

Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Klinische Prognosemarker für die Überlebenswahrscheinlichkeit von
Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Corinna Schwenke
aus Rüdersdorf bei Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Haverkamp
 2. Prof. Dr. med. M. Horlitz
 3. Priv.-Doz. Dr. med. C. Butter

Datum der Promotion: 03.06.2012

Für meine Familie.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Herzinsuffizienz	2
1.1.1	Epidemiologie	2
1.1.2	Einteilung der Herzinsuffizienz	2
1.1.3	Symptome der Herzinsuffizienz	4
1.1.4	Prognosemarker für die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Herzinsuffizienz	4
1.2	Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern	6
1.2.1	Epidemiologie	6
1.2.2	Pathophysiologie	7
1.3	Vorhofflimmern	9
1.3.1	Epidemiologie	9
1.3.2	Einteilung des Vorhofflimmerns	9
1.3.3	Symptome des Vorhofflimmerns	10
1.3.4	Prognosemarker für die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Vorhofflimmern	10
2	Methoden	12
2.1	Studienpopulation	12
2.2	Studiendesign	13
2.3	Datenerhebung und Definitionen	14
2.4	Nachbeobachtung	15
2.5	Statistische Auswertung	16
3	Ergebnisse	19
3.1	Patientencharakteristika	19
3.1.1	Langzeitüberleben	23
3.1.2	Verstorbene Patienten	24
3.2	Univariate Überlebensanalysen	25
3.3	Multivariate Überlebensanalyse	28

4	Diskussion	35
4.1	Methodische Einschränkungen	44
4.2	Klinische Relevanz.....	45
5	Zusammenfassung	46
6	Literaturverzeichnis.....	48
7	Tabellenverzeichnis.....	60
8	Abbildungsverzeichnis	61
9	Abkürzungen	62
10	Eidesstattliche Erklärung.....	65
11	Lebenslauf	66
12	Publikationen.....	67
13	Danksagung	68

1 Einleitung

Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern gehören zu den wichtigsten kardiologischen Erkrankungen der Industrienationen, beide führen zu erhöhter Mortalität, reduzierter körperlicher Leistungsfähigkeit und reduzierter Lebensqualität.¹⁻³ Mit steigender Lebenserwartung der Bevölkerung und der damit verbundenen steigenden Prävalenz^{4,5} werden sie in Zukunft mehr und mehr an Bedeutung gewinnen. Die komplexen Zusammenhänge zwischen beiden Erkrankungen sowie die erhöhten Mortalitätsraten und die damit verbundenen Prognosefaktoren sind jedoch bisher noch zu großen Teilen unverstanden.

Auch große Herzinsuffizienzstudien ließen bisher offen, ob gängige Prognosemarker für das Überleben bei Patienten mit Herzinsuffizienz auch für Herzinsuffizienzpatienten mit Vorhofflimmern zutreffen. Außerdem ist unklar, ob Medikamente, die bei Herzinsuffizienzpatienten im Sinusrhythmus einen Überlebensvorteil zeigen konnten, dies ebenfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern tun. Grund dafür ist, dass in fast allen Prognosestudien die Gruppe der Vorhofflimmerpatienten bisher ausgeschlossen wurde oder zumindest unterrepräsentiert blieb.^{3,6-12} Selbst wenn einzelne Prognosestudien auch eine zum Teil große Anzahl an Vorhofflimmernpatienten einschlossen, so erfolgte dennoch keine Teilauswertung für die Patientengruppe mit beiden Erkrankungen.^{9-11,13-16} In anderen Studien beträgt der Nachbeobachtungszeitraum nur maximal ein Jahr.^{14,15} Zudem ist die Übertragbarkeit einiger existierender Modelle auf den klinischen Alltag limitiert, da die Parameter, aus denen diese Modelle bestehen, nicht routinemäßig erhältlich sind.⁷⁻¹⁰

Ziel dieser Studie war es daher, ein multivariates Modell zu Prognosefaktoren von Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern zu erstellen, um damit folgenden Hypothesen nachzugehen:

- Gängige Prognosemarker für Patienten mit Herzinsuffizienz gelten nicht oder nur eingeschränkt für Patienten, die an Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern leiden.
- Gängige Prognosemarker für Patienten mit Vorhofflimmern gelten nicht oder nur eingeschränkt für Patienten, die an Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern leiden.
- Medikamente, die bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Sinusrhythmus einen Überlebensvorteil zeigten, tun dies nicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern.

Das dazu entwickelte Modell sollte auf routinemäßig erhältlichen Parametern basieren, wie z.B. demographische Faktoren, Vitalparameter, Komorbiditäten und ausgewählte Laborparameter. Die Parameter sollten sowohl bekannte Prognosemarker der Herzinsuffizienz als auch des Vorhofflimmerns vereinen.

Mit den gewonnenen Informationen könnte geklärt werden, ob Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern als eigenständige Patientengruppe betrachtet werden sollten und wie Risikopatienten dieser Gruppe einfach und objektiv identifiziert werden könnten, um sie rechtzeitig einer geeigneten Therapie zuführen zu können.

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Epidemiologie

Herzinsuffizienz ist die vorherrschende kardiovaskuläre Erkrankung in Industrienationen. In Europa sind rund 15 Millionen Menschen davon betroffen.^{4,17} Die Prävalenz in Europa liegt zwischen 2 % und 3 % und steigt mit höherem Alter drastisch an. Unter den 70- bis 80-Jährigen sind 10 % bis 20 % betroffen. Das Durchschnittsalter der an Herzinsuffizienz erkrankten Patienten liegt bei 75 Jahren.⁴ Es wird prognostiziert, dass aufgrund der zunehmenden Alterung der Bevölkerung die Gesamtprävalenz stetig steigen wird und damit auch die Anzahl der Todesfälle durch Herzversagen.^{4,18} Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 25 % bei Männern und 38 % bei Frauen.³ Verglichen mit Personen des selben Alters erhöht sich die Mortalität durch Herzinsuffizienz um das Vier- bis Achtfache¹⁹ und ist damit vergleichbar mit den Sterberaten vieler maligner Erkrankungen²⁰.

1.1.2 Einteilung der Herzinsuffizienz

Obwohl die Herzinsuffizienz eines der führenden kardialen Krankheitsbilder ist, fehlt bisher eine einheitliche Einteilung. Laut Richtlinien des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) wird die Herzinsuffizienz definiert als ein „kompliziertes klinisches Syndrom, das aus jeder strukturellen oder funktionellen kardialen Funktionsstörung, die die Fähigkeit des Ventrikels zur Blutfüllung und zum Blutausswurf beeinträchtigt, resultieren kann“²¹.

Die Einteilung kann nach verschiedensten Kriterien vorgenommen werden. Nach dem Verlauf der Erkrankung in akute und chronische Herzinsuffizienz, nach der betroffenen Herzhälfte in

Links- und Rechtsherzinsuffizienz oder Globalinsuffizienz, wenn beide Herzhälften gleichermaßen betroffen sind, oder in systolische und diastolische Herzinsuffizienz. Weiterhin gibt es die funktionelle Einteilung in Vorwärts- und Rückwärtsversagen, die Unterscheidung zwischen hoher Auswurfleistung und niedriger Auswurfleistung und die Einteilung nach der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Die LVEF dient in den aktuellen Richtlinien der European Society of Cardiology (ESC), des ACC und der AHA als Leitwert zur Empfehlung der Implantation eines Implantierbaren Cardioverter Defibrillator (ICD) oder einer Kardialen Resynchronisationstherapie (CRT).^{4,22} Dennoch gibt es bisher keinen Konsens über einen geeigneten Grenzwert für die Unterteilung zwischen erhaltener und reduzierter LVEF.⁴

Es gibt zwei Klassifikationen, um den Schweregrad einer Herzinsuffizienz anzugeben. Die New York Heart Association (NYHA) Klassifikation stützt sich auf Symptome und Belastungsgrad der Patienten und ist derzeit die meist genutzte Einteilungsform in klinischen Studien.^{4,21} Die ACC/AHA Klassifikation basiert auf strukturellen Veränderungen und Symptomen der Patienten.⁴ Tabelle 1 gibt einen Überblick über die beiden Einteilungsformen.

Klassifikation der New York Heart Association	
Klasse I	Keine körperlichen Einschränkungen. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Palpitationen oder Dyspnoe.
Klasse II	Leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Erschöpfung, Palpitationen oder Dyspnoe bei alltäglicher körperlicher Belastung.
Klasse III	Höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Erschöpfung, Palpitationen oder Dyspnoe bei geringer körperlicher Belastung.
Klasse IV	Beschwerden bei jeglicher körperlicher Aktivität und in Ruhe.
Stadien des American College of Cardiology und der American Heart Association	
Stadium A	Hohes Herzinsuffizienzrisiko, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind. Keine strukturelle oder funktionelle Herzerkrankung, keine Herzinsuffizienzsymptome.
Stadium B	Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist. Keine Herzinsuffizienzsymptome.
Stadium C	Frühere oder derzeitige Herzinsuffizienzsymptome bei struktureller Herzerkrankung.
Stadium D	Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie.

Tabelle 1: Einteilung der Herzinsuffizienz nach American College of Cardiology / American Heart Association und New York Heart Association.

(nach Dickstein et al ⁴.)

1.1.3 Symptome der Herzinsuffizienz

Die beiden Hauptsymptome der Herzinsuffizienz sind Müdigkeit und Dyspnoe. Dabei tritt im Frühstadium einer Herzinsuffizienz die Dyspnoe nur unter Belastung auf (Belastungsdyspnoe), bei Fortschreiten der Erkrankung jedoch auch unter geringerer Aktivität und im späteren Stadium schon in Ruhe (Ruhedyspnoe). Im fortgeschrittenen Stadium verschlechtert sich die Dyspnoe oft nach dem Hinlegen und kann vor allem nachts in akuten Episoden von schwerer Kurzatmigkeit und Husten, die den Patienten aus dem Schlaf erwecken, resultieren (paroxysmale nächtliche Dyspnoe). In schweren Fällen kann dies zu bedrohlichen Anfällen von Atemnot und Husten führen (Asthma cardiale).²³

Ein weiteres Zeichen der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz ist die Cheyne-Stokes-Atmung. Diese beschreibt ein periodisches An- und Abswellen der Atmung und ist meist assoziiert mit einer niedrigen Auswurfleistung. Orthopnoe, definiert als Dyspnoe, die in liegender Position auftritt und nur durch Einsatz der Atemhilfsmuskulatur gebessert werden kann, ist ebenfalls häufig eine spätere Manifestation der Herzinsuffizienz.²³

Weitere Symptome entstehen durch die Flüssigkeitsretention bei Herzinsuffizienz. Diese kann bei Linksherzinsuffizienz zu pulmonaler Stauung und bei Rechtsherzinsuffizienz zu peripheren Ödemen, Aszites und Hepatomegalie führen. Ödeme der Darmwand und Dehnung der Leberkapsel können sich als gastrointestinale Symptome meist in Form abdomineller Schmerzen äußern.²³

1.1.4 Prognosemarker für die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Herzinsuffizienz

Im Gegensatz zum Vorhofflimmern, dessen Prognosemarker bisher nur wenig untersucht wurden, gibt es zahlreiche Studien, die Prognosemarker für die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Herzinsuffizienz eruiert haben. Somit existiert eine Vielzahl an identifizierten Parametern, die die Prognose vorhersagen sollen.

Symptomschwere (NYHA Klasse), Messungen der ventrikulären Funktion und Ätiologie der Herzinsuffizienz sind die Parameter, deren unabhängige prognostische Aussagekraft am beständigsten gezeigt werden konnte. Diesen folgen Alter, biochemische Marker wie Serumnatrium, Serumkreatinin und Leberfunktionsmarker, sowie echo- und elektrokardiographische Parameter.²⁴

Zur besseren Übersichtlichkeit werden in der folgenden Tabelle nur die Ergebnisse multivariater Herzinsuffizienzstudien dargestellt, die auch Patienten mit Vorhofflimmern einschlossen.

Studie	Prognosemarker	Klinik	Diagnostik	Medikation	Anzahl VHF-Patienten
Fonarow et al ¹⁴ (ADHERE, 2005)		· Alter	· Blutdruck · Harnstoff · Herzfrequenz · Serumkreatinin		10.129 Akten
Dries et al ¹³ (SOLVD, 1998)		· Alter · Apoplex · Diabetes mellitus · LVEF · NYHA Klasse · VHF		· ACE-Hemmer · Antiarrhythmika · Betablocker · Diuretika · Orale Antikoagulation	419
Lee et al ¹⁵ (2003)		· Alter · COPD · Demenz · Leberzirrhose · Maligne Erkrankung · Zerebrovaskuläre Erkrankung	· Atemfrequenz · Harnstoff · Serumnatrium · Systolischer Blutdruck		795
Parkash et al ²⁵ (2005)		· Alter · Aortenklappen- vitium · COPD · KHK · Maligne Erkrankung · Zerebrovaskuläre Erkrankung	· Serumkreatinin · Serumnatrium	· ACE-Hemmer · Angiotensin- Rezeptor-Blocker · Aspirin · Betablocker · Digoxin · Statin · Warfarin	478
Crijns et al ⁹ (2000)		· Alter · Kardiothorakales Verhältnis · LVEF · NYHA Klasse	· Diastolischer Blutdruck · Harnstoff		84
Middlekauf et al ¹⁰ (1991)		· Kapillardruck · KHK · LVEF · VHF	· Serumnatrium		75
Kerzner et al ¹¹ (2003)		· Alter · LVEF · Myokardinfarkt	· Hämoglobin · Harnstoff	· Betablocker · Diuretika	41

Tabelle 2: Unabhängige Mortalitätsprädiktoren multivariater Prognosestudien zur Herzinsuffizienz unter Berücksichtigung von Vorhofflimmerpatienten.

Geordnet nach Größe der Studienpopulation. ACE = Angiotensin-Conversions-Enzym, ADHERE = Acute Decompensated Heart Failure National Registry, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, KHK = Koronare Herzkrankheit, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA = New York Heart Association, SOLVD = Studies of Left Ventricular Dysfunction, VHF = Vorhofflimmern.

1.2 Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern

1.2.1 Epidemiologie

Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern stellen nicht nur zwei der häufigsten und wichtigsten kardiologischen Erkrankungen dar, sie sind zudem auch maßgeblich miteinander vernetzt und existieren häufig zusammen. Patienten mit Vorhofflimmern haben ein erhöhtes Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln und umgekehrt.²⁶ Die allgemeine Prävalenz von Vorhofflimmern bei zugrunde liegender Herzinsuffizienz liegt in Europa bei 13 % und variiert von 8 % bis 36 % in den verschiedenen europäischen Ländern.²⁷ Dabei steigt die Prävalenz des Vorhofflimmerns mit zunehmender Schwere der Herzinsuffizienz an. Patienten der NYHA-Klasse I haben in weniger als 5 % der Fälle Vorhofflimmern, während fast die Hälfte der Patienten mit NYHA-Klasse IV an Vorhofflimmern leidet.²⁸

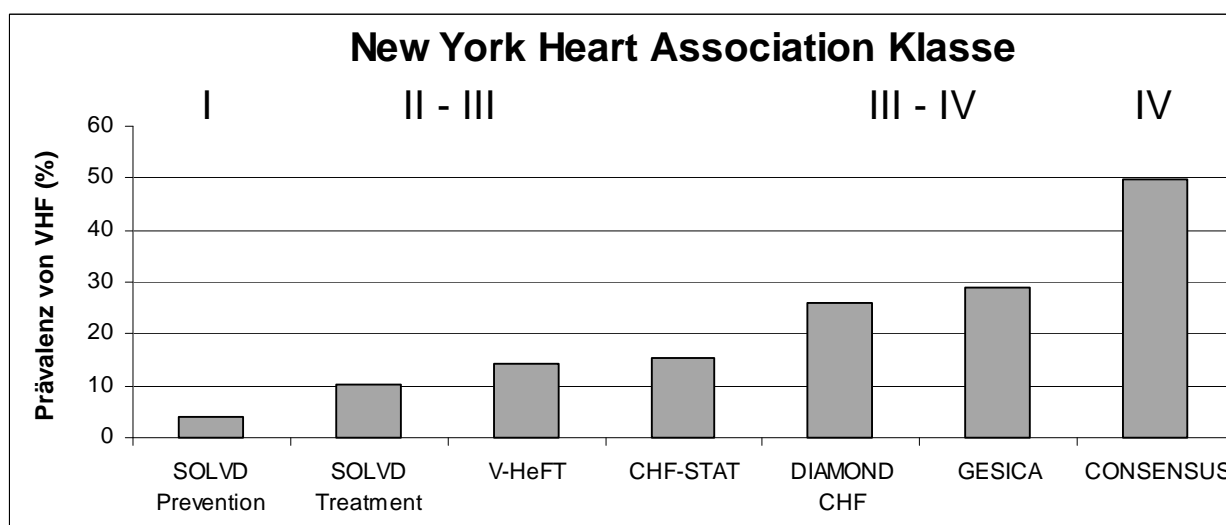


Abbildung 1: Prävalenz des Vorhofflimmerns in verschiedenen Herzinsuffizienz-Studien.

CHF-STAT = Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy, CONSENSUS = Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, DIAMOND CHF = Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Congestive Heart Failure study, GESICA = Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina, SOLVD = Studies of Left Ventricular Dysfunction, V-HeFT = Vasodilator in Heart Failure Trial, VHF = Vorhofflimmern. (nach Maisel et al ²⁸.)

Liegen beide Erkrankungen kombiniert vor, besteht eine deutlich schlechtere Prognose als beim Vorliegen einer der Erkrankungen allein.²⁶

1.2.2 Pathophysiologie

Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern stehen in einem direkten Verhältnis zueinander. Durch komplexe pathophysiologische Veränderungen entsteht eine Vernetzung, die zur Begünstigung und Erhaltung der einen Erkrankung durch die andere führt.

Herzinsuffizienz als Ursache für Vorhofflimmern

Herzinsuffizienz fördert durch Veränderungen sowohl am Herzen als auch im gesamten Körper die Entwicklung und das Fortbestehen von Vorhofflimmern auf neurohumoraler, elektrophysiologischer und struktureller Ebene.²⁸

Die neurohumoralen Veränderungen umfassen zum einen die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Aufgaben des RAAS sind normalerweise Erhöhung des Blutdrucks und Flüssigkeitsretention bei Hypotonus und Hypovolämie. Bestehende Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern führen jedoch durch relativen Hypotonus und Hypoperfusion zur Langzeitaktivierung des RAAS und dadurch zu physiologischen Veränderungen, die die Entstehung und Aufrechterhaltung von Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern begünstigen. Zu den Veränderungen gehören Salz- und Wasserretention durch die Nieren, Vasokonstriktion und strukturelles Remodeling mit Fibrose des atrialen und ventrikulären Myokards. Über längere Zeit verschlechtern diese Veränderungen eine Herzinsuffizienz und erhöhen die Tendenz zur Entstehung und Erhaltung von Vorhofflimmern. Dies führt zu einem sich selbst aufrechterhaltendem Kreislauf, der das Fortschreiten beider Erkrankungen begünstigt.²⁶ Eine Aktivierung des RAAS kann aber auch durch Nierenerkrankungen und Hyponatriämie erfolgen, die somit zur Begünstigung und Verstärkung von Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern beitragen können.

Zum anderen kommt es auf neurohumoraler Ebene zur Sympathikusaktivierung und dadurch zu verkürzten Refraktärzeiten der Atria und einer höheren Erregbarkeit dieser.²⁹

Elektrisches Remodeling führt durch Veränderungen der Ionenströme am Herzen zum Auftreten von Nachdepolarisationen, die wiederum atriale Extrasystolen begünstigen können.^{30,31}

Die neurohumoralen und elektrophysiologischen Veränderungen am Herzen begünstigen durch Förderung von atrialer interstitieller Fibrose strukturelles Remodeling. Fibrotisch veränderte Gebiete neigen nicht nur zur Ektopie, auch wird die Erregung nur langsam fortgeleitet, was das Auftreten von Reentry fördert und somit zum Fortbestehen von Vorhofflimmern führen kann.³²

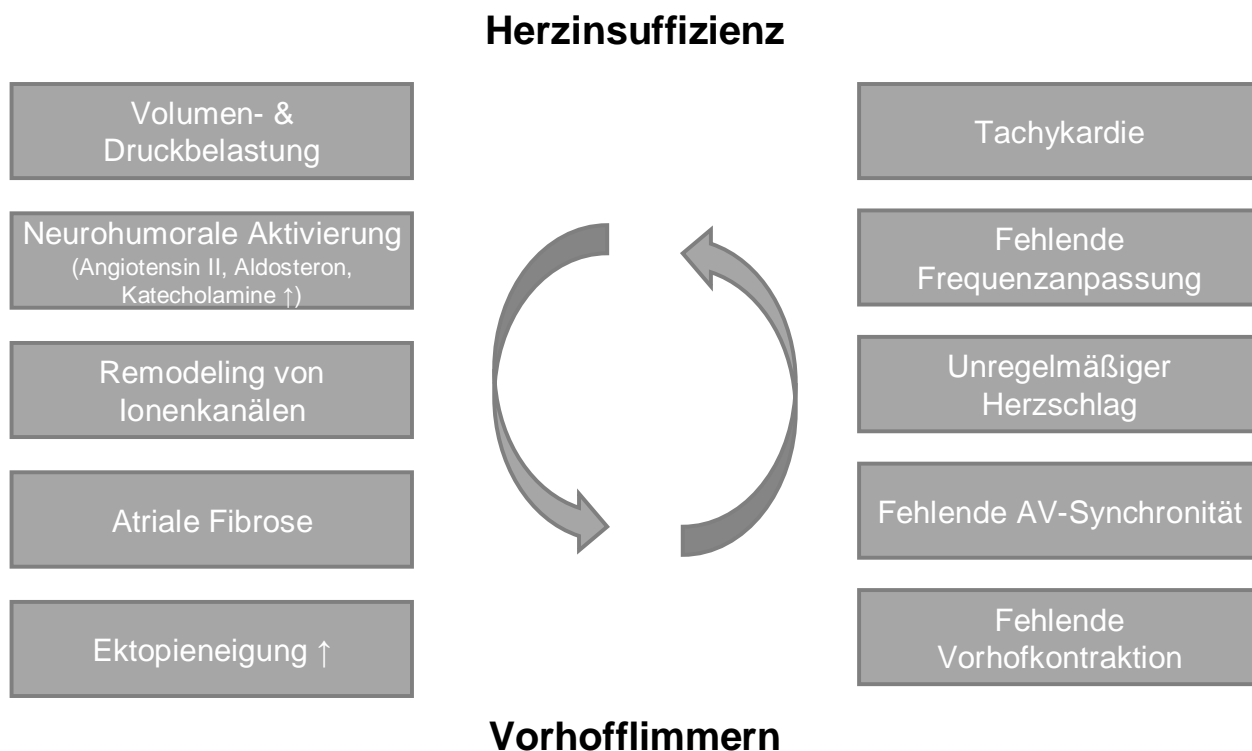


Abbildung 2: Pathophysiologie von Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern.

Zusammenhang und gegenseitige Begünstigung beider Erkrankungen. AV = atrioventrikulär. (nach Boldt et al ³².)

Vorhofflimmern als Ursache für Herzinsuffizienz

Vorhofflimmern seinerseits kann sowohl zu einer Dekompensation einer bekannten Herzinsuffizienz, als auch zur Dysfunktion eines bisher gesunden Herzens führen. Eine mögliche Ursache dafür ist die chronische tachykarde Überleitung, die zur sogenannten Tachykardiomyopathie führen kann.^{33,34} Die genauen Mechanismen dahinter sind noch nicht bekannt. Es wird vermutet, dass wiederholte schnelle Herzfrequenzen zu einer leichten Myokardischämie führen, die zwar nicht in Nekrose resultiert, aber eine Art myokardiale Betäubung verursacht und so zu einer reversiblen Funktionsstörung führen, auch wenn keine signifikanten Koronarstenosen vorliegen.^{33,35}

Weiterhin führt Vorhofflimmern durch den Verlust der atrioventrikulären Synchronität und einer unregelmäßigen Ventrikelanspannung zur Reduktion des Schlagvolumens und zu einer Verringerung des kardialen Auswurfs.^{13,29} Durch die fehlende Vorhofkontraktion kommt es zur Beeinträchtigung der diastolischen Füllung, was besonders bei Patienten mit gestörter diastolischer Funktion zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen kann.³²

1.3 Vorhofflimmern

1.3.1 Epidemiologie

Vorhofflimmern betrifft durchschnittlich 1 % der Erwachsenenbevölkerung und stellt damit die häufigste chronische Herzrhythmusstörung in Industrienationen dar.^{5,36} Die Prävalenz ist dabei stark vom Alter abhängig. So sind in den USA etwa 4 % der 60-Jährigen von Vorhofflimmern betroffen und 9 % der Personen im Alter von 80 Jahren. Mit zunehmender Alterung der Bevölkerung wird eine Verdopplung der Inzidenz und Prävalenz in den nächsten 50 Jahren erwartet.⁵

Derzeit liegt das Durchschnittsalter von Patienten mit Vorhofflimmern bei 75 Jahren.³⁷ Nach Ergebnissen der Framingham Heart Studie beträgt das Lebenszeitrisiko an Vorhofflimmern zu erkranken etwa 25 % für Männer und Frauen über 40 Jahren.³⁶ Das bedeutet, dass bis zum Erreichen der statistischen Lebenserwartung jeder Vierte an Vorhofflimmern erkranken wird.

Verschiedene Studien zeigten, dass Vorhofflimmern mit einer Verschlechterung der Lebensqualität und einer erhöhten Mortalität assoziiert ist.^{2,10,38-42} Die Framingham Heart Studie ergab, dass die alleinige Präsenz von Vorhofflimmern nach Anpassung für andere Komorbiditäten das Sterberisiko um den Faktor 1,5 bei Männern und 1,9 bei Frauen erhöht.²

1.3.2 Einteilung des Vorhofflimmerns

Die ACC/AHA/ESC-Richtlinien empfehlen eine klinisch relevante Einteilung basierend auf dem zeitlichen Verlauf des Vorhofflimmerns. So wird zwischen einer erstmals entdeckten Episode des Vorhofflimmerns und, wenn bereits mehrere Episoden dokumentiert wurden, wiederkehrendem Vorhofflimmern unterschieden.

Die weitere Unterteilung erfolgt in paroxysmales, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern. Dabei bedeutet paroxysmal, dass die Vorhofflimmerepisode spontan selbst terminiert. Besteht eine Episode länger als sieben Tage wird von persistierendem Vorhofflimmern gesprochen. Vorhofflimmern, welches nicht erfolgreich kardiovertiert werden konnte und langandauerndes Vorhofflimmern (> 1 Jahr), bei dem eine Kardioversion nicht indiziert oder nicht durchgeführt wurde, wird als permanentes Vorhofflimmern bezeichnet.³⁴

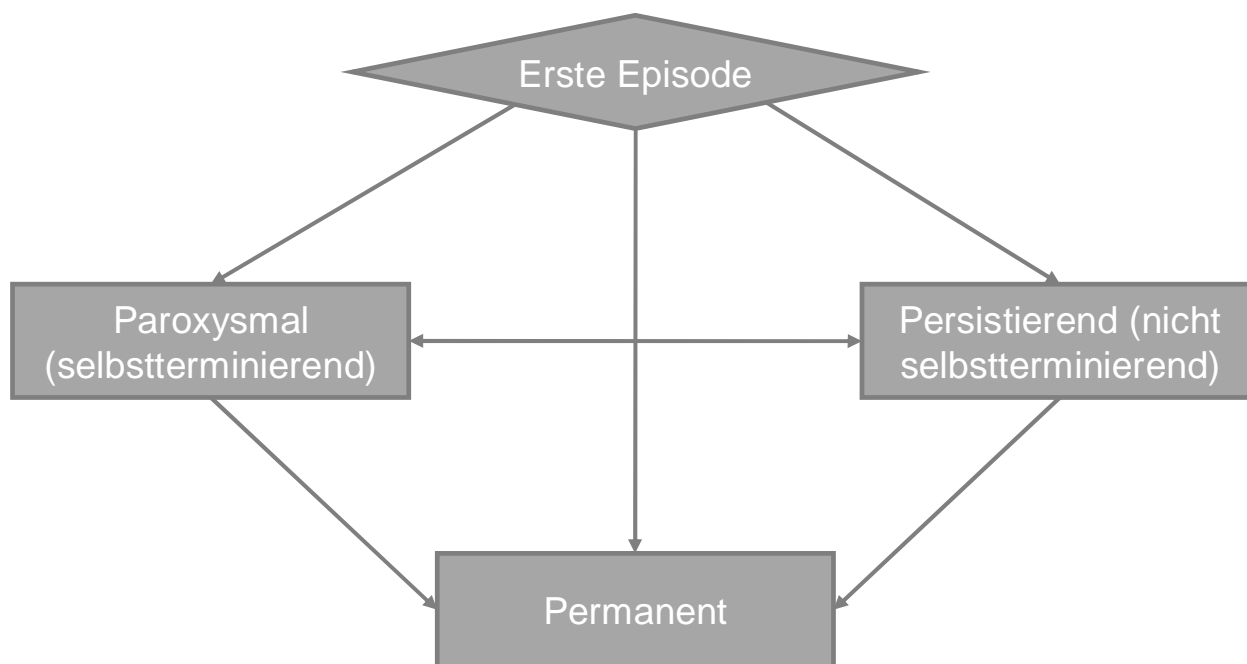


Abbildung 3: Einteilung des Vorhofflimmerns nach Richtlinien des American College of Cardiology, der American Heart Association und der European Society of Cardiology.

(nach Fuster et al ³⁴.)

1.3.3 Symptome des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern kann sich klinisch sehr unterschiedlich präsentieren. Die Symptome reichen von asymptomatisch ohne hämodynamische Effekte bis zu schweren Palpitationen. Studien von Aufzeichnungen ambulanter Elektrokardiogramme (EKG) fanden heraus, dass ein und derselbe Patient Perioden von symptomatischem und asymptomatischem Vorhofflimmern erleben kann.^{43,44} Ist Vorhofflimmern klinisch präsent, variieren die Symptome in Abhängigkeit von der Unregelmäßigkeit und Frequenz der ventrikulären Antwort auf das übergeleitete Vorhofflimmern. Bei der ersten Präsentation leiden die meisten Patienten unter Palpitationen, thorakalen Schmerzen, Dyspnoe, Müdigkeit, Benommenheit oder Synkopen. Bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern verringern sich die Palpitationen oft mit der Zeit und können im Verlauf sogar asymptomatisch werden. Dies ist besonders bei älteren Menschen der Fall.^{34,45}

1.3.4 Prognosemarker für die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Vorhofflimmern

Daten zu Prädiktoren der Mortalität bei Vorhofflimmern liegen derzeit nur begrenzt vor. Die Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Studiengruppe

belegte in 2004, dass fortgeschrittenes Alter, Vorliegen von Koronarer Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Schlaganfall, Rauchen, Linksventrikuläre Dysfunktion, Mitralinsuffizienz, Sinusrhythmus und die Behandlung mit Warfarin, Digoxin und antiarrhythmischer Medikation signifikant mit der Mortalität von Vorhofflimmerpatienten assoziiert sind.⁴⁶ Die Präsenz von Sinusrhythmus und die Therapie mit Warfarin waren dabei mit einer Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden.

Ein Großteil des Einflusses auf das Sterberisiko ist auf den engen Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Schlaganfallrisiko zurückzuführen, da Patienten mit Vorhofflimmern öfter tödliche Schlaganfälle erleiden als Patienten ohne Vorhofflimmern.⁴⁷ Die Framingham Gruppe stellte daher im Jahr 2003 einen Risikoscore zusammen, der Prädiktoren für das Eintreten von Schlaganfall und Tod für Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern kombinierte. Grundlage für diesen Score bildeten die Faktoren Alter, systolischer Blutdruck, das Vorliegen von Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt, signifikantem Herzgeräusch, Schlaganfall und Rauchen.¹⁶

Studie	Prognosemarker	Klinik	Diagnostik	Medikation	Anzahl HI-Patienten
Corley et al ⁴⁶ (AFFIRM Study, 2004)		<ul style="list-style-type: none"> · Alter · Apoplex · Diabetes mellitus · Herzinsuffizienz · KHK · Linksventrikuläre Dysfunktion · Mitralinsuffizienz · Rauchen 	<ul style="list-style-type: none"> · Sinusrhythmus 	<ul style="list-style-type: none"> · Antiarrhythmika · Digoxin · Warfarin 	n.v.
Wang et al ¹⁶ (Framingham Heart Study, 2003)		<ul style="list-style-type: none"> · Alter · Apoplex · Diabetes mellitus · Herzinsuffizienz · Myokardinfarkt · Rauchen 	<ul style="list-style-type: none"> · Signifikantes Herzgeräusch · Systolischer Blutdruck 		302

Tabelle 3: Unabhängige Mortalitätsprädiktoren multivariater Prognosestudien zum Vorhofflimmern.

Geordnet nach Größe der Studienpopulation. AFFIRM = Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management, HI = Herzinsuffizienz, KHK = Koronare Herzkrankheit n.v. = nicht vorhanden.

2 Methoden

2.1 Studienpopulation

In der vorliegenden Studie wurden Patienten, bei denen sowohl Herzinsuffizienz als auch Vorhofflimmern vorlagen, auf ihre Mortalitätsprädiktoren untersucht, um diese mit bekannten Prognosemarkern der Herzinsuffizienz bzw. des Vorhofflimmerns zu vergleichen. Dafür erfolgte eine klinikinterne Datenbankabfrage der kardiologischen Stationen der Charité – Campus Virchow-Klinikum für den Zeitraum April 2001 bis Dezember 2002, bei der die elektronischen Akten von 1002 konsekutiv stationär betreuten Patienten mit der Diagnose Vorhofflimmern herausgefiltert wurden. Patienten, die folgende Kriterien erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen:

- Vorliegen einer dokumentierten reduzierten LVEF von $\leq 45\%$ während des stationären Aufenthaltes (298 Patienten)
- Nachweis des Vorhofflimmerns mittels EKG während des stationären Aufenthaltes (208 Patienten)
- Nachverfolgung mindestens einen Monat nach Entlassung möglich (185 Patienten).

Um Konditionen mit hoher Fallfatalität zu vermeiden, wurden Patienten, die während des Aufenthaltes oder innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung verstarben, ausgeschlossen. Ebenso erfolgte der Ausschluss von Patienten mit Vorhofflattern oder anderen Herzrhythmusstörungen und von Patienten, bei denen das Vorhofflimmern postoperativ auftrat.

Insgesamt konnten 173 konsekutive Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen (siehe Abbildung 4) und über einen Gesamtzeitraum von 87 Monaten (7,25 Jahre) nachbeobachtet werden (siehe Kapitel 2.4).

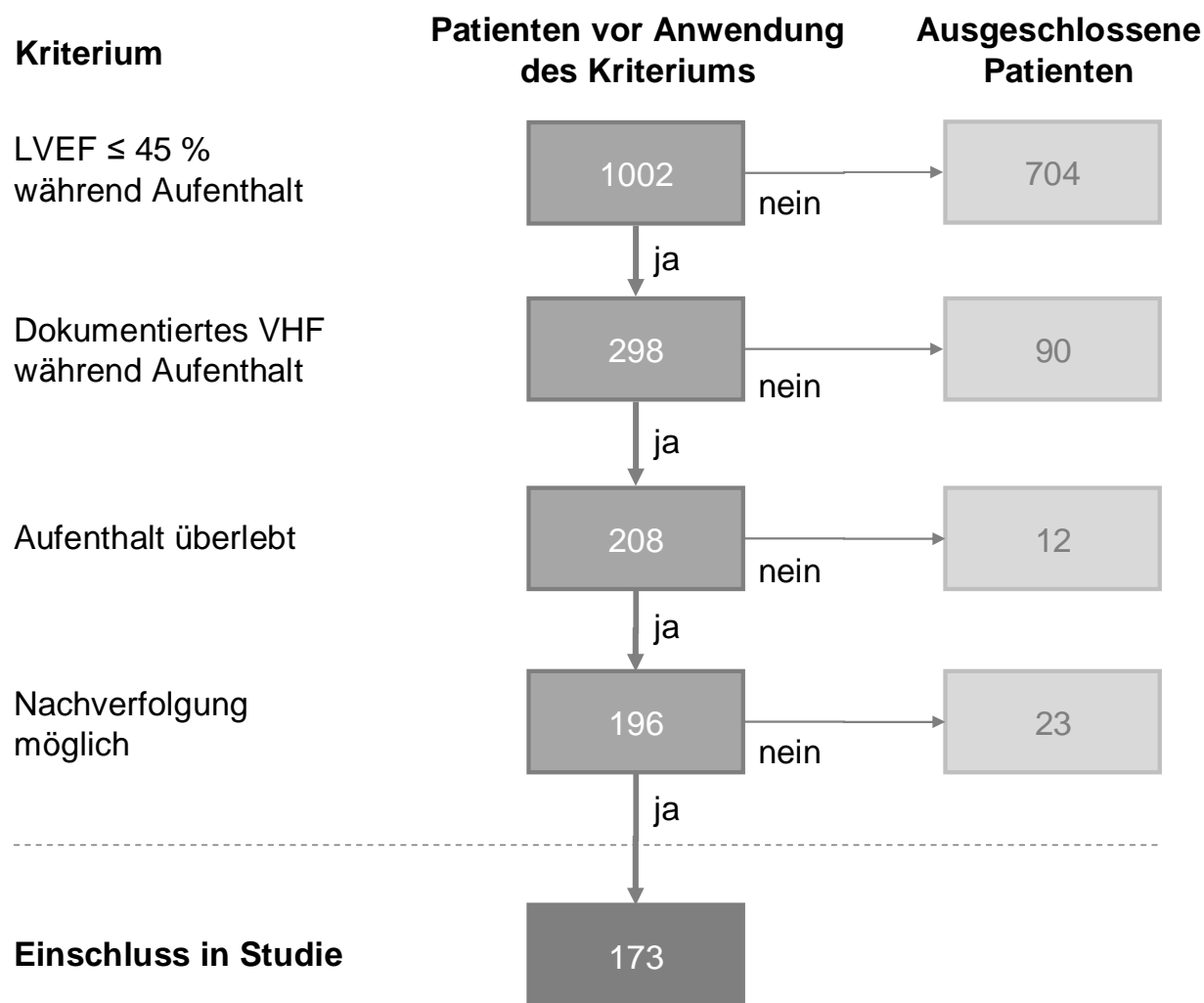


Abbildung 4: Identifikation der Studienpopulation.

Ausgangspunkt stellten 1002 konsekutive stationär betreute Patienten mit VHF in den Diagnosenlisten dar. LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, VHF = Vorhofflimmern.

2.2 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist das Ergebnis einer eigenständigen retrospektiven Studie, der eine breite Erfassung relevanter Patientendaten, Erstellung und Übertragung in eine geeignete Datenbank und ausführliche statistische Datenanalyse zugrunde lag. Die Enddatenbank umfasste 20760 Felder und machte zu jedem Patienten 120 Parameter abrufbar. Anhand dieser Informationen gingen pro Patient insgesamt 52 Parameter in die statistische Auswertung ein. Um die Integrität und den Datenschutz der Patienten zu wahren, wurden die Daten in pseudonymisierter Form mittels konsekutiver Identifikationsnummern gespeichert. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission genehmigt.

2.3 Datenerhebung und Definitionen

Die Daten wurden aus archivierten Patientenakten und dem elektronischen Datenverwaltungssystem der Charité gewonnen. Als Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes wurde der erste Besuch des Patienten in der Medizinischen Klinik für Kardiologie der Charité – Campus Virchow-Klinikum gewertet, der in einem vollständigen Arztbrief mit Entlassungsmedikation dokumentiert wurde und für den EKG-Aufzeichnungen, sowie echokardiographische und/oder koronarangiographische Ergebnisse vorlagen.

Herzinsuffizienz wurde definiert durch Vorliegen einer reduzierten LVEF $\leq 45\%$, die in 40 % der Fälle mittels Laevokardiographie und in 60 % der Fälle mittels Echokardiographie ermittelt wurde. Die Klassifizierung als reduzierte Ejektionsfraktion bei einer LVEF $\leq 45\%$ erfolgte aufgrund der Ergebnisse von Solomon et al, die eine lineare Zunahme des Mortalitätsrisikos bei Vorliegen einer LVEF $\leq 45\%$ demonstrierten.⁴⁸ Eine Einteilung nach der NYHA Klassifikation wurde, sofern sie nicht im Arztbrief dokumentiert worden war, aus anamnestischen Angaben anhand der ESC-Leitlinien⁴ vorgenommen. Das Vorliegen einer Herzinsuffizienzsymptomatik wurde aus den anamnestischen Angaben des Aufnahmebriefes zu Dyspnoe und peripheren Ödemen ermittelt. Die Genese der Herzinsuffizienz wurde als ischämisch definiert bei Vorliegen einer KHK in der medizinischen Vorgeschichte, sofern sie nicht anders im Arztbrief eingestuft wurde.

Das Vorliegen von Vorhofflimmern musste mittels 12-Kanal-EKG während des stationären Aufenthaltes dokumentiert worden sein. Definiert wurde das Vorhandensein von Vorhofflimmern im EKG anhand der ACC/AHA/ESC-Leitlinien.³⁴ Die Werte der weiteren EKG-Parameter (Herzfrequenz, QRS- und QTc-Zeit) wurden aus den maschinellen Berechnungen der EKG-Aufzeichnungen übernommen und manuell auf ihre Stimmigkeit überprüft. Vorhofflimmern wurde als Hauptdiagnose definiert, wenn Symptome des Vorhofflimmerns in Verbindung mit einer Dokumentation des Vorhofflimmerns zur unmittelbaren stationären Aufnahme führten oder eine elektive Aufnahme zur pharmakologischen oder elektrischen Therapie eines bekannten Vorhofflimmerns erfolgte. Wurde in vorhergehenden Patientenakten die Erstdiagnose des Vorhofflimmerns angegeben, ergab sich aus der Differenz zwischen Zeitpunkt der stationären Aufnahme und Zeitpunkt der Erstdiagnose die Dauer des Vorhofflimmerns. Diese wurde auf volle Monate abgerundet. Eine Dauer von null Monaten entspricht somit einem Tag bis 29 Tagen. Erfolgte die Erstdiagnose des Vorhofflimmerns während des untersuchten stationären Aufenthaltes, wurde die Dauer des Vorhofflimmerns daher mit null Monaten angegeben.

Das in den Analysen verwendete Alter der Patienten wurde anhand des Geburtsdatums und dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme errechnet. Der Body Mass Index (BMI) wurde mittels BMI-Formel aus Körpergewicht in kg und Körpergröße in m errechnet ($\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße [m]}^2}$)⁴⁹.

Alle Angaben zu Begleiterkrankungen wurden aus den Diagnosenlisten bezogen. Die Angabe Myokardinfarkt bezieht sich auf die Dokumentation eines Myokardinfarktes in der medizinischen Vorgeschichte des Patienten oder auf einen sich unmittelbar ereigneten Myokardinfarkt, der zur stationären Aufnahme führte. Die Definition einer KHK umfasste neben der Angabe in den Diagnosenlisten die klinische Diagnose eines Myokardinfarktes und die Durchführung einer perkutanen Koronarrevaskularisation. Die Durchführung einer perkutanen Koronarrevaskularisation wurde dem Angiographiebericht entnommen. Die Definition von Herzklappenvitien schloss neben der Angabe in den Diagnosenlisten, die Dokumentation im Echokardiographiebefund mit ein. Die Angaben zu systolischem und diastolischem Blutdruck entsprechen dem ersten Wert nach stationärer Aufnahme aus den archivierten Krankenblättern. Die Medikation bezieht sich auf die Angaben im Entlassungsbrief am Ende der dokumentierten stationären Behandlung und ist als Entlassungsmedikation definiert.

Die echokardiographischen Parameter wurden zum Zeitpunkt der stationären Betreuung von Ärzten der kardiologischen Funktionsdiagnostik der Charité – Campus Virchow-Klinikum während einer transthorakalen oder transösophagealen Echokardiographie ermittelt und dem daraus dokumentierten Echokardiographiebericht entnommen.

Die Laborwerte wurden zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme der Patienten im Labor Nord der Charité ermittelt. Ab einem Serumkreatinin-Wert $> 1,2$ mg/dl lag eine Erhöhung über dem Referenzbereich des Labors vor. Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde anhand der Cockcroft-Gault-Formel aus Serumkreatinin, Alter, Gewicht und Geschlecht der Patienten errechnet ($\text{GFR} = \frac{((140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Gewicht [kg]} \times 0,85 \text{ (wenn weiblich)})}{(\text{Serumkreatinin [mg/dl]} \times 72)}$)⁵⁰.

Soweit nicht anders angegeben, wurden alle Parameter der Studienpopulation aus den elektronischen oder archivierten Patientenakten entnommen.

2.4 Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtung erstreckte sich vom dokumentierten stationären Aufenthalt der Patienten in der Medizinischen Klinik für Kardiologie der Charité – Campus Virchow-Klinikum zwischen

April 2001 und Dezember 2002 bis zum Tod oder bis zum letzten Kontakt zum Patienten. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Sterblichkeit jeglicher Ursache. Das Eintreten bzw. Ausbleiben des Todes wurde durch telefonische Interviews mit den Patienten oder ihren Angehörigen und den behandelnden Hausärzten sowie schriftlicher Befragung der Hausärzte ermittelt.

Ursprünglich sollte neben Tod und Todesdatum auch Todesort, Todesursache, letzte oder aktuelle Medikation und weitere Hospitalisationen erfasst werden. Aufgrund der stark variierenden Resonanz zu den telefonischen Interview- und Fragebogenauswertungen musste die Erfassung auf die Mortalität bzw. den letzten Kontakt zum behandelnden Arzt beschränkt werden.

Konnten die Patienten persönlich kontaktiert werden, wurde als Datum des letzten Kontaktes das Datum des Telefoninterviews gewählt. Für Patienten, die trotz Recherche nicht nachverfolgt werden konnten, wurde als letzter Kontakt das Datum der zuletzt dokumentierten stationären oder ambulanten Betreuung in der Charité – Campus Virchow-Klinikum bestimmt.

Die Patientengruppe wurde über einen Gesamtzeitraum von 87 Monaten (7,25 Jahre) beobachtet. Die mediane Nachbeobachtungszeit beläuft sich auf 41 Monate (3,42 Jahre).

2.5 Statistische Auswertung

Zur statistischen Datenanalyse wurden die Softwareprogramme Microsoft Excel 2000 und SPSS 13.0 für Windows (SPSS, Chicago, IL) verwendet. Das Signifikanzniveau wurde für alle Berechnungen auf 5 % festgelegt ($p \leq 0,05$). Alle Tests sind zweiseitig.

Die deskriptive Auswertung für nominalskalierte Parameter erfolgte durch die Erstellung von Häufigkeitstabellen mit der Angabe von Prozent und Anzahl. Ordinalskalierte oder nichtnormalverteilte metrischskalierte Parameter wurden mit den statistischen Kennwerten Median, 25. und 75. Perzentil beschrieben. Für normalverteilte metrischskalierte Parameter wurden der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Dafür wurden alle metrischskalierten Parameter vorher mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung untersucht.

Metrischskalierte Parameter	p-Wert des K-S-Tests	Normalverteilung
Alter (Jahre)	0,648	ja
BMI	0,030	nein
Systolischer Blutdruck (mmHg)	0,013	nein
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	0,007	nein
LVEF (%)	0,068	ja
Dauer des VHF (Monate)	< 0,001	nein
Herzfrequenz (bpm)	0,072	ja
QRS-Zeit während VHF (ms)	0,002	nein
QTc-Zeit während VHF (ms)	0,983	ja
LAD (mm)	0,119	ja
LVEDD(mm)	0,645	ja
IVSDd (mm)	0,066	ja
GFR (ml/min)	0,037	nein
Serumkreatinin (mg/dl)	< 0,001	nein
Serumnatrium (mmol/l)	0,009	nein
Serumkalium (mmol/l)	0,165	ja
Troponin T (µg/l)	< 0,001	nein
Hämoglobin (g/dl)	0,661	ja
INR	< 0,001	nein

Tabelle 4: Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests.

Berechnung des Vorliegens einer Normalverteilung der metrischskalierten Parameter. BMI = Body Mass Index, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, INR = International Normalized Ratio, IVSDd = interventrikuläre Septumdicke diastolisch, K-S = Kolmogorov-Smirnov, LAD = linksatrialer Durchmesser, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, VHF = Vorhofflimmern.

Zur explorativen Datenauswertung wurden für nominalskalierte Parameter der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und für ordinalskalierte oder nichtnormalverteilte metrischskalierte Parameter der U-Test nach Mann und Whitney verwandt. Die normalverteilten metrischskalierten Parameter wurden mittels t-Test nach Student für unabhängige Stichproben verglichen.

Zur Überlebensanalyse wurden univariate Analysen der Beziehung jedes Parameters zur Gesamtmortalität mit Hilfe der Cox-Regressionsanalysen untersucht. Das Ausmaß des Einflusses auf das Mortalitätsrisiko wird in Form des Odds Ratio (OR) angegeben. Ein OR > 1 zeigt dabei eine Erhöhung, ein OR < 1 eine Verminderung des Mortalitätsrisikos an. Ein dazugehöriger p-

Wert $\leq 0,05$ bedeutet, dass das OR signifikant ist. Für jedes OR wurde das 95 % Konfidenzintervall (KI) berechnet. Für metrischskalierte Parameter gilt das OR jeweils pro zunehmende Einheit. Zur Identifizierung unabhängiger Mortalitätsprädiktoren wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wurden die Parameter eingeschlossen, die in den univariaten Analysen mit der Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert waren. Anschließend wurde die multivariate Regressionsanalyse nach Cox schrittweise im Rückwärtsselektionsverfahren durchgeführt. Da Troponin-T-Werte nur für 70 % der Patienten zur Verfügung standen und Troponin T nicht als unabhängiger Prognosemarker aus der ersten multivariaten Cox-Regressionsanalyse hervorging, wurde eine zweite Analyse ohne Troponin T durchgeführt. Ausschluss des Troponin T erhöhte die Stichprobengröße und damit die statistische Aussagekraft.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Für die vorliegende Arbeit konnten 173 Patienten über einen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 41 Monaten untersucht werden. Die Studiengruppe bestand aus Patienten unterschiedlichen Alters (30 bis 93 Jahre), mit verschiedenen Herzinsuffizienzsymptomen (NYHA Klasse I bis IV) und einer breiten Streuung der LVEF (6 bis 45 %). Die Patienten waren im Durchschnitt 67 ± 12 Jahre alt und ein Drittel der Patienten war weiblich. Die mediane Dauer des stationären Aufenthaltes betrug 9 Tage (1 bis 42 Tage).

Die mittlere LVEF betrug 31 ± 9 %. Die Einstufung in NYHA Klasse II bis III wurde bei 78 % der Patienten vorgenommen. Betrachtet man die mittlere LVEF für jede NYHA Klasse einzeln, so betrug diese für Patienten der NYHA Klasse I, II und IV ebenfalls 31 % und für Patienten der NYHA Klasse III 30 %. Insgesamt erfolgte für ca. ein Drittel der Patienten die Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz, bei einem weiteren Drittel war Vorhofflimmern Hauptdiagnose. Bei Aufnahme präsentierten sich 121 Patienten (70 %) mit Herzinsuffizienzsymptomen.

Das Vorhofflimmern wurde zu 100 % elektrokardiographisch belegt. Permanentes Vorhofflimmern bestand dabei bei der Hälfte der Patienten. Die Dauer des Vorhofflimmerns seit Erstdiagnose war bei 54 % der Patienten eruiert und unterlag einer breiten Streuung. Die mediane Dauer des Vorhofflimmerns belief sich auf acht Monate. Bei 34 Patienten (20 %) wurde das Vorhofflimmern erstmalig während des untersuchten stationären Aufenthaltes festgestellt. Ein Fünftel der Patienten wurde im Sinusrhythmus entlassen. Von diesen Patienten wurden 11 Patienten elektrisch und 10 Patienten pharmakologisch kardiovertiert. Die restlichen 16 Patienten konvertierten spontan in den Sinusrhythmus.

An Begleiterkrankungen wiesen 73 % der Patienten einen arteriellen Hypertonus auf. Der mediane Blutdruck bei stationärer Aufnahme betrug 120/70 mmHg. Von den 68 % der Patienten mit KHK führte bei 12 Patienten ein akuter Myokardinfarkt zur stationären Aufnahme, bei 34 Patienten wurde eine perkutane Koronarrevaskularisation während des untersuchten Aufenthaltes durchgeführt. Herzklappenvitien waren bei 67 % der Patienten bekannt, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bei 13 % und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) bei 23 %.

Demographie	Fälle gültig	% / Mittel / Median
Alter (Jahre) (Mittel ± SD)	173	67 ± 12
Geschlecht weiblich (% [n])	173	30 (51)
BMI (<i>Median [P_{25%}; P_{75%}]</i>)	173	26,4 (23,4; 29,7)
Systolischer Blutdruck (mmHg) (<i>Median [P_{25%}; P_{75%}]</i>)	173	120 (110; 140)
Diastolischer Blutdruck (mmHg) (<i>Median [P_{25%}; P_{75%}]</i>)	173	70 (60; 80)
Herzinsuffizienzparameter		
LVEF (%) (Mittel ± SD)	173	31 ± 9
NYHA Klasse (% [n])	153	I 9 (13); II 33 (51); III 45 (69); IV 13 (20)
Klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz (% [n])	173	70 (121)
Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz (% [n])	173	29 (50)
Genese der Herzinsuffizienz ischämisch (% [n])	173	64 (111)
Vorhofflimmerparameter		
VHF Kategorie (% [n])	173	paroxysmal 20 (34); persistierend 29 (51); permanent 51 (88)
Hospitalisierung wegen VHF (% [n])	173	28 (49)
Dauer des VHF seit ED (Monate) (<i>Median [P_{25%}; P_{75%}]</i>)	94	8 (0; 55)
Entlassung im Sinusrhythmus (% [n])	173	21 (37)
Art der Terminierung (% [n])	37	pharmakologisch 27 (10); elektrisch 30 (11)
Begleiterkrankungen		
Arterieller Hypertonus (% [n])	173	73 (126)
KHK (% [n])	173	68 (117)
· Myokardinfarkt (% [n])	173	62 (73)
· Perkutane Koronarrevaskularisation (% [n])	173	29 (34)
Herzklappenvitien (% [n])	173	67 (115)
pAVK (% [n])	173	13 (22)
COPD (% [n])	173	23 (39)
Diabetes mellitus (% [n])	173	38 (65)
Hyperlipoproteinämie (% [n])	173	45 (77)

Tabelle 5: Ergebnisse der deskriptiven Analysen I.

Patientencharakteristika zu Demographie, Herzinsuffizienz- und VHF-Parametern und Begleiterkrankungen. Nominalskalierte Parameter sind in Prozent (%) und in Anzahl (n) dargestellt. Mittelwerte sind ± Standardabweichung (SD) angegeben, Mediane kursiv gedruckt mit 25. und 75. Perzentil (P). BMI = Body Mass Index, ED = Erstdiagnose, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, KHK = Koronare Herzkrankheit, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA = New York Heart Association, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, VHF = Vorhofflimmern.

Eine orale Antikoagulation wurde bei Entlassung nur für 54 % der Patienten empfohlen. Betablocker (BBL) erhielten 80 % der Patienten, 88 % der Patienten erhielten Angiotensin-Konversions-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB) (ein Patient erhielt beide Medikamente) und 45 % einen Aldosteron-Antagonisten. BBL als Einzeltherapie der Herzinsuffizienz erhielten 9 % der Patienten, für 10 % wurde eine Monotherapie mit ACE-Hemmer oder ARB verschrieben. Eine Zweifachtherapie aus BBL + ACE-Hemmer/ARB oder BBL + Aldosteron-Antagonist oder ACE-Hemmer/ARB + Aldosteron-Antagonist erhielten 43 %. Für 36 % der Patienten wurde eine Dreifachtherapie aus BBL + ACE-Hemmer/ARB + Aldosteron-Antagonist verschrieben. Keine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie bei Entlassung erhielten 2 % der Patienten. Diuretika wurden für 140 Patienten (81 %), deren mediane GFR 65 ml/min betrug, verschrieben.

Die durchschnittliche Herzfrequenz betrug bei Aufnahme 103 ± 36 bpm und liegt somit im tachykarden Bereich. Die mediane QRS-Zeit lag mit 110 ms an der oberen Grenze des Normbereichs. Von den 59 Patienten (34 %) mit einer QRS-Zeit über 120 ms zeigte das EKG bei neun Patienten einen Rechtsschenkelblock, bei 19 Patienten einen Linksschenkelblock, bei drei Patienten einen linksanterioren Hemiblock und bei fünf Patienten Rechtsschenkelblock mit linksanterioren Hemiblock.

Die nach der Cockcroft-Gault-Formel berechnete mediane GFR aller Patienten betrug 68 ml/min. Gemäß der Empfehlung der Kidney Disease Outcome Quality Initiative entspricht dies einem geringgradigen Verlust der Nierenfunktionsleistung.⁵¹ Eine normale Nierenfunktion (GFR > 90 ml/min) oder nur geringgradigen Funktionsverlust (GFR = 60 – 89 ml/min) hatten 60 % der Patienten. Von den restlichen 40 % litten 56 Patienten unter einem mittelgradigen Funktionsverlust (GFR = 30 – 59 ml/min), 11 Patienten unter einem schweren Funktionsverlust (GFR = 15 – 29 ml/min) und zwei Patienten unter Nierenversagen (GFR < 15 ml/min). Insgesamt waren drei Patienten dialysepflichtig.

Alle weiteren Durchschnittswerte der Laborparameter lagen im Referenzbereich. Der mittlere Hämoglobinwert der Männer betrug 13,8 g/dl, für Frauen lag der Hämoglobinwert im Durchschnitt bei 13,3 g/dl.

Entlassungsmedikation	Fälle gültig	% / Mittel / Median
Orale Antikoagulation (% [n])	173	54 (94)
BBL (% [n])	173	80 (139)
ACE-Hemmer / ARB (% [n])	173	88 (152)
Aldosteron-Antagonisten (% [n])	173	45 (77)
Diuretika (% [n])	173	81 (140)
Digitalis (% [n])	173	27 (46)
Calcium-Kanal-Blocker (% [n])	173	7 (12)
Amiodaron (% [n])	173	17 (30)
Nitrate (% [n])	173	9 (16)
Statine (% [n])	173	42 (72)
Elektrokardiographische Parameter		
Herzfrequenz (bpm) (Mittel ± SD)	173	103 ± 36
QRS-Zeit während VHF (ms) (<i>Median [P_{25%}; P_{75%}]</i>)	173	110 (94; 134)
QTc-Zeit während VHF (ms) (Mittel ± SD)	173	442 ± 34
Echokardiographische Parameter		
Linksatrialer Durchmesser (mm) (Mittel ± SD)	158	50 ± 8
Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (mm) (Mittel ± SD)	160	58 ± 8
Interventrikuläre Septumdicke diastolisch (mm) (Mittel ± SD)	162	12 ± 3
Perikarderguss (% [n])	168	8 (13)
Laborparameter		
GFR (ml/min) (<i>Median [P_{25%}; P_{75%}]</i>)	173	68 (48; 97)
Serumkreatinin (mg/dl) (<i>Median [P_{25%}; P_{75%}]</i>)	173	1,08 (0,86; 1,29)
Serumnatrium (mmol/l) (<i>Median [P_{25%}; P_{75%}]</i>)	173	138 (136; 141)
Serumkalium (mmol/l) (Mittel ± SD)	173	4,3 ± 0,6
Troponin T (µg/l) (<i>Median [P_{25%}; P_{75%}]</i>)	122	0,03 (0,01; 0,10)
Hämoglobin (g/dl) (Mittel ± SD)	173	13,7 ± 1,9
INR (<i>Median [P_{25%}; P_{75%}]</i>)	173	1,23 (1,08; 2,05)

Tabelle 6: Ergebnisse der deskriptiven Analysen II.

Patientencharakteristika zu Entlassungsmedikation, elektrokardiographischen Parametern, echokardiographischen Parametern und Laborparametern. Nominalskalierte Parameter sind in Prozent (%) und in Anzahl (n) dargestellt. Mittelwerte sind ± Standardabweichung (SD) angegeben, Mediane kursiv gedruckt mit 25. und 75. Perzentil (P). ACE = Angiotensin-Konversions-Enzym, ARB = Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker, BBL = Betablocker, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, INR = International Normalized Ratio, VHF = Vorhofflimmern.

3.1.1 Langzeitüberleben

Insgesamt konnte ein Nachbeobachtungszeitraum von 87 Monaten (7,25 Jahre) erreicht werden. Darunter konnten 72 Patienten (42 %) über mehr als fünf Jahre nachverfolgt werden. Davon waren 63 Patienten (36 %) nach einer Beobachtungszeit von 60 Monaten noch am Leben. Während des Beobachtungszeitraums von 87 Monaten sind 64 Patienten (37 %) verstorben. Von ihnen starben 16 % an einer nicht kardialen Todesursache. Bei 47 % der gestorbenen Patienten war ein kardiales Ereignis ursächlich für den Tod. Hiervon konnte bei 57 % als genaue Todesursache eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz und bei 30 % ein arrhythmogenes Ereignis eruiert werden. Bei 24 Patienten blieb die Todesursache unbekannt.

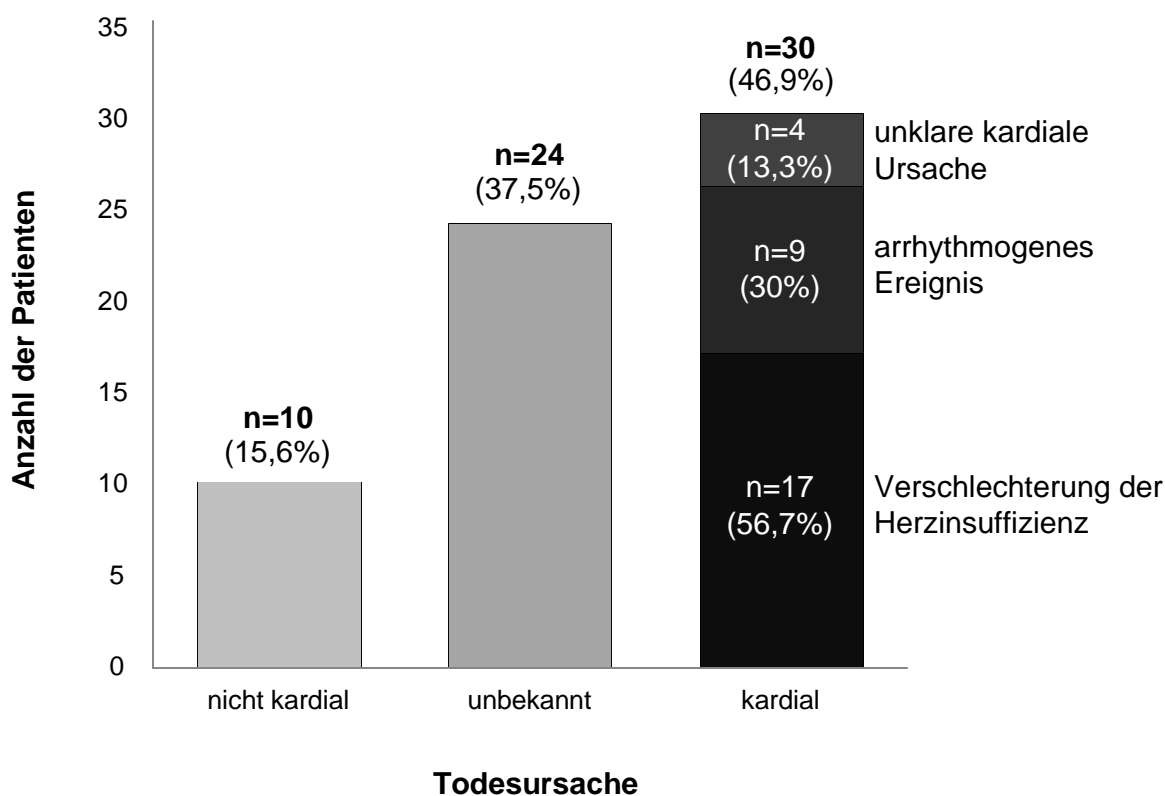


Abbildung 5: Häufigkeiten der zum Tode führenden Ursachen.

Die Todesursachen sind in Anzahl (n) der verstorbenen Patienten und in Prozent (%) dargestellt. Die Prozentangaben über den Säulen beziehen sich auf die 64 verstorbenen Patienten bzw. auf die 30 Patienten mit einer kardialen Todesursache (schwarze Säule).

3.1.2 Verstorbene Patienten

Verglichen mit den nicht-verstorbenen Patienten waren die verstorbenen Patienten älter (70 ± 12 Jahre versus 65 ± 12 Jahre, $p = 0,007$) und wiesen häufiger Herzklappenvitien als Begleiterkrankung auf (78% versus 60% , $p = 0,013$). Zwischen den zwei Gruppen gab es keine Unterschiede in LVEF und NYHA Klassen. Bei Entlassung wurden den während der Nachbeobachtung verstorbenen Patienten häufiger Diuretika verschrieben (89% versus 76% , $p = 0,037$). Sie erhielten jedoch seltener eine orale Antikoagulation (44% versus 61% , $p = 0,032$). Der Gebrauch von BBL, ACE-Hemmern/ARB oder Aldosteron-Antagonisten war in beiden Gruppen etwa gleich häufig. Die mediane QRS-Zeit der verstorbenen Patienten war länger (116 ms versus 104 ms, $p = 0,013$). Die mediane GFR bei Aufnahme war niedriger (55 ml/min versus 76 ml/min, $p = 0,001$) und das Serumkreatinin dementsprechend höher ($1,23$ versus $1,01$, $p < 0,001$). Außerdem wiesen die verstorbenen Patienten bei Aufnahme ein höheres Troponin T auf ($0,05$ $\mu\text{g/l}$ versus $0,02$ $\mu\text{g/l}$, $p = 0,018$).

Parameter	Patienten		p-Wert
	verstorben (n = 64)	zensiert (n = 109)	
Alter (Jahre)	70 ± 12	65 ± 12	0,007
Herzklappenvitien	78 (50)	60 (65)	0,013
Diuretika	89 (57)	76 (83)	0,037
Orale Antikoagulation	44 (28)	61 (66)	0,032
QRS-Zeit während VHF (ms)	<i>116 (100; 142)</i>	<i>104 (92; 122)</i>	0,013
GFR (ml/min)	<i>55 (40; 74)</i>	<i>76 (56; 99)</i>	0,001
Serumkreatinin (mg/dl)	<i>1,23 (1,00; 1,54)</i>	<i>1,01 (0,83; 1,19)</i>	< 0,001
Troponin T ($\mu\text{g/l}$)	<i>0,05 (0,02; 0,17)</i>	<i>0,02 (0,01; 0,07)</i>	0,018

Tabelle 7: Ergebnisse der univariaten Analysen.

Vergleich zwischen verstorbenen und zensierten Patienten. Darstellung der signifikanten Parameter. Die zensierten Fälle umfassen Patienten, die nach einer Nachbeobachtungszeit von 80 Monaten noch gelebt haben und Patienten, die nicht bis zum Ende nachverfolgt werden konnten. Nominalskalierte Parameter sind in Prozent und in Anzahl dargestellt. Mittelwerte sind \pm Standardabweichung angegeben, Mediane kursiv gedruckt mit 25. und 75. Perzentil. GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, VHF = Vorhofflimmern.

Um auch den zeitlichen Verlauf und die Einbeziehung zensierter Fälle zu berücksichtigen, erfolgte die Analyse der erhobenen Daten auf mögliche Prognosemarker mit Hilfe von Cox-Regressionsanalysen.

3.2 Univariate Überlebensanalysen

In den univariaten Cox-Regressionsanalysen waren 11 Parameter mit dem Überleben assoziiert. Zu den Parametern, die mit einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos verbunden waren, gehören fortgeschrittenes Alter, Vorliegen von Herzklappenvitien, pAVK und COPD als Begleiterkrankung, Diuretika in der Entlassungsmedikation, verlängerte QRS-Zeit im EKG, erhöhtes Serumkreatinin, Hyponatriämie und erhöhtes Troponin T. Orale Antikoagulation und erhöhte Herzfrequenz waren mit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos assoziiert.

LVEF und Symptomschwere ausgedrückt als NYHA Klasse waren nicht mit einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos assoziiert. Auch der Vergleich unter den NYHA Klassen ergab keinen Unterschied im Hinblick auf die Mortalität.

Das Überleben unter den Subgruppen mit paroxysmalem, persistierendem und permanentem VHF unterschied sich nicht signifikant. Die Entlassung im Sinusrhythmus schien ebenfalls keinen Einfluss auf das Mortalitätsrisiko zu haben.

Die Begleiterkrankungen Herzklappenvitien und pAVK erhöhten das Mortalitätsrisiko jeweils ungefähr um das Zweifache (OR 2,37, 95 % KI 1,31 – 4,30, $p = 0,004$; OR 1,77, 95 % KI 1,03 – 3,03, $p = 0,038$). Weitere Begleiterkrankungen, wie arterieller Hypertonus, KHK, Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie, waren nicht mit der Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert.

Der Gebrauch von BBL, ACE-Hemmern/ARB oder Aldosteron-Antagonisten war nicht mit dem Überleben assoziiert.

Die Erhöhung der Herzfrequenz war in den univariaten Analysen mit einer Verringerung des Mortalitätsrisikos assoziiert. Nach der Unterteilung in die Subgruppen bradykard (< 60 bpm), normofrequent (60 – 100 bpm) und tachykard (> 100 bpm) war jedoch nur die Unterscheidung zwischen Bradykardie und Normofrequenz signifikant (OR 3,16, 95 % KI 1,49 – 6,70, $p = 0,003$).

Die Tabellen 8 und 9 geben Auskunft über die ORs aus den univariaten Cox-Regressionsanalysen zu allen untersuchten Parametern. Ein dazugehöriger p -Wert $\leq 0,05$ bedeutet, dass das OR signifikant ist und der Parameter mit dem Überleben assoziiert ist. Die Parameter mit einem signifikanten OR aus den univariaten Cox-Regressionsanalysen gingen in die multivariate Cox-Regressionsanalyse ein. Erst diese lässt Rückschlüsse auf unabhängige Prognosemarker zu.

Demographie	OR	95% KI	p-Wert
Alter (Jahre)	1,05	1,03 - 1,08	< 0,001
Geschlecht weiblich	0,81	0,46 - 1,42	0,461
BMI	1,01	0,97 - 1,06	0,555
Systolischer Blutdruck (mmHg)	1,00	0,99 - 1,01	0,667
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	1,00	0,99 - 1,02	0,754
Herzinsuffizienzparameter			
LVEF (%)	0,98	0,96 - 1,01	0,211
NYHA Klasse I und II	0,72	0,43 - 1,21	0,215
Klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz	1,49	0,84 - 2,66	0,175
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	1,61	0,97 - 2,67	0,065
Genese der Herzinsuffizienz ischämisch	1,11	0,67 - 1,85	0,685
Vorhofflimmerparameter			
VHF Kategorie paroxysmal und persistierend	0,81	0,50 - 1,33	0,401
Hospitalisierung wegen VHF	0,72	0,40 - 1,28	0,256
Dauer des VHF seit Erstdiagnose (Monate)	1,00	1,00 - 1,01	0,568
Entlassung im Sinusrhythmus	0,69	0,36 - 1,33	0,267
Terminierung des VHF pharmakologisch	0,62	0,13 - 2,88	0,542
Terminierung des VHF elektrisch	1,24	0,36 - 4,24	0,735
Begleiterkrankungen			
Arterieller Hypertonus	1,48	0,83 - 2,65	0,183
KHK	1,18	0,70 - 2,01	0,538
· Myokardinfarkt	1,03	0,63 - 1,70	0,903
· Perkutane Koronarrevaskularisation	1,18	0,64 - 2,16	0,605
Herzklappenvitien	2,37	1,31 - 4,30	0,004
pAVK	2,02	1,08 - 3,79	0,029
COPD	1,77	1,03 - 3,03	0,038
Diabetes mellitus	1,57	0,95 - 2,58	0,077
Hyperlipoproteinämie	1,11	0,68 - 1,82	0,682

Tabelle 8: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalysen I.

Einfluss der Demographie, Herzinsuffizienz-, VHF-Parameter und Begleiterkrankungen auf die Mortalität, dargestellt als Odds Ratio (OR), 95 % Konfidenzintervall (KI) und dem dazugehörigen p-Wert. P-Werte $\leq 0,05$ sind fettgedruckt. BMI = Body Mass Index, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, KHK = Koronare Herzkrankheit, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA = New York Heart Association, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, VHF = Vorhofflimmern.

Entlassungsmedikation	OR	95% KI	p-Wert
Orale Antikoagulation	0,56	0,34 - 0,92	0,022
BBL	0,75	0,42 - 1,33	0,323
ACE-Hemmer / ARB	0,66	0,35 - 1,27	0,213
Aldosteron-Antagonisten	1,22	0,75 - 1,99	0,433
Diuretika	2,59	1,18 - 5,68	0,018
Digitalis	0,98	0,56 - 1,70	0,931
Calcium-Kanal-Blocker	1,35	0,58 - 3,14	0,481
Amiodaron	1,31	0,71 - 2,40	0,390
Nitrate	1,77	0,84 - 3,72	0,132
Statine	0,83	0,50 - 1,38	0,476
Elektrokardiographische Parameter			
Herzfrequenz (bpm)	0,99	0,98 - 0,99	0,020
QRS-Zeit während VHF (ms)	1,01	1,01 - 1,02	0,001
QTc-Zeit während VHF (ms)	1,01	1,00 - 1,01	0,115
Echokardiographische Parameter			
Linksatrialer Durchmesser (mm)	1,02	0,99 - 1,05	0,321
Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (mm)	1,03	1,00 - 1,06	0,098
Interventrikuläre Septumdicke diastolisch (mm)	0,98	0,89 - 1,09	0,762
Perikarderguss	1,38	0,59 - 3,20	0,454
Laborparameter			
Serumkreatinin (mg/dl)	1,40	1,17 - 1,67	< 0,001
Serumnatrium (mmol/l)	0,94	0,89 - 0,99	0,016
Serumkalium (mmol/l)	0,99	0,64 - 1,52	0,951
Troponin T (µg/l)	1,44	1,04 - 1,99	0,029
Hämoglobin (g/dl)	0,97	0,85 - 1,10	0,613
INR	1,07	0,86 - 1,35	0,539

Tabelle 9: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalysen II.

Einfluss der Entlassungsmedikation, elektrokardiographischen Parameter, echokardiographischen Parameter und Laborparameter auf die Mortalität, dargestellt als Odds Ratio (OR), 95 % Konfidenzintervall (KI) und dem dazugehörigen p-Wert. P-Werte $\leq 0,05$ sind fettgedruckt. ACE = Angiotensin-Konversions-Enzym, ARB = Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker, BBL = Betablocker, INR = International Normalized Ratio, VHF = Vorhofflimmern.

3.3 Multivariate Überlebensanalyse

Aus der multivariaten Cox-Regressionsanalyse gingen sechs Parameter als unabhängige Prognosemarker für die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern hervor. Mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko waren fortgeschrittenes Alter, COPD als Begleiterkrankung, verlängerte QRS-Zeit im EKG, erhöhtes Serumkreatinin und Hyponatriämie assoziiert. Orale Antikoagulation war mit einer Verringerung des Mortalitätsrisikos assoziiert.

Unabhängige Parameter	OR	95 % KI	p-Wert
Alter (Jahre)	1,04	1,01 – 1,07	0,003
COPD	2,07	1,15 – 3,73	0,015
Orale Antikoagulation	0,59	0,36 – 0,99	0,046
QRS-Zeit im EKG (ms)	1,02	1,01 – 1,02	< 0,001
Serumkreatinin (mg/dl)	1,25	1,01 – 1,54	0,039
Serumnatrium (mmol/l)	0,94	0,89 – 0,99	0,026

Tabelle 10: Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse.

Einfluss der unabhängigen Parameter auf die Mortalität, dargestellt als Odds Ratio (OR), 95 % Konfidenzintervall (KI) und dem dazugehörigen p-Wert. COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

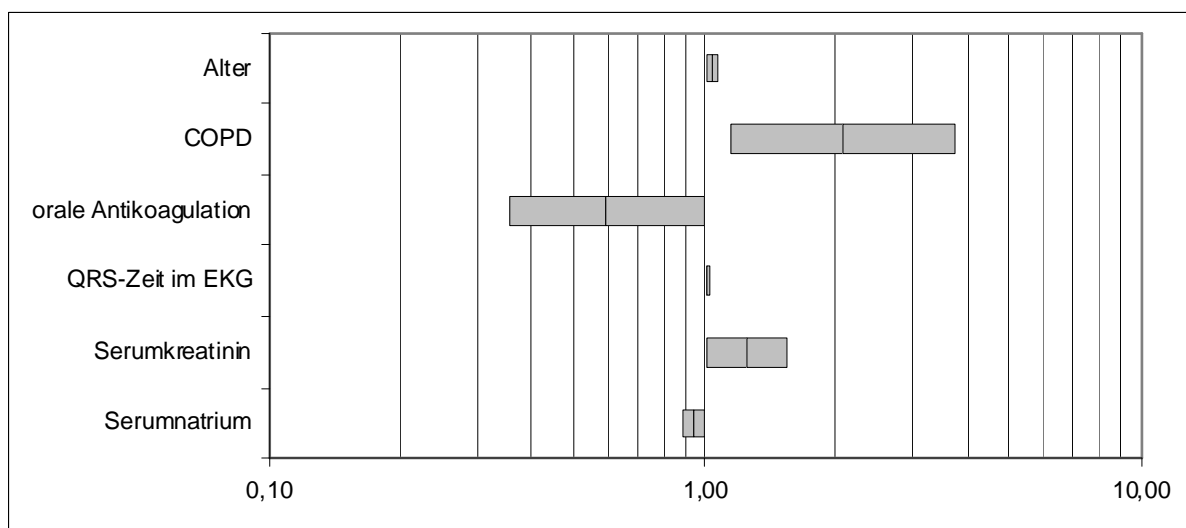
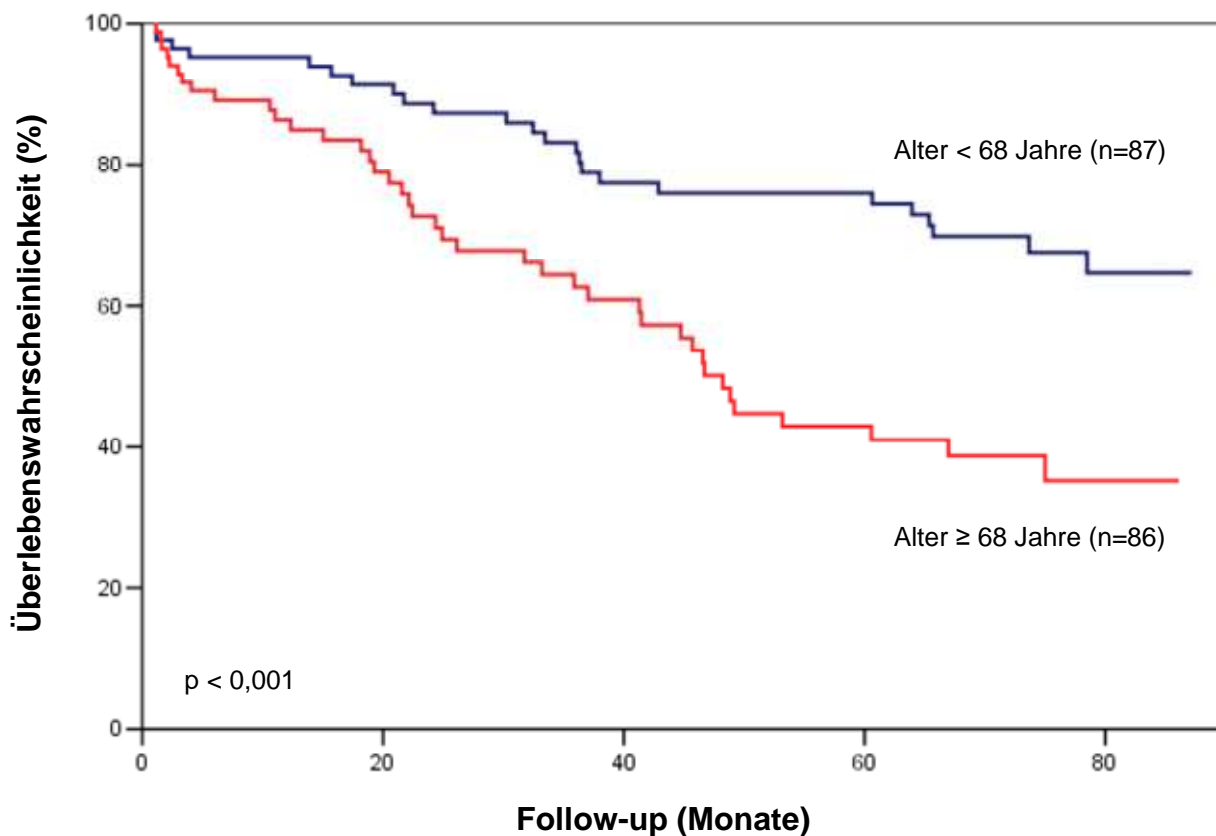


Abbildung 6: Multivariate Cox-Regressionsanalyse.

Darstellung der Odds Ratio der unabhängigen Mortalitätsprädiktoren mit 95 % Konfidenzintervallen. COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, EKG = Elektrokardiogramm.

Im folgenden sollen die einzelnen Parameter in Kaplan-Meier-Überlebenskurven veranschaulicht werden. Metrischskalierte Parameter wurden zur besseren Darstellbarkeit in Kategorien unterteilt. Für jedes Diagramm ist der p-Wert der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse angegeben.



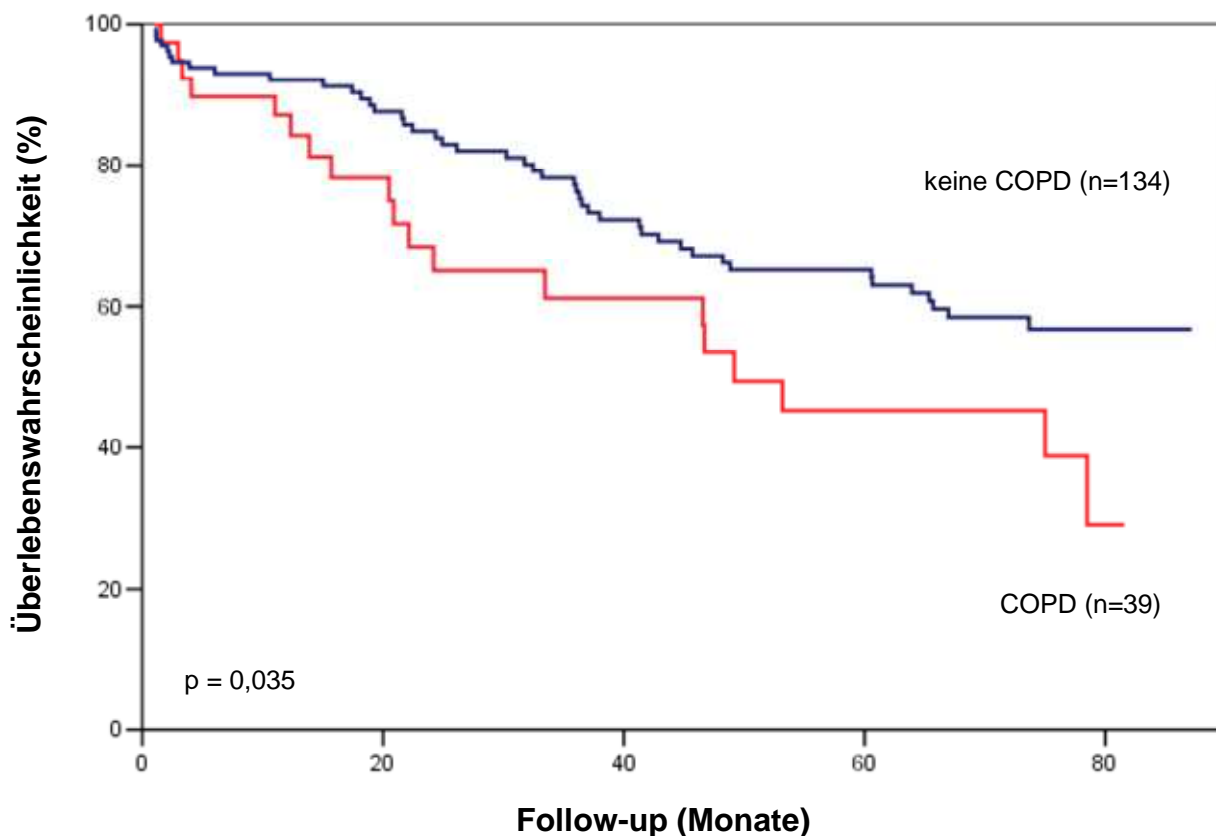
No. at risk

Alter < 68 Jahre	68	54	50	16
Alter ≥ 68 Jahre	51	34	22	6

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Alter.

Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern in Abhängigkeit vom Alter bei Aufnahme (< 68 Jahre versus ≥ 68 Jahre).

Zur besseren Anschaulichkeit wurde der Trennpunkt bei einem Alter von 68 Jahren gelegt, da hier die größte Risikoausprägung erreicht werden konnte. Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass ein höheres Alter das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern steigert (OR 1,04, 95 % KI 1,01 – 1,07, $p = 0,003$), auch unabhängig von Vorerkrankungen, Vitalparametern und Entlassungsmedikation. Das OR von 1,04 bedeutet dabei, dass pro Lebensjahr das Mortalitätsrisiko um 4 % steigt und das nicht erst im höheren Alter. Schon Patienten zwischen 55 und 64 Jahren haben ein mehr als doppelt so hohes Sterberisiko wie Patienten unter 55 Jahren.



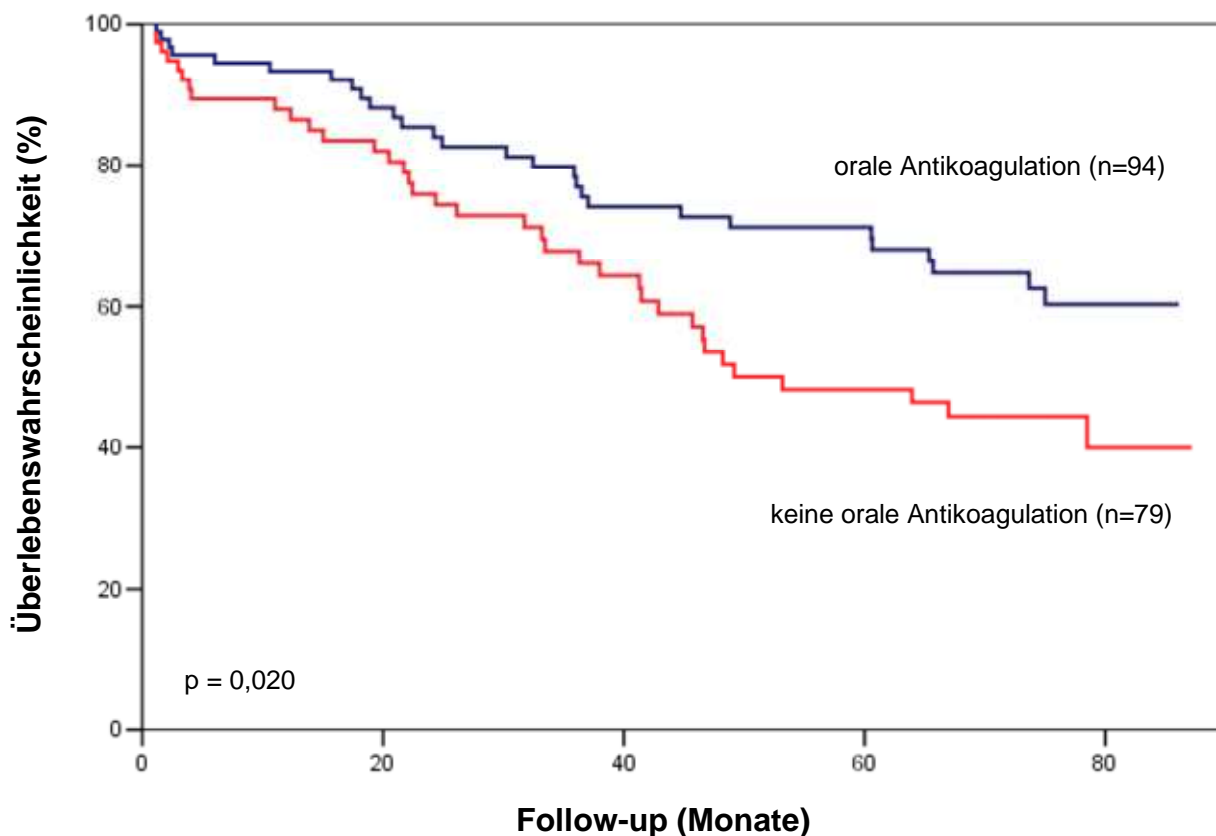
No. at risk

Keine COPD	95	72	61	20
COPD	24	16	11	2

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur COPD.

Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern in Abhängigkeit vom Vorliegen der Begleiterkrankung COPD. COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

COPD stellte sich als einzige der untersuchten Begleiterkrankungen als unabhängiger Prognosemarker für die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern heraus (OR 2,07, 95 % KI 1,15 – 3,73, p = 0,015). Patienten mit COPD haben dabei ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko zu sterben. In der vorliegenden Studie lebten von 39 Patienten mit COPD nach einer Nachbeobachtungszeit von 80 Monaten noch zwei Patienten (5 %), im Vergleich zu 20 Patienten (15 %) von 134 ohne COPD.



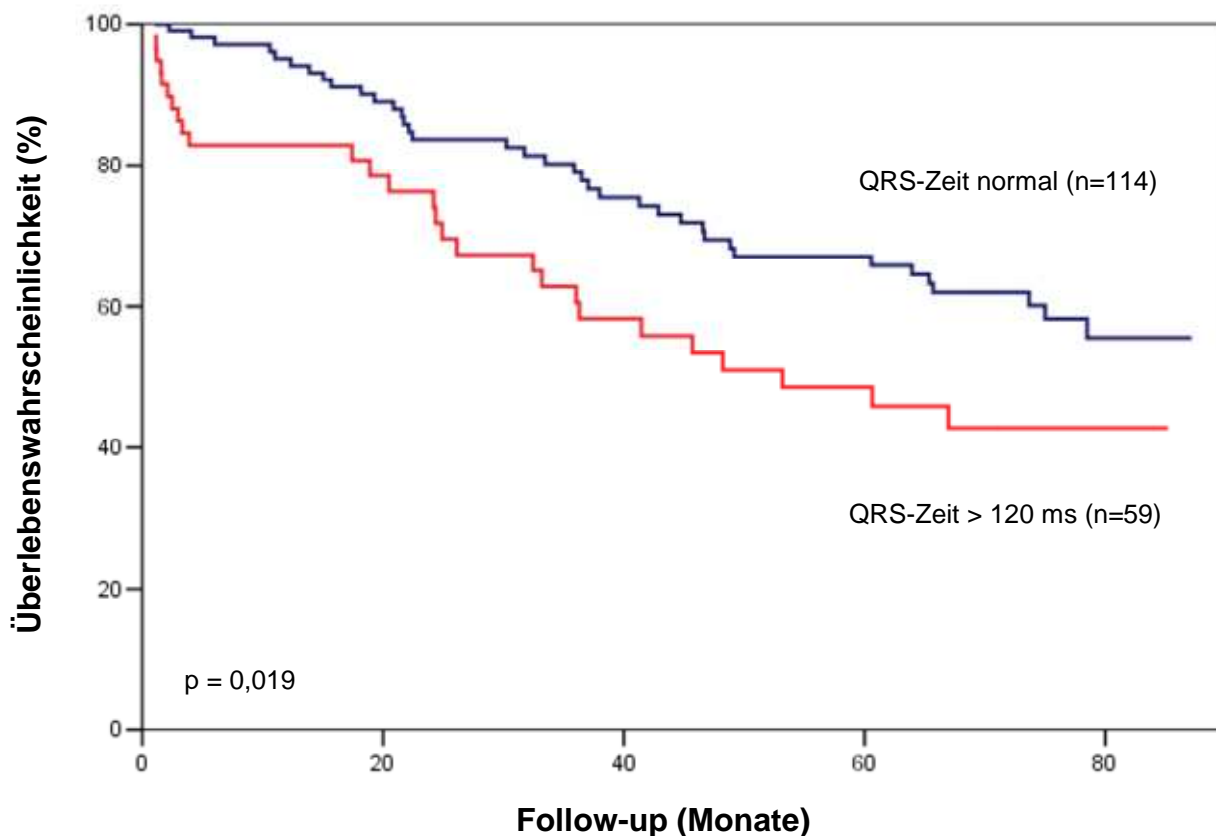
No. at risk

Orale Antikoagulation	65	51	45	15
Keine orale Antikoagulation	54	37	27	7

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur oralen Antikoagulation.

Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern in Abhängigkeit vom Gebrauch einer oraler Antikoagulation bei Entlassung.

Der Gebrauch einer oralen Antikoagulation bei Entlassung war mit einer geringeren Mortalität assoziiert (OR 0,59, 95 % KI 0,36 – 0,99, p = 0,046). Von den Patienten mit oraler Antikoagulation verstarben 30 % im Vergleich zu 46 % der Patienten ohne orale Antikoagulation. Das Ergebnis der multivariaten Überlebensanalyse mit einem Odds Ratio von 0,59 bedeutet, dass sich durch den Gebrauch einer oralen Antikoagulation das Mortaliätsrisiko bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern um das 1,7-fache verringert und das unabhängig von Alter, Begleiterkrankungen, Vitalparametern und anderer Medikation.



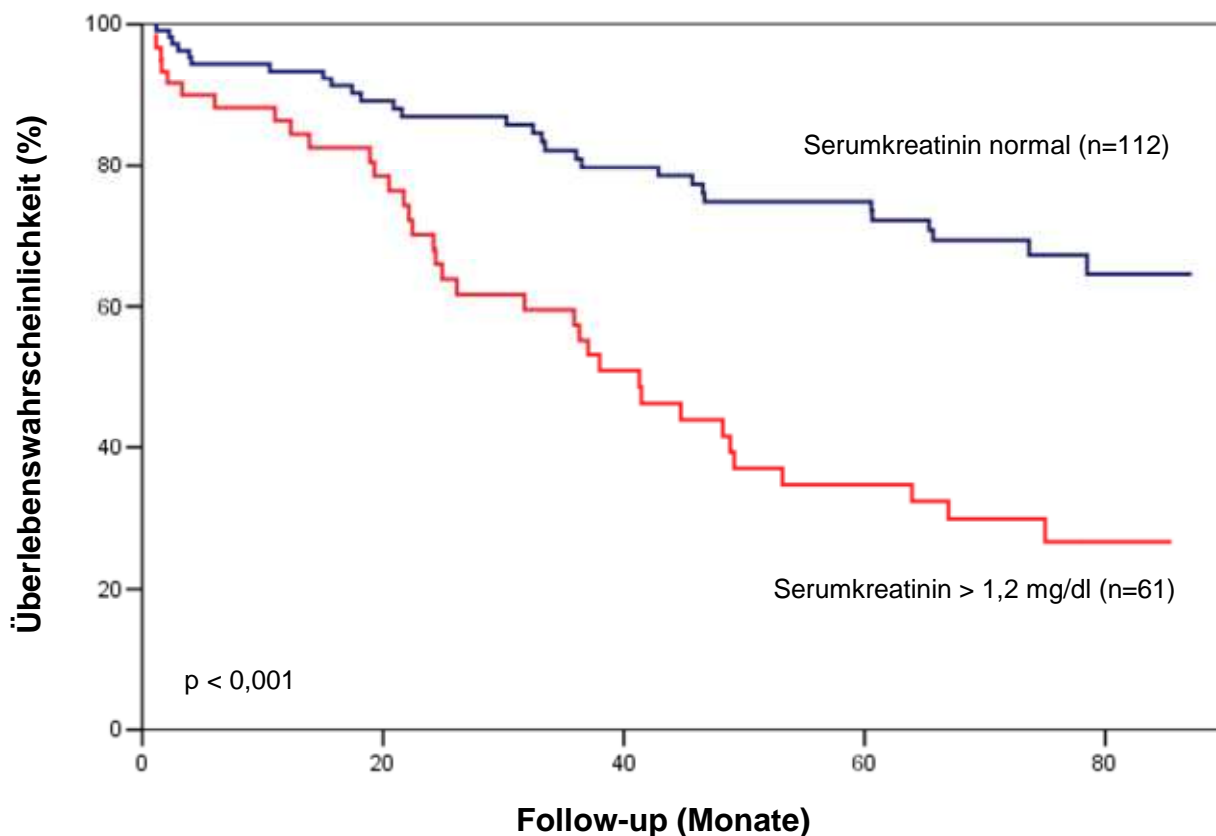
No. at risk

QRS-Zeit normal	84	63	54	16
QRS-Zeit > 120 ms	35	25	18	6

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur QRS-Zeit.

Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern in Abhängigkeit von QRS-Zeit im Aufnahme-EKG (normal: 60 – 120 ms versus verlängert: > 120 ms).

Die Dauer der QRS-Zeit stellt einen unabhängigen Mortalitätsprädiktor dar (OR 1,02, 95 % KI 1,01 – 1,02, $p < 0,001$). Aus der multivariaten Überlebensanalyse ging hervor, dass bei einer Verlängerung der QRS-Zeit als metrischskalierter Parameter pro zunehmender Zeiteinheit (ms) das Mortalitätsrisiko um 2 % steigt. Die QRS-Zeit variierte dabei von 76 ms bis 208 ms. Auch nach Unterteilung in die Kategorien normale QRS-Zeit (60 – 120 ms) und verlängerte QRS-Zeit (> 120 ms), wie in Abbildung 10 dargestellt, war eine Assoziation mit dem Sterberisiko nachweisbar. Patienten mit verlängerter QRS-Zeit hatten ein fast zweifach erhöhtes Mortalitätsrisiko wie Patienten mit normaler QRS-Zeit.



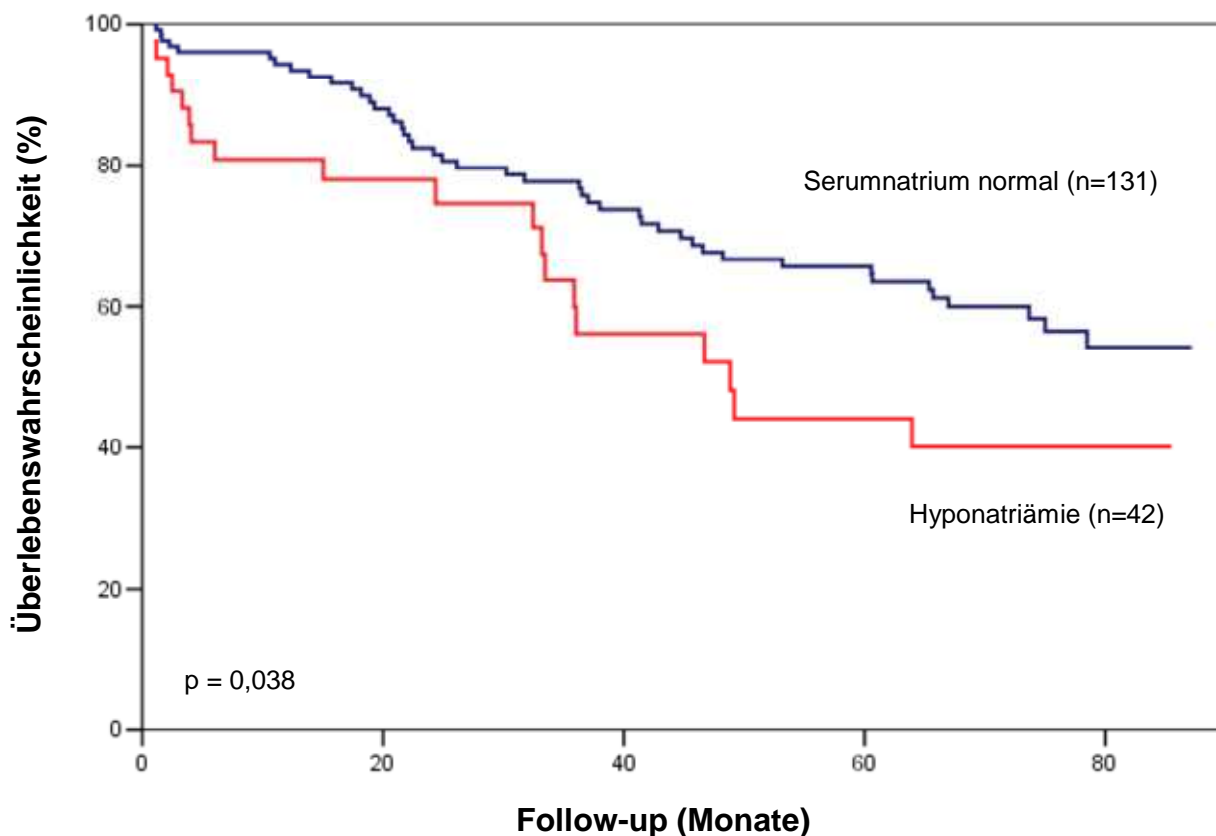
No. at risk

	0	20	40	60	80
Serumkreatinin normal	81	65	57	19	
Serumkreatinin > 1,2 mg/dl	38	23	15	3	

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Serumkreatinin.

Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern in Abhängigkeit vom Serumkreatininwert bei Aufnahme (normal: $\leq 1,2$ mg/dl versus erhöht: $> 1,2$ mg/dl).

Auch eine Erhöhung des Serumkreatinins war unabhängig mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert (OR 1,25, 95 % KI 1,01 – 1,54, $p = 0,039$). Das Odds Ratio der multivariaten Analyse von 1,25 bedeutet, dass sich das Sterberisiko der untersuchten Patientenpopulation pro mg/dl Anstieg des Serumkreatinins um 25 % erhöht. Vergleicht man die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Unterteilung in die Kategorien normales Serumkreatinin ($\leq 1,2$ mg/dl) und erhöhtes Serumkreatinin bei Aufnahme ($> 1,2$ mg/dl), wie in Abbildung 11, so ergibt sich eine Steigerung des Mortalitätsrisikos um das Dreifache für Patienten mit einem Serumkreatinin über 1,2 mg/dl.



No. at risk

Serumnatrium normal	95	74	61	18
Hyponatriämie	24	14	11	4

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Serumnatrium.

Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern in Abhängigkeit vom Serumnatriumwert bei Aufnahme (normal: 136 – 148 mmol/l versus Hyponatriämie: < 136 mmol/l).

Im Fall des Serumnatriums führte ein Anstieg des Serumnatriums bis zur oberen Grenze des Normbereiches pro mmol/l zu einer Abnahme des Mortalitätsrisikos um 6 % (OR 0,94, 95 % KI 0,89 – 0,99, p = 0,026). Dabei variierte das Serumnatrium in der vorliegenden Studie von 125 mmol/l bis 147 mmol/l. Für die Kaplan-Meier-Überlebenskurve erfolgte eine Einteilung in die Kategorien normales Serumnatrium (136 – 148 mmol/l) und Hyponatriämie (< 136 mmol/l). In Abbildung 12 ist zu erkennen, dass ein Abfall des Serumnatriums unter den Normwert von 136 mmol/l zu einer Erhöhung des Sterberisikos führte. Eine Hyponatriämie steigerte das Mortalitätsrisiko nach dieser Unterteilung fast um das Doppelte.

4 Diskussion

Mit der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass für Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern eigene, zum Teil andere Prognosemarker für die Überlebenswahrscheinlichkeit gelten als für Patienten mit Herzinsuffizienz allein. Mit 173 Patienten ist dies derzeit die größte diesbezüglich untersuchte Patientengruppe in Deutschland.

Ein Ziel dieser Studie war es, so viele Parameter wie möglich einzuschließen, um deren prognostische Aussagekraft in Kombination zu betrachten. Ein weiterer Anspruch an sinnvolle Prognosemarker ist deren einfache und nicht-invasive Erhältlichkeit.^{7,52} Alle in dieser Studie eingeschlossenen Parameter erfüllen diesen Anspruch und dienen so einer klinisch leicht durchführbaren Risikostratifizierung. Im klinischen Alltag ist eine einfache und objektive Identifizierung von Risikopatienten wichtig, um sie rechtzeitig einer geeigneten Therapie zuführen zu können.

In der vorliegenden Studie, die nur Patienten mit gleichzeitiger Erkrankung an Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern einschloss, stellten sich als unabhängige Prognosemarker die Parameter Alter, COPD, QRS-Zeit, Serumkreatinin, Serumnatrium und orale Antikoagulation heraus.

Die klassischen Prognosemarker der Herzinsuffizienz NYHA Klasse und LVEF waren in unserer untersuchten Patientengruppe mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz nicht signifikant mit dem Überleben assoziiert. NYHA und LVEF sind zwar bekannte Prognosemarker der Herzinsuffizienz, scheinen jedoch nicht sinnvoll, um den zugrunde liegenden Krankheitsprozess bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern zu messen.¹³ Die Medikation mit BBL, ACE-Hemmern/ARB und Aldosteronantagonisten war ebenfalls nicht mit dem Überleben assoziiert. Dafür waren das aus Vorhofflimmernstudien bekannte Fehlen einer oralen Antikoagulation, sowie die für Herzinsuffizienz bereits bekannten Prognosemarker fortgeschrittenes Alter, erhöhtes Serumkreatinin und Hyponatriämie unabhängig mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert. Die Auswirkungen einer Verlängerung der QRS-Zeit und von COPD auf das Langzeitüberleben von Herzinsuffizienzpatienten wurden bisher nur in wenigen Studien erfasst^{15,25,53} und daher deren prognostische Bedeutung häufig vernachlässigt. Insgesamt zeigt dieses Ergebnis, dass sich die Gruppe der Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern mindestens in ihren Prognosemarkern von Patienten mit nur einer dieser Erkrankungen

unterscheidet und eine Betrachtung als eigenständige Patientengruppe möglicherweise neue Optionen in Therapie und Langzeitüberleben erschließen könnte.

Fortgeschrittenes Alter ist der einzige Prognosemarker der sowohl für Patienten mit Herzinsuffizienz als auch für Patienten mit Vorhofflimmern etabliert ist.^{3,16} Für beide Erkrankungen stellt das Alter einen wichtigen Prognosemarker dar. Auch in der vorliegenden Studie, die Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern verbindet, erwies sich ein höheres Alter als unabhängiger Mortalitätsprädiktor.

Sowohl die Prävalenz von Herzinsuffizienz als auch von Vorhofflimmern nimmt mit dem Alter deutlich zu.^{4,5,37} Ebenso steigt mit dem Alter das Risiko, an Herzinsuffizienz oder plötzlichem Herztod zu sterben oder einen Schlaganfall zu erleiden.^{3,18} Vorhofflimmern ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten ischämischer Insulte und erhöht das Schlaganfallrisiko um das Fünffache.¹⁸ In der Framingham Studie betrug die Schlaganfallrate über einen medianen Beobachtungszeitraum von 11 Jahren 28,2 % für Patienten mit alleinigem Vorhofflimmern gegenüber 6,8 % in der Kontrollgruppe.⁵⁴ Die Folgen eines Schlaganfalls sind beim Vorhandensein von Vorhofflimmern schwerer und die Prognosen schlechter.⁴⁷ Besonders im höheren Alter sind Schlaganfälle häufig mit Vorhofflimmern assoziiert.^{16,34,55}

Auch Herzinsuffizienz allein ist mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko und mit einer schlechten Prognose bei Schlaganfall verbunden.^{56,57} Ergebnisse des Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) zeigten eine jährliche Thromboembolierate von 1 % bei Patienten ohne Vorhofflimmern und mit einer LVEF ≤ 35 %.⁵⁸ Außerdem konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen LVEF und Thromboembolie beobachtet werden, der eine Erhöhung des Schlaganfallrisikos bei einer LVEF < 30 % vermuten lässt. Dieser Zusammenhang gilt auch bei Vorhofflimmernpatienten.⁵⁹

Besteht neben Vorhofflimmern auch Herzinsuffizienz oder eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion erhöht sich das durch das Vorhofflimmern gesteigerte Schlaganfallrisiko weiter um das Zwei- bis Vierfache.⁶⁰ Ursprünglich wurde vermutet, dass bei Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz jeweils Stase des Blutes im Atrium oder im Ventrikel der Hauptgrund der Thrombogenese sei. In den letzten Jahren wurden bei beiden Erkrankungen abweichende hämostatische Faktoren und endotheliale oder endokardiale Auffälligkeiten erkannt.^{61,62} Lip et al fanden in einer Untersuchung der Herzinsuffizienzuntergruppe aus der Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Studie heraus, dass klinische Herzinsuffizienz die Plasmakonzentration des von-Willebrand-Faktors bei Patienten mit Vorhofflimmern erhöht. Dies

könnte bedeuten, dass Herzinsuffizienz bei Vorhofflimmern zu Hyperkoagulabilität und thrombotischem Risiko durch Verstärkung des endothelialen Schadens führt.⁶⁰

Da das Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern in unterschiedlichen Subpopulationen zwischen 2 % und mehr als 10 % variiert⁶³⁻⁶⁵ und der Nutzen einer antithrombotischen Therapie vom zugrundeliegenden Risiko abhängt, wurde ein Score zur Abschätzung des individuellen Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern erstellt,⁶⁶ anhand dessen Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie in die Richtlinien der internationalen kardiologischen Fachgesellschaften aufgenommen wurden.³⁴

Risikofaktor	Punkte
Chronische Herzinsuffizienz	1 Punkt
Hypertonie	1 Punkt
Alter > 75 Jahre	1 Punkt
Diabetes mellitus	1 Punkt
S ₂ chlaganfall oder TIA	2 Punkte
CHADS ₂ -Score	Therapieempfehlung
0 CHADS ₂ Punkte	ASS ¹
1 CHADS ₂ Punkt	ASS ¹ oder orale Antikoagulation ²
>1 CHADS ₂ Punkt	orale Antikoagulation ²

Tabelle 11: CHADS₂-Score und Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie abhängig vom individuellen Risikoprofil.

¹ 81 – 325 mg/Tag; ² INR 2 – 3, Ziel 2,5. ASS = Acetylsalicylsäure, INR = International Normalized Ratio, TIA = Transitorische Ischämische Attacke. (nach Boldt et al³².)

Orale Antikoagulation kann das Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmerpatienten um 68 % senken und somit das jährliche Risiko von 5 % auf 1,5 % reduzieren.⁶⁴ In der vorliegenden Studie zeigten die Patienten einen Überlebensvorteil, die orale Antikoagulation erhielten. Dieses Ergebnis könnte auf die genannten Zusammenhänge zwischen Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und Schlaganfallrisiko zurückzuführen sein. Laut CHADS₂-Score bleibt für Patienten, für die neben chronischer Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern keine weiteren Schlaganfallrisiken gelten, die Möglichkeit eine antithrombotische Therapie auch mit Acetylsalicylsäure (ASS) durchzuführen. ASS kann das Schlaganfallrisiko jedoch nur um 36 % verringern.⁶⁴ Das Ergebnis der vorliegenden Studie lässt vermuten, dass gerade für Patienten, die an Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern leiden, eine orale Antikoagulation überlebenswichtig sein kann.

BBL und ACE-Hemmer/ARB sind bekannte Therapieprinzipien der Herzinsuffizienz, die bei Patienten im Sinusrhythmus einen Überlebensvorteil zeigen konnten.⁶⁷⁻⁶⁹ In den beiden großen Prognosestudien zum Vorhofflimmern (AFFIRM und Framingham Heart Studie) konnte die Therapie mit BBL und ACE-Hemmern/ARB jedoch keine Reduktion der Mortalität erzielen.^{16,46}

Bei Verbindung dieser beiden Krankheitsentitäten in der vorliegenden Studie konnte keine Assoziation zwischen besserer Prognose und der Therapie mit BBL oder ACE-Hemmern/ARB festgestellt werden. Dieser Nachweis fehlte auch in anderen Herzinsuffizienz-Vorhofflimmern-Studien zur BBL-Therapie.^{70,71} Allerdings unterschied sich in der vorliegenden Studie die Medikation mit BBL oder ACE-Hemmern/ARB kaum zwischen den beiden Gruppen.

BBL und ACE-Hemmer/ARB konnten bei Herzinsuffizienzpatienten das Neuauftreten und Wiederkehren von Vorhofflimmern durch Abschwächung der beta-adrenergen Stimulation und Blockade des RAAS verhindern,⁷²⁻⁷⁴ dies wird als eine mögliche Ursache der Mortalitätsreduktion bei Herzinsuffizienzpatienten diskutiert. Es bleibt jedoch weiterhin unklar, ob die Wiederherstellung und der Erhalt des Sinusrhythmus bei Patienten, die bereits unter Vorhofflimmern leiden, einen Überlebensvorteil bringen. Weder in der AFFIRM-Studie, die Vorhofflimmerpatienten auf die beiden Therapiestrategien Rhythmus- und Frequenzkontrolle untersuchte, noch im AF-CHF-Trial, der dies für Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern tat, war die Wiederherstellung und der Erhalt des Sinusrhythmus mit einer besseren Prognose verbunden.^{75,76}

Ein weiteres wichtiges Prinzip der Herzinsuffizienztherapie ist der Gebrauch von Diuretika. In der vorliegenden Studie steigerte die Therapie mit Diuretika signifikant, jedoch nicht unabhängig das Mortalitätsrisiko. Ursächlich dafür könnte sein, dass die Therapie mit Diuretika die Schwere der Niereninsuffizienz widerspiegelt und durch deren Effekt im multivariaten Modell überdeckt wurde.

Eine starke Assoziation zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und chronischer Nierenerkrankung ist bereits bekannt. Zum einen stellt die chronische Nierenerkrankung einen Risikofaktor für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen dar,⁷⁷ zum anderen tritt eine Verschlechterung der Nierenfunktion häufig unter Patienten auf, die wegen einer kardiovaskulären Erkrankung, z.B. Herzinsuffizienz, hospitalisiert sind.⁷⁸ Erstmals erkannt wurde dieser Zusammenhang bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, von denen rund 50 % an einer kardiovaskulären Ursache verstarben.⁷⁹ Die Assoziation konnte aber auch auf Patienten mit einer weniger starken Einschränkung der Nierenfunktion ausgedehnt werden. So ist es für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3 bis 4 (GFR < 60 ml/min) wahrscheinlicher an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben als eine terminale

Niereninsuffizienz zu entwickeln.⁸⁰ Es konnte beobachtet werden, dass bei bestehender Nierenerkrankung kardiovaskuläre Erkrankungen aggressiver verlaufen und das unabhängig vom Stadium der Nierenerkrankung.^{80,81}

Gründe für die Interaktion scheinen vaskulärer Umbau, endotheliale Dysfunktion und die Aktivierung des RAAS zu sein. Nierenerkrankungen führen durch Verlust renalen Gewebes und Veränderungen der renalen Hämodynamik zur Aktivierung des RAAS. Die mit Aktivierung des RAAS verbundene Ausschüttung von Angiotensin II stimuliert einerseits die NAD(P)H-Oxidase, die über Bildung von Superoxidanionen zur endothelialen Dysfunktion und vaskulärem Remodeling beiträgt. Auf der anderen Seite stimuliert Angiotensin II über den AT1-Rezeptor Enzymsysteme, die zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren wie Zytokinen und Chemokinen führen und somit ebenfalls endotheliale Dysfunktion und vaskuläres Remodeling fördern.⁸¹

Schon eine geringe Einschränkung der GFR und eine geringe Steigerung der Proteinausscheidung im Urin sind mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos verbunden. Es konnte gezeigt werden, dass bei vermehrter Proteinausscheidung im Urin die endotheliale Funktion peripherer Gefäße gestört ist.⁸² Eine Erniedrigung der GFR führt weiterhin zu oxidativem Stress, zu Zeichen einer niedriggradigen Inflammation und zu einer Dyslipidämie.^{82,83} Ein verstärkter oxidativer Stress kann zur verminderten Verfügbarkeit von Stickoxid führen, was wiederum zur endothelialen Dysfunktion beiträgt.⁸³ Eine weitere Ursache der verminderten Verfügbarkeit von Stickoxid ist die durch den Verlust der Nierenfunktion verringerte Ausscheidung von asymmetrischem Dimethylarginin, einem Inhibitor der Stickoxidsynthese. Eine verminderte Ausscheidung von asymmetrischem Dimethylarginin führt außerdem zur Verringerung der postischämischen Angiogenese, was die Kompensation makrovaskulärer Stenosen beeinträchtigen kann. Dies sind Gründe, die für eine Assoziation besonders zwischen Nierenfunktionsverlust und Atherosklerose sprechen und somit zur Begünstigung einer ischämischen Genese der Herzinsuffizienz beitragen könnten. Auffällig in der vorliegenden Studie war, dass Patienten mit erhöhten Serumkreatininwerten auch signifikant häufiger unter KHK (77 % versus 56 %, $p = 0,007$) oder pAVK (21 % versus 8 %, $p = 0,012$) litten. Die Zusammenhänge sind jedoch sehr komplex und die Bedeutung einzelner Faktoren noch nicht vollständig verstanden.

Mehrere Studien sahen einen deutlichen Zusammenhang zwischen renaler Dysfunktion und erhöhter Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz.⁸⁴⁻⁸⁶ Auch in dieser Studie waren erhöhte Serumkreatininwerte signifikant und unabhängig mit einer Verschlechterung des Überlebens verbunden. Insgesamt wurden 61 Patienten (35 %) mit erhöhten

Serumkreatininwerten (> 1,2 mg/dl) aufgenommen, von denen 47 Patienten eine GFR unter 60 ml/min aufwiesen.

Zudem wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auch eine Zunahme der Prävalenz von Vorhofflimmern beobachtet.⁸⁷ Retrospektive Studien fanden eine drei- bis 15-fach erhöhte Prävalenz von Vorhofflimmern unter Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz verglichen mit der Framingham Population.^{88,89} Es wird angenommen, dass besonders Patienten mit schwerem Nierenfunktionsverlust anfällig für strukturelle und elektrische atriale Umbauprozesse sind.⁸⁹ Auch hierbei scheint der Entzündungsprozess der chronischen Nierenerkrankung eine wichtige Rolle zu spielen.⁹⁰ Einzelne Studien sahen sogar einen Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und einer erhöhten Mortalität unter Dialysepatienten, der auf die erhöhte Gefahr thromboembolischer Ereignisse zurückgeführt wurde.⁹¹

Als zweiter Laborwert stellte sich die Serumnatriumkonzentration als ein wichtiger Prognosemarker für die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern dar. Trotz ähnlicher klinischer Charakteristika und ähnlicher LVEF hatten Patienten mit Hyponatriämie eine signifikant schlechtere Langzeitprognose als Patienten mit normalen Serumnatriumwerten. Hyponatriämie blieb auch nach Anpassung für die Therapie mit ACE-Hemmern/ARB unabhängiger Mortalitätsprädiktor.

In verschiedenen Studien konnten Dzau et al beobachten, dass Patienten mit Herzinsuffizienz und Hyponatriämie höhere Plasmawerte von zirkulierenden Katecholaminen, Renin, Angiotensin II, Aldosteron und Vasopressin als Patienten mit normalen Serumnatriumwerten aufwiesen.⁹²⁻⁹⁴

Hyponatriämie ist ein Aktivator des RAAS. Patienten mit Hyponatriämie erscheinen trotz ähnlicher kardialer Auswurfleistung klinisch dekompensiert und weisen erniedrigte hepatische und renale Blutflüsse auf.^{92,94,95} Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass erniedrigtes Serumnatrium nicht nur Aktivator, sondern aufgrund von Störungen der Regulationsmechanismen auch Langzeitmarker der neurohumoralen Aktivität sei und somit die Schwere der Erkrankung reflektiert.^{95,96} Herzinsuffizienzpatienten leiden oft unter einer Volumenüberlastung, die zur Verdünnungshyponatriämie führt und häufig mit Diuretika therapiert wird.^{4,97} In der vorliegenden Studie spiegelt der häufigere Gebrauch von Diuretika bei Patienten mit Hyponatriämie diesen Zusammenhang wider (93 % versus 77 %, $p = 0,024$). Eine Hyponatriämie bei Herzinsuffizienzpatienten kann daher als Zeichen eines fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums gewertet werden. Herzinsuffizienzpatienten mit normalen Serumnatriumwerten tendieren dazu, klinisch stabiler und weniger anfällig für zirkulatorischen Stress zu sein.^{94,95}

Auch bei COPD-Patienten wurde eine erhöhte neurohumorale Aktivität mit erhöhter Sympathikusaktivität beobachtet.⁹⁸ Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz spielt die sympathische Überaktivität eine zentrale Rolle für das Fortschreiten der Erkrankung und eine schlechte Prognose. Dies könnte ein Grund sein, dass in der vorliegenden Studie COPD und Hyponatriämie mit einer Verschlechterung des Überlebens assoziiert sind.

COPD gehört zu den häufigsten Komorbiditäten der Herzinsuffizienz und repräsentiert gleichzeitig ein eigenständiges globales Gesundheitsproblem mit wachsender Bedeutung. In der Allgemeinbevölkerung liegt die Prävalenz der COPD bei 4 % bis 10 % und steigt bis zum 75. Lebensjahr stetig an.^{99,100}

Unter Herzinsuffizienzpatienten ist die Prävalenz von COPD signifikant höher als in der Normalbevölkerung.¹⁰¹ Die vorliegende Studie ergab, dass 23 % der Patienten COPD als Begleiterkrankung aufwiesen und gleicht damit vorhergehenden Herzinsuffizienzstudien.^{102,103} In Europa variiert die Prävalenz der COPD von 9 % bis 41 % bei Herzinsuffizienzpatienten²⁷ und in Nordamerika von 11 % bis 52 %, ⁵³ abhängig von der untersuchten Population und diagnostischen Kriterien.

Trotz dieser Häufigkeit ist die Beziehung zwischen beiden Erkrankungen noch nicht vollständig verstanden. Eine Reihe verschiedener Mechanismen wurde vorgeschlagen, z.B. reduziertes Lungenvolumen aufgrund von Kardiomegalie oder alveolärer und interstitieller Flüssigkeit, Entwicklung von interstitieller Fibrose, Änderung der Lungen-Compliance und Schwächung der respiratorischen Muskeln als Ursache einer COPD bei bestehender Herzinsuffizienz.¹⁰⁴ Umgekehrt wiesen mehrere Studien bei COPD-Patienten eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität,^{105,106} eine erhöhte Herzfrequenz^{98,106} und eine reduzierte Baroreflexsensitivität¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ nach. Baroreflexe beeinflussen in gesunden Personen die sympathische Aktivität und können zur Pathogenese einer Herzinsuffizienz beitragen. Auch in dieser Studie tendierten Patienten mit COPD zu einer erhöhten Herzfrequenz. Der Unterschied zur Herzfrequenz von Patienten ohne COPD fiel jedoch nicht signifikant aus ($p = 0,051$).

Weiterhin ist die reduzierte Lungenfunktion von Patienten mit COPD mit einer Vielzahl systemischer Entzündungsmarker assoziiert. Unklar blieb bisher, ob der intensive Entzündungsprozess der Atemwege in den systemischen Kreislauf übertritt oder ob die systemische Entzündung die Verletzung der Atemwege verstärkt.¹⁰⁹ Ebenso ist eine enge Beziehung zwischen sympathischer Aktivität und systemischer Entzündung bekannt.¹¹⁰ COPD könnte somit als Ausdruck einer systemischen Entzündung, genauso wie eine chronische Nierenerkrankung, zur Entwicklung oder Progression einer Herzinsuffizienz und zu negativen kardiovaskulären Ereignissen beitragen.^{111,112} In der Framingham Heart Studie konnte gezeigt

werden, dass die Inzidenz von Herzinsuffizienz höher war bei Patienten mit gesteigerten Werten von C-reaktivem Protein und Zytokinen.¹¹³

Insgesamt stimmen die Ergebnisse dieser Studie mit vorhergehenden Studien zur COPD bei Herzinsuffizienzpatienten überein. So ist der Anteil männlicher Patienten in der COPD-Gruppe größer, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass Rauchen die Hauptursache der COPD darstellt und in Deutschland prozentual mehr Männer rauchen als Frauen.¹¹⁴ Rauchen ist zudem mit einer Verdopplung des Risikos eine Herzinsuffizienz zu entwickeln assoziiert.¹¹⁵ Kardiale oder renale Parameter unterschieden sich nicht zwischen Patienten mit oder ohne COPD. Jedoch ergab auch die vorliegende Studie, dass Patienten mit COPD seltener eine Therapie mit BBL erhielten. Dies könnte zur erhöhten Mortalität dieser Patientensubgruppe beigetragen haben. Dabei sind kardiöselektive BBL bei COPD nicht kontraindiziert, sondern werden sogar gut von COPD-Patienten toleriert.^{4,116} Neben diesem Mindergebrauch von BBL, der ebenfalls in anderen Studien bei Herzinsuffizienzpatienten mit COPD beobachtet wurde, kann sich auch die medikamentöse Therapie der COPD negativ auf die kardiale Funktion auswirken. In der vorliegenden Studie erhielten 54 % der COPD-Patienten inhalative Beta2-Sympathomimetika. Andere Studien zeigten, dass orale und inhalative kurzwirksame Beta2-Sympathomimetika das Mortalitätsrisiko erhöhen und zu einer Exazerbation der Herzinsuffizienz von Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion führen können, vermutlich durch eine Mitstimulation von Beta1-Rezeptoren, die u.a. im Myokardgewebe vorkommen.¹¹⁷

Ein weiterer Grund der erhöhten Mortalität unter COPD-Patienten könnte der häufigere Gebrauch von Amiodaron in dieser Patientengruppe gewesen sein (28 % versus 14 %, $p = 0,042$). In einer Analyse der Todesursachen der beiden Therapiestrategien der AFFIRM Studie wurde im Rhythmuskontrollarm ein signifikanter Anstieg der nichtkardialen Todesfälle registriert.¹¹⁸ Dieser ließ sich besonders auf pulmonale und maligne Todesursachen zurückführen. Außerdem traten nichtfatale pulmonale Komplikationen häufiger in der Rhythmuskontrollgruppe auf. Auch wenn in der AFFIRM-Studie eine Randomisierung zu einer Strategie und nicht zu einer spezifischen Medikation oder Therapie erfolgte, wurden doch ca. 60 % der Rhythmuskontrollpatienten mit Amiodaron behandelt. Eine mögliche Erklärung des erhöhten Mortalitätsrisikos unter COPD-Patienten könnte demnach die pulmonale Toxizität von Amiodaron gewesen sein, obwohl dies in der AFFIRM-Studie nur auf drei Todesfälle zurückzuführen war. Auch könnten Komplikationen einer antiarrhythmischen Therapie lethaler unter Patienten mit einer schweren Begleiterkrankung wie COPD sein.

Eine Verlängerung der QRS-Zeit im EKG von Herzinsuffizienzpatienten ist ein häufig beobachtetes Phänomen, das ein Drittel der Patienten betrifft und als Mortalitätsprädiktor

identifiziert wurde.^{22,119-125} Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, dass die Inzidenz einer QRS-Verlängerung unter Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern mit diesen Daten vergleichbar ist (34 %) und dass mit Verlängerung der QRS-Zeit das Mortalitätsrisiko auch für diese Patientengruppe steigt.

Die normale QRS-Zeit beträgt ≤ 110 ms. Werte > 110 ms gelten als Zeichen einer intraventrikulären Leitungsverzögerung oder eines Schenkelblocks,¹²⁶ dessen Ursache myokardiale Fibrose und daraus resultierende dyssynchrone Aktivität sein können.¹²⁷ Die Verzögerung der elektrischen Aktivität kann zu mechanischer Dyssynchronität der ventrikulären Kontraktion führen.¹²⁸ Die resultierende Änderung der mechanischen Aktivität führt zur Verschlechterung der hämodynamischen Leistung bei erhöhten metabolischen Kosten.^{129,130} Reduktion des myokardialen Blutflusses^{129,131} und Reduktion der Wanddicke in Regionen früherer Aktivität¹³² können in einem Remodeling Prozess resultieren, der zur Progression einer linksventrikulären Dysfunktion beitragen kann. Murkofsky et al schlugen eine Verlängerung der QRS-Zeit als spezifischen Indikator für eine reduzierte linksventrikuläre systolische Funktion vor.¹³³ Die vorliegende Studie stimmt mit anderen Herzinsuffizienzstudien überein, die eine Korrelation der QRS-Zeit mit reduzierter LVEF feststellten.¹³⁴ Patienten mit verlängerter QRS-Zeit (> 120 ms) hatten eine signifikant niedrigere LVEF als Patienten mit normaler QRS-Zeit (28 % versus 32 %, $p = 0,002$).

Aufgrund der häufigen Beobachtungen von intraventrikulären Leitungsverzögerungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde 1994 das Konzept der simultanen atrio-biventrikulären Stimulation eingeführt.¹³⁵ Seitdem konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden, dass Modifikationen der ventrikulären elektromechanischen Verzögerung durch biventrikuläre Schrittmacher oder CRT die ventrikuläre systolische Funktion verbessern, metabolische Kosten reduzieren und in manchen Fällen zur Rückbildung des Remodelings und zur Verschmälerung des QRS-Komplexes führen können.^{22,136} Meta-Analysen der initialen klinischen Studien zeigten einen Mortalitätsbenefit von 24 % bis 36 % gegenüber einer optimalen medikamentösen Therapie.¹³⁷ Seit 2002 befindet sich die QRS-Zeit daher als Kriterium zur Empfehlung von biventrikulären Schrittmachern für Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz in den Richtlinien von ACC, AHA und Heart Rhythm Society.¹³⁸ Die randomisierten Studien zur CRT beschränkten sich bisher jedoch fast ausschließlich auf Patienten im Sinusrhythmus. Die Ergebnisse einer 2006 erschienenen prospektiven Studie konnten deutliche Langzeitverbesserungen der linksventrikulären Funktion und Aktivitätskapazität bei Kombination von CRT und Ablation des Atrioventrikular-Knotens (AV-Knoten) unter Herzinsuffizienzpatienten mit permanentem Vorhofflimmern demonstrieren.¹³⁹

Die ESC-Richtlinien von 2007 berücksichtigten daraufhin zum ersten Mal Vorhofflimmerpatienten als gleichwertig für eine CRT unter der Bedingung einer AV-Knoten-Ablation.¹³⁵

4.1 Methodische Einschränkungen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine nicht-randomisierte retrospektive Studie, die somit den Limitationen dieses Studiendesigns unterliegt. Es konnte keine Randomisierung in der Therapiezuführung erfolgen. Bestimmte Patientenbedingungen könnten deshalb die Assoziation zwischen Medikation und Überleben beeinflusst haben. Außerdem konnten konkrete Anfänge und Unterbrechungen der medikamentösen Therapie nicht dokumentiert werden.

Das Patientenkollektiv besteht aus stationär betreuten Patienten eines Universitätsklinikums. Dies könnte zu einem Selektionsbias aufgrund eines möglicherweise erhöhten Schweregrades der Erkrankung geführt haben. Im Vergleich mit anderen Studien ist dennoch anzunehmen, dass es sich beim untersuchten Patientenkollektiv um eine allgemein repräsentative und vergleichbare Population von Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern handelt.

Da zu jedem Patienten nur eine begrenzte Anzahl an EKG-Aufzeichnungen zur Verfügung stand, konnte nicht immer eine eindeutige Einteilung in die verschiedenen Vorhofflimmerkategorien erfolgen.

Neuere Prognosemarker wie z.B. B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) waren im Erfassungszeitraum noch nicht routinemäßig erhältlich und konnten daher nicht in die Studie aufgenommen werden.

Weitere Faktoren, die in dieser und in anderen Studien nicht erfasst wurden, könnten ebenfalls zu einer Erhöhung der Mortalität beitragen. Diese Studie berücksichtigt jedoch bereits eine große Anzahl an Faktoren und analysierte 52 Parameter pro Patient.

Eine z.T. kleine Stichprobengröße in den Subgruppen könnte eine eingeschränkte statistische Aussagekraft zur Identifizierung von Parametern, die nur schwach mit der Mortalität assoziiert sind, zur Folge gehabt haben.

4.2 Klinische Relevanz

Obwohl Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern häufig zusammen auftreten und eine schlechtere Prognose aufweisen als beim Vorliegen einer der Erkrankungen allein, ist über Prognosemarker, sowie über Therapiestrategien bei Patienten mit beiden Krankheitsbildern bisher nur wenig bekannt.

Häufig wurde das Vorliegen von Vorhofflimmern unabhängig von der bestehenden Herzinsuffizienz betrachtet oder sogar vernachlässigt. Dies spiegelt sich in den Prognosestudien zur Herzinsuffizienz wider, in denen zwar Vorhofflimmern als Kovariate in die Überlebensanalysen einging, jedoch keine gesonderte Auswertung für diese Patientengruppe erfolgte.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie haben gezeigt, dass beim Vorliegen beider Erkrankungen andere Prognosemarker gelten, als bei einer der Erkrankungen allein und daher beide Erkrankungen immer im gemeinsamen Kontext betrachtet werden sollten. So scheint der Gebrauch einer oralen Antikoagulation einen entscheidenden Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern zu haben, wohingegen NYHA Klasse und LVEF keine prognostische Aussagekraft nachgewiesen werden konnte.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie könnten genutzt werden, um Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern ein individuelles Risikoprofil mit einfachen und nicht-invasiven Mitteln zu erstellen und somit ein spezifischeres Therapieverfahren zu ermöglichen.

Die breite Erfassung einer Vielfalt an Prognosemarker könnte zudem bisher unerwartete oder wenig erforschte Zusammenhänge aufdecken und dadurch ein gezielteres Vorgehen für weitere Studien ermöglichen.

Die untersuchte Patientengruppe unterscheidet sich womöglich nicht nur in ihren Prognosemarkern von Patienten mit nur einer dieser Erkrankungen. Daher sind weitere Studien zu Pathogenese, Prävention und optimalem Management des gemeinsamen Auftretens beider Erkrankungen nötig.

5 Zusammenfassung

Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern gehören zu den häufigsten kardiologischen Erkrankungen der westlichen Welt und werden mit steigender Lebenserwartung und der damit verbundenen steigenden Prävalenz^{4,5} weiterhin an Bedeutung zunehmen. Sie treten häufig zusammen auf und begünstigen das Entstehen und Fortschreiten der jeweils anderen Erkrankung.^{28,33,34}

Obwohl beim Vorliegen beider Erkrankungen eine schlechtere Prognose besteht als bei Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern allein,²⁶ ist über die Prognosemarker bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen beider Krankheitsbilder bisher nur wenig bekannt.

Ziel dieser Studie war es daher, mit Hilfe uni- und multivariater Cox-Regressionsanalysen eine Vielfalt an Parametern (52 Parameter pro Patient) auf ihre prognostische Aussagekraft für die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patientengruppe zu untersuchen und im Kontext gängiger Prognosemarker aus Herzinsuffizienz- bzw. Vorhofflimmernstudien zu betrachten.

Dafür erfolgte eine retrospektive Datenanalyse von konsekutiven Patienten, die zwischen April 2001 und Dezember 2002 stationär auf den kardiologischen Stationen der Charité – Campus Virchow-Klinikum behandelt wurden. Der Einschluss in die Studie erfolgte, wenn Vorhofflimmern während des stationären Aufenthaltes elektrokardiographisch dokumentiert werden konnte und eine LVEF $\leq 45\%$ bestand, die mittels Laevokardiographie oder Echokardiographie festgestellt wurde. Die Patienten konnten über einen Gesamtzeitraum von 87 Monaten (mediane Nachbeobachtungszeit 41 Monate) nachbeobachtet werden. Als Endpunkt wurde die Sterblichkeit jeglicher Ursache festgelegt.

Die Patienten waren im Durchschnitt 67 ± 12 Jahre (30 bis 93 Jahre) alt und zu einem Drittel weiblich. Die Herzinsuffizienzsymptomschwere variierte zwischen NYHA Klasse I bis IV. Die mittlere LVEF betrug $31 \pm 9\%$ (6 bis 45 %). Insgesamt betrug die Mortalitätsrate 37 %, davon starben 47 % an einer kardialen Todesursache.

In der multivariaten Analyse waren fortgeschrittenes Alter, COPD als Begleiterkrankung, verlängerte QRS-Zeit, erhöhtes Serumkreatinin und Hyponatriämie unabhängig mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Die Therapie mit oraler Antikoagulation war unabhängig mit einer Verringerung des Mortalitätsrisikos assoziiert. Die Überlebenswahrscheinlichkeit korrelierte nicht mit NYHA Klasse oder LVEF.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern scheint die Gewichtung der Prognosemarker eine andere zu sein, als bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern allein. Auch scheinen bekannte Prognosemarker der Herzinsuffizienz, wie NYHA Klasse und LVEF, in dieser Patientengruppe keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit auszuüben.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie könnten genutzt werden, um Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern ein individuelles Risikoprofil zu erstellen, Risikopatienten dieser Gruppe zu identifizieren und mögliche Therapieoptionen zu fokussieren.

Die enge Vernetzung beider Krankheitsbilder sollte bei der Betrachtung dieser Patientengruppe berücksichtigt werden und könnte dadurch spezifischere Therapieverfahren erschließen.

6 Literaturverzeichnis

1. Dorian P, Jung W, Newman D, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1303-9.
2. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
3. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88:107-15.
4. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology: Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
5. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.
6. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. *Heart* 2003;89:615-20.
7. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424-33.
8. Kearney MT, Fox KA, Lee AJ, et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1801-8.
9. Crijns HJ, Tjeerdsma G, de Kam PJ, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1238-45.

10. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure: a study of 390 patients. *Circulation* 1991;84:40-8.
11. Kerzner R, Gage BF, Freedland KE, Rich MW. Predictors of mortality in younger and older patients with heart failure and preserved or reduced left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 2003;146:286-90.
12. Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure: Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:564-70.
13. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials: Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:695-703.
14. Fonarow GC, Adams KF, Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293:572-80.
15. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003;290:2581-7.
16. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003;290:1049-56.
17. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007;116:392-8.
18. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:e21-181.
19. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991;121:951-7.
20. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83:596-602.
21. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1-90.

22. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;117:e350-408.
23. Mann DL. Heart Failure and Cor Pulmonale. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. United States of America: Mcgraw-Hill Companies, 2008:1443-55.
24. Cowburn PJ, Cleland JG, Coats AJ, Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:696-710.
25. Parkash R, Maisel WH, Toca FM, Stevenson WG. Atrial fibrillation in heart failure: high mortality risk even if ventricular function is preserved. *Am Heart J* 2005;150:701-6.
26. Heist EK, Ruskin JN. Atrial fibrillation and congestive heart failure: risk factors, mechanisms, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;48:256-69.
27. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe: part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442-63.
28. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003;91:2D-8D.
29. Van den Berg MP, Tuinenburg AE, Crijns HJ, et al. Heart failure and atrial fibrillation: current concepts and controversies. *Heart* 1997;77:309-13.
30. Li D, Melnyk P, Feng J, et al. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. *Circulation* 2000;101:2631-8.
31. Nattel S, Li D. Ionic remodeling in the heart: pathophysiological significance and new therapeutic opportunities for atrial fibrillation. *Circ Res* 2000;87:440-7.
32. Boldt LH, Rolf S, Dietz R, Haverkamp W. Atrial fibrillation in patients with heart failure: Pathophysiological concepts and therapeutic options. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:2349-54.
33. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:709-15.
34. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e257-354.
35. Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:95-106.
 36. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6.
 37. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-73.
 38. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-84.
 39. Lake FR, Cullen KJ, de Klerk NH, McCall MG, Rosman DL. Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. *Aust N Z J Med* 1989;19:321-6.
 40. Gajewski J, Singer RB. Mortality in an insured population with atrial fibrillation. *JAMA* 1981;245:1540-4.
 41. Lip GY, Tean KN, Dunn FG. Treatment of atrial fibrillation in a district general hospital. *Br Heart J* 1994;71:92-5.
 42. Dorian P, Paquette M, Newman D, et al. Quality of life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2002;143:984-90.
 43. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:47-52.
 44. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994;89:224-7.
 45. Marchlinski F. The Tachyarrhythmias. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. United States of America: McGraw-Hill Companies, 2008:1425-43.

46. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109:1509-13.
47. Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology* 2003;22:118-23.
48. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 2005;112:3738-44.
49. Turconi G, Guarcello M, Maccarini L, et al. BMI values and other anthropometric and functional measurements as predictors of obesity in a selected group of adolescents. *Eur J Nutr* 2006;45:136-43.
50. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
51. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
52. Lainscak M, Anker SD. Prognostic factors in chronic heart failure: a review of serum biomarkers, metabolic changes, symptoms, and scoring systems. *Herz* 2009;34:141-7.
53. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130-9.
54. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985;254:3449-53.
55. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561-4.
56. Ois A, Gomis M, Cuadrado-Godia E, et al. Heart failure in acute ischemic stroke. *J Neurol* 2008;255:385-9.
57. Sharma JC, Fletcher S, Vassallo M, Ross I. Cardiovascular disease and outcome of acute stroke: influence of pre-existing cardiac failure. *Eur J Heart Fail* 2000;2:145-50.
58. Freudenberger RS, Hellkamp AS, Halperin JL, et al. Risk of thromboembolism in heart failure: an analysis from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation* 2007;115:2637-41.
59. Jagasia DH, Williams B, Ezekowitz MD. Clinical implication of antiembolic trials in atrial fibrillation and role of transesophageal echocardiography in atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:58-63.

60. Lip GY, Pearce LA, Chin BS, Conway DS, Hart RG. Effects of congestive heart failure on plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin concentrations in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Heart* 2005;91:759-63.
61. Gibbs CR, Blann AD, Watson RD, Lip GY. Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker therapy. *Circulation* 2001;103:1746-51.
62. Lip GY. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995;346:1313-4.
63. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. Lone atrial fibrillation in elderly persons: a marker for cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 1999;159:1118-22.
64. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
65. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: clinical features of patients at risk: the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992;116:1-5.
66. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
67. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
68. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
69. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004;110:2618-26.
70. van Veldhuisen DJ, Aass H, El Allaf D, et al. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure. Experiences from the MERIT-HF Study. *Eur J Heart Fail* 2006;8:539-46.
71. Fung JW, Yu CM, Kum LC, Yip GW, Sanderson JE. Role of beta-blocker therapy in heart failure and atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:236-42.
72. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:457-62.

73. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926-31.
74. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;152:86-92.
75. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77.
76. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
77. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
78. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61-7.
79. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-9.
80. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42:1050-65.
81. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85-97.
82. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1983-92.
83. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358:2113-7.
84. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-8.
85. Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Lüscher TF. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1782-7.

86. Smilde TD, Hillege HL, Voors AA, Dunselman PH, Van Veldhuisen DJ. Prognostic importance of renal function in patients with early heart failure and mild left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2004;94:240-3.
87. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, et al. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am J Cardiol* 2008;102:1056-9.
88. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-4.
89. Genovesi S, Pogliani D, Faini A, et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:897-902.
90. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Lahera V, et al. Effects of atorvastatin on inflammatory and fibrinolytic parameters in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S231-5.
91. Abbott KC, Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol* 2003;4:1.
92. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, et al. Prostaglandins in severe congestive heart failure: relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 1984;310:347-52.
93. Dzau VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 1987;31:1402-15.
94. Lilly LS, Dzau VJ, Williams GH, Rydstedt L, Hollenberg NK. Hyponatremia in congestive heart failure: implications for neurohumoral activation and responses to orthostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:924-30.
95. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 1981;63:645-51.
96. Levine TB, Franciosa JA, Vrobel T, Cohn JN. Hyponatremia as a marker for high renin heart failure. *Br Heart J* 1982;47:161-6.
97. Cavalcante JL, Khan S, Gheorghide M. EVEREST study: Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:1331-8.

98. Heindl S, Lehnert M, Criege CP, Hasenfuss G, Andreas S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:597-601.
99. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-16.
100. van der Wel MC, Jansen RW, Bakx JC, et al. Non-cardiovascular comorbidity in elderly patients with heart failure outnumbers cardiovascular comorbidity. *Eur J Heart Fail* 2007;9:709-15.
101. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients \geq 65 years of age: CHS Research Group: Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol* 2001;87:413-9.
102. Lainscak M, Hodosek LM, Dungen HD, et al. The burden of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized with heart failure. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121:309-13.
103. Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:309-16.
104. Dimopoulou I, Daganou M, Tsintzas OK, Tzelepis GE. Effects of severity of long-standing congestive heart failure on pulmonary function. *Respir Med* 1998;92:1321-5.
105. Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994;106:1432-7.
106. Bartels MN, Gonzalez JM, Kim W, De Meersman RE. Oxygen supplementation and cardiac-autonomic modulation in COPD. *Chest* 2000;118:691-6.
107. Hjalmarsen A, Aasebo U, Aleksandersen G, Jorde R. Cardiovascular responses to tests for autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without continuous long-term oxygen therapy. *J Auton Nerv Syst* 1996;60:169-74.
108. Costes F, Roche F, Pichot V, et al. Influence of exercise training on cardiac baroreflex sensitivity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2004;23:396-401.
109. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-80.
110. Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999;115:836-47.

111. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases: the potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107:1514-9.
112. Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61:849-53.
113. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:1486-91.
114. Lampert T, Burger M. Smoking habits in Germany: results of the German National Telephone Health Survey 2003. *Gesundheitswesen* 2004;66:511-7.
115. He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161:996-1002.
116. Shelton RJ, Rigby AS, Cleland JG, Clark AL. Effect of a community heart failure clinic on uptake of beta-blockers by patients with obstructive airways disease and heart failure. *Heart* 2006;92:331-6.
117. Au DH, Udris EM, Fan VS, et al. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest* 2003;123:1964-9.
118. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;109:1973-80.
119. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on Congestive Heart Failure (in-CHF database). *Am Heart J* 2002;143:398-405.
120. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, et al. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;75:460-4.
121. Shamim W, Yousufuddin M, Cicoria M, et al. Incremental changes in QRS duration in serial ECGs over time identify high risk elderly patients with heart failure. *Heart* 2002;88:47-51.

122. Sweeney MO, Hellkamp AS, Lee KL, Lamas GA. Association of prolonged QRS duration with death in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2005;111:2418-23.
123. Amiya E, Tanabe K, Ikari Y, Nakajima Y, Hara K. Prolonged QRS duration and severity of mitral regurgitation are unfavorable prognostic markers of heart failure in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2006;70:57-62.
124. Baldasseroni S, De Biase L, Fresco C, et al. Cumulative effect of complete left bundle branch block and chronic atrial fibrillation on 1-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure: a report from the Italian network on Congestive Heart Failure (in-CHF database). *Eur Heart J* 2002;23:1692-8.
125. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:1085-91.
126. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology, the American College of Cardiology Foundation, and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation* 2009;119:e235-40.
127. Rouleau F, Merheb M, Geffroy S, et al. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1500-6.
128. Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy: a prognostic study with fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2022-30.
129. Bramlet DA, Morris KG, Coleman RE, Albert D, Cobb FR. Effect of rate-dependent left bundle branch block on global and regional left ventricular function. *Circulation* 1983;67:1059-65.
130. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: the effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989;79:845-53.
131. Larcos G, Gibbons RJ, Brown ML. Diagnostic accuracy of exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with left bundle branch block. *Am J Cardiol* 1991;68:756-60.

132. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T, Allessie MA, Reneman RS. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol* 1990;259:H300-8.
133. Murkofsky RL, Dangas G, Diamond JA, et al. A prolonged QRS duration on surface electrocardiogram is a specific indicator of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:476-82.
134. Sandhu R, Bahler RC. Prevalence of QRS prolongation in a community hospital cohort of patients with heart failure and its relation to left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 2004;93:244-6.
135. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology: developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28:2256-95.
136. Alonso C, Leclercq C, Victor F, et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:1417-21.
137. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289:730-40.
138. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002;106:2145-61.
139. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:734-43.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Herzinsuffizienz nach American College of Cardiology / American Heart Association und New York Heart Association.....	3
Tabelle 2: Unabhängige Mortalitätsprädiktoren multivariater Prognosestudien zur Herzinsuffizienz unter Berücksichtigung von Vorhofflimmerpatienten.....	5
Tabelle 3: Unabhängige Mortalitätsprädiktoren multivariater Prognosestudien zum Vorhofflimmern.	11
Tabelle 4: Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests.....	17
Tabelle 5: Ergebnisse der deskriptiven Analysen I.	20
Tabelle 6: Ergebnisse der deskriptiven Analysen II.....	22
Tabelle 7: Ergebnisse der univariaten Analysen.	24
Tabelle 8: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalysen I.	26
Tabelle 9: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalysen II.	27
Tabelle 10: Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse.	28
Tabelle 11: CHADS ₂ -Score und Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie abhängig vom individuellen Risikoprofil.	37

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz des Vorhofflimmerns in verschiedenen Herzinsuffizienz-Studien.	6
Abbildung 2: Pathophysiologie von Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern.....	8
Abbildung 3: Einteilung des Vorhofflimmerns nach Richtlinien des American College of Cardiology, der American Heart Association und der European Society of Cardiology.	10
Abbildung 4: Identifikation der Studienpopulation.	13
Abbildung 5: Häufigkeiten der zum Tode führenden Ursachen.	23
Abbildung 6: Multivariate Cox-Regressionsanalyse.....	28
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Alter.	29
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur COPD.....	30
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur oralen Antikoagulation.	31
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur QRS-Zeit.....	32
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Serumkreatinin.	33
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Serumnatrium.....	34

9 Abkürzungen

Abkürzung	Erklärung
ACC	American College of Cardiology
ACE-Hemmer	Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer
ADHERE	Acute Decompensated Heart Failure National Registry
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
AHA	American Heart Association
ARB	Aldosteron-Rezeptor-Blocker
ASS	Acetylsalicylsäure
BBL	Betablocker
BMI	Body Mass Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
bpm	Schläge pro Minute
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CHF-STAT	Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy
CONSENSUS	Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DIAMOND CHF	Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Congestive Heart Failure Study
dl	Deziliter
ED	Erstdiagnose
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology

Abkürzung	Erklärung
g	Gramm
GESICA	Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
INR	International Normalized Ratio
IVSDd	interventrikulärer Septumdurchmesser diastolisch
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LAD	linksatrialer Durchmesser
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	Meter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
ms	Millisekunde
n	Anzahl
NYHA	New York Heart Association
n.v.	nicht verfügbar
OR	Odds Ratio
P	Perzentil
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
SD	Standardabweichung

Abkürzung	Erklärung
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction
SPAF	Stroke Prevention in Atrial Fibrillation
u.a.	unter anderem
V-HeFT	Vasodilator in Heart Failure Trial
VHF	Vorhofflimmern
z.B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm

10 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Corinna Schwenke, versichere hiermit, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Klinische Prognosemarker für die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern“ selbständig und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst habe, sowie keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, 08.08.2011

Unterschrift

11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12 Publikationen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in Auszügen veröffentlicht als:

1.) Originalarbeit in einer internationalen Fachzeitschrift:

Boldt LH, **Schwenke C**, Parwani AS, Huemer M, Wutzler A, Haverkamp W. Determinants of mortality in patients with heart failure and atrial fibrillation during long-term follow-up. Acta Cardiol 2011 Dec;66(6):751-7.

2.) Posterbeitrag zur 75. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie:

Parwani AS, Boldt LH, **Schwenke C**, Rolf S, Huemer M, Wutzler A, Dietz R, Haverkamp W. Prognostische Bedeutung von kardialem Troponin bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz. P1054, Clinical Research in Cardiology Band 98, Supplement 1, April 2009.

13 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Wilhelm Haverkamp für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas bedanken, durch das der Grundstein für mein Interesse an der Kardiologie gelegt wurde.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Leif-Hendrik Boldt für seine geduldige Betreuung, Unterstützung und konstruktive Beratung in allen Phasen der Entstehung dieser Arbeit. Ebenso bedanke ich mich bei allen anderen Kollegen der Arbeitsgruppe Elektrophysiologie für ihr stets offenes Ohr und ihre motivierenden Ratschläge.

Von ganzem Herzen möchte ich meiner Familie - insbesondere meinen Eltern, meiner Schwester und meinen Großeltern - danken, für die Grundlage, auf der ich stehe und für ihre Unterstützung, auf die ich mich immer verlassen kann. Abschließend möchte ich mich ganz besonders bei Bernd Backasch bedanken, ohne dessen inspirierende und unermüdliche Motivation die Vollendung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.