

Aus dem Institut für klinische Neurowissenschaften
und medizinische Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Systematische Zweitsuche nach Vorhofflimmern
während der neurologischen
Schlaganfallrehabilitation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Sebastian Petsch

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.: Sebastian Petsch

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker,

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Koreferent: Prof. Dr. med. Sebastian Jander

Zusammenfassung

Systematische Zweitsuche nach Vorhofflimmern während der neurologischen Schlaganfallrehabilitation

Vorhofflimmern – vorübergehendes oder chronisches - ist die häufigste Herzrhythmusstörung und oft Ursache schwerer ischämischer Hirninfarkte. Medikamentöse Antikoagulation bietet hier einen hohen Schutz vor Rezidivinfarkten. Zu den standardmäßigen Detektionsmethoden gehört das Langzeit-Elektrokardiogramm (LZ-EKG).

In der vorliegenden Studie wurde prospektiv geprüft, ob eine über die akute schlaganfallmedizinische Diagnostik hinausgehende mindestens 24-stündige Elektrokardiographie während der neurologischen Anschlussrehabilitation nach Schlaganfall die Detektionsrate von Vorhofflimmern maßgeblich erhöht. Hierfür wurden 508 Patienten, die zwischen August 2012 und April 2014 mit der Diagnose Schlaganfall zur Rehabilitation in die St. Mauritius Therapiekl. in Meerbusch aufgenommen wurden, untersucht. Als Kontrollgruppe wurden 100 Patienten mit der Diagnose Hirnblutung ohne vorbekanntes Vorhofflimmern und ohne effektive Antikoagulation in die Studie aufgenommen. Von 508 Patienten bestand bei 206 Patienten die Diagnose Vorhofflimmern. Unter den übrigen 302 Patienten ohne vorbekanntes Vorhofflimmern wurde bei 20 Patienten (7%) Vorhofflimmern neu diagnostiziert. Unter den 100 Patienten mit der Diagnose Hirnblutung wurde in 2 Fällen (2%) bislang nicht bekanntes Vorhofflimmern diagnostiziert.

Bei einer Genese durch Vorhofflimmern kann das Risiko für einen Wiederholungsschlaganfall durch Antikoagulation um mehr als 60% gesenkt werden. Bei einer Schlaganfallrezidivrate von bis zu 19% bedeutet die hier nachgewiesene Detektionswahrscheinlichkeit, dass während der stationären Schlaganfallrehabilitation nur 25 Patienten per LZ-EKG untersucht werden müssten, um bei einem der Betroffenen nach Initiierung einer Antikoagulation pro 5 Jahre einen Schlaganfall zu verhindern. Langzeitige Elektrokardiographie sollte daher in der Neurorehabilitation nach Schlaganfall zum Standard erhoben werden.

Abkürzungsverzeichnis

A.	<i>Arteria</i>
AF	<i>arterial fibrillation</i>
BMI	<i>body mass index</i>
CTA	computertomographische Angiographie
EHRA	<i>european heart rhythm association</i>
EKG	Elektrokardiogramm
ESUS	<i>embolic stroke of undetermined source</i>
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Tetrajodthyronin
HF	<i>heart failure</i>
ICAD	<i>internal carotid arterial dissection</i>
INR	<i>international normalized ratio</i>
LZ-EKG	Langzeitelektrokardiogramm
M.	<i>Morbus</i>
MRA	Magnetresonanzangiographie
mU/l	milli Units/Liter
NIHSS	<i>national institute of health stroke scale</i>
NOAK	neue orale Antikoagulantien
QALY	<i>quality adjusted life year</i>
SD	<i>standard deviation</i>
STAF	<i>score for the targeting of arterial fibrillation</i>
TIA	transitorische ischämische Attacke
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
TSH	thyroideastimulierendes Hormon
V.	<i>Vena</i>
vs.	versus
VHF	Vorhofflimmern
y	<i>Year</i>

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	II
INHALTSVERZEICHNIS	III
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 DER ISCHÄMISCHE SCHLAGANFALL	1
1.1.1 Epidemiologie des Schlaganfalls und Kosten	1
1.1.2 Definition des Schlaganfalles	1
1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls.....	2
1.1.4 Embolic stroke of undetermined Source - Kryptogene Schlaganfälle	4
1.1.5 Territorialinfarkte	4
1.1.6 Endstrominfarkte	5
1.1.7 Grenzzoneninfarkte	5
1.1.8 Lakunäre Infarkte	5
1.1.9 Rehabilitationsbehandlung nach Schlaganfällen	5
1.2 VORHOFFLIMMERN.....	6
1.2.1 Definition des Vorhofflimmerns und des Vorhofflatterns	6
1.2.2 Klassifikation.....	8
1.2.3 Risikofaktoren und Ursachen	8
1.2.4 Hyperthyreose.....	9
1.2.5 Epidemiologie des Vorhofflimmerns	9
1.2.6 Diagnostik des Vorhofflimmerns	10
1.2.7 Langzeit-EKG zur Diagnostik des Vorhofflimmerns.....	10
1.2.8 STAF – Score zur Einschätzung, ob VHF vorliegt	10
1.2.9 Symptome des Vorhofflimmerns	11
1.2.10 Therapie des Vorhofflimmerns.....	11
1.2.11 CHADS ₂ -Score und CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	12
1.2.12 Thrombembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern	14
1.2.13 Kontraindikationen für eine Antikoagulation und HAS-BLED-Score	15
1.2.14 Schlaganfälle und Vorhofflimmern	16
1.3 FRAGESTELLUNG.....	17
2 METHODEN.....	18
2.1 EINSCHLUSSKRITERIEN.....	18
2.2 DATENERHEBUNG/FRAGEBÖGEN.....	18
2.3 BIOGRAPHISCHE CHARAKTERISTIKA DER PATIENTEN	19
2.4 PRÄREHABILITATIVE VERSORGUNG, DIAGNOSE UND DIAGNOSTIK	19
2.5 CHA ₂ DS ₂ VAS – SCORE	20
2.6 DIAGNOSTIK IN DER ST. MAURITIUS THERAPIEKLINIK	20
2.7 DAS LANGZEIT-EKG.....	20
2.8 DIAGNOSESTELLUNG	21

2.9 STATISTIK	22
2.10 ETHIKVOTUM	22
3 ERGEBNISSE.....	23
3.1 ALTER UND GRÖÖE DES KOLLEKTIVES	23
3.1.1 Durchschnittsalter der Patienten	24
3.1.2 Altersverteilung der Patienten	24
3.2 NEUDIAGNOSE VON PAROXYMALEM VHF	26
3.3 CHA ₂ DS ₂ VAS–SCORE	27
3.4 ERGEBNISSE DER STATISTISCHEN TESTS.....	29
3.4.1 Schlaganfälle mit VHF vs. Schlaganfälle ohne VHF	29
3.4.2 Hirnblutungen vs. Schlaganfälle ohne VHF.....	30
3.4.3 Schlaganfälle mit VHF neu vs. Schlaganfälle ohne VHF	31
3.4.4 Schlaganfälle mit VHF vs. Hirnblutungen	32
3.4.5 Schlaganfälle mit VHF neu vs. Hirnblutungen	33
3.4.6 Schlaganfälle mit VHF vs. Schlaganfälle mit VHF neu.....	34
3.5 ANTIKOAGULATION BEI SCHLAGANFALLPATIENTEN MIT VHF	35
3.6 LOKALISATION DER SCHLAGANFÄLLE.....	35
3.7 PATHOGENESE DER ISCHÄMISCHEN SCHLAGANFÄLLE	37
3.8 TSH-WERTE	39
3.9 SENSITIVITÄT DES LANGZEIT-EKG's	40
3.10 ZUSAMMENFASSUNG DER ÜBRIGEN ERGEBNISSE	41
4 DISKUSSION.....	42
4.1 STEIGERUNG DER DETEKTIONSWAHRSCHEINLICHKEIT VON VHF	42
4.2 TSH-WERTE BEI DEN SCHLAGANFALLPATIENTEN	46
4.3 KORREKTE ANTIKOAGULATION BEI SCHLAGANFALLPATIENTEN NACH DER AKUTBEHANDLUNG	47
4.4 KOSTENEFFEKTIVITÄT DER DURCHFÜHRUNG EINES LANGZEIT-EKG'S WÄHREND DER NEUROLOGISCHEN REHABILITATION	48
4.5 SENSITIVITÄT DES LANGZEIT-EKG'S WÄHREND DER REHABILITATION.....	50
5 SCHLUSSFOLGERUNG	51
6 LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS	53
7 ANHANG.....	59
7.1 FRAGEBOGEN	59
8 DANKSAGUNG.....	63
9 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	64

1 Einleitung

1.1 Der ischämische Schlaganfall

1.1.1 Epidemiologie des Schlaganfalls und Kosten

Der ischämische Schlaganfall ist in den westlichen Industriestaaten die dritthäufigste Todesursache [1], weltweit sogar die zweithäufigste. Schlaganfälle gehören zu den führenden Gründen für Invalidität im Erwachsenenalter [2]. Die Inzidenz für Schlaganfälle beträgt in Deutschland 1,82/1000 (Frauen 1,7 und Männer 2,0/1000 Einwohner) [3], dies entspricht in etwa 150.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden nimmt mit steigendem Alter zu und das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren [4, 5]. Aufgrund des demographischen Wandels und des Anteils über 60-Jähriger (80% der Schlaganfallpatienten) an der deutschen Gesamtbevölkerung wird mit einem Ansteigen der Schlaganfallhäufigkeit auf 3,43 Millionen Fälle bis 2025 und damit verbundene Kosten von 108 Milliarden Euro gerechnet [6].

Nach einem erlittenen Schlaganfall ist nur etwa ein Drittel der Patienten in der Lage, ohne oder mit wenigen Einschränkungen weiterzuleben. Ein Drittel der Patienten verstirbt in den ersten 12 Monaten nach einem Schlaganfall und ein weiteres Drittel ist dauerhaft pflegebedürftig [7]. Zusätzlich sind Schlaganfälle eine hohe Belastung für das Gesundheitssystem und somit ein wichtiger ökonomischer Faktor [8-11]. So konnte ermittelt werden, dass die Ereigniskosten für einen ischämischen Schlaganfall im Durchschnitt 7690€ betragen. Bei Zustand nach ischämischem Schlaganfall mit schwerer Behinderung entstehen Verlaufskosten von 1075€/Monat und bei Zustand nach ischämischem Schlaganfall mit leichter oder ohne Behinderung Kosten von durchschnittlich 674€/Monat [12].

1.1.2 Definition des Schlaganfalles

Der Begriff Schlaganfall bezeichnet ein Syndrom, das sich durch ein plötzlich einsetzendes fokales neurologisches Defizit auszeichnet und vaskulärer Ursache ist. Der Begriff Schlaganfall ist ein Oberbegriff für verschiedene zerebro-vaskuläre Erkrankungen mit teilweise unterschiedlichen Ätiologien und Symptomen. Davon abzugrenzen ist die Sinusvenenthrombose, ein Verschluss der ableitenden Hirnvenen

[13], sowie die Subarachnoidalblutung, die zu 80-85% durch einen Riss eines Aneurysmas einer Hirnbasisarterie verursacht wird [14]. In der Akutsituation ist diese Hirnblutung klinisch von einem Schlaganfall nicht zu unterscheiden. Sie macht etwa 13% aller Schlaganfälle aus. Hirnblutungen sind zu 4% durch Subarachnoidalblutungen ausgelöst [15].

Eine akute Ischämie ist in 78% der Fälle ursächlich für den Schlaganfall und somit die häufigste Schlaganfallursache. Dabei kommt es zu einem lokalen Verschluss einer Hirnarterie, welcher einen Verlust der Sauerstoff- und Glukoseversorgung nach sich zieht und so einen Ausfall des Funktions- und Erhaltungsstoffwechsels in den von der betroffenen Arterie versorgten Hirnarealen verursacht [16, 17]

1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls

Viele Schlaganfälle entstehen auf dem Boden von gut diagnostizierbaren und behandelbaren Risikofaktoren. Die ätiologischen Untergruppen werden üblicher Weise anhand der TOAST Klassifikation (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [18] eingeteilt werden und sind nachfolgend dargestellt:

Atherosklerose: Thrombose oder Embolie durch eine atherosklerotische Stenose der großen hirnversorgenden Gefäße. Risikofaktoren sind die bekannten Ursachen einer Atherosklerose wie Hypertonie, Diabetes, Fettstoffwechselstörungen, metabolisches Syndrom und Nikotinabusus.

Kardioembolie: Embolus, der im Herzen entsteht. Hauptursachen für eine kardiale Thrombenbildung sind Vorhofflimmern, akuter Myokardinfarkt, künstliche Herzklappen und Endokarditiden. Kardiale Embolien verursachen etwa 30% der ischämischen Hirninfarkte [19].

Mikroangiopathie: Lipohyalinose der kleinen Arteriolen im Bereich der Stammganglien und des Hirnstammes. Langjähriger, schlecht eingestellter Bluthochdruck und/oder Diabetes sind hierbei die häufigsten Ursachen.

Andere Ursache: In manchen Fällen entstehen Hirninfarkte aufgrund anderer Ursachen, als den oben genannten, beispielsweise durch eine Vaskulitis, die Einnahme von Kontrazeptiva, als Begleiterscheinung von bakteriellen Entzündungen, durch bestimmte Gerinnungsstörungen oder Gefäßdissektion.

Undefinierter Typ (kryptogener Schlaganfall): In dieser Gruppe fast man alle Infarkte zusammen, bei denen trotz eingehender Untersuchung keine oder mehrere konkurrierende Ursachen gefunden werden [7].

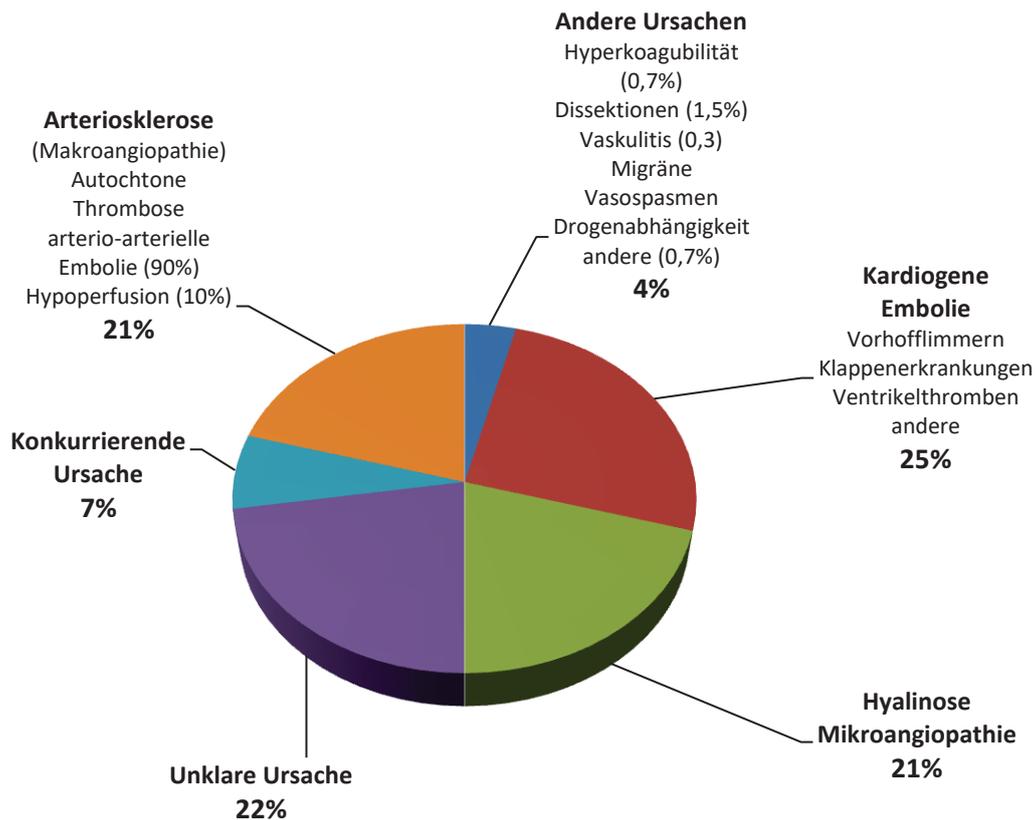


Abb. 1: Pathogenese ischämischer Schlaganfälle in Deutschland (aus der deutschen Schlaganfalldatenbank) modifiziert nach [20]

1.1.4 Embolic stroke of undetermined Source - Kryptogene Schlaganfälle

Für die meisten definierten Schlaganfallätiologien wurden bislang zahlreiche Sekundärpräventionsstudien durchgeführt. Für die Diagnose kryptogener Schlaganfall, welcher ca. 25% der Schlaganfälle ausmacht, ist jedoch noch kein diagnostischer Mindeststandard festgelegt worden. Es wird jedoch angenommen, dass die meisten der kryptogenen Schlaganfälle thrombembolisch, bzw. kardialembolisch (58%) bedingt sind. Hierfür entwickelten R. G. Hart et al. das Konzept des Embolic Stroke of undetermined Source (ESUS) Es beinhaltet eine standardisierte operationale Definition der Diagnostik, die bis zur Diagnosestellung erfolgen muss. Anhand der bildgebenden Diagnostik soll der Ausschluss von lakunären Infarkten erfolgen. Es müssen zudem mit CTA oder MRA hämodynamisch relevante Stenosen der hirnversorgenden Gefäße im Gefäßgebiet des aktuellen Infarktes ausgeschlossen werden. Zum Ausschluss eines VHF soll ein 24h–Langzeit-EKG durchgeführt werden. Es wird von Hart et al. postuliert, dass falls ein Schlaganfall den Kriterien des ESUS entspricht, dieser von einer effektiven Antikoagulation zur Schlaganfallsekundärprophylaxe, gegenüber einer Thrombozytenaggregationshemmung, profitieren würde. Dies insbesondere im Zusammenhang mit den neuen oralen Antikoagulantien, welche sich in Bezug auf das Blutungsrisiko von Acetylsalicylsäure nicht mehr sonderlich unterscheiden [21].

1.1.5 Territorialinfarkte

Diese Infarkte werden durch embolischen oder thrombotischen Verschluss einer oder mehrerer großer Hirnarterien ausgelöst. Ursächlich ist meistens eine kardiale Embolie, eine arterio-arterielle Embolie oder eine lokale Thrombose. Oft sind Kortex oder Marklager betroffen. Die Größe des Infarktes ist vom Ort des Verschlusses, von der Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden Kollateralen und von Alter und Zusammensetzung des Thrombus abhängig. Meistens sind die Stromgebiete der A. cerebri media betroffen, weniger häufig das Stromgebiet der A. cerebri posterior [22, 23].

1.1.6 Endstrominfarkte

Diese Form der Infarkte tritt seltener auf als Territorialinfarkte. Kritische Perfusionsabfälle im terminalen Versorgungsgebiet der langen penetrierenden Markarterien sind zumeist die Ursache hierfür. Typische Lokalisation der Endstrominfarkte ist das zerebrale Marklager. Ursächlich sind Stenosen oder Verschlüsse vorgeschalteter Arterien, vor allem der A. carotis interna oder der A. cerebri media. Häufig besteht gleichzeitig ein unvollständiger, für die Kollateralisation zwischen dem vorderen und dem hinteren Hirnkreislauf und zwischen den Hemisphären ungünstig angelegter Circulus arteriosus Willisii [23].

1.1.7 Grenzzoneninfarkte

Grenzzoneninfarkte treten noch seltener als Endstrominfarkte auf. Sie liegen am häufigsten parietookzipital zwischen den Gefäßterritorien der großen Hirnarterien. Die Grenzzoneninfarkte sind Folge eines kritischen Perfusionsabfalls aufgrund von Erkrankungen vorgeschalteter Arterien. Ursächlich hierfür ist in den meisten Fällen, wie auch bei den Endstrominfarkten, die intrakranielle Arteriosklerosekrankheit (ICAD) [23, 24].

1.1.8 Lakunäre Infarkte

Durch Verschluss kleiner penetrierender Arterien entstehen lakunäre Infarkte. Der Gefäßverschluss wird durch komplexe Erkrankungen der Gefäßwand mit Lipohyalinosen und fibrinoiden Nekrosen ausgelöst, welche mit arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus vergesellschaftet sind. Die lakunären Infarkte sind in der Bildgebung selten größer als 1,5 mm³. Diese Infarktform tritt multifokal auf. Prädilektionsstellen sind die Stammganglien, der Thalamus, die Capsula interna und externa, die basis pontis und die Anteile des zerebralen Marklagers in der Nähe der Ventrikel [23, 25].

1.1.9 Rehabilitationsbehandlung nach Schlaganfällen

Jeder vierte Schlaganfallpatient erhält aufgrund seiner schweren Beeinträchtigungen nach der Behandlung im Akutkrankenhaus eine anschließende Frührehabilitation

und/oder eine stationäre Rehabilitation [26]. Die Dauer der stationären Rehabilitationsbehandlung beträgt im Schnitt 36,1 Tage [27].

1.2 Vorhofflimmern

1.2.1 Definition des Vorhofflimmerns und des Vorhofflatterns

Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre Arrhythmie, die von unkoordinierter Vorhofaktivierung charakterisiert ist und mit einer Verschlechterung der mechanischen Vorhoffunktion einhergeht. Im EKG erkennt man Vorhofflimmern an fehlenden P-Wellen und inkonstanten R-Abständen (Abb. 2). Stattdessen zeigen sich schnell oszillierende oder fibrillierende Wellen, die in Amplitude, Aussehen und Zeitablauf variieren (Abb.1). Die Frequenz von VHF liegt zwischen 300-600/min. Die kardiale Auswurfleistung wird durch VHF um ca. 15% gesenkt, bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz sogar um ca. 40%. Diese Reduktion der hämodynamischen Leistung entsteht durch suboptimale ventrikuläre Frequenzen (zu schnell oder zu langsam), dem Verlust koordinierter Vorhofkontraktion, und unterschiedlicher ventrikulärer Füllungsvolumina [19, 28]. Vorhofflattern ist bei Patienten mit organischen Herzerkrankungen zu finden (bei Perikarditis, bei respiratorischer Insuffizienz oder nach einer Herzoperation). Es kann ebenso in einer paroxysmalen oder einer persistierenden Form auftreten. Vorhofflattern (Abb. 3) ist durch eine Frequenz von 250-300 Aktionen/min charakterisiert. Die Ventrikelfrequenz ist oft halb so hoch wie die des Vorhofes. Im Oberflächen-EKG erscheint Vorhofflattern als sägezahnartige Vorhofaktivität [29]. Das Risiko durch Vorhofflattern einen Schlaganfall zu erleiden ist in etwa gleich hoch, wie durch Vorhofflimmern [30].

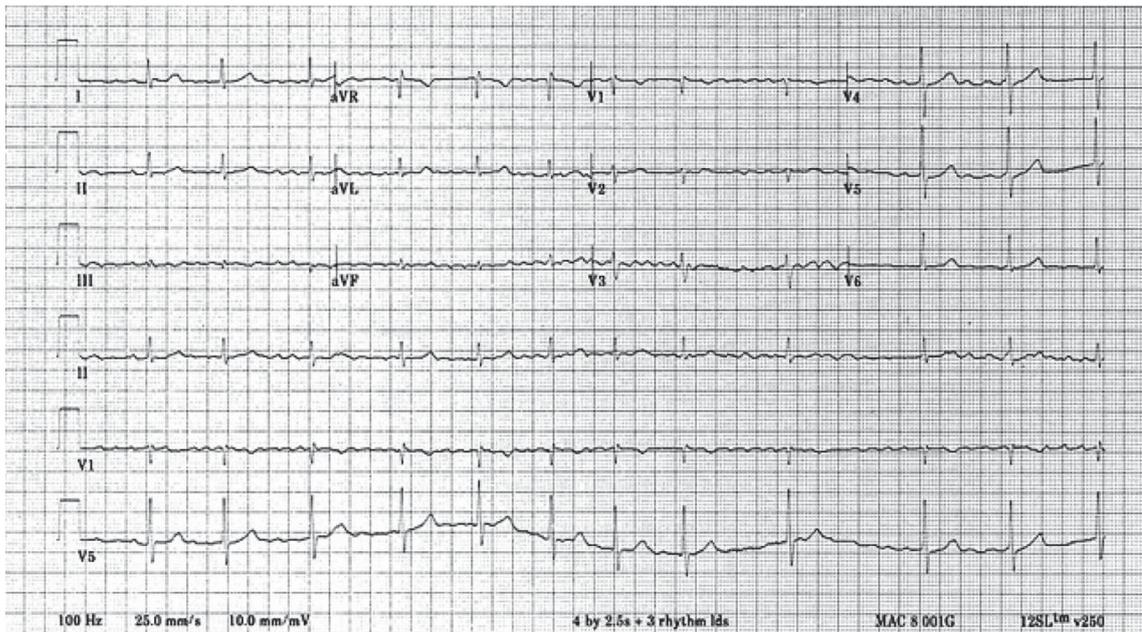


Abb.2: EKG mit Vorhofflimmern mit kontrollierter ventrikulärer Antwort

Die p-Wellen sind durch fibrillierende Wellen ersetzt und die ventrikuläre Antwort ist komplett irregulär/arrhythmisch.

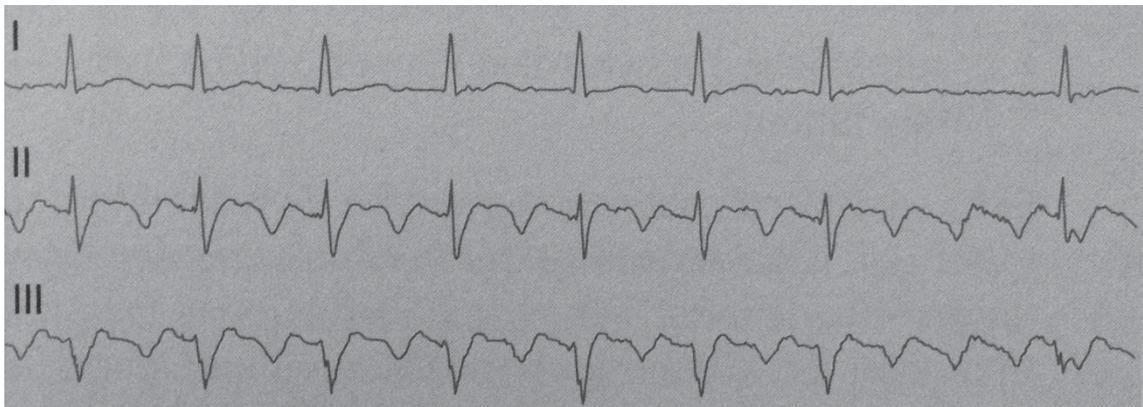


Abb.3: EKG mit Vorhofflattern.

Insbesondere im rechten Bildabschnitt, ist das typische Sägezahnmuster zu erkennen, welches durch dicht aufeinander folgende p-Wellen verursacht wird [31].

1.2.2 Klassifikation

Die folgende Einteilung beinhaltet VHF, welches länger als 30 s. anhält und ohne reversible Ursache ausgelöst wurde.

Wenn die Arrhythmie spontan sistiert, so liegt paroxysmales VHF (*paroxysmal AF*) vor. Kurzes paroxysmales Vorhofflimmern tritt vermehrt zum Erkrankungsbeginn auf. Im Krankheitsverlauf nehmen die Episoden häufig zu und werden persistierend. Dauert das VHF also länger als 7 Tage, ist aber durch therapeutische Intervention terminierbar, so besteht persistierendes VHF (*persistent AF*). Persistierendes Vorhofflimmern, welches länger als 12 Monate anhält wird als langanhaltendes persistierendes Vorhofflimmern bezeichnet. (*longstanding persistent AF*). Als permanent wird VHF bezeichnet, welches therapeutisch nicht konvertierbar ist und dauerhaft besteht (*permanent AF*) [19, 28].

1.2.3 Risikofaktoren und Ursachen

Als kardiale Risikofaktoren für VHF werden koronare Herzkrankheit, Herzklappenvitien, Kardiomyopathien, Angina pectoris, Herzinfarkte, Endokarditis, Perikarderkrankungen, Herzoperationen und angeborene Herzerkrankungen angesehen. Darüber hinaus ist arterielle Hypertonie ein Risikofaktor für VHF. Nichtkardiale Faktoren sind ansteigendes Lebensalter, Lungenembolien, Hyperthyreose, obstruktive Schlafapnoe, Medikamente (zum Beispiel Digitalis, Sympatomimetika) und Diabetes. Lebensstil verbundene Faktoren wie Alkoholismus, Rauchen und Übergewicht ($BMI > 27 \text{ kg/m}^2$) erhöhen ebenfalls das Risiko an VHF zu erkranken. Wenn sich im EKG Störungen der atrioventrikulären und intraventrikulären Reizweiterleitung (atriale ektopische Schläge oder supraventrikuläre Tachykardie) sowie ventrikuläre Rhythmusstörungen (ventrikuläre ektopische Schläge oder ventrikuläre Tachykardie) zeigen, ist das Risiko VHF zu entwickeln erhöht. Weitere Risikofaktoren sind Linksschenkelabweichung, Linksherzhypertrophie, Tachykardien $> 100/\text{min}$, ST- und/oder T-Wellen-Veränderungen. Davon abzugrenzen ist das primäre idiopathische Vorhofflimmern (Lone Atrial Fibrillation), bei dem keine greifbare Ursache für das Vorhofflimmern vorliegt [28, 32, 33].

Zum Entstehen einer Tachyarrhythmie wird ein initialisierendes Ereignis sowie ein anatomisches Substrat benötigt. Myokardgewebe, welches bis in die Pulmonalvenen reicht, ist die häufigste Quelle der Triggerarrhythmien, es sind jedoch auch Impulsfoki in der vena cava superior, im Marshall Ligament, der Crista terminalis und im Sinus coronaris nachgewiesen worden [19]. Eine Erregungsfront kreist im Vorhof und trifft

dabei immer wieder auf erregbares Gewebe. Es entstehen Vorhofflimmerfrequenzen von 350-600/min, wobei keine hämodynamisch wirksame Vorhofkontraktion mehr vorliegt [29].

1.2.4 Hyperthyreose

Eine manifeste Hyperthyreose ist definiert durch eine erhöhte Konzentration der Schilddrüsenhormone (fT3, fT4). Wenn das thyroideastimulierende Hormon (TSH) $< 0,3$ mU/l erniedrigt oder supprimiert ist und normwertige Schilddrüsenhormonspiegel vorliegen, handelt es sich um eine subklinische Hyperthyreose. Diese geht in ca. 43,3% der Fälle in eine manifeste Hyperthyreose über. Hyperthyreotische Symptome sind Ruhetachykardie, Tremor, Gewichtsabnahme, Wärmeintoleranz, Unruhe und Schlaflosigkeit. Mit 60% ist die häufigste Ursache die immunogene Hyperthyreose (M. Basedow) und die uni- oder multifokale Autonomie. Folgen der Hyperthyreose können unter anderem VHF und Osteopenie sein. Bei ca. 5-15% der Patienten mit manifester Hyperthyreose besteht VHF, wobei die Prävalenz bei >60 jährigen erheblich höher ist. Obwohl die Hyperthyreose eine prinzipiell reversible Ursache eines VHF ist, konvertieren nur 2/3 der Patienten mit VHF nach Wiedereinstellung einer Euthyreose spontan in den Sinusrhythmus. Daß auch die subklinische Hyperthyreose mit einem erhöhten Risiko für VHF in Verbindung steht, konnte auch 1994 in der Framingham Studie gezeigt werden [34].

1.2.5 Epidemiologie des Vorhofflimmerns

VHF ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Es wird vermutet, dass in Deutschland eine Million Menschen an der Krankheit leiden. Durch zunehmende Veränderung der Altersstruktur wird sich die Prävalenz von VHF in den nächsten 30 Jahren wahrscheinlich verdoppeln [35]. Die Prävalenz von Vorhofflimmern wird mit 0,4-1,8% angegeben. Bei Menschen, die jünger als 49 Jahre sind beträgt die Prävalenz 0.12%-0.16%, bei 60-70 jährigen 3.7%-4.2% und bei den 70-80 jährigen 10% und bei über 80 jährigen 17%. Es tritt im Verhältnis 1.2:1 häufiger bei Männern, als bei Frauen auf. Die Inzidenz von Vorhofflimmern liegt zwischen 0.21 und 0.42 pro 1000 Personen/Jahr. Permanentes Vorhofflimmern liegt bei 50% der betroffenen Patienten vor. Paroxysmales und persistentes Vorhofflimmern zu jeweils 25% [33, 36].

1.2.6 Diagnostik des Vorhofflimmerns

Permanentes Vorhofflimmern wird meistens in routinemäßig durchgeführten 12 Kanal-Standard-EKG's diagnostiziert. Problematischer ist die Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern. Hierbei können für kontinuierliches EKG-Monitoring implantierbare Devices wie Zweikammerschrittmacher, implantierte Defibrillatoren oder loop Rekorder (event Rekorder) zum Einsatz kommen. Nicht kontinuierliche Aufzeichnung erfolgt durch externe loop Rekorder, Standard 12 Kanal-EKG's, Monitoring auf der Stroke-Unit oder mittels Langzeit EKG's [19]. Bei Schlaganfallpatienten lässt sich mit Hilfe von externen loop Rekordern je nach Studienlage, nach bereits erfolgten Langzeit-EKG, in 5.7% - 7.7% bislang unbekanntes VHF nachweisen. Durch 48 stündige stationäre Monitorüberwachung mittels Telemetrie findet sich bei 2.5% der Patienten unbekanntes VHF [37].

1.2.7 Langzeit-EKG zur Diagnostik des Vorhofflimmerns

Die Durchführung eines Langzeit-EKG's über 24h ist eine kostengünstige, nicht invasive Methode zur Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern. In vorangegangenen Untersuchungen liegt die Detektionsrate von paroxysmalem VHF bei Schlaganfallpatienten mit vorher unauffälliger Anamnese und Sinusrhythmus bei 1,2 – 9,4% [12]. Insbesondere ist die Dauer der EKG-Aufzeichnung von entscheidender Bedeutung für die Diagnose von paroxysmalem Vorhofflimmern. So konnte durch Verlängerung der Aufzeichnungsdauer von 24 Stunden auf 72 Stunden fast eine Verdoppelung der Detektionsrate erzielt werden [38]. Je nach Studienlage wird von einer Verdoppelung der Detektionsrate von VHF schon nach 48 Stündiger Aufzeichnung berichtet [12].

1.2.8 STAF – Score zur Einschätzung, ob VHF vorliegt

Eine Methode, mit der die Wahrscheinlichkeit eines noch nicht entdeckten paroxysmalen VHF's abgeschätzt werden kann, ist die Ermittlung des STAF-Scores (Score for the Targeting of Atrial Fibrillation). Der Score errechnet sich aus insgesamt vier Aspekten, aus denen eine mögliche Punktzahl von 0-8 zu erreichen ist. Alter ≥ 62 Jahre (2 Punkte); Schweregrad des Schlaganfalls mittels NIHSS ≥ 8 (1 Punkt); linksatriale Dilatation (2 Punkte); Abwesenheit einer symptomatischen intra- oder

extrakraniellen Stenose oder lakunären Läsionen in der zerebralen Bildgebung (3Punkte). Ein STAF ≥ 5 identifiziert Patienten mit VHF mit einer Sensitivität von 79% - 89% und einer Spezifität von 74% - 88% [39, 40].

1.2.9 Symptome des Vorhofflimmerns

Die klinischen Symptome des VHF sind sehr variabel und werden von den Patienten oft unterschiedlich empfunden. Die Art der Beschwerden wird größtenteils von der Ventrikelfrequenz bestimmt (Bradykardie oder Tachykardie). Die häufigsten Symptome sind jedoch Palpitationen, Herzrasen, Schwäche, Übelkeit und Erbrechen, pektangiforme Beschwerden, Schweißausbrüche, Angst, Unruhe, Dyspnoe, Schwindel, Präsynkope und Synkope [29]. Etwa die Hälfte der Vorhofflimmerepisoden bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern verläuft asymptomatisch [41]. Ungefähr ein Drittel der Betroffenen sind generell symptomfrei und sind durch das Vorhandensein von Vorhofflimmern nicht in ihrer Lebensqualität eingeschränkt [42]. Zur Klassifikation der Symptome von Vorhofflimmern und somit zur Erleichterung der Entscheidung für eine Therapie, wurde von der European Heart Rhythm Association die EHRA-Klassifikation eingeführt:

- EHRA I: Patienten ohne Symptome
- EHRA II: Es liegen milde Symptome ohne Beeinflussung der Alltagsaktivität vor
- EHRA III: Patienten haben ausgeprägte Symptome mit Beeinträchtigung der Allgstätigkeit
- EHRA IV: Patienten haben Symptome, die eine normale Allgstätigkeit unmöglich machen [23].

1.2.10 Therapie des Vorhofflimmerns

Die Leitlinien empfehlen in erster Linie eine Rhythmuskontrolle. Falls jedoch keine Kardioversion möglich ist, soll Frequenzkontrolle zur Anwendung kommen. Frequenzkontrolle kann durch pharmakologische Therapie erzielt werden. Hier kommen meistens beta-Blocker, Calciumkanalblocker, Digoxin, Digitoxin und Amiodaron zum Einsatz. Mit der Rhythmuskontrolle wird eine Rekonversion in den Sinusrhythmus angestrebt. Hier stehen die elektrische und medikamentöse Kardioversion und die

Radiofrequenzkatheterablation zur Verfügung [28]. Im Allgemeinen findet bei niedrig frequentem VHF häufiger eine Spontankonversion statt und es reagiert besser auf antiarrhythmische Therapie. Hochfrequentes VHF persistiert öfter und ist häufiger refraktär gegenüber Medikamenten [43].

1.2.11 CHADS₂-Score und CHA₂DS₂-VASc-Score

Zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei nicht valvulärem Vorhofflimmern empfiehlt sich die Anwendung des CHADS₂-Scores (Tabelle 1). Jeder Punkt im CHADS₂ Score zeigt einen Anstieg des Schlaganfallrisikos um ca. 2.0% an (Tabelle 3).

CHADS₂ Akronym	Punkte
<i>Congestive HF</i> (kongestive Herzinsuffizienz)	1
<i>Hypertension</i> (arterielle Hypertonie)	1
<i>Age</i> ≥ 75 y (Alter)	1
<i>Diabetes mellitus</i>	1
<i>Stroke/TIA/TE</i> (Schlaganfall/TIA/Thrombembolie)	2
<i>Maximum Score</i> (Maximale Punktzahl)	6

Tabelle 1: CHADS₂-Score

Der CHADS₂ – Score wurde 2010 in Europa durch den CHA₂DS₂-VAS Score (Tabelle 2) abgelöst. Hiermit ist eine erheblich genauere Risikostratifizierung möglich. Dies gilt insbesondere für Personen mit einem niedrigeren Schlaganfallrisiko (Tabelle 4) [44].

CHA₂DS₂ VAS Akronym	Punkte
<i>Congestive HF</i> (kongestive Herzinsuffizienz)	1
<i>Hypertension</i> (arterielle Hypertonie)	1
<i>Age</i> ≥ 75 y (Alter)	2
<i>Diabetes mellitus</i>	1
<i>Stroke/TIA/TE</i> (Schlaganfall/TIA/Thrombembolie)	2
<i>Vascular Disease</i> (prior MI, PAD, or aortic plaque) Gefäßkrankheit (Herzinfarkt, pAVK, Aortensklerose)	1
<i>Age</i> 65-74 y (Alter)	1
<i>Sex category</i> (i.e. female sex) (Geschlecht)	1
<i>Maximum Score</i> (Maximale Punktzahl)	9

Tabelle 2: CHA₂DS₂ VAS-Score

CHADS₂ – Punktzahl	Risiko einen Schlaganfall zu erleiden
0	1.9%
1	2.8%
2	4.0%
3	5.9%
4	8.5%
5	12.5%
6	18.2%

Tabelle 3: Schlaganfallrisikostratifikation nach Punktzahl im CHADS₂-Score ohne Antikoagulation

CHA₂DS₂ VAS – Punktzahl	Risiko einen Schlaganfall zu erleiden
0	0%
1	1.3%
2	2.2%
3	3.2%
4	4.0%
5	6.7%
6	9.8%
7	9.6%
8	6.7%
9	15.2%

Tabelle 4: Schlaganfallrisikostratifikation nach Punktzahl im CHA₂DS₂ VAS-Score ohne Antikoagulation

Man erkennt, dass mit steigender Punktzahl das Schlaganfallrisiko ansteigt. Die Werte in Tabelle 4 beziehen sich auf Daten von Patienten mit Vorhofflimmern, die 2000 bzw. 1992 veröffentlicht wurden. Die Zahl von Patienten mit Schlaganfällen ist ansteigend, deshalb können die Werte zum aktuellen Zeitpunkt variieren [28].

1.2.12 Thrombembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern

Die Leitlinien der American Heart Association zum Umgang mit Patienten mit Vorhofflimmern empfehlen für Patienten, die in der Vergangenheit einen Schlaganfall oder eine TIA hatten sowie für Patienten mit einem CHA₂DS₂ VAS-Score ≥ 2 , eine effektive Antikoagulation. Die Empfehlungen gelten für valvuläres Vorhofflimmern, unabhängig von der Art des Auftretens (paroxysmal, persistierend, langanhaltend, persistierend oder permanent). Mit Phenprocoumon sollte ein INR von 2.0–3.0 angestrebt werden. Falls eine Kontraindikation für Marcumar besteht oder der INR-Wert nicht konstant gehalten werden kann, sollte eines der direkten oralen Antikoagulantien (Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban) eingenommen werden. Für Patienten mit Vorhofflattern gelten dieselben Empfehlungen zur Antikoagulation. Patienten mit nicht-valvulärem VHF und einem CHA₂ DS₂ VAS –Score ≤ 1 benötigen weder eine effektive Antikoagulation noch Thrombozytenaggregationshemmung [28]. Bei rheumatischem bzw. valvulärem Vorhofflimmern besteht grundsätzlich eine Indikation zur effektiven Antikoagulation [45]. Korrekte Antikoagulation reduziert die Schwere von Rezidivschlaganfällen [46]. Mittel der Wahl zur effektiven oralen Antikoagulation war bislang Phenprocoumon mit einem Ziel-INR-Wert zwischen 2.0–3.0. Auf diese Art kann eine relative Risikoreduktion einen Schlaganfall zu erleiden von 36% gegenüber ASS erzielt werden. Seit 2011 stehen zur effektiven oralen Antikoagulation mit Apixan, Rivaroxaban und Dabigatran Faktor Xa-Inhibitoren sowie ein Faktor IIa Inhibitor zur Verfügung. Die drei Medikamente wurden in großen Studien getestet: Apixaban in ARISTOTLE, Rivaroxaban in Rocket AF und Dabigatran in RELY. Kernaussage dieser Studien ist, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern und einem CHADS₂ -Score ≥ 1 (Apixaban und Dabigatran) oder ≥ 2 (Rivaroxaban), die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK's), Schlaganfälle und systemische Embolien mindestens genauso effektiv verhindern wie Phenprocoumon. Vorteilhaft ist, dass es unter den NOAK's, im Vergleich zu Phenprocoumon, signifikant seltener zu intrazerebralen Blutungen kommt. Ein weiterer Vorteil der NOAK's ist, dass kein Gerinnungsmonitoring notwendig ist und ein schnelles Einsetzen der Wirkung besteht. Die Halbwertszeit ist, verglichen mit der von Warfarin zwischen 5-17 Stunden, verhältnismäßig kurz. Problematisch ist die Anwendung jedoch bei eingeschränkter Nierenfunktion, bei der es, insbesondere unter Dabigatran zu einer Akkumulation der Wirkstoffe im Körper und in der Folge zu einer gesteigerten Blutungsgefahr kommen kann [47-49]. In den Jahren 2005–2008 erhielten nur 70% der Patienten mit VHF

innerhalb Europas eine erforderliche effektive Antikoagulation. Eine Auswertung der Daten des Europäischen Vorhofflimmerregisters von Januar 2012 bis Januar 2013 zeigt, dass mittlerweile 80% der zu antikoagulierenden Patienten mit VHF tatsächlich eine adäquate orale Antikoagulation erhielten [50].

1.2.13 Kontraindikationen für eine Antikoagulation und HAS-BLED-Score

Den Fachinformationen ist zu entnehmen, dass Antikoagulantien nicht zur Anwendung kommen sollen, wenn Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff besteht oder falls klinisch relevante Blutungen vorliegen oder klinische Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung bestehen. Dazu gehören gastrointestinale Ulzera, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien [51].

Für die Einschätzung des Risikos eine Blutung zu entwickeln eignet sich der HAS-BLED-Score (Tabelle 5), mit einer Sensitivität zwischen 85-91%, sehr gut. Das Akronym HAS-BLED repräsentiert die wichtigsten Risikofaktoren für ein Blutungsrisiko. Das Vorhandensein jedes einzelnen Faktors bedeutet einen Score Punkt. Die Skala reicht von 0-9, ein Wert ≥ 3 bedeutet ein hohes Blutungsrisiko.

<u>Score</u>	<u>Parameter</u>	<u>Punkte</u>
H (Hypertension)	Hypertonie	1 Punkt
A (abnormal renal or liver function)	Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion	1-2 Punkte
S (Stroke)	Schlaganfall	1 Punkt
B (Bleeding)	Blutung	1 Punkt
L (labile INR's)	Schwankende INR-Werte	1 Punkt
E (Elderly (age>65y))	Alter >65 Jahre	1 Punkt
D (Drugs or Alcohol)[52]	Medikamenteneinnahme oder Alkoholkonsum	1-2 Punkte

Tabelle 5: Definition und Punkteverteilung des HAS-BLED-Scores

1.2.14 Schlaganfälle und Vorhofflimmern

Ein Viertel der Schlaganfälle wird durch Vorhofflimmern ausgelöst und bei einem weiteren Viertel ist die Schlaganfallursache zunächst unklar, jedoch kann nachträglich bei 10-20% dieser Patienten paroxysmales VHF nachgewiesen werden [21]. Das Schlaganfallrisiko ist bei paroxysmalelem und permanentem VHF in etwa gleich hoch. Die durch Vorhofflimmern ausgelösten Schlaganfälle sind mit einer größeren Mortalität und Morbidität assoziiert. Die Krankenhausverweildauer ist länger und durch das durchschnittlich höhere Maß an Behinderungen können weniger Patienten nach dem Schlaganfall in die bisherige Häuslichkeit entlassen werden [53]. Das relative Risiko unter Vorhofflimmern einen Schlaganfall zu erleiden ist um das 5-17 fache gesteigert [54]. In der Framingham Studie wurden insgesamt 5070 Patienten ab 1948 über die Dauer von 34 Jahren auf die Entwicklung kardialer Krankheiten untersucht. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass die Schlaganfallrate bei Patienten mit nicht rheumatischem Vorhofflimmern 5,6 Mal höher war, als bei herzgesunden Patienten. Insgesamt waren in der Framingham Studie 14% der Schlaganfälle mit VHF assoziiert. Je älter die Schlaganfallpatienten waren, desto höher war auch die Rate an Vorhofflimmern (36.2% bei 80-89 Jährigen) [55, 56].

In nahezu jedem vierten Aufnahme EKG von Patienten mit ischämischem Schlaganfall findet sich Vorhofflimmern, bei jedem 20.- 30. Schlaganfallpatienten handelt es sich um eine Erstmanifestation [57, 58]. Paroxysmales Vorhofflimmern wird als Ursache vieler kryptogener Schlaganfälle angesehen. In verschiedenen Studien, in denen Patienten mit kryptogenen Schlaganfällen, längere Phasen von kardialen Monitoring (7- 30 Tage) erhielten, konnte in 10–20% der Fälle paroxysmales Vorhofflimmern detektiert werden. Bei vielen Patienten findet sich nur sehr kurzes Vorhofflimmern, welches nur über Sekunden anhält. In wieweit diese kurzen Episoden thrombogen wirken könnten und eine Antikoagulation rechtfertigen, ist noch unklar, da nur sehr wenig Daten darüber zur Verfügung stehen, wie lange Vorhofflimmern dauern muss um Thromben zu bilden [21].

1.3 Fragestellung

1. Bei wieviel Prozent der Schlaganfallpatienten kann mittels Durchführung eines erneuten Langzeit-EKG's während der neurologischen Rehabilitation nachträglich Vorhofflimmern festgestellt werden?
2. Bei wieviel Prozent der Patienten besteht zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Rehabilitationsklinik eine Schilddrüsenüberfunktion? Bestehen Unterschiede zwischen Patienten mit VHF und ohne VHF?
3. Bei wieviel Prozent der Patienten mit Schlaganfall und Vorhofflimmern besteht eine leitliniengerechte Sekundärprävention?
4. Wie hoch ist die Sensitivität des Langzeit-EKG's in diesem speziellen Patientenkollektiv?
5. Wie weit lässt sich die Kosteneffektivität durch Durchführung eines Langzeit-EKG's während der Anschlussrehabilitation steigern?

2 Methoden

2.1 Einschlusskriterien

Die Studie wurde an den Schlaganfallpatienten und Patienten mit Hirnblutungen durchgeführt, die zwischen 01.08.2012 und 30.04.2013 zur stationären neurologischen Rehabilitation in der St. Mauritius Therapieklinik in Meerbusch waren.

Voraussetzung für den Einschluss in die Untersuchung war die Erfüllung folgender Kriterien:

- Die Patienten hatten vor Aufnahme zur stationären neurologischen Rehabilitation einen ischämischen Schlaganfall
- In die Kontrollgruppe wurden Patienten mit der Diagnose Hirnblutung ohne vorbekanntes Vorhofflimmern und ohne vorangegangene Antikoagulation aufgenommen

Bei Vorliegen folgender Kriterien erfolgte ein Ausschluss aus der Studie:

- Die Patienten erhielten bei Aufnahme zur stationären neurologischen Rehabilitation kein 12 Kanal-Standard-EKG
- Die Patienten erhielten trotz fehlendem Nachweis von Vorhofflimmern im Aufnahme-EKG, kein Langzeit-EKG

2.2 Datenerhebung/Fragebögen

Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe eines vierseitigen standardisierten Fragebogens. Die Daten wurden aus den Entlassungsbriefen der Patienten aus dem Vorkrankenhaus, sowie aus den Patientenakten und dem Computersystem der St. Mauritius Therapieklinik entnommen.

Folgende Daten wurden erfasst:

- Biographische Charakteristika der Patienten
- Prärehabilitative Versorgung und Diagnostik der Patienten
- CHA₂ DS₂ VAS – Score
- Diagnostik in der St. Mauritius Therapieklinik

Der Originalfragebogen ist im Anhang abgebildet.

2.3 Biographische Charakteristika der Patienten

Es wurden Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht und das Aufnahmedatum in die stationäre Rehabilitation und das Datum des Akutereignisses erfasst. Zur Vorgeschichte der Patienten wurde erfasst, ob eine Raucheranamnese (bis wenigstens 6 Monate vor dem Schlaganfallereignis) besteht, ob Schlaganfälle in der Vergangenheit auftraten, ob Herzrhythmusstörungen bekannt sind und ob der Patient früher an Palpitationen litt. Darüber hinaus sollte geprüft werden, ob den Schlaganfallpatienten klar war, dass ein vorhandenes VHF die Schlaganfallursache sein könnte. Eine Vielzahl der Patienten war jedoch aufgrund der sprachlichen Einschränkungen nicht in der Lage die Frage zu beantworten. Die Ergebnisse wurden deshalb nicht in die Auswertung genommen. Die gesamten Daten wurden teilweise aus der schriftlichen Dokumentation des Anamnesegesprächs des aufnehmenden Arztes in der St. Mauritius Therapiekllinik erhoben sowie aus den Entlassungsberichten der Vorklinik.

2.4 Prärehabilitative Versorgung, Diagnose und Diagnostik

Es wurde erfasst, ob die Patienten zuletzt in einer Stroke-Unit, in einer neurologischen Abteilung oder Nicht-Neurologie behandelt wurden. Des Weiteren wurde geprüft, ob die Verlegung bereits mit der Diagnose VHF erfolgte. Zur Prüfung, wieviel Zeit zwischen Schlaganfall und Aufnahme in die Rehabilitationsklinik vergangen war, wurde das Datum des Schlaganfalles erfasst. Für die Kontrollgruppe wurde zusätzlich erfasst, ob es sich um eine primäre Hämorrhagie ohne vorangegangene Antikoagulation, ein Schädel-Hirn-Trauma oder eine Hirnblutung anderer Genese handelte. Die im Vorkrankenhaus definierte Schlaganfallursache wurde erfasst. Hier wurde zwischen kardiogener Ursache, arteriosklerotischer und lokalthrombotischer Ursache unterschieden, sowie wenn es keine Festlegung in Bezug auf die Ursache gab. Darüber hinaus wurde die Medikation der Patienten zum Zeitpunkt der Verlegung in Bezug auf Plättchenhemmung, orale Antikoagulation, effektive Heparinisierung, Statintherapie, antihypertensive Therapie, Insulintherapie und Therapie mit einem oralen Antidiabetikum erfasst. Ebenfalls aus dem Entlassungsbericht des Vorkrankenhauses entnommen wurde die Art der EKG-Diagnostik. Es wurde unterteilt in Langzeit-EKG, Monitorüberwachung, Standard-EKG und ob jeweils VHF detektiert werden konnte. Wenn keine EKG Information vorlag, so wurde dies ebenfalls erfasst.

2.5 CHA₂ DS₂ VAS – Score

Um das Schlaganfallrisiko abschätzen zu können, sowie zur Prüfung, ob bei vorliegendem VHF eine effektive Antikoagulation erforderlich ist, und zum besseren Vergleich der Patienten wurde bei jedem Patienten zum Aufnahmezeitpunkt in die Rehabilitationsklinik der CHA₂ DS₂ VAS – Score erfasst (Tabelle 2).

2.6 Diagnostik in der St. Mauritius Therapieklinik

Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde während des Aufenthaltes in der Sankt Mauritius Therapieklinik ein Aufnahme-EKG, durchgeführt. Falls im Aufnahme-EKG kein Vorhofflimmern nachgewiesen werden konnte, so wurde ein Langzeit-EKG durchgeführt. Bei Vorliegen von Vorhofflimmern im Langzeit-EKG wurde zwischen paroxysmalem und anhaltendem Vorhofflimmern unterschieden. Als laborchemischer Parameter, ob eine Fehlfunktion der Schilddrüse vorlag, wurde der TSH-Wert zum Aufnahmezeitpunkt erfasst. Außerdem wurde geprüft, ob bei den Patienten eine Schilddrüsenhormonsubstitution bestand.

2.7 Das Langzeit-EKG

Die Aufzeichnung des Langzeit – EKG's wurde mit Hilfe eines Flash 220 Rekorders der Firma Custo-med GmbH durchgeführt. Die Auswertung wurde mit Hilfe des Programms Holter online der Firma custo-med GmbH für Windows, Version 4.3.1 Build 18597 durchgeführt. Die Auswertung erfolgte durch Fachärzte für innere Medizin.

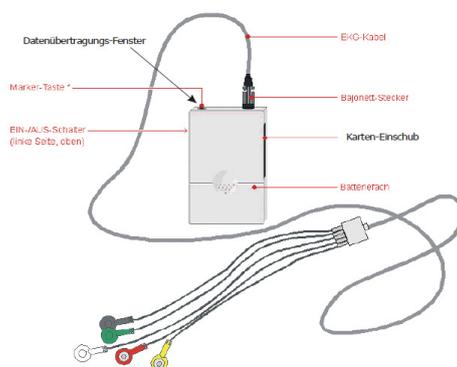


Abb. 4: Custo Flash 220 Langzeit-EKG Rekorder mit EKG-Kabel [59].

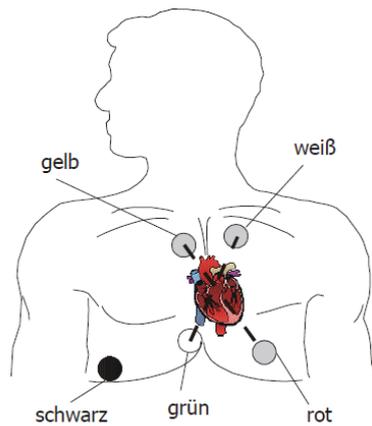


Abb.5: Standard-Anlage-Positionen beim Flash 110/220-Aufnahme-Rekorder [59].

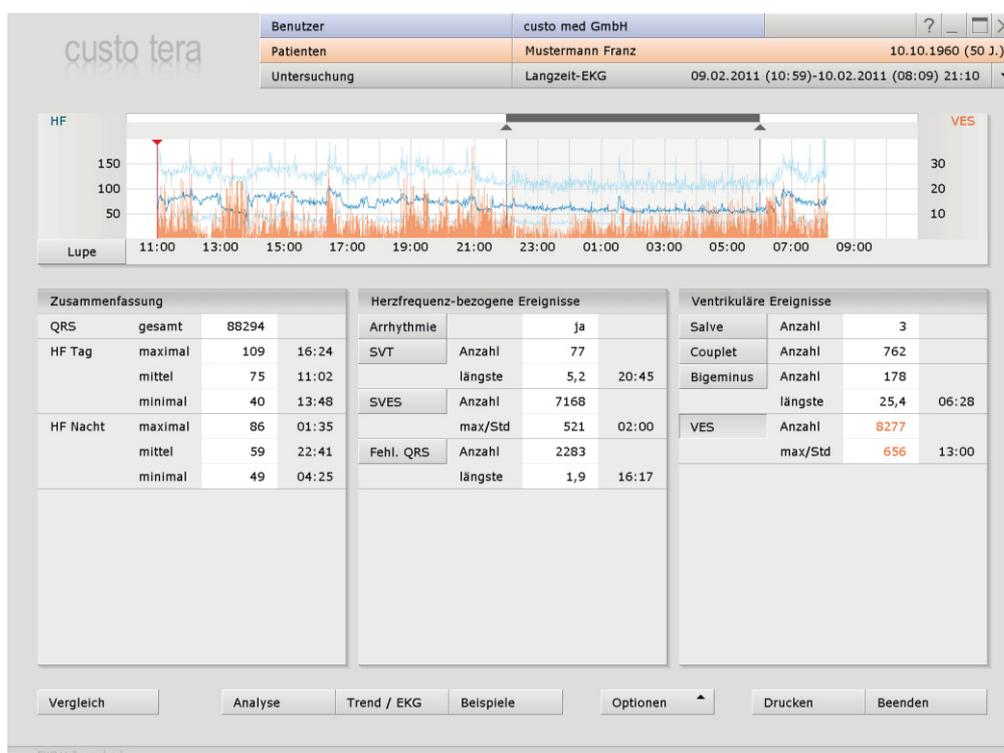


Abb. 6: Benutzeroberfläche des Auswertungsprogramms Holter online aus [59].

2.8 Diagnosestellung

Die Diagnose paroxysmales VHF wurde gestellt, wenn mindestens eine Periode von mehr als 30 s Dauer einer absoluten Arrhythmie, ohne detektierbare P-wellen vorlag. Es wurde nicht zwischen Vorhofflattern und Vorhofflimmern unterschieden, da beide Formen der Arrhythmie das gleiche Schlaganfallrisiko aufweisen [30].

2.9 Statistik

Die Daten der Patienten wurden zunächst auf Fragebögen erfasst und anschließend in ein Worksheet von Microsoft Excel 2010 übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS für Windows, Version 19.0. Von einer signifikanten Abweichung der einzelnen Gruppen voneinander wurde bei $p \leq 0,05$ ausgegangen. Die Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den Schlaganfallpatienten mit und ohne VHF, sowie den Patienten mit Hirnblutungen wurde bei unabhängigen Stichproben mittels Levene Test der Varianzgleichheit und T-Test für die Mittelwertgleichheit durchgeführt.

2.10 Ethikvotum

Die Studiennummer der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine Universität Düsseldorf für das positive Ethikvotum dieser Studie ist: **4670**.

3 Ergebnisse

3.1 Alter und Größe des Kollektives

Zunächst entsprachen n=660 Patienten den Einschlusskriterien, jedoch wurde bei 52 Patienten während des Aufenthaltes in der Rehabilitationsklinik kein Langzeit-EKG durchgeführt, weswegen ein Ausschluss aus der Studie erfolgte. Das definitive Patientenkollektiv, welches den Ein- und Ausschlusskriterien entsprach umfasste n=608 Patienten und setzte sich aus drei Gruppen zusammen. (siehe Abb.7).

1. Schlaganfall ohne Vorhofflimmern mit n=302 Patienten (mittleres Alter 74 Jahre [SD, 8.9 Jahre] 144 (47.7%) weiblich)
2. Schlaganfall mit Vorhofflimmern mit n=206 Patienten (mittleres Alter 78 [SD, 10.04 Jahre] 119 (57.8%) weiblich)
3. Hirnblutungen mit n=100 Patienten (mittleres Alter 71.7 [SD, 11.19 Jahre] 54 (54%) weiblich)

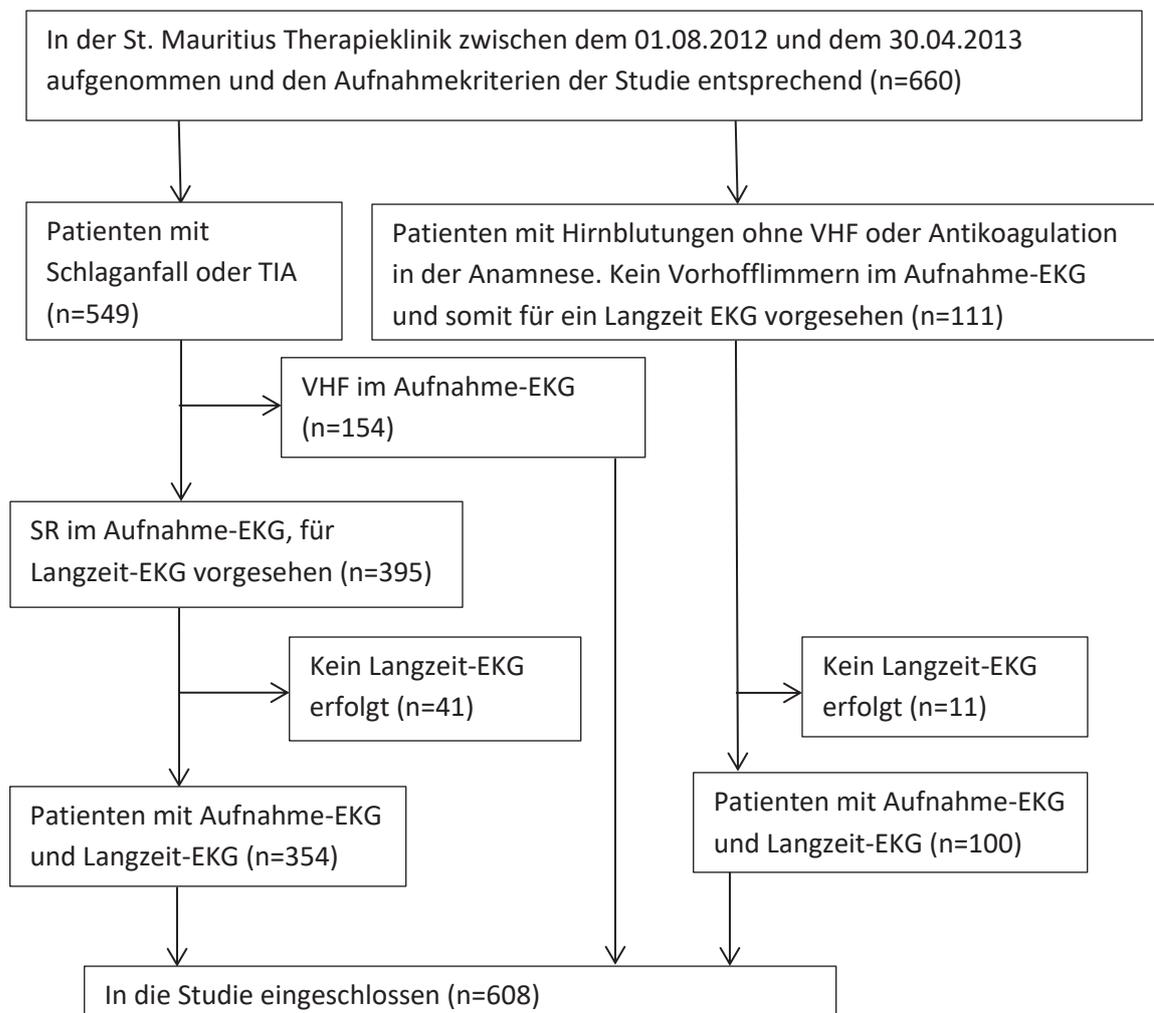


Abb. 7: Flowchart Patientenselektion

3.1.1 Durchschnittsalter der Patienten

Die Patienten mit VHF sind durchschnittlich 3,5 Jahre älter, als die Schlaganfallpatienten ohne VHF und 6,2 Jahre älter als die Patienten mit Hirnblutungen. Die Patientengruppen unterscheiden sich, bezogen auf die Altersstruktur, signifikant voneinander (Abb 8).

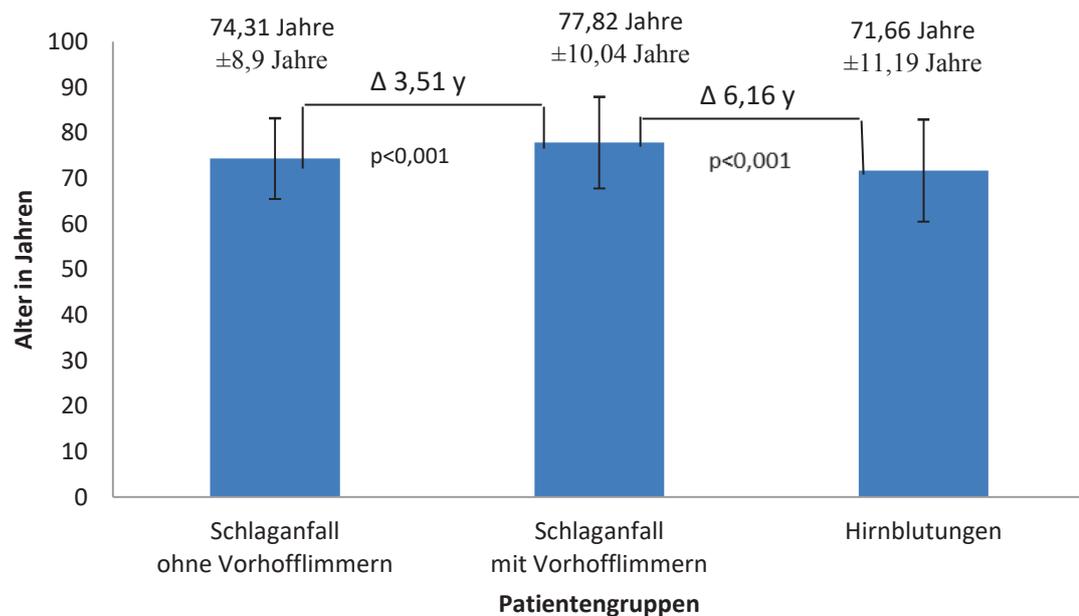


Abb. 8: Durchschnittsalter der Patienten

3.1.2 Altersverteilung der Patienten

Bei Betrachtung der Altersverteilung in den einzelnen Patientengruppen fällt auf, dass 50% der Schlaganfallpatienten ohne VHF zwischen 70-79 Jahre alt sind (Abb. 9). Innerhalb der Gruppe der Schlaganfallpatienten mit VHF sind die Patienten signifikant älter. 43% der Patienten sind 80-89 Jahre alt und 37% der Patienten zwischen 70-79 Jahren (Abb. 10). Die Patienten mit Hirnblutungen sind erheblich jünger, wobei 45% der Patienten zwischen 70-79 Jahre alt sind. Insgesamt fällt in dieser Patientengruppe eine große Altersvariabilität auf (Abb. 11).

Die Untersuchung hat ergeben, dass die Prävalenz von VHF mit dem Alter der Patienten korreliert, während in der Gruppe der 60-69 Jahre alten Patienten bei 29% VHF vorliegt, findet sich in der Gruppe der 80-89 jährigen Patienten in 58% VHF (Abb. 12).

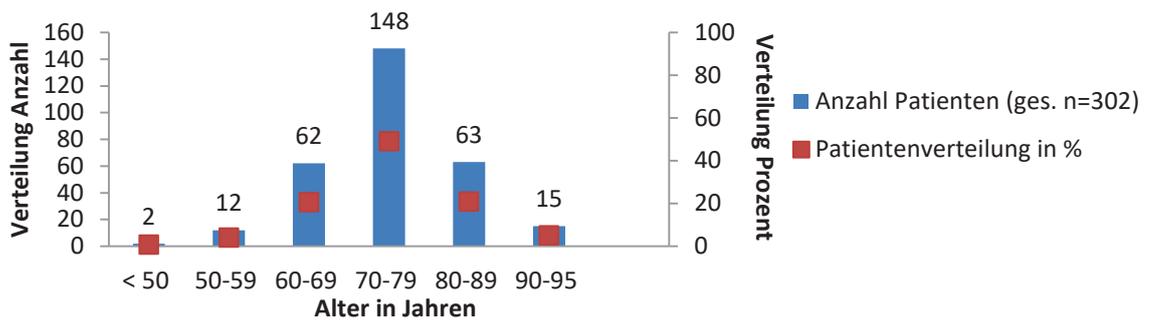


Abb. 9: Altersverteilung der Patienten ohne VHF

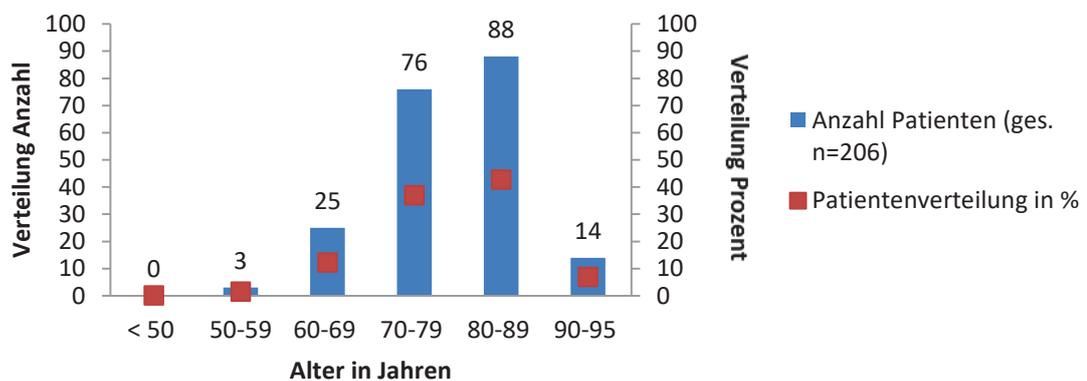


Abb. 10: Altersverteilung der Patienten mit VHF

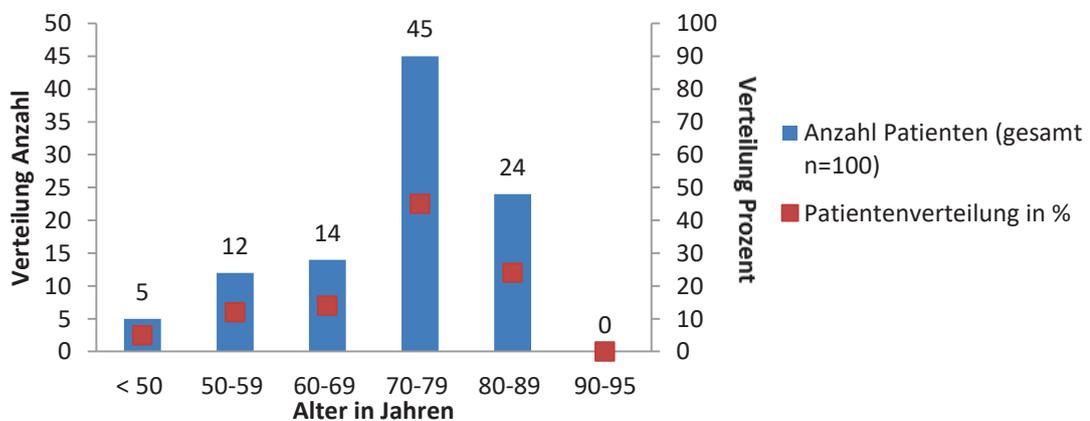


Abb. 11: Altersverteilung der Patienten mit Hirnblutungen

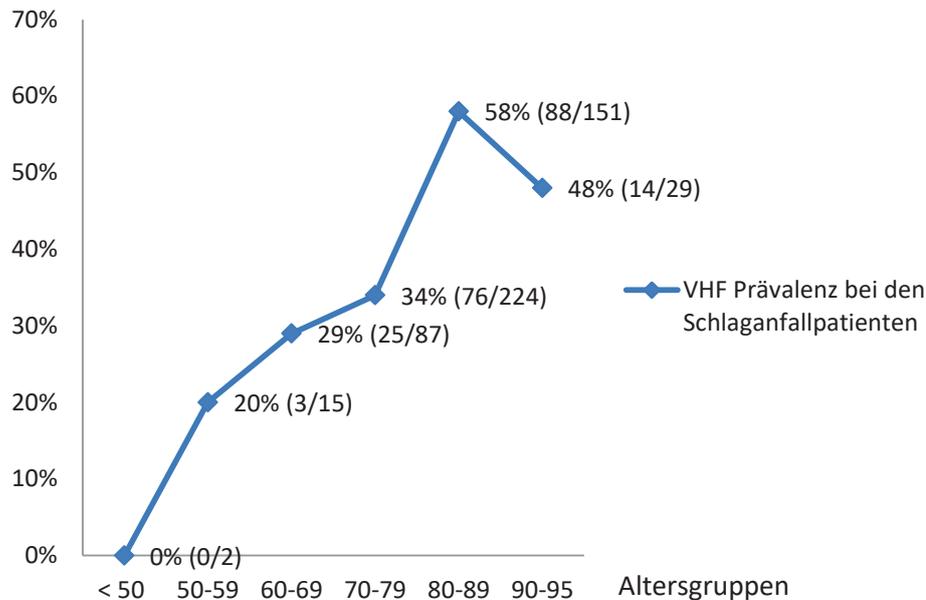


Abb.12: Prävalenz von VHF Abhängig vom Alter

3.2 Neudiagnose von paroxysmalem VHF

Im Rahmen der Untersuchung konnte bei 20 (7%) von 302 Patienten ohne VHF in der Anamnese, definitives Vorhofflimmern neu nachgewiesen werden. Auffällig ist zudem, dass bei weiteren 39 Patienten (13%) Vorhofflimmern von weniger als 10 s Dauer nachgewiesen werden konnte. Bei weiteren 12 Patienten (4%) konnten Vorhofflimmerphasen zwischen 10-30 s Dauer nachgewiesen werden (Abb 13). Unter den Patienten mit Hirnblutungen konnte in 2 Fällen (2%) vorher nicht bekanntes, paroxysmales VHF nachgewiesen werden und bei 6 Patienten Phasen von absoluter Arrhythmie, die <10 s andauerten (Abb 14).

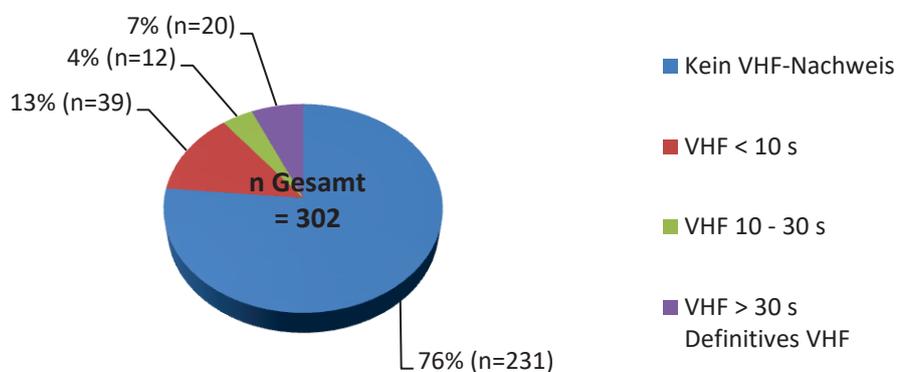


Abb. 13: Neudiagnose von paroxysmalem VHF bei Schlaganfallpatienten

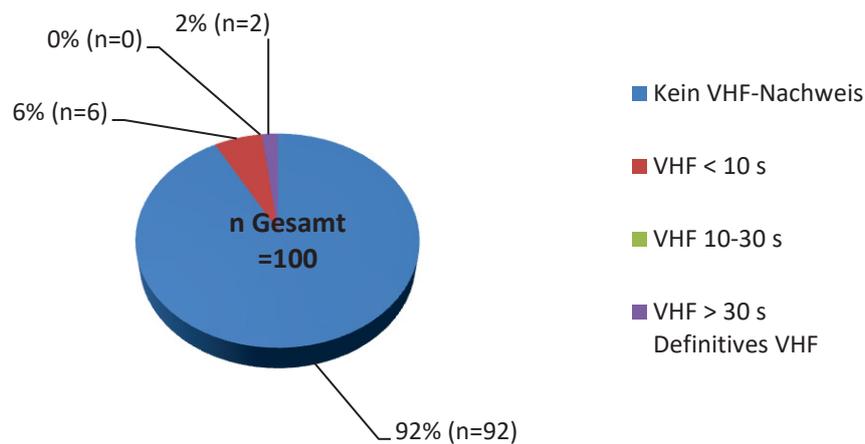


Abb. 14: Neudiagnose von paroxysmalem VHF bei Patienten mit Hirnblutungen

3.3 CHA₂DS₂VAS–Score

Bei Auswertung der CHA₂DS₂VAS–Score-Punkte der Patientengruppen kommt man zu dem Ergebnis, dass die Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern durchschnittlich die meisten Punkte haben. Die Patienten mit Hirnblutungen haben nur halb so viele Punkte. Die Punktzahlen weichen signifikant voneinander ab (Abb. 15). Betrachtet man die Auswertung der einzelnen Kriterien des CHA₂DS₂VAS–Scores in den verschiedenen Gruppen, fällt auf, dass 94% der Schlaganfallpatienten an arterieller Hypertonie und 22% der Patienten an einer Herzleistungsminderung leiden. Unter den Patienten mit Hirnblutungen leiden 88% an arterieller Hypertonie und 8% an einer Minderung der Herzleistung (Abb. 16).

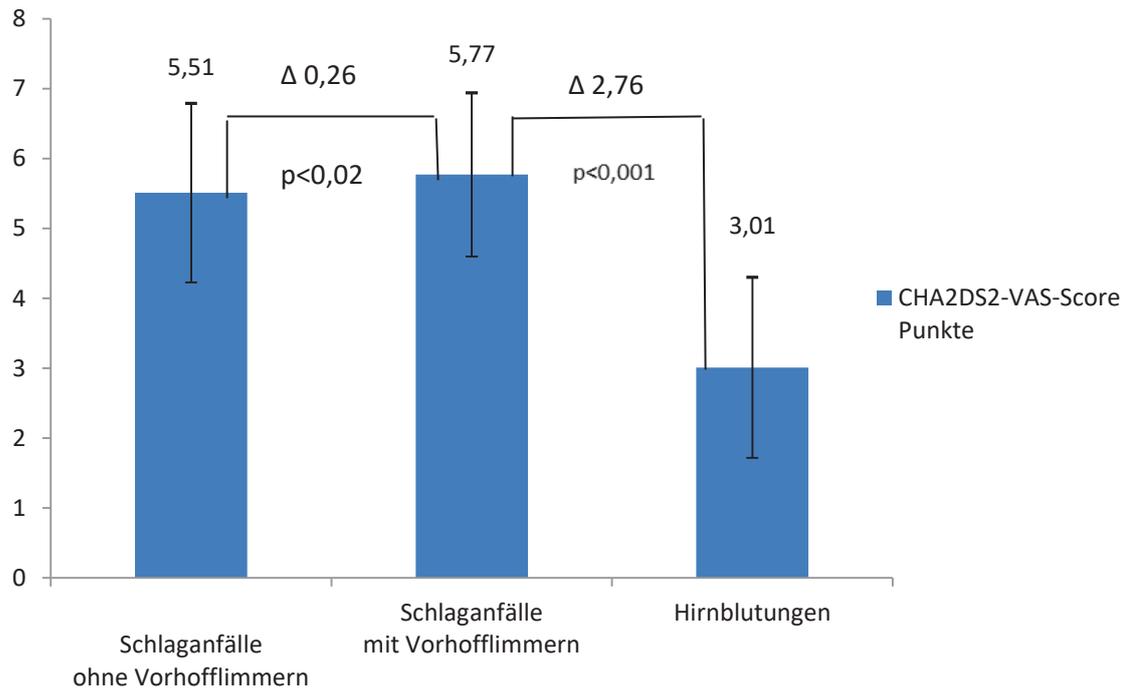


Abb 15: CHA₂DS₂-VAS-Score-Punkte der Patientengruppen

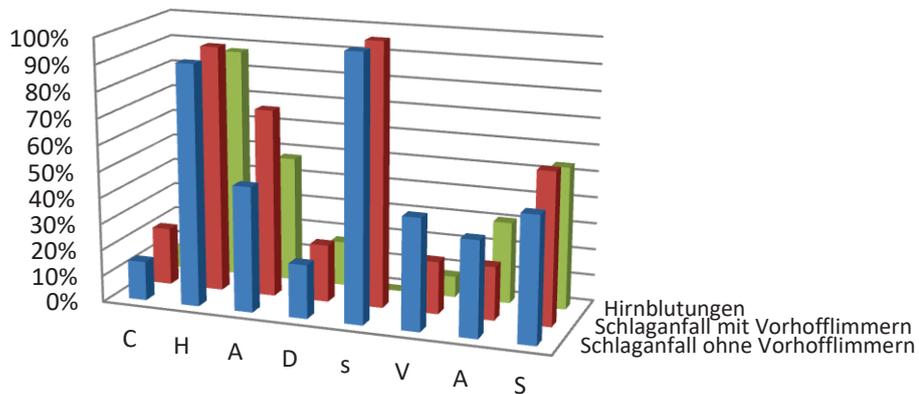


Abb. 16: Punkteverteilung CHA₂DS₂-VAS-Score

3.4 Ergebnisse der statistischen Tests

3.4.1 Schlaganfälle mit VHF vs. Schlaganfälle ohne VHF

Bei Betrachtung des statistischen Vergleichs der CHA₂DS₂VAS-Unterpunkte der Schlaganfallpatienten mit vorbekanntem VHF und der Patienten ohne VHF (Tabelle 6) fällt auf, dass die Patienten mit Vorhofflimmern signifikant älter sind, als die Patienten ohne Vorhofflimmern. In der Gruppe mit VHF sind darüber hinaus durchschnittlich mehr Patienten, die an einer kongestiven Herzerkrankung leiden und es gibt signifikant mehr Patienten, die älter als 75 Jahre sind. In der Kohorte ohne Vorhofflimmern gibt es durchschnittlich mehr Patienten zwischen 65-74 Jahren, außerdem findet sich in dieser Gruppe ein statistisch höherer Anteil von Patienten mit einer vaskulären Erkrankung. Die Gesamtsumme der CHA₂DS₂VAS-Score's der VHF Patienten sind ebenfalls signifikant höher.

	VHF Vorbekannt	Schlaganfälle ohne	p-Werte
Charakteristika:	(n=206):	VHF (n=302):	T-Test für die
			Mittelwertgleichheit
			(Varianzgleichheit
			angenommen /
			Varianzgleichheit
			nicht angenommen):
Alter (MW/SD)	77.82 / ±10.05	74.31 / ±08.88	<0.001 / <0.001
Geschlecht			
weiblich	119 / 57.77%	144 / 47,69%	0.026 / 0.025
(Anzahl/%)			
C (MW/SD)	0.218 / ±0.414	0.150 / ±0.358	0.048 / 0.054
H (MW/SD)	0.976 / ±0.154	0.954 / ±0.211	0.198 / 0.173
A (MW/SD)	1.437 / ±0.902	0.954 / ±1.001	<0.001 / <0.001
D (MW/SD)	0.220 / ±0.415	0.206 / ±0.405	0.715 / 0.716
S (MW/SD)	2.00 / ±0.00	2.00 / ±0.00	-----
V (MW/SD)	0.170 / ±0.376	0.425 / ±0.502	<0.001 / <0.001
A (MW/SD)	0.204 / ±0.404	0.364 / ±0.482	<0.001 / <0.001
S (MW/SD)	0.553 / ±0.498	0.470 / ±0.5	0.066 / 0.066
Summe			
(MW/SD)	5.778 / ±1.176	5.520 / ±1.281	0.022 / 0.020

Tabelle 6: Schlaganfälle mit VHF vs. Schlaganfälle ohne VHF

3.4.2 Hirnblutungen vs. Schlaganfälle ohne VHF

Der statistische Vergleich der CHA₂DS₂VAS-Punkte der Patienten mit Hirnblutungen und der Schlaganfallpatienten ohne Vorhofflimmern (Tabelle 7) zeigt, dass die Patienten mit Schlaganfall im Schnitt signifikant älter sind (p=0.011), sie weisen zudem einen deutlich höheren Anteil von kongestiven Herzerkrankungen (p=0.001), Hypertonie (p=<0.001) sowie vaskulären Erkrankungen auf. Der CHA₂DS₂VAS-Gesamtscore der Schlaganfallpatienten ist ebenfalls signifikant höher.

	Hirnblutungen (n=100):	Schlaganfälle ohne VHF (n=302):	p-Werte T-Test für die Mittelwertgleich- heit (Varianzgleichheit angenommen / Varianzgleichheit nicht angenommen):
Charakteristika:			
Alter (MW/SD)	71.66 / ±11.2	74.31 / ±08.88	0.016 / 0.033
Geschlecht	54 / 54%	144 / 47,69%	0.275 / 0.276
weiblich (Anzahl/%)			
C (MW/SD)	0.090 / ±0.050	0.150 / ±0.358	0.129 / 0.092
H (MW/SD)	0.860 / ±0.287	0.954 / ±0.211	0.001 / 0.012
A (MW/SD)	0.960 / ± 0.349	0.954 / ±1.001	0.956 / 0.956
D (MW/SD)	0.170 / ±1.004	0.206 / ±0.405	0.434 / 0.419
S (MW/SD)	0.060 / ±0.3775	2.00 / ±0.00	<0.001 / <0.001
V (MW/SD)	0.080 / ±0.343	0.425 / ±0.502	<0.001 / <0.001
A (MW/SD)	0.310 / ±0.465	0.364 / ±0.482	0.326 / 0.318
S (MW/SD)	0.510 / ±0.0502	0.470 / ±0.5	0.491 / 0.493
Summe (MW/SD)	3.030 / ±1.3	5.520 / ±1.281	<0.001 / <0.001

Tabelle 7: Hirnblutungen vs. Schlaganfälle ohne VHF

3.4.3 Schlaganfälle mit VHF neu vs. Schlaganfälle ohne VHF

Der statistische Vergleich der CHA₂DS₂VAS-Punkte der Schlaganfallpatienten ohne VHF, mit den Patienten mit VHF Neudiagnose (Tabelle 8) zeigt keine signifikanten Unterschiede beim t-Test für Mittelwertgleichheit. Ursächlich hierfür ist am ehesten die geringe Größe der Patientengruppe mit neu diagnostiziertem VHF.

<u>Charakteristika:</u>	VHF Neudiagnose (n=20):	Schlaganfälle ohne VHF (n=302):	p-Werte
			T-Test für die Mittelwertgleichheit (Varianzgleichheit angenommen / Varianzgleichheit nicht angenommen):
Alter (MW/SD)	77.30 / ±07.19	74.31 / ±08.88	0.142 / 0.090
Geschlecht			
weiblich (Anzahl/%)	12 / 60%	144 / 47,69%	0.287 / 0.300
C (MW/SD)	0.10 / ±0.308	0.150 / ±0.358	0.542 / 0.494
H (MW/SD)	0.950 / ±0.24	0.954 / ±0.211	0.941 / 0.944
A (MW/SD)	1.10 / ±1.0208	0.954 / ±1.001	0.527 / 0.541
D (MW/SD)	0.150 / ±0.366	0.206 / ±0.405	0.548 / 0.518
S (MW/SD)	2.00 / ±0.00	2.00 / ±0.00	-----
V (MW/SD)	0.550 / ±0.5104	0.425 / ±0.502	0.283 / 0.301
A (MW/SD)	0.350 / ±0.489	0.364 / ±0.482	0.898 / 0.901
S (MW/SD)	0.600 / ±0.5026	0.470 / ±0.5	0.262 / 0.276
Summe (MW/SD)	5.8 / ±1.24	5.520 / ±1.281	0.343 / 0.339

Tabelle 8: Schlaganfälle mit VHF neu vs. Schlaganfälle ohne VHF

3.4.4 Schlaganfälle mit VHF vs. Hirnblutungen

Der statistische Vergleich der CHA₂DS₂VAS-Punkte der Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern und den Patienten mit Hirnblutungen (Tabelle 9) zeigt, dass unter den Patienten mit Schlaganfall und VHF durchschnittlich signifikant mehr Patienten an kongestiver Herzerkrankung, Hypertonus, Diabetes mellitus und an vaskulären Krankheiten leiden. Der Altersdurchschnitt der Schlaganfallpatienten mit VHF ist signifikant höher, ebenso der CHA₂DS₂VAS-Gesamtscore.

Charakteristika:	VHF Vorbekannt (n=206):	Hirnblutungen (n=100):	p-Werte
			T-Test für die Mittelwertgleich- heit (Varianzgleichheit angenommen / Varianzgleichheit nicht angenommen)
Alter (MW/SD)	77.82 / ±10.05	71.66 / ±11.2	<0.001 / <0.001
Geschlecht weiblich (Anzahl/%)	119 / 57.77	54 / 54%	0.535 / 0.536
C (MW/SD)	0.218 / ±0.414	0.090 / ±0.050	0.006 / 0.002
H (MW/SD)	0.976 / ±0.154	0.860 / ±0.287	<0.001 / 0.002
A (MW/SD)	1.437 / ±0.902	0.960 / ± 0.349	<0.001 / <0.001
D (MW/SD)	0.220 / ±0.415	0.170 / ±1.004	0.315 / 0.299
S (MW/SD)	2.00 / ±0.00	0.060 / ±0.3775	<0.001 / <0.001
V (MW/SD)	0.170 / ±0.376	0.080 / ±0.343	0.034 / 0.018
A (MW/SD)	0.204 / ±0.404	0.310 / ±0.465	0.041 / 0.052
S (MW/SD)	0.553 / ±0.498	0.510 / ±0.0502	0.477 / 0.478
Summe (MW/SD)	5.778 / ±1.176	3.030 / ±1.3	<0.001 / <0.001

Tabelle 9: Schlaganfälle mit VHF vs. Hirnblutungen

3.4.5 Schlaganfälle mit VHF neu vs. Hirnblutungen

Der statistische Vergleich der Patienten mit VHF Neudiagnose und Hirnblutungen (Tabelle 10) zeigt, dass die Schlaganfallpatienten signifikant häufiger an arterieller Hypertonie und vaskulären Erkrankungen leiden. Insgesamt ist die CHA₂DS₂VAS-Summe bei den Schlaganfallpatienten höher.

Charakteristika:	VHF neu (n=20):	Hirnblutungen (n=100):	p-Werte
			T-Test für die Mittelwertgleichheit (Varianzgleichheit angenommen / Varianzgleichheit nicht angenommen):
Alter (MW/SD)	77.30 / ±07.19	71.66 / ±11.2	0.033 / 0.006
Geschlecht			
weiblich (Anzahl/%)	12 / 60%	54 / 54%	0.626 / 0.630
C (MW/SD)	0.10 / ±0.308	0.090 / ±0.050	0.889 / 0.894
H (MW/SD)	0.950 / ±0.24	0.860 / ±0.287	0.270 / 0.148
A (MW/SD)	1.10 / ±1.0208	0.960 / ± 0.349	0.571 / 0.579
D (MW/SD)	0.150 / ±0.366	0.170 / ±1.004	0.828 / 0.826
S (MW/SD)	2.00 / ±0.00	0.060 / ±0.3775	<0.001 / <0.001
V (MW/SD)	0.550 / ±0.5104	0.080 / ±0.343	<0.001 / 0.001
A (MW/SD)	0.350 / ±0.489	0.310 / ±0.465	0.728 / 0.739
S (MW/SD)	0.600 / ±0.5026	0.510 / ±0.0502	0.466 / 0.471
Summe (MW/SD)	5.8 / ±1.24	3.030 / ±1.3	<0.001 / <0.001

Tabelle 10: Schlaganfälle mit VHF neu vs. Hirnblutungen

3.4.6 Schlaganfälle mit VHF vs. Schlaganfälle mit VHF neu

Der statistische Vergleich der CHA₂DS₂VAS-Punkte der Patienten mit neu diagnostiziertem VHF und den Patienten mit bekanntem VHF (Tabelle 11) zeigt, dass der Anteil an Patienten mit vaskulären Erkrankungen unter den Patienten mit VHF Neudiagnose höher ist. Die übrigen Werte unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

Charakteristika:	VHF Vorbekannt		p-Werte
	(n=206:)	VHF neu (n=20):	T-Test für die Mittelwertgleichheit (Varianzgleichheit angenommen / Varianzgleichheit nicht angenommen):
Alter (MW/SD)	77.82 / ±10.05	77.30 / ±07.19	0.823 / 0.771
Geschlecht			
weiblich (Anzahl/%)	119 / 57.77	12 / 60%	0.848 / 0.851
C (MW/SD)	0.218 / ±0.414	0.10 / ±0.308	0.214 / 0.124
H (MW/SD)	0.976 / ±0.154	0.950 / ±0.24	0.497 / 0.620
A (MW/SD)	1.437 / ±0.902	1.10 / ±1.0208	0.116 / 0.169
D (MW/SD)	0.220 / ±0.415	0.150 / ±0.366	0.471 / 0.432
S (MW/SD)	2.00 / ±0.00	2.00 / ±0.00	-----
V (MW/SD)	0.170 / ±0.376	0.550 / ±0.5104	<0.001 / 0.004
A (MW/SD)	0.204 / ±0.404	0.350 / ±0.489	0.131 / 0.210
S (MW/SD)	0.553 / ±0.498	0.600 / ±0.5026	0.690 / 0.696
Summe (MW/SD)	5.778 / ±1.176	5.8 / ±1.24	0.933 / 0.936

Tabelle 11: Schlaganfälle mit VHF vs. Schlaganfälle mit VHF neu

3.5 Antikoagulation bei Schlaganfallpatienten mit VHF

Bei 25% der Schlaganfallpatienten, bei denen zum Aufnahmezeitpunkt in die Rehabilitationsklinik die Diagnose VHF vorlag, bestand keine effektive Antikoagulation. 60% der Patienten erhielten eine orale Antikoagulation und 15% der Patienten wurden mittels parenteraler Heparinungen antikoaguliert (Abb. 17).

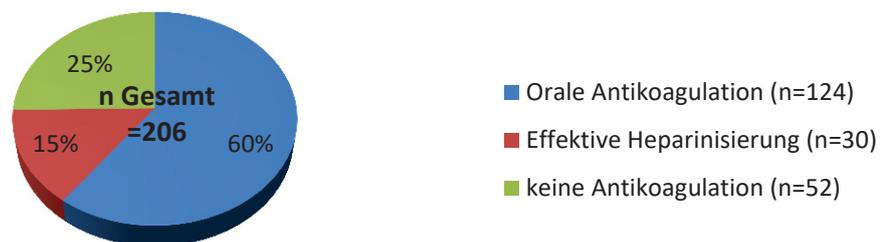


Abb. 17: Antikoagulation bei Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern

3.6 Lokalisation der Schlaganfälle

Die Schlaganfallpatienten ohne VHF erlitten zu 57% (n=173) einen Hirninfarkt im Stromgebiet der A. cerebri media. Weitere 17% (n=50) hatten einen Infarkt im vertebrobasilären Stromgebiet (Abb 18). Bei Betrachtung der Schlaganfalllokalisationen der Patienten mit VHF (Abb. 19) zeigt sich, dass 67% (n=137) einen Hirninfarkt im Stromgebiet der A. cerebri media haben, also 10% mehr als in der Gruppe ohne VHF. Ebenfalls auffällig ist, dass 9% (n=19) der Patienten einen Infarkt in mehr als einem Stromgebiet hatten.

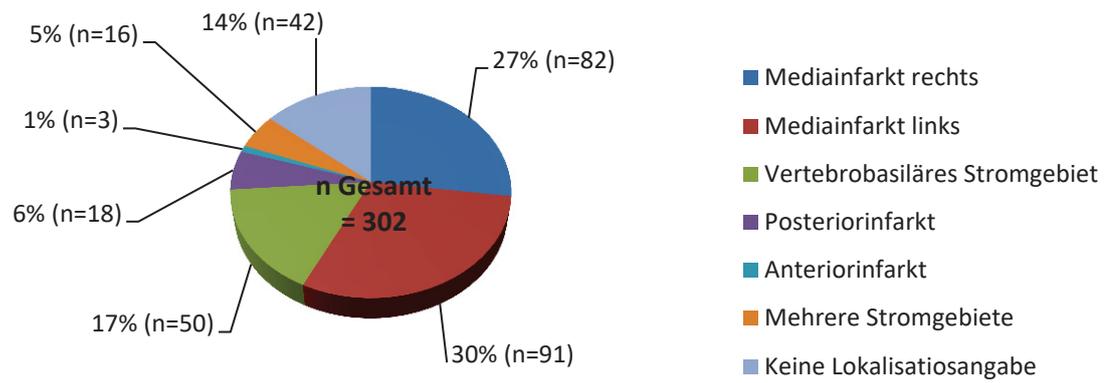


Abb. 18: Lokalisation der Schlaganfälle ohne VHF

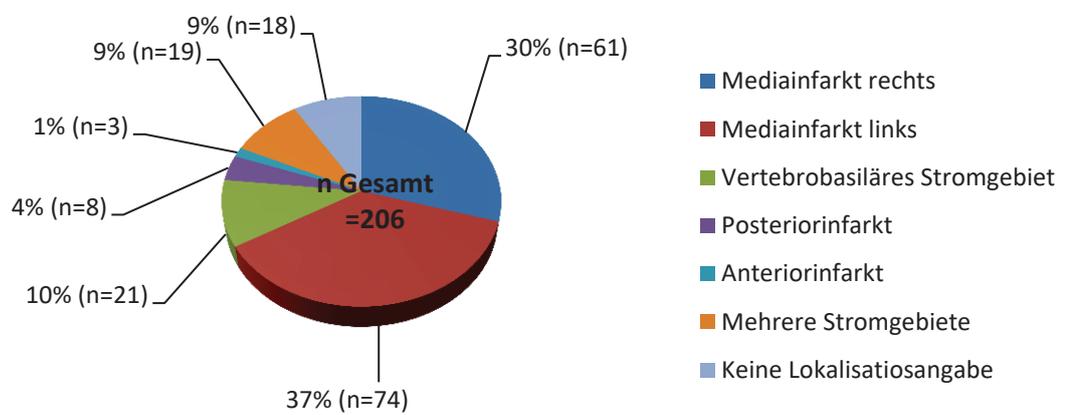


Abb. 19: Lokalisation der Schlaganfälle mit Vorhofflimmern

3.7 Pathogenese der ischämischen Schlaganfälle

Es wurden die Schlaganfallursachen erfasst, die in den Entlassungsberichten aus den jeweiligen Akutkrankenhäusern angegeben waren. Unter den Schlaganfallpatienten ohne VHF wurde bei 64% (n=192) der Patienten im Vorkrankenhaus eine arteriosklerotische Schlaganfallgenese vermutet. Bei 6% (n=19) der Patienten wurde eine kardioembolische Schlaganfallursache vermutet. Davon wurde bei drei (1%) der Patienten ein offenes Foramen ovale mit Atrium-Septum Aneurysma als Ursache für die Embolie angegeben. Bei 16 Patienten wurde bislang nicht detektiertes Vorhofflimmern als Schlaganfallursache angenommen (Abb. 20). Aus den Entlassungsberichten der Patienten mit VHF war zu entnehmen, dass bei 90% (n=186) der Patienten eine kardioembolische Schlaganfallgenese angenommen wurde. Bei 5% (n=10) wurde eine arteriosklerotische Ursache angenommen (Abb. 21). Bei Betrachtung der angenommenen Pathogenese der Schlaganfälle bei den Patienten mit neu diagnostiziertem VHF, fällt auf, dass bei 13 Patienten eine arteriosklerotische Ursache für den Schlaganfall vermutet wurde. Bei 5 Patienten bestand keine Festlegung bezüglich der Schlaganfallursache und bei einem Patienten ging man von bislang nicht diagnostiziertem VHF als Ursache aus (Abb. 22).

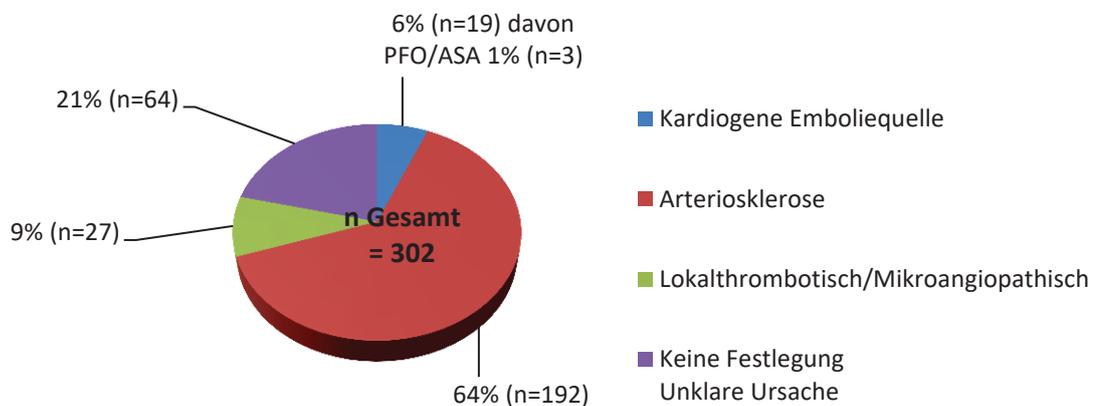


Abb. 20: Pathogenese der ischämischen Schlaganfälle ohne Vorhofflimmern

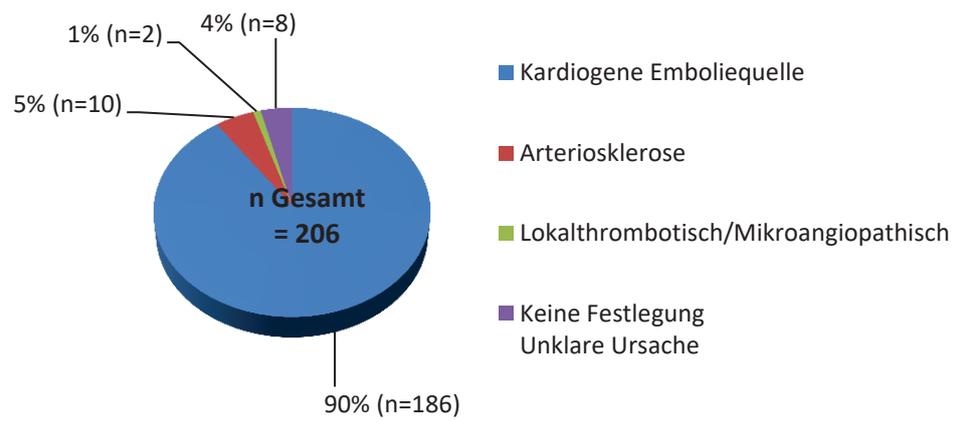


Abb. 21: Pathogenese der ischämischen Schlaganfälle mit VHF

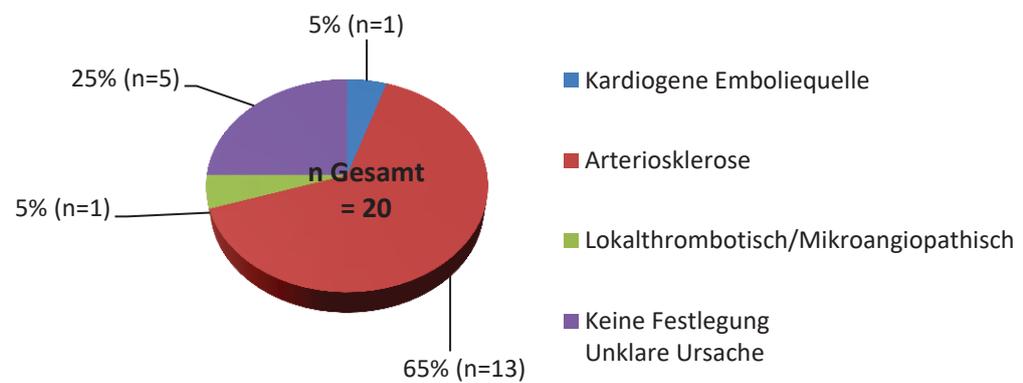


Abb. 22: Pathogenese der ischämischen Schlaganfälle mit VHF Neudiagnose

3.8 TSH-Werte

Die Untersuchung der TSH-Werte der Schlaganfallpatienten und der Patienten mit Hirnblutungen ergab, dass bei den Schlaganfallpatienten mit VHF 7,96% (n=16) der Patienten TSH-Werte unter 0,27 mU/l hatten, davon erhielt 1 Patient L-Thyroxin zum Ausgleich einer Hypothyreose. Unter den Patienten mit Hirnblutungen befanden sich 7 Patienten (7%) mit TSH-Werten < 0,27 mU/l. In der Kohorte der Schlaganfallpatienten ohne bekanntes VHF hatten 6,7% (n=20) einen TSH-Wert < 0,27 mU/l zum Aufnahmezeitpunkt in die Reha. Trotz numerischer Unterschiede zeigt der T-Test für Mittelwertgleichheit bei unabhängigen Stichproben, dass sich die Werte nicht signifikant voneinander unterscheiden (Abb. 23). Von den 20 Patienten unter den Schlaganfallpatienten ohne VHF, die SD-Werte <0,27 mU/l hatten, erhielten drei Patienten L-Thyroxin zum Hypothyreoseausgleich. Unter den 20 Patienten mit VHF-Neudiagnose hatte ein Patient einen erniedrigten TSH-Wert von 0,18 mU/l und eine Patientin erhielt L-Thyroxin.

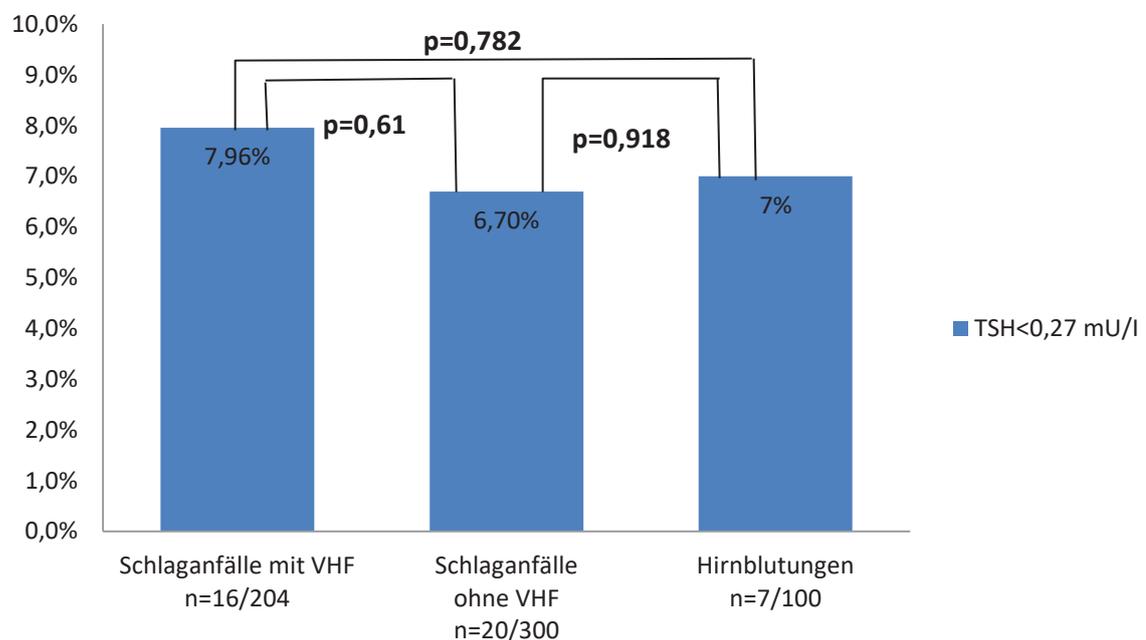


Abb.23: TSH < 0,27 mU/l in den Patientengruppen

3.9 Sensitivität des Langzeit-EKG's

Bei 206 der Schlaganfallpatienten bestand zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Rehabilitationsklinik die Diagnose VHF. Permanentes VHF lag bei 126 Patienten vor und paroxysmales VHF bei 80 Patienten. In 16 Fällen konnte das paroxysmale VHF im Aufnahme-EKG bestätigt werden und bei 27 Patienten gelang die Bestätigung des VHF mittels LZ-EKG, bei 37 Patienten blieb das vorbeschriebene VHF unbestätigt (Abb. 24). Errechnet an den 64 Patienten, bei denen paroxysmales VHF bekannt war, aber kein VHF im Aufnahme-EKG detektiert wurde, ergibt sich für das Langzeit-EKG eine Sensitivität von 42%.

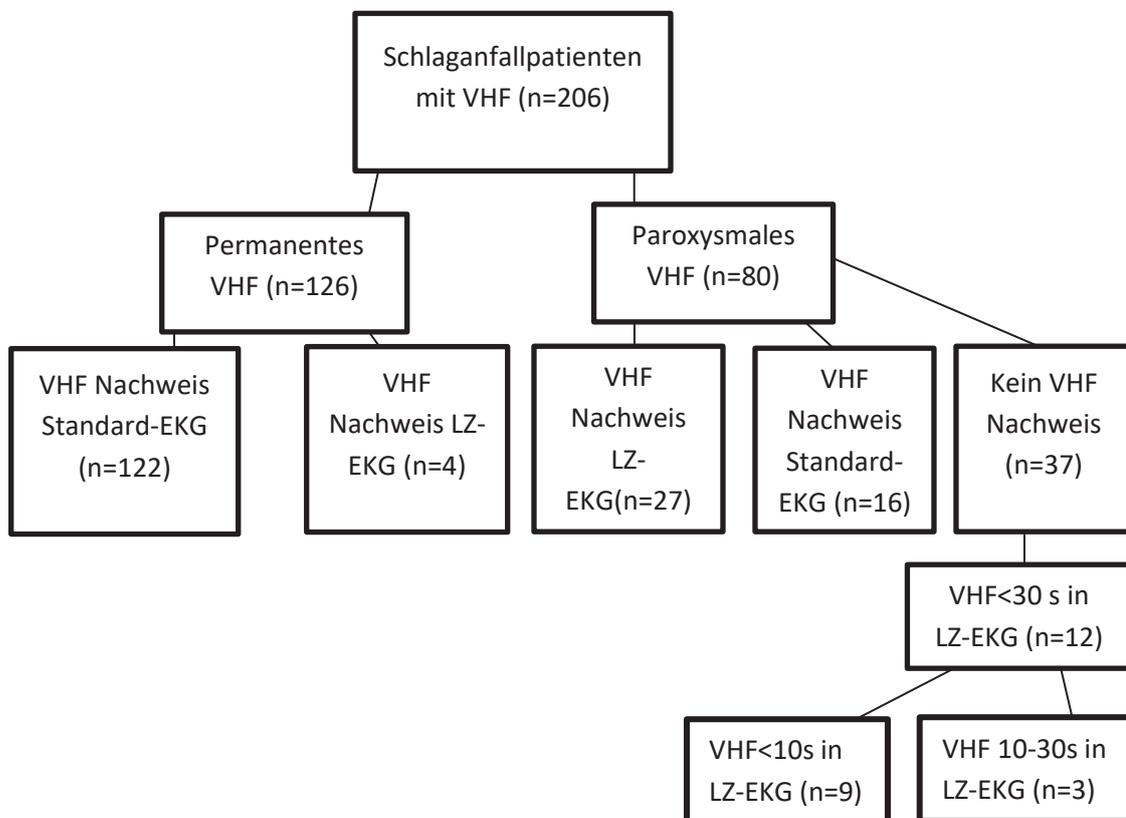


Abb. 24: VHF-Nachweis

3.10 Zusammenfassung der übrigen Ergebnisse

	Schlaganfall ohne Vorhof- flimmern	Schlaganfall mit Vorhof- flimmern	Schlaganfall mit Vorhofflimmern Neudiagnose in StMTK	Hirnblutungen
Anzahl n	302	206	20	100
TSH-Wert (MW/Median)	1,58/1,23	1,79/1,43	1,43/1,22	1,82/1,08
Statintherapie (n/%)	211/69,7	119/57,8	16/80	31/31
Antihypertensive Therapie (n/%)	276/91,4	193/93,6	19/95	88/88
Insulintherapie (n/%)	28/9,3	23/11,2	1/5	7/7
Orale Antidiabetika (n/%)	41/13,6	33/16,0	3/15	11/11
LZ-EKG in Vor- KH/VHF erkannt (n/n) (%/%)	155/0 51,3/0,0	130/116 63,1/56,3	10/0 50/0	9/0 9/0
Monitorüber- wachung in Vor- KH/VHF erkannt (n/n) (%/%)	40/0 13,2/0,0	24/19 11,6/9,2	1/0 5/0	5/0 5/0
Standard-EKG in Vor-KH/VHF erkannt (n/n) (%/%)	214/0 70,8/0,0	133/91 64,5/44,1	15/0 75/0	44/0 44/0
Keine EKG- Information aus Vor-KH (n/%)	49/16,2	15/7,3	3/15	50/50
Rauchen in der Vergangenheit (n/%)	52/17,2	19/9,2	5/25	4/4
Puls unregelmäßig (n/%)	39/12,9	123/59,7	3/15	7/7
Aus Neurologie (n/%)	250/82,8	176/85,4	17/85	46/46
Nicht aus Neurologie (n/%)	52/17,2	30/14,5	3/15	54/54
Tage zwischen Akutereignis und Aufnahme in Rehaklinik MW/SD/Median	23,89/ 37,02/ 17	24,0/ 19,9 19	16,31 7,05 15	26,27 16,99 22

Tabelle 12: Zusammenfassung übrige Ergebnisse

4 Diskussion

4.1 Steigerung der Detektionswahrscheinlichkeit von VHF

Die Leitlinien zur diagnostischen Abklärung ischämischer Schlaganfälle empfehlen ein 12-Kanal-EKG bei jedem neu aufgenommenen Patienten. In der Postakutphase sollte ein Langzeit-EKG über 24 Stunden durchgeführt werden, falls eine Arrhythmie vermutet wird oder keine anderen Gründe für die Entstehung des Schlaganfalls gefunden werden [60]. Wenn die Schlaganfallpatienten auf einer Stroke-Unit behandelt werden, so kann dort bereits mit Hilfe von kontinuierlichem EKG-Monitoring bei 21% der Patienten vorher nicht bekanntes, paroxysmales Vorhofflimmern detektiert werden [61].

Es werden jedoch schätzungsweise nur 45-50% der Schlaganfallpatienten auf einer Stroke-Unit behandelt. Die anderen Patienten werden zum Teil auf der neurologischen Normalstation oder in anderen Fachabteilungen behandelt [62]. Die vorliegende Untersuchung ergab, dass 16% der Schlaganfallpatienten während der Akutbehandlung in nicht neurologischen Abteilungen behandelt wurden. Von den Schlaganfallpatienten ohne bekanntes VHF erhielten während der Akutbehandlung 51% ein Langzeit EKG und bei 13% konnte aus dem Entlassungsbericht entnommen werden, dass ein kontinuierliches Monitoring stattfand, beziehungsweise der Patient auf einer Stroke-Unit behandelt wurde. Es ist jedoch anzunehmen, dass der Anteil von Patienten, der auf der Stroke-Unit behandelt wurde größer war, dies jedoch in den Entlassungsberichten von der Normalstation nicht vermerkt wurde.

Ziel der Studie war es zu prüfen, in wie weit ein weiteres Langzeit-EKG während der Anschlussrehabilitation, über die Schlaganfalldiagnostik während des Aufenthaltes im Akutkrankenhaus hinaus, die Detektionsrate an VHF steigert. Das Ergebnis war, dass unter 302 Schlaganfallpatienten ohne VHF bei 20 Patienten (7%) VHF neu diagnostiziert werden konnte. Unter einer Kontrollgruppe von 100 Patienten mit Hirnblutungen konnte auf die Art bei 2 (2%) Patienten bisher nicht bekanntes VHF neu diagnostiziert werden.

Bezüglich der Detektionsrate von VHF mit Hilfe eines Langzeit-EKG's bei Schlaganfallpatienten gibt es viele unterschiedliche Studienergebnisse. Die meisten Studien befassen sich mit der Diagnostik von VHF bei Schlaganfallpatienten in der Akutbehandlung oder in ambulanter Behandlung, unabhängig von der Schwere des Infarktes.

Die Ergebnisse bezüglich der Sensitivität eines Langzeit-EKG's über 24 Stunden variieren zwischen 0 und 10% und sind immens von der untersuchten Kohorte abhängig [63-70]. In anderen Studien konnte jedoch eindeutig gezeigt werden, dass die Detektionswahrscheinlichkeit bei Verlängerung der Aufzeichnungsdauer deutlich zunimmt. Die Ergebnisse schwanken je nach Aufzeichnungsdauer zwischen 1.2% und 15% [38, 67, 71, 72]. Im Allgemeinen schneidet das LZ-EKG und dessen Detektionsleistung gegenüber anderen Methoden, wie zum Beispiel dem Loop-Rekorder oder implantierbaren Event-Rekordern, eher schlecht ab [63, 73].

Die in der vorliegenden Untersuchung erzielte, relativ hohe Detektionsrate von 7% mit einem Langzeit-EKG über 24 Stunden, könnte sich ansatzweise schon anhand der Tatsache erklären lassen, dass die Prävalenz in der untersuchten Altersgruppe (MW78 Jahre) per se 10% beträgt. In den Vergleichsstudien ist das durchschnittliche Patientenalter mit 64-67 Jahren erheblich niedriger. Die Prävalenz von VHF beträgt in dieser Altersgruppe 4% [36-38]. Die von uns untersuchte Patientengruppe unterscheidet sich jedoch auch in anderen Punkten von den meisten untersuchten Studienpopulationen, weshalb ein Vergleich schwierig ist. Dies wird exemplarisch anhand des Vergleichs mit einer großen Multicenterstudie von Grond et al. aus dem Jahr 2013 aufgezeigt. Hier konnte bei einer Gruppe von 1135 Schlaganfallpatienten, mit einem Langzeit-EKG über 72 Stunden, bei 4,3% bislang unbekanntes paroxysmales VHF nachgewiesen werden. Neben der dreimal längeren EKG-Aufzeichnungsdauer, fällt auch hier der hohe Altersunterschied von durchschnittlich 11 Jahren (67 vs. 78 Jahre) auf. Bei Betrachtung der Morbidität der Gruppen fällt auf, dass in der von uns untersuchten Gruppe erheblich mehr Patienten an Herzinsuffizienz leiden (22% / 8%, siehe Abb. 16), der prozentuale Anteil an Diabetikern ist in etwa gleich hoch (21% / 20%). Auch die Schlaganfalllokalisationen sind sehr ähnlich, so hatten die meisten Patienten Infarkte im Mediastromgebiet (68% / 67%, Abb.18). Stark auffällig ist der erhebliche Unterschied der Raucheranteile. In der Studie von Grond et al. rauchten von den Patienten ohne VHF 50% und von denen mit VHF 39%, in unserer Untersuchung rauchten 17,2% der Patienten ohne VHF und 9,2% der Patienten mit VHF [38]. Dieser Unterschied lässt sich dadurch erklären, dass der Raucheranteil mit steigendem Alter abnimmt [74].

Die entscheidenden Faktoren für das Vorliegen von VHF scheinen das Alter und die kardialen Begleitkrankheiten zu sein. Dies zeigt sich eindrucksvoll bei Betrachtung einer deskriptiven schwedischen Untersuchung von 2014, mit der sich unsere

Ergebnisse sehr gut vergleichen lassen. Es wurde festgestellt, dass unter 94083 Patienten, die zwischen 2005 und 2010 einen Schlaganfall hatten, 33,4 % an VHF litten. Es konnte gezeigt werden, dass mit ansteigendem Alter, die Prävalenz von VHF unter Schlaganfallpatienten, mehr als bislang vermutet, ansteigt. So konnte in unserer sowie in der schwedischen Untersuchung festgestellt werden, dass von den Patienten in der Altersgruppe von 80-89 Jahre 44,3% an VHF litten, in unserer Untersuchung waren es 58% bei den Patienten zwischen 80-89 Jahren (siehe Abb. 12). Außerdem konnte gezeigt werden, dass ein hoher CHA₂DS₂VAS-Score ein Prädiktor für das Vorliegen von VHF ist, so lag ab einem CHA₂DS₂VAS-Score von ~ 5,5 bei 50 % der Patienten VHF vor. Dies spiegelt sich in unserer Untersuchung wieder, so betrug der CHA₂DS₂VAS-Score unter den Patienten mit VHF durchschnittlich 5,8 und bei den Patienten ohne VHF 5,5. Der CHA₂DS₂VAS-Score bei den Patienten mit VHF war somit signifikant höher als bei den Schlaganfallpatienten ohne VHF (siehe Tabelle 6) und den Patienten mit Hirnblutungen (Tabelle 9). Die CHA₂DS₂VAS-Scores der Patienten mit neu diagnostiziertem VHF waren ebenso hoch wie die der Patienten mit bekanntem VHF (Tabelle 11) [75].

Der Zusammenhang zwischen Prävalenz von Vorhofflimmern und Steigerung der Detektionswahrscheinlichkeit in höherem Patientenalter konnte bereits in der CRYSTAL-AF Studie belegt werden, bei der an Patienten mit kryptogenen Schlaganfällen mit einem Langzeit-EKG über 24 Stunden bei Patienten <65 Jahre eine Detektionsrate von 0,8% vorlag und bei >65 jährigen Patienten eine Rate von 2,5%. Mittels implantierbaren Herzmonitoren konnte hier eine Prävalenz von VHF von 17% nachgewiesen werden [76]. In der EMBRACE Studie wurde bei einer Kohorte von durchschnittlich 73 Jahre alten Patienten und kryptogenem Schlaganfall mit Hilfe eines implantierbaren Herzmonitors über einen Zeitraum von 90 Tagen in 19% paroxysmales VHF nachgewiesen [77].

Vor dem Hintergrund der oben genannten schwedischen Untersuchung und der EMBRACE und CRYSTAL-AF Studie, lässt sich auch in der von uns untersuchten Kohorte von Patienten ohne VHF eine höhere Prävalenz von VHF vermuten. Zwar handelt es sich hierbei nicht ausschließlich um Patienten mit kryptogenen Schlaganfällen, folglich Patienten, bei denen alle anderen Schlaganfallursachen weitestgehend ausgeschlossen wurden. Jedoch wurde bei 13 der Patienten mit neu entdecktem paroxysmalem VHF laut Entlassungsbericht eine arteriosklerotische Schlaganfallursache vermutet. Bei 5 der Patienten hatte man sich im Entlassungsbericht

auf keine Schlaganfallursache festgelegt, beziehungsweise kryptogene Genese angegeben (siehe Abb. 22). Insgesamt war bei 64 (21%) der 302 Patienten ohne vorbekanntes VHF die Schlaganfallursache unklar, beziehungsweise nicht im Entlassungsbericht angegeben. Gerechnet an dieser 64 Personen umfassenden Gruppe von Patienten mit kryptogenem Schlaganfall würde man auf eine Detektionsrate von VHF von 8% mit einem Langzeit-EKG kommen. Gemessen an der CRYSTAL-AF und der EMBRACE Studie müsste sich also mit Hilfe eines implantierbaren Herzmonitors erheblich häufiger VHF nachweisen lassen.

Die Diagnose Vorhofflimmern wurde ab einer Arrhythmiedauer von >30 sec gestellt. Diese Dauer wurde bereits in einigen anderen Studien als konsensueller Grenzwert festgelegt [78, 79]. Hier besteht jedoch Uneinigkeit, so wurden beispielsweise in einer schwedischen Studie von 2013 Vorhofflimmerphasen von ab 10 s Dauer als definitives VHF gewertet [80]. Eine Leitlinie, ab welcher Dauer eine Phase von absoluter Arrhythmie als definitives VHF zu werten ist, existiert noch nicht.

In unserer Untersuchung konnten bei einer erheblichen Anzahl von Patienten, die kein Vorhofflimmern in der bisherigen Anamnese hatten, Phasen absoluter Arrhythmie nachgewiesen werden, die weniger als 30 s dauerten. So wurden bei 39 Patienten (12,9%) Phasen von weniger als 10 s Dauer registriert und bei weiteren 12 Patienten (4%) arrhythmische Phasen, die zwischen 10-30 s dauerten (Abb. 13). Inwieweit diese kurzen Phasen thrombogen wirken, ist noch nicht hinreichend geklärt. Es ist jedoch in der Vergangenheit festgestellt worden, dass bei der Vorhofflimmererkrankung initial nur sehr kurze Phasen von VHF auftreten, die im Verlauf häufiger werden und länger andauern [19]. Ein weiterer Hinweis dafür, dass kurze Phasen von VHF mit Schlaganfällen assoziiert sein könnten, ist, dass unter den Patienten der Kontrollgruppe keine Phasen absoluter Arrhythmie von 10-30 s Dauer und nur bei 6 Patienten (6%) Phasen < 10 s detektiert werden konnten (Abb. 14). Da es sich bei der Kontrollgruppe allerdings um signifikant jüngere Patienten handelt, kann kein direkter Vergleich erfolgen.

Es gibt aktuell keine Leitlinien, ab welcher Dauer von VHF eine effektive Antikoagulation einzuleiten ist. Die Schwierigkeit dies abzuwägen ist von Khan et al untersucht worden. Es konnte gezeigt werden, dass Schlaganfallpatienten mit VHF unter 30 s Dauer und kryptogenem Schlaganfall signifikant seltener eine effektive Antikoagulation erhalten [81].

4.2 TSH-Werte bei den Schlaganfallpatienten

Patienten mit manifester und latenter Hyperthyreose wurden aus der CRYSTAL AF Studie ausgeschlossen, da Hyperthyreose eine reversible Ursache von VHF ist [76]. Die manifeste Hyperthyreose tritt nicht besonders häufig auf, eine subklinische Hyperthyreose ist dagegen, insbesondere unter älteren Menschen, mit bis zu 8,7% relativ häufig [82]. Eine österreichische Untersuchung von 2001 weist bei Patienten mit subklinischer Hyperthyreose ein fünffach erhöhtes Risiko an VHF zu erkranken nach. Zur Prüfung, ob bei den von uns untersuchten Patienten eine Fehlfunktion der Schilddrüse vorlag, wurden die TSH-Werte zum Aufnahmezeitpunkt erfasst. Jedoch hatte unter den 20 Patienten mit neu diagnostizierten paroxysmalen VHF lediglich ein Patient einen TSH-Wert, der sich unterhalb des Normalbereichs befand (0,18 mU/I). Eine weitere Patientin erhielt eine L-Thyroxin Substitutionstherapie, hier lag der TSH-Wert bei 0,44 mU/I im Normalbereich. Die übrigen Patienten erhielten weder Schilddrüsenhormon, noch wichen die TSH-Werte vom Normalbereich ab, weshalb man hier von einer Normalfunktion der Schilddrüse beziehungsweise von normalen Schilddrüsenhormonspiegeln ausgehen konnte. Das medizinische Labor, welches die Blutuntersuchungen für die St. Mauritius Therapieklinik vornimmt, gibt 0,27-4,2 mU/I als Normalbereich für TSH-Werte an. Unter den Schlaganfallpatienten mit VHF hatten 8% TSH-Werte $< 0,27$ mU/I, unter den Schlaganfallpatienten ohne VHF hatten 6,79% TSH-Werte $< 0,27$ mU/I und bei den Patienten mit Hirnblutungen 7%. Beim statistischen Vergleich mittels T-Test können keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Dies widerspricht einer dänischen Untersuchung, die bei Schlaganfallpatienten in der Akutbehandlung bei Patienten mit VHF eine erheblich höhere Rate an Hyperthyreose (13%) als bei Patienten ohne VHF (3%), festgestellt hatte. Es handelte sich bei dieser Untersuchung jedoch um eine kleine Patientengruppe von 153, wovon nur 30 Patienten VHF hatten [83]. Die von uns nachgewiesene Prävalenz von Hyperthyreose entspricht in etwa der der Normalbevölkerung in dieser Altersgruppe, die nach einer deutschen Untersuchung von 1997 in etwa 8,7% beträgt [82]. Die Prävalenz von Patienten mit manifester oder subklinischer Hyperthyreose unterschied sich in unserer Untersuchung zwischen Schlaganfallpatienten ohne VHF und mit VHF nicht und es konnte somit kein Zusammenhang zwischen von der Norm abweichendem TSH-Wert und dem Vorliegen von VHF nachgewiesen werden.

4.3 Korrekte Antikoagulation bei Schlaganfallpatienten nach der Akutbehandlung

Die vorliegende Studie hat ergeben, dass zum Aufnahmezeitpunkt in die Rehabilitationsklinik von 206 Schlaganfallpatienten mit Vorhofflimmern 75% (n=154) eine effektive Antikoagulation erhielten. Von diesen Patienten wurden 80,5% (n=124) per oraler Antikoagulation behandelt, 19,5% (n=30) erhielten Heparin zur Antikoagulation.

Eine effektive Antikoagulation reduziert bei Vorliegen von VHF das relative Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, um zwei Drittel [84, 85]. Trotzdem wurde in der Vergangenheit gezeigt, dass Patienten mit VHF häufig keine effektive Antikoagulation erhielten, obwohl eine dringliche Indikation hierfür bestand. Je nach Studienlage sind es 12 bis 53% der Patienten mit Vorhofflimmern. Unterschiede ergeben sich davon abhängig wie viel Zeit zwischen Akutereignis und Studie liegt und besonders wie aktuell die Studie ist [86-89].

Die Gründe für das Fehlen einer adäquaten Antikoagulation sind in der Vergangenheit untersucht worden. So konnte die SAFE II Studie von 2004 zeigen, dass ein wichtiger Faktor fehlendes Wissen über Studien und Leitlinien ist. Oftmals wird eine Antikoagulation von den Patienten abgelehnt. Behandelnde Ärzte nennen oft Kontraindikationen wie überhöhte Blutungsgefahr, Sturzgefahr, keine Compliance durch den Patienten oder zu hohes Alter als Grund für das Auslassen einer notwendigen Antikoagulation, die jedoch oft nicht zutreffend sind [90, 91]. Betrachtet man die Studienergebnisse der Vergangenheit, fällt jedoch eindeutig auf, dass die Rate von Patienten ohne notwendige effektive Antikoagulation abnimmt. So hat beispielsweise die große PREFER in AF Studie 2013 repräsentativ gezeigt, dass in sieben europäischen Zentren zwischen 01/2012 und 01/2013 bei 82% der VHF-Patienten eine erforderliche effektive Antikoagulation vorlag. In Deutschland bestand sogar bei 87,4% der untersuchten Patienten eine effektive Antikoagulation [50].

In unserer Untersuchung hatten $\frac{1}{4}$ der Patienten keine effektive Antikoagulation. Die Gründe, die zum Auslassen der Antikoagulation geführt haben, sind im Rahmen der Datensammlung nicht erfasst worden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass bei einem nicht unerheblichen Anteil definitive Kontraindikationen (HASBLED-Score Kap.1.2.9) vorlagen. So haben Studien mittels MRT gezeigt, dass bis zu 87% der ischämischen Hirninfarkte sekundäre hämorrhagische Transformationen aufweisen [92].

Eine Erklärung für die bessere Versorgung mit Antikoagulantien ist die einfachere Handhabung der NOAKS (Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban). Dadurch, dass häufige Blutabnahmen für INR Kontrollen wegfallen, besteht eine höhere Akzeptanz bei den Patienten. Ärzte verordnen die Medikamente aufgrund der im Vergleich zu Phenprocoumon niedrigeren Blutungsgefahr eher. In der bereits erwähnten PREFER in AF Studie erhielten die in Deutschland untersuchten Patienten mit Antikoagulation zu 85% Phenprocoumon und 15% NOAK's [50].

4.4 Kosteneffektivität der Durchführung eines Langzeit-EKG's während der neurologischen Rehabilitation

Durch Verlängerung der Aufzeichnungsdauer der Langzeit-EKG's bzw. durch deren Wiederholung kann die Detektionsrate von paroxysmalem Vorhofflimmern erhöht werden. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, wie hoch die Detektionsrate eines LZ-EKG's bei dieser bereits im Akutkrankenhaus untersuchten Gruppe ist, in wie weit in der Folge das Schlaganfallrisiko dadurch gesenkt werden könnte und wie die Kosteneffektivität eines solchen Vorgehens ist.

Die Number needed to screen betrug in der untersuchten Patientengruppe 15, was bedeutet, dass man pro 1000, mittels eines Langzeit-EKG untersuchten Rehabilitationspatienten, 70 Mal vorher nicht bekanntes Vorhofflimmern nachweisen könnte.

Die Literaturrecherche ergab keine Quellen für die Kosten eines Langzeit-EKG's über 24 Stunden. Jedoch wurden in einer Studie von 1996 Kosten von ca. 60€ für eine Woche Loop monitoring inklusive der Auswertung errechnet [93]. Eine Untersuchung von 2010 schätzt die Kosten für eine Woche EKG-Aufzeichnung auf 100€ [94]. In einer anderen Studie von 2006 betragen die Kosten für ein 48-stündiges Langzeit-EKG 124€ [95]. Die Kosten für ein Langzeit-EKG in der St. Mauritius Therapieklinik betragen ca. 25€ inklusive Auswertung. Bei einer Number needed to screen von 15 würde somit eine neue Diagnose Vorhofflimmern 375€ kosten. Die Diagnose zieht weitere Kosten für die nun erforderliche effektive Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe nach sich. Das Vorhofflimmern muss ebenfalls antiarrhythmisch therapiert werden, abhängig davon inwieweit der Patient symptomatisch betroffen ist, wodurch ebenfalls Kosten entstehen. Eine lebenslange Antikoagulation mit Marcumar würde laut Kamel et al für einen 70-jährigen Patienten ca. 940€ an Kosten für die Medikation verursachen [94]. Die Gesamtkosten für die Behandlung eines Patienten mit Vorhofflimmern sind jedoch

erheblich höher. In einer deutschen Studie von 2011 belaufen sich die Kosten im ersten Jahr auf 7688€ [96], in einer anderen Studie von Kim et al von 2009 werden Kosten von 8500 € ermittelt [97]. Eine deutsch-schwedische Studie gibt mittlere Kosten von 5586€/Jahr für Vorhofflimmerpatienten an, wobei die Hauptkosten durch stationäre Krankenhausaufenthalte verursacht werden. [98].

Dem gegenüber stehen die hohen Kosten, die ein Schlaganfall verursacht. Der Schlaganfall zählt zu den kostenintensivsten Erkrankungen des deutschen Gesundheitssystems. Abbas et al bezifferten 2013 die Kosten für einen Schlaganfall in Deutschland im ersten Jahr auf ~ 20.000€ [99], Kolominsky-Rabas et al kamen auf 18500€ im ersten Erkrankungsjahr und auf Gesamtkosten von 45500€ bei männlichen und 41300€ bei weiblichen Patienten.

Bei der von uns untersuchten Kohorte handelt es sich um Patienten, die bereits einen schweren Schlaganfall erlitten haben. Um noch höhere psychische Belastungen sowie höhere Kosten zu verhindern, sollte deshalb das Risiko einen Rezidivschlaganfall zu erleiden, möglichst reduziert werden. Bei Patienten mit VHF, kann das hohe Risiko von bis zu 19% einen Rezidiv-schlaganfall zu erleiden durch eine Antikoagulation gesenkt werden [100]. Es wird hierbei unter antikoagulativer Therapie von einer Risikoreduktion für einen neuen Schlaganfall von 60% ausgegangen [101, 102]. Fasst man die Ergebnisse der Studie zusammen, lässt sich schlussfolgern, dass sich bei der nachgewiesenen Detektionsrate von 7%, mit der Durchführung von nur 25 Langzeit EKG's an ebenso vielen Schlaganfallpatienten, nach Einleitung einer Antikoagulation, durchschnittlich ein Schlaganfallrezidiv pro 5 Jahre verhindern lässt.

In einigen Studien wurde der Nutzen einer effektiven Antikoagulation in *quality adjusted life years* (QALY's) untersucht. QALY's stellen eine Kennzahl für die Bewertung eines Lebensjahres in Relation zur Gesundheit dar, wobei ein QALY von 1 ein Jahr in voller Gesundheit und 0 versterben bedeutet. Eine Modelluntersuchung zeigte, dass bei den deutschen Patienten mit Vorhofflimmern unter Phenprocoumontherapie durchschnittlich 10,06 QALY's unter Kosten von 33118€, generiert werden könnten. Unter Therapie mit dem NOAK Apixaban 10,8 QALY's zu durchschnittlichen Kosten von 33427€ [103].

Betrachtet man die Zahlen, so wird deutlich, dass die Behandlung bzw. die Diagnostik von Vorhofflimmern neben dem verhinderten Leid der Patienten auch Behandlungskosten einsparen kann.

4.5 Sensitivität des Langzeit-EKG's während der Rehabilitation

Von den 206 Patienten mit bestehender Diagnose VHF, die zur Anschlussrehabilitation aufgenommen wurden, litten 126 Patienten an permanentem VHF und 80 Patienten hatten paroxysmales VHF als Vordiagnose. Bei 16 dieser Patienten konnte bereits im Aufnahme-EKG VHF nachgewiesen werden. Unter den verbleibenden 64 Patienten konnte in 27 Fällen mit Hilfe eines Langzeit-EKG's erneut paroxysmales Vorhofflimmern nachgewiesen beziehungsweise die vorbekannte Diagnose bestätigt werden. Dies ergibt eine Sensitivität von 42%. Dieses Ergebnis ähnelt bereits erhobenen Zahlen. Hindricks et al konnten 2010 eine Sensitivität von 37%-für Langzeit EKG's über 46 Stunden erzielen. Das durchschnittliche Alter der Patienten war jedoch mit 57 ± 10 Jahren im Vergleich zu $77,8 \pm 10$ Jahre erheblich niedriger. Darüber hinaus handelte es sich nicht um Schlaganfallpatienten, sondern um Patienten mit koronarer Herzerkrankung sowie Erkrankungen der Herzklappen [104]. Eine andere Studie von Botto et al. aus dem Jahr 2008 zeigt einen positiven prädiktiven Wert zwischen 44,5% und 65,1% für ein 24-stündiges Langzeit-EKG. Bei der untersuchten Kohorte handelte es sich um Patienten, die wegen Brady- oder Tachy-Arrhythmie einen Herzschrittmacher implantiert bekommen hatten. Das durchschnittliche Alter betrug 70 ± 10 Jahre. Allerdings wurden nur Patienten in die Untersuchung aufgenommen, die vorher nachweislich mindestens 5 min Vorhofflimmern hatten [105]. Das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung passt gut zu den Sensitivitätsangaben der beiden anderen Studien. Man hätte jedoch durchaus eine höhere Sensitivität vermuten können, denn die hier untersuchten Patienten sind älter und haben deshalb ein höheres Risiko für längerdauernde und häufigere Vorhofflimmerepisoden [19]. Zudem haben Studien gezeigt, dass Vorhofflimmern clusterartig auftritt und, dass die Frequenz, mit der Arrhythmiephasen auftreten höher wird. In einer Untersuchung wurde festgestellt, dass innerhalb von 30 Tagen die meisten VHF Patienten eine erneute VHF-Episode aufweisen [106]. Die durchschnittliche Dauer zwischen Akutereignis und Aufnahme in die St. Mauritius Therapieklinik betrug 21 Tage, somit hätte die VHF-Rezidivepisode in dem untersuchten Zeitraum gelegen. Dies konnte hier nicht bestätigt werden. Allerdings ist die Patientengruppe von 64 Patienten verhältnismäßig klein und kann deshalb nur begrenzt repräsentativ betrachtet werden.

5 Schlussfolgerung

Mit der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass sich an Schlaganfallpatienten in der neurologischen Anschlussrehabilitation mit Hilfe eines Langzeit-EKG's in 7% bislang unbekanntes VHF neu nachweisen lässt. Die Patienten, in der von uns untersuchten Kohorte, waren älter und litten häufiger an Begleiterkrankungen als in anderen bisher durchgeführten Studien, woran sich dieses relativ hohe Ergebnis erklären lässt. Verglichen mit Studien, die andere Detektionsverfahren wie beispielsweise einem implantierbaren Herzmonitor untersuchten, ist eine Detektionsrate von 7% niedrig, und man kann schlussfolgern, dass die tatsächliche Prävalenz von Patienten mit VHF in der von uns untersuchten Gruppe erheblich höher sein muss. Dies wird durch die relativ niedrige Sensitivität von 42% untermauert.

Entsprechend eines Konsensus werden Phasen von absoluter Arrhythmie, die länger als 30 s dauern, als VHF gewertet. In unserer Untersuchung konnten bei 51 Patienten (17%) Phasen absoluter Arrhythmie nachgewiesen werden, die weniger als 30 s andauerten. Aktuell besteht noch Uneinigkeit darüber, ab wann eine effektive Antikoagulation eingeleitet werden sollte. Die Definition, dass VHF erst ab einer Dauer von 30 s vorliegt ist willkürlich und beruht nicht auf physiologischen Kriterien. Eine großzügigere Indikationsstellung zur Einleitung einer effektiven Antikoagulation, auch bei sehr kurzen Phasen absoluter Arrhythmie, sollte deshalb dringend weiter diskutiert werden.

Zum Aufnahmezeitpunkt in die Rehabilitationsklinik erhielten 75% der Patienten mit VHF eine effektive Antikoagulation. Das sind durchschnittlich weniger Patienten als in den aktuellen Vergleichsstudien. Die Gründe, die zum Auslassen der Antikoagulation geführt haben, sind im Rahmen dieser Untersuchung nicht erfasst worden, es ist jedoch zu vermuten, dass bei einem Teil der Patienten definitive Kontraindikationen im Sinne des HASBLED Score bestanden. Vermutlich war die Rate an Patienten ohne Antikoagulation zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Rehabilitationsklinik niedriger, da Blutungsrisiken im Verlauf des stationären Aufenthaltes ausgeschlossen werden. Wie hoch dieser Anteil ist, müsste in einer weiteren Studie überprüft werden.

Es konnte festgestellt werden, dass die Number needed to screen für VHF in der Patientengruppe ohne VHF 15 betrug. Das bedeutet, dass man bei einer Schlaganfallrezidivrate von 19%, pro 25 untersuchten Patienten unter entsprechender

Therapie, über den Zeitraum von 5 Jahren, durchschnittlich einen Schlaganfall verhindern kann.

Das LZ-EKG zur Detektion von bislang unbekanntem VHF während der stationären neurologischen Schlaganfallrehabilitation ist somit ein wichtiges Werkzeug zur Reduktion von Rezidivschlaganfällen und sollte deshalb zum Standard erhoben werden.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Rothwell, P.M., et al., *Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study)*. *Lancet*, 2004. **363**(9425): p. 1925-33.
2. Murray, C.J. and A.D. Lopez, *Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study*. *Lancet*, 1997. **349**(9063): p. 1436-42.
3. Berger, K., et al., *Frequency of Stroke in Germany: prevalence, incidence and sources of these data*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2000. **125**(1-2): p. 21-5.
4. Sudlow, C.L. and C.P. Warlow, *Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable?* *Stroke*, 1996. **27**(3): p. 550-558.
5. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., *A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months*. *Stroke*, 1998. **29**(12): p. 2501-6.
6. Hensler, S., S. Hoidn, and K. Jork, *Leitlinie Schlaganfall*. *ZFA - Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, 2006. **82**(9): p. 404-408.
7. Kolominsky-Rabas, P.L. and P.U. Heuschmann, *[Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke]*. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2002. **70**(12): p. 657-62.
8. Payne, K.A., et al., *Long term cost-of-illness in stroke: an international review*. *Pharmacoeconomics*, 2002. **20**(12): p. 813-25.
9. Spieler, J.F., J.L. Lanoe, and P. Amarenco, *Costs of stroke care according to handicap levels and stroke subtypes*. *Cerebrovasc Dis*, 2004. **17**(2-3): p. 134-42.
10. Youman, P., et al., *The economic burden of stroke in the United Kingdom*. *Pharmacoeconomics*, 2003. **21 Suppl 1**: p. 43-50.
11. Kolominsky-Rabas, P.L., et al., *Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project*. *Stroke*, 2006. **37**(5): p. 1179-83.
12. Reimer, A. and O. Schöffski, *Kosteneffektivität von Apixaban zur Verhinderung von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern in Deutschland*. *PharmacoEconomics German Research Articles*, 2014.
13. Bousser, M.-G. and J.M. Ferro, *Cerebral venous thrombosis: an update*. *The Lancet Neurology*, 2007. **6**(2): p. 162-170.
14. Suarez, J.I., R.W. Tarr, and W.R. Selman, *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(4): p. 387-96.
15. Qureshi, A.I., et al, *Spontaneous intracerebral hemorrhage*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(19): p. 1450-60.
16. van der Worp, H.B. and J. van Gijn, *Clinical practice. Acute ischemic stroke*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(6): p. 572-9.
17. Stapf C., M.J.P., *Ischemic stroke therapy*. *Annu Rev Med*, 2002. **53**: p. 453-75.
18. Adams, H.P., Jr., et al., *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. *Stroke*, 1993. **24**(1): p. 35-41.
19. European Heart Rhythm, A., et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(19): p. 2369-429.
20. Grau, A.J., et al., *Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data Bank*. *Stroke*, 2001. **32**(11): p. 2559-2566.
21. Hart, R.G., et al., *Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct*. *The Lancet Neurology*, 2014. **13**(4): p. 429-438.

22. Bogousslavsky, J., G. Van Melle, and F. Regli, *The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke*. Stroke, 1988. **19**(9): p. 1083-92.
23. Alfke K, L.O., *Zerebrale Ischämie*. Der Radiologe, 2001. **41**(7): p. 599-609.
24. Wong, K.S., et al., *Mechanisms of acute cerebral infarctions in patients with middle cerebral artery stenosis: a diffusion-weighted imaging and microemboli monitoring study*. Ann Neurol, 2002. **52**(1): p. 74-81.
25. Tuszynski, M.H., C.K. Petito, and D.E. Levy, *Risk factors and clinical manifestations of pathologically verified lacunar infarctions*. Stroke, 1989. **20**(8): p. 990-999.
26. Knecht, S., S. Hesse, and P. Oster, *Rehabilitation after stroke*. Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(36): p. 600-6.
27. Schönle P, K.R., Brüggemann S, et al, *Aktueller Stand der rehabilitativen Versorgung nach Schlaganfall*. Rehabilitation, 2004. **43**(4): p. 187-189.
28. January, C.T., et al., *2014 AHA/ACC/HRS Guideline 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 Heart Rhythm Society*. J Am Coll Cardiol, 2014.
29. ABW-Wissenschaftsverlag, *Harrisons Innere Medizin 16. Auflage*, ISBN 3-936072-29-9.
30. Camm, A.J., et al., *2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association*. Eur Heart J, 2012. **33**(21): p. 2719-47.
31. Arsateh, K., H.W. Baenkler, and C. Bieber, *Duale Reihe Innere Medizin*, ed. C. Thieme. Vol. 3. . 2013.
32. Krahn, A.D., et al., *The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study*. Am J Med, 1995. **98**(5): p. 476-84.
33. Sack, S., *Epidemiologie des Vorhofflimmerns*. Herz, 2014. **27**(4): p. 294-300.
34. Möller, L., K. Möller, and Mann, *Update hyperthyroidism*. Der Internist, 2010. **51**(5): p. 574-583.
35. Samol, A. and P. Kirchhof, *Moderne Diagnostik und Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern*. Aktuelle Neurologie, 2011. **38**(02): p. 58-67.
36. Zoni-Berisso, M., et al., *Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective*. Dovepressjournal, 2014. **6**: p. 213-220.
37. Liao, J., et al., *Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review*. Stroke, 2007. **38**(11): p. 2935-40.
38. Grond, M., et al., *Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study*. Stroke, 2013. **44**(12): p. 3357-64.
39. Suissa, L., et al., *Score for the targeting of atrial fibrillation (STAF): a new approach to the detection of atrial fibrillation in the secondary prevention of ischemic stroke*. Stroke, 2009. **40**(8): p. 2866-8.
40. Horstmann, S., T. Rizos, and F. Güntner, *Does the STAF score help detect paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke patients*. Eur J Neurol, 2013. **20**: p. 147-152.
41. Page, R.L., et al., *Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia*. Circulation, 1994. **89**(1): p. 224-227.
42. Salivera, I. and A.J. Camm, *Clinical relevance of silent atrial fibrillation, prevalence, prognosis, quality of life, an management*. J intervent Cardiac Electrophys, 2000. **4**: p. 396-382.
43. Bollmann, A. and K. Sonne, *Non-invasive assesement of fibrillatory activity in patients with paroxysmal atrial fibrillation using the Holter ECG*. Cardiovascular Research, 1999. **44**: p. 60-66.

44. Piyaskulkaew, C., et al., *CHA(2)DS(2)-VASc versus CHADS(2) for stroke risk assessment in low-risk patients with atrial fibrillation: a pilot study from a single center of the NCDR-PINNACLE registry*. J Thromb Thrombolysis, 2014. **37**(4): p. 400-3.
45. Wolf, P.A., et al., *Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study*. Neurology, 1978. **28**(10): p. 973-973.
46. Hylek, E. and A.S. Go, *Effect of Intesity of Oral Antikoagulation on Stroke Severty and Mortality in Atrial Fibrillation*. N Engl J Med, 2003. **349**: p. 1019-26.
47. Connolly, B.J., et al., *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2009. **361**: p. 1139-1151.
48. Granger, C.B., et al., *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2011. **365**(11): p. 981-92.
49. Patel, M.R., et al., *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2011. **365**(10): p. 883-91.
50. Kirchhof, P., et al., *Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboemolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF)*. Europace, 2014. **16**(1): p. 6-14.
51. Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, *Fachinformation Xarelto 20 mg Filmtabletten*. Fachinfo Service, 2012.
52. Lane, D.A. and G.Y. Lip, *Use of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation*. Circulation, 2012. **126**(7): p. 860-5.
53. Lip, G.Y., *Can we Predict Stroke in Atrial Fibrillation?* Clin Cardiol, 2012. **35**: p. 21-27.
54. Ferro, J.M., *Cardioembolic stroke: an update*. The Lancet Neurology, 2003. **2**(3): p. 177-188.
55. Wolf, P.A., *Awareness of the role of atrial fibrillation as a cause of ischemic stroke*. Stroke, 2014. **45**(2): p. e19-21.
56. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study*. Stroke, 1991. **22**(8): p. 983-988.
57. Marini, C., et al., *Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study*. Stroke, 2005. **36**(6): p. 1115-9.
58. Tagawa, M., S. Takeuchi, and M. Chuinushi, *Evaluating patients with acute ischemic stroke with special reference to newly developed atrial fibrillation in cerebral embolism*. Pacing Clin Electrophysiol, 2007. **30**: p. 1121-1128.
59. Custo med GmBH, *Gebrauchsanweisung Medizinisches Betriebssystem custo diagnostic, holter online*. Custo med Sicherheit in der Diagnostik, 2007(1).
60. European Stroke Organisation Executive, C. and E.S.O.W. Committee, *Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008*. Cerebrovasc Dis, 2008. **25**(5): p. 457-507.
61. Rizos, T., et al., *Detection of paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke patients*. Cerebrovasc Dis, 2010. **30**(4): p. 410-7.
62. Heuschmann, P., et al., *Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland*. Aktuelle Neurologie, 2010. **37**(07): p. 333-340.
63. Barthelemy, J.C., et al., *Automatic cardiac event recorders reveal paroxysmal atrial fibrillation after unexplained strokes or transient ischemic attacks*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2003. **8**: p. 194-199.
64. Jabaudon, D., et al., *Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack*. Stroke, 2004. **35**(7): p. 1647-51.
65. Koudstaal, P.J., et al., *Holter monitoring in patients with transient and focal ischemic attacks of the brain*. Stroke, 1986. **17**(2): p. 192-5.

66. Hornig, C.R., et al., *Specific cardiological evaluation after focal cerebral ischemia*. Acta Neurol Scand, 1996. **93**(4): p. 297-302.
67. Schuchert, A., G. Behrens, and T. Meinertz, *Impact of long-term ECG recording on the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients after an acute ischemic stroke*. Pacing Clin Electrophysiol, 1999. **22**(7): p. 1082-4.
68. Schaer, B., et al., *Cardiological diagnostic work-up in stroke patients--a comprehensive study of test results and therapeutic implications*. Eur J Neurol, 2009. **16**(2): p. 268-73.
69. Schaer, B.A., et al., *Value of routine holter monitoring for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemic events*. Stroke, 2004. **35**(3): p. e68-70.
70. Shafqat, S., P.J. Kelly, and K.L. Furie, *Holter monitoring in the diagnosis of stroke mechanism*. Intern Med J, 2004. **34**(6): p. 305-9.
71. Ritter, M.A., et al., *Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors*. Stroke, 2013. **44**(5): p. 1449-52.
72. Stahrenberg, R., et al., *Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm*. Stroke, 2010. **41**(12): p. 2884-8.
73. Cheung, C.C., C.R. Kerr, and A.D. Krahn, *Comparing 14-day adhesive patch with 24-h Holter monitoring*. Future Cardiol, 2014. **10**(3): p. 319-22.
74. Lampert, T., *Rauchen--Aktuelle Entwicklungen bei Erwachsenen*. 2011.
75. Friberg, L., et al., *High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke*. Stroke, 2014. **45**(9): p. 2599-605.
76. Sanna, T., et al., *Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2014. **370**(26): p. 2478-86.
77. Gladstone, D.J., et al., *Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke*. N Engl J Med, 2014. **370**(26): p. 2467-77.
78. Kirchhof, P., et al., *Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary*. Eur Heart J, 2007. **28**(22): p. 2803-17.
79. Fuster, V., et al., *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: 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*. Europace, 2006. **8**(9): p. 651-745.
80. Hendriks, T., et al., *Screening for atrial fibrillation with baseline and intermittent ECG recording in an out-of-hospital population*. BMC Cardiovasc Disord, 2013. **13**(41).
81. Khan, M., D.J. Miller, and L.R. Schultz, *Indecision in the clinical practice of anticoagulation for brief atrial arrhythmias after cryptogenic stroke*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013. **22**(8): p. e500-3.
82. Seck, T., et al., *Prevalence of thyroid dysfunction in 50- to 80-Year old people: A population based study in a Southwestern German community*. Medizinische Klinik, 1997. **92**(11): p. 642-646.
83. Bengtsson, D., et al., *Previously unknown thyroid dysfunction in patients with acute ischemic stroke*. Acta Neurol Scand, 2012. **126**(2): p. 98-102.
84. G, H.R., P.M. S, and A. M, *Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation*. Ann Intern Med, 2007. **146**(12): p. 857-867.
85. Saxena, R. and P.J. Koudstaal, *Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack*. Wiley Online Library 2004.

86. McCormick, D., et al., *Prevalence and Quality of Warfarin Use for Patients With Atrial Fibrillation in the Long-term Care Setting*. Arch Intern Med, 2001. **161**(20): p. 2458-2463.
87. Adhiaman, V., et al., *Underutilization of antithrombotic therapy in atrial fibrillation*. J R Soc Med 2000 **93**(3): p. 138-140.
88. Jespersen, S.F., et al., *Use of oral anticoagulation therapy in atrial fibrillation after stroke: results from a nationwide registry*. Thrombosis, 2013. **2013**: p. 601450.
89. Akao, M., et al., *Inappropriate Use of Oral Anticoagulants for Patients With Atrial Fibrillation*. Circ J, 2014.
90. Deplanque, D., et al., *Stroke prevention and atrial fibrillation: reasons leading to an inappropriate management. Main results of the SAFE II study*. Br J Clin Pharmacol, 2004. **57**(6): p. 798-806.
91. Reicke, B., F. Masuhr, and M. Weih, *[Reasons for underuse of oral anticoagulation in atrial fibrillation-associated stroke: prospective study of German stroke patients]*. Fortschr Neurol Psychiatr, 2008. **76**(7): p. 391-5.
92. Egelhof, T., et al., *Der akute ischämische Hirninfarkt: Eine prospektive, serielle Untersuchung mit der Magnetresonanztomographie*. Fortschr Röntgenstr. **998**(16): p. 222-227.
93. Zimetbaum, P.J., et al., *Diagnostic yield and optimal duration of continuous-loop event monitoring for the diagnosis of palpitations. A cost-effectiveness analysis*. Ann Intern Med, 1998. **128**(11): p. 890-5.
94. Kamel, H., et al., *Cost-effectiveness of outpatient cardiac monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke*. Stroke, 2010. **41**(7): p. 1514-20.
95. Hoch, J.S., M.A. Rockx, and A.D. Krahn, *Using the net benefit regression framework to construct cost-effectiveness acceptability curves: an example using data from a trial of external loop recorders versus Holter monitoring for ambulatory monitoring of "community acquired" syncope*. BMC Health Serv Res, 2006. **6**: p. 68.
96. Reinhold, T., et al., *The costs of atrial fibrillation in patients with cardiovascular comorbidities--a longitudinal analysis of German health insurance data*. Europace, 2011. **13**(9): p. 1275-80.
97. Kim, M.H., et al., *Cost of atrial fibrillation in United States managed care organizations*. Adv Ther, 2009. **26**(9): p. 847-57.
98. Jonsson, L., et al., *Cost of illness and drivers of cost in atrial fibrillation in Sweden and Germany*. Appl Health Econ Health Policy, 2010. **8**(5): p. 317-25.
99. Abbas, S., et al., *[Rehabilitation in geriatric patients after ischemic stroke--a comparison of 2 organisational systems in Germany using claims data of a statutory health insurance fund]*. Rehabilitation (Stuttg), 2013. **52**(6): p. 375-82.
100. Kamel, H., et al., *Detection of atrial fibrillation after stroke and the risk of recurrent stroke*. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2012. **21**(8): p. 726-731.
101. Ng, K.H., R.G. Hart, and J.W. Eikelboom, *Anticoagulation in Patients Aged \geq 75 years with Atrial Fibrillation: Role of Novel Oral Anticoagulants*. Cardiol Ther, 2013. **2**(2): p. 135-49.
102. Carl van Walraven, M., et al., *Effect of Age on Stroke Prevention Therapy in Patients With Atrial Fibrillation*. 2009.
103. Gage, B.F., A.B. Cardinali, and D.K. Owens, *The effect of stroke and stroke prophylaxis with Acetylsalicylsäure or Warfarin on quality of life* Arch Intern Med, 1996. **156**(16): p. 1829-36.
104. Hindricks, G., et al., *Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010. **3**(2): p. 141-7.

105. Botto, G.L., et al., *Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2009. **20**(3): p. 241-8.
106. Gillis, A.M. and M.S. Rose, *Temporal patterns of paroxysmal atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation.* . Am J Cardiol, 2000. **85**: p. 1445-50.

Im Vorkrankenhaus definierte Schlaganfallursache:

- kardiogen
 - davon durch VHF
- atherosklerotisch
- lokalthrombotisch
- keine Festlegung

Medikation bei Verlegung:

- Plättchenhemmer _____
- orale Antikoagulation _____
- eff. Heparinisierung _____
- Statin _____
- Antihypertensivum _____
- Insulin _____
- orales Antidiabetikum _____

Diagnostik in Vorklinik:

- Langzeit-EKG
 - dort VHF detektiert
- Monitorüberwachung
 - dort VHF detektiert
- Standard EKG
 - dort VHF detektiert
- keine EKG Information

C (congestive heart failure)	Strukturelle Herzerkrankung, die Herzinsuffizienz verursacht	<input type="radio"/> 1 Punkt <input type="radio"/> 0 Punkte
H (hypertension)	Arterielle Hypertonie (auch behandelt)	<input type="radio"/> 1 Punkt <input type="radio"/> 0 Punkte
A (age)	Alter > 75 Jahre	<input type="radio"/> 2 Punkt <input type="radio"/> 0 Punkte
D (diabetes)	Diabetes mellitus	<input type="radio"/> 1 Punkt <input type="radio"/> 0 Punkte
S (stroke)	Durchgemachter Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke	<input type="radio"/> 2 Punkte <input type="radio"/> 0 Punkte
V (vascular disease)	z. B. durchgemachter Herzinfarkt, pAVK	<input type="radio"/> 1 Punkt <input type="radio"/> 0 Punkte
A (age)	Alter 65 - 74	<input type="radio"/> 1 Punkt <input type="radio"/> 0 Punkte
S (sex)	weibliches Geschlecht	<input type="radio"/> 1 Punkt <input type="radio"/> 0 Punkte

Vorgeschichte

- Rauchen (bis wenigstens 6 Monate vor Ereignis)
- vorhergehende Schlaganfälle
- Carotisstenose
- Zst. n. TEA
- frühere Herzrhythmusstörungen
- frühere Palpitationen

Diagnostik in MTK

- Unregelmäßiger Puls bei Palpitation
 - VHF in Aufnahme EKG
 - VHF in erstem 24h EKG
 - VHF in zweitem 24h EKG
 - VHF in drittem 24h EKG
- Zeit in Tagen zwischen Schlaganfall und 24h EKG in Meerbusch _____

Nachgewiesenes VHF

- anhaltend
- paroxysmal
- weniger als 10 s
Dauer des VHF _____
- 10 - 30 s
Dauer des VHF _____

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mir bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit beiseite gestanden haben.

Zuallererst möchte ich Herrn Prof. Dr. Stefan Knecht für die Überlassung des Dissertationsthemas danken. Weiterhin danke ich Ihm für die stets gute Betreuung bei der Arbeit sowie für die Geduld bei der Korrektur der vorliegenden Arbeit.

Meinen Eltern und meiner Großmutter danke ich dafür, dass sie mich stetig an das Schreiben der Dissertation erinnert haben.

Bei meinem Schwiegervater Dr. Hans Baltes möchte ich mich für die freundliche Unterstützung bei korrekter Wortwahl und Zeichensetzung bedanken.

Mein größter Dank gilt meiner Frau Christina.

9 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, Vor- und Nachname

Unterschrift