

Aus der Klinik für Innere Medizin III

Mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin

(Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Frey)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian –Albrechts-Universität zu Kiel

Zur Rolle der okkulten koronaren Herzkrankheit bei typischem Vorhofflattern

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Leon Iden

aus **Berlin**

Kiel 2020

1. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Ralph Toelg, Herzzentrum, Segeberger Kliniken

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thilo Wedel, Anatomisches Institut, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.2020

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 04.09.2020

gez.: Prof. Dr. Johann Roider
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	III
TABELLENVERZEICHNIS	V
VERWENDETE ABKÜRZUNGEN	V
1. EINLEITUNG	1
1.1. TYPISCHES VORHOFFLATTERN.....	1
1.2. ZIELSTELLUNG	5
2. MATERIAL UND METHODEN	5
2.1. PATIENTENKOLLEKTIV	5
2.2. KONTROLLGRUPPE.....	6
2.3. ABLATIONSTHERAPIE VON VORHOFFLATTERN.....	6
2.4. ABLATIONSTHERAPIE VON VORHOFFLIMMERN.....	7
2.5. KORONARDIAGNOSTIK.....	7
2.5.1. INDIKATION	7
2.5.2. DURCHFÜHRUNG	8
2.5.3. AUSWERTUNG UND DEFINITIONEN DER KHK.....	8
2.6. ERFASSTE PARAMETER.....	9
2.6.1. BASISDATEN.....	9
2.6.2. ANAMNESTISCHE DATEN.....	10
2.6.3. KORONARSTATUS.....	11
2.6.4. LINKSVENTRIKULÄRE FUNKTION	12
2.7. STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	12
3. ERGEBNISSE	13
3.1. VERFÜGBARER KORONARSTATUS.....	13
3.2. VERGLEICH DER KOLLEKTIVE NACH VERFÜGBARKEIT DER ANGIOGRAPHIE	13
3.3. VERGLEICH MIT DEM KOLLEKTIV VON PATIENTEN MIT PAROXYSALEM VORHOFFLIMMERN.....	14
3.4. KORONARBEFUND BEI PATIENTEN MIT ERSTMANIFESTATION VON TYPISCHEM VORHOFFLATTERN UND PAROXYSALEM VORHOFFLIMMERN.....	16
3.5. KARDIOVASKULÄRES RISIKOPROFIL BEIDER PATIENTENKOHORTEN.....	19
3.6. RISIKO FÜR DAS VORLIEGEN EINER RELEVANTEN KHK IM GESAMTKOLLEKTIV ABHÄNGIG VON DER VORLIEGENDEN RHYTHMUSSTÖRUNG.....	20

3.7.	BETROFFENE KORONARE VERSORGUNGSGBIETE MIT RELEVANTEN STENOSEN	23
3.8.	RISIKOFAKTOREN FÜR EINE PRÄVALENZ KLINISCH SIGNIFIKANTER KHK BEI TYPISCHEM VORHOFFLATTERN.....	24
3.9.	WAHRSCHEINLICHKEIT EINER KLINISCH SIGNIFIKANTEN KHK IN ABHÄNGIGKEIT VOM CHA ₂ DS ₂ -VASC-SCORE UND ANZAHL KARDIOVASKULÄRER RISIKOFAKTOREN.....	25
4.	<u>DISKUSSION</u>	<u>28</u>
4.1.	VERFÜGBARKEIT DES KORONARSTATUS	28
4.2.	PATIENTENKOLLEKTIVE	28
4.3.	IMPLIKATIONEN EINER KORONAREN HERZKRANKHEIT	30
4.4.	KARDIOVASKULÄRES RISIKOPROFIL	33
4.5.	VORHOFFLATTERN ALS RISIKOFAKTOR	33
4.6.	ANALYSE DER KORONAREN VERSORGUNGSGBIETE.....	34
4.7.	RISIKOFAKTOREN FÜR EINE KORONARE HERZERKRANKUNG.....	35
4.8.	CHARAKTERISIERUNG DER PATIENTEN MIT VORHOFFLATTERN UND KLINISCH SIGNIFIKANTER KHK.....	36
4.9.	VORHERSAGEWÄHRSCHEINLICHKEIT EINER SIGNIFIKANTEN KHK DURCH CHA ₂ DS ₂ - VASC-SCORE UND ANZAHL DER KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN	37
4.10.	KLINISCHER ALGORITHMUS	39
4.11.	LIMITATIONEN.....	42
5.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>44</u>
	<u>DANKSAGUNG.....</u>	<u>1</u>
	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>1</u>

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Schematische Darstellung des Reentry-Kreislaufs durch den rechten Vorhof in LAO-Ansicht. TVA = Trikuspalklappenannulus, CT = Crista terminalis, SVC = superiore Vena cava, IVC = inferiore Vena cava; ER = Eustach'sche Klappe (ridge), CS = Koronarsinus. Modifiziert nach (3)..... 2*
- Abbildung 2: Aktivierungsmap eines typischen Vorhofflatterns bei Vorhandensein einer mechanischen Trikuspidalklappenprothese. RAO-Ansicht im linken Bildteil, LAO-Ansicht im rechten Bildteil. Farbliche Codierung der lokalen Aktivierungszeiten im Erregungszyklus. Vgl. Farbskala am oberen Bildrand (*). Visualisiert wird u. A. der funktionelle Leitungsblock im Bereich der Crista terminalis in der RAO-Ansicht (**). 2*
- Abbildung 3: Schweregrad der Koronarläsionen abhängig von der Arrhythmie, aus (10) 4*
- Abbildung 4: Elemente des CHA₂DS₂-VASc-Scores; aus (14)..... 11*
- Abbildung 5: Grafische Darstellung der Basischarakteristika der Vorhofflatter-Patienten in Abhängigkeit der Verfügbarkeit der Angiographie..... 14*
- Abbildung 6: Verteilung des Schweregrads der KHK bei Patienten mit Vorhofflattern und Vorhofflimmern. Angegeben sind die Häufigkeiten bei Aufteilung anhand des Stenosegrades in keine, milde, moderate und klinisch signifikante KHK. 17*
- Abbildung 7: Vereinfachte Verteilung des Koronarbefundes anhand der Relevanz der KHK bei Patienten mit Vorhofflattern und Vorhofflimmern. Angegeben sind die Häufigkeiten von keiner KHK gegenüber relevanter KHK (ab 50%igen Stenosen). 17*
- Abbildung 8: Verteilung des Ausmaßes der KHK anhand der betroffenen Gefäßversorgungsgebiete bei Patienten mit Vorhofflattern und Vorhofflimmern. Angegeben sind die Häufigkeiten bei Aufteilung in keine KHK und koronare 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankung. 18*

- Abbildung 9: Dargestellt ist die Häufigkeit von Patienten mit Vorhofflattern (schwarz) und Vorhofflimmern (blau) in Abhängigkeit von der Anzahl an vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren (siehe Legende). 19
- Abbildung 10: Odds ratios verschiedener Einflussfaktoren für das Vorliegen einer relevanten KHK (OR mit 95%igem Konfidenzintervall). $OR > 1$ zeigt eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK an; Verwendung einer log. Regressionsanalyse. Logarithmische Darstellung der x-Achse (OR). 20
- Abbildung 11: Tabellarische Darstellung der einzelnen Odds ratios inklusive Angabe der Signifikanzniveaus. 21
- Abbildung 12: Forest-Plot zur Darstellung der OR verschiedener Einflussfaktoren für das Vorliegen einer relevanten KHK mit 95%igem Konfidenzintervall. $OR < 1$ zeigt eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK bei Patienten mit Vorhofflattern an; Verwendung einer log. Regressionsanalyse. Logarithmische Darstellung der x-Achse (OR). 22
- Abbildung 13: Verteilung der Koronarstenosen auf die einzelnen Gefäßversorgungsgebiete in Abhängigkeit der vorliegenden Rhythmusstörung 23
- Abbildung 14: Vergleich von Patienten mit klinisch signifikanter KHK (mit Stenosegrad $> 75\%$) gegenüber klinisch nicht signifikanter KHK; * kennzeichnet signifikante Unterschiede bei $p < 0.05$ 25
- Abbildung 15: Wahrscheinlichkeit einer klinisch signifikanten KHK in Abhängigkeit vom CHA_2DS_2VASc -Score bei Patienten mit Erstdiagnose von typischem Vorhofflattern. Dargestellt ist die Regressionskurve eines logistischen Regressionsmodells. 26
- Abbildung 16: Wahrscheinlichkeit einer klinisch signifikanten KHK in Abhängigkeit von der Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren (Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Raucher, Hyperlipoproteinämie, erhöhter BMI, positive Familienanamnese) bei Patienten mit Erstdiagnose von typischem Vorhofflattern. Dargestellt ist die Regressionskurve eines logistischen Regressionsmodells. 27
- Abbildung 17: Vorgeschlagener Algorithmus zur weiteren Evaluation der Patienten bezüglich einer koronaren Herzerkrankung 41

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Einteilung des Schweregrades der koronaren Herzerkrankung (KHK)</i>	<i>9</i>
<i>Tabelle 2: Gesamtanzahl der Patienten und verfügbarer Koronarstatus</i>	<i>13</i>
<i>Tabelle 3: Vergleich der Kollektive in Abhängigkeit einer stattgehabten Angiographie</i>	<i>14</i>
<i>Tabelle 4: Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs mit Erstmanifestation von typischem Vorhofflattern im Vergleich mit einem Kollektiv von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern. Bei den Variablen Alter, LV-EF, BMI und CHA₂DS₂-VASc-Score sind die Mittelwerte dargestellt ± SEM. Bei den übrigen Variablen kommen die prozentualen Anteile am Gesamtkollektiv zur Darstellung.</i>	<i>15</i>

Verwendete Abkürzungen

<i>ACE</i>	<i>Angiotensing converting enzyme</i>
<i>APT</i>	<i>Thrombozytenaggregationshemmung</i>
<i>BMI</i>	<i>Body-Mass-Index</i>
<i>CABG</i>	<i>Aortokoronarer Bypassgraft</i>
<i>CHA₂DS₂-VASc</i>	<i>Congestive Heart Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, Vascular Disease, Sex Category</i>
<i>CS</i>	<i>Koronarsinus</i>
<i>EKG</i>	<i>Elektrokardiogramm</i>
<i>ER</i>	<i>Eustach'sche Klappe</i>
<i>FFR</i>	<i>Fraktionelle Flussreserve</i>
<i>GFR</i>	<i>Glomeruläre Filtrationsrate</i>
<i>IVC</i>	<i>inferiore vena cava</i>
<i>IVUS</i>	<i>Intravaskulärer Ultraschall</i>
<i>KHK</i>	<i>Koronare Herzerkrankung</i>
<i>LAD</i>	<i>Left anterior descending artery</i>
<i>LAO</i>	<i>Left anterior oblique</i>
<i>LCX</i>	<i>Left circumflex artery</i>
<i>LV</i>	<i>Linker Ventrikel</i>

<i>LVEF</i>	<i>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i>
<i>MRA</i>	<i>Mineralokortikoid Rezeptorantagonist</i>
<i>MRT</i>	<i>Magnetresonanztomographie</i>
<i>NOAK</i>	<i>nicht Vitamin-K-Abhängiges orales Antikoagulans</i>
<i>OCT</i>	<i>Optische Kohärenztomographie</i>
<i>OR</i>	<i>Odds Ratio</i>
<i>pAVK</i>	<i>periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>
<i>PCI</i>	<i>Perkutane Koronarintervention</i>
<i>PET</i>	<i>Positronen Emissionstomographie</i>
<i>RAO</i>	<i>Right anterior oblique</i>
<i>RCA</i>	<i>Right coronary artery</i>
<i>RVOT</i>	<i>Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt</i>
<i>SPECT</i>	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
<i>SVC</i>	<i>Superiore vena cava</i>
<i>SVT</i>	<i>Supraventrikuläre Tachykardie</i>
<i>TIA</i>	<i>Transitorische ischämische Attacke</i>
<i>TVA</i>	<i>Trikuspidalklappenanulus</i>

1. Einleitung

1.1. Typisches Vorhofflattern

Typisches Vorhofflattern gehört zu den am besten untersuchten Herzrhythmusstörungen des Menschen (1). Es tritt mit einer Inzidenz von ca. 88/100000 Patiententjahre auf (2). Obwohl die beobachtete Inzidenz somit gegenüber der von Vorhofflimmern geringer ist, handelt es sich um eine im klinischen Alltag häufig beobachtete Arrhythmie, deren Auftreten mit einer erhöhten Morbidität hinsichtlich Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall und einer erhöhten Mortalität behaftet ist (2, 3). Pathophysiologisch handelt es sich um eine rechtsatriale Makro-Reentrytachykardie unter Einbeziehung des cavotrikuspidalen Isthmus, also des atrialen Gewebes zwischen inferiorem Trikuspidalklappenring sowie dem Ostium der Vena cava inferior bzw. der Eustachschen Klappe (4). Charakteristisch ist, dass die Anteile des Makro-Reentrykreislaufes überwiegend von anatomisch präformierten – sowohl im eigentlichen Sinne anatomischen als auch funktionellen Barrieren – bedingt werden. So verläuft der Reentry-Kreislauf anterior des Ostiums der Vena cava inferior, der Eustachschen Klappe, des Ostiums des Koronarvenensinus, das interatriale Septum entlang, posterior des Ostiums der Vena cava superior sowie der Crista terminalis im lateralen rechten Atrium und erneut anterior des Ostiums der Vena cava inferior durch den Bereich des cavotrikuspidalen Isthmus (Abb. 1-2).

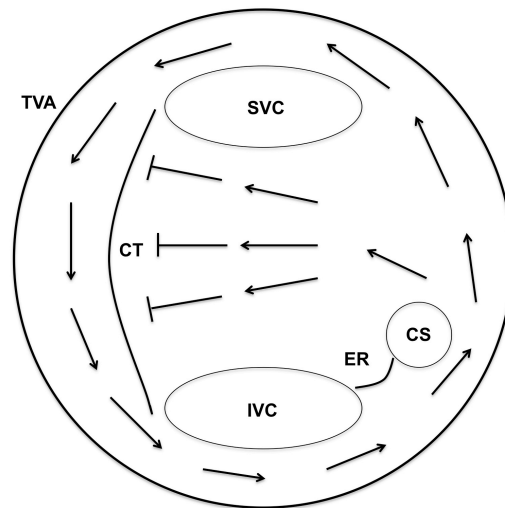


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Reentry-Kreislaufs durch den rechten Vorhof in LAO-Ansicht. TVA = Trikuspalklappenanulus, CT = Crista terminalis, SVC = superiore Vena cava, IVC = inferiore Vena cava; ER = Eustach'sche Klappe (ridge), CS = Koronarsinus. Modifiziert nach (3)

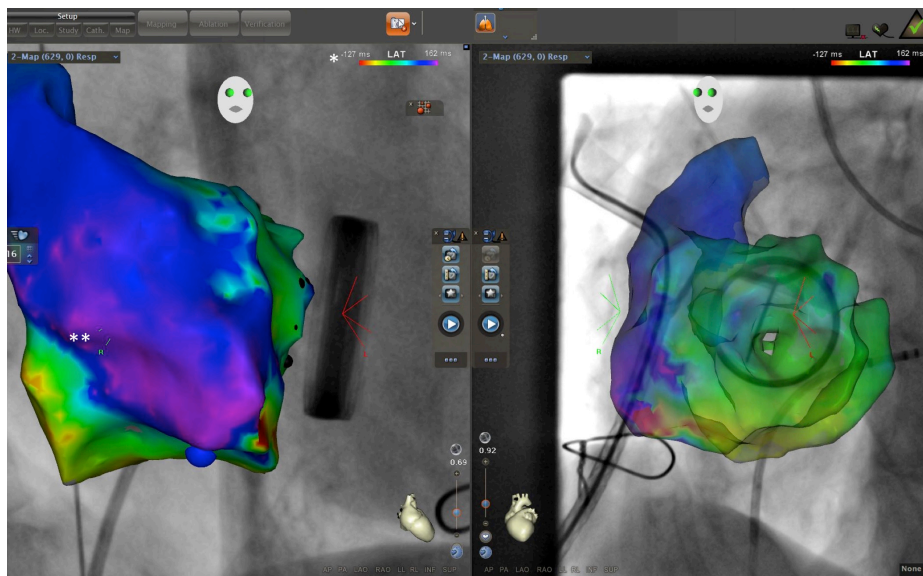


Abbildung 2: Aktivierungsmap eines typischen Vorhofflatters bei Vorhandensein einer mechanischen Trikuspidalklappenprothese. RAO-Ansicht im linken Bildteil, LAO-Ansicht im rechten Bildteil. Farbliche Codierung der lokalen Aktivierungszeiten im Erregungszyklus. Vgl. Farbskala am oberen Bildrand (*). Visualisiert wird u. A. der funktionelle Leitungsblock im Bereich der Crista terminalis in der RAO-Ansicht (**).

Kritisch für die Entstehung einer tatsächlichen Tachykardie sind auf der Grundlage dieser anatomischen bzw. funktionellen Barrieren nun zum Einen ein Trigger als akuter Auslöser sowie andererseits ein arrhythmogenes Substrat.

Eine Korrelation der Inzidenz von Vorhofflimmern und (typischem) Vorhofflattern ist vielfältig beobachtet worden (5). So können einerseits pulmonalvenöse Ektopien das Auftreten von typischem Vorhofflattern triggern, andererseits kann sich ein Vorhofflimmern in typisches Vorhofflattern regularisieren (6).

Das arrhythmogene Substrat, das zur Entstehung von typischem Vorhofflattern beiträgt, findet sich in einer verminderten Leitungsgeschwindigkeit im Bereich des cavotrikuspidalen Isthmus – typischerweise im Bereich des medialen Trikuspidal-isthmus sowie des inferioren interatrialen Septums (7). Durch die verminderte Leitungsgeschwindigkeit kommt es zu einem funktionellen unidirektionalen Leitungsblock, der kritisch für die Entstehung einer Reentry-Tachykardie ist (8). Die ursächlichen Faktoren und Entstehungsmechanismen dieser langsamen Leitung sind weitgehend unbekannt. Inflammatorische Prozesse sind diesbezüglich diskutiert worden, da gezeigt werden konnte, dass Patienten mit Vorhofflattern gegenüber Patienten mit anderen supraventrikulären Tachykardien signifikant erhöhte Serumspiegel für C-reaktives Protein und Interleukin 6 aufwiesen. Aufgrund des deutlichen Abfalls der Inflammationsmarker nach einer Ablation des Vorhofflatterns schlossen aber die Autoren, dass die Arrhythmie der Entzündungsreaktion zu Grunde lag und nicht, dass die Entzündungsreaktion selbst als ursächlich für die Entstehung der Arrhythmie anzunehmen ist. Aufgrund niedrigerer Serumspiegel der Entzündungsmarker im koronarvenösen Blut gegenüber systemvenösen Blutproben wurde weiterhin geschlossen, dass das Vorhofflattern eine systemische Entzündungsreaktion bedingt, ohne dass eine relevante kardiale Entzündungsreaktion vorzuliegen schien (9).

De Bono et al. fanden 2010 bei Patienten, die aufgrund von typischem Vorhofflattern behandelt wurden, im Rahmen einer routinemäßigen Koronarangiographie vor Ablation einen signifikant höheren Anteil einer bis dahin okkulten koronaren Herzerkrankung als bei Patienten, die aufgrund von Vorhofflimmern oder AV-Knoten-abhängigen supraventrikulären Tachykardien sowie idiopathischen ventrikulären Tachykardien aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt eine Ablations-

behandlung erhielten. Die Patientengruppen unterschieden sich dabei nicht signifikant bezüglich des Patientenalters, Geschlechts sowie des Vorliegens von Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Raucheranamnese oder einer Behandlung mit Statinen.

Der Schweregrad der koronaren Herzerkrankung wurde in die Gruppen „keine KHK“; „mild“, entsprechend einer führenden Stenose <50 %; „moderat“, entsprechend einer führenden Stenose zwischen 50 und 70 %; „schwer“, entsprechend einer führenden Stenose >70 % und „verschlossen“ eingeordnet. Es zeigte sich bei Patienten mit typischem Vorhofflattern gegenüber den beiden Kontrollgruppen ein signifikant höherer Anteil mit sichtbaren Koronarläsionen, wobei diese Läsionen überwiegend dem Schweregrad „mild“ entsprachen (10).

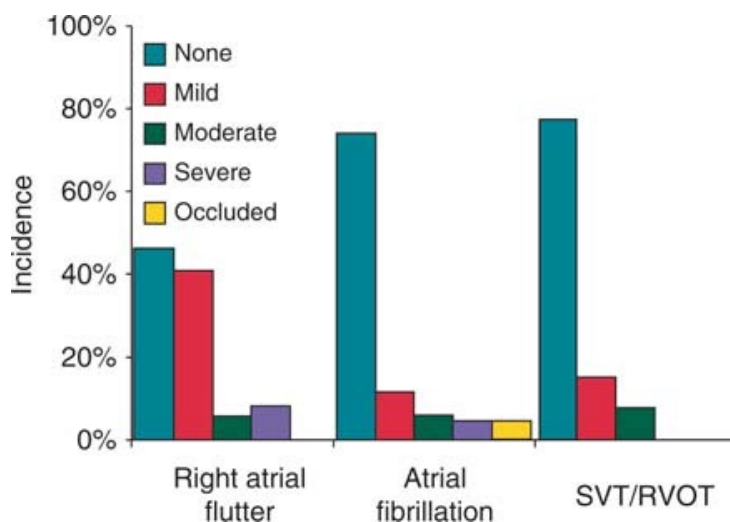


Abbildung 3: Schweregrad der Koronarläsionen abhängig von der Arrhythmie, aus (10)

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Entstehung des arrhythmogenen Substrates im rechten Atrium mit dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung assoziiert ist. Aufgrund der hauptsächlich milden Ausprägung der vorliegenden Koronarläsionen wurde der Zusammenhang nicht in einer direkten Ischämie gesehen, es wurde wiederum ein Zusammenhang zu entzündlichen Prozessen diskutiert, jedoch auf die diesbezüglich inkonklusive Datenlage hingewiesen (9-11). Weiterhin bleiben die klinischen Implikationen dieser Analyse unklar, insbesondere, da es

sich um eine relativ geringe Patientenzahl (n=37 typisches Vorhofflattern, n=61 Vorhofflimmern, n=40 SVT/RVOT-Tachykardien) handelt und es die einzige diesbezüglich untersuchte Patientenkohorte darstellt.

1.2. Zielstellung

In dieser Arbeit soll die Frage untersucht werden, ob das Vorliegen eines typischen Vorhofflatterns als Erstmanifestation einer kardialen Erkrankung mit dem Vorliegen einer klinisch relevanten koronaren Herzerkrankung korreliert. Als Vergleichskollektiv sollen Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern betrachtet werden. In zweiter Linie soll geprüft werden, ob das Vorliegen von Vorhofflattern als eigenständiger Risikofaktor für das Bestehen einer relevanten koronaren Herzerkrankung gewertet werden kann.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

In einer retrospektiven Erhebung wurden Patienten betrachtet, die im Zeitraum zwischen 2007 und 2015 im Herzzentrum der Segeberger Kliniken GmbH eine Ablationsbehandlung von typischem Vorhofflattern erhielten. In die Analyse eingeschlossen wurden nur Patienten, bei denen das typische Vorhofflattern die Erstmanifestation einer kardialen Erkrankung darstellte und die bis zum Auftreten des Vorhofflatterns als herzgesund galten. Grundlage war hierfür die dokumentierte medizinische Vorgeschichte der Patienten inklusive der verfügbaren Vorbefunde in der Behandlungsakte zum Zeitpunkt der Ablationsbehandlung.

Das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren wie beispielsweise arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Hypercholesterinämie stellte ebensowenig ein Ausschlusskriterium dar, wie eine in der Vorgeschichte dokumentierte nichtinvasive kardiologische Diagnostik, sofern diese nicht zur Diagnosestellung einer strukturellen Herzerkrankung führte.

Patienten mit invasiver kardiologischer Diagnostik in der Vorgeschichte wurden nicht betrachtet, ebenso Patienten mit vorhandener Dokumentation anderer Rhythmusstörungen wie beispielsweise Vorhofflimmern oder relevanter bradykarder Rhythmusstörungen, die mit einem Herzschrittmacher oder anderem kardialen Device versorgt wurden. Patienten mit anderweitigen strukturellen Herzerkrankungen – beispielsweise vorbekannten klinisch relevanten Vitien, angeborenen Herzfehlern oder bekannten myokardialen Erkrankungen wurden ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen.

Es konnten so 189 Patienten für die weitere Auswertung identifiziert werden.

2.2. Kontrollgruppe

Als Vergleichskollektiv wurden Patienten erfasst, die sich im gleichen Zeitraum im Herzzentrum der Segeberger Kliniken GmbH einer Ablation bei paroxysmalem Vorhofflimmern unterzogen haben. In die Analyse eingeschlossen wurden Patienten, die im Rahmen der Vorhofflimmerablation oder innerhalb von maximal zwei Jahren vor der Ablation zum Ausschluß einer begleitenden koronaren Herzkrankheit eine Koronardiagnostik erhielten. Von der Betrachtung ausgeschlossen wurden Patienten mit bekannter struktureller Herzerkrankung, bereits vor dem genannten Zeitraum durchgeführter Koronardiagnostik, nach kardialen Interventionen oder Operationen oder mit bekannten Kardiomyopathien.

Patienten mit gleichzeitig vorliegendem Vorhofflimmern und –flattern wurden in keine der beiden Gruppen eingeschlossen.

Alle Patienten haben eine schriftliche Einverständniserklärung zur wissenschaftlichen Nutzung und Analyse der Patientendaten in anonymisierter Form abgegeben.

2.3. Ablationstherapie von Vorhofflattern

Eingeschlossen wurden sowohl Patienten, bei denen die Vorhofflatter-Ablation unter der klinischen Tachykardie erfolgte, als auch solche, die im Sinusrhythmus – beispielsweise nach elektrischer Kardioversion oder spontaner Terminierung – behandelt wurden. Sofern die Ablation bei laufender Tachykardie stattfand, wurde

das tatsächliche Vorliegen von typischem Vorhofflattern durch elektrophysiologische Techniken wie Entrainment-Manöver oder Aktivierungsmapping bestätigt (12). Sofern eine Ablation im Sinusrhythmus stattfand, entsprach es der routinemäßigen Praxis des Zentrums, im Falle eines eindeutig für typisches Vorhofflattern sprechenden Anfalls-EKGs eine Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus unter Stimulation aus dem Koronarvenensinus bis zum Erzielen eines bidirektionalen Leitungsblocks des cavotrikuspidalen Isthmus durchzuführen. Im Falle eines nicht eindeutigen Anfalls-EKGs wurde eine atriale Burst-Stimulation zur Induktion durchgeführt, eine Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus erfolgte nur, wenn tatsächlich typisches Vorhofflattern induziert werden konnte, das mittels Entrainment-Manövern bestätigt wurde.

2.4. Ablationstherapie von Vorhofflimmern

Die Ablation von Vorhofflimmern erfolgte in der betrachteten Gruppe entweder in Radiofrequenztechnik oder in Kryoballontechnik (13). Die durchgeführte Ablation bestand jeweils in einer Pulmonalvenenisolation. Zusätzliche Substratmodifikationen wurden in der betrachteten Patientengruppe nicht durchgeführt. Sofern während der Untersuchung andere Arrhythmien wie links- oder rechtsatriales Flattern oder fokal-atriale Tachykardien behandelt wurden, wurden die Patienten von der Analyse ausgeschlossen.

2.5. Koronardiagnostik

2.5.1. Indikation

Es entsprach während des genannten Zeitraumes der klinischen Praxis unseres Zentrums, den Patienten mit typischem Vorhofflattern zur Evaluation einer möglichen strukturellen Herzerkrankung sowie zum Ausschluss von Kontraindikationen gegen die Weiterbehandlung mit Klasse Ic-Antiarrhythmika die Durchführung einer bildgebenden Koronardiagnostik zu empfehlen. Diese erfolgte überwiegend mittels invasiver Koronarangiographie (94%, siehe Tab. 2), vereinzelt im Zeitraum ab 2012 auch mittels CT-Angiographie der Koronarien. Die Entscheidung über die

Art der Koronardiagnostik oblag dem behandelnden Arzt. Alle Patienten erteilten nach klinischem Standard ein schriftliches Einverständnis für die indizierte Prozedur. Sofern die CT-Angiographie der Koronarien Hinweise auf eine klinisch signifikante koronare Herzerkrankung erbrachte, wurde den Patienten nachfolgend die Durchführung einer invasiven Koronarangiographie empfohlen.

Bei Patienten mit Vorhofflimmern erfolgte in genanntem Zeitraum ebenfalls eine Empfehlung zur Abklärung des Koronarstatus vor einer geplanten Ablationstherapie analog zur Patientengruppe mit typischem Vorhofflattern.

2.5.2. Durchführung

Die Koronarangiographien wurden entsprechend klinisch definierten Standardabläufen unseres Zentrums durchgeführt. Hierbei wurden die Koronarsegmente in mehrfachen Ebenen (mindestens drei relevant unterschiedliche Angulationen des Strahlungswegs) betrachtet. Die Beurteilung von Koronarläsionen erfolgte als die visuell am hochgradigsten erscheinende Durchmesserstenose aller Betrachtungsebenen durch mindestens einen erfahrenen Untersucher.

Die Angabe der Durchmesserstenose erfolgte für jedes Koronarsegment einzeln in Prozent. Läsionen geringer 10% wurden als „Wandunregelmäßigkeiten“ klassifiziert. Unauffällige, angiographisch glattwandige Gefäßsegmente wurden mit „keine Stenose“ klassifiziert. Kleine End- und Seitenäste unterhalb eines Referenzgefäßdurchmessers von 2 mm wurden in aller Regel als nicht relevant eingestuft und nicht bewertet.

2.5.3. Auswertung und Definitionen der KHK

Schweregrad der KHK:

Der Schweregrad der koronaren Herzerkrankung wurde entsprechend desjenigen Gefäßsegments mit der maximalen Stenose gewertet. Die Einteilung erfolgt in dieser Arbeit folgendermaßen:

Maximale Stenose	Schweregrad der KHK
keine Stenose oder Wandunregelmäßigkeiten	Keine KHK
< 50 %	Milde KHK
50 % - 75 %	Moderate KHK
> 75 %	Klinisch signifikante KHK

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrades der koronaren Herzerkrankung (KHK)

Relevanz der KHK:

Das Vorliegen einer moderaten oder signifikanten KHK (Stenosen ab 50%) wurde als relevante KHK definiert.

Anzahl der von der KHK betroffenen Koronargefäße:

Weiterhin wurde bei Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung das Ausmaß in eine koronare Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung je nach Zahl betroffenen Gefäßversorgungsgebieten (LAD, LCX, RCA) eingeteilt. Hierbei war ein Stenosegrad ab 50 % maßgeblich, eine Stenose des linken Hauptstammes wurde als koronare Zweigefäßerkrankung gewertet, da von dieser sowohl das Versorgungsgebiet der LAD und der LCX abhängen.

2.6. Erfasste Parameter

2.6.1. Basisdaten

Es wurden das Patientenalter, Geschlecht, Größe und Gewicht sowie der errechnete Body-Mass-Index zum Zeitpunkt der Ablation erfasst.

2.6.2. Anamnestische Daten

Es wurden das Vorliegen folgender kardiovaskulärer Risikofaktoren bzw. Umstände erfasst:

- Arterielle Hypertonie
- Hyperlipoproteinämie
- Diabetes mellitus
- Herzinsuffizienz-Symptomatik
- Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen
- Schlaganfall oder TIA in der Anamnese
- Vaskuläre Erkrankungen
- Raucheranamnese

Weiterhin wurde eine Vorbehandlung (zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme) mit folgenden Medikamenten bzw. Medikamentenklassen betrachtet:

- Thrombozytenaggregationshemmer
- Orale Antikoagulantien
- Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien
- Beta-Blocker
- ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptorblocker
- Diuretika (Schleifen-/Thiaziddiuretika)
- Aldosteronantagonisten
- Klasse Ic-Antiarrhythmika
- Dronedarone
- Amiodaron

Darüber hinaus wurde die aus dem routinemäßig bestimmten Kreatinin-Serumspiegel die nach der MDRD-Näherung abgeschätzte glomeruläre Filtrationsrate erfasst.

Aus den erhobenen Daten wurde der CHA₂DS₂-VASc-Score berechnet.

CHA₂DS₂-VASc risk factor	Points
Congestive heart failure Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left ventricular ejection fraction	+1
Hypertension Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment	+1
Age 75 years or older	+2
Diabetes mellitus Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin	+1
Previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism	+2
Vascular disease Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque	+1
Age 65–74 years	+1
Sex category (female)	+1

Abbildung 4: Elemente des CHA₂DS₂-VASc-Scores; aus (14)

2.6.3. Koronarstatus

Es wurde die Art der Koronardiagnostik (CT-Angiographie, invasive Koronardiagnostik oder beides), der maximale Stenosegrad, das betroffene Gefäßversorgungsgebiet und das Ausmaß der koronaren Herzerkrankung als koronare Ein-, Zwei- bzw. Dreifäßerkrankung erfasst. Die Auswertung des Gefäßversorgungsgebietes erfolgte anhand der Zuordnung zum linken Hauptstamm, LAD, LCX und RCA, wobei alle abgehenden Seitenäste des Versorgungsgebiets zum Hauptgefäß zugerechnet wurden (Diagonaläste zu LAD, Marginaläste zu LCX).

2.6.4. Linksventrikuläre Funktion

Die linksventrikuläre Funktion wurde als Ejektionsfraktion in Prozent erfasst. Je nach Verfügbarkeit der Messung wurde sie planimetrisch entweder aus der im Rahmen der Angiographie durchgeführten Lävokardiographie in RAO 30° oder aus dem 4-Kammerblick der transthorakalen Echokardiographie quantifiziert (15).

2.7. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Prism8 for MacOS in der Version 8.0.0 (GraphPad Software, Inc.). Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwerte \pm SEM (Standardfehler), beziehungsweise als Median \pm IQR (Interquartilenabstand), kategorische Variablen werden als Häufigkeiten in Prozent dargestellt. Zur Testung des Zusammenhangs von kategorialen Werten erfolgte die Verwendung des χ^2 -Tests (Chi-Quadrat-Test). Bei Häufigkeiten <5 in den Zellen wurde der Fisher-Yates-Test angewandt. Es wurde zweiseitig getestet mit einem gewählten Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$. Dies gilt auch für die multivariable Analyse, für die eine logistische Regressionsanalyse verwendet wurde. Für den Vergleich zweier Stichproben erfolgte ein ungepaarter t-Test mit Welch-Korrektur, aufgrund differenter Standardabweichungen und normalverteilten Daten. Bei der graphischen Darstellung wurden die Daten mit einem gewählten Konfidenzintervall von 95% dargestellt. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als Grenze für statistische Signifikanz angenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Verfügbarer Koronarstatus

Insgesamt wurden 189 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Hiervon erhielten 152 (80,4 %) Patienten eine Koronarangiographie mit Herzkatheter oder CT.

Von den 152 Patienten mit verfügbarem Koronarstatus erhielten 140 Patienten eine invasive Koronardiagnostik, 15 Patienten eine CT-Angiographie der Koronarien. Drei der Patienten wurden zunächst mittels einer CT-Angiographie diagnostiziert und aufgrund dort auffälliger Befunde wurde daraufhin eine invasive Darstellung der Koronarien durchgeführt.

Patienten gesamt [n]	189
Koronarstatus verfügbar [n]	152
Invasive Koronardiagnostik [n]	140
CT-Angiographie [n]	15
Beide [n]	3

Tabelle 2: Gesamtanzahl der Patienten und verfügbarer Koronarstatus

3.2. Vergleich der Kollektive nach Verfügbarkeit der Angiographie

Patienten ohne verfügbare Angiographie wiesen numerisch eine geringere kumulierte Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren auf, was knapp nicht das statistische Signifikanzniveau erreichte. Bezüglich des Alters und des CHA₂DS₂-VASc-Scores fanden sich keine relevanten Unterschiede.

	Mit Angio (n=152)	Ohne Angio (n=37)	p-Wert
Alter	64,88 ± 9,60 (SD) bzw. 0,78 (SEM)	64,92 ± 11,47 (SD) 1,91 (SEM)	0,752
Anzahl CVRF	2,47 ± 1,20 (SD) bzw. 0,10 (SEM)	2,06 ± 1,22 (SD) 0,20 (SEM)	0,051
CHA ₂ DS ₂ - VAsC-Score	2,20 ± 1,47 (SD) bzw. 0,12 (SEM)	2,31 ± 1,74 (SD) bzw. 0,29 (SEM)	>0,99

Tabelle 3: Vergleich der Kollektive in Abhängigkeit einer stattgehabten Angiographie

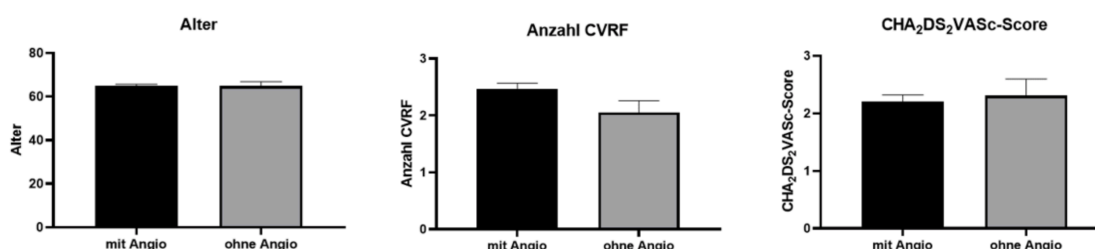


Abbildung 5: Grafische Darstellung der Basischarakteristika der Vorhofflatter-Patienten in Abhängigkeit der Verfügbarkeit der Angiographie

Für alle weiteren Analysen wurden nur die Patienten mit verfügbarer Angiographie betrachtet.

3.3. Vergleich mit dem Kollektiv von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern

Das Patientenkollektiv mit Erstmanifestation von typischem Vorhofflattern war im Durchschnitt 65 Jahre alt mit überwiegend guter linksventrikulärer Pumpfunktion (23,5 % mit Herzinsuffizienz; mittlere Ejektionsfraktion 52,5 %) und leicht erhöhtem BMI. Der mittlere CHA₂DS₂-VAsC-Score betrug 2,20. Es handelte sich überwiegend um Männer mit einem Anteil von 83 %. Hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils waren 22 % der Patienten Raucher, bei 73 % war eine arterielle Hypertonie diagnostiziert, bei 20% ein Diabetes mellitus und bei 15 % der Patienten

war eine positive Familienanamnese zu eruieren, bei 38 % lag eine Hyperlipoproteinämie vor. Die Nierenfunktion war bei fast allen Patienten (97 %) nicht oder nur leicht eingeschränkt (siehe Tabelle 4).

	Patienten mit Vorhofflattern n = 152	Patienten mit Vorhofflimmern n = 141	p-Wert
Alter	64,93 ± 0,78	63,23 ± 0,87	0,15
LV-EF [%]	52,56 ± 1,05	59,79 ± 0,37	<0,001
BMI [kg/m ²]	28,89 ± 0,39	28,50 ± 0,43	0,50
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	2,20 ± 0,12	2,04 ± 0,12	0,35
Herzinsuffizienz [%]	23,50	2,10	<0,001
Art. Hypertonus [%]	73,20	72,30	0,90
Alter>75 [%]	13,70	14,20	1,00
Diabetes mellitus [%]	19,60	13,50	0,21
Schlaganfall [%]	3,90	7,80	0,21
Vaskuläre Erkrankung [%]	11,90	7,10	0,17
Alter>65 [%]	42,50	48,90	0,29
Weibliches Geschlecht [%]	17,00	47,50	<0,001
Raucher [%]	22,20	28,40	0,23
Hyperlipoproteinämie [%]	37,90	58,90	<0,001
Pos. Familienanamnese [%]	15,00	31,90	0,001
GFR >60 ml/min [%]	96,70	95,70	0,76
Betablocker [%]	47,70	88,70	<0,001
ACE/AT1-Hemmer [%]	50,30	51,80	0,82
Diuretika [%]	24,20	21,30	0,58
MRA [%]	3,30	0,70	0,22
Klasse I-Antiarrhythmika [%]	2,00	17,70	<0,001
Dronedaron [%]	0	2,80	0,05
Amiodaron [%]	2,00	1,40	1,00
Vitamin K-Antagonist [%]	9,20	16,30	0,08
NOAK [%]	0,70	56,00	<0,001
APT [%]	5,90	7,80	0,64

Tabelle 4: Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs mit Erstmanifestation von typischem Vorhofflattern im Vergleich mit einem Kollektiv von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern. Bei den Variablen Alter, LV-EF, BMI und CHA₂DS₂-VASc-Score sind die Mittelwerte dargestellt ± SEM. Bei den übrigen Variablen kommen die prozentualen Anteile am Gesamtkollektiv zur Darstellung.

Im Vergleich mit einem Kollektiv von Patienten mit Ablation von paroxysmalem Vorhofflimmern zeigte sich in dem Patientenkollektiv mit typischem Vorhofflattern eine signifikant geringere linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF). Im Mittelwert war die linksventrikuläre Pumpfunktion in beiden Kollektiven noch normal (LVEF>50%).

In dem Kollektiv mit Vorhofflattern lag ein signifikant geringerer Frauenanteil vor, ebenso hatten die Patienten eine signifikant geringere Rate an Hyperlipoproteinämie, positiver Familienanamnese und einen höheren Anteil an manifester Herzinsuffizienz. Ebenso waren weniger Patienten mit einem Betablocker, einem Klasse I-Antiarrhythmikum und einem nicht Vitamin-K-abhängigem oralen Antikoagulans (NOAK) vorbehandelt.

3.4. Koronarbefund bei Patienten mit Erstmanifestation von typischem Vorhofflattern und paroxysmalem Vorhofflimmern

152 Patienten mit typischem Vorhofflattern bei Klinikaufnahme sowie 141 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern erhielten eine bildgebende Koronardiagnostik.

Bei den Patienten mit Vorhofflattern hatten 85 Patienten keine koronare Herzkrankheit (KHK), 27 Patienten eine milde KHK mit weniger als 50%igen Stenosen, 15 Patienten eine moderate KHK mit max. 50-75%igen Stenosen und 25 Patienten eine signifikante KHK mit Stenosen >75%.

Von den 141 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern hatten 66 Patienten keine Koronare Herzkrankheit (KHK), 66 Patienten eine milde KHK mit weniger als 50%igen Stenosen, 7 Patienten eine moderate KHK mit max. 50-75%igen Stenosen und 2 Patienten eine signifikante KHK mit Stenosen >75%.

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer relevanten koronaren Herzkrankheit (ab 50%igen Stenosen) ist signifikant niedriger in der Vorhofflimmer- im Vergleich zur Vorhofflattergruppe (OR 0,2, $p<0,001$).

Es konnte gezeigt werden, dass sich die Verteilung hinsichtlich Ausprägung der KHK zwischen den beiden Patientenkollektiven signifikant unterscheidet ($p<0,001$, Chi-Quadrat-Test).

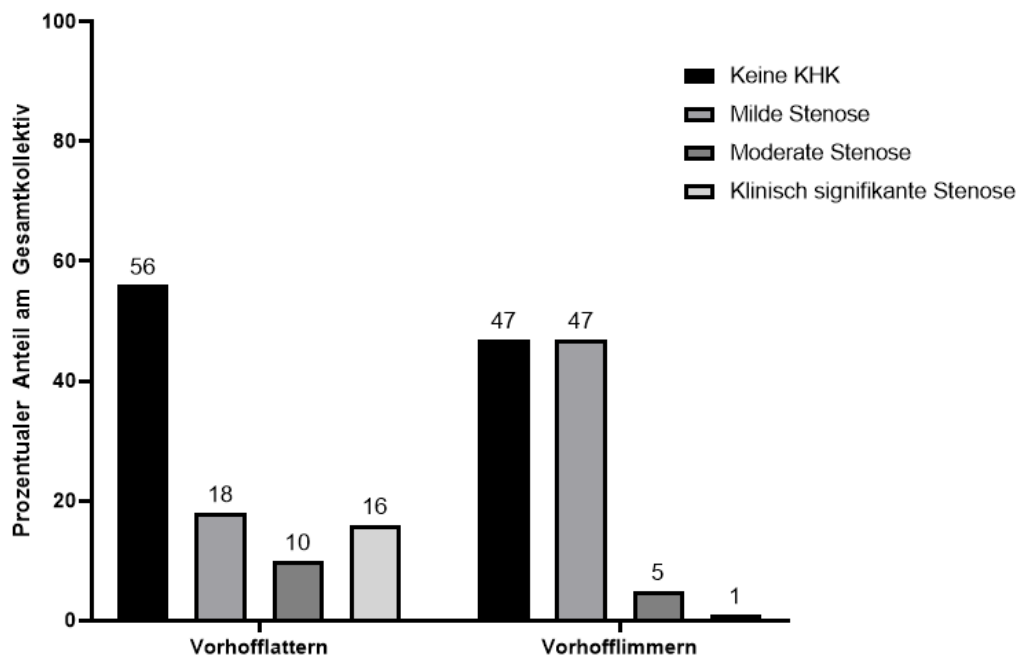


Abbildung 6: Verteilung des Schweregrads der KHK bei Patienten mit Vorhofflattern und Vorhofflimmern. Angegeben sind die Häufigkeiten bei Aufteilung anhand des Stenosegrades in keine, milde, moderate und klinisch signifikante KHK.

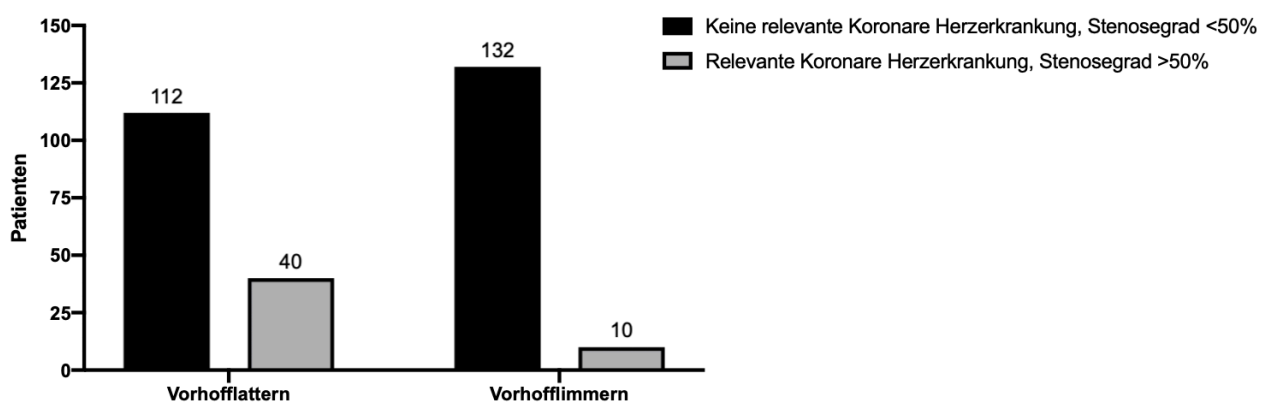


Abbildung 7: Vereinfachte Verteilung des Koronarbefundes anhand der Relevanz der KHK bei Patienten mit Vorhofflattern und Vorhofflimmern. Angegeben sind die Häufigkeiten von keiner KHK gegenüber relevanter KHK (ab 50%igen Stenosen).

Betrachtet man die Anzahl der betroffenen Gefäße mit einem Stenosegrad $>50\%$ bei der Koronarangiographie hatten 112 der 152 Patienten mit typischem Vorhofflattern keine relevante KHK (Stenosegrad $<50\%$), 24 Patienten eine Koronare Eingefäßerkrankung und jeweils 8 Patienten eine Koronare Zwei- und Dreige-
fäßerkrankung.

Bei den Patienten mit Vorhofflimmern hatten 132 der 141 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern keine relevante KHK (Stenosegrad $<50\%$), 9 Patienten eine Koronare Eingefäßerkrankung und ein Patient eine Koronare Zweige-
fäßerkrankung.

Die Verteilung hinsichtlich Anzahl der betroffenen Gefäße unterscheidet sich sig-
nifikant zwischen den beiden Patientenkollektiven. Ebenso war die Wahrschein-
lichkeit für das Vorliegen einer KHK mit Koronarstenosen $>50\%$ in dem Kollektiv
mit Vorhofflattern signifikant höher, als in der Gruppe mit Ablation von paroxysma-
lem Vorhofflimmern. ($p < 0.001$, Chi-Quadrat-Test).

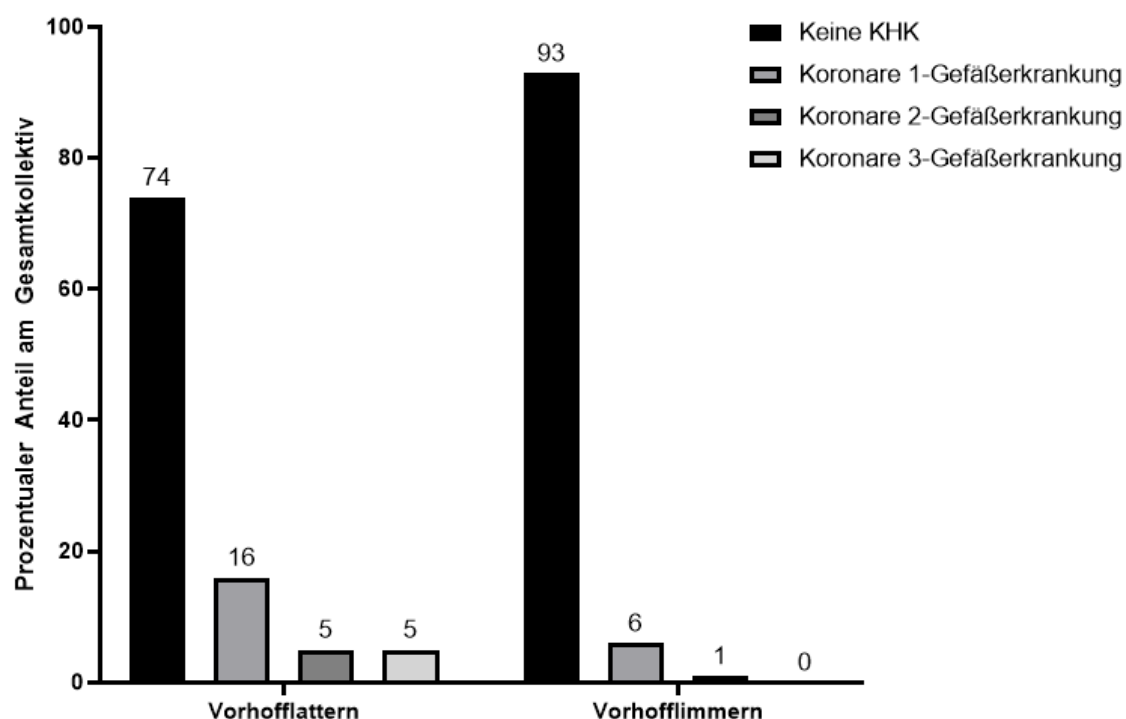


Abbildung 8: Verteilung des Ausmaßes der KHK anhand der betroffenen Gefäß-
versorgungsgebiete bei Patienten mit Vorhofflattern und Vorhof-
flimmern. Angegeben sind die Häufigkeiten bei Aufteilung in keine
KHK und koronare 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankung.

3.5. Kardiovaskuläres Risikoprofil beider Patientenkohorten

Betrachtet man die kardiovaskulären Risikofaktoren arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Rauchen, erhöhter BMI, Hyperlipoproteinämie und positive Familienanamnese und vergleicht die Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren bei Patienten mit Erstmanifestation von typischem Vorhofflattern und paroxysmalem Vorhofflimmern, ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Patientengruppen ($p= 0.12$, Chi-Quadrat-Test). Die meisten Patienten beider Gruppen hatten vier der hier genannten kardiovaskulären Risikofaktoren.

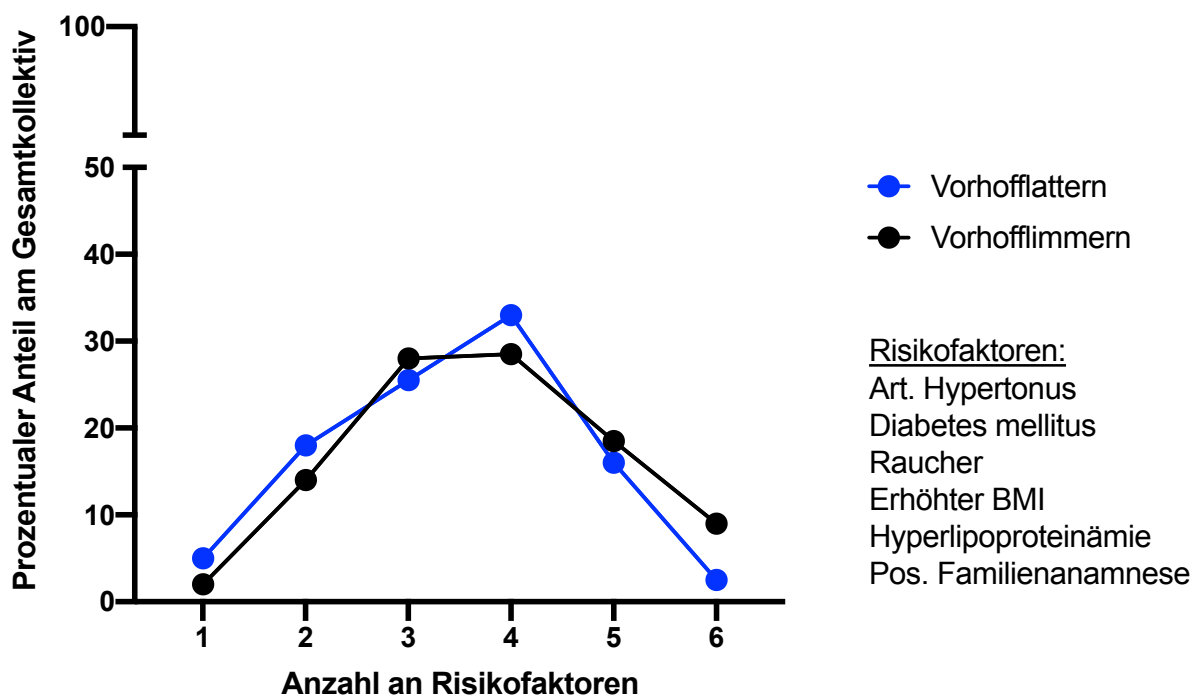


Abbildung 9: Dargestellt ist die Häufigkeit von Patienten mit Vorhofflattern (schwarz) und Vorhofflimmern (blau) in Abhängigkeit von der Anzahl an vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren (siehe Legende).

3.6. Risiko für das Vorliegen einer relevanten KHK im Gesamtkollektiv abhängig von der vorliegenden Rhythmusstörung

Bei dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK mit zunehmendem Alter und Zunahme des CHA₂DS₂VASC-Scores signifikant steigt. Ebenso ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer klinisch relevanten KHK bei Vorliegen eines arteriellen Hypertonus signifikant erhöht. Die Chance für eine KHK bei Vorliegen einer extrakardialen vaskulären Erkrankung (periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Aortenplaques) ist 45-mal so hoch im Vergleich zu Patienten ohne vaskuläre Vorerkrankung (siehe Abbildung 10).

Für die Untersuchung der speziellen Subgruppe von Patienten mit signifikanten Koronarstenosen >75% liegen nicht genügend Daten vor.

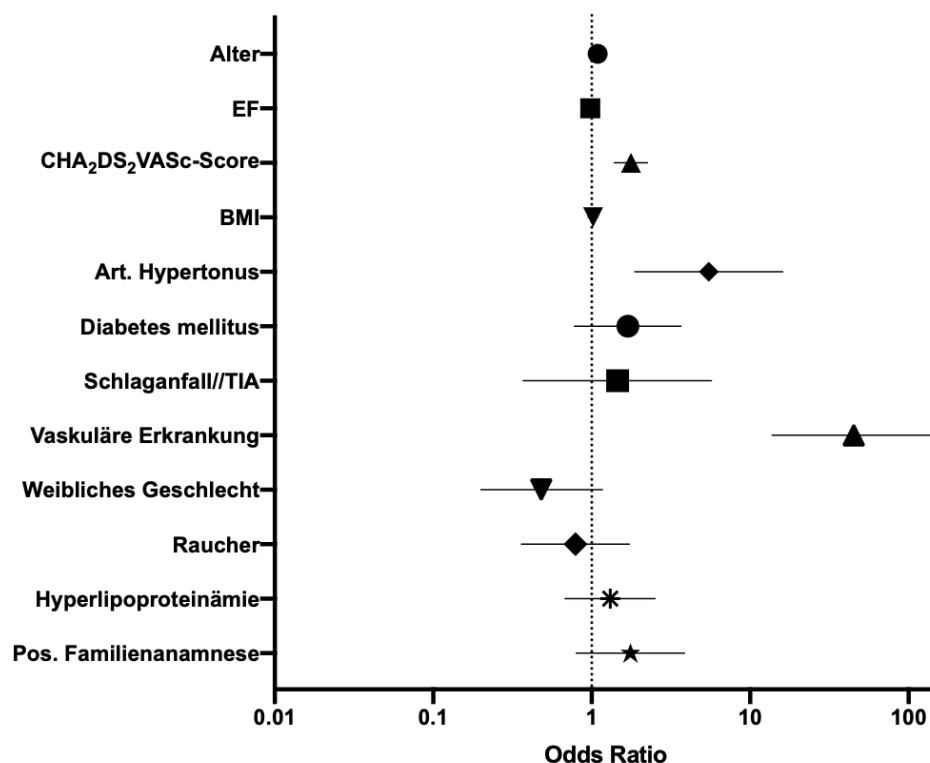


Abbildung 10: Odds ratios verschiedener Einflussfaktoren für das Vorliegen einer relevanten KHK (OR mit 95%igem Konfidenzintervall). OR>1 zeigt eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK an; Verwendung einer log. Regressionsanalyse. Logarithmische Darstellung der x-Achse (OR).

	OR [95% KI]	p-Wert
Alter	1,09 [1,05 – 1,09]	<0,001
EF	0,98 [0,96 – 1,01]	0,19
CHA₂DS₂-VASC-Score	1,77 [1,39 – 2,25]	<0,001
BMI	1,02 [0,95 – 1,09]	0,65
Art. Hypertonus	5,49 [1,87 – 16,10]	<0,001
Diabetes mellitus	1,69 [0,78 – 3,66]	0,19
Schlaganfall/TIA	1,46 [0,37 – 5,70]	0,60
Vaskuläre Erkrankung	45,11 [13,75 – 147,93]	<0,001
Weibliches Geschlecht	0,48 [0,20 – 1,17]	0,09
Raucher	0,79 [0,36 – 1,73]	0,56
Hyperlipoproteinämie	1,31 [0,68 – 2,51]	0,42
Pos. Familienanamnese	1,76 [0,80 – 3,85]	0,17

Abbildung 11: Tabellarische Darstellung der einzelnen Odds ratios inklusive Angabe der Signifikanzniveaus.

Die hier untersuchte Fallzahl reicht nicht aus, um einen zuverlässigen Risiko-Score zu errechnen. Es ist jedoch möglich, den Einfluss der vorliegenden Arrhythmie unter Berücksichtigung der bereits gefundenen Faktoren mittels logistischer Regressionsmodelle näher zu untersuchen.

Unter Adjustierung des Alters, der linksventrikulären Ejektionsfraktion, des CHA₂DS₂VASC-Scores, des BMI sowie der Variablen „Art. Hypertonus“, „Diabetes mellitus“, „Schlaganfall/TIA“, „Vaskuläre Erkrankung“, „Geschlecht“, „Raucher“, „Hyperlipoproteinämie“ und „pos. Familienanamnese“ mittels logistischer Regressionsanalyse zeigt sich konstant eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine KHK in der Vorhofflimmer-Gruppe (jeweils $p < 0,001$, mittlere OR 0,19) im Vergleich zur Patientengruppe mit Vorhofflattern.

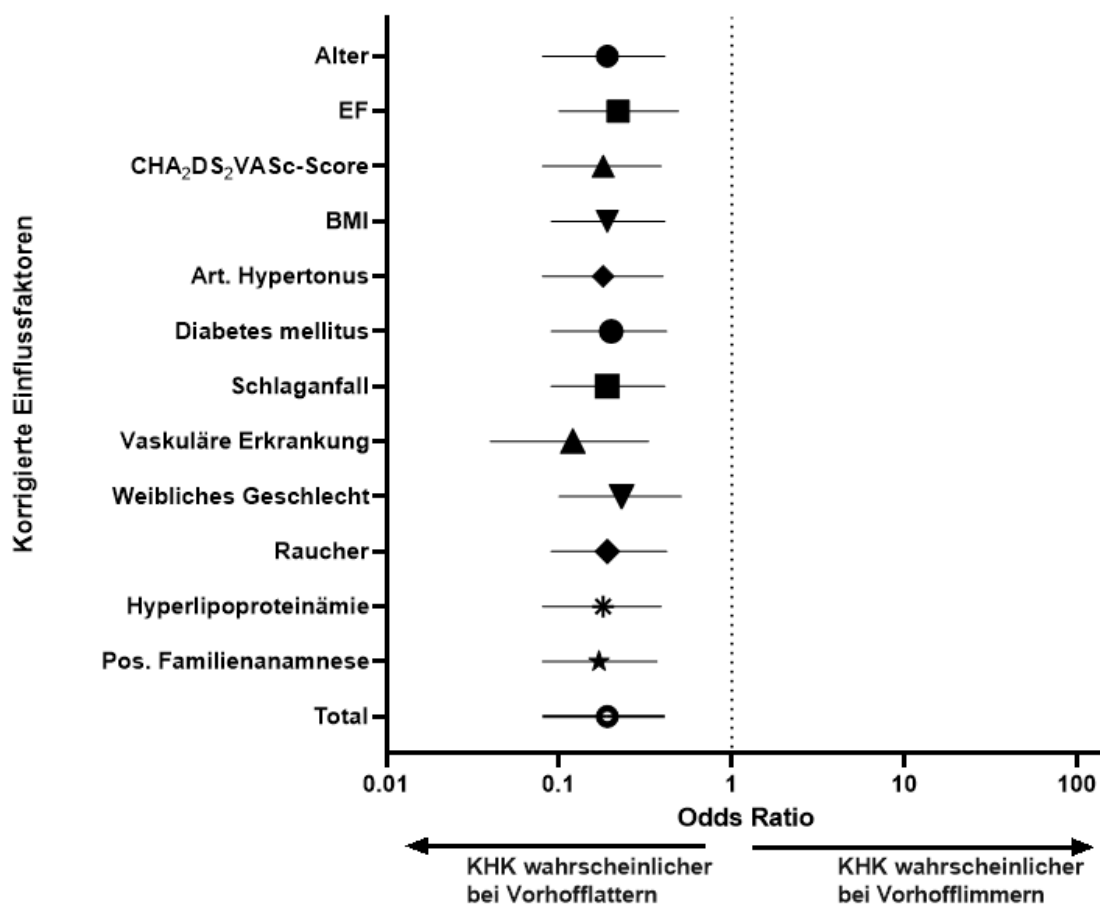


Abbildung 12: Forest-Plot zur Darstellung der OR verschiedener Einflussfaktoren für das Vorliegen einer relevanten KHK mit 95%igem Konfidenzintervall. $OR < 1$ zeigt eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK bei Patienten mit Vorhofflattern an; Verwendung einer log. Regressionsanalyse. Logarithmische Darstellung der x-Achse (OR).

3.7. Betroffene koronare Versorgungsgebiete mit relevanten Stenosen

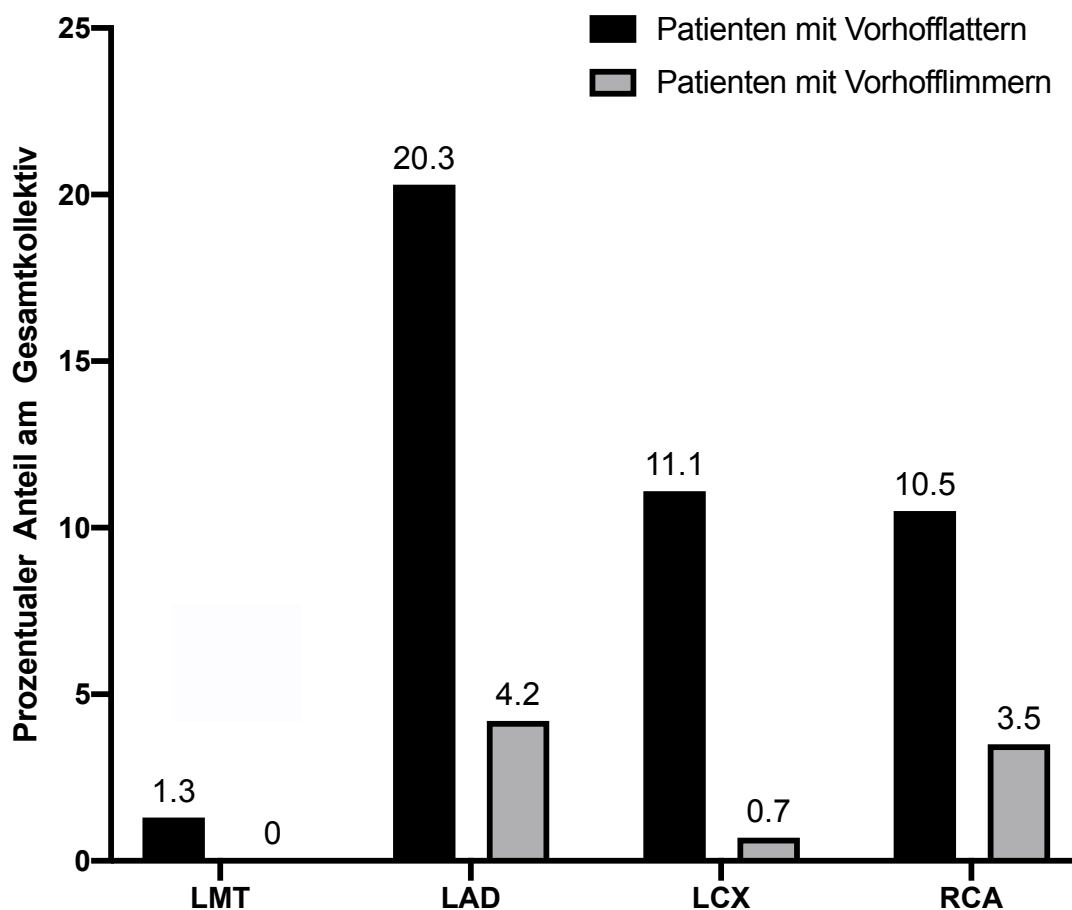


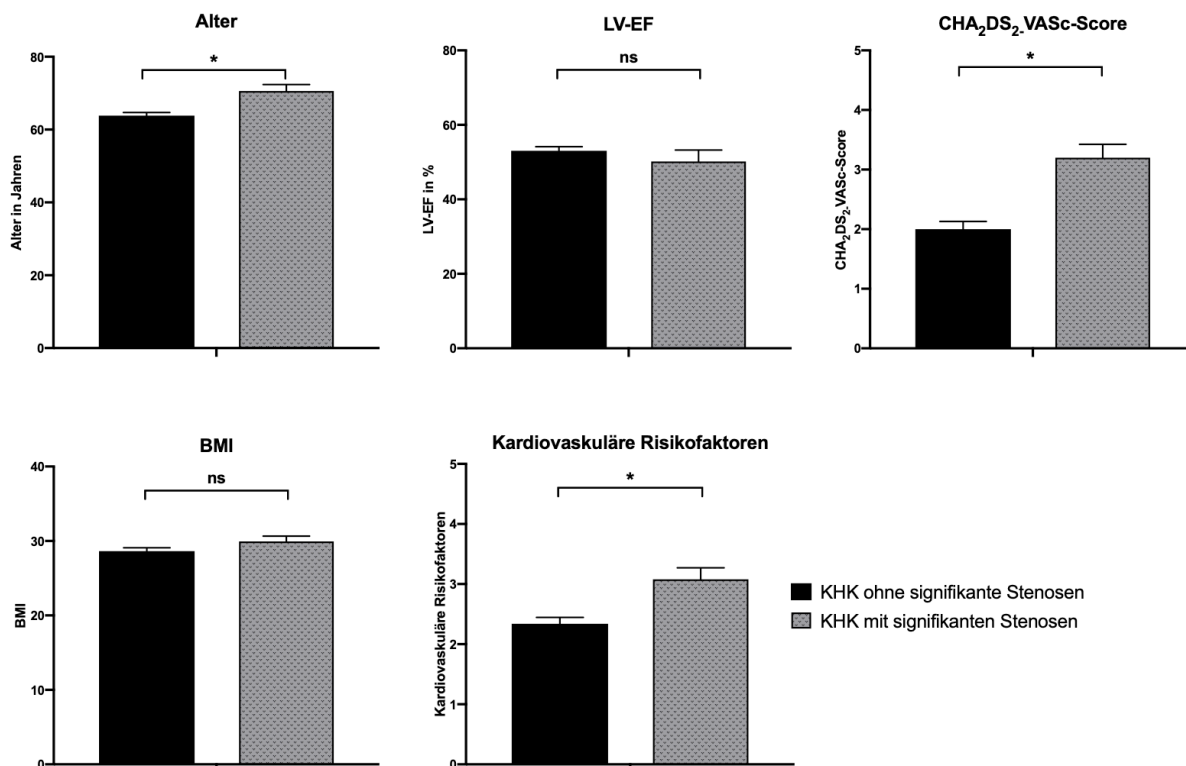
Abbildung 13: Verteilung der Koronarstenosen auf die einzelnen Gefäßversorgungsgebiete in Abhängigkeit der vorliegenden Rhythmusstörung

In der Vorhofflattergruppe fanden sich 2 Patienten mit Stenosen des linken Hauptstammes, 31 Patienten mit Stenosen im Bereich der LAD, 17 Patienten mit Stenosen der LCX und 16 Patienten mit Stenosen der RCA. Zu beachten ist, dass einzelne Patienten gleichzeitige Stenosen in mehreren Koronargefäßen hatten. Es zeigt sich eine numerische Häufung von Stenosen im Bereich der LAD, die kein statistisches Signifikanzniveau erreichen (p 0,413; Chi-Quadrat Test).

3.8. Risikofaktoren für eine Prävalenz klinisch signifikanter KHK bei typischem Vorhofflattern

Für die Untersuchung, ob es signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit Koronarstenosen >75 % und Patienten ohne signifikante Stenosen hinsichtlich Alter, linksventrikulärer Pumpfunktion, CHA₂DS₂-VASc-Score, BMI und Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren gibt, erfolgte eine multivariate Analyse. 127 Patienten mit typischem Vorhofflattern hatten keine hochgradigen Koronarstenosen, wohingegen dies bei 25 Patienten des untersuchten Kollektivs der Fall war.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede beim Alter der Patienten. Patienten mit Koronarstenosen >75 % waren durchschnittlich 71 Jahre alt im Vergleich zu Patienten ohne relevante Koronarstenosen, die durchschnittlich 64 Jahre alt waren. Es zeigte sich kein relevanter Unterschied beim BMI und der linksventrikulären Pumpfunktion. Die Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren war in der Gruppe mit Koronarstenosen >75 % signifikant erhöht (im Mittel 3 Risikofaktoren im Vergleich zu 2 Risikofaktoren in der Gruppe mit Koronarstenosen <75 %). Auch der CHA₂DS₂-VASc-Score war im Durchschnitt 3 bei der Gruppe von Patienten mit relevanten Koronarstenosen im Vergleich zu einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 2 in der Vergleichsgruppe.



KHK	KLINISCH	KHK	KLINISCH	P-WERT
NICHT SIGNIFIKANT		SIGNIFIKANT		
n: 127		n: 25		

	KHK ohne signifikante Stenosen	KHK mit signifikanten Stenosen	P-WERT
ALTER	63,85 ± 0,83	70,60 ± 1,78	0,0015
LV-EF [%]	53,05 ± 1,11	50,20 ± 3,02	0,3832
CHA₂DS₂-VASC-	2,00 ± 0,13	3,20 ± 0,22	<0,0001
BMI [KG/M²]	28,65 ± 2,26	29,93 ± 0,73	0,1384
CVRF	2,24 ± 0,11	3,08 ± 0,19	0,0016

Abbildung 14: Vergleich von Patienten mit klinisch signifikanter KHK (mit Stenosegrad >75%) gegenüber klinisch nicht signifikanter KHK; * kennzeichnet signifikante Unterschiede bei $p < 0.05$.

3.9. Wahrscheinlichkeit einer klinisch signifikanten KHK in Abhängigkeit vom CHA₂DS₂-VASc-Score und Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren

Von den 152 Patienten mit Erstmanifestation von typischem Vorhofflattern zeigte sich angiographisch bei 25 Patienten (16%) eine klinisch signifikante KHK mit mindestens einer Stenose >75%. Die Auftretenswahrscheinlichkeit steigt in Ab-

hängigkeit vom $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score auf ca. 42% bei Patienten mit einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score von 4 Punkten (berücksichtigt wurde nur der Score von 0 bis 4, da weniger als 10 Patienten im Gesamtkollektiv einen $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score von 5 oder mehr Punkten aufwiesen).

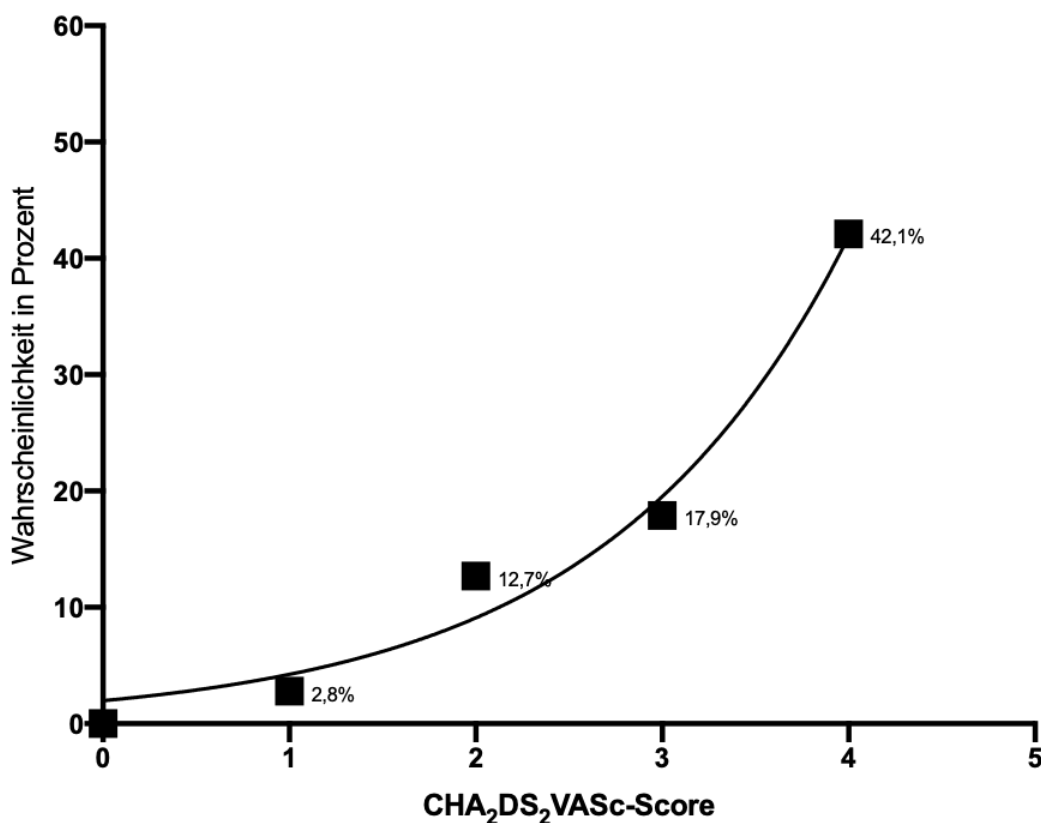


Abbildung 15: Wahrscheinlichkeit einer klinisch signifikanten KHK in Abhängigkeit vom $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score bei Patienten mit Erstdiagnose von typischem Vorhofflattern. Dargestellt ist die Regressionskurve eines logistischen Regressionsmodells.

Die Auftretenswahrscheinlichkeit einer relevanten Koronarstenose >75% steigt ebenfalls in Abhängigkeit von der Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren auf ca. 21% bei Patienten mit vier Risikofaktoren (berücksichtigt wurde nur der Score von 0 bis 4, da weniger als 10 Patienten im Gesamtkollektiv 5 oder mehr Risikofaktoren aufwiesen).

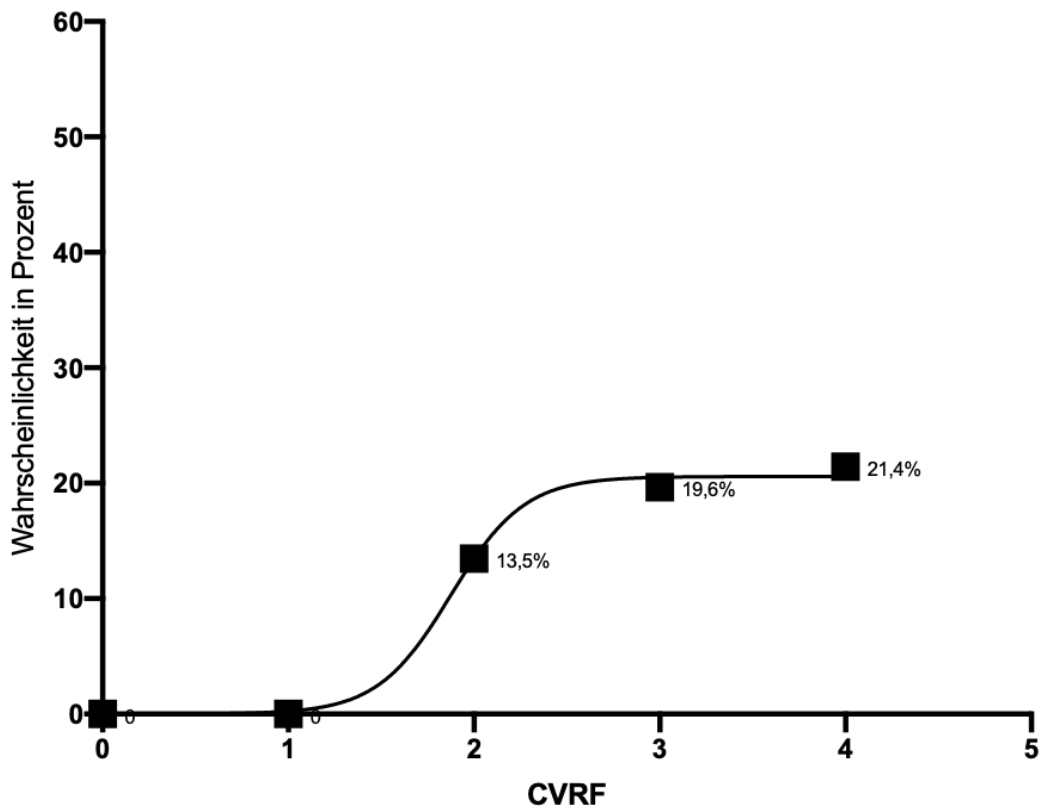


Abbildung 16: Wahrscheinlichkeit einer klinisch signifikanten KHK in Abhängigkeit von der Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren (Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Raucher, Hyperlipoproteinämie, erhöhter BMI, positive Familienanamnese) bei Patienten mit Erstdiagnose von typischem Vorhofflattern. Dargestellt ist die Regressionskurve eines logistischen Regressionsmodells.

4. Diskussion

4.1. Verfügbarkeit des Koronarstatus

Ein Koronarstatus ist bei 80,4 % der Patienten mit Erstmanifestation von typischem Vorhofflattern verfügbar. Mögliche Gründe für die fehlenden 19,6 % sind einerseits ein Abweichen des behandelnden Arztes von den hausinternen Empfehlungen oder eine fehlende Zustimmung der Patienten zur empfohlenen Maßnahme.

Aus Machbarkeitsgründen der Datenerhebung wurden für das Vergleichskollektiv mit paroxysmalem Vorhofflimmern nur Patienten mit verfügbarem Koronarstatus nach o.g. Kriterien eingeschlossen, sodass eine Aussage zum verfügbaren Koronarstatus aller im betrachteten Zeitraum an paroxysmalem Vorhofflimmern erkrankten Patienten nicht getroffen werden kann.

4.2. Patientenkollektive

Die hier dargestellten Patientenkollektive mit typischem Vorhofflattern und paroxysmalem Vorhofflimmern unterscheiden sich deutlich in einigen klinischen Aspekten. So findet sich in der Vorhofflatter-Gruppe mit im Mittel 52,5 % eine signifikant niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion als in der Vorhofflimmer-Gruppe mit 59,7 %. Dies spiegelt sich auch in einem höheren Anteil an Patienten mit Herzinsuffizienz von 23,5 % vs. 2,1 % wieder, definiert als LVEF \leq 45 % oder klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz.

Eine reduzierte LVEF ist in vielen Untersuchungen als wichtiger prognostischer Marker der Mortalität identifiziert worden (16, 17), darüber hinaus ist die Wahrscheinlichkeit einer KHK bei Patienten mit eingeschränkter LVEF erhöht (18).

Man muss jedoch berücksichtigen, dass es sich bei den Patienten im Vorhofflattern in der Regel um Erstpräsentationen im Krankenhaus mit laufender oder kürzlich stattgehabter Tachykardie handelt, so dass ein relevanter Anteil der Patienten mit eingeschränkter LVEF im Sinne einer Tachymyopathie erklärbar sein könnte (19, 20). Diese Hypothese wird dadurch gestützt, dass der Befund einer LVEF $<$ 50 % im betrachteten Vorhofflatterkollektiv nicht prädiktiv für das Vorliegen einer relevanten KHK war (s. 3.8; Abbildung 14), wohingegen sich in anderen Untersu-

chungen eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion als ein relevanter Prädiktor einer KHK gezeigt hat (21).

Ein weiterer augenfälliger Unterschied der betrachteten Kollektive besteht in der Geschlechterverteilung der Patienten mit 17 % weiblichem Geschlecht in der Vorhofflattergruppe und 47 % in der Vorhofflimmergruppe. Dies ist insofern relevant, da bei Männern eine höhere Prävalenz einer koronaren Herzerkrankung besteht (22). Zwar überwiegt in publizierten Ablationsstudien das männliche Geschlecht (6, 23), dennoch erscheint unser Kollektiv von Patienten mit Vorhofflattern auffällig männlich dominiert, während das Vorhofflimmer-Kollektiv mehr dem Literaturvergleich entspricht.

Ein Teil dieser Beobachtung ist möglicherweise durch eine geschlechtsspezifisch unterschiedliche Inzidenz der Erkrankungen erklärbar. So ist für beide Erkrankungen in großen Observationsstudien eine unterschiedliche geschlechterspezifische Inzidenz beschrieben, mit einer OR von 2,5 für das männliche Geschlecht bei Vorhofflattern und 1,45 bei Vorhofflimmern (2, 24).

Dennoch stellt die unterschiedliche Geschlechterverteilung der beiden Kollektive eine mögliche Einflussgröße für die KHK-Inzidenz dar.

Hinsichtlich der medikamentösen Therapie bei Aufnahme zur Ablationsprozedur bestehen ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. So wurden in der Vorhofflimmergruppe mehr Beta-Blocker, Klasse-I-Antiarrhythmika und NOAK eingesetzt. Eine mögliche Einflussgröße ist hier der unterschiedliche Zeitpunkt der Ablationstherapie im Laufe der Erkrankungsdauer. So sehen die zum Zeitpunkt der Ablationstherapie sowie die aktuellen Leitlinien eine frühzeitigere Ablation von Vorhofflattern vor, während eine medikamentöse Therapie beim Vorhofflimmern einen höheren Evidenzgrad besitzt und als Erstlinientherapie empfohlen ist (14, 25). Insbesondere die niedrige Rate an vorbestehender therapeutischer Antikoagulation von 9,9 % in der Vorhofflattergruppe (Vitamin-K Antagonisten oder NOAK) unterstreicht den Charakter des Patientenkollektivs als Patienten mit akut aufgetretener Erkrankung ohne vorherige Manifestationen.

4.3. Implikationen einer koronaren Herzkrankheit

Die Ausprägung der KHK unterscheidet sich erheblich zwischen beiden Kollektiven. So findet sich in der Vorhofflattergruppe ein höherer Anteil von Patienten mit relevanter und auch klinisch signifikanter KHK und auch das Ausmaß der KHK mit mehr 2- und 3-Gefäßerkrankung ist bei Vorhofflatterpatienten höher.

Die klinischen Implikationen dieser Ergebnisse sind vielfältig.

Im Rahmen der hier betrachteten klinischen Situation und Fragestellung handelt es sich um eine sogenannte stabile, sogar bisher klinisch inapparente koronare Herzerkrankung, keiner der Patienten erhielt eine invasive Diagnostik oder Therapie im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms.

So ergeben sich aus diesen Befunden einerseits Kontraindikationen für Klasse-I-Antiarrhythmika, was das weitere Management der Erkrankung im Falle von Arrhythmieerzidiven limitiert.

Andererseits zieht die Diagnose einer stabilen KHK eine Reihe von Empfehlungen hinsichtlich einer Lebensstilmodifikation wie Rauchstopp, Empfehlungen zur Ernährung, körperlichem Training und Gewichtsreduktion, Screening bzw. Therapie eines Diabetes mellitus sowie eine Empfehlung zur Rehabilitationsbehandlung nach sich, die alleinig aus der Diagnose des Vorhofflatterns nicht zwingend erforderlich wären.

Ebenfalls ergeben sich aus der KHK-Diagnosestellung Empfehlungen zur Langzeit-Pharmakotherapie wie eine Statintherapie sowie der Einsatz eines ACE-Inhibitors, sofern ein arterieller Hypertonus, eine eingeschränkte LV-Funktion oder ein Diabetes mellitus vorliegen. Die bei KHK übliche Empfehlung zur lebenslangen Therapie mit ASS konkurriert jedoch in diesem Kollektiv oft mit der Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation (26).

Hier ist zu beachten, dass die gültigen Leitlinien zur Management von Vorhofflimmern eine Gleichbehandlung von typischem Vorhofflattern mit Vorhofflimmern hinsichtlich der oralen Antikoagulationstherapie vorsehen. Dies meint für den Großteil der Patienten entsprechend des CHA₂DS₂-VASc-Scores eine dauerhafte orale Antikoagulationstherapie. Diese Empfehlung beruht insbesondere auf der erhöhten Inzidenz von Vorhofflimmern im weiteren Langzeitverlauf nach einer erfolgten Vorhofflatterablation (14, 27). Dem entgegen steht die gängige klinische

Praxis, bei Patienten ohne Dokumentation von Vorhofflimmern die orale Antikoagulationstherapie im Langzeitverlauf nach der Ablationstherapie zu beenden (27, 28). Die optimale Therapiestrategie unter dem Aspekt einer zeitgleich diagnostizierten stabilen koronaren Herzerkrankung ist nicht untersucht worden. Eine Kombinationstherapie aus Thrombozytenaggregationshemmern und oraler Antikoagulation wird ohne erfolgte Koronarintervention aktuell nicht empfohlen (29). Weiterhin ergibt sich hieraus die Fragestellung der myokardialen Revaskularisation. Im betrachteten Studienkollektiv ist davon auszugehen, dass die koronare Herzerkrankung zumindest außerhalb der Arrhythmie-Episoden eine asymptomatische bzw. oligosymptomatische klinische Erscheinungsform gehabt haben dürfte, da eine vorherige Diagnostik im Rahmen einer Beschwerdesymptomatik oder des Nachweises einer myokardialen Ischämie ein Ausschlusskriterium für die aktuelle Analyse darstellte.

In einem großen dänischen Register fand sich in einem Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren nach einer Ablationsbehandlung von Vorhofflattern gegenüber einer Vorhofflimmerablation eine nahezu verdoppelte Mortalität. Diese war nicht durch thrombembolische Ereignisse verursacht, die dezidiert erfasst wurden. Da die Mortalität in den ersten 18 Monaten nach der Ablationsprozedur vergleichbar war und sich erst in den nachfolgenden 3,5 Jahren zu unterscheiden begann, wurde eine prozedurale Ursache als Erklärung nicht in Betracht gezogen. Eine kausale Erklärung war durch die Autoren nicht angeführt worden, eine weitere Evaluation der Zusammenhänge wurde gefordert (30).

Konsistent hiermit sind Beobachtungen aus der Framingham-Studie, die zeigten, dass Patienten mit Vorhofflattern gegenüber Patienten mit Vorhofflimmern eine erhöhte Rate an Myokardinfarkten aufwiesen. Unterschiede in der Schlaganfallrate oder Gesamtmortalität wurden hier nicht beobachtet. Es ist zu beachten, dass es sich hier um eine wesentlich geringere Patientenanzahl als in der oben beschriebenen dänischen Arbeit handelt (112 vs. 1096 Patienten) (31).

Die prognostischen Implikationen einer stabilen KHK sind Gegenstand vielfacher Diskussion und Studien. Die Interpretation und Vergleichbarkeit der hier vorliegenden Ergebnisse werden dadurch erschwert, dass der Großteil der hierzu vor-

liegenden Untersuchungen die klinische Symptomatik der Angina pectoris zu Grunde legt. Wie dargelegt, trifft dies im hier untersuchten Kollektiv nur bedingt zu.

Ein Effekt auf die Langzeit-Mortalität lässt sich aus der alleinigen Diagnose einer stabilen KHK unter der Annahme einer adäquaten Sekundärprophylaxe nicht ableiten (26, 29, 32). Andererseits gibt es vielfältige Beobachtungsstudien, die eine erhöhte Mortalität im Rahmen einer klinisch stabilen Angina pectoris belegen (33-35). Aufgrund der oben dargelegten Überlegungen muss in der aktuellen Untersuchung von einer klinisch stummen Ischämie ausgegangen werden. In diesem Zusammenhang sind ähnliche Ereignisraten wie bei symptomatischen Patienten beschrieben worden, diese allerdings in einer Ära, in der eine sekundärprophylaktische Therapie nicht konsequent eingesetzt wurde (36, 37).

Zur Klassifizierung und Steuerung des weiteren Patientenmanagements wird aktuell eine Risikostratifizierung der Patienten in ein niedriges, mittleres oder hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse empfohlen. Ein hohes Risiko geht hier mit einer kardiovaskulären Sterblichkeit von $>3\%$ pro Jahr einher. Die Risikostratifizierung basiert auf einer klinischen Evaluation, der linksventrikulären Funktion, nichtinvasiven Belastungstests sowie dem Koronarbefund. Eine Einstufung in die Hochrisikokategorie resultiert in einer Empfehlung zur Revaskularisation (26).

Das Vorliegen supraventrikulärer Arrhythmien, insbesondere von typischem Vorhofflattern hat in den aktuellen Empfehlungen weder Einfluss auf die angenommene Prätestwahrscheinlichkeit noch auf die Risikostratifizierung einer angenommenen oder nachgewiesenen stabilen koronaren Herzerkrankung.

Ein Kausalzusammenhang zwischen dem häufigeren Vorliegen einer okkulten koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit typischem Vorhofflattern und der von Vadman et al. (30) gesehenen erhöhten Langzeitmortalität kann aus den hier vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden. Es fehlen insbesondere Daten zum weiteren Krankheitsverlauf der Patienten, auch ist die zu erwartende Ereignisrate bei der hier vorliegenden Anzahl von Patienten zu gering für eine sinnvolle Verlaufskontrolle.

Dennoch erscheint vor dem Hintergrund, dass bei fehlender Evaluation hinsichtlich einer stabilen KHK keine Lebensstilmodifikation, Risikostratifizierung sekun-

därprophylaktische Therapie eingeleitet werden können, eine erhöhte Langzeitmortalität möglich.

4.4. Kardiovaskuläres Risikoprofil

Zur weiteren Evaluation möglicher Kausalitäten für eine erhöhte Inzidenz der KHK in der Vorhofflattergruppe wurde im Folgenden die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren beider Gruppen betrachtet. So wurde bereits diskutiert, dass sich in der Vorhofflimmergruppe signifikant mehr Patienten mit einer bekannten Hyperlipoproteinämie und positiver Familienanamnese befanden und mögliche Gründe erörtert. Betrachtet man die Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren pro Patient (Abb. 9), ist diese in beiden Gruppen normal verteilt und unterscheidet sich nicht signifikant. Eine Erklärung für die erhöhte Inzidenz der koronaren Herzkrankung in der Vorhofflattergruppe ergibt sich hieraus nicht.

4.5. Vorhofflattern als Risikofaktor

Wie in 3.6 bzw. Abbildung 12 gezeigt, ergibt sich nach Adjustierung für die Variablen Alter, EF <50 %, CHA₂DS₂-VASc-Score, BMI, Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlaganfall/TIA in der Anamnese, vaskuläre Erkrankung, weibliches Geschlecht, Raucherstatus, Hyperlipoproteinämie und positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen eine erheblich höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankung in der Patientengruppe mit Vorhofflattern. Für diese Analyse wurde aufgrund der höheren Patientenzahl das Patientenkollektiv mit Koronarstenosen >50 % gewählt. Das Vorliegen einer koronaren Herzkrankung im Fall von Vorhofflattern ist somit mehr als 5-fach erhöht (OR 5,26).

Diese Daten legen den Schluss nahe, dass es sich bei Vorhofflattern gegenüber Vorhofflimmern um einen eigenständigen Risikofaktor für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankung handelt.

Die aktuellen Leitlinien zum Management von Vorhofflimmern betonen den Stellenwert einer integrierten Versorgung der Patienten, die insbesondere das Screening und die mögliche Korrektur von Risiko- und Einflussfaktoren auf die Arrhyth-

mie umfasst (14). Eine konkrete Empfehlung zur Evaluation einer möglichen koronaren Herzerkrankung findet sich nicht, es wird die Behandlung anderer kardiovaskulärer Erkrankungen empfohlen, hier sind explizit Ischämie und Hypertonie genannt, weitere Details oder Algorithmen zur Evaluationsstrategie finden sich nicht.

In den Leitlinien zum Management der stabilen KHK beruht die klinische Einschätzung der Prätestwahrscheinlichkeit einer KHK in höherem Maße auf dem Vorliegen von Angina pectoris (26). Weitere klinische Parameter sollen bei der Entscheidung berücksichtigt werden, spezifische Arrhythmien wie Vorhofflattern oder Vorhofflimmern werden jedoch nicht erwähnt.

Unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Daten sollte die Diagnose eines typischen Vorhofflatterns bei einem vormals als herzgesund geltenden Patienten zu einer Sensibilisierung für das mögliche Vorliegen einer okkulten koronaren Herzerkrankung führen und in Abhängigkeit des individuellen Risikoprofils weitere Diagnostik nach sich ziehen. Ein genauere Algorithmus zur Stratifizierung soll im Folgenden aufgezeigt werden.

4.6. Analyse der koronaren Versorgungsgebiete

Obwohl ein Zusammenhang zwischen KHK und Vorhofflattern gezeigt werden kann, ist die zu Grunde liegende Pathophysiologie bislang gänzlich unklar.

Denkbar ist die Ausbildung eines elektroanatomischen Substrats im Sinne einer verlangsamten myokardialen Leitungsgeschwindigkeit auf dem Boden einer vorbestehenden KHK wie auch eine Akzeleration oder Initiierung der Atherombildung auf dem Boden der Rhythmusstörung. Letzteres erscheint weniger wahrscheinlich, da die Ausbildung einer hämodynamisch relevanten Arteriosklerose in der Regel ein über Jahre andauernder Prozess ist (38). Obwohl die genaue Dauer der rhythmologischen Erkrankung in dieser Arbeit nicht erfasst wurde, lassen die Daten beispielsweise über die Antikoagulationstherapie bei Aufnahme jedoch darauf schließen, dass es sich ganz überwiegend um kurzfristige de-novo Erkrankungen gehandelt hat.

Ein direkter koronaranatomischer Zusammenhang im Sinne einer Ischämie im Bereich des rechten Herzens bzw. des rechten Atriums und damit einhergehender Substratentstehung oder rechtsatrialen Volumenbelastung erscheint unter der Berücksichtigung der ganz überwiegenden Lokalisation der Koronarstenosen im linken Koronarsystem (LAD und LCX) und damit linkskardialer Versorgungsgebiete nicht gegeben.

Letztlich bleibt der Kausalzusammenhang unklar, die Daten dieser Analyse lassen weitere Schlussfolgerungen nicht zu.

4.7. Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung

Erwartungsgemäß sind die Faktoren Alter, arterielle Hypertonie sowie vorbestehende vaskuläre Erkrankung Prädiktoren für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung. Zudem sind auch alle drei Faktoren kombinierter Bestandteil des im klinischen Alltag routinemäßig verwendeten CHA₂DS₂-VASc-Scores, der folgerichtig ebenfalls mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist. Betrachtet man die einzelnen Odds Ratios, ist das Risiko mit Vorliegen eines arteriellen Hypertonus um den Faktor 5,49 erhöht; bei Vorliegen einer vaskulären Erkrankung sogar um den Faktor 45,11. Hierbei ist zu betonen, dass es sich dabei um eine extrakardiale Manifestation der vaskulären Erkrankung handeln muss, da die koronare Herzerkrankung zum Zeitpunkt des Score-Assessments unbekannt ist bzw. ein vorangegangener Myokardinfarkt ein Ausschlusskriterium für die Analyse darstellt. Ein höheres Alter geht mit einer Odds Ratio von 1,09 einher.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Verwendung der einzelnen Faktoren kombinierenden CHA₂DS₂-VASc-Scores zur Risikostratifizierung möglicherweise sinnvoller ist, als die Verwendung der klassischen Risikofaktoren Hypertonie, Raucherstatus, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus und positive Familienanamnese. Dies hätte den praktischen Vorteil, dass der Score ohnehin zur Abschätzung des thrombembolischen Risikos zu berechnen ist (14) und im klinischen Alltag in der Regel sicher beherrscht wird. Hierbei ist die Geschlechterverteilung zu beachten. Wie oben geschildert, befanden sich in der Vorhofflattergruppe signifikant weniger Frauen. In der hier vorliegenden Analyse war das weibliche Ge-

schlecht nicht signifikant mit einer höheren oder geringeren Inzidenz einer KHK assoziiert, es gibt jedoch einen numerischen Trend zu einem protektiven Effekt. Der CHA₂DS₂-VASc-Score verwendet das weibliche Geschlecht als Risikoparameter, während in dieser Analyse das weibliche Geschlecht eine zumindest numerisch geringere KHK-Inzidenz aufweist, sodass dies die Aussagekraft leicht abschwächt. Dieser Punkt sollte bei der weiteren Interpretation berücksichtigt werden.

4.8. Charakterisierung der Patienten mit Vorhofflattern und klinisch signifikanter KHK

Da hinsichtlich der Beziehung der Risikofaktoren und KHK von einem Risiko-Wirkungs-Kontinuum auszugehen ist, wurde für diese Analyse die Patientengruppe mit Koronarstenosen >75 % gewählt, um eine bessere Trennschärfe zu erzielen (39, 40). Die Gruppen mit und ohne klinisch signifikante KHK unterscheiden sich signifikant in den Punkten Alter, CHA₂DS₂-VASc-Score und Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren. Aufgrund der in dieser Analyse geringeren Patientenzahl und insbesondere der Anzahl der Patienten mit signifikanten Koronarstenosen wurden hier bewusst klinische Basisparameter wie Alter, BMI und LVEF sowie insbesondere die aufaddierten Parameter wie Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren und der CHA₂DS₂-VASc-Score gewählt, um eine Aussagekraft im klinischen Alltag zu ermöglichen.

Im CHA₂DS₂-VASc-Score wird ein Scorepunkt ab 65 Jahren und ein weiterer Punkt ab 75 Jahren gezählt. Patienten mit Vorhofflattern ohne klinisch signifikante KHK waren im Mittel 63,85 Jahre alt, lagen also noch unterhalb der Schwelle für den ersten Alterpunkt, während diejenigen mit klinisch signifikanten Koronarstenosen mit im Mittel 70,60 Jahren sicher darüber lagen. Somit ist bezüglich des Faktors Alter die Trennschärfe zwischen beiden Gruppen unter Verwendung des CHA₂DS₂-VASc-Scores gegeben.

Im Weiteren ergibt sich nun die Frage, welcher der beiden genannten Parameter – die Summe der kardiovaskulären Risikofaktoren oder der CHA₂DS₂-VASc-Score – eine zuverlässigere Risikovorhersage ermöglicht.

4.9. Vorhersagewahrscheinlichkeit einer signifikanten KHK durch CHA₂DS₂-VASc-Score und Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren

Es konnte gezeigt werden, dass die Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine klinisch signifikante KHK mit der Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren steigt. Ein steiler Anstieg der Vorhersagewahrscheinlichkeit findet sich bei zwei Risikofaktoren (13,5 % Wahrscheinlichkeit einer signifikanten KHK), ab drei Risikofaktoren kommt es zu einem Plateau der Kurve. Da die Gesamtanzahl von Patienten mit fünf oder mehr Faktoren im Gesamtkollektiv gering war und somit für diese Extremwerte keine zuverlässigen Daten vorliegen, wurde für diese Patienten keine Aussage getroffen.

Die Vorhersagewahrscheinlichkeit des CHA₂DS₂-VASc-Scores (Abb. 15) folgt einer Exponentialkurve und erreicht in der hier vorliegenden Analyse ihren Spitzenwert mit 42,1 % bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von vier Punkten.

Im Vergleich dieser beiden Modelle ist augenfällig, dass eine Vorhersage des Risikos für eine klinisch signifikante koronare Herzerkrankung mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score zuverlässiger getroffen werden kann, als mit der reinen Addition der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren. Dies erscheint folgerichtig, da in der vorliegenden Analyse das Risiko für eine klinisch signifikante KHK überwiegend durch Alter, arterielle Hypertonie und insbesondere das Vorliegen einer extrakardialen vaskulären Erkrankung (wie pAVK) maßgeblich bestimmt wird. Während sich nur der arterielle Hypertonus bei den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wiederfindet, sind alle drei angeführten Faktoren Teil des CHA₂DS₂-VASc-Scores. Wie oben dargelegt, scheint hierbei eine Trennschärfe durch den Altersgrenzwert von 65 Jahren im Score gegeben. Man muss aber einschränken, dass der Faktor „weibliches Geschlecht“ eine in dieser Arbeit zwar nicht statistisch signifikante, aber dennoch denkbare und plausible Einflussgröße darstellt, die die Vorhersagekraft abmildern könnte.

Um einen eigenständigen Risikoscore zu entwickeln, der beispielsweise nur Alter, Hypertonie und das Vorhandensein extrakardial vaskulärer Erkrankungen berück-

sichtigt oder weitere Komponenten mit berücksichtigt, sind die vorgegebenen Patientenzahlen zu gering.

Eine reine Betrachtung von Alter, Hypertonus und vaskulären Erkrankungen erscheint auf den ersten Blick einfach. Andererseits konnte oben gezeigt werden, dass die Vorhersagewahrscheinlichkeit gerade erst bei einem CHA₂DS₂-VASC-Score von 4 Punkten exponentiell steigt, was mit genannten Variablen nur mit einem Patientenalter von 75 Jahren überhaupt erreichbar wäre. Dies ist aber nicht repräsentativ für das hier untersuchte Kollektiv mit mittlerem Alter unterhalb von 75 Jahren.

Es gab bereits Vorschläge, durch eine Modifikation des ursprünglichen CHA₂DS₂-VASC-Scores entweder die Vorhersagbarkeit der Schlaganfallswahrscheinlichkeit sowohl bei Patienten mit Vorhofflimmern als auch ohne Vorhofflimmern oder sogar der Mortalität nach akutem Koronarsyndrom zu verbessern (41-43). Darüber hinaus sind weiterführende Modifikationen, beispielsweise zur Vorhersage eines linksatrialen Substrats im Rahmen einer Vorhofflimmerablation unter Hinzunahme weiterer Faktoren publiziert (44). Keiner dieser Ansätze wird derzeit in der klinischen Praxis oder den Empfehlungen zum Management dieser Patienten in relevantem Maße berücksichtigt (14, 25).

Schlussfolgernd ergeben unsere Daten, dass der CHA₂DS₂-VASC-Scores zur Evaluation des Risikos einer möglichen KHK bei vormals herzgesunden Patienten sowohl sinnvoll als auch klinisch praktikabel ist. Hierbei ist besonderes Augenmerk auf das Vorhandensein eines arteriellen Hypertonus und insbesondere einer vaskulären Erkrankung zu legen, die das Risiko maßgeblich erhöhen.

4.10. Klinischer Algorithmus

Nach obigen Überlegungen stellt sich die Frage, ab welchem Grenzwert des CHA₂DS₂-VASc-Scores und mit welchen Mitteln eine weitere Evaluation des Patienten erfolgen sollte.

In den aktuellen Leitlinien zur stabilen KHK wird ein Grenzwert bei einer Prätestwahrscheinlichkeit von 15 % empfohlen, ab dem eine weitere Testung erfolgen sollte (26, 45).

Zieht man nun die Analogie zu diesem Patientenkollektiv, wird einerseits erneut deutlich, dass die Evaluation mittels CHA₂DS₂-VASc-Score anstelle der kumulierten klassischen Risikofaktoren sinnvoller erscheint, da das Plateau der Vorhersagewahrscheinlichkeit für die kumulierten klassischen Risikofaktoren im Bereich von 20 % und somit gering über dem geforderten Grenzwert liegt.

Andererseits ergibt sich, dass ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von drei Punkten eine Evaluation des Patienten hinsichtlich des Vorliegens einer KHK erfolgen sollte.

Da es sich im hier gewählten Kollektiv um Patienten ohne vorherige klinische Symptomatik und bisher ohne myokardiale Ischämiezeichen handelt, sollte primär eine nichtinvasive Ischämiediagnostik nach Leitlinie erfolgen. Als geeignete diagnostische Methoden sehen die Leitlinien im Wesentlichen die Stressechokardiographie, Stress-MRT, SPECT und PET-Untersuchungen vor, im Rahmen einer niedrigen bis mittleren Prätestwahrscheinlichkeit auch eine CT-Angiographie der Koronarien (26). Für das hier untersuchte Kollektiv wäre bei einem CHADS-VASc-Score von drei Punkten und damit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von 17,9 % eine CT-Angiographie der Koronarien geeignet. Ein Punktwert von vier mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von 42,1 % fielen formal auch noch in den Bereich eines niedrigen bis mittleren Risikos (bis 50 %), sodass auch hier eine CT-Angiographie diskutiert werden kann, alternativ eine der oben genannten Belastungsuntersuchungen. Jede der hier genannten Untersuchungsformen geht mit unterschiedlichen Vor- und Nachteilen, (relativen) Kontraindikationen und Aussagen zu beispielsweise funktionellen (Stressecho, -MRT), anatomisch-koronarmorphologischen (CT-Angiographie) und funktionell-regioanatomischen (SPECT) Parametern einher (46). Hierbei ist zu betonen, dass lokale Faktoren wie

Verfügbarkeit der Untersuchungsmethoden, Erfahrung der Untersucher, Patientencharakteristika wie beispielsweise der BMI als Einflussfaktor auf die Bildqualität einer Stressechokardiographie etc. eine größere Rolle spielen, als theoretische Überlegungen bezüglich der Aussagekraft in einzelnen klinischen Situationen (26). Die dementsprechend in der Praxis tatsächlich angewandten Verfahren sind heterogen (47). Einzelne klinische Variablen und Einflüsse auf die Validität der Ergebnisse einzelner Testverfahren in einem klinischen Algorithmus abzubilden, erscheint somit wenig sinnvoll. Aus der SCOT-HEART-Studie lässt sich jedoch ableiten, dass gerade bei dem hier untersuchten Kollektiv eine frühe koronarbildgebende Untersuchung durch die CT-Angiographie, die dann bei entsprechendem Befund zu einer frühen medikamentösen KHK-Behandlung und auch weiteren invasiven Abklärung und Revaskularisationstherapie führt, einen Mortalitätsvorteil für diese Patienten gegenüber klassischen Ischämietestungen ergeben könnte (48).

Sofern eine direkte invasive Diagnostik angestrebt wird, ist gerade bei Nachweis von Stenosen im intermediärgradigen Bereich (50-75% Diameterstenosen) die unmittelbare Entscheidung über die funktionelle Bedeutung der Stenose durch FFR-Messung zu betonen (49, 50).

Wie oben gezeigt, liegt die Vorhersagewahrscheinlichkeit für einen CHA₂D₂S-VASc -Score von zwei Punkten bei 12,7 % und somit leicht unter dem Grenzwert von 15 %. Aufgrund des in diesem Kollektiv auffällig hohen relativen Risikos von ca. 45-fach im Falle einer vorbestehenden extrakardialen vaskulären Erkrankung, wird im vorgeschlagenen Algorithmus eine weitere Differenzierung nach diesem Punkt vorgenommen.

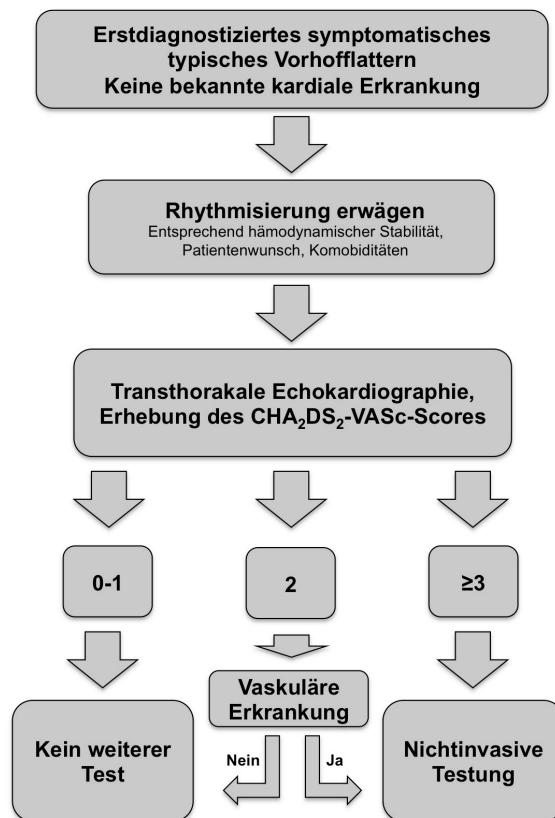


Abbildung 17: Vorgeschlagener Algorithmus zur weiteren Evaluation der Patienten bezüglich einer koronaren Herzerkrankung

Auf der Basis der vorgelegten Daten und Schlussfolgerungen erscheint der in Abb. 17 beschriebene Algorithmus zur Evaluation hinsichtlich einer klinisch signifikanten koronaren Herzerkrankung sinnvoll und praktikabel. Die aufgeführte transthorakale Echokardiographie als diagnostische Maßnahme und notwendigem Baustein zur Berechnung des CHA₂DS₂-VASc-Scores wird in der klinischen Routine in vielen Fällen bereits im Rahmen der initialen Evaluation der Arrhythmie stattfinden. In der Regel greifen auch die Prozesse der initialen Patientenbeurteilung hinsichtlich einer Rhythmisierung und der Festlegung des weiteren Procederes im klinischen Alltag eher ineinander, als dass sie sequenziell stattfinden.

4.11. Limitationen

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von Patientenakten. Sowohl die Datenakquise als auch die Aussagekraft sind naturgemäß mit einer Unschärfe behaftet, insbesondere waren bei der damaligen Anamneseerhebung die jetzt bearbeitete Fragestellung nicht bekannt, so dass eine Ungenauigkeit bei der Erfassung von Parametern denkbar ist, weil zum damaligen Zeitpunkt die Wichtigkeit der Erfassung für die Rhythmusbehandlung nachrangig erschien. Zudem sind an der Erfassung der Parameter alle in der Klinik im Rahmen der Patientenaufnahme tätigen Ärzte beteiligt gewesen, so dass auch ein Interobserver-Bias bei der initialen Datenerhebung theoretisch denkbar ist. Dennoch lassen klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren eigentlich keinen Interpretationsspielraum zu, so dass in einer kardiologisch ausgerichteten Klinik hier kaum ein Bias zu erwarten ist.

Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aus der Tatsache, dass für die Patientengruppe mit Vorhofflattern nur in knapp über 80 % der Fälle ein Koronarstatus bekannt ist und der unbekannt Befund der verbleibenden knapp 20 % das Gesamtergebnis verändern könnte.

Da allerdings, wie in 3.2 gezeigt, die Patienten mit unbekanntem Koronarstatus in Alter und Verteilung der Risikofaktoren nicht wesentlich von dem Kollektiv mit bekanntem Koronarbefund abweichen, ist es jedoch unwahrscheinlich, dass gerade hier die Verteilung der KHK eine grundsätzlich andere sein sollte.

Darüber hinaus muss das Selektionskriterium beachtet werden. So basiert die Datenerhebung dieser Untersuchung auf Patienten mit durchgeführter Ablationstherapie. Die Empfehlung und Selektion zur Ablation war nicht standardisiert. So ist es denkbar, dass Patienten mit sehr hohem Alter, geringer Lebensqualität oder erhöhter Gebrechlichkeit keiner Ablationsbehandlung zugeführt wurden. Somit würde die Patientenselektion sehr wahrscheinlich auch einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Die beträchtlichen Einflüsse dieser Kriterien sind im Bereich anderer Interventionen vielfältig beschrieben und haben in den letzten Jahren z. T. erhebliche Beachtung erfahren (51, 52).

Andererseits würden besonders gebrechliche oder in der Lebensteilhabe eingeschränkte Patienten ebenfalls hinsichtlich einer KHK-Abklärung individuell betrachtet werden, sodass diese Limitation im klinischen Alltag keinen relevanten Effekt auf die Anwendbarkeit des dargestellten Algorithmus haben dürfte.

Trotzdem muss einschränkend erwähnt werden, dass die Ergebnisse und Schlussfolgerungen dieser Arbeit ohne weitere Validierung nicht auf Patientenkollektive ohne Ablationstherapie übertragen werden können.

Eine weitere Schwierigkeit liegt in dem Vergleich der Gruppen. Um die Bedeutung von Vorhofflattern als eigenständigen Risikofaktor für eine KHK herauszuarbeiten, wäre eine Vergleichsgruppe von Gesunden mit bekanntem Koronarstatus methodisch wünschenswert. Eine solche Gruppe existiert naturgemäß nicht; die Erhebung koronarmorphologischer Daten z.B. durch CT-Angiographie an Gesunden wäre ethisch nicht vertretbar und allein wegen der Strahlenbelastung nicht umsetzbar.

Die Vergleichsgruppe von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern wurde unter dem Gesichtspunkt einer ähnlichen klinischen Situation gewählt. So handelt es sich ebenfalls um Patienten mit einer primär rhythmologischen Diagnose in einem frühen Stadium der Erkrankung, die nach aktuellem Erkenntnisstand nicht mit einem relevanten Risiko für eine okkulte KHK vergesellschaftet ist.

So zeigt sich im Vergleich der Basisparameter auch eine Ähnlichkeit der Kollektive, die bestehenden Unterschiede bezüglich Geschlecht, LV-Funktion und vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren beeinflussen jedoch die Interpretation. Weiterhin kann das vorliegende Modell nicht für mögliche weitere Variablen wie beispielsweise sozioökonomischer Status, Ernährung oder Primärpräventionsverhalten korrigieren, deren Auswirkung auf das Risiko der Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung vielfältig belegt sind (53-55). Es ist dennoch als unwahrscheinlich anzusehen, dass diese nicht erfassten Variablen alleine für den gesehenen Effekt verantwortlich sind, ohne dabei Auswirkungen auf Faktoren wie arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus und BMI zu haben.

Aufgrund der dargelegten Limitationen müsste der erarbeitete Algorithmus in einem prospektiven Ansatz zunächst weiter validiert werden.

In Anbetracht der von Vadman und Kollegen beschriebenen zweifach erhöhten 5-Jahres-Mortalität nach Vorhofflatterablation gegenüber einer Vorhofflimmerablation (30) erscheint dies bedeutsam und sollte mit einer größeren Patientenzahl durchgeführt werden.

5. Zusammenfassung

Patienten, die eine Ablationsbehandlung von typischem Vorhofflattern erhielten und bei denen das Auftreten von Vorhofflattern die Erstmanifestation einer kardialen Erkrankung darstellte, erhielten bei der Abklärung einer kardialen Grunderkrankung auch in der Regel eine bildgebende Koronardiagnostik, sodass von über 80 % dieser Patienten ein Koronarstatus verfügbar war. Dieses Patientenkollektiv wurde mit Patienten verglichen, die im Rahmen einer Ablationsbehandlung von paroxysmalem Vorhofflimmern ebenfalls eine Koronardiagnostik erhielten. In beiden Gruppen durfte keine strukturelle Herzerkrankung vorhanden sein. Es wurden 152 Patienten mit Vorhofflattern mit 141 Patienten mit Vorhofflimmern verglichen. In der Gruppe mit Vorhofflattern finden sich signifikant niedrigere Werte für die LVEF, mehr Patienten mit Herzinsuffizienz, weniger Patienten weiblichen Geschlechts sowie weniger Patienten mit vorbestehender Hyperlipoproteinämie und positiver Familienanamnese. Ebenso fand sich ein geringerer Einsatz von Beta-Blockern, Klasse-I-Antiarrhythmika und NOAKs bei Aufnahme.

Die Anzahl klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren pro Patient (arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Rauchen, positive Familienanamnese) war normal verteilt und unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.

In der Vorhofflattergruppe fanden sich signifikant mehr Patienten (n=40; 26 %) mit relevanter KHK (Diameterstenosen >50 %), während in der Vorhofflimmergruppe lediglich 9 Patienten (6 %) mit relevanter KHK gefunden wurden.

Signifikante Prädiktoren für das Vorliegen einer klinisch signifikanten KHK (Diameterstenosen >75 %) waren in beiden Kollektiven Alter, arterielle Hypertonie und das Vorliegen einer extrakardialen vaskulären Erkrankung.

In einer logistischen Regressionsanalyse fand sich eine Odds Ratio von über 5 für das Vorliegen einer relevanten KHK bei Vorhofflattern gegenüber Vorhofflimmern. Somit wird geschlussfolgert, dass Vorhofflattern gegenüber Vorhofflimmern als eigenständiger Risikofaktor für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung anzusehen ist. Die Patienten mit Vorhofflattern und Koronarstenosen >75 % wurden noch weiter untersucht. Gegenüber den anderen Patienten mit Vorhofflattern wies diese Gruppe signifikant höhere Werte für Alter, CHA₂DS₂-VASc-Score und die Summe der kardiovaskulären Risikofaktoren auf. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom CHA₂DS₂-VASc-Score weist einen exponentiellen Anstieg auf, während die Summe der kardiovaskulären Risikofaktoren ab drei Faktoren ein Plateau erreicht. Der CHA₂DS₂-VASc-Score kann somit zur Risikostratifizierung herangezogen werden. Ein von uns daraufhin entwickelter klinischer Algorithmus schlägt ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von drei bei asymptomatischen und bisher kardial nicht vorbelasteten Patienten eine weitere Abklärung hinsichtlich KHK vor. Gleiches sollte bei einem Score von zwei und gleichzeitigem Vorliegen einer extrakardialen vaskulären Erkrankung durchgeführt werden. Aufgrund der Limitationen dieser Untersuchung wie der retrospektiven Datenerhebung, Patientenanzahl und ausschließlicher Untersuchung von Patienten mit Ablation, müsste dieser Ansatz in einem prospektiven Modell validiert werden.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Gert Richardt für die Überlassung des Themas, die ausdauernde Unterstützung und unermüdliche und weitsichtige Förderung, die konstruktive Kritik und die immerwährende Eröffnung von Perspektiven über viele Jahre.

Ich danke Herrn PD Dr. med. Habil Ralph Tölg für die ausdauernde Betreuung, außerordentlich engagierte Beratung und das Lektorat des Manuskripts.

Ich danke Herrn Dr. med. Martin Borlich für die engagierte fachliche und organisatorische Unterstützung. Sein Engagement hat diese Arbeit in entscheidendem Maß ermöglicht.

Ich danke Herrn Dr. Derek R. Robinson von der University of Sussex, Brighton, England für seine statistische Beratung.

Ich danke Herrn Yazdan Seivani für die Eröffnung der Welt der Elektrophysiologie und die fundierte Ausbildung.

Ich danke Frau Dr. med. Susann Groschke für die Unterstützung und Beratung bei der Erhebung der Daten.

Ich danke meiner Frau Carolin-Jeanette Iden für die unermüdliche Unterstützung, Ermutigung, und die Nachsicht während des gesamten Promotionsverfahrens.

Ich danke Herrn Hans-Jochen Müller für das Lektorat, für die konstruktive Kritik und Unterstützung.

Literaturverzeichnis

1. Sawhney NS, Feld GK. Diagnosis and management of typical atrial flutter. *Med Clin North Am.* 2008;92(1):65-85, x.
2. Granada J, Uribe W, Chyou PH, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(7):2242-6.
3. Rahman F, Wang N, Yin X, Ellinor PT, Lubitz SA, LeLorier PA, et al. Atrial flutter: Clinical risk factors and adverse outcomes in the Framingham Heart Study. *Heart Rhythm.* 2016;13(1):233-40.
4. Tai CT, Chen SA. Conduction barriers of atrial flutter: relation to the anatomy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(10):1335-42.
5. Waldo AL, Feld GK. Inter-relationships of atrial fibrillation and atrial flutter mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):779-86.
6. Schneider R, Lauschke J, Tischer T, Schneider C, Voss W, Moehlenkamp F, et al. Pulmonary vein triggers play an important role in the initiation of atrial flutter: Initial results from the prospective randomized Atrial Fibrillation Ablation in Atrial Flutter (Triple A) trial. *Heart Rhythm.* 2015;12(5):865-71.
7. Hassankhani A, Yao B, Feld GK. Conduction velocity around the tricuspid valve annulus during type 1 atrial flutter: defining the location of areas of slow conduction by three-dimensional electroanatomical mapping. *J Interv Card Electrophysiol.* 2003;8(2):121-7.
8. el-Sherif N. Reentry revisited. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1988;11(9):1358-68.
9. Marcus GM, Smith LM, Glidden DV, Wilson E, McCabe JM, Whiteman D, et al. Markers of inflammation before and after curative ablation of atrial flutter. *Heart Rhythm.* 2008;5(2):215-21.
10. de Bono JP, Stoll VM, Joshi A, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. Cavotricuspid isthmus dependent flutter is associated with an increased incidence of occult coronary artery disease. *Europace.* 2010;12(12):1774-7.
11. Veronese G, Montomoli J, Schmidt M, Horvath-Puho E, Sorensen HT. Statin Use and Risk of Atrial Fibrillation or Flutter: A Population-based Case-Control Study. *Am J Ther.* 2015;22(3):186-94.
12. Jais P, Shah DC, Haissaguerre M, Hocini M, Peng JT, Takahashi A, et al. Mapping and ablation of left atrial flutters. *Circulation.* 2000;101(25):2928-34.
13. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace.* 2012;14(4):528-606.
14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962.
15. Rumberger JA, Behrenbeck T, Bell MR, Breen JF, Johnston DL, Holmes DR, Jr., et al. Determination of ventricular ejection fraction: a comparison of

- available imaging methods. The Cardiovascular Imaging Working Group. *Mayo Clin Proc.* 1997;72(9):860-70.
16. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2476-86.
 17. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
 18. Lala A, Desai AS. The role of coronary artery disease in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2014;10(2):353-65.
 19. Gallagher JJ. Tachycardia and cardiomyopathy: the chicken-egg dilemma revisited. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6(5):1172-3.
 20. Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996;19(1):95-106.
 21. Whellan DJ, Tuttle RH, Velazquez EJ, Shaw LK, Jollis JG, Ellis W, et al. Predicting significant coronary artery disease in patients with left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 2006;152(2):340-7.
 22. Schnohr P, Jensen JS, Scharling H, Nordestgaard BG. Coronary heart disease risk factors ranked by importance for the individual and community. A 21 year follow-up of 12 000 men and women from The Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J.* 2002;23(8):620-6.
 23. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2235-45.
 24. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I, et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation.* 2017;136(17):1588-97.
 25. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(13):e27-e115.
 26. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003.
 27. Exposito V, Rodriguez-Entem F, Gonzalez-Enriquez S, Veiga G, Olavarri I, Olalla JJ. Stroke and Systemic Embolism After Successful Ablation of Typical Atrial Flutter. *Clin Cardiol.* 2016;39(6):347-51.
 28. Raposeiras-Roubin S, Garcia-Seara J, Cabanas-Grandio P, Abu-Assi E, Rodriguez-Manero M, Fernandez-Lopez JA, et al. Is safe to discontinue anticoagulation after successful ablation of atrial flutter? *Int J Cardiol.* 2015;201:631-2.

29. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165.
30. Vadmann H, Gorst-Rasmussen A, Hjortshoj SP, Riahi S, Lip GYH, Larsen TB. Death and thrombo-embolic risk after ablation of atrial flutter compared with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Europace*. 2017;19(5):838-42.
31. Vidaillet H, Granada JF, Chyou P, Maassen K, Ortiz M, Pulido JN, et al. A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Med*. 2002;113(5):365-70.
32. Bauters C, Deneve M, Tricot O, Meurice T, Lamblin N, Investigators C. Prognosis of patients with stable coronary artery disease (from the CORONOR study). *Am J Cardiol*. 2014;113(7):1142-5.
33. Mozaffarian D, Bryson CL, Spertus JA, McDonnell MB, Fihn SD. Anginal symptoms consistently predict total mortality among outpatients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2003;146(6):1015-22.
34. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimaki I. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA*. 2006;295(12):1404-11.
35. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R, Sr., Ohman EM, Rother J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197-206.
36. Cohn PF. Total ischemic burden: pathophysiology and prognosis. *Am J Cardiol*. 1987;59(7):3C-6C.
37. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Ng G, Chaitman BR, Sheffield LT, et al. Risk of developing an acute myocardial infarction or sudden coronary death in patients with exercise-induced silent myocardial ischemia. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Am J Cardiol*. 1988;62(17):1155-8.
38. Insull W, Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med*. 2009;122(1 Suppl):S3-S14.
39. Guo YH, Zhang WJ, Zhou YJ, Zhao D, Zhou ZM, Zhang H. [Study of the relationship between cardiovascular risk factors and severity of coronary artery disease in patients underwent coronary angiography]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2005;33(5):415-8.
40. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views*. 2017;18(3):109-14.
41. Chao TF, Lip GY, Liu CJ, Tuan TC, Chen SJ, Wang KL, et al. Validation of a Modified CHA2DS2-VASc Score for Stroke Risk Stratification in Asian Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Stroke*. 2016;47(10):2462-9.
42. Chen YL, Cheng CL, Huang JL, Yang NI, Chang HC, Chang KC, et al. Mortality prediction using CHADS2/CHA2DS2-VASc/R2CHADS2 scores in systolic heart failure patients with or without atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(43):e8338.
43. Kiliszek M, Szpakowicz A, Filipiak KJ, Koltowski L, Poludniewska D, Szymanski F, et al. CHA2DS2-VASc and R2CHA2DS2-VASc scores have

- predictive value in patients with acute coronary syndromes. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(7-8):545-52.
44. Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, Acou WJ, Schonbauer R, Fiedler L, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm.* 2015;12(11):2207-12.
 45. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J.* 2011;32(11):1316-30.
 46. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1291-300.
 47. Mudrick DW, Cowper PA, Shah BR, Patel MR, Jensen NC, Peterson ED, et al. Downstream procedures and outcomes after stress testing for chest pain without known coronary artery disease in the United States. *Am Heart J.* 2012;163(3):454-61.
 48. Investigators S-H, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2018;379(10):924-33.
 49. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1824-34.
 50. Adedj J, De Bruyne B, Flore V, Di Gioia G, Ferrara A, Pellicano M, et al. Significance of Intermediate Values of Fractional Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2016;133(5):502-8.
 51. Huang L, Zhou X, Yang X, Yu H. The impact of preoperative frailty status on outcomes after transcatheter aortic valve replacement: An update of systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(51):e13475.
 52. Schoenenberger AW, Moser A, Bertschi D, Wenaweser P, Windecker S, Carrel T, et al. Improvement of Risk Prediction After Transcatheter Aortic Valve Replacement by Combining Frailty With Conventional Risk Scores. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(4):395-403.
 53. Diez-Roux AV, Nieto FJ, Tyroler HA, Crum LD, Szklo M. Social inequalities and atherosclerosis. The atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol.* 1995;141(10):960-72.
 54. Oikonomou E, Psaltopoulou T, Georgiopoulos G, Siasos G, Kokkou E, Antonopoulos A, et al. Western Dietary Pattern Is Associated With Severe Coronary Artery Disease. *Angiology.* 2018;69(4):339-46.
 55. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med.* 2000;343(1):16-22.