  $28,3 \pm 18,4$  Monaten bei den Probanden nach erfolgter Katheterablation. Das mittlere Inter-Testintervall betrug  $5,9 \pm 2,3$  Monate in der AF-Gruppe und  $5,7 \pm 1,6$  Monate bei den AF/ HF-Patienten. (Tabelle 1)

Studiengruppe	Therapie	N	Test	Mittelwert	Std. - Abweichung	P
AF- Gruppe	medikamentös	9	1.MMSE	28.0	1.50	p= 0.7
			2. MMSE	27.8	1.72	
			1. MoCA	22.4	2.83	p=0.3
			2. MoCA	23.7	4.33	
	Katheterablation	12	1.MMSE	26.2	2.92	p=0.2
			2.MMSE	26.8	2.08	
			1. MoCA	22.4	4.38	p=0.6
			2. MoCA	22.9	2.47	
AF/HF- Gruppe	medikamentös	8	1.MMSE	25.4	4.17	p=0.09
			2.MMSE	26.3	3.77	
			1. MoCA	21.8	4.89	p=0.3
			2. MoCA	19.4	8.99	
	Katheterablation	16	1.MMSE	26.4	2.43	p=0.5
			2.MMSE	26.1	3.11	
			1. MoCA	22.2	4.51	p=0.5
			2. MoCA	22.8	4.49	

**Tabelle 1:** Ergebnisse nach Studiengruppen bei zweimal durchgeführtem Mini-Mental Status Test (MMST/ MMSE) und Montreal Cognitive Assessment Tool (MoCA) mit einem Intertestintervall von 6 Monaten.

In der AF-Gruppe erreichten Patienten mit medikamentöser Therapie keine signifikant unterschiedlichen Werte beim Vergleich der beiden MMST (28,0 vs. 27,8 Punkte,  $p = 0,665$ ) oder MoCA- Tests (22,4 vs. 23,7 Punkte,  $p = 0,342$ ) im Rahmen

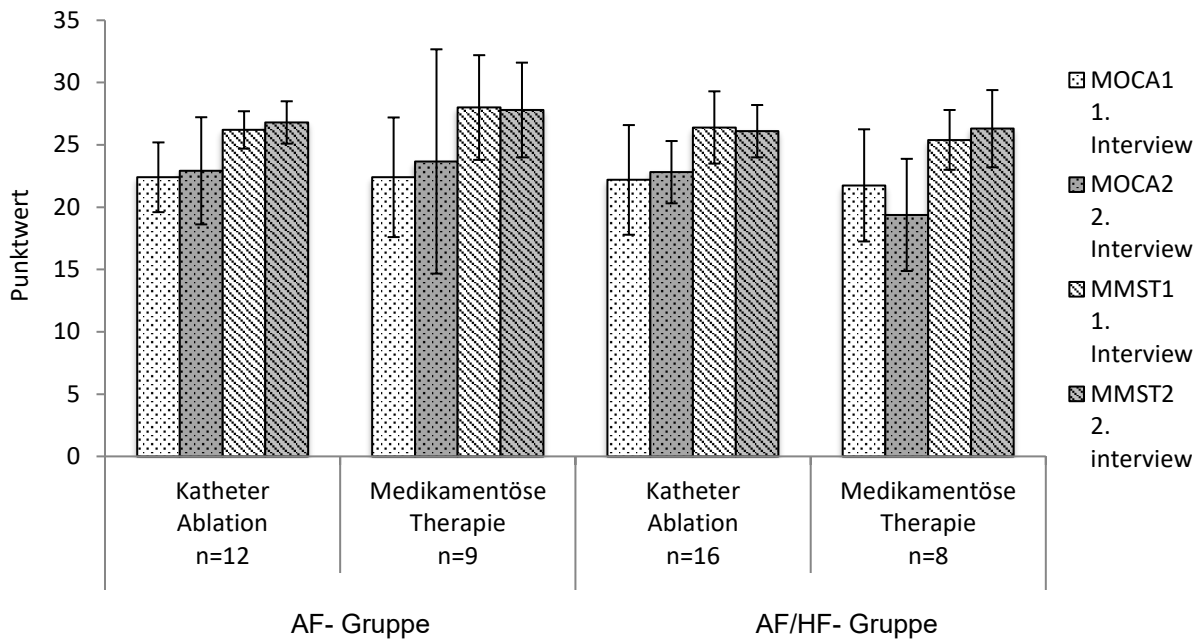
der Interviews. Ähnliches zeigte sich für die Patienten mit Katheterablation (MMST: 26,2 versus (vs.) 26,8,  $p = 0,232$ ; MoCA: 22,4 vs. 22,9;  $p = 0,609$ ). Auch die AF/ HF-Gruppe zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Befragungen, weder bei medikamentös-therapierten Probanden (MMST: 25,4 vs. 26,3,  $p = 0,087$ ; MoCA: 21,75 vs. 19,83;  $p = 0,300$ ), noch bei den Patienten mit erfolgter Ablationstherapie (MMST: 26,4 vs. 26,1,  $p = 0,509$ ; MoCA: 22,2 vs. 22,8;  $p = 0,447$ ) (Tabelle 2).

Test	Studiengruppe	Therapie	N	Mittelwert	Std. - Abweichung	P
1. MMSE	AF- Gruppe	medikamentös	9	28.00	1.5	0.1
	AF/HF- Gruppe		8	25.4	4.2	
2. MMSE	AF- Gruppe	medikamentös	9	27.8	1.7	0.3
	AF/HF- Gruppe		8	26.3	3.8	
1. MOCA	AF- Gruppe	medikamentös	9	22.4	2.8	0.7
	AF/HF- Gruppe		8	21.8	4.8	
2. MOCA	AF- Gruppe	medikamentös	9	23.7	4.3	0.2
	AF/HF- Gruppe		8	19.4	9.0	
1. MMSE	AF- Gruppe	Ablation	12	26.2	2.9	0.8
	AF/HF- Gruppe		16	26.4	2.4	
2. MMSE	AF- Gruppe	Ablation	12	26.8	2.1	0.5
	AF/HF- Gruppe		16	26.1	3.1	
1. MOCA	AF- Gruppe	Ablation	12	22.4	4.4	0.9
	AF/HF- Gruppe		16	22.2	4.5	
2. MOCA	AF- Gruppe	Ablation	12	22.9	2.5	0.9
	AF/HF- Gruppe		16	22.8	4.5	

**Tabelle 2:** Ergebnisse der AF- und AF / HF-Gruppe nach AF-Therapie bei zweimal durchgeführtem Mini-Mental Status Test (MMST/ MMSE) und Montreal Cognitive Assessment Tool (MoCA) mit einem Intertestintervall von 6 Monaten

Darüber hinaus konnten weder statistisch relevante Unterschiede in der Prävalenz oder Progression der kognitiven Beeinträchtigung innerhalb der beiden Gruppen noch zwischen AF- und AF-HF- Gruppe gefunden werden  $p > 0,1$  ( Diagramm 1 ) [66].





**Diagramm 1:** Gemittelte Ergebnisse von Mini-Mental Status Test (MMST/ MMSE) und Montreal Cognitive Assessment Tool (MoCA) mit einem Intertestintervall von 6 Monaten

Vergleicht man nun die AF- mit der AF/ HF-Gruppe sowie ihre Subgruppen, die durch die Wahl der VHF-Behandlung gebildet wurden, ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied innerhalb der MMST- und MoCA-Testergebnisse im Vergleich zwischen der ersten und zweiten Befragung. Dessen ungeachtet zeigte sich jedoch bei allen Patienten eine messbare kognitive Beeinträchtigung, welche durch einen Grenzwert von 26 Punkten für den MoCA-Test belegt werden konnte (siehe Kapitel 6.3.1 Mini-Mental-State-Test und Tabelle 2). Lediglich die Patienten der AF- Gruppe, welche ausschließlich medikamentös therapiert wurden, erreichten grenzwertig- normale Punktzahlen mit einem mittleren MMST- Ergebnis von 27,8-28 Punkten.

Neben der in dieser Arbeit vorrangigen Frage, ob die Wahl der Therapie das Outcome hinsichtlich der Entstehung von kognitiven Einschränkungen beeinflussen mag, scheint unumstritten, dass Patienten mit vorhandenem AF/ HF nicht nur eine erhöhte Intrahospitalmortalität, sondern auch eine Erhöhung der 30-Tage Mortalität nach Krankenhaus-Entlassung aufweisen [74,75].

## 8. Diskussion

### 8.1 Diskussion der Ergebnisse

Die hier vorliegende Studie widmet sich der Fragestellung, ob die Wahl der Therapie (Katheterablation versus medikamentöse Therapie) Einfluss auf die Prävalenz und Progression kognitiver Dysfunktionen bei Vorhofflimmer-Patienten verzeichnen zu vermag. Kognitive Beeinträchtigungen treten häufig bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf [76]. So konnten Cameron et al. zeigen, dass immerhin 75 % der von Ihnen untersuchten hospitalisierten Patienten mit Herzinsuffizienz und einer NYHA-Klasse III oder IV kognitive Einschränkungen aufwiesen [76]. Alonso et al. postulierten ebenfalls eine Prävalenz von MCI oder Demenz bei 11%- 28% der von Ihnen untersuchten VHF-Patienten [77]. Bei der hier vorliegenden Studienpopulation lag die Prävalenz kognitiver Beeinträchtigungen sogar bei 100%. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass im Vergleich zu anderen Studien nicht nur unsere Studienpopulation mit 45 Patienten sehr klein ist, sondern die von uns untersuchten Patienten in Relation auch älter und mit einer erhöhten Rate an Komorbiditäten vergesellschaftet sind. Trotzdem lassen sich die Ergebnisse von Cameron et al., welche eine sehr hohe Prävalenz von kognitiven Einschränkungen bei Patienten mit Vorhofflimmern und multiplen Vorerkrankungen aufdeckten, mit der hier vorliegenden Arbeit sehr gut vergleichen, da ebenfalls der Mini-Mental State Test sowie der Montreal Cognitive Assessment-Test zum Einsatz kamen. Die gewählten Testverfahren MMST und MoCA sind kurze Screeningtests für die Erhebung kognitiver Fähigkeiten oder -Einschränkungen. Sie eignen sich gemäß der Petersen-Kriterien normalerweise nicht, um eine Demenz oder MCI zu diagnostizieren [66]. Auffällige Testergebnisse können jedoch dazu beitragen, potentiell gefährdete Patienten frühzeitig zu detektieren und diese zu fördern bzw. entsprechend zu therapieren. Eine Subanalyse der AFFIRM- Studie (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) ergab, dass im Vergleich zwischen einer Rhythmus- und Frequenzkontrollgruppe bei insgesamt 245 Teilnehmern keine signifikanten Unterschiede in den erreichten MMST- Punktwerten bestanden [13]. Bunch et al. zeigten, dass abladierte Patienten hingegen ein signifikant geringeres Risiko für Schlaganfälle, Demenz und Tod im Vergleich zu Patienten mit VHF ohne Ablationstherapie haben [10].

Basierend auf diesen Beobachtungen stellten wir die Hypothese auf, dass eine Rhythmuskontrollstrategie mittels Katheterablation der alleinigen medikamentösen Therapie des Vorhofflimmerns hinsichtlich der Aufrechterhaltung oder sogar Verbesserung der kognitiven Funktionen überlegen sein könnte. Die kognitive Leistungsfähigkeit ist bei Patienten mit einer linksventrikulären Auswurffraktion  $\leq 30\%$  signifikant erniedrigt [78]. Zwei von fünf älteren Patienten in allgemeinen Krankenhäusern leiden an einer kognitiven Störung. [79] Diese Ergebnisse decken sich deutlich mit den erhobenen Daten in der hier vorliegenden Studie: Bei einem mittleren Alter von  $68,8 \pm 8,1$  Jahren bei der gesamten Studienpopulation, konnten sogar bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten durch Screening mit dem MoCA-Test-Tool kognitive Einschränkungen diagnostiziert werden. Bei älteren Patienten sollten somit kardio-vaskuläre Risikofaktoren vermehrt Berücksichtigung finden, da diese nicht nur das Risiko für kognitive Beeinträchtigungen und weitere negative Folgen erhöhen, sondern eine Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren der Entstehung von Schlaganfällen vorzubeugen vermag [80]. Die Ergebnisse der hier vorliegenden prospektiven Studie sind zwar schlussendlich nicht signifikant hinsichtlich der Fragestellung, ob sich die unterschiedlichen Therapieansätze positiv auf die kognitive Funktion auswirken können, passen jedoch zu den Ergebnissen der bereits oben genannten Affirm- Studie [13].

Es gilt als bewiesen, dass Komorbiditäten wie Bluthochdruck, zerebrale Vaskulopathie, Diabetes mellitus oder Herzinsuffizienz mit einem kognitiven Rückgang bei VHF-Patienten assoziiert sind. [66,78] Auch bei unseren Probanden, welche aus den Studienpopulationen der großangelegten, randomisierten CABANA- und CASTLE-AF- Studien rekrutiert wurden, handelt es sich um ältere Patienten mit VHF und diversen Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 2, etc.) bei welchen wir eine hohe Prävalenz von kognitiven Einschränkungen feststellen konnten. Zusammenfassend haben wir hier Daten aus einer kleinen Studienpopulation, welche jedoch hervorragend kontrolliert aus zwei großen, prospektiv- randomisierten Studien hervorgingen, wobei eine potenzielle Selektionsverzerrung beim Vergleich der beiden Therapiearme ausgeschlossen werden kann. Aus diesen Gründen dürften die hier vorliegenden Ergebnisse valide und aussagekräftige Informationen liefern und sollten mit erhöhter Aufmerksamkeit

betrachtet werden [66]. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Prävalenz von kognitiven Einschränkungen bei älteren VHF- Patienten (mit Begleiterkrankungen) erheblich ist. Die Auswahl der Therapie, zumindest in einem Zeitraum zwischen zwei- und drei Jahren nach Ablation bzw. nach Beginn der medikamentösen Therapie scheint jedoch keinen Einfluss auf die Progression kognitiver Einschränkungen zu haben.

## **8.2 Diskussion der Methodik**

Beim Vergleich der Sensitivität, Spezifität und des prädiktiven Wertes des Montreal Cognitive Assessment Tests (MoCA) mit dem Mini-Mental State Examination (MMST) als Screening-Instrument für MCI und Demenz konnte (bei Menschen in der chinesischen Bevölkerung) folgende Feststellung gemacht werden: Der MoCA scheint demnach das effizientere Testverfahren zur Detektion einer MCI zu sein während der MMST das effizientere Screening für eine manifeste Demenz darstellt [42]. Sie eignen sich jedoch gemäß der Petersen-Kriterien nicht, um eine Demenz oder MCI zu diagnostizieren [66]. Beide Testverfahren stellen jedoch für klinisches Personal eine schnelle und genaue Möglichkeit zur Detektion kognitiver Beeinträchtigungen dar [42]. In der hier vorliegenden Studie wurde daher Wert auf die Kombination beider Testinstrumente gelegt. Hierbei ist vor allem die Verknüpfung von MMST und dem Uhrentest, wie er im MoCa enthalten ist, zu erwähnen, da diese zusammen mit einer Sensitivität von 81 % sowie einer Spezifität von 90 % ohnehin als gute zusätzliche Entscheidungsgrundlage in der Diagnostik von demenziellen Entwicklungen oder kognitiven Einschränkungen dienen können [43]. Bei der Beurteilung von Fragebögen müssen vor allem bei einem wiederholten Einsatz neuropsychologischer Testverfahren zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs oder des Behandlungserfolges Testwiederholungseffekte durch einen ausreichenden zeitlichen Abstand zwischen den Testzeitpunkten (mindestens 6 Monate oder bei rascher Progredienz auch früher) so weit wie möglich vermieden werden. Die dennoch eingeschränkte Reliabilität der Testverfahren muss bei der Beurteilung von Veränderungen der Ergebnisse berücksichtigt werden [52]. Dieser Empfehlung (Empfehlungsgrad C, Evidenzebene IV konnte unsererseits bei den Befragungen der Probanden mit zeitlichen Abständen von ca. sechs Monaten zur zweiten Testwiederholung nachgekommen werden [52].

### **8.3 Limitation**

Eine grundlegende Limitation der Arbeit liegt in einer fehlenden Bewertung der kognitiven Funktion zum Zeitpunkt der Randomisierung. Dies ist unter anderem der Studienpopulation aus den CASTLE-AF und CABANA-Studien geschuldet, da diese zwar einerseits hervorragend kontrolliert, jedoch zu Beginn der hier zu Grunde liegenden Arbeit bereits größtenteils in die beiden Studien implementiert gewesen sind. Weiterhin wählten wir ein Inter-Testintervall von 6 Monaten. Eventuell wären signifikantere Ergebnisse erzielt worden, wenn mehr Zeit zwischen dem ersten und dem zweiten Interview verstrichen wäre. Darüber hinaus verstarben 10 Patienten während des Untersuchungszeitraums. Dies ist tragisch, angesichts der hohen Komorbiditäten und der ohnehin schweren Grunderkrankung bei dieser Patientenpopulation leider jedoch jederzeit möglich. Nimmt man an, dass auch die kardiale Grunderkrankung todesursächlich oder -begünstigend gewesen sein mag, liegt hier die Vermutung nahe, dass auch diese Patienten in den Tests tendenziell schlechter abgeschnitten hätten. Fünf Patienten konnten nicht in die Studie aufgenommen werden, da Sie die grundsätzliche Teilnahme oder das Folgeinterview verweigerten. Patienten mit leichter Demenz oder MCI wissen häufig um Ihre Defizite und entwickeln Strategien, um ihrer Umgebung zunächst nicht aufzufallen. So konnten potentiell vorhandene Defizite, die für die Ergebnisse hätten relevant sein können, bei diesen Patienten unter Umständen nicht dokumentiert werden. Einschränkend muss auch darauf hingewiesen werden, dass die letztendlich geringe Anzahl an verbliebenen Probanden, welche den Einschluss in die Studie geschafft haben sowie das Fehlen von Langzeitdaten limitierenden Einfluss auf die Studienergebnisse haben mögen.

### **9. Schlussfolgerung**

Als Fazit zeigt sich, dass der kognitive Rückgang einen unabhängigen Prognosefaktor für ein schlechteres Outcome bei VHF-Patienten darstellt. Da unsere Studie eine sehr hohe Prävalenz von kognitiven Dysfunktionen bei Patienten mit Vorhofflimmern zeigen konnte, empfehlen wir deshalb, dass jeder ältere VHF-Patient im Rahmen von Routineuntersuchungen zudem auf seine kognitiven Funktionen getestet werden sollte unter Zuhilfenahme einfacher Screening Tests wie

beispielsweise dem MMST oder MoCA. Angesichts der überwältigenden Inzidenz und Prävalenz von Herzinsuffizienz in der älteren Bevölkerungsgruppe, vermag die frühzeitige Erkennung von kognitiven Störungen in Verbindung mit einer sofortigen, intensiven Behandlung der linksventrikulären systolischen Dysfunktion, einen bemerkenswerten Anteil an Demenzen im fortgeschrittenen Alter verhindern oder verzögern zu können [78]. Die Daten legen also nahe, dass sich die Therapie des VHF zwingend auch auf die kognitiven Funktionen und deren Funktionserhalt auswirken sollten. Die Resultate dieser Studie unterstreichen somit die Bedeutsamkeit von Screeningverfahren zur möglichst frühen Detektion kognitiver Defizite bei diesen Patienten.

In der hier vorliegenden Studie zeigte sich der Verlauf der kognitiven Funktionen und das Fortschreiten von kognitiven Defiziten unabhängig von der Wahl der VHF-Therapie im zeitlichen Verlauf als nicht signifikant. Es werden jedoch weitere randomisierte Studien in Hinsicht auf Langzeitergebnisse und vortrefflich größeren Studienpopulationen vonnöten sein, um die aufgeführten Daten unter Umständen signifikant herausarbeiten und somit die VHF- Therapie in der Zukunft weiter optimieren zu können.

## **10. Zusammenfassung**

Vorhofflimmern stellt die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung dar und ist vor allem bei älteren Menschen mit diversen Komorbiditäten vergesellschaftet. Vor allem wenn das VHF nicht diagnostiziert ist, steigt das Risiko für Thrombembolien und für demenzielle Entwicklungen. Vorhofflimmern ist unabhängig von einem vorangegangenen klinischen Ereignis eines Schlaganfalls mit kognitiven Beeinträchtigungen und der Entwicklung einer Demenz verbunden. Diverse Studien befassen sich damit, eine optimale Therapie für die Patienten zu finden, welche nicht nur Schlaganfälle, hämodynamische Instabilität und eine Verschlechterung der Herzfunktion vermeiden kann, sondern ebenfalls eine verbesserte Lebensqualität und erhöhte Lebenserwartung zu erzielen vermag. Demenzerkrankungen, welche durch den Abbau und Verlust kognitiver Funktionen und Alltagskompetenzen gekennzeichnet sind, müssen vermindert werden. Für die hier vorliegende Arbeit ist vor allem die vaskuläre Demenz von besonderem Interesse, da diese unter anderem

durch Thrombenbildung und hiermit verbundener Mikroinfarzierungen im Gehirn ausgelöst wird. Die Wahl der Therapie richtet sich individuell nach der hämodynamischen Stabilität, dem Vorhandensein von auslösenden Faktoren sowie den zugrunde liegenden kardiovaskulären Ursachen. Zudem muss das Schlaganfallrisiko abgewogen und die Notwendigkeit einer Antikoagulation festgelegt werden.

Die Studie geht der Frage nach, ob eine Katheterablation und somit die Aufrechterhaltung eines Sinusrhythmus oder eher die medikamentöse Therapie kognitiven Einschränkungen bei Vorhofflimmerpatienten vorbeugen kann. Wenn die Auswahl des Therapieregimes bei Vorhofflimmern Auswirkungen auf die Prävalenz sowie die Progression von kognitiven Dysfunktionen haben sollte, stellt sich zudem die Frage welche Rolle die Komorbidität der LV-Dysfunktion spielt und ob letztlich einem der vorhandenen Therapieverfahren der Vorzug zu geben wäre.

Diese Fragen wurden methodisch an einem Patientenkollektiv untersucht, welches bei der hier vorliegenden Arbeit aus Studienteilnehmern der beiden großangelegten Studien CABANA (Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial) und CASTLE-AF (Catheter Ablation versus Standard conventional Treatment in patients with Left ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation) generiert wurde. Durch die beiden Test- Instrumente MMST und MoCA kann die Progression von kognitiven Beeinträchtigungen und Defiziten sehr gut beurteilt werden. Daher wurden diese Testinstrumente benutzt, um die Teilnehmer hinsichtlich Ihrer kognitiven Funktionen bewerten zu können. Es konnten 45 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Das Gesamtkollektiv teilte sich in 24 Patienten aus der CASTLE-AF- Studie im Alter von  $66,8 \pm 8,1$  Jahren und 21 Probanden von der CABANA-Studie im Alter von  $68,8 \pm 7,0$  Jahren. Die Patienten wurden in zwei Studienpopulationen eingeteilt: Patienten mit VHF und Patienten, bei denen das Vorhofflimmern mit der Komorbidität einer systolischen Herzinsuffizienz einherging.

Die Auswertung der erhobenen Daten zeigte, dass die VHF- Patienten sowohl unter medikamentöser- als auch nach Kathetherablationstherapie keine statistisch signifikante Verschlechterung der Kognition im zeitlichen Verlauf aufwiesen. Die Patienten mit VHF- und Herzinsuffizienz schnitten alle in den MMST- Tests geringfügig schlechter als in der jeweiligen Vergleichspopulation ab. Im Vergleich

zwischen der VHF- mit der VHF-/ HF-Gruppe sowie ihrer Subgruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied innerhalb der MMST- und MoCA-Testergebnisse, auch wenn bei allen Patienten eine messbare kognitive Beeinträchtigung vorhanden gewesen ist. Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen zusammenfassend darauf hin, dass weder die invasive, noch die medikamentöse VHF- Therapie in den ersten Jahren nach Therapiebeginn einen Einfluss auf das Fortschreiten der kognitiven Beeinträchtigungen zu haben scheint. Die Prävalenz von kognitiven Beeinträchtigungen bei älteren VHF- Patienten mit Begleiterkrankungen ist jedoch enorm. Studienteilnehmer mit Herzinsuffizienz die lediglich medikamentös therapiert wurden zeigten eine Verschlechterung der kognitiven Funktionen im zeitlichen Verlauf zwischen den beiden MoCA-Fragebögen. Sämtliche anderen Patienten der Studie schnitten in der zweiten Befragung tendenziell besser ab.

Da der kognitive Rückgang einen unabhängigen Prognosefaktor für ein schlechteres Outcome bei VHF-Patienten darstellt, empfehlen wir hieraus resultierend, dass jeder ältere VHF- Patient im Rahmen von Screening- Untersuchungen wie z.b. MMST oder MoCA routinemäßig auf seine kognitiven Funktionen getestet werden sollte. Hierdurch könnte es gelingen, einen bedeutenden Anteil an Demenzen im fortgeschrittenen Alter zu diagnostizieren und einer spezifischen Unterstützung und Therapie zuführen zu können.

Da diese Studie letztendlich nur ein kleines Patientenkollektiv beinhaltete, werden weitere randomisierte Studien mit größeren Studienpopulationen notwendig sein um vor allem Langzeitergebnisse signifikant herausarbeiten zu können. Hierdurch könnten entscheidende Therapiepfade geprägt werden, welche die VHF- Therapie in der Zukunft weiter optimieren dürften.





## 11. Literaturverzeichnis

1. Darius H · Bosch R · Hindricks G · Hoffmeister HM· Israel CW · Kirchhof P · Willems, S. Pocket-Leitlinie: Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern, Fokus Update 2012  
[https://leitlinien.dgk.org/files/Pocket\\_Leitlinien\\_Vorhofflimmern\\_Update2013.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/Pocket_Leitlinien_Vorhofflimmern_Update2013.pdf).
2. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circulation research* 2014;114:1453–1468.
3. 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; <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/38/2893/2334964>. *European heart journal* 2016;37:2893–2962.
4. Tokatli A, Yiginer O, Ozmen N, Uzun M, Kilicaslan F. Paroxysmal atrial fibrillation and related thromboembolism may be a hidden factor in the development of dementia *Psychogeriatrics* : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society; DOI: 10.1111/psyg.12186 // Paroxysmal atrial fibrillation and related thromboembolism may be a hidden factor in the development of dementia. *Psychogeriatrics* : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society 2016;16:382–383.
5. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation* 2009;119:2516–2525.
6. Aldrugh S, Sardana M, Henninger N, Saczynski JS, McManus DD. Atrial fibrillation, cognition and dementia: A review. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2017;28:958–965.
7. Myserlis PG, Malli A, Kalaitzoglou DK, Kalaitzidis G, Miligkos M, Kokkinidis DG, et al. Atrial fibrillation and cognitive function in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart failure reviews* 2017;22:1–11.
8. Miyasaka Y, Barnes ME, Petersen RC, Cha SS, Bailey KR, Gersh BJ, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort. *European heart journal* 2007;28:1962–1967.
9. Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, Raimondo C, Pianelli M, Toso E, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62:1990–1997.
10. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2011;22:839–845.
11. Jin M-N, Kim T-H, Kang K-W, Yu HT, Uhm J-S, Joung B, et al. Atrial Fibrillation Catheter Ablation Improves 1-Year Follow-Up Cognitive Function, Especially in Patients With Impaired Cognitive Function. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 2019;12:e007197.

12. Rivard L, Khairy P. Mechanisms, Clinical Significance, and Prevention of Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology* 2017;33:1556–1564.
13. Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, Greene HL, Hogan DB, Kellen JC, et al. Functional Status in Rate- Versus Rhythm-Control Strategies for Atrial Fibrillation: Results of the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Functional Status Substudy. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46:1891–1899.
14. Camm AJ, Kirchhof P, Lip, Gregory Y H, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2010;31:2369–2429. .
15. Lip GY, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *BMJ (Clinical research ed.)* 1995;311:1361–1363.
16. Neuzner J, Pitschner HF. Vorhofflimmern, Vorhofflattern: Aktuelle Diagnostik und Therapie. 2<sup>nd</sup> ed. Darmstadt: Steinkopff Verlag Darmstadt; 2007.
17. Lüderitz B, Lewalter T. Herzrhythmusstörungen: Diagnostik und Therapie. 6<sup>th</sup> ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
18. Bundeszentrale für politische Bildung. Bevölkerungsstand und -entwicklung | bpb. <http://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/europa/70497/bevoelkerungsstand-und-entwicklung>.
19. Hsu L-C, Fuh J-L. Atrial fibrillation and dementia: Do risk factors matter? *Journal of the Chinese Medical Association* : *JCMA* 2016;79:465–467.
20. Camm AJ, Lip, Gregory Y H, Caterina R de, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European heart journal* 2012;33:2719–2747.
21. Erdmann E. Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 8<sup>th</sup> ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011.
22. Vorhofflimmern. <http://www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de/de/vorhofflimmern>.
23. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky J-L, et al. Characterization of Different Subsets of Atrial Fibrillation in General Practice in France: The ALFA Study. *Circulation* 1999;99:3028–3035.
24. Sinner M, Clauss S, Käab S. Genetik von Vorhofflimmern. (*Aktuelle Kardiologie*) 2018;7:204–210. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1599557>.
25. Johnson KG, Johnson DC. Obstructive sleep apnea is a risk factor for stroke and atrial fibrillation. *Chest* 2010;138:239; author reply 239-40.
26. Madhavan M, Graff-Radford J, Piccini JP, Gersh BJ. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. *Nature reviews. Cardiology* 2018;15:744–756.
27. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart

- Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177292; 2006.
28. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck K-H, Vardas P, et al. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *American heart journal* 2013;166:442–448.
  29. Apixaban During Atrial Fibrillation Catheter Ablation: Comparison to Vitamin K Antagonist Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02227550?term=AXAFA&rank=1>.
  30. Di Biase L, Callans D, Hæusler KG, Hindricks G, Al-Khalidi H, Mont L, et al. Rationale and design of AXAFA-AFNET 5: an investigator-initiated, randomized, open, blinded outcome assessment, multi-centre trial to comparing continuous apixaban to vitamin K antagonists in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2017;19:132–138.
  31. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *The Lancet* 2012;380:238–246.
  32. Catheter Ablation vs Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial - Tabular View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00911508>.
  33. Siewert R and Hostetter J. Help Desk Answers: Do novel oral anticoagulants safely prevent stroke in patients with nonvalvular A-fib? - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27474824>.
  34. EKG-App und Mitteilungen bei unregelmäßigem Herzrhythmus ab heute auf Apple Watch verfügbar. <https://www.apple.com/de/newsroom/2019/03/ecg-app-and-irregular-rhythm-notification-on-apple-watch-available-today-across-europe-and-hong-kong/>.
  35. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD, et al. Atrial Fibrillation Patients Treated With Long-Term Warfarin Anticoagulation Have Higher Rates of All Dementia Types Compared With Patients Receiving Long-Term Warfarin for Other Indications. *Journal of the American Heart Association* 2016;5.
  36. Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern mit Apixaban: 25 Fragen - 25 Antworten. 1<sup>st</sup> ed. Stuttgart: Thieme; 2014.
  37. Kassner G. Schlaganfall: DEGAM-Leitlinie Nr. 8. AWMMF-Register-Nr. 053-011. omikron publishing Düsseldorf 2012. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-011l\\_S3\\_Schlaganfall\\_2012-10.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-011l_S3_Schlaganfall_2012-10.pdf).

38. ESC | About the ESC | ESC Press Office | ESC Press Releases | Multilingual Press Releases | ESC stellt deutsche Website für Patienten mit Vorhofflimmern ins Netz. <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/multilingual/german/Pages/ESC-stellt-deutsche-Website-Vorhofflimmern.aspx>.
39. Gaspar T, Piorkowski C, Strasser R. Schwerpunkte der Nachsorge und Langzeiterfolg nach der Katheterablation des Vorhofflimmerns; 2013. <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1326417>.
40. Universitätsmedizin Rostock | Qbus Werbeagentur GmbH | GECKO mbH. Patienten & Besucher – Rhythmologie und klinische Elektrophysiologie. <https://rhythmologie.med.uni-rostock.de/patienten-besucher>.
41. Medi C, Evered L, Silbert B, Teh A, Halloran K, Morton J, et al. Subtle post-procedural cognitive dysfunction after atrial fibrillation ablation. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62:531–539.
42. Zhu M, Zhou X, Cai H, Wang Z, Xu H, Chen S, et al. Catheter ablation versus medical rate control for persistent atrial fibrillation in patients with heart failure: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2016;95:e4377.
43. Lip, Gregory Y H, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns, Harry J G M. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–272.
44. Hamm CW, Darius H, Schunkert H, Ertl G, Kuck K-H. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. zur öffentlichen Diskussion um die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs). *Kardiologie* 2014;8:369–372.
45. Dr. Rajesh Rajan, FESC, Dr. Mohammed Al Jarallah, Dr. Rohini B. Jayakumar. Treating atrial fibrillation with antiplatelet drugs in the elderly: pro and con. <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-17/treating-atrial-fibrillation-with-antiplatelet-drugs-in-the-elderly-pro-and-contr-arguments>.
46. Altiok E, Marx N. Oral Anticoagulation. *Deutsches Arzteblatt international* 2018;115:776–783.
47. Nagao T, Inden Y, Shimano M, Fujita M, Yanagisawa S, Kato H, et al. Efficacy and Safety of Apixaban in the Patients Undergoing the Ablation of Atrial Fibrillation // Efficacy and safety of apixaban in the patients undergoing the ablation of atrial fibrillation; 2014 // 2015.
48. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *American heart journal* 2006;151:713–719.
49. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos, Cees B, Crijns, Harry J G M, Lip, Gregory Y H. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of

- major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–1100.
50. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58:395–401.
  51. Ioannou A, Metaxa S, Kassianos G, Missouris CG. Anticoagulation for the prevention of stroke in non-valvular AF in general practice: room for improvement. *Drugs in context* 2016;5:212295.
  52. S3-Leitlinie "Demenzen" (Langversion).  
[http://www.dgppn.de/fileadmin/user\\_upload/\\_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/s3-leitlinie-demenz-lf.pdf](http://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/s3-leitlinie-demenz-lf.pdf).
  53. Kurz A. Das wichtigste über die Alzheimer-Krankheit und andere Demenzformen: Ein kompakter Ratgeber. [http://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/broschueren/das\\_wichtigste\\_ueber\\_alzheimer\\_und\\_demenzen.pdf](http://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/broschueren/das_wichtigste_ueber_alzheimer_und_demenzen.pdf); 2013.
  54. Aebi C. Validierung der Neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: Eine Multi-Center Studie; 2002.  
[https://www.researchgate.net/publication/34425008\\_Validierung\\_der\\_Neuropsychologischen\\_Testbatterie\\_CERAD-NP\\_Eine\\_Multi-Center\\_Studie](https://www.researchgate.net/publication/34425008_Validierung_der_Neuropsychologischen_Testbatterie_CERAD-NP_Eine_Multi-Center_Studie).
  55. FAQ | MoCA Montreal - Cognitive Assessment. <https://www.mocatest.org/faq/>.
  56. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Deutsches Ärzteblatt: Archiv "Neue Entwicklungen in der Demenzdiagnostik" (01.10.2010); 2020.000Z. <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=78530>.
  57. Hu C, Yu D, Sun X, Zhang M, Wang L, Qin H. The prevalence and progression of mild cognitive impairment among clinic and community populations: a systematic review and meta-analysis. *International psychogeriatrics* 2017;29:1595–1608.
  58. Moyer VA. Screening for cognitive impairment in older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine* 2014;160:791–797.
  59. Theleritis C, Siarkos K, Katirtzoglou E, Politis A. Pharmacological and Nonpharmacological Treatment for Apathy in Alzheimer Disease : A systematic review across modalities. *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 2017;30:26–49.
  60. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, et al. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC neurology* 2012;12:128.
  61. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini Mental State“- Apractical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. // “Mini-mental state”. *Journal of Psychiatric Research*, Vol 12; 1975:189–198.
  62. Devenney KE, Sanders ML, Lawlor B, Olde Rikkert MGM, Schneider S. The effects of an extensive exercise programme on the progression of Mild Cognitive

- Impairment (MCI): study protocol for a randomised controlled trial. *BMC geriatrics* 2017;17:75.
63. Ahn H in, Hyun MK. Effectiveness of integrative medicine program for dementia prevention on cognitive function and depression of elderly in a public health center. *Integrative medicine research* 2019;8:133–137.
  64. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *The New England journal of medicine* 2005;352:2379–2388.
  65. Markwick A, Zamboni G, Jager CA de. Profiles of cognitive subtest impairment in the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a research cohort with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2012;34:750–757.
  66. Tischer TS, Nitschke D, Krause I, Kundt G, Öner A, D’Ancona G, et al. Prevalence and Progression of Cognitive Impairment in Atrial Fibrillation Patients after Treatment with Catheter Ablation or Drug Therapy. *Cardiology Research and Practice* 2019;2019:7216598.  
<https://europepmc.org/article/pmc/pmc6931025>.
  67. Cabana. <https://www.cabanatrial.org/>.
  68. Vecchis R de. CABANA trial: disappointing results? *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy* 2019;5:57.
  69. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:1261–1274.
  70. Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT00643188. Catheter Ablation vs. Standard Conventional Treatment in Patients With LV Dysfunction and AF (CASTLE-AF).  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00643188?term=castle-af&rank=1>.
  71. Peter Overbeck. Vorhofflimmern bei Herzinsuffizienz CASTLE-AF Studie publiziert: Bei wem Katheterablation das Leben verlängert – und bei wem nicht.  
<https://www.kardiologie.org/vorhofflimmern/castle-af-studie-publiziert-bei-wem-katheterablation-das-leben-v/15473902>.
  72. Thalman B, Spiegel R, Stähelin H, Brubacher D, Ermini-Fünfschilling D, Bläsi S, et al. Dementia Screening in General Practice: Optimised Scoring for the Clock Drawing Test; 2002.  
[https://www.researchgate.net/publication/285975665\\_Dementia\\_screening\\_in\\_general\\_practice\\_Optimised\\_scoring\\_for\\_the\\_clock\\_drawing\\_test](https://www.researchgate.net/publication/285975665_Dementia_screening_in_general_practice_Optimised_scoring_for_the_clock_drawing_test).
  73. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005;53:695–699.
  74. Huynh QL, Negishi K, Blizzard L, Saito M, Pasquale CG de, Hare JL, et al. Mild cognitive impairment predicts death and readmission within 30 days of discharge for heart failure. *International journal of cardiology* 2016;221:212–217.

75. Gullón A, Formiga F, Camafort M, Mostaza JM, Díez-Manglano J, Cepeda JM, et al. Baseline functional status as the strongest predictor of in-hospital mortality in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: Results of the NONAVASC registry. *European journal of internal medicine* 2018;47:69–74.
76. Cameron J, Worrall-Carter L, Page K, Riegel B, Lo SK, Stewart S. Does cognitive impairment predict poor self-care in patients with heart failure? *European journal of heart failure* 2010;12:508–515.
77. Alonso A, Knopman DS, Gottesman RF, Soliman EZ, Shah AJ, O'Neal WT, et al. Correlates of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS); DOI:10.1161/JAHA.117.006014; 2017.
78. Zuccalà G, Cattel C, Manes-Gravina E, Di Niro MG, Cocchi A, Bernabei R. Left ventricular dysfunction: A clue to cognitive impairment in older patients with heart failure. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1997;63:509–512.
79. Bickel H, Hendlmeier I, Heßler JB, Junge MN, Leonhardt-Achilles S, Weber J, et al. The prevalence of dementia and cognitive impairment in hospitals 10.3238/arztebl.2018.0733; 2018.
80. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA* 2014;312:2551–2561.



## 12. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlich bei Univ- Prof. Jasmin Ortak sowie bei Herrn Prof. Dr. Hüseyin Ince bedanken, welche mir beide blindes Vertrauen entgegenbrachten und denen ich es durch Ihre Übernahme und Fortführung dieser Promotionsarbeit verdanke, dass ich diese letztendlich abschließen konnte. Mein weiterer Dank richtet sich an Herrn Prof. Dr. Dietmar Bänsch, der mit mir in seiner Zeit als stellvertretender Direktor der Kardiologie und Leiter der Rhythmologie und klinischen Elektrophysiologie den Grundstein für diese Promotionsarbeit legte und mich bis zu seinem Wechsel an die KMG Kliniken Güstrow betreute. Ebenfalls möchte ich mich besonders bei Frau Dr. Tina Tischer von Herzen für Ihre engmaschige Betreuung meiner Promotionsarbeit an der Universität Rostock bedanken. Ihr entgegengebrachtes Vertrauen, ihre fortwährende Hilfsbereitschaft sowie die immerwährende Unterstützung die ich durch Sie bei der Erstellung dieser Promotionsarbeit erfahren durfte, waren bemerkenswert. Herrn Professor Kundt möchte ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung ebenfalls recht herzlich danken. Ein besonderer Dank gilt ebenfalls meiner langjährigen Freundin und Kommilitonin Isabelle Krause, mit der ich im Rahmen ihrer eigenen Promotionsarbeit in stetigem Austausch stehen konnte. Des Weiteren bedanke ich mich Frau Schäfer, Frau Gehrke, Frau Angierski und Frau Schölkopf aus der Rythmusambulanz der Universität Rostock, ohne die kurzfristige Termine und eine langfristige Planung, und somit die Grundlage eines strukturierten Arbeitens, kaum möglich gewesen wären. Mein Dank geht, auch im Namen der Forschung und Wissenschaft, ebenfalls an alle in die Studie eingeschlossenen und teilnehmenden Patientinnen und Patienten. Bei meinen Eltern möchte ich mich für die gesamte Unterstützung während meines Studiums bedanken. Durch ihre Unterstützung bereits während meiner Ausbildung waren sie es letztendlich, die mir diese Arbeit mit ermöglichten. Mein besonderer Dank gilt jedoch meiner Ehefrau Anne-Maria und unseren beiden Töchtern Lara Marie und Julia sowie unserem Sohn Jonah Elias. Meine Frau hat mich jederzeit unterstützt, mir den Rücken freigehalten und war mir allzeit eine große Hilfe. Ihr und unseren Kindern möchte ich für das selbstlose Verständnis und den langjährigen Verzicht auf gemeinsame Zeit durch Studium und diese wissenschaftliche Arbeit aus vollem Herzen danken.

## **13. Lebenslauf**







## **14. Selbständigkeitserklärung**

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorstehende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter angefertigt habe. Sämtliche Stellen, Texte, Abbildungen und Statistiken die wörtlich oder inhaltlich aus Veröffentlichungen und benutzten Werken entnommen worden sind, habe ich als solche kenntlich gemacht und entsprechend zitiert.

Die Erhebung der zugrundeliegenden Daten im Rahmen der Patienten-Interviews ist teilweise gemeinschaftlich in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Tina Tischer sowie Frau Isabelle Krause entstanden.

Ferner versichere ich durch meine eigene Unterschrift ebenso, dass ich die vorliegende Dissertation weder einem Fachvertreter einer anderen Universität zur Überprüfung vorgelegt habe, noch dass ich mich an anderer Stelle um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Senden, den 17.12.2021

Daniel Nitschke

**Anhang**



Falsch	Richtig	Nicht beurteilbar	
			<i>„Bitte nennen Sie mir die drei Wörter, die Sie vorhin wiederholt haben und welche Sie sich merken sollten“</i>
0	1	X	13.) „Zitrone“
0	1	X	14.) „schlüssel“
0	1	X	15.) „Ball“
0	1	X	16.) Zeigen Sie dem Probanden(m/w) eine Armbanduhr: <i>„Was ist das?“:</i>
0	1	X	17.) Zeigen Sie dem Probanden(m/w) einen Bleistift: <i>„Was ist das?“:</i>
0	1	X	18.) <i>„Sprechen Sie mit bitte den folgenden Satz nach:“</i> ▶ <b>„BITTE KEINE WENN UND ABER“</b>
0	1	X	19.) <i>„Bitte lesen Sie mir vor, was auf diesem Blatt steht UND führen es danach auch aus!“:</i> (Auf dem Blatt steht: <b>SCHLIEßEN SIE IHRE AUGEN</b> )
			Richtig (= 1 Punkt) nur, wenn der Satz korrekt vorgelesen wird UND beide Augen geschlossen werden! )
			20.) <i>„Sie bekommen nun ein Blatt Papier von mir. Sie nehmen es bitte mit der rechten Hand, falten es mit beiden Händen und legen es dann auf Ihren Schoß! „</i>
0	1	X	Rechte Hand
0	1	X	Falten
0	1	X	auf den Schoß legen
			Lesen Sie zuerst die vollständige Aufgabe vor, erst dann überreichen Sie dem Probanden (m/w) das Blatt mit IHREN BEIDEN HÄNDEN!
0	1	X	21.) <i>„Schreiben Sie bitte einen vollständigen Satz auf dieses Blatt!“</i>
0	1	X	22.) <i>„Sehen Sie diese Figur? Bitte zeichnen Sie diese daneben nach:</i>
			(Die Aufgabe ist dann als korrekt zu bewerten, wenn die beiden sich überlappenden Fünfecke ein Viereck bilden und alle Ecken der beiden Fünfecke vorhanden sind)

--	--

Punkte (Summe aus den Punkten der 22 Fragen, maximal 30 Punkte möglich)



zu Aufgabe 19.)

# Schließen Sie Ihre Augen

zu Aufgabe 21.)

---

---

---

---

---

zu Aufgabe 22.)

