

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie,
Campus Virchow Klinikum

der Medizinischen Fakultät der Charité –

Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vorhofflimmern und seine Risikofaktoren auf der Intensivstation

– Eine Untersuchung zu Mortalität und Morbidität

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité -
Universitätsmedizin Berlin

Von
Franziska Felske
aus Hagenow Heide

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Haverkamp
 2. Prof. Dr. med. D. Bänsch
 3. Prof. Dr. med. M. Hörlitz

Datum der Promotion: 05. Juni 2011

In liebevoller Erinnerung an meine Großmutter
Irma Wanda Frieda Lina Wilhelmine Zengel, geb. Fräderich
(*27.01.1919 †19.12.2007)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Einleitung	1
1.1 Krankheitsbild	1
1.2 Therapieoptionen	4
1.3 Studienlage	9
1.4 Fragestellung	9
2 Methodik	11
2.1 Literaturrecherche und Datensammlung	11
2.1.1 Patientendaten	14
2.1.2 Aufnahme	14
2.1.3 Diagnosen/Komplikationen	17
2.1.4 Vorerkrankungen	17
2.1.5 Herzrhythmusstörungen	17
2.1.6 Therapiemaßnahmen	18
2.1.7 Hämodynamik	18
2.1.8 Laborwerte	19
2.1.9 Pharmakologische Therapiemaßnahmen	19
2.2 Statistische Methodik	19
3 Ergebnisse	22
4 Diskussion	49
4.1 Auswertung	49
4.2 Limitierung	57
4.3 Ausblick	58
5 Zusammenfassung	60
6 Literaturverzeichnis	64
7 Danksagung	69
8 Eidesstattliche Erklärung	70

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Medikamentöse Therapie bei neu aufgetretenem paroxysmalen VHF5
Abbildung 2: Medikamentöse Therapie bei neu aufgetretenem VHF5
Abbildung 3: Medikamentöse Therapie bei wiederkehrendem persistierendem.....6
Abbildung 4: Medikamentöse antiarrhythmische Therapie zur Erhaltung des
Sinusrhythmus bei wiederkehrendem paroxysmalen oder persistierendem VHF6
Abbildung 5: Score-Systeme zur Patientenklassifikation – SAPSII 15
Abbildung 6: Score-Systeme zur Patientenklassifikation – APACHE 16
Abbildung 7: Tachyarrhythmie-Verteilung entsprechend APACHE Untergruppen.....23
Abbildung 8: Sterblichkeit auf der ITS24
Abbildung 9: Medikamentöse Therapie, prozentualer Anteil in den einzelnen Gruppen43
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung Alter in Jahren44
Abbildung 11: Versterben auf der Intensivstation in Bezug auf die Zugehörigkeit zu
einer APACHE Untergruppe48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologie des Vorhofflimmerns3
 Tabelle 2: Ermittelte Parameter 12
 Tabelle 3: Einordnung ermittelter Score-Werte zur prozentualen Todesrate 16
 Tabelle 4: APACHE Untergruppen 16
 Tabelle 5: Pharmakologische Therapiemaßnahmen 19
 Tabelle 6: Interpretation Korrelationskoeffizient r 21
 Tabelle 7: Vorgeschichte atrialer Tachyarrhythmien..... 22
 Tabelle 8: Beziehung neu aufgetretenes VHF und APACHE Gruppen 23
 Tabelle 9: Parameter in Assoziation mit VHF 25
 Tabelle 10: klinische, pharmakologische und therapeutische Faktoren in Assoziation mit dem Auftreten von VHF neu und VHF zuvor 27
 Tabelle 11: Levene Test für VHF 30
 Tabelle 12: t-Test (ANOVA) für unabhängige Stichproben: Gruppen VHF ja/nein 32
 Tabelle 13: Multivariate Regressionsanalyse Assoziation mit VHF 33
 Tabelle 14: Multivariate Regressionsanalyse Parameter in Assoziation mit VHF-neu... 33
 Tabelle 15: Multivariate Regressionsanalyse Parameter in Assoziation zu VHF-zuvor .34
 Tabelle 16: Chi²-Test: Variable Tod gegenüber den ermittelten Residuen 35
 Tabelle 17: Klinische Faktoren assoziiert mit der Sterblichkeit auf der ITS 36
 Tabelle 18: Odds Ratio mit 95 % Konfidenzintervall der pharmakologische Parameter 37
 Tabelle 19: Odds Ratio mit 95 % Konfidenzintervall der therapeutische Maßnahmen ..37
 Tabelle 20: Irrtumswahrscheinlichkeiten p des Chi² und Leven Test..... 38
 Tabelle 21: ANOVA für Patienten mit neu aufgetretenem VHF 39
 Tabelle 22: ANOVA für Patienten mit zuvor aufgetretenem VHF 40
 Tabelle 23: ANOVA für Patienten die kein VHF aufwiesen 40
 Tabelle 24: Binär logistische Regression zur Assoziation mit dem Faktor Tod auf der ITS 40
 Tabelle 25: Binär logistische Regression bei Versterben auf der ITS ohne VHF 41
 Tabelle 26: Binär logistische Regression bei VHF=Ja 41
 Tabelle 27: Binär logistische Regression bei VHF-neu=Ja 42
 Tabelle 28: Binär logistische Regression bei VHF-zuvor=Ja 42
 Tabelle 29: Klinische Parameter unterteilt nach dem Auftreten einer HRST 45
 Tabelle 30: Kardiologische Aufnahmediagnosen..... 46
 Tabelle 31: Nicht-Kardiologische Aufnahmediagnosen 47
 Tabelle 32: Häufigkeiten in den APACHE II Untergruppen..... 48
 Tabelle 34: Antiarrhythmikatherapie 55

Abkürzungsverzeichnis

AAM	Antiarrhythmische Medikamente
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AF	Atemfrequenz
AFFRIM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
AHF	akute Herzinsuffizienz (Acute heart failure)
AHA	American Heart Association
aHTN	arterielle Hypertonie
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
APCI	Akute perkutane Koronarintervention
ARDS	akute Ateminsuffizienz (Acute respiratory distress syndrome)
ASC	American Society of Cardiology
AV	Aortenklappe
AV-Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
BMI	Body Mass Index
B-NHL	B-Zell Non-Hodgkin Lymphom
CBF	Charité Campus Benjamin Franklin
CCM	Charité Campus Mitte
CHADS-Score	Herzinsuffizienz (Congestive heart failure), Hypertonie, Alter, Diabetes mellitus, Schlaganfall u./o. TIA („Stroke“) => Abschätzung Schlaganfallrisiko
CHARM	Candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity
CHF	chronische Herzinsuffizienz (Chronic heart failure)

Abkürzungsverzeichnis

COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COPRA	Computer organized patient report assistant
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CVK	Charité Campus Virchow Klinikum
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FUO	Fieber unklarer Genese (Fever of unknown origin)
GCS	Glasgow Coma Scale
HELLP	Hämolyse, erhöhte Leberenzyme und Thrombopenie (haemolysis, elevated liver enzymes-low platelet count)
HF	Herzfrequenz
HK	Herzkatheter
Hkt	Hämatokrit
HRST	Herzrhythmusstörung
HUS	Hämolytisch-Urämisches Syndrom
HWI	Harnwegsinfekt
i.S.	im Serum
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICU	Intensivstation (immediate care unit)
ITS	Intensivstation
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kardiomyopathie
LAE	Lungenarterienembolie
LV	Linksventrikulär

Abkürzungsverzeichnis

LVH	Links ventrikuläre Hypertrophie
MAHA	mikroangiopathische hämolytische Anämie
MI	Myokardinfarkt
MKE	Mitralklappenersatz
MV	Mitralklappe
Non-STEMI	Ohne ST-Strecken Elevation Myokardinfarkt
NPTX	Nieren-Pankreas-Transplantation
NTX	Nierentransplantation
PV	Pulmonalklappe
RACE	Rate-Control vs. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation
RR	Blutdruck
SAB	Subarachnoidal Blutung
SAPS	Simplified acute physiology score
SD	Standardabweichung
SIRS	Severe inflammatory response syndrom
STEMI	ST-Strecken Elevation Myokardinfarkt
SVES	Supraventrikuläre Extrasystolen
SVTA	Supraventrikuläre Tachyarrhythmie
TAA	Tachyarrhythmia absoluta
TRACE	Trandolapril cardiac evaluation
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
TV	Trikuspidalklappe
VHF	Vorhofflimmern
VSD	Ventrikel-Septum-Defekt
VT	Ventrikuläre Tachykardie

1 Einleitung

1.1 Krankheitsbild

Das Vorhofflimmern (VHF) ist neben Extrasystolen die häufigste anhaltende Rhythmusstörung im Erwachsenenalter [1]. Es leiden circa 4,5 Millionen Menschen in Europa darunter. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter von 1 % im 5. Dezennium, 5 % im 6. auf 10% im 7. [2]. Aufgrund dessen erhöht sich die Prävalenz, dem demographischen Wandel entsprechend, stetig. Erschreckend ist vor allem das 2-7fach erhöhte Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden. Das häufige Auftreten erklärt auch die mit mehr als 3 % der Ausgaben des Gesundheitswesens steigenden direkten Unkosten. Die sozioökonomischen Belastungen belaufen sich auf geschätzte 13,5 Milliarden Euro pro Jahr [3].

Absolutes Chaos herrscht bei VHF in den Atrien des Herzens. Die Erregungen laufen völlig unkoordiniert ab. Nicht primär im Sinusknoten, sondern im linken Vorhof, in der Nähe des Mündungsbereiches der Pulmonalvenen, liegt in den meisten Fällen der Ausgangsort der Mikro-Reentry Störung. Während die ungeordnete Erregungsfront über die Atrien kreist, findet sie immer wieder erneut erregbares Material. Die irreguläre Vorhofaktivierung führt dazu, dass im Oberflächen-Elektrokardiogramm (EKG) keine geordnete Vorhofwelle mehr erkennbar ist. Anstelle der P-Welle treten Flimmerwellen auf, die die irregulären Oszillationen darstellen. Die Vorhofkontraktion ist bei Frequenzen im Bereich von 350-600/min hämodynamisch unwirksam. Das Herzzeitvolumen sinkt bei einem Gesunden um 15%, bei einem Patienten mit Linksherzinsuffizienz sogar um bis zu 40%, weil die aktive Pumpfunktion der Vorhöfe erlischt. Trotz funktionierendem Atrioventrikulärem-Knoten (AV-Knoten), resultiert aus der Vorhoffarrhythmie eine Fehlfunktion des Kammerrhythmus. Aus der unregelmäßigen Folge von Aktionen der Ventrikel und Unterschiede in der diastolischen Füllungsdauer, kommt es zu erheblichen Schwankungen der Schlagvolumina und des systolischen Blutdrucks. Häufig ist zudem ein Pulsdefizit klinisch zu diagnostizieren. Falls die Kammeraktion ebenfalls unregelmäßig und schnell ist, kommt es im Resultat zu einer absolut arrhythmischen Herzfrequenz [3].

Das atriale Flimmern selbst begünstigt und ebnet seine Aufrechterhaltung. Durch die Arrhythmie werden kontraktile, strukturelle und elektrische Remodelling Prozesse

Einleitung

induziert. Dieser Teufelskreis lässt sich nur schwer durchbrechen. Die Refraktärzeit der Vorhofmuskulatur verkürzt sich, durch die dortige hochfrequente Erregung. Die Stabilisierung der Arrhythmie führt dann zu einer Art Autonomie des VHF, das von seinem auslösenden Faktor unabhängig wird. Der Vorhof wird mechanisch gelähmt beziehungsweise seine Kontraktilität eingeschränkt, weil die zelluläre Kalziumaufnahme verringert ist. Aus dieser Art von Plegie resultiert auch die erhöhte Neigung zur Bildung von Vorhofthromben und konsekutiv zum Auftreten von Apoplexien und anderen Durchblutungsstörungen. Stabilisiert wird das VHF desgleichen durch die nur bedingte Dilatation des Atriums, aufgrund der Umbauprozesse im kontraktilen Apparat. Über einen längeren Zeitraum betrachtet, kommt es durch die Arrhythmie zu einer Fibrose der Atrien, die zur weiteren Chronifizierung des Prozesses beiträgt [4].

Heutzutage leiden die meisten älteren Menschen neben akuten Beschwerden an weiteren Erkrankungen. Einige können vielleicht VHF verursachen oder begünstigen. Die Volkskrankheit im Alter, die arterielle Hypertonie, ist eine vielfach mit VHF assoziierte kardiovaskuläre Erkrankung [5]. Die Ätiologie sowie weitere prädisponierende Faktoren für VHF sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Kardiopulmonale Ursachen

- KHK: ACS mit/ohne ST-Strecken Hebung
- LAE
- KM
- restriktive Herzkrankheit
- COPD
- Schlafapnoe Syndrom
- Hypertension
- Herzklappenerkrankung (Vorhofdilatation)
- LVH
- LV diastolische Dysfunktion (erhöhter Vorhof-Druck)
- kongestive Herzerkrankung, angeborene Herzfehler (VSD)
- Sick-Sinus-Syndrom
- post-operativ nach kardialen Eingriffen

andere Ursachen

- Ethanol ("holiday heart syndrom"), Koffein (umstritten),
- Hypothermie
- Medikamente: Sympathomimetika, Kokain, Amphetaminderivate, Ephedra, Theophyllin,
- Metabolisch: Hypokaliämie
- Endokrin: Hyperthyreose, Phäochromozytom
- idiopathisch: lone VHF
- neurogen: SAB, ausgedehnter ischämischer Insult, Erhöhung von vagalen sowie sympathogenen Tonus

Tabelle 1: Ätiologie des Vorhofflimmerns [3, 6]

Die durchaus lebensbedrohlichen Folgen, die aus dem VHF resultieren, machen eine sofortige Behandlung unabdingbar. Auf der einen Seite handelt es sich dabei, um ein erhöhtes Risiko, einen Apoplex zu erleiden. Ursächlich in Frage kommen hierbei endotheliale Dysfunktionen, eine Hyperkoagulabilität, sowie der verlangsamte Blutfluss im Atrium. Da die Betroffenen zumeist älter sind und gleichzeitig an einem Bluthochdruck sowie einer Herzinsuffizienz leiden, ist das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses additiv erhöht (CHADS₂-Score).

Auf der anderen Seite bedingt die Dysfunktion des Vorhofs auch eine irreguläre Kammeraktivität, die wiederum Konsequenzen für die Hämodynamik hat. Die in der Diastole erfolgende Füllung der Kammern ist vermindert, was vor allem für Patienten mit einer vorbestehenden eingeschränkten Herzfunktion bedeutsam wird. Des Weiteren ist das Herz bei einer dauerhaft erhöhten Herzfrequenz stark belastet. Es kann dann zu einer Tachy-Kardiomyopathie kommen. In diesem Fall gilt es zu

beachten, dass die Einschränkung der linksventrikulären Auswurfleistung eine Folge und keine Ursache des VHF's ist [3].

Es erfolgt entsprechend der Diagnostik eine bestimmte Klassifikation des VHF's. Hierbei gilt zu beachten, dass eine Episode länger als 30 s angehalten haben muss und eine reversible Ursache ausgeschlossen wurde.

- Erstmalig diagnostiziertes VHF
- Zwei oder mehr Episoden = rezidivierendes VHF („recurrent“)
- Paroxysmales VHF (terminiert spontan)
- Persistierendes VHF (mehr als 7 Tage)
- Permanentes VHF (Therapie refraktär, Sinusrhythmus nicht erreichbar)
- Idiopathische VHF (lone atrial fibrillation): abzugrenzen von den zuvor angeführten Varianten, betrifft Patienten im Alter < 60 Jahre und ohne jegliches Risikoprofil in der Diagnostik [3].

1.2 Therapieoptionen

Die Figuren 1 – 4 zeigen eine Übersicht über die von der European Society of Cardiology (ESC), der American Heart Association (AHA) und der American Society of Cardiology (ASC) ausgesprochenen Therapie-Leitlinien beim Auftreten von VHF [7].

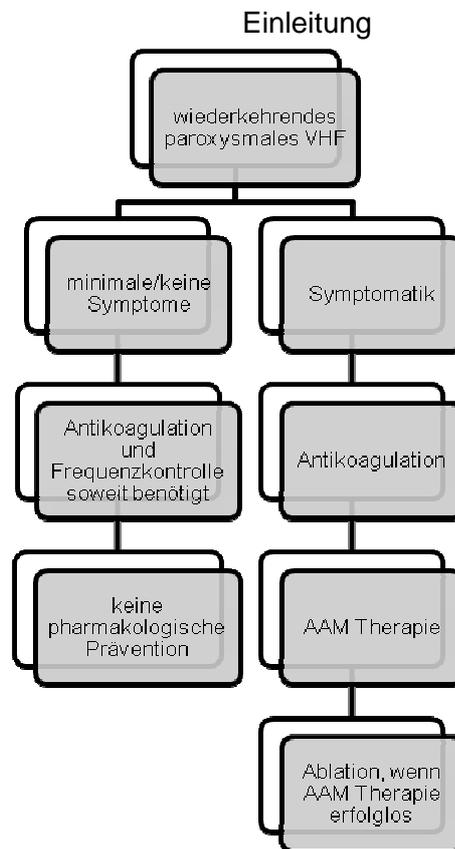


Abbildung 1: Medikamentöse Therapie bei neu aufgetretenem paroxysmalen VHF [7]
 (AAM = Antiarrhythmische Medikamente)

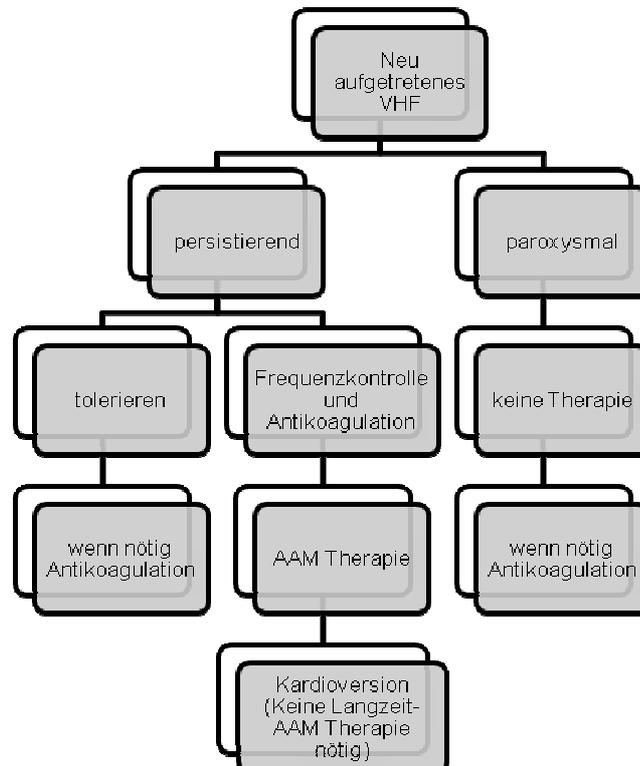


Abbildung 2: Medikamentöse Therapie bei neu aufgetretenem VHF [7]
 (AAM= Antiarrhythmische Medikamente)

Einleitung

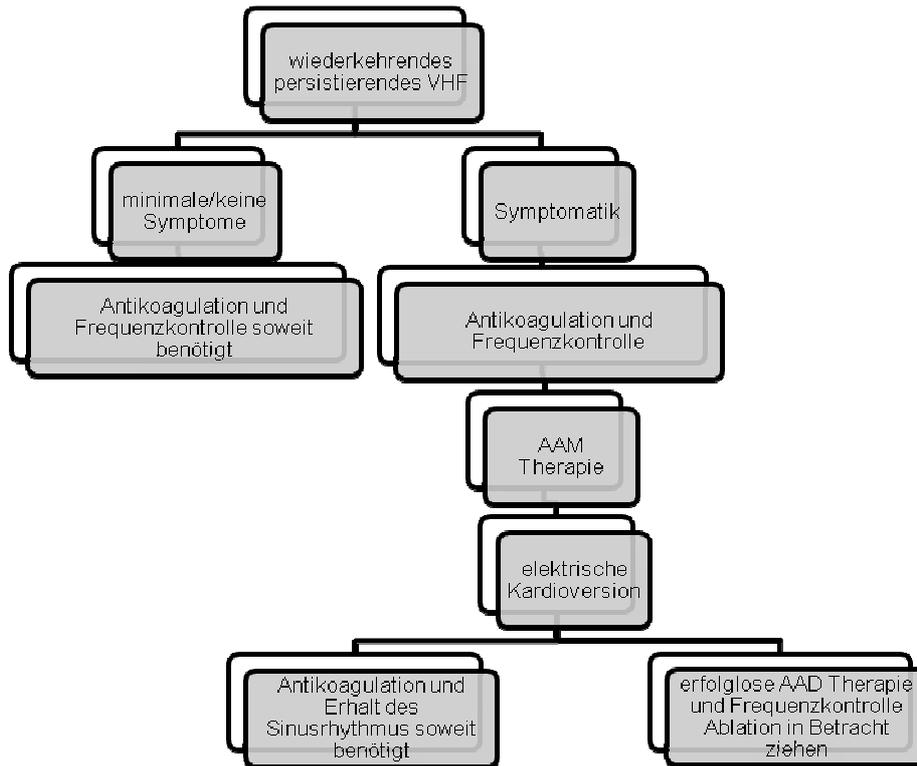


Abbildung 3: Medikamentöse Therapie bei wiederkehrendem persistierendem VHF [7]
(AAM= Antiarrhythmische Medikamente)

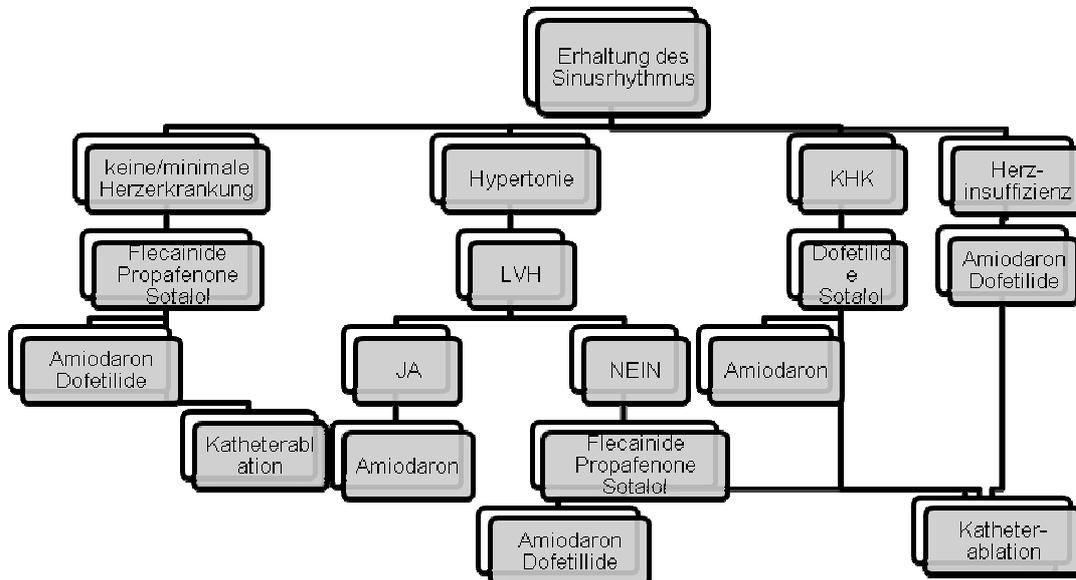


Abbildung 4: Medikamentöse antiarrhythmische Therapie zur Erhaltung des Sinusrhythmus bei wiederkehrendem paroxysmalen oder persistierendem VHF [7]
(KHK=Koronare Herzkrankheit, LVH=Linksventrikuläre Hypertrophie)

Es gibt zwei Therapieansätze, die Kontrolle des Rhythmus einerseits und die der Frequenz auf der anderen Seite. Im Hinblick auf die Behandlung von VHF konnten keine Beweise für eine Überlegenheit der einen oder anderen Therapieform, hinsichtlich der Überlebensrate, vorgelegt werden (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM)-Studie [8], Rate-Control vs. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation (RACE)-Studie [9]). Gleichwohl bergen beide Möglichkeiten ihre Vor- und Nachteile.

Ziel der Therapie im Sinne einer Rhythmuskontrolle ist einen Sinusrhythmus herzustellen und eine suffiziente Prophylaxe vor Rezidiven zu gewährleisten. Vorteile sind dabei einer Verbesserung der Herzfunktion und ein positives Remodelling des Vorhofs. Für die Kontrolle des Rhythmus auf pharmakologischem Wege gibt es unterschiedliche Empfehlungen [10]. Ellenbogen et al. zeigte eine Erfolgsquote für eine Konversion von 94 % für die intravenöse Verabreichung von Diltiazem [11]. Betablocker finden in der Frequenzkontrolle Anwendung. Sie sind durch Hemmung des β -adrenergen Systems Placebos überlegen [12]. Zur Rhythmustherapie werden sie jedoch kaum eingesetzt. Des Weiteren spielt Amiodaron (europäischer Handelsname Cordarex®) eine wichtige Rolle. Obgleich seine Effektivität für intensivmedizinisch betreute Patienten, nicht in einer randomisierten Studie untersucht wurde, findet es regelmäßig Anwendung [13].

Die Wiederherstellung eines Sinusrhythmus mittels elektrischer Kardioversion wird auf der ITS noch selten eingesetzt. Sollte die Herzfrequenz auf über 130 Schläge pro Minute ansteigen, wird sie dringend empfohlen. Marik et al. befürworten, einen hämodynamisch instabilen Patienten zunächst elektrisch zu kardiovertieren und ihm im Anschluss Amiodaron intravenös zu verabreichen [10]. Die Erfolgsquoten einer Therapie mit antiarrhythmischen Medikamenten liegen bei nur 50 %, während die biphasische Kardioversion in 89 % der Fälle erfolgreich ist [6]. Des Weiteren bergen die Pharmaka ein proarrhythmisches Potential. Auf der anderen Seite wird bei der elektrischen Variante eine Anästhesie nötig, die in sich Nebenwirkungen birgt und eine schwere Belastung für den Patienten darstellt [14]. Gerade für Patienten mit Intensivpflichtigkeit rücken derartige Behandlungskonzepte mit weiteren Risiken, wie zum Beispiel Anästhesiezwischenfällen, in den Hintergrund.

Bei Fehlschlagen oder Fragwürdigkeit einer Kontrolle des Rhythmus sollte nie die Frequenz außer Acht gelassen werden. Egal ob alleinig eine Frequenzkontrolle

favorisiert wird oder nicht, es muss immer eine suffiziente Thromboembolie Prophylaxe erfolgen. Diese wird heutzutage entsprechend dem CHADS₂ Score durchgeführt.

Als eine weitere Behandlungsoption wird die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems diskutiert. Die Wirkung erfolgt über eine Senkung des Vorhofdrucks und die Verringerung der Fibrosierung [15]. Des Weiteren zeigt sich eine Reduzierung der Rezidivgefahr [Trandolaprid Cardiac Evaluation Studie (TRACE) 16, Candesartan in heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) 17]. Eine generelle Empfehlung gibt es zurzeit, aufgrund einer ungenügenden Datenlage, nicht. Neben der elektrischen Kardioversion gibt es noch weitere nicht-pharmakologische Möglichkeiten. Bei der operativen Maze-Prozedur werden multiple Schnitte innerhalb der Atrien gesetzt. Es sollen durch Narbenbildung daraus Leitungsblockaden entstehen, die zur Terminierung führen. Dieses Verfahren findet unter einer offenen Herzoperation Anwendung.

Die Katheterablation ist eine weniger invasive Alternative. Entsprechend den ESC-Leitlinien handelt es sich um eine gleichrangige Methode bei paroxysmalem Vorhofflimmern von symptomatischen Patienten, die nur eine geringe Vergrößerung des linken Vorhofs aufweisen [7]. Mittels Strom, in Form von Radiofrequenz- oder Cryoenergie, wird um den Mündungsbereich der Pulmonalvenen eine Narbenbildung angeregt, die Gewebe mit Schrittmacherfunktion isolieren soll.

Noch im Rahmen von kontrollierten Studienkontrollen sind Verfahren, die mittels Ultraschall oder Laser über einen Ballonkatheter Energie zur Isolation der Pulmonalvenen applizieren. Epikardiale Ablationsverfahren mit Radiofrequenz- oder Mikrowellenenergie werden zurzeit klinisch evaluiert.

Da thromboembolische Ereignisse die schwerwiegendste Komplikation bilden, sollte versucht werden diese zu verhindern, wenn keine Terminierung erreicht wird. Selbst dann sollte über eine prophylaktische Antikoagulation nachgedacht werden, da auch nach Wiederherstellen des Sinusrhythmus eine Thromboembolie immer noch möglich ist und ein Rezidiv nie ausgeschlossen werden kann [10]. Aktuell wird auf der ITS eine Antikoagulation nach dem CHADS₂-Score empfohlen.

1.3 Studienlage

In vorliegenden Untersuchungen konnte zumeist gezeigt werden, dass das Auftreten von Vorhofflimmern den gesundheitlichen Status reflektiert. Die Inzidenz von Vorhofflimmern reicht von 5,3 % [18] bis zu 6,2 % [19]. Die meisten Untersuchungen betrafen Patienten von chirurgischen Intensivstationen (ITS). Internistische oder Interdisziplinäre ITS sind unterrepräsentiert.

Es zeigte sich immer wieder, dass ganz bestimmte Variablen als Risikofaktoren für das Auftreten von supraventrikulären Arrhythmien anzunehmen sind. Sie lassen den Schluss zu, dass der Aufnahmegrund das Risiko des Auftretens widerspiegelt. Dies zeigt sich bei Seguin et al., wo Thoraxtrauma und septischer Schock signifikante Risikofaktoren für den Patienten darstellen [18]. Vor allem aber das Alter spielt eine Rolle. Die Gefahr für VHF steigt mit dem Alter exponentielle an. Mit 40 Jahren liegt es noch bei 0,9 %, während es mit 65 Jahren auf 5,9 % ansteigt [9]. Auswirkungen, im Sinne von prädisponierenden unabhängigen Risikofaktoren, scheinen auch Vorerkrankungen wie Koronare Herzkrankheit (KHK), Chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD), Diabetes mellitus (DM) und Hypothyreose zu haben [5]. So zeigte beispielsweise die Framingham Studie, dass 70 % der untersuchten Durchschnittsbevölkerung, die ein VHF aufwies, an einer strukturellen möglicherweise noch latenten Herzerkrankung litten [20]. Auch die Volkskrankheit Bluthochdruck hat mit 50 % einen großen Einfluss auf den Herzrhythmus, und damit auch den höchsten Stellenwert unter allen Faktoren. Des Weiteren führen Herzklappenfehler und eine Linksherzhypertrophie zur TAA [21]. Im Großen und Ganzen ist die Studienlage aber sehr lückenhaft und gerade für nicht chirurgische Intensivstationen (ITS) nicht im hohen Maße aussagekräftig [21, 22].

1.4 Fragestellung

Auf der ITS gibt es sicher viele unterschiedliche Gründe für das Auftreten von Vorhofflimmern. Aber gleich welcher Ätiologie es ist, ist es zumeist assoziiert mit einer Störung der Hämodynamik, deren Behandlung der schwer kranke Patient akut bedarf. Das Risikoprofil des Kranken sollte mit der Therapie optimiert werden, um ihn vor Komplikationen zu schützen und seine Rekonvaleszenz zu beschleunigen [10].

Die doch beträchtlichen Konsequenzen des Vorhofflimmerns machen eine genaue Betrachtung von prädisponierenden und prognostischen Faktoren unabdingbar. In

Einleitung

dieser Arbeit liegt das Hauptaugenmerk auf einem konsekutiv zusammengestellten Patientengut der kardiologischen ITS der Charité Campus Virchow Klinikum. Ziel ist es, herauszufinden, ob vermeintliche Einflussgrößen für Herzrhythmusstörungen auch explizit im Zusammenhang mit Vorhofflimmern signifikant sind. Ferner wurde das Setting der ITS gewählt, um ein besonderes Patientengut, das nicht mit der Allgemeinbevölkerung zu vergleichen ist, untersuchen zu können. In dieser retrospektiven Studie soll des Weiteren untersucht werden, ob Vorhofflimmern als selbstständiger Risikofaktor bezüglich Versterben und Überleben interpretiert werden kann oder eher zur Einschätzung des Krankheitsgrades des Patienten dient. Es soll dabei unterschieden werden, wann und in welchem zeitlichen Rahmen das Vorhofflimmern aufgetreten ist.

2 Methodik

2.1 Literaturrecherche und Datensammlung

Zu der Zusammenstellung der Studienlage wurden Literaturarbeiten unterschiedlicher Quellen genutzt. Die umfassende Literaturrecherche in der medizinischen Bibliothek des CBF und des CCM/CVK (<http://www.charite.de/bibliothek>) sowie über Pubmed (<http://www.pumed.com>) diente dem nötigen Informationsgewinn und der Sammlung von Erkenntnissen, Argumenten und Ideen. Die für die Studie zu untersuchenden Parameter wurden nach Sichtung aller Materialien zusammengestellt. Zunächst wurde nach Veröffentlichungen gesucht, die zentral das Thema atrialer bzw. supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen bearbeiten. Diese Begriffe dienten dabei zeitgleich als Suchworte. Im Anschluss wurde die Übersichtssuche eingeschränkt auf Arbeiten über intensivmedizinisch betreute Patienten mit Vorhofflimmern. Die eingegebenen Suchbegriffe waren: „atrial fibrillation ICU“. Es konnten nur Arbeiten genutzt werden, die über das Charité interne Intranet frei zugänglich waren. Ein guter Einstieg gelang durch das Studium der zertifizierten Fortbildung „Vorhofflimmern“ der Deutschen Medizinischen Wochenschrift [3].

Zwischen dem 12.04.2006 und dem 18.04.2007 wurden 970 Patienten der Intensivstation mit Schwerpunkt Kardiologie (32 Betten) der Medizinischen Klinik für Innere Medizin des CVK Berlin retrospektiv ausgewählt. Sie wurden konsekutiv, das heißt aufeinander folgend, aus diesem Zeitraum ausgelesen. Die demographischen Daten sind aus dem Program COPRA[®] (Computer organized patient report assistant). Dabei handelt es sich um ein Patienten-Daten-Management System. Alle Formulare sind hier elektronisch geführt. Es ist sichergestellt, dass Daten von externen Geräten exakt erfasst wurden. Des Weiteren profitiert man von der Schrift am Monitor, die im Gegensatz zur handschriftlichen Dokumentation, stets lesbar ist. Aufgrund der Perspektive der Untersuchung konnten nur erhobene Daten erfasst werden. Im Krankenblatt fehlende Informationen wurden als „not stated“ deklariert.

Die in allen Fällen zur Untersuchung ermittelten Variablen zeigt die folgende Liste (Tabelle 2). Dabei handelt es sich zum einen um Hilfsgrößen zur Ermittlung weiterer Faktoren, und zum anderen um Einflussgrößen, die wie bereits erwähnt, nach Auswertung vorhandener Studien ausgewählt wurden. In einer zuvor erstellten SPSS-

Datenbank wurden alle dokumentiert.

Tabelle 2: Ermittelte Parameter

Patientendaten
<ul style="list-style-type: none"> • Name • Geschlecht • Geburtstag • Aufnahme- und Entlassungs (bzw. Verlegungs-)datum • Dauer des Aufenthaltes • Größe, Gewicht, BMI, Ernährungszustand
Aufnahme
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose • kardiologische Diagnose • Herzstillstand • Tod • APACHE und Untergruppen, • SAPS II
Diagnosen/Komplikationen
<ul style="list-style-type: none"> • AMI • KHK, Schweregrad und linke Hauptstammarterie betroffen • zuvor Bypass-OP • kardiogener Schock • Endokarditis • Pneumonie • SIRS • septischer Schock
Vorerkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • akute und/oder chronische Herzinsuffizienz • Kardiomyopathie • kongenitaler Herzfehler • arterielle Hypertonie • Diabetes mellitus • COPD • Niereninsuffizienz • Schilddrüsendysfunktion

Herzrhythmusstörungen
<ul style="list-style-type: none">• VHF• VHF-neu• VHF-zuvor• SVTA• SVTA-Klassifikation
Therapiemaßnahmen
<ul style="list-style-type: none">• APCI• einfacher Metallstent• Stent mit Arzneimitteln beschichtet• ICD• CRT• Schrittmacher• Hämodialyse• Hypothermie (Ausnahme, bei Aufnahme bereits bestehend)
Hämodynamik
<ul style="list-style-type: none">• Blutdruck (systolisch/diastolisch)• Herzfrequenz• Ejektionsfraktion
Laborwerte
<ul style="list-style-type: none">• Kalium• Calcium• Natrium• TSH

Pharmakologische Therapie
<ul style="list-style-type: none">• Amiodaron (vor und nach Aufnahme)• Digitalis• ACE-Hemmer• Diuretika• β-Blocker• Calcium-Antagonisten• weitere Antihypertensiva• Inhalative Therapie• Statine• Theophyllin• Noradrenalin• Dobutamin• Levosimendan

2.1.1 Patientendaten

Es wurden zur Untersuchung die demographischen Patientendaten erfasst. Name, wie auch Geschlecht ließen sich einfach dem Aufnahmebogen entnehmen. Personenbezogene Daten wurden im Anschluss aus Datenschutzrechtlichen Gründen anonymisiert. Mit Hilfe des Geburtsdatums und des Aufnahmetages konnte das Alter ermittelt werden. Aufnahme- und Entlassungsdatum dienen der Berechnung der Dauer des Aufenthaltes. Es sollte geschaut werden, ob die Länge des Aufenthaltes in Verbindung mit dem Auftreten von VHF zu bringen ist und eine wichtige Rolle als prädisponierender Faktor spielt. Die Dokumentation von Größe, Gewicht und den daraus ermittelten Werten Body Maß Index und Ernährungszustand sollen Aufschluss über den Risikofaktor Adipositas geben.

2.1.2 Aufnahme

In der Untersuchung wird nur die Aufnahmediagnose berücksichtigt. Die Einweisungsdiagnose ist nicht näher betrachtet worden, weil nur die Gründe für den Aufenthalt auf der ITS bewertet werden sollten. Die Diagnosen wurden zusätzlich in 2 Kategorien unterteilt: (1) kardiologisch, (2) nicht-kardiologisch.

Als Herzstillstand wurde definiert, dass der Patient an einem Kammerflattern, einem Kammerflimmern oder einer pulslosen elektrischen Aktivität litt, die alle mit dem Versagen der Herzfunktion einhergehen. Des Weiteren wurde auch der Zustand des Asystolie eingeschlossen. Eine Reanimation ließ sich aus der Aufnahmedokumentation

entnehmen. Berücksichtigung fanden hier Ereignisse, die zur Aufnahme führten und bereits vorher oder in der Notaufnahme stattfanden.

Die Dokumentation des Todes dient der Berechnung der Mortalität auf der ITS.

Mit Hilfe der beiden Scores „Simplified acute physiology score“ (SAPS II) und „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation“ (APACHE) konnte die gesundheitliche Situation der Patienten reflektiert werden. Die Beurteilung und der Vergleich der Intensivpflichtigkeit beziehungsweise des Krankheitszustandes waren so zwischen den Gruppen objektiv möglich. In der Berechnung des SAPS II werden die folgend aufgelisteten Variablen berücksichtigt. Die Summe ergibt sich aus den schlechtesten Werten, betrachtet über die letzten 24 Stunden. Je höher der angegebene Wert, desto besser geht es dem Patienten.

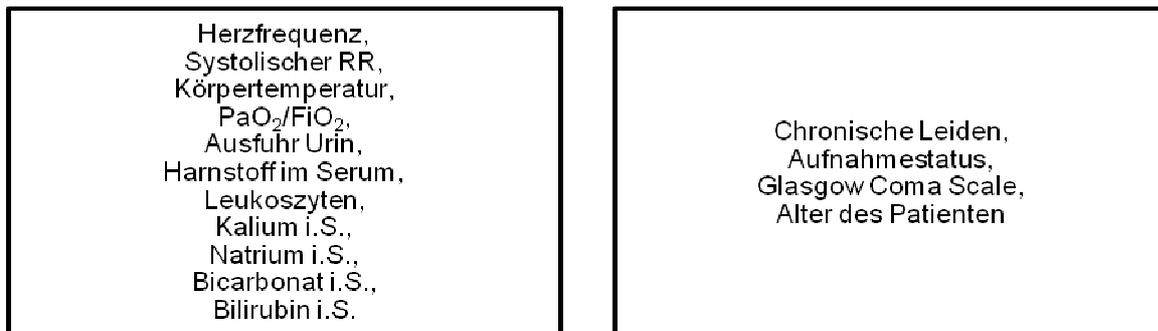


Abbildung 5: Score-Systeme zur Patientenklassifikation – SAPSII, (RR=Blutdruck, i.S.=im Serum)

Der APACHE Score, der eher auf die Überlebensprognose abzielt, berücksichtigt die folgend aufgelisteten Parameter.

Methodik

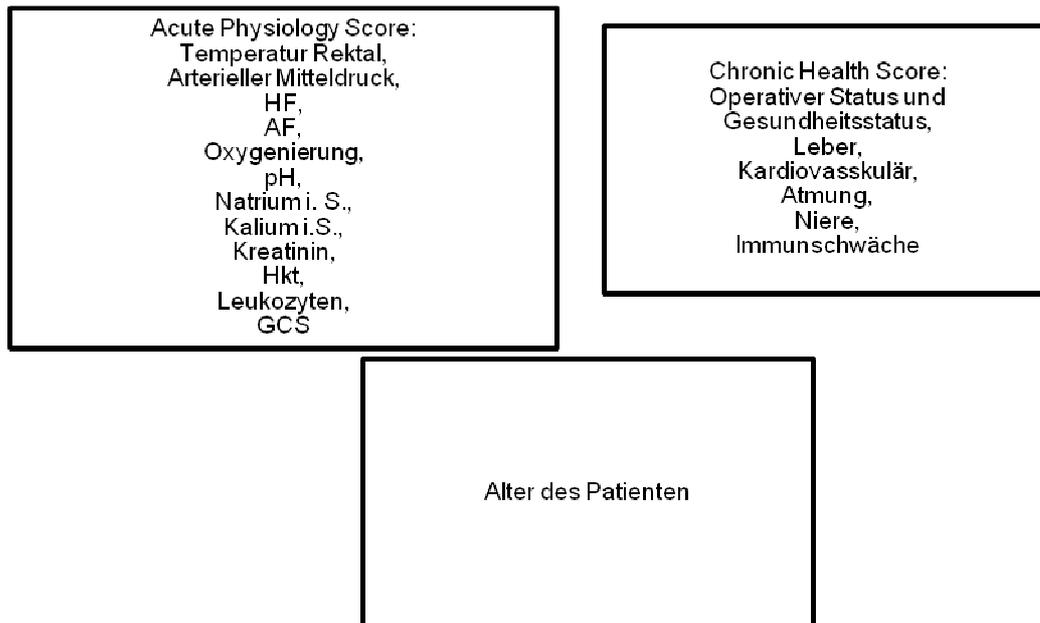


Abbildung 6: Score-Systeme zur Patientenklassifikation – APACHE, (HF=Herzfrequenz, AF=Atemfrequenz, i.S.=im Serum, GCS=Glasgow Coma Scale)

Maximal kann ein Punktwert von 71 Punkten erreicht werden. Wie beim SAPS II zählen die schlechtesten Werte der letzten 24 Stunden. Studien belegen, dass die mittels APACHE ermittelte Prognose in 80 % der Fälle tatsächlich eintritt [23]. Beurteilt wird der errechnete Wert folgendermaßen:

Tabelle 3: Einordnung ermittelter Score-Werte zur prozentualen Todesrate

0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	>34
•≈ 4%	•≈ 8 %	•≈ 15%	•≈ 25%	•≈ 40%	•≈ 55%	•≈ 75%	•≈ 85%

Die Prozentangabe spiegelt die Todesrate wider [23]. Ferner wurden weitere Untergruppen gebildet, die sich wie folgt zusammensetzen.

Tabelle 4: APACHE Untergruppen

0	1	2	3	4	5
•0-9	•10-14	•15-19	•20-24	•25-29	•30+

2.1.3 Diagnosen/Komplikationen

Komplikationen sind nicht immer eindeutig von Diagnosen abzugrenzen. Aus diesem Grunde sollten die unter diesem Punkt angeführten Erkrankungen immer unter beiden Blickpunkten betrachtet werden.

Ein Hauptaugenmerk ist auf den Herzinfarkt (MI) gelegt, der zur genaueren Erfassung noch in ST-Strecken-Elevation-Myokardinfarkt (STEMI) und Non-ST-Strecken-Elevation-Myokardinfarkt (NSTEMI) unterteilt wurde. Mit dem MI, der zumeist auf einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) beruht, sind fast alle den Herzmuskel betreffenden Ursachen einer Herzrhythmusstörung (HRST) erfasst. Diese Wichtigkeit soll damit näher untersucht werden, dass versucht wurde herauszufinden, ob und wenn ja wie schwer die Herzkranzgefäßerkrankung ist. Auch vorangegangene Bypass-Operationen sollen helfen, den Schweregrad einzuschätzen. Dazu nützt des Weiteren der Parameter kardiogener Schock, der die absolute Herzinsuffizienz darstellt, die aber explizit unter dem Punkte 2.1.4 aus Gründen der Übersichtlichkeit aufgeführt wird. Endokarditis und Pneumonie sind ebenfalls wichtige Aufnahmegründe, die separat vermerkt wurden. Spielt sich die entzündliche Erkrankung im Vorhof ab, kommt ihr eine wichtige Rolle in der Ätiopathologie von VHF zu und wurde nach der/den betroffenen Klappe(n) unterteilt. Beides sind weitere wichtige kardiopulmonale Ursachen für das Auftreten von VHF.

2.1.4 Vorerkrankungen

Untergliedert wurde der Parameter Kardiomyopathie (KM) in die Dilatative KM, die Hypertrophe KM, die Restriktive KM und andere nicht näher definierte KM. Herzklappenerkrankung sind nach Auftreten an einzelnen Klappen beziehungsweise in unterschiedlicher Kombination erfasst worden (AV, MV, TV, PV, AMV, AMTPV, MTV, AMTV). Es wurde nicht nach Insuffizienz oder Stenose der Klappen unterscheiden, da beide pathologischen Prozesse entsprechend der aktuellen Studienlage das Risiko für VHF vergrößern. Zu Grunde liegt dabei die strukturelle Veränderung der Vorhofstruktur. Ferner wurden die folgenden Erkrankungen festgehalten: arterielle Hypertonie, DM, COPD, Niereninsuffizienz, Schilddrüsendysfunktion, mit einer Unterteilung nach Hyper- und Hypothyreose.

2.1.5 Herzrhythmusstörungen

Der Kernpunkt der Arbeit sind aufgetretene dokumentierte supraventrikuläre HRST.

Entsprechend vorangegangenen Untersuchungen erfolgte die nachstehende Unterteilung der HRST: a) VHF zuvor oder neu, b) Vorhofflattern zuvor oder neu, c) VHF und Flattern neu oder zuvor d) VHF zuvor und Flattern neu. Zur genaueren Charakterisierung von VHF wurden des Weiteren die Variablen: afibnew, VHF neu aufgetreten/kein VHF in der Vorgeschichte, und afibhistory, VHF bereits vorher aufgetreten, ermittelt.

Auch Supraventrikuläre Tachykardien: a) Sinustachykardie b) SVES c) andere sind in der Datenbank erfasst.

Die Dokumentation beruht auf der verlässlichen Erhebung des diensthabenden Arztes und der Erfassung im COPRA Krankenblatt. Patienten ohne nachgewiesene Störung des kardialen Rhythmus dienten als Kontrollgruppe.

2.1.6 Therapiemaßnahmen

Die auch von der ESC empfohlenen möglichen Therapieoption bei VHF, sowie weitere Maßnahmen im Rahmen des Aufenthaltes auf der ITS waren: eine CRT (kardiale Resynchronisationstherapie) , die akute perkutane Koronarintervention (APCI) und das Einsetzen von Stents im Rahmen dieser Intervention (bare metal oder drug eluted), bei Vorliegen einer KHK. Zur Rhythmuskontrolle kamen des Weiteren zur Anwendung, die Einsetzung von implantierbaren Cardioverter-Defibrillatoren (ICD) oder eines Schrittmachers. Die Hämodialyse ist eine der letzten Optionen bei einem Nierenversagen. Eine Hypothermie ist zumeist therapeutisch herbeigeführt worden. Dabei wurde die Körpertemperatur langsam auf circa 34 C° herab gekühlt. Dieser Schritt findet im Rahmen einer zuvor statt gehabten Asystolie mit erfolgreicher Reanimation Anwendung, um vor allem das neurologische Outcome des Patienten zu verbessern. Hiervon wurden abgegrenzt Hypothermien, die bei Aufnahmen durch andere Ursachen bestanden.

2.1.7 Hämodynamik

Der Kreislauf des Patienten ist mittels des systolischen und diastolischen Blutdrucks, sowie der Herzfrequenz erfasst worden. Alle Patienten waren ständig an einem Monitor angeschlossen, so dass EKG und Blutdruck maschinell erfasst werden konnten. Des Weiteren wurde soweit möglich und nötig auch die Ejektionsfraktion (EF) dokumentiert, wenn diese aus den vorhandenen Daten ermittelt werden konnte.

2.1.8 Laborwerte

Da gerade Elektrolytverschiebungen HRST auslösen können, schauten wir auf die Kalium-, Natrium- und Kalziumwerte, die bei der Bildung von Aktionspotentialen alle eine wichtige Rolle spielen. Der TSH-Wert wurde zum einen erfasst, um eine Schilddrüsendiffunktion zu dokumentieren. Zum anderen ist der Ausschluss einer Hyper- oder Hypothyreose als Nebenwirkung im Rahmen einer Amiodaron-Therapie wichtig, da der Jodanteil dieses Präparates 37% beträgt.

2.1.9 Pharmakologische Therapiemaßnahmen

Die folgend angeführten medikamentösen Maßnahmen sind dokumentiert worden.

Tabelle 5: Pharmakologische Therapiemaßnahmen

Pharmakologische Therapiemaßnahmen
<ul style="list-style-type: none"> • Amiodaron prior • Amiodaron ITS • Digitalis • ACE-Hemmer • Diuretika • Betablocker • Kalzium-Antagonisten • andere Antihypertensiva • Statine • Inhalative Therapie • Theopyllin • Noradrenalin • Dobutamin • Levosimendan

2.2 Statistische Methodik

Die Datensammlung erfolgte mit dem Programm SPSS 15.0. Im Anschluss an die Erhebung folgte die deskriptive und statistische Analyse. Die Daten selbst sind dem Programm COPRA[®] entnommen. Ausgangspunkt der Untersuchung bildet die Nullhypothese, dass das Auftreten von Vorhofflimmern keinen Unterschied bezüglich des Krankheitsverlaufs und der Sterblichkeit macht.

Als signifikant wurde nur gewertet, wenn der p-Wert $< 5\%$ beziehungsweise $< 0,05$ war. Mittels Kreuztabellen sind die Variablen auf Unabhängigkeit untersucht worden, dazu diente der Chi-Quadrat-Test nach Pearson. Im Falle von einer Kreuztabelle im Sinne einer Vierfeldertafel und einer erwarteten Häufigkeit < 5 ist zusätzlich der exakte Fisher-Yates Test durchgeführt worden.

Die Abschätzung der Odds Ratio (OR) erfolgte mit einem 95%igen Konfidenzintervall. Ein OR unter 1 bedeutet, dass das Risiko in dieser Gruppe durch das Vorliegen der Prädiktorvariabel erhöht wird.

Die Überprüfung von Normalverteilung, Varianzhomogenität und Unabhängigkeit der Messwerte dient der Kontrolle zur Erfüllung der Voraussetzungen für die Varianzanalyse. Bei Bestätigung der Unabhängigkeit der Parameter wurde der Levene Test durchgeführt. Geklärt wird damit die Homoskedastizität (Varianzhomogenität). Wenn die Varianz der Parameter für alle Ausprägungen der (Prädiktor-) Variablen nicht signifikant ($p \geq 0,05$) ist, liegt eine homogene Verteilung vor. Zur Übersichtlichkeit sind an den entsprechenden Stellen die Ergebnisse des χ^2 Test erneut angeführt, da die Berechnung nur für bewiesen unabhängige Residuen erfolgte. Entsprechend der Streuung innerhalb des Datensatzes wurde auch das Ergebnis des im Anschluss erfolgten t-Tests für unabhängige Stichproben (Varianzen gleich bzw. Varianz nicht gleich) interpretiert. Dem p-Wert ($p \leq 0,05$) gemäß wurde die Nullhypothese, Mittelwertunterschiede sind zufällig zustande gekommen, abgelehnt.

Im Falle, dass die Anforderungen zu einer linearen Regressionsanalyse nicht gegeben sind, wird auf die logistische Regression zurückgegriffen.

Die logistische Regression zur multivariaten Analyse ist für alle unabhängigen Residuen berechnet worden, die alle Voraussetzungen erfüllen. Da in unserem Fall die abhängige Variabel, VHF ja oder nein, immer nur zwei Ausprägungen hat, beziehungsweise binär kodiert ist, wird eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Als Methodik der Wahl wurde die schrittweise Vorwärts-Selektion eingestellt. Mit Hilfe des Verfahrens überprüft man die Abhängigkeit der dichotomen Variabel von anderen unabhängigen Variablen, die dabei unterschiedliche Skalenniveaus aufweisen können. Das Programm wählt dabei selbst die Residuenreihenfolge entsprechend der höchsten Korrelation aus.

Die Korrelation wurde nach dem folgenden Schema, basierende auf Spearman, interpretiert. Da es sich um dichotom verteilte Variablen handelt ist zur Distanz- und Ähnlichkeitsmaße eine Vierfelder-Korrelation verwand worden.

Tabelle 6: Interpretation Korrelationskoeffizient r

Werte des Korrelationskoeffizienten r			Interpretation
0	$< r \geq$	0,2	Sehr geringe Korrelation
0,2	$< r \geq$	0,5	Geringe Korrelation
0,5	$< r \geq$	0,7	Mittlere Korrelation
0,7	$< r \geq$	0,9	Hohe Korrelation
0,9	$< r \geq$	1	Sehr hohe Korrelation

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 970 Fälle aus dem Zeitraum vom 12.04.2006 bis zum 18.04.2007 in die Studie eingeschlossen.

VHF wurde bei 294 Patienten (30,3%) dokumentiert. Von diesen litten 238 (24,5%) bereits zuvor an VHF, während in 56 (5,8 %) Fällen das VHF neu aufgetreten war. Hinsichtlich der deskriptiven Häufigkeiten ergab sich folgendes Bild, bezüglich der noch detaillierteren Vorgeschichte von atrialen Tachyarrhythmien.

Tabelle 7: Vorgeschichte atrialer Tachyarrhythmien

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
keine Tachyarrhythmie	676	69,7	69,7	69,7
VHF, persistierend	178	18,4	18,4	88,1
VHF, paroxysmal	2	0,2	0,2	88,3
VHF, auf Station neu aufgetreten	56	5,8	5,8	94,1
VHF, paroxysmal	60	6,2	6,2	100,0
Gesamt	970	100,0	100,0	

Schaut man sich im Anschluss die Zuordnung der VHF-Form zu einer APACHE Untergruppe an, ergibt sich die nachstehende Darstellung 7.

Ergebnisse

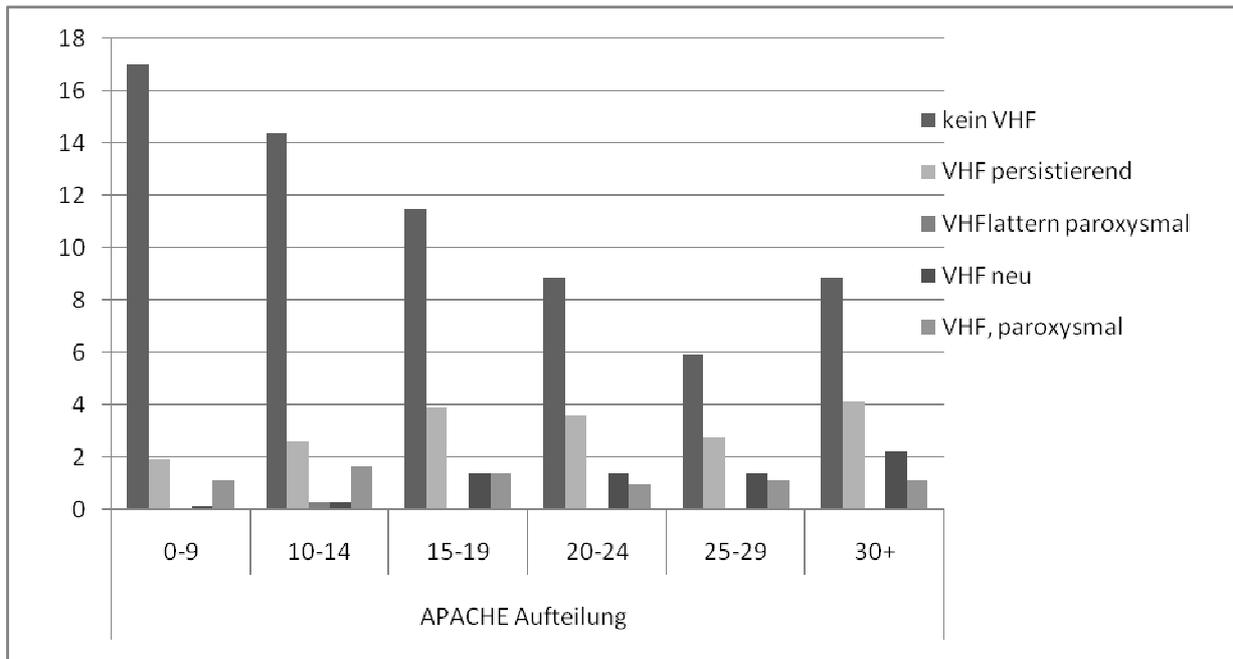


Abbildung 7: Tachyarrhythmie-Verteilung entsprechend APACHE Untergruppen

Ein weiterer Punkt, der eine genauere Betrachtung und Darstellung verlangt, ist der Zusammenhang mit dem Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens des VHF. Um zu zeigen, ob es eine Beziehung zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Moment gibt, wählte man die Darstellung mit Hilfe einer Kreuztabelle zur deskriptiven Analyse.

Tabelle 8: Beziehung neu aufgetretenes VHF und APACHE Gruppen als Absolutzahlen

		APACHE Aufteilung					
		0-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30+
VHF neu aufgetreten	Ja	1	2	10	10	10	16
	Nein	145	137	121	97	71	102

Der Median für den APACHE II Score ohne eine HRST liegt bei 10 (0-43), steigt durch das Auftreten von VHF auf 18 (0-53) und liegt, wenn es sich um neu aufgetretenes VHF handelt bei 23 (0-46). Im vorliegenden Fall liegen in den Gruppen hinsichtlich der HRST signifikante Unterschiede vor ($p \leq 0,001$).

In Zusammenhang mit einer supraventrikulären Tachykardie, in unserer Untersuchung VHF, verteilt sich die Sterblichkeit, wie beobachtet.

Ergebnisse

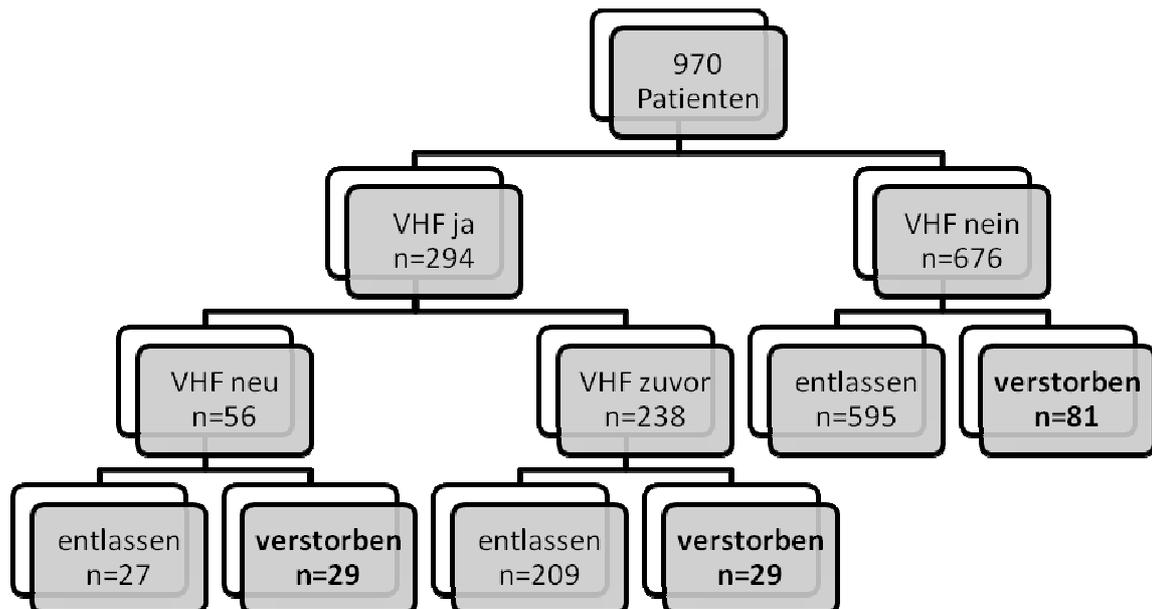


Abbildung 8: Sterblichkeit auf der ITS (Absolutzahlen)

Die Aufenthaltsdauer ist nicht normalverteilt, daher werden jeweils Median und die Spannweite angegeben. Für VHF-ja liegt die Dauer des Aufenthaltes bei 3 Tagen (0-110), für VHF-neu bei 5,5 Tagen (0-56), für VHF-zuvor bei 3 Tagen (0-110) und für Patienten ohne VHF bei 2 Tagen (0-76). Beim Auftreten von VHF nimmt die Aufenthaltsdauer signifikant ($p < 0,001$) zu, von Median 2 auf 5,5 Tage. Auch das Alter ist verteilungsfrei. Durch das Auftreten von VHF nimmt der Median von 60 auf 72 Jahre zu ($p < 0,001$). Selbst eine Vorgeschichte der HRST erhöht das mediane Alter der Fallgruppe auf 71 Jahre ($p < 0,001$).

Vermutete und aus bereits vorliegenden Studien bekannte Risikofaktoren für VHF wurden auf ihre Zusammenhänge überprüft. Es ergaben sich die folgenden P-Werte nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson, der belegen soll, ob beobachtete Häufigkeiten sich signifikant von den erwarteten unterscheiden bzw. die Variablen als voneinander unabhängig eingestuft werden können. Des Weiteren sind in den folgenden Tabellen 9 und 10 die Odds Ratio (OR, Chancenverhältnis) mit einem 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Zunächst allgemein für das Auftreten von VHF auf der ITS:

Ergebnisse

Tabelle 9: Parameter in Assoziation mit VHF

	OR	95 % Konfidenzintervall		Chi ²
Geschlecht	1,28	0,97	1,69	0,08
KHK	1,49	1,13	1,96	<u>0,005</u>
MI	0,52	0,37	0,74	<u>< 0,001</u>
kardiogener Schock	1,8	0,78	4,14	0,16
chronische HI	3, 8	2,43	5,93	<u>< 0,001</u>
akute HI	2,07	1,43	3,02	<u>< 0,001</u>
Herzklappenerkrankung	2,85	2,04	3,96	<u>< 0,001</u>
angeborener HF	1,15	0,29	4,63	0,84
Kardiomyopathie	2,19	1,02	4,71	<u>0,041</u>
Endokarditis	1,65	0,52	5,25	0,39
NI	2,50	1,88	3,34	<u>< 0,001</u>
Pneumonie	3,04	2,09	4,4	<u>< 0,001</u>
arterielle HT	2,12	1,6	2,82	<u>< 0,001</u>
COPD	2,38	1,64	3,44	<u>< 0,001</u>
Diabetes mellitus	2,05	1,51	2,78	<u>< 0,001</u>
SIRS	2,29	1,43	3,66	<u>< 0,001</u>
Septischer Schock	2,38	1,22	4,65	<u>0,01</u>
Amiodaron (ITS)	9,44	6,22	14,33	<u>< 0,001</u>
Amiodaron (prior)	3,64	2	6,63	<u>< 0,001</u>
Digitalis	16,19	8,97	29,23	<u>< 0,001</u>
ACE-Hemmer	1,33	1,01	1,75	<u>0,045</u>
Kalzium Antagonisten	2,07	1,48	2,9	<u>< 0,001</u>
Statine	1,21	0,91	1,59	0,19
Noradrenalin	2,05	1,5	2,79	<u>< 0,001</u>
Dobutamin	2,18	1,46	3,28	<u>< 0,001</u>
inhalative Therapie	2,46	1,86	3,26	<u>< 0,001</u>
Diuretika	3,25	2,41	4,39	<u>< 0,001</u>
andere Antihypertensiva	1,38	1,04	1,84	<u>0,03</u>
Theophyllin	1,36	0,75	2,47	0,32
β-Blocker	2,28	1,71	3,04	<u>< 0,001</u>
Tod	1,81	1,25	2,61	<u>0,002</u>
kardiologische Diagnose	1,24	0,95	1,64	0,119
Herzstillstand	0,996	0,62	1,61	0,987
Herzschrillmacher	2,57	1,62	4,09	<u>< 0,001</u>
Resynchronisation	8,4	2,74	25,74	<u>< 0,001</u>
Implantierbaer Defibrillator	1,44	0,71	2,92	0,31
Akute Koronarintervention	0,54	0,38	0,77	<u>0,001</u>
Hämodialyse	1,85	1,28	2,68	<u>0,001</u>
Hypothermie	0,65	0,26	1,62	0,35

Fettgedruckt: Odds Ratio <1; ***Fettgedruckt & Kursiv:*** Irrtumswahrscheinlichkeit Chi-Quadrat ≤ 0,05

Ergebnisse

Im Anschluss erfolgt die gleiche Rechnung, aber unter Berücksichtigung des Zeitpunktes des Auftretens des VHF. So zeigen die beiden folgenden Tabelle eine Untergliederung des Datensatzes nach neu und alt (im Sinne, von bereits zuvor aufgetreten).

Ergebnisse

Tabelle 10: klinische, pharmakologische und therapeutische Faktoren in Assoziation mit dem Auftreten von VHF neu und VHF zuvor

Variable	Risiko	VHF neu		P
		95 % Konfidenzintervall		
Tod	0,13	0,07	0,22	< 0,001
Geschlecht	0,73	0,42	1,25	0,25
Kardiologische Aufnahmediagnose	1,33	0,77	2,31	0,31
Herzstillstand	1,28	0,45	3,63	0,64
MI	1,27	0,65	2,51	0,48
KHK	1,93	1,08	3,47	0,03
chronische HI	0,59	0,27	1,29	0,18
akute HI	0,5	0,26	0,95	0,03
kardiogener Schock	0,16	0,06	0,42	< 0,001
angeborener HF	0,49	0,06	3,95	0,49
Klappenerkrankung	1,07	0,53	2,17	0,84
KM ¹	0,94	0,93	0,96	0,19
Endokarditis	0,67	0,09	5,28	0,7
arterielle Hypertonie	0,87	0,51	1,51	0,63
DM	1,1	0,58	2,08	0,77
COPD	0,82	0,39	1,71	0,59
Pneumonie	0,31	0,17	0,56	< 0,001
Niereninsuffizienz	0,36	0,21	0,62	< 0,001
SIRS	0,2	0,1	0,38	< 0,001
septischer Schock	0,19	0,08	0,44	< 0,001
Amiodarone	0,1	0,06	0,18	< 0,001
Digitalis	0,27	0,14	0,51	< 0,001
ACE-Hemmer	0,99	0,58	1,7	0,97
Diuretika	0,42	0,23	0,78	0,005
β-Blocker	1,13	0,66	1,94	0,68
Ca ²⁺ -Antagonisten	0,65	0,35	1,21	0,21
Statine	1,83	1	3,36	0,05
Noradrenalin	0,26	0,15	0,45	< 0,001
Dobutamin	0,34	0,18	0,65	0,002
Levosimendan ¹	0,94	0,93	0,96	0,8
Amiodaron zuvor ¹	0,94	0,92	0,96	0,08
andere Antihypertensiva	0,74	0,42	1,28	0,31
inhalative Therapie	0,35	0,2	0,62	< 0,001
Theophyllin	0,94	0,28	3,11	0,76
Akute Koronarintervention	1,85	0,86	3,96	0,11
Bypass OP zuvor	1,11	0,34	3,67	0,87
Herzschrittmacher	1,6	0,49	5,25	0,43
Resynchronisation	1,04	0,14	7,98	0,97
ICD	0,98	0,23	4,2	0,98
Hämodialyse	0,38	0,21	0,71	0,001
Hypothermie ¹	0,94	0,93	0,96	0,19

Ergebnisse

¹Kohorte nur VHF neu=NEIN

Fettgedruckt: Odds Ratio <1; **Fettgedruckt & Kursiv:** Irrtumswahrscheinlichkeit Chi-Quadrat ≤ 0,05

Variable	Risiko	VHF zuvor		P
		95 % Konfidenzintervall		
Tod	0,79	0,51	1,22	0,28
Geschlecht	1,2	0,89	1,62	0,22
Kardiologische Aufnahmediagnose	1,39	1,04	1,87	<u>0,03</u>
Herzstillstand	1,06	0,64	1,77	0,81
MI	0,5	0,34	0,74	<u>< 0,001</u>
KHK	1,89	1,4	2,54	<u>< 0,001</u>
chronische HI	3,56	2,21	5,54	<u>< 0,001</u>
akute HI	1,8	1,22	2,67	<u>0,003</u>
kardiogener Schock	0,64	0,22	1,91	0,42
angeborener HF	0,88	0,18	4,25	0,87
Klappenerkrankung	3,19	2,27	4,48	<u>< 0,001</u>
KM	2,96	1,37	6,4	<u>0,004</u>
Endokarditis	1,54	0,46	5,18	0,48
arterielle Hypertonie	2,29	1,68	3,12	<u>< 0,001</u>
DM	2,28	1,66	3,13	<u>< 0,001</u>
COPD	2,26	1,55	3,57	<u>< 0,001</u>
Pneumonie	2,26	1,55	3,32	<u>< 0,001</u>
Niereninsuffizienz	2,05	1,51	2,78	<u>< 0,001</u>
SIRS	1,25	0,75	2,1	0,39
septischer Schock	1,19	0,57	2,51	0,65
Amiodaron	4,12	2,83	6,01	<u>< 0,001</u>
Digitalis	8,67	5,38	13,96	<u>< 0,001</u>
ACE-Hemmer	1,38	1,02	1,85	<u>0,03</u>
Diuretika	3,02	2,18	4,17	<u>< 0,001</u>
β-Blocker	2,72	1,98	3,74	<u>< 0,001</u>
Ca-Antagonisten	1,97	1,39	2,8	<u>< 0,001</u>
Statine	1,45	1,08	1,95	<u>0,013</u>
Noradrenalin	1,43	1,03	1,99	<u>0,03</u>
Dobutamin	1,63	1,06	2,51	<u>0,02</u>
Levosimendan	0,25	0,22	0,27	0,08
Amiodaron zuvor	5	2,74	9,14	<u>< 0,001</u>
andere Antihypertensiva	1,32	0,97	1,79	0,074
inhalative Therapie	2,03	1,51	2,73	<u>< 0,001</u>
Theophyllin	1,38	0,74	2,58	0,31
Akute Koronarintervention	0,58	0,4	0,86	<u>0,005</u>
Bypass OP zuvor	2,57	1,49	4,43	<u>< 0,001</u>
Herzschrittmacher	3,02	1,89	4,83	<u>< 0,001</u>
Resynchronisation	8,4	2,96	23,82	<u>< 0,001</u>
ICD	1,49	0,72	3,11	0,28
Hämodialyse	1,44	0,97	2,14	0,07
Hypothermie	0,87	0,35	2,19	0,78

Ergebnisse

Fettgedruckt: Odds Ratio <1; ***Fettgedruckt & Kursiv:*** Irrtumswahrscheinlichkeit Chi-Quadrat $\leq 0,05$

Die thyreote Stoffwechsellage wurde nicht weitergehend untersucht, da sich im Vergleich zeigte, dass weder Hyper- noch Hypothyreose in den Gruppen „VHF zuvor“ (17/238 bzw. 19/238) oder VHF „neu“ (20/294 bzw. 22/294) Unterschiede zeigen. Patienten ohne HRST wiesen gleiche, höhere beziehungsweise nicht signifikant geringere Fallzahlen auf.

Die Risikoberechnung ermittelte so dann, diese Parameter mit einer erhöhten Chance ($OR \leq 1$) beziehungsweise einer größeren Wechselseitigkeit zum Neuauftreten von VHF:

Tod, Geschlecht, chronische und akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, kongenitaler HF, Endokarditis, COPD, Pneumonie, RF, SIRS, septischer Schock, Amiodaron, Amiodaron zuvor, Digitalis, ACE-Hemmer, Diuretika, Kalziumantagonisten, NA, Dobutamin, andere Antihypertensiva, inhalative Therapie, Theophylin, ICD und Hämodialyse.

Auf der anderen Seite, zeigten weitaus weniger Variablen eine Chancen- oder Korrelationserhöhung für das Auftreten in der Gruppe VHF-zuvor. Für die Residuen Tod, MI, kardiogener Schock, kongenitaler HF, APCI und Hypothermie ergaben sich $OR \leq 1$.

Aus den berechneten p-Werten des Chi²-Test geht hervor, dass die hervorgehobenen Parameter signifikant unabhängig von VHF, -neu oder - alt auftreten und daher die erste Voraussetzung zur multivariaten Varianzanalyse mittels einer linearen Regressionsfunktion erfüllen. Anschließend aufgeführt die Ergebnisse des Levene Tests zur Überprüfung der Varianzhomogenität.

Ergebnisse

Tabelle 11: Levene Test für VHF

VHF = JA	P	Homogenität		P	Homogenität
KHK	0,01	0,01	ACE-Hemmer	0,05	< 0,001
MI	< 0,001	< 0,001	Ca ²⁺ Antagonisten	< 0,001	< 0,001
chronische HI	< 0,001	< 0,001	Noradrenalin	< 0,001	< 0,001
akute HI	< 0,001	< 0,001	Dobutamin	< 0,001	< 0,001
Herzklappen- erkrankung	< 0,001	< 0,001	inhalative Therapie	< 0,001	< 0,001
<u>Kardiomyopathie</u>	<u>0,04</u>	<u>0,26</u>	Diuretika	< 0,001	< 0,001
NI	< 0,001	< 0,001	andere		
Pneumonie	< 0,001	< 0,001	Antihypertensiva	0,03	< 0,001
arterielle HTN	< 0,001	< 0,001	β-Blocker	< 0,001	< 0,001
COPD	< 0,001	< 0,001	Tod	0,002	< 0,001
Diabetes mellitus	< 0,001	< 0,001	Herzschrittmacher	< 0,001	< 0,001
SIRS	< 0,001	< 0,001	Resynchronization	< 0,001	< 0,001
Septischer Schock	0,01	< 0,001	APCI	0,001	< 0,001
Amiodaron (ITS)	< 0,001	< 0,001	Hämodialyse	0,001	< 0,001
Amiodaron (prior)	< 0,001	< 0,001	<u>Ca²⁺^{a)}</u>	<u>0,02</u>	<u>0,91</u>
Digitalis	< 0,001	< 0,001	<u>APACHE</u>		
			<u>Aufteilung^{a)}</u>	<u>< 0,001</u>	<u>0,53</u>
			<u>SAPS II^{a)}</u>	<u>< 0,001</u>	<u>0,19</u>

VHF neu = JA	P	Homogenität		P	Homogenität
<u>Alter^{a)}</u>	<u>< 0,001</u>	<u>0,08</u>	Natriumspiegel ^{a)}	0,02	0,002
Aufenthaltsdauer	< 0,001	< 0,001	Amiodaron	< 0,001	< 0,001
Tod	< 0,001	< 0,001	Digitalis	< 0,001	< 0,001
KHK	0,03	< 0,001	Diuretika	0,01	< 0,001
akute HI	0,03	< 0,001	Statine	0,05	< 0,001
kardiogener Schock	< 0,001	< 0,001	Noradrenalin	< 0,001	< 0,001
Pneumonie	< 0,001	< 0,001	Dobutamin	0,002	< 0,001
Niereninsuffizienz	< 0,001	0,001	<u>inhalative</u>		
SIRS	< 0,001	< 0,001	<u>Therapie</u>	<u>< 0,001</u>	<u>0,29</u>
septischer Schock	< 0,001	< 0,001	Hämodialyse	0,001	< 0,001
			<u>APACHE II^{a)}</u>	<u>< 0,001</u>	<u>0,65</u>

Ergebnisse

VHF alt = JA	P	Homogenität		P	Homogenität
<u>Kardiologische</u>					
<u>Aufnahmediagnose</u>	<u>0,03</u>	<u>0,1</u>	ACE-Hemmer	0,03	< 0,001
MI	< 0,001	< 0,001	Diuretika	< 0,001	< 0,001
<u>KHK</u>	<u>< 0,001</u>	<u>0,25</u>	β-Blocker	< 0,001	< 0,001
chronische HI	< 0,001	< 0,001	Ca ²⁺ -Antagonisten	< 0,001	< 0,001
akute HI	0,003	< 0,001	Statine	0,01	< 0,001
Klappenerkrankung	< 0,001	< 0,001	Noradrenalin	0,03	< 0,001
KM	0,004	< 0,001	Dobutamin	0,02	< 0,001
arterielle Hypertonie	< 0,001	< 0,001	Levosimendan	0,08	< 0,001
DM	< 0,001	< 0,001	Amiodaron zuvor	< 0,001	< 0,001
COPD	< 0,001	< 0,001	inhalative Therapie	< 0,001	< 0,001
Pneumonie	< 0,001	< 0,001	APCI	0,01	< 0,001
Niereninsuffizienz	< 0,001	< 0,001	Bypass OP zuvor	< 0,001	< 0,001
Amiodaron	< 0,001	< 0,001	Herzschrittmacher	< 0,001	< 0,001
Digitalis	< 0,001	< 0,001	Resynchronisation	< 0,001	< 0,001
Fettgedruckt: Voraussetzungen (Heterogenität, Unabhängigkeit) für Varianzanalyse erfüllt					
a) Variable nicht normal verteilt (Kolmogorov-Smirnov-Test)					

Es bleiben zur multivariaten Varianzanalyse:

- bei VHF: Kardiomyopathie, Ca²⁺, APACHE II Aufteilung und SAPS II
- bei VHF-neu: Alter, inhalative Therapie, APACHE II Score
- bei VHF-zuvor: kardiologische Aufnahmediagnose und KHK

Die Variablen Ca²⁺, APACHE Aufteilung, SAPS II, Alter und APACHE II Score können in der multivariaten Analyse nicht berücksichtigt werden, weil sie entsprechend dem Kolmogorov-Smirnov Tests nicht normalverteilt sind.

Die sich aus dem Levene Test ergebenden Irrtumswahrscheinlichkeiten für die Varianz der Residuen, beziehungsweise die Varianz der erklärten Variablen, beeinflusste die Auswahl der Ergebnisse des im Anschluss durchgeführten t-Test für unabhängige Stichproben, zum Vergleiche der Mittelwerte. Entsprechend der Ergebnisse wurde der p-Wert für gleiche bzw. für ungleiche Varianzen dokumentiert.

Ergebnisse

Tabelle 12: t-Test (ANOVA) für unabhängige Stichproben: Gruppen VHF ja/nein

	P (Chi ²)	Levene	P (t-Test)		P (Chi ²)	Levene	P (t-Test)
KHK	0,01	0,008	0,01	ACE-Hemmer	0,05	< 0,001	0,04
MI	< 0,001	< 0,001	< 0,001	Kalzium Antagonisten	< 0,001	< 0,001	< 0,001
chronische HI	< 0,001	< 0,001	< 0,001	Noradrenalin	< 0,001	< 0,001	< 0,001
akute HI	< 0,001	< 0,001	< 0,001	Dobutamin	< 0,001	< 0,001	0,001
Herzklappen- erkrankung	< 0,001	< 0,001	< 0,001	inhalative Therapie	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Kardiomyopathie	0,04	< 0,001	0,08	Diuretika andere	< 0,001	< 0,001	< 0,001
NI	< 0,001	< 0,001	< 0,001	Antihypertensiva	0,03	< 0,001	0,03
Pneumonie	< 0,001	< 0,001	< 0,001	β-Blocker	< 0,001	< 0,001	< 0,001
arterielle HTN	< 0,001	< 0,001	< 0,001	Tod	0,002	< 0,001	0,004
COPD	< 0,001	< 0,001	< 0,001	Herzschrittmacher	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Diabetes mellitus	< 0,001	< 0,001	< 0,001	Resynchronization	< 0,001	< 0,001	0,001
SIRS	< 0,001	< 0,001	0,002	APCI	0,001	< 0,001	< 0,001
Septischer Schock	0,01	< 0,001	0,02	Hämodialyse	0,001	< 0,001	0,002
Amiodaron (ITS)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	Ca²⁺	0,02	0,91	0,03
Amiodaron (prior)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	APACHE Aufteilung	< 0,001	0,53	< 0,001
Digitalis	< 0,001	< 0,001	< 0,001	SAPS II	< 0,001	0,19	< 0,001

Bis auf den Parameter Kardiomyopathie erfüllen alle unabhängigen Variablen den Anspruch der Signifikanz im Vergleich der Mittelwerte. Die Analyse ergab also, dass für die meisten Variablen zwischen den Gruppen überzufällige Unterschiede bestehen. Es kann im Umkehrschluss nicht klar definiert werden, ob Überleben und andere Faktoren auf diesen Unterschieden beruhen oder ihren Ursprung im Auftreten der HRST hätten.

Die Tests zeigen, dass wesentliche Voraussetzungen für die Anwendung der linearen Regression, insbesondere Normalverteilung und Varianzhomogenität, nicht immer gegeben sind. Das Verfahren würde zu unzulässigen Vorhersagen führen. Da die Einflüsse der Variablen daher nicht mit einer linearen Regression analysiert werden können, wird das binär logistische Regressionsmodell benützt.

Die binäre logistische Regressionsanalyse im schrittweisen Vorwärts-Verfahren brachte die folgenden Ergebnisse hervor. Wenn man VHF allgemein betrachtet, ergeben sich die in Tabelle 17 dargelegten beeinflussenden Faktoren.

Ergebnisse

**Tabelle 13: Multivariate Regressionsanalyse Assoziation mit VHF, 964 von 970 Patienten
B = Regressionskoeffizient**

	B	Signifikanz
MI	-0,93	< 0,001
Akute HI	0,75	0,003
RF	0,63	0,001
Pneumonie	0,9	0,001
aHTN	0,53	0,01
COPD	0,54	0,03
Amiodaron	2,09	< 0,001
Digitalis	2,22	< 0,001
β-Blocker	0,75	< 0,001
Tod	0,58	0,04
Schrittmacher	0,95	< 0,001
Resynchronisation	1,76	0,01
Alter >39	1,61	0,002
APACHE Gruppe >3	-1,07	< 0,001
Konstante	-3,84	< 0,001

Durch die zu Hilfe Name der einzelnen Variablen ergibt sich ein besseres Klassifizierungsmodell. Wenn wir zuvor bei einer Treffergenauigkeit von 69,7 % liegen, sind die vorhergesagten Ergebnisse nun in 82,3 % der Fälle richtig. Aus den Regressionskoeffizienten kann mittels der Gleichung zur Berechnung von z, dann die Wahrscheinlichkeit berechnet werden, mit der VHF auf der Station auftritt.

Im Falle von VHF-neu sind deutlich weniger Variablen korreliert.

**Tabelle 14: Multivariate Regressionsanalyse Parameter in Assoziation mit VHF-neu, 966 von 970 Patienten
B = Regressionskoeffizient**

	B	Signifikanz
Tod	1,64	< 0,001
Amiodaron	1,66	< 0,001
SAPA ≥ 40	1,1	0,01
Konstante	-4,53	< 0,001

Der Anteil der korrekt vorhergesagten Diagnosen der HRST ist nicht gestiegen. Der Prozentsatz der Richtigen liegt wie zuvor bei 94,3 %.

Bereits vor Aufnahme bekanntes oder früher aufgetretenes VHF unterliegt den in Tabelle 15 dargestellten korrelierten Residuen.

Ergebnisse

**Tabelle 15: Multivariate Regressionsanalyse Parameter mit Assoziation zu VHF-zuvor, 965 von 970 Patienten
B = Regressionskoeffizient**

	B	Signifikanz
MI	-1,14	< 0,001
KHK	0,52	0,01
Vitium	0,58	0,01
DM	0,58	0,003
COPD	0,82	0,001
Amiodaron	1,04	< 0,001
Amiodaron zuvor	1,11	0,003
Digitalis	1,64	< 0,001
β-Blocker	0,59	0,004
Schrittmacher	1,002	< 0,001
CRT	1,93	0,001
APACHE Gruppe >3	-0,93	< 0,001
Alter >39	1,51	0,02
Konstante	-3,64	< 0,001

Das Anfangsmodell verbessert sich unter Hinzunahme der gelisteten Variablen um knappe 5,5 % von 75,3 % auf 80,8 %. Die berechneten Wahrscheinlichkeiten beziehen sich immer auf das Eintreffen des Ereignisses, das mit der höheren der beiden Kodierungen der abhängigen Variablen definiert ist.

Im Anschluss sollten die Residuen noch im Hinblick auf die Mortalität auf der ITS näher betrachtet werden. Der Chi-Quadrat-Test und die Berechnung des OR mit dem festen Faktor Tod auf der ITS ergaben die folgenden Werte (Tabelle 16). Angeführt sind nur diejenigen Parameter mit einem p-Wert von $\leq 0,05$, die daraus schlussfolgernd als unabhängig voneinander zu betrachten sind.

Ergebnisse

Tabelle 16: Chi²-Test: Variable Tod gegenüber den ermittelten Residuen für die gesamte untersuchte Population, aufgeführt nur bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit mit $p \leq 0,05$

Variable	Chi ²	Variable	Chi ²
Alter in Jahren	0,05	HF	< 0,001
Geschlecht	0,05	RRs	0,01
Aufenthaltsdauer	< 0,001	RRD	0,001
VHF	0,002	Amiodarone	< 0,001
VHF neu	< 0,001	ACE Hemmer	< 0,001
Herzstillstand	< 0,001	β-Blocker	< 0,001
APCI	0,03	Ca ²⁺ -Antagonisten	0,02
BMS	0,03	andere Antihypertensiva	< 0,001
DES	0,01	inhalative Therapie	< 0,001
Bypass	0,01	Statine	< 0,001
KHK	0,001	NA	< 0,001
AHF	< 0,001	Dobutamin	< 0,001
kardiogener Schock	< 0,001	Levosimendan	0,01
aHTN	0,003	SAPS II	< 0,001
Pneumonie	< 0,001	SAPS II ≥ 30	< 0,001
RF	0,001	APACHE	< 0,001
HD	< 0,001	APACHE Aufteilung	< 0,001
SIRS	< 0,001	APACHE Gruppe ≥ 4	< 0,001
septischer Schock	< 0,001		

Im Anschluss erfolgte die Analyse der Odds Ratio mit dem 95 % Konfidenzintervall und die Durchführung des Chi² Tests, wenn die Patienten hinsichtlich ihrer HRST unterteilt sind. So zeigen die folgenden Tabellen 17 – 19 jeweils einen Schwerpunkt der untersuchten Residuen in Assoziation zur VHF-Gruppe.

Ergebnisse

Tabelle 17: Klinische Faktoren assoziiert mit der Sterblichkeit auf der ITS, dargestellt mit der Odds Ratio und einem 95 % Konfidenzintervall, des Weiteren angegeben, die Irrtumswahrscheinlichkeiten des Chi² Testes

	VHF neu		VHF alt		Ohne VHF	
	OR (Konfidenzintervall)	Chi ²	OR (Konfidenzintervall)	Chi ²	OR (Konfidenzintervall)	Chi ²
Herzstillstand	0,93 (0,12-7,08)	0,94	6,79 (2,58-17,83)	< 0,001	7,8 (4,36-13,94)	< 0,001
KHK	1,07 (0,34-3,34)	0,91	0,42 (0,19-0,93)	0,03	0,55 (0,33-0,90)	0,02
MI	0,73 (0,19-2,74)	0,64	0,89 (0,29-2,71)	0,83	0,7 (0,4-1,23)	0,83
kardiogener Schock	1,26 (1,05-1,52)	0,01	7,67 (1,04-56,68)	0,02	27,79 (7,47-103,37)	< 0,001
chronische HI	0,92 (0,21-4,11)	0,91	1,14 (0,43-2,98)	0,79	1,46 (0,59-3,60)	0,42
akute HI	1,11 (0,32-3,86)	0,87	1,39 (0,55-3,48)	0,48	4,32 (2,46-7,59)	< 0,001
Herzklappenerkrankung	1,5 (0,37-6,03)	0,57	0,37 (0,13-1)	0,04	1,84 (1,02-3,31)	0,04
angeborener HF	0,96 (0,89-1,04)	0,3	7,43 (0,45-122,13)	0,10	3,74 (0,67-20,75)	0,116
KM	<i>Konstante nicht aufgetreten</i>		0,94 (0,91-0,97)	0,17	3,04 (0,93-9,03)	0,05
Endokarditis	1,04 (0,97-1,11)	0,33	0,98 (0,96-1)	0,45	2,99 (0,57-15,66)	0,17
NI	0,86 (0,3-2,45)	0,77	1,50 (0,69-3,27)	0,30	1,86 (1,14-3,05)	0,01
Pneumonie	0,9 (0,29-2,76)	0,85	4,07 (1,82-9,12)	< 0,001	2,27 (1,19-4,32)	0,01
arterielle HT	0,34 (0,11-1,03)	0,05	0,6 (0,27-1,33)	0,20	0,55 (0,34-0,89)	0,02
COPD	1,25 (0,3-5,26)	0,76	0,85 (0,33-2,211)	0,74	0,78 (0,35-1,77)	0,56
DM	0,2 (0,05-0,82)	0,02	0,73 (0,32-1,67)	0,45	0,86 (0,48-1,56)	0,63
SIRS	1,09 (0,33-3,56)	0,89	5,31 (2-14,12)	< 0,001	6,61 (3,35-13,01)	< 0,001
Septischer Schock	1,67 (0,36-7,77)	0,51	21,85 (5,27-90,59)	< 0,001	13,2 (4,96-35,15)	< 0,001

Fettgedruckt: OR < 1 => Risiko in der Gruppe erhöht
Fettgedruckt & Kursiv: p bei Chi-Quadrat Test ≤ 0,05

Ergebnisse

Tabelle 18: Odds Ratio mit 95 % Konfidenzintervall der pharmakologische Parameter in Bezug auf die Sterblichkeit auf der ITS und im Zusammenhang die Irrtumswahrscheinlichkeit des Chi² Test

	VHF neu		VHF alt		Ohne VHF	
	OR (95 % Konfidenzintervall)	Chi ²	OR (95 % Konfidenzintervall)	Chi ²	OR (95 % Konfidenzintervall)	Chi ²
Amiodaron (ITS)	1,76 (0,61-5,11)	0,3	1,88 (0,85-4,19)	0,12	4,98 (2,49-10,34)	< 0,001
Amiodaron (zuvor)	<i>nicht appliziert</i>		0,52 (0,12-2,32)	0,39	2,01 (0,65-6,21)	0,22
Digitalis	1,33 (0,39-4,51)	0,64	0,73 (0,28-1,89)	0,52	3,04 (0,93-9,93)	0,05
ACE-Hemmer	0,13 (0,04-0,43)	≤ 0,001	0,18 (0,07-0,44)	≤ 0,001	0,25 (0,15-0,43)	≤ 0,001
Kalzium- Antagonisten	0,27 (0,07-1,01)	0,05	0,54 (0,2-1,49)	0,23	0,43 (0,18-1,02)	0,05
Statine	0,35 (0,10-1,22)	0,1	0,26 (0,1-0,67)	0,003	0,28 (0,15-0,51)	≤ 0,001
Noradrenalin	1,77 (0,61-5,11)	0,3	11,14 (4,48-27,7)	≤ 0,001	11,71 (7,02-19,55)	≤ 0,001
Dobutamin inhalative Therapie	1,33 (0,39-4,51)	0,64	7,93 (3,39-18,6)	0,23	3,96 (2,15-7,33)	≤ 0,001
	1,52 (0,52-4,47)	0,45	2,11 (0,94-4,76)	0,003	2,14 (1,33-3,43)	0,001
β-Blocker	0,22 (0,72-0,68)	0,01	0,13 (0,05-0,3)	≤ 0,001	0,24 (0,14-0,42)	≤ 0,001
Diuretika andere	0,64 (0,19-2,11)	0,46	0,32 (0,14-0,71)	0,004	1,66 (1,004-2,56)	0,05
Antihypertensiva	0,26 (0,08-0,8)	0,02	0,23 (0,08-0,7)	0,01	0,4 (0,22-0,74)	0,003
Theophyllin	1,93 (0,17-22,55)	0,6	0,87 (0,83-0,92)¹	0,14	1,44 (0,54-3,86)	0,47
Levosimendan	<i>nicht appliziert</i>		0,12 (0,08-0,17)²	0,01	<i>nicht appliziert</i>	

¹ Kohorte bzw. OR nur für Gruppe Tod = NEIN
² Kohorte bzw. OR nur für Gruppe Tod = JA
Fettgedruckt: OR < 1 => Risiko in der Gruppe erhöht
Fettgedruckt & Kursiv: p bei Chi-Quadrat Test ≤ 0,05

Tabelle 19: Odds Ratio mit einem 95 % Konfidenzintervall der therapeutische Maßnahmen assoziiert mit dem Versterben auf der ITS, Irrtumswahrscheinlichkeiten des Chi² Tests

	VHF neu		VHF alt		kein VHF	
	OR (95 % Konfidenzintervall)	Chi ²	OR (95 % Konfidenzintervall)	Chi ²	OR (95 % Konfidenzintervall)	Chi ²
Akute Koronarintervention	3,26 (0,6-17,81)	0,16	0,34 (0,08-1,51)	0,14	0,56 (0,31-1,02)	0,06
Bypass OP zuvor	0,45 (0,38-0,61)	0,07	0,28 (0,04-2,12)	0,19	0,88(0,85-0,90)³	0,04
Herzschrittmacher	0,45 (0,04-5,23)	0,51	0,59 (0,17-2,07)	0,41	0,38 (0,09-1,62)	0,18
Resynchronisation	0,51 (0,39-0,66)²	0,33	3,56 (1,02-12,4)	0,04	0,88 (0,86-0,9)³	0,46
ICD	0,46 (,35-0,62)¹	0,14	0,71 (0,09-5,77)	0,75	8,76 (0,85-0,9) ³	0,09
Hämodialyse	0,86 (,27-2,75)	0,8	3,38 (1,46-7,82)	0,003	2,2 (1,22-3,99)	0,008
Hypothermie	<i>nicht angewandt</i>		3,8 (0,66-21,72)	0,11	1,76 (0,58-5,38)	0,31

¹ Kohorte bzw. OR nur für Gruppe Tod = NEIN
² Kohorte bzw. OR nur für Gruppe Tod = JA
³ Kohorte bzw. OR nur aus Tod=NEIN
Fettgedruckt: OR < 1 => Risiko in der Gruppe erhöht
Fettgedruckt & Kursiv: p bei Chi-Quadrat Test ≤ 0,05

Ergebnisse

Auch für diesen Fall wurde die Homogenität der unabhängigen Varianzen mittels des Levene Test überprüft.

Tabelle 20: Irrtumswahrscheinlichkeiten p des durchgeführten Chi² und des Leven Test, untergliedert nach dem Auftreten des VHF

VHF neu		
	Chi ²	Homogenität
kardiogener Schock	0,01	< 0,001
DM	0,02	< 0,001
<u>ACE-Hemmer</u>	<u>< 0,001</u>	<u>0,14</u>
Kalzium Antagonisten	0,05	< 0,001
<u>β-Blocker</u>	<u>0,02</u>	<u>0,45</u>
andere Antihypertensiva	0,03	0,02
VHF alt		
	Chi ²	Homogenität
Herzstillstand	< 0,001	< 0,001
<u>KHK</u>	<u>0,03</u>	<u>0,54</u>
kardiogener Schock	0,02	< 0,001
Herzklappenerkrankung	0,04	< 0,001
Pneumonie	< 0,001	< 0,001
SIRS	< 0,001	< 0,001
Septischer Schock	< 0,001	< 0,001
ACE-Inhibitoren	< 0,001	0,002
Statine	0,003	< 0,001
<u>NA</u>	<u>< 0,001</u>	<u>0,63</u>
Inhalative Therapie	0,003	< 0,001
<u>Beta Blocker</u>	<u>< 0,001</u>	<u>0,06</u>
Diuretika	0,004	0,001
andere Antihypertensiva	0,01	< 0,001
Levosimendan	0,01	< 0,001
Resynchronisation	0,04	< 0,001
Hämodialyse	0,003	< 0,001
<u>APACHE Aufteilung</u> ^{a)}	<u>< 0,001</u>	<u>0,15</u>
<u>Na²⁺</u> ^{a)}	<u>0,002</u>	<u>0,11</u>
<u>Aufenthaltsdauer</u> ^{a)}	<u>0,01</u>	<u>0,87</u>

Ergebnisse

Ohne VHF	Chi ²	Homogenität
Herzstillstand	< 0,001	< 0,001
KHK	0,02	< 0,001
kardiogener Schock	< 0,001	< 0,001
akute HI	< 0,001	< 0,001
Herzklappenerkrankung	0,04	< 0,001
Renale Insuffizienz	0,01	< 0,001
Pneumonie	0,01	< 0,001
aHTN	0,02	< 0,001
SIRS	< 0,001	< 0,001
septischer Schock	< 0,001	< 0,001
Amiodaron	< 0,001	< 0,001
ACE-Inhibitoren	< 0,001	< 0,001
Kalzium-Antagonisten	0,05	< 0,001
Statine	< 0,001	< 0,001
NA	< 0,001	< 0,001
Dobutamin	< 0,001	< 0,001
inhalative Therapie	0,001	< 0,001
Beta Blocker	< 0,001	< 0,001
<u>Diuretika</u>	<u>0,05</u>	<u>0,48</u>
Andere Antihypertensiva	0,003	< 0,001
Bypass OP zuvor	0,04	< 0,001
Hämodialyse	0,01	< 0,001
<u>Alter^{a)}</u>	<u>0,04</u>	<u>0,18</u>
<u>APACHE Aufteilung^{a)}</u>	<u>< 0,001</u>	<u>0,25</u>
<u>RRsys^{a)}</u>	<u>< 0,001</u>	<u>0,05</u>
<u>DES</u>	<u>0,04</u>	<u>0,13</u>
Fettgedruckt: Voraussetzungen (Heterogenität, Unabhängigkeit) für Varianzanalyse erfüllt		
^{a)} Variable nicht normal verteilt (Kolmogorov-Smirnov-Test)		

Mit Hilfe des allgemein linearen Modells zur univariaten einfaktoriellen Varianzanalyse wurden die unabhängigen Risikofaktoren zunächst mittels des t-Tests auf Unterschiede der Mittelwerte innerhalb der Gruppen überprüft. Die Tabelle gibt eine Übersicht über alle durch Rechnung erhaltenen Werte.

Tabelle 21: ANOVA für Patienten mit neu aufgetretenem VHF

	Chi ²	Levene	t-Test (ANOVA)
ACE-Hemmer	< 0,001	0,14	< 0,001
β-Blocker	0,01	0,45	0,01

Ergebnisse

Tabelle 22: ANOVA für Patienten mit zuvor aufgetretenem VHF

Variable	Chi ²	Levene	t-Test (ANOVA)
Noradrenalin	< 0,001	0,62	< 0,001
Beta Blocker	< 0,001	0,06	< 0,001
KHK	0,03	0,54	0,03
APACHE Aufteilung	< 0,001	0,15	< 0,001

Tabelle 23: ANOVA für Patienten die kein VHF aufwiesen (Kontrollgruppe)

Variable	Chi ²	Levene	t-Test (ANOVA)
RR systolisch	< 0,001	0,05	< 0,001
Diuretika	0,05	0,48	0,05
APACHE Aufteilung	< 0,001	0,25	< 0,001

Da wie bereits zuvor für eine Vielzahl der Parameter nicht alle Voraussetzungen für eine lineare Regression gegeben sind, wird eine binär logistische durchgeführt. Die darauf basierende multivariate Berechnung, die schrittweise vorwärts durchgeführte binär logistische Regression, bestätigte den Einfluss der nachstehend aufgeführten unabhängigen Risikofaktoren auf das Überleben der Patienten.

Tabelle 24: Binär logistische Regression zur Assoziation mit dem Faktor Tod auf der ITS, 954 von 970 Patienten eingeschlossen, B=Regressionskoeffizient

	B	Signifikanz
Geschlecht	0,64	0,01
Herzstillstand	2,17	< 0,001
VHF neu	2,41	< 0,001
KHK	0,99	0,004
Bypass	-2,18	0,07
Kardiogener Schock	3,77	< 0,001
Pneumonie	0,91	0,003
ACE Hemmer	-0,85	0,01
β-Blocker	-1,03	0,002
Ander Antihypertensiva	-1,18	< 0,001
Statine	-1,69	< 0,001
NA	2,11	< 0,001
Konstante	-3,26	< 0,001

*Ausschluss: Levosimendan p > 0,05

Unter zur Hilfenahme der aufgeführten Residuen konnte die Treffergenauigkeit von zunächst 85,6 % um etwas mehr als 5 % auf 91 % angehoben werden. Für uns interessant ist der aufgeführte Wert VHF-neu mit einem p von < 0,001.

Ergebnisse

Schaut man sich zunächst nur die Patienten ohne VHF an. Ergibt sich die folgende Tabelle.

Tabelle 25: Binär logistische Regression bei Versterben auf der ITS ohne VHF, 619 von 676 Patienten, B=Regressionskoeffizient

	B	Signifikanz
Herzstillstand	1,76	≤ 0,001
ICD	-21,85	1
akute HI	1,27	0,01
kardiogener Schock	3,81	≤ 0,001
SIRS	0,94	0,04
Digitalis	2,41	0,01
β-Blocker	-1,19	0,01
Statine	-1,02	0,04
NA	2,30	≤ 0,001
Konstante	-2,96	≤ 0,001

Herzfunktion und pharmakologische Therapie beeinflussen das Outcome. Die Treffergenauigkeit liegt bei 91,5 % gegenüber der des Anfangsmodelles mit 82,1 %. Untersucht man nun alle Patienten mit VHF zeigen sich wiederum andere korrelierte Variablen.

Tabelle 26: Binär logistische Regression bei VHF=Ja, 293 von 294 Patienten, B=Regressionskoeffizient; Links Einschluss aller Residuen, rechts unter Ausschluss aller Parameter mit p > 0,05

Variable	B	Signifikanz	Variable*	B	Signifikanz
Geschlecht	0,87	0,04	Herzstillstand	2,07	0,003
Herzstillstand	1,67	0,02	kardiogener Schock	3,91	< 0,001
kardiogener Schock	4,08	< 0,001	Pneumonie	0,96	0,03
Septischer Schock	1,74	0,02	β-Blocker andere	-1,66	< 0,001
β-Blocker andere	-1,76	< 0,001	Antihypertensiva	-1,44	0,002
Anithypertensiva	-1,57	0,002	Statine	-1,83	0,001
Statine	-1,9	0,002	NA	1,9	< 0,001
NA	1,74	< 0,001	Konstante	-1,11	0,003
Levosimendan	24,25	1	*Ausschluss Levosimendan p > 0,05 ausgeschlossen		
Konstante	-2,1	0,01			

Von anfänglichen 80,2 % erhöht sich auch hier die Treffergenauigkeit. Sie liegt unter Hinzunahme der angeführten Variablen bei fast 90 %. Schließt man nur die Parameter mit p ≤ 0,05 ein, liegt die richtige Vorhersagerate nur noch bei 87,4 %.

Ergebnisse

Überprüft man alle Variablen unter der Bedingung VHF-neu=Ja ergibt sich das folgende Bild.

Tabelle 27: Binär logistische Regression bei VHF-neu=Ja, 55 von 56 Patienten, B=Regressionskoeffizient

Variable	B	Signifikanz
kardiogener Schock	21,24	1
ACE-Hemmer	-2,03	0,002
Konstante	0,98	0,04

Nun mehr liegen um ein Vielfaches weniger und auch andere korrelierte Einflussfaktoren vor. Der Prozentsatz der richtig Vorhergesagten liegt mit 76,4 % über dem des Anfangsmodelles mit 52,7 %.

Zuletzt betrachteten wir die Kohorte der Patienten, die bereits zuvor unter der HRST gelitten haben.

Tabelle 28: Binär logistische Regression bei VHF-zuvor=Ja, 238 Fälle, B=Regressionskoeffizient

	B	Signifikanz
Herzstillstand	2,41	0,002
Pneumonie	1,53	0,01
β-Blocker	-1,96	0,001
andere Antihypertensiva	-2,19	0,003
NA	2,39	< 0,001
Konstante	-2,39	< 0,001

Die verabreichten Medikamente zeigen das größte Potential, um die Wahrscheinlichkeit des Versterbens mit einer hohen Treffergenauigkeit zu berechnen. Diese hat sich durch die Hinzunahme der Parameter von 87,8 % auf 91,2 % verbessert.

In Graphik 9 sind die medikamentösen Therapien, entsprechend der aufgetreten VHF-Einteilung, dargestellt. Sie verdeutlicht die Unterschiede in Hinblick auf die medizinischen Therapien in den unterschiedlichen Gruppen. Die Angaben sind in Prozent und beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der Gruppen und nicht auf alle 970 Fälle. Um einen besseren Vergleich zu gewährleisten, ist auch die Kontrollgruppe ohne VHF angeführt.

Ergebnisse

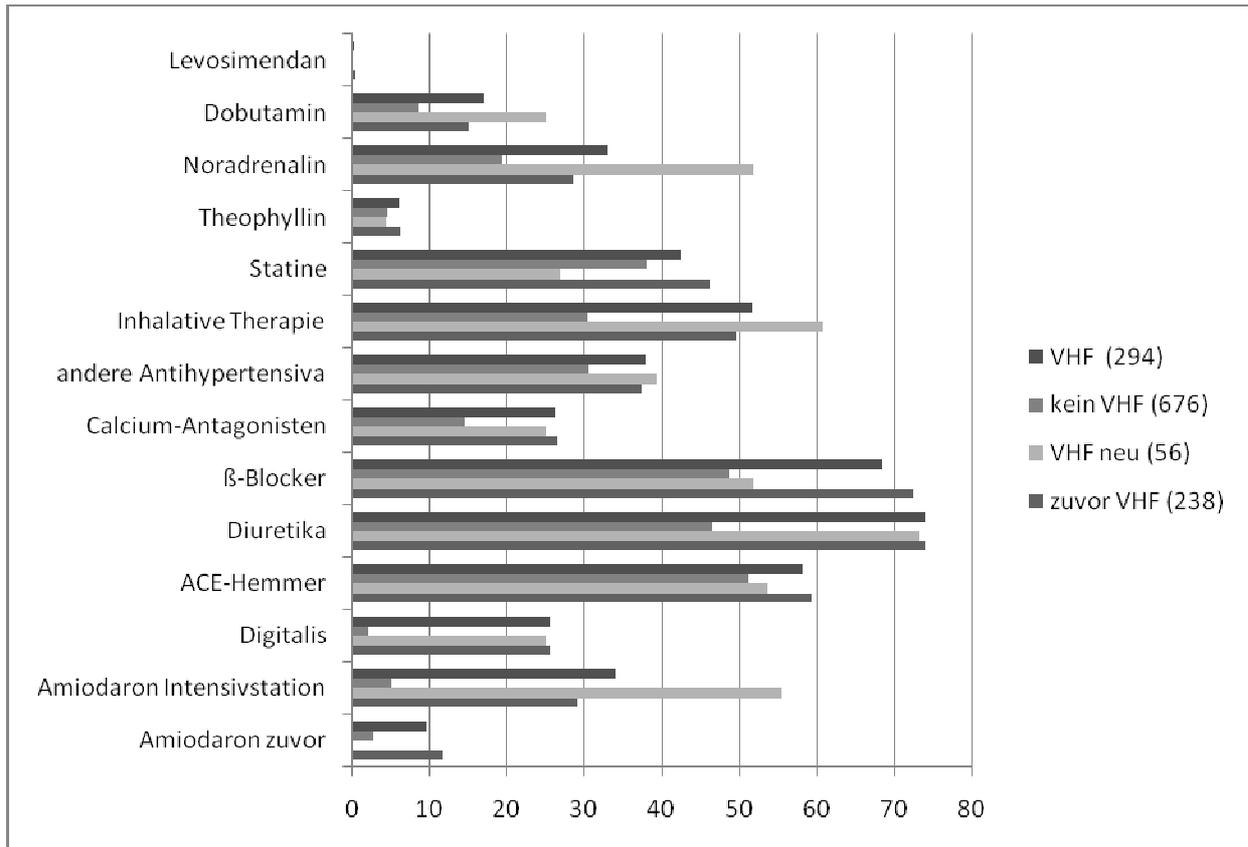


Abbildung 9: Medikamentöse Therapie, prozentualer Anteil in den einzelnen Gruppen

Das Durchschnittsalter liegt bei 62 ± 16 Jahre. Dabei lag wie in Abbildung 7 dargestellt, keine Normalverteilung vor. Die Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest für den Parameter Alter bestätigte dies für die getestete Verteilung mit einem $p < 0,001$. Die Gruppe der älter 60 bis 80jährigen ist mit fast 51 % vertreten, während 10 % ≤ 40 Jahre alt sind. 92 der 970 Patienten haben das 80. Lebensjahr bereits vollendet. Der Median liegt bei einem Alter von 65 Jahren. Als Maß für die Streuung liegt das 25. Perzentil bei 52 Jahren und das 75. Perzentil bei rund 74 Jahren, wobei eine Spannweite von 15 bis zu 97 reicht.

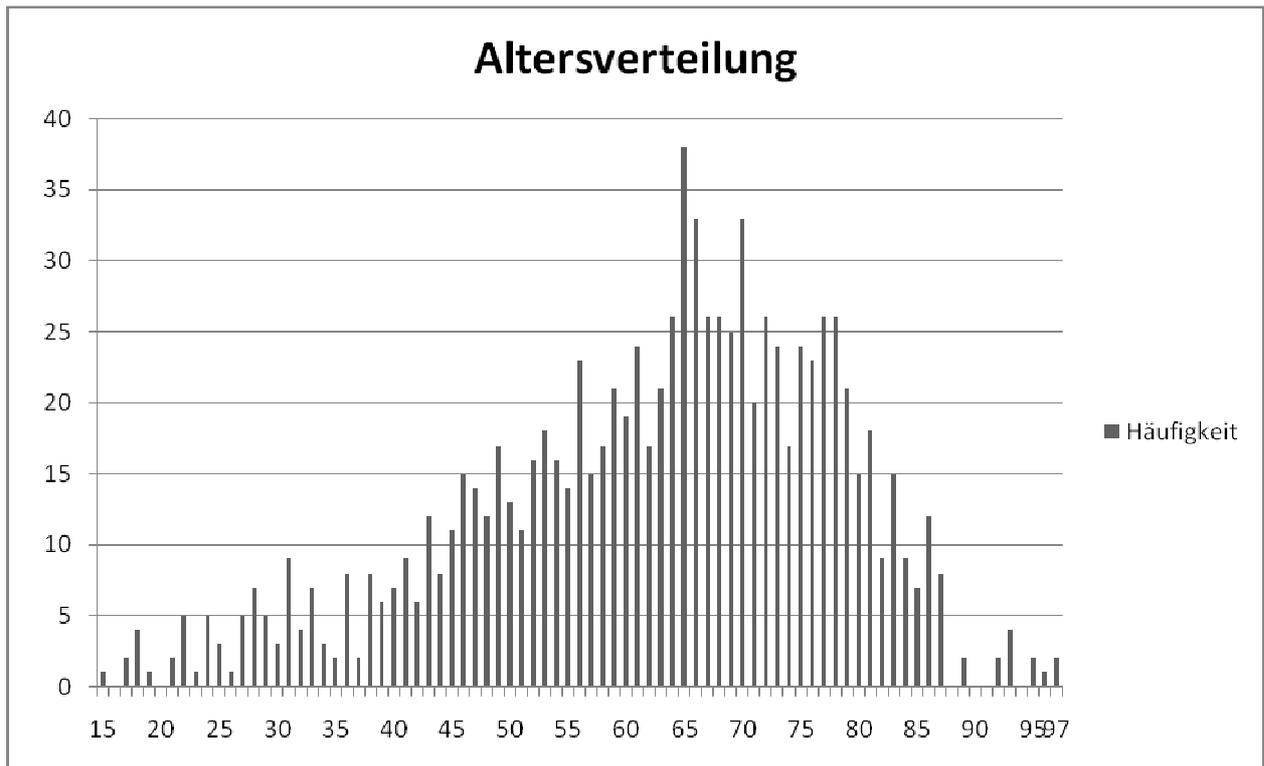


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung Alter in Jahren

Die Aufenthaltsdauer betrug im Durchschnitt 6 Tage (Median: 2 Tage und 1 und 5 Tage als 1. bzw. 3. Quartil).

Ergebnisse

Weitere wichtige klinische Parameter fasst Tabelle 8 zusammen.

Tabelle 29: Klinische Parameter unterteilt nach dem Auftreten einer HRST

		VHF-Gliederung			
		zuvor VHF (238)	VHF neu (56)	kein VHF (676)	Gesamt
Geschlecht	Männlich	137 (14%)	30 (3%)	424 (44%)	591 (61%)
	Weiblich	104 (11%)	26 (3%)	249 (26%)	379 (39%)
Alter	Median				
	(Spannweite)	71 (29-97)	72 (17-86)	60 (15-97)	65 (15-97)
Aufenthaltsdauer	Median (25./75. Perzentile)				
		3 (1/8)	5,5 (3/18,5)	2 (1/4)	2 (1/5)
VE	KHK	135 (14%)	17 (2%)	283 (29%)	435 (45%)
	AMI	36 (4%)	11 (1%)	181 (19%)	228 (24%)
	CHF	47 (5%)	8 (1%)	35 (4%)	90 (9%)
	AHF	47 (5%)	13 (1%)	72 (7%)	132 (14%)
	kardiogener Schock	4 (0,4%)	6 (1%)	13 (1%)	23 (2%)
	Klappenfehler angeborene Herzfehler	82 (8%)	10 (1%)	91 (9%)	183 (19%)
	KM	2 (0,2%)	1(0,1%)	6 (1%)	9 (1%)
	aHTN	13 (1%)	0	14 (1%)	27 (3%)
	DM	166 (17%)	32 (3%)	326 (34%)	524 (54%)
	COPD	89 (9%)	13 (1%)	139 (14%)	241 (25%)
	Pneumonie	56 (6%)	9 (1%)	70 (7%)	135 (14%)
	NI	54 (6%)	18 (2%)	63 (6%)	135 (14%)
	SIRS	102 (11%)	30 (3%)	166 (17%)	298 (31%)
	Septischer Schock	22 (2%)	15 (2%)	40 (4%)	77 (8%)
	Hyperthyreose	10 (1%)	8 (1%)	18 (2%)	36 (4%)
	Hypothyreose	17 (2%)	3 (0,3%)	20 (2%)	40 (4%)
		21 (2%)	3 (0,3%)	35 (4%)	59 (6%)

*(Prozentangabe in Bezug auf Gesamtpopulation von 970 Patienten)

VHF Vorhofflimmern, VE Vorerkrankungen, KHK Koronare Herzerkrankung, AMI akuter Myokardinfarkt, CHF Chronische Herzinsuffizienz, AHF akute Herzinsuffizienz, KM Kardiomyopathie, aHTN arterielle Hypertonie, DM Diabetes mellitus, COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung, NI Niereninsuffizienz, SIRS Systemisches

Es zeigte sich, dass die gewählten Patientenklientel in 45,9 % (445/970 Patienten) der Fälle aufgrund einer kardiologischen Diagnose, gefolgt von pulmonalen Problemen mit 18,97 % (184/970), auf die ITS aufgenommen worden waren. Die folgenden Aufnahmediagnosen wurden gestellt.

Tabelle 30: Kardiologische Aufnahmediagnosen

Kardiologische Aufnahmediagnosen		
<ul style="list-style-type: none"> • ACS • AHF • AICD ausgelöst • AK-Endokarditis • Asystolie • AV Block (II°, III°) • Bradykarde HRST • Breitkomplextachykardie • KHK • CHF • Defekt mechanischer MKE • Digitalisintoxikation • Endokarditis • Hämorrhagischer Perikarderguss • Sinusarrest 	<ul style="list-style-type: none"> • HRST • Hypertensive Entgleisung • Hypertensives Lungenödem • Kammerflimmern • Kammertachykardie • Kardiogener Schock • MI • MK-Endokarditis • Myokarditis • nach HK • paroxysmale TAA • peripartale Kardiomyopathie • Reanimation 	<ul style="list-style-type: none"> • Sinusbradykardie • Sinusbradykardie / SVES • Schrittmacher Implantation • Stent Bergung • Stentthrombose • SVT • TAA • Tachykardes VHF • VHF • Vorhofflattern mit tachykarder Überleitung • VT

Tabelle 31: Nicht-Kardiologische Aufnahme Diagnosen

Nicht-kardiologische Aufnahme diagnose	
<ul style="list-style-type: none"> • Abstoßungsreaktion NTX, NPTX oder PTX • Akut exazerbierte COPD • akute Dyspnoe/respiratorische Insuffizienz, ARDS • akute Blutung (Tumor, arteriell, Blase, gastrointestinal, intracerebral, subarachnoidal, vaginal u.a.) • akuter arterieller Verschluss • akutes Abdomen • akutes Organversagen (Leber, Niere) • Alkoholentzugsdelir • Anämie (aplastisch) • Aortenaneurysma, -dissektion • Apoplex • arterieller Verschluss • biliäre nekrotisierende Pankreatitis • cerebrale PTLD • Coma hepaticum, • Ketoazidotisches • Epilepsie • Ertrinken • Fieber (FUO, neutropen) • Hämotypsen • HELLP • HUS • Hypovolämie • Infektion (HWI, Herpes Zoster) 	<ul style="list-style-type: none"> • Leukopenie • LAE • MAHA • Ödem (Hypopharynx, Lunge, Larynx, Quincke) • Organspende (Evaluation, Entnahme/Implantation) • Paraplegie • Perforation (Dünndarm, Cholezystitis) • Intoxikation (Alkohol, Medikamente, Drogen) • Ischämie (Dünndarm) • Peritonitis • Pfortaderthrombose • Pleuraemphyem, Pleuraerguss • Pneumonie • Pneumothorax • Post-OP • Rhabdomyolyse • Schock (anaphylaktisch, hämorrhagisch, septisch) • Stoffwechsel- u./o. Elektrolytentgleisung (Hypo-/Hyperglykämie, Hypo-(Hypernatriämie, Hypo-/Hyperkaliämie) • Suizidversuch • Synkope, unklare Vigilanzminderung • Trauma (Polytrauma, Rippenprellung, SHT 1°)

Ergebnisse

Die Gesamt-Mortalität betrug 14,3% (139/970). Aufgeschlüsselt nach der Zuteilung zu den einzelnen APACHE Untergruppen, verteilt sich die Sterblichkeit wie in Graphik 8 dargestellt. Zur besseren Interpretation zunächst aber die Zahlen der Häufigkeiten der Fälle der einzelnen Gruppen, wobei 722 Fälle berücksichtigt wurden:

Tabelle 32: Häufigkeiten in den APACHE II Untergruppen

APACHE II Score	Anzahl Patienten	Prozent [%]
0-9	146	15,1
10-14	139	14,3
15-19	131	13,5
20-24	107	11
25-29	81	8,4
30+	118	12,2

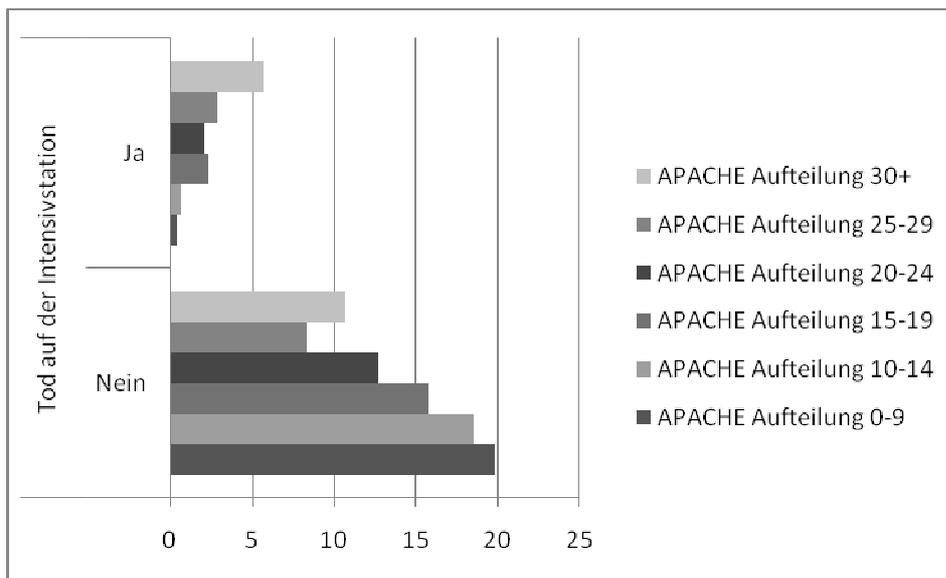


Abbildung 11: Versterben auf der Intensivstation in Bezug auf die Zugehörigkeit zu einer APACHE Untergruppe

Es zeigt sich, dass die höchste Sterblichkeit mit den höchsten APACHE-Score Werten einhergeht. Von allen Verstorben kommen rund 6 Prozent aus dieser Gruppe. Ein beinahe spiegelbildliches Bild zeigt sich auf der Seite des Überlebens. So überlebten hier die meisten Patienten, 143 von 146 in der Gruppe von 0-9 (20% von 722 Patienten).

4 Diskussion

4.1 Auswertung

Ziel der retrospektiven Studie war es die Inzidenz und Risikofaktoren von VHF auf einer internistischen ITS zu determinieren. Ferner sollte gezeigt werden, ob es das Patienten-Überleben nachhaltig beeinflusst.

Die Ergebnisse der Arbeit haben gezeigt, dass vor allem ältere Patienten auf die ITS aufgenommen werden. Diese sind zumeist multimorbide und bringen viele Risikofaktoren für das Auftreten von HRST mit sich. Auffällig ist, dass die Patienten mit VHF, neu oder bereits zuvor, älter sind als der Durchschnitt (Median 72 bzw. 71 Jahre). Man kann nun die Theorie aufstellen, dass ein alterndes Herz womöglich anfälliger für das Entwickeln einer HRST ist [24]. Ferner zeigt sich aber auch, dass die Patienten häufiger an einer KHK, arteriellen Hypertonie, Niereninsuffizienz und SIRS als Vorerkrankungen beziehungsweise als Komplikation litten. Gerade eine ausgeprägte KHK verändert die Struktur des Herzen durch Minderperfusion immens. Es zeigten sich keine aussagekräftigen Werte zwischen VHF und dem Ernährungszustand. Wir wollten zeigen, ob Übergewicht selbst, durch einen erhöhten Vorhofdruck und ein Vorhofdilatation prädisponierend für VHF sein könnte. Nicht zu vergessen ist aber auch, dass Adipositas zumeist mit Hypertonie korreliert ist, die als unabhängiger prädisponierender Risikofaktor fungiert. Diese Patienten habe ein potenziertes Risikoprofil [25]. Chronische und/oder akute Herzinsuffizienz sind schwere Komorbiditäten des ITS-Patienten. Sollte er zusätzlich noch eine HRST bekommen, ist seine Lage äußerst kritisch. Eine KM kann als Ursache für VHF in Frage kommen, aber auch wie bereits erwähnt aus den induzierten Remodelling-Prozessen und der Überbeanspruchung resultieren. Wir fanden keine beweisenden Hinweise. Ein weiterer Anlass für das Auftreten einer Dysfunktion sind kongenitale Herzfehler, wie zum Beispiel ein Ventrikel-Septum-Defekt. Die Auswertung der Framingham Datenlage zeigt ein um den Faktor 1,8 erhöhtes Risiko gegenüber der Normalbevölkerung bei Patienten mit Defekten an den Herzklappen [5]. Am stärksten, mit dem Faktor 4,5, erhöht eine Herzinsuffizienz die Gefahr.

Geschlechtsspezifisch lässt sich im Gegensatz zur Durchschnittsbevölkerung, in der häufiger Männer betroffen sind, kein signifikanter Unterschied beweisen [6]. Im

Gegensatz dazu fanden Reinelt et al. ein häufigeres Auftreten in der männlichen Kohorte [25]. In den meisten Studien zeigte sich keine Signifikanz hinsichtlich von Geschlechterunterschieden [18, 25, 26]. Dieser Punkt wird noch heute kontrovers diskutiert.

Die Schwere der Krankheit hat direkten Einfluss auf das Auftreten von VHF. Eindeutig zeigte sich, dass die Häufigkeit mit Höhe des APACHE Score zunimmt. Man sieht zwar in der Untergruppe 30+ zum einen fast neun Prozent ohne HRST, aber andererseits liegt bei rund 7 Prozent eine Störung des kardialen Rhythmus vor, die gerade unter den Umständen eines hohen Krankheitsgrades großen Einfluss auf das Überleben hat. Der prozentuale Anteil der „VHF-nein“ Gruppe liegt dennoch immer über den der anderen. Die Erklärung für dieses Phänomen ist, dass es die größte repräsentierte Gruppe in der Untersuchung ist und damit auch Häufiges häufiger passiert. Die absoluten Zahlen legen also eine Verknüpfung des Schweregrades mit dem erstmaligen Zeitpunkt des Auftretens von VHF nahe. Recht eindrucksvoll sieht man den Zuwachs der Gruppe „VHF-neu“ in Assoziation mit der Größe der APACHE II Untergruppe von 0,14 % auf 2,22 %. Der prozentuale Anteil liegt rund 16fach höher. Das gleiche Bild zeigt sich bei „VHF-alt“ mit einer Zunahme von 3,05 % auf 5,26 %. Man sollte die Aussage daher etwas verallgemeinern. Ein hoher APACHE II Score erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von VHF. Es kommt zwar häufiger zu einem neu aufgetretenen, aber auch bereits zuvor bekanntes tritt häufiger wieder auf.

Der Zusammenhang von erhöhter Sterblichkeit in der Kohorte der APACHE Score von 30+ erklärt sich mit der erhöhten Morbidität, die mit der Score einhergeht. Ferner zeigt sich diese Verknüpfung in dem mehrfachen Vorliegen von SIRS bei hohen APACHE und SAPS II Auswertungen. Allein 40 % der Todesfälle (absolut Zahl 41/102) entfallen auf diese Gruppe. Vereinfacht lässt der APACHE Score Rückschlüsse auf die Krankenhaus-Sterblichkeit zu.

Der Vergleich von Sterblichkeit und VHF gibt weitere Hinweise darauf. Die Mortalität bei „VHF neu“ liegt mit über 50 % 4fach höher als in den beiden Gruppen „VHF zuvor“ und „VHF-nein“ mit jeweils knapp 12 %. Wie auch Seguin et al. und Brathwaite und Weissmann geht man davon aus, dass VHF nicht direkten Einfluss auf das Versterben hat, sondern als potentieller (Risiko-)Faktor die Schwere des Krankheitsstatus widerspiegelt [18, 27]. So liegt der Median in der Untersuchung für den APACHE II bei 12,5 (0-53) und für den SAPSII bei 30 (0-107). Im Vergleich dazu betrachteten sich

Reinelt et al. eine Population mit einem APACHE II von $16,9 \pm 8$, Knotzer mit einem SAPS II $14,8 \pm 6$ und Seguin mit einem SAPS II von 32 ± 16 . Die Kohorten waren in Gegenüberstellung der Mediane also kränker. In Studien gibt es Hinweise darauf, dass mittels des ermittelten APACHE II Scores eine Aussage über die Überlebenschancen gemacht werden kann. Ab 25+ liegt diese bei 55% und für 35+ sogar schon bei 85% [23]. Dem gegenüber kommen Annane et al. zu dem Schluss, dass VHF keinen Einfluss auf das Risiko hat im Krankenhaus zu versterben oder an einer neurologischen Folgeerkrankung zu leiden [29].

Im Zusammenspiel mit der erhöhten Morbidität lässt sich sicher auch die verlängerte Aufenthaltsdauer erklären. Während sie bei uns von 2 auf 5,5 Tage anstieg, nahm sie bei Reinelt et al. von einem Median von 4 Tagen auf 2 Wochen zu [18, 26, 30].

Entsprechend vorausgegangener Studien, konnten auch wir zeigen, dass VHF häufig auf der ITS auftritt. In dieser Untersuchung litten 30,3 % an der HRST. Da in anderen Studien gezeigt wurde, dass das Auftreten von VHF häufig mit dem Aufnahmegrund in Beziehung stand, wollten wir untersuchen, ob dieses auch für eine ITS ohne chirurgischen oder traumatologischen Schwerpunkt Gültigkeit besitzt. Die Erfassung der Diagnosen diente dabei keiner näheren Betrachtung, sondern sollte das untersuchte Patientenkollektiv besser charakterisieren. Unser Wert liegt damit niedriger als in vorangegangenen Studien zur Prävalenz auf der ITS, die bei 52 % lagen [31]. Annane et al. beschreiben sogar eine Prävalenz von nur 6,5 % in ihrer ITS Population [29]. Des Weiteren ist der Anteil von Patienten mit neu aufgetretenem VHF mit 5% ähnlich groß wie bei Seguin et al., die eine ähnliche Untersuchung auf einer chirurgischen ITS durchführten und eine Inzidenz von 5,3 % erhielten [18]. Beide liegen damit weit unter derer von Knotzer et al. mit 9,1 % und Reinelt et al. mit 8,3 %. Die Auftretenswahrscheinlichkeit liegt damit deutlich über der der Durchschnittsbevölkerung mit circa 1 Prozent in der Gruppe der ≤ 50 jährigen, aber unter der von ≥ 80 jährigen mit 11 % [19]. Darüber hinaus muss beachtet werden, dass die kardiologisch-internistische und kardiochirurgische ITS in Reinelts Untersuchung selbstredend höhere Inzidenzen aufweist als zum Beispiel die untersuchte Klientel von Artucio et al. bestehend aus einem Querschnitt aller auf einer ITS möglichen Fächer [26, 31].

In der univariaten Analyse zur Erhebung von Risikofaktoren, die VHF bedingen, erhielten Seguin et al. signifikante Ergebnisse für die Parameter hohes Alter, KHK und

Kalzium-Kanalblocker [18]. Ferner beeinflussen auch Schock und Nierenversagen den Herzrhythmus [21]. Die Framingham Studie ermittelte des Weiteren auch arterielle Hypertonie als einen Risikofaktor für VHF [20, 32]. Überdies wiesen Knotzer et al. eine erhöhte Wahrscheinlichkeit bei gleichzeitigem Vorliegen von SIRS und Sepsis nach [18, 30]. Darüber hinaus fanden sich in Studien Hinweise auf Verknüpfung von KHK, DM und arterieller Hypertonie mit der Funktion der Vorhöfe. Zusammenhänge zwischen der Schilddrüsenfunktion konnten nicht nachgewiesen werden. Eine Studie von postoperativen Bypass-Patienten zeigt, dass VHF ein altersunabhängiger Risikofaktor für ein späteres Versterben ist. Die Erklärung liegt in einer erhöhten Gefahr für einen kardiovaskulären Tod [32].

Auch wenn der MI höchst wahrscheinlich arrhythmogenes Substrat liefert, ist er in keiner Studie als signifikanter Risikofaktor bewiesen worden. Es konnte aber gezeigt werden, dass er die Chancen für ein Auftreten von VHF erhöht ($OR < 1$). Damit im Zusammenhang erklären sich auch die OR-Werte < 1 für APCI, Herzstillstand und Hypothermie. Alle Parameter sind abhängig voneinander und bedingen sich. Eine differenzierte Betrachtung des erstmaligen Auftretens des VHF zeigt keinen Zusammenhang mit einem MI und den anderen Residuen bei neu aufgetretenem. Dies bestätigt Hinweise darauf, dass die im Vorfeld eines MI bestehende KHK und deren Zusammenhang strukturelle Remodelling Prozesse zu Veränderungen des Herzrhythmus führen. Ahlsson et al. fanden Hinweise für die Gefüge-Kette MI beziehungsweise kardiale Ischämie und VHF. Es zeigte sich eine sehr große Fallzahl von VHF bei Patienten mit hohen CK-MB Werten. Dieser Parameter wird in der Klinik für die Herzinfarkt Diagnostik genutzt und zeigt ischämische Vorgänge im Herzmuskel an [32].

Unter dem Punkt Diuretika wurden Carboanhydrasehemmstoffe (Acetazolamid), Schleifendiuretika (Furosemid, Torasemid, Bumetanid, Etacrynsäure, Piretanid), Kaliumsparende Diuretika, Osmotische Diuretika und Thiaziddiuretika zusammengefasst. Sie sind bei der Behandlung eines Hypertonus Medikamente der ersten Wahl, werden aber auch in der Herzinsuffizienztherapie frühzeitig empfohlen. Weitere Medikamente im Einsatz gegen einen Hypertonus, zusammengefasst unter andere Anti-Hypertonika, sind AT_1 -Rezeptorantagonisten, Alpha-Rezeptorblocker, Antisymphotonika und Vasodilatoren. Die Basistherapie sind jedoch Diuretika und Kalziumantagonisten und die gerade genannten Pharmaka kommen erst bei

Unwirksamkeit derer zum Einsatz.

Statine wurden in die Untersuchung aufgenommen, um den entzündungshemmenden und Atherosklerose stabilisierenden Effekt nachvollziehen zu können. Sie sollen einen protektiven Einfluss nach kardiovaskulären Ereignissen haben [24].

Ein neues Mittel ist das Levosimendan. Es hat in Deutschland aber noch keine Zulassung erhalten. Einsatzgebiet ist die akute Herzinsuffizienz. Das Wirkprinzip beruht auf einer Steigerung der Kalziumempfindlichkeit der kontraktilen Proteine. Vor allem bei einer sehr niedrigen EF soll es Vorteile bringen. Die Empfehlung ist zurzeit aber noch eine IIa B.

In der medikamentösen Therapie auf der ITS gilt es hervorzuheben, dass eine hohe Dosis von Katecholaminen häufig im Zusammenhang mit VHF beobachtet wird. Man sollte nicht vergessen, dass der Patient in einer derartigen Stresssituation auf der ITS auch endogen eine hohe Ausschüttung hat, was sicher deutlich zu erheblicheren Spiegeln beisteuert. In der Schocktherapie kamen Noradrenalin und Dobutamin zur Anwendung. Dabei spielt vor allem die Herzinsuffizienz eine gewichtige Rolle. Beim Dobutamin steht die β_1 -Stimulation am Herzen im Vordergrund. Die positiv inotrope und chronotrope Wirkung zeigt sich in einer Verbesserung des Herzzeitvolumens und einer Zunahme des Schlagvolumens. Es gilt auch hier zu beachten, dass die Medikamente aufgrund ihrer betamimetischen Effekte Tachyarrhythmien und andere HRST verursachen können.

Inhalative Maßnahmen im Rahmen des Aufenthaltes sind die Gabe von Glucocorticoiden und/oder Betasympathomimetika zur Behandlung eines Asthma bronchiale. Des Weiteren die Verabreichung eines Prostazyklin-Analogons (Iloprost) bei der Therapie einer pulmonalen Hypertonie.

Theophyllin selbst findet in der HRST-Therapie keine Anwendung. Wie Coffein ist es ein Methylxanthin-Derivat, das auf Grund seiner bronchodilatatorischen Eigenschaften zur Behandlung des Asthma bronchiale eingesetzt wird. Wichtig für die Studie ist aber, dass bereits eine Verdopplung der Dosis zu toxischen Erscheinungen, wie dem Auftreten von HRST, führen kann [31, 33]. Des Weiteren zeigten Untersuchungen, dass die Gabe von β -Blockern und Theopyllinen einzeln oder in Kombination zum Beispiel bei der akuten Dekompensation einer Lungenerkrankung die Auftretenswahrscheinlichkeit einer HRST erhöhen [34, 35]. Zu einem anderen Schluss

kamen Pierson et al. und Conradson et al. Sie untersuchten HRST im Zusammenhang mit den typischen COPD-Medikamenten. Sie fanden eine Korrelation mit β -Sympathomimetika und mit Theophyllinderivaten [36, 37].

Die gefürchtetsten Komplikationen eines Krankenhausaufenthaltes mit SIRS beziehungsweise der Steigerung zum septischen Schock geben ein Bild über den Zustand des Patienten wieder. Aus dem Schock kann eine Herzdysfunktion resultieren, die erfasst werden sollte. Die Alkoholintoxikation, ein häufiger Nebenbefund oder Aufnahme-diagnose, kann zum „holiday-heart-Syndrom“ führen. Die toxische Wirkung des überdurchschnittlichen Ethanolkonsums, führt zu Umbauprozessen am Herzmuskel und kann Arrhythmien begünstigen. Des Weiteren wirkt hier auch der erhöhte Noradrenalin-Spiegel und Sympathikotonus pro-arrhythmogen. Der Begriff selbst wurde im Jahr 1978 von Ettinger et al. geprägt [38]. Es finden sich Hinweise darauf, dass VHF im Sinne einer Komplikation bei Septischem Schock oder einem SIRS auftritt. Dies beobachteten Gaudino et al., die einen Zusammenhang zwischen hohen Interleukin-6 Spiegeln und dem Auftreten der HRST sahen [39]. Chung et al. fanden eine ähnliche Beziehung zwischen dem Spiegel des C-reaktiven Proteins, als Hinweis auf eine Entzündung und VHF [40]. Hervorzuheben gilt es hier, dass dies auch bei Patienten gilt, die nicht im Vorfeld operiert wurden. Vielmehr deuten die Zahlen an, dass es einen Zusammenhang zwischen hohen CrP-Spiegeln und persistierendem VHF gibt [40]. In unserer Studie zeigt sich, dass in der Gruppe mit neu aufgetretenem VHF 15/56 (26,8%) an einem SIRS und 8/56 (14,3%) an einem septischen Schock litten. Dem gegenüber betrugen die Fallzahlen in der Gruppe ohne VHF 40/673 (5,9%) und 18/673 (2,7%). Patienten mit einer Vorgeschichte in Hinblick auf VHF liegen dazwischen, mit 22/241 (9,1%) und 10/241 (4,1%). Zusammengefasst betrachtet, litten von den 294 Patienten mit dokumentierten VHF, 37 (12,5%) an SIRS und 18 (6,1%) an einem septischen Schock. Eindeutig spiegeln die, prozentual betrachteten, 5fach höheren Fallzahlen einen Zusammenhang zwischen einer systemischen Entzündung und dem Auftreten der supraventrikulären HRST wieder. Dem Entsprechend finden sich in mehreren Studien Hinweise auf den Zusammenhang von erhöhten Interleukin-6 Spiegeln und hohen CrP-Spiegeln, die als sensitive Entzündungsparameter fungieren [39, 41]. Entzündliche Stressoren könnten demnach an den Remodelling-Prozessen der Atrien beteiligt sein, die die Aufrechterhaltung des VHF bedingen. Diese Hypothese unterstützen Beobachtungen, dass in histologischen Untersuchungen von Biopsien

häufig entzündliche Infiltrate gefunden wurden [42]. Daneben wird bei Seguin et al. deutlich, dass es auch häufiger zu einem Nierenversagen kommt [18]. Kardiogener sowie septischer Schock sind laut unserer multivariaten Analyse mit dem Versterben in der VHF-Population signifikant korreliert. Dieser bedeutsame Zusammenhang bestätigt sich leider nicht, wenn man die Bedingung aufstellt, dass VHF neu aufgetreten sein soll.

Folgend eine Übersicht von Antiarrhythmika untergliedert nach der Eignung zur Frequenz beziehungsweise Rhythmuskontrolle.

Tabelle 33: Antiarrhythmikatherapie (Fettgedruckt: Gegenstand der Studie) [43]

Klasse	AAD	Frequenzkontrolle	Rhythmuskontrolle
Ia	Chinidin	-ungünstig-	++
Ic	Flecainid	0	++
	Propafenon	(+)	++
II	Betablocker	++	(+)
III	Sotalol	++	+
	Amiodaron	++	++
IV	Verapamil/Diltiazem	++	0
Andere	Digoxin	++	0

Die Gabe von Betablockern zur selektiven Blockade von β -Rezeptoren ist bei supra- oder ventrikulären HRST, durch die negativ chrono-, ino- und dromotrope Wirkung, zur Frequenznormalisierung nützlich.

Indem der Einstrom von Calcium in die glatte Muskulatur, das Myokard und innerhalb des Erregungsbildungs- und -leitungssystems blockiert wird, verlangsamt sich die Bildung von Aktionspotentialen und die Überleitung. Des Weiteren dilatieren die epikardialen Koronarien und die Kalziumantagonisten entfalten ihren antiischämischen Effekt, weshalb sich auch im Rahmen eines MI Anwendung finden. Es gilt aber zu beachten, dass sie bei Präexzitationssyndromen kontraindiziert sind, weil sie Kammerflimmern begünstigen [44].

Die Gabe von Amiodaron auf der ITS oder bereits auf dem Weg ins Krankenhaus beziehungsweise in der Notaufnahme ist in der Studie unterschieden worden. Somit besteht die Möglichkeit nachzuvollziehen, in wie weit sich das pro-arrhythmogene

Potential bestätigt. Bei der Akuttherapie ventrikulärer Tachykardien und supraventrikulärer Tachykardien mit höher gradiger linksventrikulärer Dysfunktion (EF<30-35%) ist es das Mittel der ersten Wahl. Die Blockade spannungsabhängiger Kaliumkanäle und der β -sympatholytisch sowie der lokalanästhetische Effekt sind hierbei von Nutzen. Die Konversionsrate bei VHF liegt bei 80 % [19]. Interessant ist zu erkennen, dass Amiodaron entgegen der weitverbreiteten Meinung, kein VHF auslösendes Potential zu haben scheint. So wurde es Patienten, die neu aufgetretenes VHF hatten, nie, auch nicht im Laufe einer vorangegangenen Reanimation, zuvor verabreicht. Die Regression ergab ein nicht signifikantes Ergebnis mit $p=0,997$. Nichtsdestotrotz ist es mit dem Auftreten von VHF an sich aber korreliert. Es kann an dieser Stelle aber kein abschließendes Urteil gefällt werden und eine Bewertung sollte zurückhaltend erfolgen. Durch den Betrachtungszeitpunkt unserer Studie ist es im Nachhinein nicht sicher zu sagen, ob VHF eine Amiodarontherapie nach sich zog oder im Vorfeld eine Amiodarontherapie zur HRST führte. Diese Korrelation gilt darüber hinaus auch für β -Blocker und Digitalis. Das Herzglykosid Digitalis findet nicht nur in der Herzinsuffizienztherapie Anwendung. Die negativ dromotrope Wirkung wird bei der Behandlung von Tachyarrhythmien wie dem VHF und auch bei anderen supraventrikulären Tachykardien genutzt. Digoxin hat einen direkten Einfluss auf die Ventrikelantwort und sorgt für eine verlangsamte Überleitung, indem es direkt am AV-Knoten angreift.

Die Multivariate Analyse, im Zusammenhang mit dem Auftreten von VHF auf der ITS, in anderen Beobachtungen ergaben signifikante Ergebnisse für die Variablen Alter, Trauma, Schock, Pulmonaler Arterienkatheter und Kalzium-Kanalblocker [21]. Hohes Alter, bestimmte Vorerkrankungen und die Medikamente Amiodaron, Digitalis und β -Blocker zeigten sich bei unserer Korrelationsuntersuchung. Es zeigt sich, dass vor allem die Herzfunktion und damit vergesellschaftete Prozedere im Vordergrund stehen. Konzentriert man sich nur auf Patienten die schon im Vorfeld unter VHF litten, sprechen noch mehr Faktoren für ein erneutes Auftreten bzw. Bestehen. Zu den bereits zuvor genannten kommen, Vorerkrankungen wie eine KHK und Diabetes und Medikamente wie ACE-Hemmer und inhalative Therapeutika hinzu. Vor allem der hinzugekommene Parameter „Amiodaron-zuvor“ ist aus bereits oben genannten Gründen von besonderer Bedeutung. Entgegen anderer Studien bleiben nach der Regressionsanalyse für „VHF- neu“ nur Tod, Amiodaron und $SAPS \geq 40$. Dies sind

Faktoren, die nicht als Risikofaktoren dienen können. Die separate Betrachtung des Versterbens zeigt interessanter Weise, dass neu aufgetretenes VHF mit der Sterblichkeit korreliert ist. Ferner sind neben kardialen Parametern auch ACE-Hemmer, β -Blocker, Statine und NA wichtige Koeffizienten.

4.2 Limitierung

Während es sich zwar um eine internistische ITS handelt, waren auch Patienten zur postoperativen Überwachung beziehungsweise Fremd- oder Belegbetten unter der Klientel. Dadurch wurde des Gleichen aber sicher gestellt, dass die repräsentative Aussagekraft verstärkt wird. Es wurden nicht nur kardiologische Fälle, wenn auch ein Großteil, bearbeitet. Hierzu zählten auch Fälle, die in der Datenbank mit einer Hauptdiagnose mit dem Zusatz „Verdacht auf“ deklariert waren. Ob dabei eine Fehleinschätzung vorlag, konnte in der Retrospektive nicht mehr geklärt werden. Gerade kardiologische Erkrankungen gehen in sich schon mit einem erhöhten Risiko für eine HRST einher, so dass hieraus eine Verzerrung des Durchschnitts resultieren kann.

Es gab eine sehr schwierige Datenlage bei Selbstentlassungen, da die meisten Daten nicht mehr retrospektiv ermittelt werden konnten. Dies verleiht der Arbeit aber eine bessere repräsentative Darstellung der Wirklichkeit und sollte das Bild nicht verzerren.

Bei Weitem wurden nicht alle durchgeführten Therapiemaßnahmen in der Datenbank erfasst. Beachtung fanden nur diejenigen, die im Rahmen der Behandlung von HRST, einer KHK oder nach einem Herzstillstand Anwendung finden oder empfohlen werden. Auch die Hämodialyse ist erfasst, weil es Diskussionen gibt, ob diese Prozedur VHF auslösen kann.

Das relativ geringe Auftreten von neuem VHF ist mit einer der Hauptlimitierungspunkte der Studie. Es ist unmöglich qualitativ hochwertige Daten bei einer großen Varianz zu erlangen. Nichtsdestotrotz haben wir die Arbeit auf VHF beschränkt, weil es sich um die häufigste HRST auf der ITS handelt.

Möglicherweise limitierend wirkt sich der Nachteil aus, dass sich bei der Erhebung der Daten auf die zuverlässige Dokumentation der zuständigen Ärzte verlassen werden musste. Es ist im Nachhinein nicht mehr zu eruieren, ob tatsächlich VHF oder eine andere atriale HRST vorlag. Auf die Verwendung eines speziellen Computergestützten

Programmes wurde zugunsten des ärztlichen Urteils verzichtet. Die wahre Prävalenz mag daher durchaus höher liegen.

Darüber hinaus kann nicht sicher davon ausgegangen werden, dass Amiodaron kein pro-arrhythmogenes Potential hat. Der genaue Zeitpunkt der ersten Verabreichung einer Dosis und die exakte Dokumentation des Auftretens von VHF war nicht Punkt dieser Arbeit und hätte den Rahmen der Untersuchung gesprengt.

Ferner lagen nicht alle Parameter für alle Patienten vor. So werden APACHE und SAPS II Score erst nach einer Liegezeit von 24 Stunden ermittelt. Alle Patienten, die nur kurze Zeit auf der ITS lagen, entfallen daher. Nicht erhobene Daten wurden als „missing variables“ beziehungsweise „not stated“ dokumentiert.

4.3 Ausblick

In Hinblick auf die Ergebnisse dieser Arbeit sollte VHF nicht länger unterschätzt werden, da es eine der häufigsten HRST auf der ITS ist und als Marker für die Bedrohlichkeit des Krankheitszustandes anzusehen ist.

Die Frage, ob es zur Mortalität beiträgt, sprich per se ein den Tod determinierende Faktor ist, oder eher im Zusammenhang mit der Schwere der Krankheit steht, bleibt offen. Weitere Studien zur noch genaueren Differenzierung von Risikofaktoren und zur Untersuchung der optimalsten Behandlung sind von Nöten. In diesem Zusammenhang gilt es herauszufinden, ob eine prophylaktische Rhythmusstabilisierung die Sterblichkeit signifikant mindern würde.

Aviles et al. fanden sogar Hinweise dafür, dass der CrP-Spiegel prädiktiv Patienten mit einem erhöhten Risiko für VHF in der Zukunft anzeigt [42]. Es kann angenommen werden, dass VHF, im weiteren Sinne, eine Komplikation der Entzündung darstellt. Daraus schlussfolgernd, wäre für die Wiederherstellung eines Sinusrhythmus die Behandlung der Entzündung von höchster Priorität. Die Studien deuten darauf hin, dass die Entzündung pathognomonisch eher an der Aufrechterhaltung als an der Initiierung der HRST beteiligt ist [40]. Einen gegensätzlichen Standpunkt vertreten Ahlsson et al., die in ihrer Studie keine Korrelation zwischen CrP und VHF nachwiesen [45]. In allen Fällen wurden hier nur postoperative Patienten betrachtet.

Diskussion

Die 4fach höhere Mortalität und längeren Aufenthaltsdauern machen es nicht zuletzt auch für unser Gesundheitssystem zu einem großen Kostenfaktor, den es zu limitieren gilt. In einer Follow-Up Untersuchung könnte das Langzeit-Überleben überprüft werden, um zu zeigen, in wie fern dieses von dem Auftreten von VHF beeinflusst wird und um die Prognose des Patienten zu ermitteln.

5 Zusammenfassung

Bisher wurde die Herzrhythmusstörung Vorhofflimmern nur in ganz bestimmten eingeschränkten Settings untersucht. Dabei wurden entweder meist nur postoperative oder nur allgemeine Register zur Populationsauswahl herangezogen. Die Risikofaktoren sollen nun für eine interdisziplinäre Intensivstation bestätigt oder widerlegt werden. Des Weiteren war es Ziel dieser Studie herauszufinden, ob sich das Auftreten von erstmals diagnostiziertem Vorhofflimmern auf das Versterben auf der Intensivstation auswirkt oder dieses prognostisch wegweisend sein kann.

Die zu untersuchende Kohorte setzt sich aus 970 konsekutiv ausgewählten Patienten der Intensivstation der Inneren Medizin des Virchow Klinikums zu Berlin zusammen. Alle Fälle ohne neu aufgetretenes oder bekanntes Vorhofflimmern dienten als Kontrollgruppe. Der deskriptiven Statistik folgte eine univariate Varianzanalyse. Mit Hilfe der Ergebnisse konnte im Anschluss eine binäre logistische Regressionsanalyse berechnet werden.

Es zeigte sich, dass bei 294 Patienten (30,3%) Vorhofflimmern dokumentiert war. Es litten 238 (24,5%) an paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern und in 56 (5,8 %) Fällen trat es erstmals auf. 81 (8,4% von 970) derer ohne supraventrikuläre Herzrhythmusstörung starben auf der Intensivstation. Demgegenüber verstarben jeweils 29 (3 % von 970) in den Gruppen mit Vorhofflimmern neu (51,8 % von 56) und zuvor (12,2% von 238). Die Mortalität war vergesellschaftet mit dem männlichem Geschlecht, einem Herzstillstand, neu aufgetretenem Vorhofflimmern, einer koronaren Herzkrankheit, Bypässen, kardiogenem Schock und einer Pneumonie. Des Weiteren fand sich auch eine Assoziation mit den folgenden medikamentösen Therapien ACE-Hemmer, β -Blocker, andere Antihypertensiva, Statine und Noradrenalin. Der Median des APACHE II Scores war in der Gruppe mit Vorhofflimmern neu mit 23 (0-46) höher als in der ohne supraventrikuläre Herzrhythmusstörung mit 10 (0-43; $p < 0,001$). Dem entsprechend verbleiben die Patienten auch länger auf der Intensivstation (mit: 5,5 d (0-56); ohne: 2 d (0-76); $p < 0,001$). Der Median des Alters steigt von 60 auf 72 Jahre ($p < 0,001$), durch das Auftreten von Vorhofflimmerns. Bereits das Vorliegen eines paroxysmalen oder persistierenden Vorhofflimmern erhöht das mediane Alter der Fallgruppe auf 71 Jahre ($p < 0,001$).

Neu aufgetretenes VHF wird häufig auf der Intensivstation diagnostiziert. Des Weiteren

Zusammenfassung

ist es ein Marker für einen hohen Krankheitsgrad. Es zeigt sich, dass ein Zusammenhang von Entzündungsvorgängen mit einem neu aufgetretenem Vorhofflimmern besteht. Weitere Untersuchungen hinsichtlich der Signifikanz von einzelnen Entzündungsstressoren sind von Nöten.

Schlagwörter: Vorhofflimmern, Intensivstation, Krankenhaussterblichkeit

Abstract

Up until now the cardiac rhythm disorder atrial fibrillation was hardly only studied in restricted settings. In doing so they composed populations of postoperative patients or assembled them out of general registers. Now this study should confirm or disprove the well-established risk factors for an interdisciplinary intensive care unit. Furthermore it was the intent to find out, if for the first time ever diagnosed atrial fibrillation has an influence on the mortality at the intensive care unit or if it is prognostic path breaking.

The investigated cohort consisted of 970 consecutive selected patients of the internal intensive care unit of the Virchow hospital of Berlin. All cases without newly acquired or known atrial fibrillation were used as a control group. The descriptive statistic was followed by a univariate variance analysis. With the help of the evaluated findings we were able to assess a binary logarithmical regression analysis.

Atrial fibrillation occurred in 294 patients (30.3%). 238 (24.5%) suffered from paroxysmal or persistent atrial fibrillation and in 56 (5.8 %) cases it occurred for the first time. 81 (8.4 % of 970) patients without any supra-ventricular heart rhythm disorder died in the intensive care unit. On the other hand 29 (3 % of 970) patients in each group with new-onset (51.8% of 56) and a history (12.2% of 238) of atrial fibrillation passed away. The mortality was connected with the male gender, a heart arrest, new-onset atrial fibrillation, a coronary artery disease, bypasses, cardiogenic shock and pneumonia. Moreover an association between the following drug therapies was found: ACE-inhibitors, β -blockers, other antihypertensiva, statines and nor-epinephrine. The median APACHE II Score in the group with new-onset atrial fibrillation is with 23(0-46) higher than in the group without any supra-ventricular heart rhythm disorder with 10 (0-43; $p < 0,001$). Accordingly the patients stayed much longer on the intensive care unit (atrial fibrillation: 5.5 d (0-56); without: 2 d (0-76); $p < 0,001$). The median age rose from 60 to 72 years ($p < 0,001$) by the occurrence of atrial fibrillation. Already the existence of paroxysmal or persistent atrial fibrillation elevated the median age to 71 years ($p < 0,001$).

New-onset atrial fibrillation occurs frequently in ICU patients and is a marker of extremely high in-hospital morbidity. Moreover the findings showed a connectivity

Zusammenfassung

between inflammation processes and the new-onset. Further investigations in regard to the significance of single inflammation stressors are necessary.

Keywords: atriale fibrillation, intensive care unit, hospital mortality,

6 Literaturverzeichnis

- [1] Tarditi, D. J. and S. M. Hollenberg (2006). "Cardiac arrhythmias in the intensive care unit." *Semin Respir Crit Care Med* **27**(3): 221-9.
- [2] Heinz, G. (2006). "Atrial fibrillation in the intensive care unit." *Intensive Care Med* **32**(3): 345-8.
- [3] C.Mewis et al. (2006), Vorhofflimmern *Dtsch Med Wochenschr* 131:2843-2854
- [4] Boecker W, Aguzzi A, Lehrbuch Pathologie, Urban & Fischer Verlag; 4. Aufl.(17.08.2008)
- [5] Benjamin, E. J., D. Levy, et al. (1994). "Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study." *Jama* **271**(11): 840-4.
- [6] Goodman, S., Y. Weiss, et al. (2008). "Update on cardiac arrhythmias in the ICU." *Curr Opin Crit Care* **14**(5): 549-54.
- [7] Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) developed in collaboration with the North American society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* (2001) **104**:2118-2150.
- [8] Wyse DG, Waldo AL, DiMaro JP, et al. The Atrial Fibrillation follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002, **347**:1825-1833
- [9] Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al.: Crinhs HJGM for the Rate Control versus electrical Cardioversion for persistent atrial fibrillation Study Group: A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002, **347**:1834-1840.
- [10] Marik PE et al, "The Management of Atrial fibrillation in the ICU" *Intensive care Med* 2000;15:181-190.

- [11] Ellenbogen KA, Dias VC, Plumb VJ, Heywood JT, Mirvis DM. A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1991;**18**:891-897.
- [12] Balseer JR, Martinez EA, Winters BD, et al. Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Anesthesiology* 1998;89:1052-9.
- [13] Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, et al. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;81:594-8.
- [14] Raghavan A. V. et al. "Management of Atrial Fibrillation in the Emergency department" *emergency Medicine Clinics of North America* – vol. 23, Issue 4 (Nov 2005)
- [15] McKelvie, R. S. (2009). "The CHARM program: the effects of candesartan for the management of patients with chronic heart failure." *Expert Rev Cardiovasc Ther* **7**(1): 9-16.
- [16] Bhakta, S. and M. E. Dunlap (2004). "Angiotensin-receptor blockers in heart failure: evidence from the CHARM trial." *Cleve Clin J Med* **71**(8): 665-73.
- [17] Glezer, M. G. (2007). "[The TRACE Trial. Ten years after first publication of the results. (outlook from positions of 2007)]." *Kardiologija* **47**(12): 86-92.
- [18] Seguin, P., Signouret, T., et al. (2004). "Incidence and risk factors of atrial fibrillation in a surgical intensive care unit." *Crit Care Med* **32**(3): 722-6.
- [19] Goodman, S., T. Shirov, et al. (2007). "Supraventricular arrhythmias in intensive care unit patients: short and long-term consequences." *Anesth Analg* **104**(4): 880-6.
- [20] Kannel Wb, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. „Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study.“ *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-1022.
- [21] Seguin, P., B. Laviolle, et al. (2006). "Atrial fibrillation in trauma patients requiring intensive care." *Intensive Care Med* **32**(3): 398-404.

- [22] Pinski, S. L. (2004). "Atrial fibrillation in the surgical intensive care unit: Common but understudied." *Crit Care Med* **32**(3): 890-1.
- [23] Heinz, G. (2008). "Arrhythmias in the ICU: what do we know?" *Am J Respir Crit Care Med* **178**(1): 1-2.
- [24] Janssens U, Jordan A, Graf J, Grenner H & Hanrath P (2000b) „Vergleich von APACHE II, SAPS und TISS im täglichen Einsatz bei Patienten einer kardiologischen Intensivstation.“ *Intensivmed* 37:31-43
- [25] Lampert, R. and M. D. Ezekowitz (2000). "Management of arrhythmias." *Clin Geriatr Med* **16**(3): 593-618.
- [26] Reinelt, P., G. D. Karth, et al. (2001). "Incidence and type of cardiac arrhythmias in critically ill patients: a single center experience in a medical-cardiological ICU." *Intensive Care Med* **27**(9): 1466-73.
- [27] Feinberg, W. M., J. L. Blackshear, et al. (1995). "Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications." *Arch Intern Med* **155**(5): 469-73.
- [28] Brathwaite, D. and C. Weissman (1998). "The new onset of atrial arrhythmias following major noncardiothoracic surgery is associated with increased mortality." *Chest* 1998 **114**(2):462-8.
- [29] Annane, D., V. Sebille, et al. (2008). "Incidence and prognosis of sustained arrhythmias in critically ill patients." *Am J Respir Crit Care Med* **178**(1): 20-5.
- [30] Knotzer, H., A. Mayr, et al. (2000). "Tachyarrhythmias in a surgical intensive care unit: a case-controlled epidemiologic study." *Intensive Care Med* **26**(7): 908-14.
- [31] Artucio, H. and M. Pereira (1990). "Cardiac arrhythmias in critically ill patients: epidemiologic study." *Crit Care Med* **18**(12): 1383-8.
- [32] Ahlsson, A., L. Bodin, et al. (2009). "Patients with postoperative atrial fibrillation have a doubled cardiovascular mortality." *Scand Cardiovasc J*: 1-7.

- [33] Patel, A. K., J. B. Skatrud, et al. (1981). "Cardiac arrhythmias due to oral aminophylline in patients with chronic obstructive pulmonary disease." *Chest* **80**(6): 661-5.
- [34] Eidelman, D. H., M. H. Sami, et al. (1987). "Combination of theophylline and salbutamol for arrhythmias in severe COPD." *Chest* **91**(6): 808-12.
- [35] Coleman, J. J., W. M. Vollmer, et al. (1986). "Cardiac arrhythmias during the combined use of beta-adrenergic agonist drugs and theophylline." *Chest* **90**(1): 45-51.
- [36] Pierson, D. J., L. D. Hudson, et al. (1980). "Cardiopulmonary effects of terbutaline and a bronchodilator combination in chronic obstructive pulmonary disease." *Chest* **77**(2): 176-82.
- [37] Conradson, T. B., G. Eklundh, et al. (1985). "Cardiac arrhythmias in patients with mild-to-moderate obstructive lung disease. Comparison of beta-agonist therapy alone and in combination with a xanthine derivative, enprofylline or theophylline." *Chest* **88**(4): 537-42.
- [38] Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C Jr, Weisse AB, et al. „Holiday Heart Syndrom“ *Am Heart J.* 1978 May; 95(5):555-62.
- [39] Gaudino, M., F. Andreotti, et al. (2003). "The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication?" *Circulation* **108 Suppl 1**: II195-9.
- [40] Chung, M. K., D. O. Martin, et al. (2001). "C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation." *Circulation* **104**(24): 2886-91.
- [41] Ucar, H. I., M. Tok, et al. (2007). "Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery." *Heart Surg Forum* **10**(2): E131-5.
- [42] Aviles, R. J., D. O. Martin, et al. (2003). "Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation." *Circulation* **108**(24): 3006-10.
- [43] Trappe, H. J., B. Brandts, et al. (2003). "Arrhythmias in the intensive care patient." *Curr Opin Crit Care* **9**(5): 345-55.

Verzeichnisse

[44] Karow T ,Lang-Roth R: „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2009“ 17. Auflage.

[45] Ahlsson, A. J., L. Bodin, et al. (2007). "Postoperative atrial fibrillation is not correlated to C-reactive protein." *Ann Thorac Surg* **83**(4): 1332-7.

7 Danksagung

Danke schön! Thank you! Merci beaucoup! Gracias! Grazie!

Herrn Professor Haverkamp danke ich dafür, dass er mit der Überlassung des Themas, die Voraussetzung für diese Arbeit schuf und hoffe sein Vertrauen in meine Fähigkeiten nicht enttäuscht zu haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Parwani für die freundliche Betreuung und die anregenden Diskussionen und Hinweise, die mich zum weiteren selbstständigen Arbeiten animierten. Ferner danke ich Ihm für die stetige Unterstützung und konstruktive Kritik bei meinen ersten wissenschaftlichen Erfahrungen.

Meinen Eltern und meinem Bruder danke ich für die große Unterstützung und Hilfe und natürlich kolossale Portion Geduld, die sie mir während des Studiums und der Anfertigung meiner Promotionsarbeit zu Teil werden ließen. Ohne Euch wäre die Arbeit nicht möglich gewesen.

Vielen Dank – ich bin froh, Euch als Eltern und dich als Bruder zu haben.

Nicht vergessen möchte ich meine Freunde Inga Semmler, Juliane Rosien und Dörthe Warnk. Die hilfreiche Kritik, euer Verständnis und die unermüdliche Motivation, unabhängig von geographischer Entfernung, machten es möglich. Wenn alles vorüber ist wird gefeiert!

8 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Franziska Felske, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: , selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den

.....

Franziska Felske