

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Komm. Direktor: PD. Dr. med. habil. Michel Noutsias

**Prognostische Wertigkeit echokardiographischer Parameter bei Patienten
mit Vorhofflimmern
nach koronarer Stentimplantation**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Kristin Wendler, geb. Neugebauer
geboren am 17.02.1989 in Löbau

Betreuer: apl. Prof. Dr. med. habil. A. Schlitt

Gutachter/Gutachterin:

1. apl. Prof. Dr. med. habil. A. Schlitt
2. PD Dr. med. habil. B. Hofmann
3. Prof. Dr. med. habil. C. Espinola-Klein (Universitätsklinik Mainz)

08.11.2016

05.03.2018

Referat

Patienten mit Vorhofflimmern, welches als die bedeutsamste Herzrhythmusstörung gilt, haben ein erhöhtes Risiko Thromboembolien, v.a. in Form von Schlaganfällen zu erleiden. Aufgrund einer immer älter werdenden Bevölkerung mit zahlreichen Komorbiditäten, leiden viele dieser Patienten koinzident an einer koronaren Herzerkrankung. Wird diese interventionspflichtig und muss eine koronare Stentimplantation erfolgen, stellt sich die Frage nach der adäquaten Thromboembolieprophylaxe. Zur Verhinderung der Stentthrombose ist postinterventionell meist eine duale Plättchenaggregationshemmung für einen gewissen Zeitraum vonnöten. Im venösen Schenkel des Gefäßsystems sind diese Medikamente zur Prophylaxe eines thromboembolischen Ereignisses, v.a. beim Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren, jedoch nicht ausreichend. Somit müssen viele Patienten über mehrere Monate zwei oder drei ins Gerinnungssystem eingreifende Medikamente einnehmen, was wiederum möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen birgt. Für Patienten mit VHF wurden Scores entwickelt und in den letzten Jahren erweitert, um sich die Indikationsstellung zur OAK zu erleichtern und zu standardisieren. Es stellte sich nun die Frage, ob noch weitere Einflussfaktoren existieren, die das Risiko für zukünftige unerwünschte Ereignisse bei Patienten konkretisieren.

Zu diesem Zwecke wurden im Zeitraum von 2007-2011 263 Patienten rekrutiert, welche sich in der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle einer koronaren Stentimplantation unterziehen mussten und gleichzeitig an einem VHF litten. Besonders die Daten der Echokardiographie waren von Interesse und wurden in Zusammenschau mit den Informationen aus der einjährigen Nachverfolgungszeit der jeweiligen Patienten ausgewertet. Die konkrete Fragestellung war, ob sich Routineparameter der transthorakalen Echokardiographie identifizieren lassen, welche mit einem erhöhten Risiko für einen gemeinsamen Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall assoziiert sind. Hierzu wurde ein Gruppenvergleich der echokardiographischen Messdaten von Patienten mit Ereignis im Follow-up und ohne Ereignis im Follow-up durchgeführt.

Wendler, Kristin: Prognostische Wertigkeit echokardiographischer Parameter bei Patienten mit Vorhofflimmern nach koronarer Stentimplantation. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2016

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition und Zeichen des Vorhofflimmerns im EKG	1
1.2	Ursachen des Vorhofflimmerns	2
1.3	Einteilung des Vorhofflimmerns	2
1.3.1	Einteilung gemäß der Ursache	2
1.3.2	Einteilung gemäß des Verlaufs	3
1.3.3	Einteilung gemäß der Kammerfrequenz	3
1.3.4	Einteilung in Abhängigkeit von Herzklappenerkrankungen	3
1.4	Pathophysiologie des Vorhofflimmerns	4
1.5	Therapie des Vorhofflimmerns	5
1.5.1	Möglichkeiten des therapeutischen Managements	5
1.5.2	Pharmakologische Frequenzkontrolle	5
1.5.3	Rhythmuskontrolle	6
1.6	Folgen und Komplikationen des Vorhofflimmerns	6
1.7	Empfehlungen und Scoresysteme zur medikamentösen Thromboembolieprophylaxe	7
1.8	Zur Thromboembolieprophylaxe eingesetzte Pharmaka	9
1.8.1	Antikoagulantien	9
1.8.2	Thrombozytenaggregationshemmer	11
1.9	Echokardiographie	12
1.9.1	Allgemeines	12
1.9.2	Nutzen der Echokardiographie bei Patienten mit VHF/VHFlat	13
1.10	Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom	13
1.11	Die perkutane Koronarintervention	14
2	Zielstellung.....	16
3	Material und Methodik	17
3.1	Allgemeine Methoden	17
3.1.1	Studiendesign	17
3.1.2	Rekrutierung der Studienpopulation	18
3.1.3	Erhebung der Baselinevariablen	18
3.1.4	Katheterbefund und Stentcharakteristik	22
3.1.5	Erhebung der echokardiographischen Daten	23
3.1.6	Ereignisse während des stationären Aufenthaltes	28

3.1.7	Erhebung der Follow-up Informationen	28
3.2	Statistische Methoden	29
4	Ergebnisse.....	30
4.1	Baselinecharakteristika	30
4.2	Daten, die perkutane Koronarintervention betreffend	33
4.3	Daten zur Medikation bei Entlassung und während des Follow-up	35
4.4	Daten zur Echokardiographie	42
4.5	Ereignisse während des stationären Aufenthaltes	47
4.6	Ereignisse während des Follow-up	49
4.7	Eintritt des kombinierten Endpunktes	51
4.8	Einflussfaktoren auf das Erreichen des kombinierten Endpunktes	52
4.8.1	Echokardiographische Einflussfaktoren	52
4.8.2	Einflussgrößen der Baselinecharakteristika	54
5	Diskussion	56
5.1	Studienlage zur Aussagekraft echokardiographischer Parameter bei Patienten mit Vorhofflimmern	57
5.2	Diskussion der Ergebnisse der Arbeit im Vergleich mit der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage	60
5.2.1	Kardiovaskuläres Risikoprofil/Baselinedaten	60
5.2.2	Gerinnungsaktive Therapie bei Entlassung und im Follow-up	63
5.2.3	Nicht gerinnungsaktive Therapie bei Entlassung und im Follow-up	64
5.2.4	Echokardiographische Daten	65
5.2.5	Ereignisse während des stationären Aufenthaltes	68
5.2.6	Ereignisse im Follow-up	69
5.3	Limitationen der Arbeit	70
6	Zusammenfassung.....	72
7	Literaturverzeichnis.....	74
8	Thesen	80
	Selbständigkeitserklärung	V
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	VI
	Lebenslauf	VII
	Danksagung	VIII

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildung
ABI	ankle brachial index
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACC	American College of Cardiology
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
ACB	Aortokoronarer Bypass
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
AFCAS-	Atrial Fibrillation undergoing Coronary Artery Stenting
AHA	American Heart Association
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ASS	Acetylsalicylsäure
AP	Angina Pectoris
aPTT	Aktivierete partielle Thromboplastinzeit
AUC	area under the curve
AV-	Atrioventrikular-
BMI	Body Mass Index
BMS	Bare metal stent
DES	Drug eluting stent
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EKG	Elektrokardiogramm
EORP-AF fibrillation	EURObservational Research Programme- atrial fibrillation
ESC	European Society for Cardiology
F/Fa	(Gerinnungs-)Faktor/aktivierter (Gerinnungs-)Faktor
GpIIb/IIIa-Inhibitoren	Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitor(en)
Hb	Hämoglobin
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
INR	International Normalized Ratio
i.v.	Intravenös
KOF	Körperoberfläche
KHK	Koronare Herzkrankheit
LASER	Real Life Antithrombotic Stent Evaluation Registry

LDL	Low density lipoprotein
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV-Funktion	linksventrikuläre Funktion
NMH	Niedermolekulare Heparine
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt
OAK	Orale Antikoagulation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI(-S)	Perkutane Koronarintervention (mit Stentimplantation)
PDGF	Platelet derived growth factor
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
PW-Doppler	Pulsed-wave-Doppler
ROC	receiver operating characteristic
s.c.	Subcutan
STEMI	ST-Strecken-Hebungsinfarkt
TDI	tissue doppler imaging
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VHF	Vorhofflimmern
VHFlat	Vorhofflattern
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Definition und Zeichen des Vorhofflimmerns im EKG

Vorhofflimmern (VHF) ist eine Rhythmusstörung des Herzens, bei welcher der normale Sinusrhythmus, generiert vom Sinusknoten im rechten Vorhof, durch schnelle Erregungen aus verschiedenen Regionen der Vorhöfe unterbrochen wird (Nattel, 2002). Folge davon ist eine rasche und unregelmäßig ablaufende Vorhof- und somit auch Kammererregung (Nattel, 2002). VHF ist die mit Abstand häufigste Herzrhythmusstörung, wobei die Inzidenz mit dem Alter stark ansteigt. Beträgt sie bei den 55 bis 64-Jährigen noch 3,1 Neuerkrankungen pro 1.000 Personenjahre bei Männern und 1,9 bei Frauen, so steigt die Inzidenzrate bei den 85 bis 94-Jährigen auf 38 bzw. 31,4 Neuerkrankungen pro 1.000 an (Benjamin et al., 1998). In der Europäischen Union leiden rund 4,5 Millionen Menschen an dieser Rhythmusstörung, wobei die Hospitalisierungsrate aufgrund von Vorhofflimmern in den letzten 20 Jahren enorm gestiegen ist (Fuster et al., 2006). Der Großteil der Patienten mit Vorhofflimmern (70 %) ist zwischen 65 und 85 Jahren alt (Fuster et al., 2006).

Die Relevanz dieser Erkrankung für das Individuum und die Gesellschaft spiegelt sich in der Verdoppelung der Mortalität und in dem, von begleitenden Risikofaktoren abhängigen, Anstieg von ischämischen Schlaganfällen wider (Benjamin et al., 1998).

Abb. 1 zeigt das EKG bei VHF im Vergleich mit einem EKG eines normalen Sinusrhythmus.



Abb. 1: Vorhofflimmern im EKG im Vergleich zum Sinusrhythmus
(Aus: J. Heuser - Eigenes Werk, CC BY-SA 3.0)

Da die Vorhoferregung völlig unkoordiniert abläuft, ist keine P-Welle mehr sichtbar, sondern in Größe, Gestalt und Frequenz verschiedene Flimmerwellen, deren mittlere Frequenz bei über 300/min liegt, weshalb keine koordinierte Überleitung der Vorhoferregung auf die Herzkammern mehr möglich ist. Der AV-Knoten fungiert als Frequenzfilter, indem nicht jede Vorhoferregung auf den Ventrikel übergehen kann, sondern sie in unregelmäßigen Abständen und weitaus geringerer Zahl übergeleitet werden, weshalb der Abstand zwischen den R-Zacken im EKG differiert.

Man spricht von einer absoluten Arrhythmie.

1.2 Ursachen des Vorhofflimmerns

Die Ursachen von VHF sind vielfältig. Beim idiopathischen VHF gibt es keine erkennbare Ursache für die Erkrankung (Nattel, 2002). Dagegen kommen bei der sekundären Form verschiedenste Grunderkrankungen als Auslöser in Frage. Man unterscheidet nach kardialen und nicht kardialen Ursachen. Bei den Erkrankungen des kardiovaskulären Systems ist an erster Stelle der langjährige Bluthochdruck zu nennen. Des Weiteren zu nennen sind die koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Perikarditis, Myokarditis, Lungenembolie (Nattel, 2002) sowie jegliche Herzklappenerkrankungen (wie zum Beispiel die Mitralsuffizienz oder der Mitralklappenprolaps). Auch die linksventrikuläre Hypertrophie; hypertrophe, dilatative und restriktive Kardiomyopathien; angeborene Herzfehler (v.a. der Vorhofseptumdefekt bei Erwachsenen), andere Herzrhythmusstörungen und Tumore des Herzens können ein VHF bedingen (Fuster et al., 2006).

Zu den nicht kardialen Ursachen zählt unter anderem das Alter. Hierfür werden altersbedingte Veränderungen der Herzwand, wie zunehmende Versteifung und Abnahme der Dehnbarkeit verantwortlich gemacht (Fuster et al., 2006). Die Adipositas ist ebenfalls ein wichtiger Risikofaktor, da sie mit einer Vergrößerung der Herzvorhöfe einhergeht, was wiederum zu einer Entstehung des VHF prädestiniert (Wang et al., 2004). Wang et al. kamen zu dem Ergebnis, dass eine Steigerung des BMI um ein kg/m^2 eine Erhöhung des Risikos für VHF um 4 % bedeutet. Genetische Faktoren sind ebenfalls eine denkbare sekundäre Ursache. Das Risiko für Personen, deren Eltern an VHF, Bluthochdruck oder Diabetes leiden, ist erhöht (Fuster et al., 2006), jedoch sind die molekulargenetischen Zusammenhänge hier noch unklar. In einigen Familien konnten jedoch chromosomale Loci für VHF ausgemacht werden (Darbar et al., 2003).

1.3 Einteilung des Vorhofflimmerns

Für die Einteilung des VHF existieren mehrere Klassifikationssysteme. Den Standard für den klinischen Alltag stellt die Klassifikation dar, welche in den ACC/AHA/ESC-Leitlinien vom Jahre 2006 veröffentlicht wurde (Fuster et al., 2006).

1.3.1 Einteilung gemäß der Ursache

Es wird zwischen idiopathisch (primär) und sekundär aufgetretenem Vorhofflimmern unterschieden (Fuster et al., 2006). Von der idiopathischen Form sind häufig jüngere Patienten unter 60 Jahren betroffen. Diese haben eine günstigere Prognose im Hinblick auf mögliche thromboembolische Ereignisse und Mortalität (Jahangir, 2007).

Die Diagnose idiopathisches VHF ist jedoch immer eine Ausschlussdiagnose und bedarf einer umfassenden klinischen Abklärung, sodass die verschiedenen Ursachen ausgeschlossen werden können. Sekundäres Vorhofflimmern dagegen ist Folge von kardialen Grunderkrankungen, wie sie im Abschnitt „Ursachen des VHF“ erläutert worden sind.

1.3.2 Einteilung gemäß des Verlaufs

Diese im klinischen Alltag häufig genutzte Klassifikation geht auf Gallagher und Camm (1997) zurück.

1) paroxysmales VHF: VHF, welches plötzlich auftritt und nach weniger als 48 h wieder spontan in den Sinusrhythmus konvertiert. Sind davon mindestens zwei oder mehr Episoden aufgetreten, spricht man zusätzlich von rezidivierendem VHF.

2) persistierendes VHF: Diese Form besteht länger als sieben Tage ohne spontan zu konvertieren. Wird es medikamentös oder per Kardioversion terminiert, ändert dies die Zuordnung nicht.

3) permanentes VHF: VHF, welches durch verschiedene Therapieformen nicht mehr rückgängig gemacht werden kann, da Umbauprozesse im Vorhof dies nicht mehr erlauben.

1.3.3 Einteilung gemäß der Kammerfrequenz

VHF mit Kammerfrequenzen unter 50/min bezeichnet man als Bradyarrhythmia absoluta, Flimmern mit Frequenzen über 100/min als Tachyarrhythmia absoluta. Diese Einteilung lässt oft auf die klinische Symptomatik der Patienten schließen. Eine Tachyarrhythmia äußert sich meist durch Herzrasen und Schwindel, während eine Bradyarrhythmia eher zu Müdigkeit, Leistungsschwäche, Synkopen und ebenfalls Schwindel führen kann. Normofrequentes VHF dagegen wird vom Patienten meist nicht bemerkt.

1.3.4 Einteilung in Abhängigkeit von Herzklappenerkrankungen

Hierbei wird zwischen valvulärem und nichtvalvulärem VHF unterschieden. Besteht eine strukturelle Herzklappenerkrankung (meist Mitralklappe), welche beispielsweise im Zuge einer rheumatischen Erkrankung entstanden ist, oder eine künstliche Herzklappe bzw. hat eine Operation an einer der Klappen stattgefunden und es ist daraus ein VHF entstanden, so spricht man von klappenassoziiertem (valvulärem) VHF (Gallagher und Camm, 1997).

1.4 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Am häufigsten verursachen pathologische Veränderungen der Vorhöfe im Zuge einer kardiovaskulären Erkrankung das VHF. Zu den wichtigsten Veränderungen zählen die Dilatation und Fibrose der Vorhöfe und der Verlust funktionstätiger Muskelmasse (Fuster et al., 2006). Eine Fibrose der Vorhöfe kann dabei durch Entzündungen oder auch Autoimmunprozesse entstehen, beispielweise im Zuge von Erkrankungen wie Sarkoidose oder Amyloidose (Fuster et al., 2006). Sie kann aber auch durch eine vorherige Vorhofdilatation induziert werden, die im Zuge vieler Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch erhöhte Druck- und Volumenbelastungen entsteht. Diese führen zu einer erhöhten Bildung von connective tissue growth factor (CTGF), welcher eine wichtige Rolle bei fibrotischen Umbauprozessen einnimmt (Pokharel et al., 2004). Bei den elektrophysiologischen Mechanismen werden von den ACC/AHA/ESC-Leitlinien zwei Theorien vorgestellt und diskutiert.

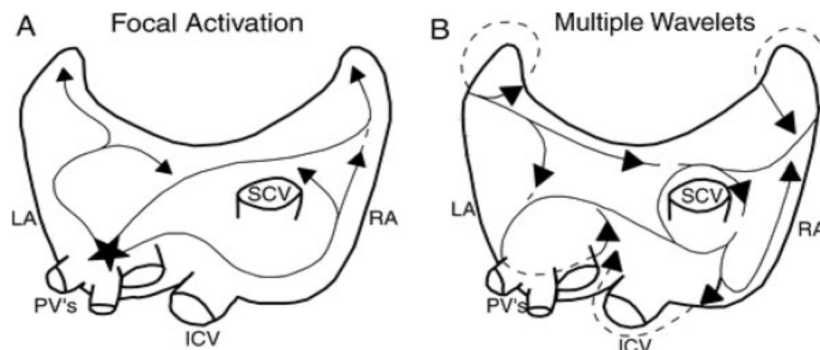


Abb. 2: Elektrophysiologische Entstehungstheorien des Vorhofflimmerns. (Aus: Fuster et al., 2006)

Abbildung 2 zeigt jeweils die Theorie der Existenz eines oder mehrerer automatischer Foci, welche sich im Vorhof, oft in der Nähe der Einmündung der Pulmonalvenen, befinden und eine isolierte Region des Myokards darstellen, in welchen Arrhythmien persistieren können (Fuster et al., 2006). Grund dafür sind Muskelzellen des Myokards, welche in die Pulmonalvenen hineinreichen und andere elektrophysiologische Eigenschaften haben, wie eine verkürzte Refraktärzeit und langsamere Fortleitung der Aktionspotentiale (Jaïs et al., 2002). Diese Trigger ermöglichen die Entstehung von Reentry-Mechanismen und damit der Arrhythmie. Der zweite Ansatz beinhaltet die sogenannte „Multi-Wavelet-Hypothese“. Kreisende Erregungen in den Vorhöfen, entstanden durch sich verschieden ausbreitende Aktionspotentiale, die sich selbst unterhalten, stellen bei dieser Theorie die Ursache für das VHF dar. Diese können durch alters- oder krankheitsbedingte Veränderungen der Vorhofarchitektur entstehen, welche die elektrisch leitenden Eigenschaften der Myokardzellen verändern (Moe et al., 1959) und so die Vulnerabilität für die Entstehung eines VHF erhöhen (Kistler et al., 2004).

Auch VHF selbst kann zu einem „atrialen elektrischen Remodeling“ führen. Es kann sich somit selbst unterhalten und stabilisieren, wodurch erklärbar wird, dass eine Kardioversion in den Sinusrhythmus erfolgreicher ist, wenn das Flimmern weniger als 24 Stunden existiert und Flimmerepisoden noch nicht so häufig aufgetreten sind (Fuster et al., 2006).

1.5. Therapie des Vorhofflimmerns

1.5.1 Möglichkeiten des therapeutischen Managements

Prinzipiell gilt es die dem VHF zugrunde liegende Grundkrankheit zu behandeln. Jedoch ist dies nicht immer möglich oder es liegt keine erkennbare strukturelle Grunderkrankung vor (idiopathisches VHF) und so ist eine symptomatische Behandlung der Herzrhythmusstörung vonnöten. Zur symptomatischen Behandlung des VHF gibt es verschiedene Ansätze. In den ACC/AHA/ESC-Leitlinien wird zwischen der Rhythmus- und Frequenzkontrolle unterschieden und empfohlen sich für eines der beiden Therapieregimes zu entscheiden. Es stehen also entweder der Versuch der Konversion in den Sinusrhythmus oder die Möglichkeit die Herzfrequenz mittels Pharmaka in einem normofrequenten Bereich zu halten, zur Verfügung.

Die Entscheidung für eine der beiden therapeutischen Verfahren muss individuell in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren des Patienten getroffen werden. Wichtig sind hierbei der Typ und die Dauer des VHF, die Symptomatik der Erkrankung, das Patientenalter, sowie der Allgemeinzustand des Patienten und das Vorliegen kardiovaskulärer Begleiterkrankungen. Die prospektive AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) Studie konnte zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Prognose (Mortalität) zwischen diesen beiden therapeutischen Optionen gibt (Olshansky et al., 2004), jedoch betrachtete diese Studie vor allem ältere Patienten. Bei jüngeren Patienten kann es jedoch von Vorteil sein eine Kardioversion in den Sinusrhythmus anzustreben, da durch Remodeling-Prozesse wie im Kapitel „Pathophysiologie des VHF“ beschrieben, eine spätere Kardioversion möglicherweise erschwert bzw. unmöglich wird und diese Patienten sonst lange Zeit mit einem nicht physiologischen Herzrhythmus leben müssten.

1.5.2 Pharmakologische Frequenzkontrolle

Für die pharmakologische Frequenzkontrolle sind Medikamente, welche die Refraktärität des AV-Knotens erhöhen und dessen Überleitungszeit verlängern, effektiv um eine Herzfrequenzsenkung herbeizuführen. Als negativ chronotrope Substanzen kommen hier vor allem Betablocker zum Einsatz. Sie erwiesen sich in der AFFIRM-Studie als am effektivsten (Olshansky et al., 2004). Desweiteren finden Digitalisglykoside zur

Frequenzkontrolle große Verwendung. Deren positiv inotrope und negativ dromotrope Wirkungen entstehen über Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase und damit höheren Calcium -Konzentrationen in der Herzmuskelzelle. Die Studienlage zur Wirksamkeit der Digitalisglykoside zur Herzfrequenzkontrolle ist inhomogen. Vor allem bei Belastung sind die Effekte bei Patienten mit VHF nicht befriedigend, während sie in Ruhe vergleichbar mit der Wirkung von Betablockern sind (Segal et al., 2000). Aufgrund ihrer positiv inotropen Wirkung wird die Verwendung von Digitalisglykosiden zur Herzfrequenzkontrolle vorwiegend für Patienten mit Herzinsuffizienz empfohlen (Fuster et al., 2006). Calcium-Kanal-Antagonisten wie Verapamil und Diltiazem sind ebenfalls zur Frequenzkontrolle geeignet, sollen jedoch nicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz Verwendung finden (Fuster et al., 2006). Nichtpharmakologische Therapieoptionen zur Frequenzkontrolle wie Schrittmacherimplantation oder AV-Knoten-Ablation sind möglich, sollten jedoch erst bedacht werden wenn die pharmakologische Therapie nicht erfolgreich war.

1.5.3 Rhythmuskontrolle

Bei der Kardioversion handelt es sich um die Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Hierzu ist ein medikamentöses oder elektrisches Vorgehen möglich, wobei die weniger invasive pharmakologische Kardioversion häufiger Verwendung findet. Nachteil ist jedoch hierbei, dass durch die hierzu verwendeten Antiarrhythmika auch neue Herzrhythmusstörungen initiiert werden können. Der Nachteil der elektrischen Kardioversion besteht jedoch darin, dass hier eine Sedierung bzw. Kurznarkose notwendig wird, wodurch dieses Verfahren nicht für alle Patienten infrage kommt.

Bei beiden Techniken ist das Risiko für Thromboembolien erhöht, weshalb eine orale Antikoagulation nötig wird, sobald die Episode des VHF für mehr als 48 Stunden besteht. Diese sollte 3-4 Wochen vorher begonnen und genauso lang nach der Intervention fortgeführt werden, da sich die meisten thromboembolischen Ereignisse in diesem Zeitraum ereignen (Zeiler et al., 1992).

1.6 Folgen und Komplikationen des Vorhofflimmerns

Als Folgen des VHF und der daraus resultierenden absoluten Arrhythmie sind vor allem hämodynamische Auswirkungen zu nennen, welche die eigentliche Problematik dieser Erkrankung bedingen. Die Vorhöfe können nicht mehr zur aktiven Füllung der Ventrikel in der Diastole beitragen, wodurch sich das enddiastolische Füllvolumen verringert, was wiederum ein niedrigeres Herzzeitvolumen zur Folge hat (Perings et al., 1998). Dies kann bei rezidivierendem Auftreten dieser Tachyarrhythmie schließlich zu einer Herzinsuffizienz führen. Es resultiert außerdem ein erhöhter myokardialer

Sauerstoffbedarf, der jedoch nicht kompensiert werden kann, da der Blutfluss in den Koronararterien während des VHF zwar ansteigt, jedoch nicht in dem benötigten Ausmaß (Kochiadakis et al., 2002), wodurch kardiale Ischämien die Folge sein können. Dies ist vor allem bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung von Bedeutung und erklärt, warum sich mit dem Entstehen eines VHF eine Angina pectoris verschlimmern oder gar erst neu auftreten kann (Fuster et al., 2006). Die wohl für die Patienten schwerwiegendste Komplikation ist jedoch die Bildung von Thromben im linken Vorhof und deren Embolisation in den Systemkreislauf, wobei die überwiegende Anzahl der Embolien zu zerebralen Insulten führt (Perings et al., 1998). VHF erhöht das Risiko für einen Schlaganfall in Abhängigkeit von Risikofaktoren um das Vier- bis Fünffache (Wolf et al., 1991). In der Copenhagen Stroke Study konnte bei 18% der Patienten mit einem Schlaganfall auch ein VHF im EKG gefunden werden. Diese Art von Schlaganfällen ist hierbei meist schwerwiegender und mit einer schlechteren Prognose verbunden als ein zerebraler Insult, der nicht als Folge dieser Herzrhythmusstörung auftritt (Jørgensen et al., 1996).

1.7 Empfehlungen und Scoresysteme zur medikamentösen Thromboembolieprophylaxe

Aufgrund der schweren, möglichen Komplikationen des VHF ist eine adäquate Thromboembolieprophylaxe in Form einer oralen Antikoagulation für Patienten mit VHF von zentraler Bedeutung. Vor allem das Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren und kardialer Begleiterkrankungen führen zur Risikoerhöhung. Um dies abzuschätzen und den Patienten je nach Risikoprofil richtig zu therapieren, wird inzwischen der aus dem CHADS₂-Score weiterentwickelte CHA₂DS₂-VASc-Score empfohlen. Einen Überblick über die Kriterien und Unterschiede der beiden Scoresysteme geben die folgenden Tabellen.

Tabelle 1: CHADS₂-Score

Buchstabe	Bedeutung	Punktwert
C	Congestive heart failure	1
H	Hypertension	1
A	Age >75	1
D	Diabetes	1
S	Prior TIA/stroke	2
Maximale Punktzahl: 6		

Dieses ursprüngliche Scoresystem berücksichtigt jedoch mehrere potentiell wichtige Risikofaktoren nicht und sollte deshalb nur zur initialen Bewertung herangezogen werden. Beträgt der errechnete Scorewert weniger als zwei Punkte, sollten weitere

Risikofaktoren in die Therapieentscheidung miteinbezogen werde. In den Leitlinien der European Society of Cardiology aus dem Jahr 2010 wurde eine ergänzende Weiterentwicklung dieses Scores vorgestellt, welche als CHA₂DS₂-VASc-Score bezeichnet wird (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: CHA₂DS₂-VASc-Score

Buchstabe	Bedeutung	Punktwert
C	Congestive heart failure	1
H	Hypertension	1
A	Age >75	2
D	Diabetes	1
S	Prior stroke/TIA	2
V	Vascular disease	1
A	Age 65-74	1
S C	Sex (female) category	1
Maximale Punktzahl: 9		

Es können 0-9 Punkte erreicht werden. Werden 2 oder mehr Punkte errechnet, besteht die klare Empfehlung zur oralen Antikoagulation. Bei einem Scorewert von 0 Punkten liegen keine zusätzlichen Risikofaktoren vor und es kann auf eine Antikoagulation verzichtet werden. Erreicht der Patient dagegen einen Punkt, sollte man sich entweder einen Thrombozytenaggregationshemmer oder OAK entscheiden, wobei man laut Empfehlungen eher zur Verordnung von Ersterem tendieren sollte. (Camm et al., 2010). Getroffen werden muss solch eine Entscheidung jedoch immer auch individuelle Faktoren und den Zustand sowie die Bedürfnisse des Patienten berücksichtigend. Denn jeder Eingriff in die Gerinnungskaskade geht mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher. Der Unterschied zwischen den Thrombozytenaggregationshemmern ASS und OAK scheint jedoch in neueren Untersuchungen, was das Blutungsrisiko angeht, nicht so groß zu sein wie gedacht. Auch der Aspekt der Sturzgefahr bei älteren Patienten ist kein Grund auf eine OAK zu verzichten, da ein Patient pro Jahr ca. 300 Mal stürzen müsste, um den Benefit der OAK durch das Risiko für intrakranielle Blutungen zu relativieren (Camm et al., 2010). Ein von den ESC-Guidelines empfohlener Score zur Einschätzung des Blutungsrisikos ist der HAS-BLED-Score (siehe Tabelle 3). Bei Patienten, welche einen Punktwert von ≥ 3 erhalten, wird eine engmaschigere klinische und laborchemische Kontrolle (INR) nach Beginn der OAK empfohlen.

Tabelle 3: HAS-BLED-Score

Letter	Clinical characteristic ^a	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

Medscape Source: Europace © 2011 Oxford University Press

1.8 Zur Thromboembolieprophylaxe eingesetzte Pharmaka

1.8.1 Antikoagulantien

In den folgenden beiden Abschnitten soll ein kurzer Überblick über die verschiedenen, zur Thromboembolieprophylaxe genutzten Medikamente und Wirkstoffgruppen, gegeben werden. Antikoagulantien hemmen das plasmatische Gerinnungssystem. Thrombozytenaggregationshemmer dagegen greifen in die Aktivierung und Aggregationsvorgänge der Thrombozyten während der primären Hämostase ein. Dies und die jeweiligen Angriffspunkte der Pharmaka sollen in Abb. 3 veranschaulicht werden.

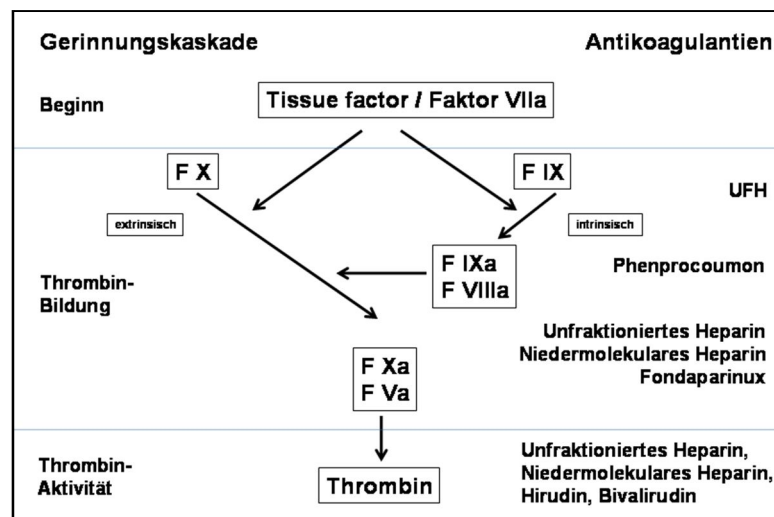


Abb. 3: Überblick über die Gerinnungskaskade und Wirkung der verschiedenen Antikoagulantien (Aus: Schlitt et al., 2007)

a) Vitamin K-Antagonisten (Cumarinderivate)

Vitamin-K-Antagonisten stellen die am häufigsten verwendete Wirkstoffgruppe dar. Sie hemmen die Wirkung von Vitamin K in der Leber, welches dort zur Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X und der Proteine C und S benötigt wird, indem sie die Rückführung des, während der Carboxylierungsreaktion der Gerinnungsfaktoren

entstehenden, Vitamin-K-Epoxid in die reduzierte Form verhindern. Die Wirkung tritt mit einer Latenz von ein bis drei Tagen ein. Über die Bestimmung des INR ist ein Monitoring der Wirkung dieser Medikamente möglich und kann deren Wirkung individuell an den Patienten angepasst werden (Lüllmann, 2006).

Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®) und Warfarin (Coumadin®) sind die zur Verfügung stehenden Vertreter dieser Substanzgruppe in Deutschland, wobei in Deutschland fast ausschließlich Phenprocoumon verwendet wird. Die Hauptindikationen sind die absolute Arrhythmie bei VHF, angeborene Thrombophilien, mechanischer Klappenersatz und die thromboembolische Sekundärprophylaxe nach tiefen Beinvenenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (Schlitt et al., 2007). Je nach Krankheitsbild sind andere INR-Bereiche Ziel der Therapie. Überdosierungen können durch die Gabe von Vitamin K (Konaktion®) ausgeglichen werden, wobei auch hier der verzögerte Wirkungseintritt Beachtung finden muss.

Gefürchtetste Nebenwirkung ist, neben Nekrosen von Haut und subkutanem Fettgewebe, das Auftreten schwerer Blutungen. Das Risiko für eine intrazerebrale Blutung ist bei Patienten unter Phenprocoumontherapie um das Dreifache erhöht (Behr et al., 2010).

b) „neue orale Antikoagulantien“

2011 erhielten zwei weitere Medikamente die Zulassung zur Prävention ischämischer Schlaganfälle bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern: Rivaroxaban (Xarelto®) und Dabigatran (Pradaxa®). Bei Rivaroxaban handelt es sich um eine Substanz, welche den Faktor Xa des Gerinnungssystems direkt hemmt. Ein weiteres Medikament dieser Substanzgruppe ist Apixaban (Eliquis®) welches seit 2012 ebenfalls für diese Indikation zugelassen ist und zuletzt Edoxaban (Lixiana®). Alle Substanzen werden oral verabreicht und ein Gerinnungsmonitoring wie bei den Vitamin-K-Antagonisten ist nicht notwendig. Will man die Wirkung dieser Substanzen trotzdem überwachen, ist eine Bestimmung der aktivierten Faktor-Xa-Aktivität nötig. Es steht kein Antidot zur Verfügung.

Dabigatran hingegen ist ein direkter Hemmstoff des Gerinnungsfaktors IIa (Thrombin). Das Medikament wird zweimal täglich ebenfalls oral verabreicht und es ist kein Gerinnungsmonitoring notwendig. Die Wirkung des Medikaments kann über die Bestimmung der Thrombinzeit abgeschätzt werden.

c) unfraktioniertes Heparin (UFH)

Die Wirkung von Heparin beruht auf einer Bindung an Antithrombin III. Dieser Gerinnungsfaktor hemmt die Wirkung von Thrombin und Faktor Xa. Mit an Antithrombin

gebundenem Heparinkomplex läuft diese Reaktion beschleunigt ab. Die Wirkung setzt sofort ein und hält lediglich wenige Stunden an, wodurch im Therapieverlauf starke Schwankungen auftreten können. Eine kontinuierliche Applikation über einen Perfusor ist vonnöten, möchte man dem entgegenwirken. Bei Patienten mit VHF kann UFH zur Überbrückung der oralen Antikoagulation (Bridging) bei notwendigen operativen Eingriffen und Kontraindikationen für niedermolekulare Heparine verwendet werden (Fuster et al., 2006). Breite Verwendung findet es ebenfalls während der Durchführung der Herzkatheteruntersuchung (Schlitt et al., 2007).

d) Niedermolekulare Heparine (NMH)

Vertreter der niedermolekularen Heparine sind Dalteparin (Fragmin®), Certoparin (MonoEmbolex®), Enoxaparin (Clexane®) u.a. Ihre Wirkung entspricht der des UFH, jedoch mit einer höheren Affinität zu Faktor X. Sie werden je nach Bedarf ein- oder mehrmals täglich subkutan appliziert. Aufgrund ihrer einfacheren Handhabung kommen sie weitaus häufiger zur Thromboseprophylaxe und -therapie zum Einsatz als UFH. Ihr Einsatz erfordert in der Regel keine Laborkontrollen und ermöglicht dem Patienten sich das Medikament auch selbst unter ambulanten Bedingungen zu applizieren. Bei VHF werden diese Substanzen ebenfalls zum „Bridging“ der oralen Antikoagulation eingesetzt bzw. zur überlappenden Gabe bei Beginn einer OAK bis zum Erreichen des Ziel-INR.

1.8.2 Thrombozytenaggregationshemmer

a) Acetylsalicylsäure (ASS)

Dieser schmerzstillende, entzündungshemmende, fiebersenkende und thrombozytenaggregationshemmende Wirkstoff ist seit dem Jahre 1977 auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der WHO zu finden. Sein Effekt auf die Aggregation der Thrombozyten wird über eine irreversible Hemmung der Cyclooxygenase in Thrombozyten bewirkt, welche für die Synthese des plättchenaktivierenden Wirkstoffes Thromboxan von essentieller Bedeutung ist. Eine Neubildung ist nicht möglich, da es sich um kernfreie Zellfragmente handelt. Thromboxan ist somit für die komplette Lebensdauer der Thrombozyten, circa acht bis elf Tage, nicht mehr verfügbar und entspricht somit der Wirkdauer dieses Medikaments. Eine orale Gabe von 100 mg täglich hält diesen Effekt aufrecht. Einsatzgebiete sind die Behandlung des akuten Koronarsyndroms, Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkten sowie Okklusionsprophylaxe nach Stentimplantationen und Bypassoperationen, wobei eine Risikoreduktion von 15 bis 30 % erreicht werden kann (Ueno et al., 2011).

b) P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten:

Clopidogrel (Plavix®, Iscover®); Prasugrel (Efient®); Ticagrelor (Brilique®)

Durch den Einsatz dieser Substanzen wird der Signalweg der ADP-vermittelten Aktivierung des GPIIb/IIIa-Glykoproteins über den P2Y₁₂-Rezeptor unterbrochen und die Quervernetzung der Thrombozyten über Fibrinogenmoleküle erschwert. Clopidogrel wird insbesondere in Kombination mit ASS zur Sekundärprävention nach Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall und nach perkutaner Koronarintervention eingesetzt (Gassanov et al., 2001). Bei akutem Koronarsyndrom wird eine Aufsättigungsdosis von 300 bis 600 mg verabreicht, die Erhaltungsdosis beträgt 75 mg. Aufgetretene Fälle von „Clopidogrel-Resistenzen“, die durch die Metabolisierung des Wirkstoffes über das Cytochrom P450 System und durch eine Interaktion mit der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren bedingt sind, führten zur Entwicklung weitere Substanzen.

Prasugrel ist ebenfalls zur Therapie des akuten Koronarsyndroms zugelassen, seine 10-fach stärkere Wirkung führt jedoch häufiger zu Blutungskomplikationen. Ticagrelor führt zu einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und ischämischer Schlaganfälle verglichen mit Clopidogrel, jedoch bei einer Erhöhung der Blutungsereignisse (Wallentin et al., 2009).

1.9. Echokardiographie

1.9.1 Allgemeines

Die Echokardiographie gehört zu den wichtigsten nicht invasiven, bildgebenden Untersuchungsverfahren der Kardiologie und trägt bei vielen Krankheitsbildern entscheidend zur Diagnosestellung bei (Buck et al., 2009). Mittels Ultraschall kann so die Morphologie der Herzklappen und Herzwände beurteilt werden und es lassen sich Aussagen über Bewegungsabläufe, die Auswurfleistung des Herzens und die Größe der Herzbinnenräume treffen. Dieses Verfahren ist jedoch sehr untersucherabhängig, weshalb eine standardisierte Durchführung zur objektiven Auswertung und Vergleichbarkeit der Messungen von großer Wichtigkeit ist. Genaue Erläuterungen zur einheitlichen Durchführung dieser Untersuchung werden im Kapitel der Methodik aufgeführt (3.1.6 Erhebung der echokardiographischen Daten). Auch bei Patienten mit VHF kann die echokardiographische Untersuchung über einen hohen Stellenwert im Bereich der Diagnosestellung und Entscheidungsfindung bezüglich des therapeutischen Procedere verfügen, was im folgenden Abschnitt im Detail erläutert wird.

1.9.2 Nutzen der Echokardiographie bei Patienten mit VHF/VHFlat

Die TTE-Standarduntersuchung ist bei Erstdiagnose eines VHF indiziert, um eine Beurteilung der kardialen Funktion vorzunehmen und das Vorliegen eines Vitiums nachzuweisen oder auszuschließen (Buck et al., 2009). Die echokardiographisch erhobenen Parameter haben prognostische Bedeutung und sind bei der weiteren Therapieplanung von großer Wichtigkeit. Die Größe des linken Vorhofes (LA) ist ein unabhängiger Prädiktor für den langfristigen Kardioversionserfolg, wie eine Subanalyse der AFFIRM-Studie (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) zeigen konnte (Olhansky et al., 2005). Mit Hilfe der Echokardiographie können weiterhin potentielle Risikofaktoren für Thromboembolien, wie eine LV-Dysfunktion oder eine Vorhofdilatation diagnostiziert werden, was besonders für nicht antikoagulierte Patienten mit idiopathischem VHF, für die Evaluation einer prophylaktischen OAK von besonderer Bedeutung ist. Aus diesem Grund sind echokardiographische Verlaufskontrollen im Abstand von ein bis zwei Jahren indiziert (Buck et al., 2009).

Inwieweit echokardiographische Parameter prognostische Aussagekraft für Patienten mit VHF und anderen kardiovaskulären Erkrankungen haben und welche dafür von Nutzen sind, ist noch nicht ausreichend belegt und untersucht worden. Die Studienlage diesbezüglich erweist sich als heterogen, eindeutige Ergebnisse fehlen, weshalb sich dieser Problematik ausführlich im Abschnitt Diskussion gewidmet werden soll.

1.10 Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom

Da alle Patienten, welche in dieser Arbeit untersucht wurden, nicht nur an VHF litten, sondern ebenfalls eine koronare Stentimplantation erhielten, soll in diesem Abschnitt auf die Erkrankung eingegangen werden, die eine PCI-S indiziert.

Gemeinsame Ursache aller Indikationen einer PCI-S ist die koronare Herzkrankheit als Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen. Dies kann zu einer Sauerstoffminderversorgung des Myokards führen. Atherosklerotische Gefäßkrankheiten, im Besonderen die KHK, zählen zu den weltweit wichtigsten Todesursachen und sind der häufigste Grund für Verminderung von Leistungsfähigkeit und Verlust von Lebensqualität (Gohlke, Schuler; 2005). Zu den wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren gehören arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämien, Adipositas, Nikotinabusus und Diabetes mellitus. Nicht beeinflussbare Faktoren sind Alter, männliches Geschlecht und das Vorliegen einer genetischen Prädisposition (Schlitt et al., 2007).

Pathogenetisch führt die Einlagerung von Lipiden in die Gefäßintima über mehrere Jahre und die dadurch entstehende Entzündungsreaktion schließlich zur Bildung einer steifen, artherosklerotischen Plaque. Kommt es schließlich zur Plaqueruptur und Einbruch in das

Gefäßlumen, führt dies durch Aktivierung des Gerinnungssystems zu einem thrombotischen Teil- oder Kompletverschluss des Gefäßlumens, was sich klinisch in einem akuten Koronarsyndrom äußert.

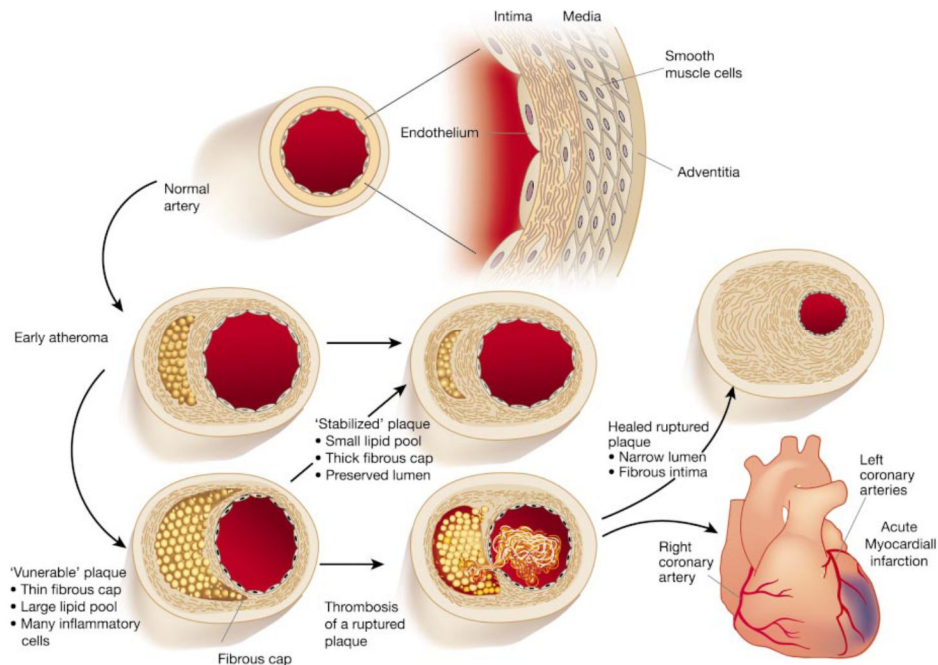


Abb. 4: Entstehung einer atherosklerotischen Plaque. (Aus: Libby, 2002)

Das akute Koronarsyndrom (ACS) wird nach seinen Manifestationsformen in die instabile Angina pectoris (typische thorakale Beschwerden, Ischämiezeichen im 12-Kanal-EKG), den Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI, typische thorakale Beschwerden + pathologischer Troponin-Nachweis ± Ischämiezeichen im 12-Kanal-EKG), den ST-Hebungsinfarkt (STEMI, typische thorakale Beschwerden + signifikante ST-Hebungen oder kompletter Linksschenkelblock im 12-Kanal-EKG) und den plötzlichen Herztod unterteilt (Hamm, 2004).

1.11 Die perkutane Koronarintervention

Die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) ist ein Verfahren zur Wiedereröffnung eines verengten oder komplett verschlossenen Herzkranzgefäßes und heute die Methode der Wahl zur Behandlung eines ACS. Ziel ist es, eine möglichst schnelle Revaskularisierung des Gefäßes und damit Sauerstoffversorgung des Gewebes zu erreichen. Dabei kann das Gefäß mit einem Ballonkatheter aufgedehnt werden, meist erfolgt jedoch zudem der Einsatz eines rohrartigen Metallgeflechts (Stent), um das Gefäß dauerhaft offen halten zu können. Als Gefäßzugang wird meist die Arteria femoralis oder Arteria radialis gewählt. Über einen Führungsdraht wird der

Katheter in Seldingertechnik bis zum betroffenen Herzkranzgefäß vorgeschoben. Am Ort der Stenose wird anschließend der Ballon oder Stent mit Druck geöffnet und die das Gefäß verschließende Plaque in die Gefäßwand gepresst. Man unterscheidet unbeschichtete „Bare metal Stents“ (BMS) von medikamentenbeschichteten „Drug eluting stents“ (DES).

Eine potentielle Komplikation nach Einbau eines Stents ist die In-stent-Restenose, die durch Einwanderung glatter Muskelzellen und Bildung einer Neointima gekennzeichnet ist und so zum erneuten Verschluss des Gefäßes führen kann. Eine weitere Komplikation dieser Intervention ist die Stentthrombose, da der Stent bis zu seiner vollständigen Endothelialisierung ein thrombogener Fremdkörper ist. Zur Prophylaxe muss deshalb nach der Intervention eine medikamentöse thrombozytenaggregationshemmende Therapie durchgeführt werden. Studien konnten belegen, dass die effektivste Form die Kombination von ASS und einem P2Y₁₂-Inhibitor ist (Urban et al., 1998). Sie wird nach BMS Implantation für mindestens vier Wochen, nach DES Implantation für mindestens sechs Monate empfohlen (V Pham et al., 2010). Die Notwendigkeit einer längeren dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach DES-Implantation ergibt sich aus deren antiproliferativen Beschichtung und damit der längeren Dauer bis zur Endothelialisierung, weshalb hier eine Erhöhung des Risikos für „späte“ Stentthrombosen (>30 Tage nach PCI) diskutiert wird (Lüscher, Silber; 2007).

2 Zielstellung

Es existieren zahlreiche Studien, welche die adäquate antithrombotische Medikation von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten nach koronarer Stentimplantation untersuchen. Ebenfalls Gegenstand zahlreicher Diskussionen ist in den letzten Jahren die Frage nach Art, Dauer und Notwendigkeit einer sog. Tripeltherapie für Patienten mit beiden Grunderkrankungen, also sowohl VHF als auch interventionspflichtige KHK, gewesen. Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten hinsichtlich des Risikos für Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod von einem solchen Therapieregime profitieren, dass aber auch die Blutungskomplikationen zunehmen. Für Patienten mit VHF wurden Scores entwickelt und in den letzten Jahren erweitert, um sich die Indikationsstellung zur OAK zu erleichtern und zu standardisieren. Die AHA/ESC-Leitlinien wurden dahingehend angepasst und überarbeitet. Es stellte sich nun die Frage, ob noch weitere Einflussfaktoren existieren, die das Risiko für zukünftige unerwünschte Ereignisse bei Patienten konkretisieren und somit auch die Wahl des optimalen anti-thrombotischen Therapieregimes beeinflussen können.

Bezüglich der Aussagekraft von Daten der Echokardiographie existierten wenige Studien, welche dies thematisierten. Zu diesem Zweck wurden in dieser Arbeit die Daten von, innerhalb zweier Registerstudien rekrutierten, Patienten der Klinik für Innere Medizin des Universitätsklinikums Halle hinsichtlich deren echokardiographischen Messungen ausgewertet, welche jeder Patient im Rahmen seines stationären Aufenthaltes erhielt. Konkretes Ziel war es, Routineparameter der transthorakalen Echokardiographie zu identifizieren, welche mit einem erhöhten Risiko für einen gemeinsamen Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall assoziiert sind. Die Patienten, welche sich einer koronaren Stentimplantation unterziehen mussten und außerdem an VHF litten, wurden ein Jahr nach der Intervention nachverfolgt und ihr Krankheitsverlauf dokumentiert. Je nachdem, ob eines der unerwünschten Ereignisse des vorher definierten, unerwünschten Endpunktes eingetreten war, wurden sie der Ereignis- bzw. der Kontrollgruppe ohne Ereignis zugeordnet. Anschließend sollten die, während des stationären Aufenthaltes gewonnenen, echokardiographischen Daten zwischen Ereignis- und Kontrollgruppe verglichen werden.

3. Material und Methodik

3.1 Allgemeine Methoden

3.1.1 Studiendesign

Im Rahmen zweier prospektiver Registerstudien wurden am Universitätsklinikum Halle (Saale) 263 Patienten der untersuchten Population rekrutiert. Es wurden Patienten eingeschlossen, die aufgrund einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern einer oralen Antikoagulation bedurften und bei denen weiterhin, bei symptomatischer koronarer Herzerkrankung, ein koronarer Stent implantiert wurde. Ziel beider Studien war die Beantwortung der Fragestellung des optimalen postinterventionellen antithrombotischen Therapieregimes und dessen Bedeutung für die Prognose der Patienten.

Bei der ersten Registerstudie handelt es sich um das „AFCAS-Register“ (Management of Patients with Atrial Fibrillation undergoing Coronary Artery Stenting). Dieses multizentrische Register startete im Januar 2007 zunächst bizen­trisch mit der oben genannten Fragestellung im Universitätsklinikum Halle (Saale) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, sowie in der Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna in Italien. Im weiteren Verlauf gelang es insgesamt 20 aktive Zentren in sechs europäischen Ländern zu gewinnen. Insgesamt konnten 963 Patienten eingeschlossen werden, davon 202 bis Dezember 2009 im Universitätsklinikum Halle (Saale). Für Deutschland rekrutierten zudem das Herzzentrum Leipzig, die Westfälische Wilhelmsuniversität Münster, die Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim und das Städtische Klinikum Limburg.

Beim „LASER-Register“ (Real Life Antithrombotic Stent Evaluation Registry) handelt es sich ebenfalls um eine multizentrische, prospektive Registerstudie. Im Unterschied zum „AFCAS-Register“ wurde zu jedem eingeschlossenen Patienten mit Indikation zur oralen Antikoagulation ein in Geschlecht, Alter und Indikation zur Herzkatheteruntersuchung vergleichbarer Patient als Kontrolle in das Register aufgenommen. Diese Kontrollgruppe soll eine direkte Vergleichbarkeit des therapeutischen Managements und der daraus resultierenden Prognose ermöglichen. Sponsor der Studie war das Institut für Herzinfarktforschung in Ludwigshafen. Das Universitätsklinikum Halle (Saale) war eines der europaweit teilnehmenden Zentren.

Die in dieser Promotionsarbeit analysierte Population setzt sich aus Daten der im Universitätsklinikum Halle (Saale) rekrutierten 202 Patienten des AFCAS-Registers und den Daten von 59 Patienten der LASER-Studie, die bis Juni 2011 eingeschlossen wurden, zusammen. Bei diesen Patienten lag als Indikation zur oralen Antikoagulation ein Vorhofflimmern vor. Die Daten der in diesem Zeitraum aufgenommenen

Kontrollpatienten, sowie der Patienten mit anderer Indikation zur oralen Antikoagulation (n=3; Indikationen: mechanischer Klappenersatz, Thrombophilie, Zustand nach Thromboembolie) werden im Rahmen dieser Promotionsarbeit nicht untersucht.

Einschlusskriterium für beide Studien war eine perkutane Koronarintervention mit Stentimplantation (PCI-S), welche im Zeitraum von Januar 2007 bis Juni 2011 in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt wurde. Ausschlusskriterium für beide Gruppen war das Vorliegen einer Kontraindikation gegenüber einer Therapie mit P2Y₁₂-Inhibitoren, Acetylsalicylsäure oder oralen Antikoagulantien, die Weigerung des Patienten am Register teilzunehmen, eine Lebenserwartung von weniger als 12 Monaten oder die Einschätzung des Prüfarztes, dass der Patient nicht für die Teilnahme an einer Studie (beispielsweise Alkohol- oder Drogenabusus, etc.) geeignet ist.

3.1.2 Rekrutierung der Studienpopulation


Im Zeitraum von Januar 2007 bis Juni 2011 wurden alle Patienten, die sich im Herzkatheterlabor des Universitätsklinikums Halle (Saale) einer Herzkatheteruntersuchung mit Koronarintervention unterzogen, bezüglich des Vorliegens der Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet.

Bei zutreffenden Einschlusskriterien wurde der Patient in einem persönlichen Gespräch über die Bereitschaft zur Teilnahme am Register befragt und ihm die damit verbundenen Vor- und Nachteile dargelegt. Weiterhin erhielt er einen Informationsbogen (siehe Abbildungen 5 und 6), welcher die Zielstellung des jeweiligen Registers genauer erläuterte. War der Patient zur Teilnahme bereit, unterzeichnete er die Einwilligungserklärung. Jeweils ein Exemplar dieser wurde dem Patienten ausgehändigt, das andere verblieb bei unseren Unterlagen. Nach Unterzeichnung der Einwilligung beantwortete der Patient Fragen zu Baselinevariablen (Gesundheitszustand, Vorerkrankungen und Lebensgewohnheiten, z.B. Rauchen etc).

3.1.3 Erhebung der Baselinevariablen

a) Anamnese

Es wurden Alter und Geschlecht, sowie Körpergröße und -gewicht erfasst. Aus den beiden letztgenannten Größen wurde der Body Mass Index (BMI) berechnet. Wenn eine anti-hypertensive Behandlung vorgenommen wurde oder die gemessenen Blutdruckwerte den Normbereich überschritten (>140/90 mmHg), wurde bei den Patienten eine arterielle Hypertonie als Erkrankung erfasst. Eine Dyslipoproteinämie wurde bei Patienten erfasst, die sich einer Therapie mit lipidsenkenden Pharmaka unterzogen oder anamnestisch

 Patienteninformation LASER

Patienteninformation
Register zur antithrombotischen Therapie nach Stentimplantation
(LASER)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

mit dieser Patienteninformation stellen wir Ihnen das LASER-Register vor, an dem Ihr behandelnder Arzt teilnimmt und für das er – soweit sie damit einverstanden sind – Angaben zu Ihrer Erkrankung erfasst.

1. Art und Ziel des Registers
Das LASER-Register ist eine internationale wissenschaftliche Erhebung und dient der Beobachtung der Behandlung von Patienten die eine Blutverdünnung mit einem sogenannten Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Marcumar) benötigen und die sich im Rahmen Ihrer koronaren Herzerkrankung einer Stentimplantation (mittels einer Herzkatheteruntersuchung) unterziehen. Dies sind in der Regel Patienten mit künstlicher Herzklappe, Vorhofflimmern oder venöser Thrombose oder Embolie in der Vorgeschichte. Nach drei Monaten sowie einem Jahr nach Aufnahme in das LASER-Register ist eine kurze telefonische Befragung zum Verlauf Ihrer Krankengeschichte vorgesehen.

Die durchgeführte telefonische Befragung gewährleistet wichtige Einblicke in den weiteren Verlauf der Erkrankung und mögliche Vorteile oder Nachteile der Behandlung. Von diesen Erkenntnissen können Sie selbst, aber auch alle anderen Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung profitieren. Es ist jedoch kein persönlicher Gesundheitsnutzen für Sie mit der Teilnahme an diesem Register verbunden. Die wissenschaftliche Leitung dieses Registers obliegt dem Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen an der Universität Heidelberg.

Das Register wird von der Firma Sanofi-Aventis unterstützt, diese hat jedoch keinen Einblick in personenbezogene Daten.

2. Welche zusätzlichen Untersuchungen werden notwendig?
Neben den von Ihrem behandelnden Arzt durchgeführten Untersuchungen werden keinerlei zusätzliche Untersuchungen für das LASER-Register notwendig.

3. Was geschieht genau?
Das LASER-Register dokumentiert Daten Ihrer Krankenvorgeschichte, Medikation, die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen sowie der Herzkatheter-Behandlung. Die Teilnahme an dem LASER-Register ist somit zunächst nicht mit einem zusätzlichen Zeitaufwand für Sie verbunden.

Drei Monate und ein Jahr nach dem Einschluss in das LASER-Register erfolgt eine telefonische Befragung über den Verlauf Ihrer Erkrankung. Dabei werden Sie nach Ihrem Befinden, möglichen Krankenhausaufenthalten innerhalb des vergangenen Jahres und Ihrer derzeitigen Behandlung befragt. Diese Befragung wird ungefähr 10 Minuten Ihrer Zeit in Anspruch nehmen.

Abb. 5: Patienteninformation „LASER-Register“

Patienteninformation LASER

4. Gibt es Risiken ?
Das LASER-Register dokumentiert lediglich Ihre Befunde und greift nicht in die von Ihrem behandelnden Arzt empfohlene Therapie ein. Es werden im Rahmen des Registers keine neuen oder noch nicht zugelassenen Medikamente eingesetzt. Die Teilnahme an dem LASER-Register stellt somit keinerlei Risiko für Sie dar.

5. Wie wird der Datenschutz gewährleistet?
Alle von Ihnen zur Verfügung gestellten Daten sowie die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung, die mit ihrer vorliegenden Grunderkrankung und der entsprechenden Therapie im Zusammenhang stehen, werden von Ihrem behandelnden Arzt verschlüsselt via Interneteingabe auf einen Server des Instituts für Herzinfarktforschung Ludwigshafen übermittelt. Dabei werden Sicherheitsstandards, die Sie von anderen Anwendungen wie z.B. dem Online-Banking kennen, angewandt und die Daten im Rahmen der gesetzlichen Bestimmungen strikt vertraulich behandelt. Die wissenschaftliche Auswertung der Daten erfolgt in pseudonymisierter Form, das heißt ohne Namensnennung unter Beachtung der gültigen Datenschutzgesetze.
Ihr Einverständnis für die Teilnahme an dem LASER-Register kann zu jedem Zeitpunkt und ohne Nachteile zurückgezogen werden.

Die telefonische Befragung drei Monate und ein Jahr nach Ihrem Einschluss in das LASER-Register zum Verlauf Ihrer Erkrankung wird durch die Stiftung Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen an der Universität Heidelberg durchgeführt werden. Das Institut benötigt dazu Ihre Adresse und Telefon-Nummer sowie evtl. die Kontaktdaten eines Angehörigen. Ihre persönlichen Daten werden unter Beachtung der gültigen Datenschutzgesetze (§40 Bundesdatenschutzgesetz 1990) behandelt und nicht an Dritte weitergegeben.

6. Was bedeutet eigentlich, ich gebe mein Einverständnis für eine Teilnahme?
Falls Sie mit einer Teilnahme einverstanden sind, bitten wir Sie, die Einverständniserklärung zu unterzeichnen. Dies ist ein Schriftstück, das von der Ethikkommission der Landesärztekammer in Mainz für Untersuchungen am Menschen geprüft wurde.
Die Teilnahme an diesem Register ist freiwillig. Die Ablehnung einer Teilnahme bleibt selbstverständlich ohne Folgen auf Ihre sonstige medizinische Behandlung, und Sie erleiden dadurch keine Nachteile.

Ihre Bereitschaft, an dem LASER-Register teilzunehmen, ist ein wertvoller Beitrag zur Gewährleistung der in der Behandlung marcumarisierter Patienten mit koronarer Herzerkrankung in Deutschland. Deshalb möchten wir uns vorab bei Ihnen recht herzlich bedanken. Sollten Sie weitere Fragen haben, die im vorliegenden Informationsschreiben nicht beantwortet sind, können Sie sich jederzeit an uns wenden.

Ansprechpartner für Rückfragen:

Belgin Özdemir
Stiftung Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen an der Universität Heidelberg
Bremsersstr. 79, 67063 Ludwigshafen
Telefon: 0621 503-2848
E-mail: oezdemir@herzinfarktforschung.de

Probandeninformation

Prospektive Registerstudie zur Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern nach Stentimplantation der Herzkranzarterien

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie leiden unter der Rhythmusstörung Vorhofflimmern. In der Regel ist bei dieser Erkrankung die Gabe einer Blutverdünnung (Marcumar®, Falithrom®) zur Verhinderung der Bildung von Blutgerinnseln und daraus resultierender Blutgefäßverschlüsse (Schlaganfall, und andere) notwendig. Bei manchen Patienten, bei denen kein oder nur ein Risikofaktor vorliegt, kann die alleinige Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin®) ausreichend sein. Weiterhin ist bei Ihnen eine Herzkatheteruntersuchung und eine Stentimplantation in die Herzkranzarterien durchgeführt worden. Zur Verhinderung der Blutgerinnselbildung in den Stents ist im Falle eines reinen Metallstents eine mindestens vierwöchige, im Falle eines modernen, medikamentenfreisetzenden Stents (Drug-eluting Stent, Cypher®, Taxus®, u.a.) eine mindestens sechsmonatige, kombinierte Gabe von Blutplättchenhemmern (ASS, Clopidogrel) notwendig.

Die Frage, die wir in dieser Register-Studie untersuchen wollen, ist, welche blutverdünnende Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern nach Stentimplantation gegeben werden sollte, ob die alleinige, kombinierte Gabe von Blutplättchenhemmern ausreichend ist, oder ob diese Therapie mit anderen, blutverdünnenden Medikamenten (Marcumar®, Falithrom®, Bauchspritzen/niedermolekulare Heparine) kombiniert werden sollte.

Studienablauf

Wir planen weltweit in Form eines Registers alle Patienten mit Vorhofflimmern zu erfassen, bei denen eine Stentimplantation in den Herzkranzarterien durchgeführt wurde. Ihr Arzt wird die Studie nochmals detailliert mit Ihnen besprechen. Nach Erhalt Ihres Einverständnisses werden Ihre Daten in einem Prüfbogen festgehalten, der nicht mit Ihrem Namen, sondern lediglich mit einer anonymen Kennziffer versehen ist. Diese Daten werden anonymisiert in eine Datenbank eingegeben. Weiterhin wird Ihr Prüfarzt Sie in einem, drei, sechs und 12 Monaten nach Einschluss in die Registerstudie erneut (telefonisch, o.a.) kontaktieren und Sie zu Ihrem Befinden, Ihren potentiellen weiteren Krankenhausaufenthalten und Ihrer aktuellen Medikation befragen.

7

Abb. 6: Patienteninformation „AFCAS-Register“

Risiken

Da nur Daten innerhalb dieses Registers erhoben werden, bestehen keine Risiken auf Grund der Teilnahme an dieser Registerstudie.

Rechte

Die bei dieser Studie erhobenen Daten werden in einem Prüfbogen festgehalten, der nicht mit Ihrem Namen, sondern lediglich mit einer anonymen Kennziffer versehen ist. Der Prüfarzt kontrolliert die Daten. Vertreter der zuständigen Überwachungsbehörden erhalten auf Wunsch ebenfalls Einsicht in die Unterlagen. Wir garantieren Ihnen, dass Ihr Name und Ihre Teilnahme sowie alle anderen Informationen streng vertraulich behandelt werden. Diese Studie wurde einer Ethikkommission zur Kenntnisnahme vorgelegt. Die international geltenden Richtlinien für die Durchführung von Register-Studien werden streng eingehalten werden.

Wenn Sie teilnehmen möchten, geben Sie dazu bitte Ihr schriftliches Einverständnis. Dieses können Sie während der Studie zu jedem Zeitpunkt zurückziehen und Ihre Studienteilnahme beenden. Wann immer Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfarzt.

Name des Prüfarztes: Dr. Axel Schlitt

Krankenhausadresse: Klinik für Innere Medizin III, Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst-Grube Str. 40, 06120 Halle/Saale

Telefon: 0345 557 0

Wir wären Ihnen dankbar, wenn Sie an dieser Register-Studie teilnehmen. Sie wird einen wesentlichen Anteil zur Anwendung einer sicheren und besser verträglichen Medikation für Patienten mit Vorhofflimmern nach Stentimplantation in die Herzkranzarterien beitragen.

erhöhte LDL- oder Gesamtcholesterinspiegel bekannt waren bzw. aktuell erhöhte Werte nachgewiesen wurden. Diabetes mellitus wurde als Erkrankung aufgenommen bei Patienten, welche aus diesem Grund diätetisch behandelt wurden oder sich aktuell einer Therapie mit oralen Antidiabetika bzw. Insulin unterzogen. Für Erhebung des Raucherstatus wurde in zwei Gruppen differenziert: Vormalig oder niemals Raucher und aktiver Raucher. Das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) wurde angenommen, wenn anamnestisch über Einschränkungen der Gehstrecke berichtet oder durch eine ABI-Messung während des stationären Aufenthaltes eine pAVK diagnostiziert wurde bzw. wenn frühere Arztbriefe in der Patientenakte über eine solche Erkrankung Aufschluss gaben. Ferner wurden die Patienten befragt oder aus bereits vorliegenden Arztbriefen erhoben, ob die Patienten zuvor einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten hatten, sich einer Koronarintervention oder einer aortokoronaren Bypassoperation unterziehen mussten oder ob eine künstliche Herzklappe eingesetzt wurde. Bei Letzterem wurde unterschieden, welche Klappe ersetzt (Aorten-, Mitralklappe, andere) und welche Klappenart beim Ersatz verwendet (mechanisch/biologisch) wurde.

b) Indikation zur PCI/ Aufnahmegrund: Es wurden vier Aufnahmegründe unterschieden.

1. ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI)
2. Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI)
3. instabile Angina pectoris
4. elektive Aufnahme, d.h. es waren akut keine Beschwerden vorhanden, bei kardiologischen Kontrolluntersuchungen wurden jedoch abklärungsbedürftige Befunde erhoben (z.B. pathologische Fahrradergometrie).

c) Plättchen- und gerinnungshemmende Therapie

Es wurden Daten zur plättchen- und gerinnungshemmenden Therapie erhoben. Bei der Gabe von ASS wurde differenziert, ob der Patient diese bereits als Vormedikation einnahm oder während des stationären Aufenthaltes eine Behandlung begonnen wurde. Bei Clopidogrel- oder Prasugreleinnahme erfolgte gleiches Vorgehen. Bei den GPIIb/IIIa-Inhibitoren (Eptifibatid, Abciximab, Tirofiban) wurde zwischen Gabe während und nach der Intervention unterschieden. Bezüglich der gerinnungshemmenden Medikation wurde die Gabe von unfraktioniertem Heparin, niedermolekularem Heparin, Fondaparinux, Bivalirudin und orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (OAK) protokolliert. Bei Einnahme einer OAK wurde zudem erfragt, wie lange der Patient diese bereits einnahm (schon vorbestehende OAK, die gerade pausiert wird oder Neueinstellung bzw. erstmalige Empfehlung bei Entlassung). Welcher Ziel-INR-Bereich

für den Patienten jeweils empfohlen war, wurde dem Entlassungsbrief entnommen (2,0-3,0; 2,5-3,5; 3,0-4,5).

d) Begleitmedikation

Weitere Angaben zur begleitenden medikamentösen Therapie der PCI-S gingen aus der Krankenakte bzw. der im Entlassungsbrief dokumentierten Medikation hervor. Erfasst wurde die Einnahme von ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Betablockern, Kalziumantagonisten, Diuretika, lipidmodulierenden Therapeutika (i.d.R. Statine), Digitalis, Antiarrhythmika, oralen Antidiabetika und die subkutane Applikation von Insulin.

3.1.4 Katheterbefund und Stentcharakteristik

Aufgrund des Herzkatheterberichts und des Katheterprotokolls wurde die Art und Anzahl der interventionspflichtigen Gefäße, sowie die jeweils implantierte Art und Anzahl der Stents erfasst.

Zur Charakterisierung der Stenoselokalisierung wurde unterschieden, ob diese im rechten Herzkranzgefäß (RCA) oder in einer der Äste der linken Koronararterie (RIVA; RCX) auftrat. Für eine genauere Beschreibung wurde die Einteilung der einzelnen Herzkranzgefäße nach Segmenten verwendet (siehe Abb. 7), jedoch wurde dies nur bei den Patienten des LASER-Registers erfasst. Weiterhin wurde unterschieden, ob der Stent in ein Nativgefäß, einen arteriellen oder venösen Bypass implantiert wurde oder ob eine In-stent-Restenose vorlag.

Die Art (medikamentenbeschichteter = drug eluting Stent [DES], oder unbeschichteter = bare metal stent = [BMS]), Bezeichnung und Länge der einzelnen Stents wurde dokumentiert.

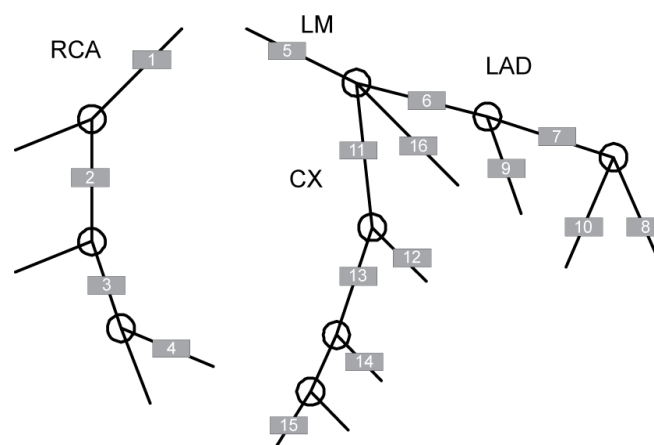


Abb. 7: Einteilung der Herzkranzgefäße nach Segmenten, „coronary artery model“. (Aus: Saur et al., 2009)

3.1.5 Erhebung der echokardiographischen Daten

Mit Hilfe des in der Patientenakte vorliegenden echokardiographischen Befundes wurden folgende Parameter dokumentiert:

Globale linksventrikuläre Funktion als linksventrikuläre Ejektionsfraktion in %, das Stadium der diastolischen Dysfunktion (sofern vorliegend) und ihre Parameter E/A, E/E', E', pulmonalarterieller Druck, TAPSE, der Klappenstatus sowie die Standardmesswerte im M-Mode: Ao-Wurzel, Avd, LVDD, LVDs, LVPWd, LVPWs, LADs, IVSs, IVSd. Der im Folgenden dargestellte und erläuterte Untersuchungsablauf entspricht dem Standard einer echokardiographischen Untersuchung am Universitätsklinikum Halle (Saale). Im Rahmen einer vollständigen transthorakalen Standarduntersuchung werden die morphologische Untersuchung des gesamten Herzens, sowie der proximalen Aorta ascendens mittels M-Mode und 2D-Verfahren, sowie eine Farbdoppleruntersuchung durchgeführt. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie sollten die in Abb. 8 aufgeführten Messwerte bei jeder Untersuchung erfasst werden.

- Enddiastolischer und endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels (M-Mode oder 2D-Mode)
- Enddiastolischer Durchmesser der anteroseptalen und posterioren linksventrikulären Wand (M-Mode oder 2D-Mode)
- Enddiastolischer Durchmesser der Aortenwurzel (M-Mode oder 2D-Mode)
- Endsystolischer Durchmesser des linken Vorhofes (M-Mode oder 2D-Mode), besser Volumen des linken Vorhofs im apikalen Vierkammerblick
- Ejektionsfraktion (EF) des linken Ventrikels (bei eingeschränkter EF vorzugsweise quantitativ mittels Scheibchensummationsmethode)
- Transmitrale Einstromgeschwindigkeiten (E, A) (pw-Doppler)
- max. Flussgeschwindigkeit und Druckgradient über der Aortenklappe (cw-Doppler)
- Flussprofil im linksventrikulären Ausflusstrakt (pw-Doppler)
- max. Flussgeschwindigkeit und Druckgradient über der Trikuspidalklappe bei Vorliegen einer Trikuspidalinsuffizienz zur Abschätzung des syst. PA-Drucks (cw-Doppler)

Abb. 8: Mindestanforderung an quantitative Messwerte bei der vollständigen transthorakalen Echokardiographie. (Aus: Buck et al, 2009)

Die transthorakale Echokardiographie erfolgt in Linksseitenlage des Patienten mit leicht erhöhtem Oberkörper. Es wird mit der parasternalen Anlotung begonnen. Der Sektorschallkopf wird dafür im 3. oder 4. Interkostalraum links parasternal platziert. Zuerst wird die lange Achse des Herzens dargestellt, wobei eine waagerechte Darstellung des Septum interventriculare erfolgen sollte. Der linke Vorhof, sowie linker und rechter Ventrikel und der linksventrikuläre Ausflusstrakt werden sichtbar. Ein Zyklus

wird gespeichert und die Aortenweite (Abstand Aortenklappe zu maximal einsehbarer Aorta ascendens) gemessen. In farbkodierter Darstellung im Color-B-Mode wird der Fluss über der Aorten- und Mitralklappe dargestellt. Mittels dieser Technik können Klappeninsuffizienzen sichtbar gemacht werden. Durch Beurteilung des Insuffizienzjets in Morphologie und Größe (Richtung: zentral, exzentrisch; Wandjet; Anzahl der Jets) kann zusammen mit anderen Parametern (z.B. LA-Größe bei Mitralsuffizienz) eine orientierende Schweregradeinschätzung des Vitiums vorgenommen werden (Buck et al., 2009).



Abb. 9: Patientenlagerung und Schallkopfpositionen

(Aus: <http://www.umi.cs.tubs.de/old/full/education/sono/sonoskript.pdf>)

Anschließend werden Zyklen im M-Mode aufgezeichnet, welcher die Gewebewegung in Abhängigkeit von der Zeit darstellt. Der Aortendiameter und der linke Vorhof werden vermessen. In einer weiteren Schnittebene auf Höhe des Mitralsegelüberganges zu den Sehnenfäden werden die Dicke des Septums und der posterolateralen Ventrikelwand, sowie die Größe des linken Ventrikels, enddiastolisch und systolisch bestimmt. Im nächsten Schritt erfolgt die Abbildung der parasternal kurzen Achse. Der linke Ventrikel stellt sich nun kreisrund dar, während ihm nach oben hin der rechte Ventrikel bogenförmig aufliegt. Es wird erneut ein Zyklus aufgezeichnet, schließlich wird der Schallkopf gekippt, sodass der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt sichtbar wird. Er umgibt die Aortenklappe, welche mit ihren drei halbmondförmigen Taschen in dieser Position auch als „Mercedesstern“ bezeichnet wird. Die Intaktheit der Aortenklappe kann untersucht und die Klappenöffnungsfläche gemessen werden. Mit dem PW-Doppler (Pulsed-wave) wird der Pulmonalklappenausstrom quantifiziert.

Eine farbkodierte Flussdarstellung kann eine potentiell vorliegende Pulmonalklappeninsuffizienz ausschließen. Um nun den apikalen 4-Kammerblick herzustellen, muss der Schallkopf im 5. oder 6. ICR zwischen Medioklavikular- und

Axillarinie tangential mit Schallrichtung auf die rechte Schulter aufgesetzt werden. Es ergibt sich ein Bild wie es Abbildung 10 zeigt, alle vier Herzbinnenräume müssen vollständig dargestellt werden.



Abb. 10: Apikaler 4-Kammerblick. (Aus: Mereles, Echobasics)

In dieser Anlotung kann die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach Simpson berechnet (nähere Erläuterungen zu deren Berechnung und Einteilung nächster Absatz) und der Parameter TAPSE bestimmt werden (Erläuterung siehe Ende des Kapitels). Eine farbkodierte Darstellung der Trikuspidal- und Mitralklappe erfolgt. Mittels PW-Doppler werden die transvalvulären Flüsse und Geschwindigkeiten gemessen, sowie der E/A-Quotient an der Mitralklappe und der systolische pulmonalarterielle Druck über der Trikuspidalklappe errechnet. In derselben Anlotung wird der Gerätemodus auf Gewebedoppler (TDI) umgestellt und die maximale früh- (E') und spätdiastolische (A') Myokardgeschwindigkeit gemessen.

Die Schallsonde wird nun so gekippt, dass der apikale 5-Kammerblick zustande kommt, sich also auch die Aortenklappe mit darstellt. Es wird ein Zyklus im B-Bild abgespeichert und anschließend mittels CW-Doppler (Continuous Wave) die Flüsse über der Aortenklappe gemessen. Dazu wird der CW-Doppler über dem maximalen Ausstrom platziert. So können maximale und mediale Druck- und Geschwindigkeitswerte quantifiziert werden. Die Untersuchung wird mit dem apikalen 2-Kammerblick beendet. Er wird erreicht, indem der Schallkopf in Position des 4-Kammerblickes um 90° gedreht wird. Der linke Vorhof und Ventrikel stellen sich dar. Jeweils ein Zyklus im B-Bild mit und ohne farbkodierte Darstellung kann gespeichert und die LVEF gemessen werden.

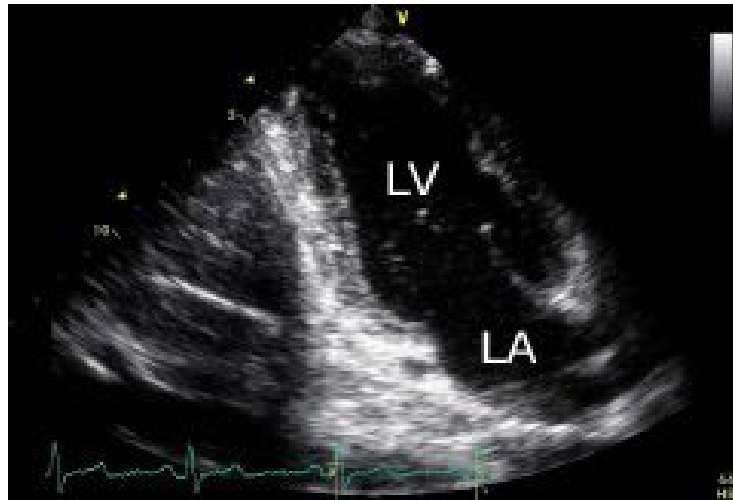


Abb. 11: Apikaler 2-Kammerblick. (Aus: Mereles, Echobasics)

a) Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Als Ejektionsfraktion bezeichnet man den Anteil des vom Herzen während der Kontraktion ausgeworfenen Blutes. Es wird der Quotient aus Schlagvolumen und enddiastolischem Füllvolumen der Herzkammer gebildet und der prozentuale Wert angegeben. In den hier dokumentierten echokardiographischen Untersuchungen wurde dieser Wert nach der Simpson-Methode bestimmt. Bei der biplanen Scheibchensummationsmethode nach Simpson wird rechnergestützt aus der enddiastolischen und endsystolischen Kontur des Ventrikelcavums über einen Algorithmus das Volumen und schließlich die Ejektionsfraktion berechnet. Verdeutlichen soll dies Abbildung 12. Wenn keine Ejektionsfraktion nach Simpson bestimmt wurde, aber im Befund der jeweilige Untersucher Über- bzw. Unterschätzung feststellte oder eine visuell geschätzte Ejektionsfraktion angegeben war, wurden diese Angaben verwendet. Des Weiteren wurde die Funktion des linken Ventrikels anhand dieser Messdaten nach aktueller Klassifikation der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Buck et al., 2009) in 5 Gruppen eingeteilt: normal (EF 55-70%), leichtgradig (EF 45-54%), mittelgradig (EF 30-44%), hochgradig eingeschränkt (< 30%) oder hyperkinetisch (EF > 70%).

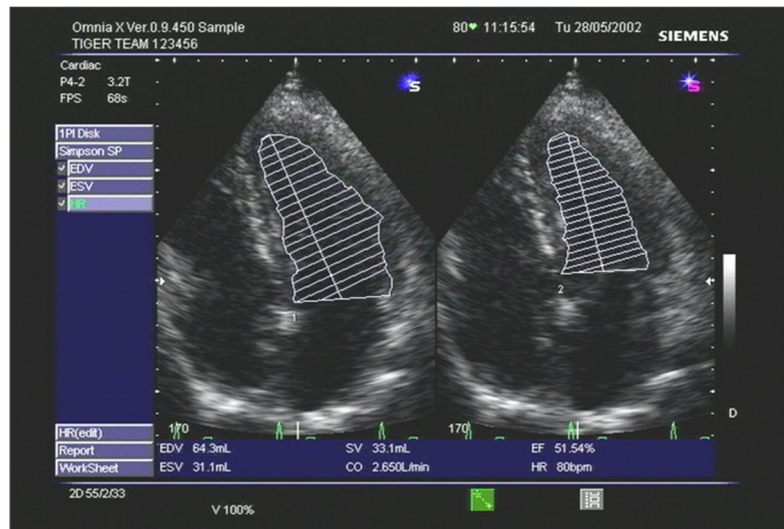


Abb. 12: Ejektionsfraktionsbestimmung im Ultraschall nach der Simpson-Methode. (Aus: <http://de.wikipedia.org/wiki/Ejektionsfraktion>)

b) Klappenstatus

Bei der Funktionstüchtigkeit der Herzklappen wurde nach Insuffizienz und Stenose unterschieden. In jeder dieser Gruppen erfolgte die Abstufung in normale Klappenfunktion, leicht-, mittel- oder hochgradig eingeschränkte Funktion wie im Untersuchungsbefund angegeben.

c) Diastolische Dysfunktion

Die Einteilung der diastolischen Dysfunktion erfolgte in vier Schweregrade: normale Funktion, Grad I (gestörte Relaxation), Grad II (Pseudonormalisierung), Grad III (reversible Restriktion) und Grad IV (fixierte Restriktion). Die Störung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels wird vom Untersucher anhand mehrerer Parameter definiert. Hierzu erfolgte eine Bestimmung der maximalen Mitralklappenflussgeschwindigkeiten, sowohl der früh- (E) als auch spätdiastolischen Phase (A), mittels PW-Doppler. Es folgte die Berechnung des Verhältnisses der frühen zur atrialen linksventrikulären Füllung (E/A). Weiterhin wurden Dezelerationszeit (DT) und die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) bestimmt. Auch systolischer und diastolischer Pulmonalvenenfluss, sowie der Fluss bei Vorhofkontraktion wurden erfasst. Im Gewebedoppler stellt man die frühdiaastolische E'-Welle des Gewebe-Doppler-Signals über dem Mitralklappenannulus dar und errechnet daraus zusammen mit der frühdiaastolischen E-Welle des Mitralklappenblutflusses den linksventrikulären Füllungsindex (E/E'). Einen Aufschluss über Normalwerte und Veränderungen bei gestörter Funktion gibt Abbildung 13.

Parameter	normale diastolische Funktion	Grad I: gestörte Relaxation	Grad II: Pseudonormalisierung	Grad III: reversible Restriktion	Grad IV: fixierte Restriktion
Mitralfluss E/A	0,75–1,5	< 0,75	0,75–1,5	> 1,5	> 1,5
DT (ms)	> 140	–	> 140	< 140	< 140
E/A (Valsalva-Manöver)	< 0,5	< 0,5	≥ 0,5	≥ 0,5	< 0,5
PV-Fluss	s ≥ d	s > d	s < d	s < d	s < d
Flusspropagation (cm/s)	> 45	–	< 45	< 45	< 45
MK-Anulus (E/E')*	< 10	< 10	≥ 10	≥ 10	≥ 10
LV-Relaxation	↔	gestört	gestört	gestört	
LV-Compliance	↔	↔↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓
LA-Druck	↔	↔	↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑

Abb. 13: Klassifikation der diastolischen Dysfunktion.
(Aus: Wilkenshoff; Kruck. Handbuch der Echokardiographie, 2008)

d) TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion)

Dieser Parameter entspricht der Distanz der Bewegung des Trikuspidalklappenannulus von der Enddiastole zur Endsystole. Dieser Messwert kann als Maß zur Beurteilung der systolischen Funktion des rechten Ventrikels herangezogen werden. Der Normwert liegt bei mehr als 20 mm.

3.1.6 Ereignisse während des stationären Aufenthaltes

Folgende Ereignisse, die während des stationären Aufenthaltes aufgetreten und im Entlassungsbrief genannt sind, wurden mit Datum des Auftretens dokumentiert: Kardialer und nicht kardialer Tod, Herzstillstand/Reanimation, Reinfarkt, Stentthrombose, tiefe Beinvenenthrombose/Lungenembolie, Schlaganfall (auch TIA), Blutungen. Blutungen wurden in die Kategorien „major bleeding“ und „minor bleeding“ eingeteilt. „Major bleeding“ wurden alle Ereignisse zugeordnet, bei denen der Patient Bluttransfusionen benötigte, ein operativer oder interventioneller Eingriff nötig wurde. Als „minor bleeding“ wurden Ereignisse angesehen, bei denen keine Therapie bezüglich der Blutung vonnöten war und bei denen der Patient ambulant weiterbeobachtet und -behandelt werden konnte. Blutungen wurden nach ihrer jeweiligen Lokalisation eingeteilt.

3.1.7 Erhebung der Follow-up-Informationen

Im Rahmen des „AFCAS-Registers“ wurden alle Patienten nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten telefonisch kontaktiert. Das LASER-Register sah einen Telefonkontakt nach drei und 12 Monaten vor. Somit sind von allen Patienten nur die Follow-up Zeitpunkte drei und 12 Monate analysiert worden.

Folgende Informationen bezüglich des Zeitraumes nach der PCI wurden erfragt: Myokardinfarkt, Schlaganfall (TIA), Rehospitalisierung aus kardialer oder nicht kardialer Genese, Re-PCI, Blutungen (Einteilung wie bei Krankenhausaufenthalt), aktuelle Medikation. Falls die Patienten telefonisch nicht erreichbar waren, wurden die behandelnden Hausärzte kontaktiert, deren Namen aus der Patientenakte entnommen oder durch die Patienten mitgeteilt wurden. Diese waren entweder bereit selbst Auskunft zu geben, teilten eine andere Telefonnummer oder Adresse der Patienten mit oder nannten Namen von Angehörigen. In Fällen, in denen Angehörige oder behandelnde Ärzte vom Tod der Patienten berichteten, wurde versucht, von diesen weitere Informationen bezüglich des Sterbedatums und der Todesursache in Erfahrung zu bringen. Die Todesursachen wurden dabei eingeteilt in Tod kardialer Genese und nicht kardialer Genese. Bei Todesfällen unklarer Ursache wurden diese der Gruppe „kardialer Tod“ zugeordnet. War es nicht möglich mit Hilfe des genannten Vorgehens Informationen über den Patienten zu erhalten, wurde eine schriftliche Anfrage an die zuständigen Einwohnermeldeämter mit der Bitte um Informationen über Umzug oder Tod, Todesdatum und soweit bekannt, Todesursache gestellt.

Im Rahmen des „AFCAS-Registers“ war es bei drei Patienten nicht möglich Informationen zu gewinnen, was 6 % dieses Patientenkollektivs entspricht. Das „LASER-Register“ konnte mit diesem Vorgehen alle eingeschlossenen Patienten über den Zeitraum von insgesamt einem Jahr nach Intervention nachverfolgen.

3.2 Statistische Methoden

Zur Beschreibung der kontinuierlichen Normalverteilung wurden Mittelwert und Standardabweichung, zur Beschreibung schiefverteilter Variablen Median und das 25 %- bzw. 75 %- Quartil berechnet. Kategoriale Variablen wurden in % dokumentiert. Zum Vergleich der Mittelwerte metrischer, unabhängiger normalverteilter Variablen kam der T-Test zur Anwendung. Zum Vergleich schief verteilter Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Der Chi-Quadrat-Test wurde im Falle nominaler Variablen angewendet. Die Berechnungen der Überlebenswahrscheinlichkeiten der Untergruppen erfolgten nach Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit Log-Rank-Test sowie uni- und multivariate Analyse unter Verwendung des Cox-Regressionstestes. P-Werte von $<0,05$ wurden als signifikant angesehen. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS® Statistics 18 (Statistical Package for the Social Sciences).

4 Ergebnisse

4.1 Baselinecharakteristika

Die Aufnahmecharakteristika der 244 untersuchten Patienten sind in Tabelle 4 dargestellt. Neben den Angaben als Gesamtkollektiv wurde anhand des kombinierten Endpunktes in zwei Gruppen aufgeteilt. Dieser Endpunkt setzt sich aus den drei Ereignissen Tod, akuter Myokardinfarkt und Schlaganfall zusammen. In Gruppe 1 befanden sich die Patienten, bei denen in der Nachverfolgungszeit ein Ereignis des kombinierten Endpunktes auftrat. Patienten, bei denen dies nicht der Fall war, bildeten Gruppe 2.

Das durchschnittliche Alter aller Patienten betrug $71,2 \pm 8,3$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung), wobei die Patienten der Gruppe 1 mit $75,1 (\pm 6,9)$ Jahren signifikant älter waren als die Patienten der Gruppe 2 mit einem durchschnittlichen Alter von $71,4 (\pm 8,4)$ Jahren ($p=0,006$). Auch im Vergleich des Body-Mass-Index existierten signifikante Unterschiede. Der durchschnittliche Gesamt-BMI des Patientenkollektivs war mit $28,3 (\pm 4,7)$ kg/m^2 erhöht. Während Patienten der Gruppe 1 einen durchschnittlichen BMI von $26,2 \text{ kg/m}^2 (\pm 3,8)$ aufwiesen, lag der Wert in der Gruppe 2 mit $28,8 \text{ kg/m}^2 (\pm 4,8)$ signifikant höher ($p < 0,001$). Bei Betrachtung der verschiedenen BMI-Kategorien (siehe Tabelle 3) ergab sich für die Gruppe 1 mit

40,5 % ein deutlich höherer Anteil an Patienten mit Normalgewicht als in Gruppe 2 mit 23,4 % ($p=0,022$). Umgekehrt war das Verhältnis bei den adipösen Patienten. Diese waren mit 34,8 % in der Patientengruppe ohne Ereignis deutlich häufiger als in der Gruppe mit Ereignis (16,7 %) vertreten ($p=0,021$). Die Geschlechterverteilung hingegen erwies sich in beiden Gruppen als annähernd gleich. Im Gesamtkollektiv lag der Anteil männlicher Patienten bei 69,3 %.

Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie und Dyslipidämie existierten zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. 98 % der Gesamtpatienten litten bei Aufnahme an einer arteriellen Hypertonie, 77,9 % an einer Dyslipidämie. In Gruppe 1 befanden sich signifikant häufiger (67,4 %) Patienten, die an Diabetes mellitus litten, als in Gruppe 2 (49,8 %, $p=0,035$). Unter den rauchenden Patienten fanden sich in Gruppe 1 tendenziell mehr aktive Raucher. Insgesamt rauchten 16,8 % bei Aufnahme. In Gruppe 1 litten 25,6 % und in Gruppe 2 14,9 % an einem Nikotinabusus ($p=0,090$). Hinsichtlich der Verteilung der anamnestisch erhobenen Vorerkrankungen/Ereignisse konnte lediglich bei der Variable Herzinsuffizienz ein tendenzieller Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (53,5 % vs. 37,3 %, $p=0,050$).

Insgesamt war bei 45,1 % der Patienten zum Aufnahmezeitpunkt bereits eine perkutane Koronarintervention erfolgt. Eine aortokoronare Bypassoperation war bereits bei 18,8 %

der Patienten durchgeführt worden. 11,1 % berichteten in ihrer Vorgeschichte über einen Schlaganfall, 8,2 % über einen stattgehabten akuten Myokardinfarkt.

Tabelle 4: Charakteristika der Patienten bei Aufnahme, aufgeteilt nach Status (kombinierter Endpunkt eingetreten = Gruppe 1, nicht eingetreten=Gruppe 2). Bei kategorialen Variablen Angaben in % (n). Angabe bei kontinuierlichen, normal verteilten Variablen als Mittelwert (Standardabweichung, SD).

Baseline Charakteristika	Gesamt (n=244)	Gruppe 1 (n=43)	Gruppe 2 (n=201)	p-Wert
Alter in Jahren, Mittelwert (SD)	71,2 (8,3)	75,1 (6,9)	71,4 (8,4)	0,006
BMI in kg/m ² , Mittelwert (SD)	28,3 (4,7)	26,2 (3,8)	28,8 (4,8)	0,001
BMI in kg/m ² Kategorien				
<25 Normalgewicht	26,3 (64)	40,5 (17)	23,4 (47)	0,022
25-30 Übergewicht	42,0 (102)	42,9 (18)	41,8 (84)	0,899
>30 Adipositas	31,7 (77)	16,7 (7)	34,8 (70)	0,021
Anteil männlicher Patienten in % (n)	69,3(169)	67,4 (29)	69,7 (140)	0,776
Anteil weiblicher Patienten in % (n)	30,7 (75)	32,6 (14)	30,3 (16)	0,776
Arterielle Hypertonie in % (n)	98,0 (239)	97,7 (42)	98 (197)	0,888
Dyslipidämie in % (n)	77,9 (190)	72,1 (31)	79,1 (159)	0,315
Diabetes mellitus in % (n)	52,9 (129)	67,4 (29)	49,8 (100)	0,035
Raucher in % (n)	16,8 (41)	25,6 (11)	14,9 (30)	0,090
PCI anamnestisch in % (n)	45,1 (110)	47,6 (20)	45,5 (90)	0,798
AMI anamnestisch in % (n)	8,2 (20)	9,3 (4)	8,0 (16)	0,778
ACB anamnestisch in % (n)	18,8 (45)	26,2 (11)	17,2 (34)	0,174
pAVK anamnestisch in % (n)	21,7 (52)	19,0 (8)	22,2 (44)	0,650
Herzinsuffizienz anamnestisch in % (n)	40,2 (98)	53,5 (23)	37,3 (75)	0,050
Schlaganfall anamnestisch in % (n)	11,1 (27)	11,6 (5)	10,9 (22)	0,897

Baseline Charakteristika	Gesamt (n=244)	Gruppe 1 (n=43)	Gruppe 2 (n=201)	p-Wert
Klappenersatz anamnestisch in % (n)				0,463
Aortenklappe	2,5 (6)	0,0 (0)	3,0 (6)	
Mitralklappe	0,4 (1)	0,0 (0)	0,5 (1)	

BMI= body mass index, PCI= percutaneous coronary intervention, AMI= acuter Myokardinfarkt, ACB= aortokoronarer Bypass.

Als Hauptmanifestation des VHF ist in Tabelle 5 das paroxysmale VHF erkennbar (62,7 %). Die anderen Subtypen waren weniger häufig vertreten. Der Anteil der Patienten mit persistierendem VHF betrug 23,4 % und der mit permanentem VHF 9,4 %. Bezüglich des Vergleichs der zwei Gruppen existieren keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Art des VHF. Der CHA₂DS₂-VASc-Score, welcher das Mittel der Wahl zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos darstellt, lag am häufigsten bei fünf Punkten (27,0 %) im Gesamtkollektiv. Nur bei 4,1 % (n= 10) der Patienten wurde ein CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 errechnet. Es ergab sich somit bei nahezu dem gesamten Patientenkollektiv aus den bestehenden Risikofaktoren eine Indikation zur oralen Antikoagulation. Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung der als nun nicht mehr allein ausreichend zu betrachtende CHADS₂-Score das allgemein gültige Instrument zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos darstellte, ist er in der folgenden Tabelle mit seiner entsprechenden Häufigkeitsverteilung ebenfalls aufgeführt. Auch hier erreichten 85,2 % der Patienten einen Wert größer 1. Selbst wenn man lediglich diesen Score zur Risikobetrachtung heranziehen würde, ergab sich zum damaligen Zeitpunkt für 85,2 % der Patienten eine Indikation zur oralen Antikoagulation. Entgegen des hieraus erkennbar hohen Risikoprofils, waren nur 18 % aller Patienten bei Aufnahme bereits antikoaguliert.

Tabelle 5: Charakteristika des Vorhofflimmerns im Gesamtkollektiv und den Gruppen. Kategoriale Variablen, deskriptive Angaben in % (n). Die Angaben des CHA₂DS₂-VASc-Score in % (n) beziehen sich auf n=241 Patienten.

Charakteristika des Vorhofflimmerns/Vorhofflatterns	Gesamt (n=244)	Gruppe 1 (n=43)	Gruppe 2 (n=201)	p-Wert
Subtypen				
Paroxysmal	62,7 (153)	58,1 (25)	63,7 (128)	0,495
persistent	23,4 (57)	30,2 (13)	21,9 (44)	0,241
permanent	9,4 (23)	9,3 (4)	9,5 (19)	0,976

Charakteristika des Vorhofflimmerns/Vorhofflatterns	Gesamt (n=244)	Gruppe 1 (n=43)	Gruppe 2 (n=201)	p-Wert
CHADS ₂ -Score				0,051
1	14,8 (36)	2,3 (1)	17,4 (35)	
2	32,0 (78)	25,6 (11)	33,3 (67)	
3	33,6 (82)	46,5 (20)	30,8 (62)	
4	14,3 (35)	16,3 (7)	13,9 (28)	
5	4,5 (11)	7,0 (3)	4,0 (8)	
6	0,8 (2)	2,3 (1)	0,5 (1)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score				0,198
1	4,1 (10)	0 (0)	5,1 (10)	
2	6,1 (15)	0 (0)	7,6 (15)	
3	21,3 (52)	25,6 (11)	20,7 (41)	
4	22,5 (55)	18,6 (8)	23,7 (47)	
5	27,0 (66)	32,6 (14)	26,3 (52)	
6	10,7 (26)	11,6 (5)	10,6 (21)	
7	5,3 (13)	7,0 (3)	5,1 (10)	
8	1,6 (4)	4,7 (2)	1,0 (2)	
9	0,0 (0)	0 (0)	0 (0)	
OAK bei Aufnahme	18,0 (44)	20,9 (9)	17,4 (35)	0,586

OAK= orale Antikoagulation

4.2 Daten, die perkutane Koronarintervention betreffend

Bei 253 durchgeführten Koronarinterventionen wurden insgesamt 409 Stents implantiert. Im gesamten Patientenkollektiv war die elektive Untersuchung mit 38,5 % die häufigste Indikation zur PCI. In Gruppe 1 war die häufigste Indikation zur PCI ein NSTEMI (39,5 %), während in Gruppe 2 die elektive Untersuchung den größten Anteil einnahm (39,8 %, p=0,010). Das von der Intervention am häufigsten betroffene Gefäß war das native Koronargefäß (Gruppe 1 88,4 % vs. Gruppe 2 93,0 %). Weitere Implantationsorte, wie z.B. aortokoronare Grafts nach ACB-OP traten wesentlich seltener auf. Die KHK nimmt in ihrer schwersten Ausprägung als koronare Drei-Gefäß-Erkrankung den größten Anteil in beiden Gruppen ein, jedoch häufiger in Gruppe 1 (61,9 % vs. 36,9 %, p= 0,010). In den überwiegenden Fällen wurde ein Bare-metal-Stent zur Implantation gewählt (93,0 % vs. 83,1 %, p=0,245). Die Anzahl der behandelten Gefäße pro Person waren in beiden Gruppen vergleichbar. Im Mittel wurden 1,3 bzw. 1,2 Gefäße behandelt. Gleiches gilt für die eingesetzten Stents je Patient. In Gruppe 1 waren dies im Mittel 1,8 und in Gruppe 2

im Mittel 1,7 Stents. Eine zweite PCI während desselben Aufenthaltes wurde in Gruppe 1 bei 4,7 % und in Gruppe 2 bei 3,5 % notwendig.

Tabelle 6: Daten zu PCI und Stentcharakteristika. Kategoriale Variablen, deskriptive Angaben in % (n). Bei kontinuierlichen, normal verteilten Variablen Angabe des Mittelwertes (Standardabweichung) und Anwendung des T-Tests. Für kontinuierliche, schiefe Variablen Angaben der 25., 50. (=Median) und 75. Perzentile unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

Daten zur PCI und Stentcharakteristika	Gesamt (n=244)	Gruppe 1 (n=43)	Gruppe 2 (n=201)	p-Wert
Indikation zur PCI in % (n)				0,010
STEMI	8,2 (20)	4,7 (2)	9,0 (18)	
NSTEMI	20,9 (51)	39,5 (17)	16,9 (34)	
Instabile AP	32,4 (79)	23,3 (10)	34,3 (69)	
Elektive Intervention	38,5 (94)	32,6 (14)	39,8 (80)	
betroffene Gefäße in % (n)				0,428
Natives Koronargefäß	92,2 (225)	88,4 (38)	93,0 (187)	
Venöser Bypass	6,6 (16)	11,6 (5)	5,5 (11)	
Restenose am Nativgefäß	0,4 (1)	0,0 (0)	0,5 (1)	
Instent-Restenose	0,8 (2)	0,0 (0)	1,0 (2)	
Zweit- PCI notwendig in % (n)	3,7 (9)	4,7 (2)	3,5 (7)	0,712
X-Gefäß-KHK in % (n)				0,010
1	25,8 (62)	14,3 (6)	28,3 (56)	
2	32,9 (72)	23,8 (10)	34,8 (69)	
3	41,3 (99)	61,9 (26)	36,9 (73)	
Typ des Stents in % (n)				0,245
BMS	84,8 (207)	93,0 (40)	83,1 (167)	
DES	14,3 (35)	7,0 (3)	15,9 (32)	
Anzahl behandelter Gefäße/Person, Mittelwert (SD)	1,2 (0,4)	1,3 (0,1)	1,2 (0,4)	0,150
Anzahl Stents/Person, Mittelwert (SD)	1,7 (1,2)	1,8 (0,9)	1,7 (1,2)	0,553
Durchmesser Stent in mm, (25) 50 (75) Perz.	(2,5) 3,0 (3,0)	(2,5) 3,0 (3,0)	(2,5) 3,0 (3,0)	0,386

PCI= percutaneous coronary intervention, KHK= koronare Herzkrankheit, BMS= bare-metal-stent, DES= drug-eluting-stent.

Tabelle 7 zeigt einen Überblick der medikamentösen Therapie während der perkutanen Koronarintervention. Bei 34,3 % des Gesamtkollektivs wurde ein GPIIb/IIIa-Inhibitor verabreicht. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

(30,2 % vs. 35,2 %, p=0,824). Eptifibatid war der mit 30,6 % am häufigsten genutzte Wirkstoff. Der Median der Dosis des intraprozedural verabreichten unfraktionierten Heparins lag bei 5000 IE.

Tabelle 7: Medikamentöse Therapie während der Intervention. Kategoriale Variable, Angabe in % (n). Kontinuierliche Variable, Angabe des Mittelwertes (Standardabweichung).

Medikamentöse Therapie während der PCI	Gesamt (n=244)	Gruppe 1 (n=43)	Gruppe 2 (n=201)	p-Wert
GPIIb/IIIa-Inhibitor in % (n)				0,824
Eptifibatid	30,6 (74)	27,9 (12)	31,2 (62)	
Tirofiban	1,2 (3)	0 (0)	1,5 (3)	
Abciximab	2,5 (6)	2,3 (1)	2,5 (5)	
insgesamt	34,3 (83)	30,2 (13)	35,2 (70)	
Dosis UFH in IE, (25) 50 (75) Perz.	(2500) 5000 (5000)	(2500) 5000 (5000)	(2500) 5000 (5000)	0,747

IE= internationale Einheiten, UFH= unfraktioniertes Heparin, Perz.= Perzentile

4.3 Daten zur Medikation bei Entlassung und während des Follow-up

Die von den Patienten eingenommene Medikation zu den drei Zeitpunkten der Datenerfassung (Entlassung, Follow-up 3 Monate (FU1), Follow-up 12 Monate (FU2)) ist in den Tabellen 8-9 dargestellt. In Tabelle 8 sind alle vorkommenden, gerinnungshemmenden Medikamente aufgeführt, in Tabelle 9 werden die Häufigkeiten der Medikamenteneinnahme nach verschiedenen Kombinationsgruppen aufgeführt. Im Weiteren gibt Tabelle 10 einen Überblick von Art und Häufigkeit der Einnahme weiterer, nicht gerinnungsaktiver Medikamente zum Entlassungszeitpunkt wider.

Bei Entlassung erhielten bereits 26,7 % des Patientenkollektivs eine orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten, davon 21,4 % in Gruppe 1 und 27,9 % in Gruppe 2. Die Etablierung einer oralen Antikoagulation wurde insgesamt 80,8 % der Patienten bei Entlassung empfohlen.

Aus Tabelle 8 wird ersichtlich, dass nur wenige Patienten ein einziges gerinnungsaktives Medikament zum Entlassungszeitpunkt einnahmen bzw. verabreicht bekamen. In den Gruppen ASS, orale Vitamin-K-Antagonisten (OAK) und niedermolekulare Heparine (NMH) waren dies nur 0,8 % des Gesamtkollektivs. Clopidogrel als alleinige gerinnungsaktive Medikation nahm nur ein Patient ein. Eine Dualtherapie mit ASS und Clopidogrel ohne zusätzliche Antikoagulation erhielten 21,4 % der Patienten. Dies waren im Detail 28,6 % in der Gruppe 1 und 19,9 % in der Gruppe 2.

Eine sog. „Tripel-Therapie“ mit ASS, Clopidogrel und OAK in Kombination erhielten bei Entlassung 9,5 % des gesamten Kollektivs. Dieser Anteil war in beiden Gruppen identisch (9,5 %). Die Dreifachkombination mit ASS, Clopidogrel und einem niedermolekularen Heparin zur therapeutischen Antikoagulation erhielten 37 % aller Patienten, im Einzelnen 28,6 % in Gruppe 1 und 38,8 % in Gruppe 2 ($p=0,212$). Allen weiterbehandelnden Ärzten der Patienten dieser Gruppe ist schriftlich die Empfehlung der Umstellung der Injektion eines NMH auf eine OAK mitgeteilt worden.

Eine Vierfachkombination aus ASS, Clopidogrel, OAK und niedermolekularem Heparin war bei 11,1 % zum Entlassungszeitpunkt dokumentiert. In der Gruppe: Kombination aus OAK und niedermolekularem Heparin, war ein signifikanter Unterschied ($p=0,028$) sichtbar. Da dies in absoluten Zahlen nur einen Patienten in Gruppe 1 und keinen in Gruppe 2 betraf, ist hieraus jedoch keine relevante Schlussfolgerung abzuleiten. Zusammenfassend ist zu den Medikationskombinationen bei Entlassung zu bemerken, dass die Verteilung der Häufigkeiten in beiden Gruppen als homogen anzusehen ist.

Dies verändert sich im Verlauf deutlich, wie an der Häufigkeitsverteilung der Medikamentenkombinationen während der Follow-up-Phasen erkennbar wird. Zum Follow-up-Zeitpunkt von drei Monaten erhalten lediglich 19,7 % des Patientenkollektivs eine Dualtherapie mit ASS und Clopidogrel, davon 26,7 % in Gruppe 1 und 20,1 % in Gruppe 2. Nach einem Jahr sind es nur noch 15,9 % aller Patienten.

Dieser Trend ist ebenfalls bei den Patienten mit einer Dreifachkombination aus ASS, Clopidogrel und OAK ersichtlich. 7,8 % der Patienten erhalten nach drei Monaten noch diese Kombination und 3,2 % nach einem Jahr im Vergleich zu 9,5 % bei Entlassung. Kein Patient der Gruppe 1 (Ereignis eingetreten) erhält zu den Follow-up-Zeitpunkten noch diese medikamentöse Therapie. In Gruppe 2 sind es noch 9,5 % und somit 19 Patienten ($p= 0,077$) bei Follow-up 1 und 3,4 % bei Follow-up 2. Gestiegen sind hingegen die Anteile der Patienten, welche lediglich ein gerinnungsaktives Medikament einnehmen, vor allem der Anteil derer, die eine alleinige OAK mit einem Vitamin-K-Antagonisten erhalten. Dies sind insgesamt 20,5 % bei Follow-up 1 Vergleich zu 0,8 % bei Entlassung und 35,4 % bei Follow-up 2. Dies ist somit die häufigste gerinnungshemmende Therapie im Follow-up-Zeitraum.

Tabelle 8: Gerinnungsaktive Medikamente bei Entlassung und im Follow-up. Ohne Gruppenbildung. Angaben in % (n).

Medikation	Entlassung				Follow-up 3 Monate				Follow-up 1 Jahr			
	Gesamt (n=243)	1 (n=42)	2 (n=201)	p- Wert	Gesamt (n=229)	1 (n=30)	2 (n=199)	p- Wert	Gesamt (n=189)	1 (n=10)	2 (n=179)	p- Wert
ASS	77,8 (189)	76,2 (32)	78,1 (157)	0,786	51,1 (117)	63,3 (19)	49,2 (98)	0,220	46,0 (87)	60,0 (6)	45,3 (81)	0,526
Clopidogrel	95,1 (231)	95,2 (40)	95,0 (191)	0,954	53,3 (122)	50,0 (15)	53,8 (107)	0,780	36,0 (68)	40,0 (4)	35,8 (64)	0,759
Empfehlung zur OAK bei Entlassung	80,8 (193)	71,8 (28)	82,5 (165)	0,121								
OAK	26,7 (65)	21,4 (9)	27,9 (56)	0,392	61,1 (140)	50,0 (15)	62,8 (125)	0,214	61,4 (116)	50,0 (5)	62,0 (111)	0,648
NMH	67,5 (164)	57,1 (24)	69,7 (140)	0,115	8,3 (19)	10,0 (3)	8,0 (16)	0,809	3,2 (6)	0 (0)	3,4 (6)	0,792

Angaben der Empfehlung zur OAK für n=239 Patienten. OAK= orale Antikoagulation, NMH= niedermolekulares Heparin.

Tabelle 9: Kombination der antiaggregativen und antikoagulativen Medikamente bei Entlassung und im Follow-up. Angaben in % (n).

Kombination der antiaggregativen und antikoagulativen Medikation	Entlassung				Follow-up 3 Monate				Follow-up 1 Jahr			
	Gesamt (n=243)	1 (n=42)	2 (n=201)	p-Wert	Gesamt (n=229)	1 (n=30)	2 (n=199)	p-Wert	Gesamt (n=189)	1 (n=10)	2 (n=179)	p-Wert
ASS Monotherapie	0,8 (2)	2,4 (1)	0,5 (1)	0,219	5,3 (13)	10,0 (3)	5,0 (10)	0,272	13,2 (25)	20,0 (2)	12,8 (23)	0,516
Clopidogrel Monotherapie	0,4 (1)	0 (0)	0,5 (1)	0,647	3,3 (8)	0 (0)	4,0 (8)	0,264	4,8 (9)	0 (0)	5,0 (9)	0,467
OAK Monotherapie	0,8 (2)	0 (0)	1,0 (2)	0,516	20,5 (50)	20,0 (6)	22,1 (44)	0,794	35,4 (67)	10,0 (1)	36,0 (66)	0,084
NMH Monotherapie	0,8 (2)	0 (0)	1,0 (2)	0,516	1,6 (4)	3,3 (1)	1,5 (3)	0,477	1,6 (3)	0 (0)	1,7 (3)	0,680
ASS+ Clopidogrel	21,4 (52)	28,6 (12)	19,9 (40)	0,213	19,7 (48)	26,7 (8)	20,1 (40)	0,410	15,9 (30)	20,0 (2)	15,6 (28)	0,714
ASS+ OAK	0	0	0		9,4 (23)	10,0 (3)	10,1 (20)	0,993	11,1 (21)	20,0 (2)	10,6 (19)	0,358
ASS+NMH	0,4 (1)	0 (0)	0,5 (1)	0,647	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Clopidogrel + OAK	2,1 (5)	0 (0)	2,5 (5)	0,302	13,1 (32)	13,3 (4)	14,1 (28)	0,914	10,6 (20)	20,0 (2)	10,1 (18)	0,320
Clopidogrel +NMH	14,1 (35)	16,7 (7)	13,9 (28)	0,646	0,8 (2)	0 (0)	1,0 (2)	0,581	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
OAK+NMH	0,4 (1)	2,4 (1)	0 (0)	0,028	0,4 (1)	0 (0)	0,5 (1)	0,697	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Kombination der antiaggregativen und antikoagulativen Medikation	Entlassung				Follow-up 3 Monate				Follow-up 1 Jahr			
	Gesamt (n=243)	1 (n=42)	2 (n=201)	p-Wert	Gesamt (n=229)	1 (n=30)	2 (n=199)	p-Wert	Gesamt (n=189)	1 (n=10)	2 (n=179)	p-Wert
ASS +Clopidogrel +OAK	9,5 (23)	9,5 (4)	9,5 (19)	0,989	7,8 (19)	0 (0)	9,5 (19)	0,077	3,2 (6)	0 (0)	3,4 (6)	0,556
ASS +Clopidogrel +NMH	37,0 (90)	28,6 (12)	38,8 (78)	0,212	2,5 (6)	6,7 (2)	2,0 (4)	0,137	1,6 (3)	0 (0)	1,7 (3)	0,680
Tripeltherapie	46,5 (113)	38,1 (16)	48,3 (97)	0,253	10,3 (25)	6,7 (2)	11,5 (23)	0,423	4,8 (9)	0 (0)	5,1 (9)	0,467
ASS +OAK +NMH	0,4 (1)	0 (0)	0,5 (1)	0,647	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Clopidogrel +OAK+NMH	0,8 (2)	2,4 (1)	0,5 (1)	0,219	0,8 (2)	0 (0)	1,0 (2)	0,581	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
ASS+ Clopidogrel +OAK+NHM	11,1 (27)	7,1 (3)	11,9 (24)	0,368	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Keine gerinnungsaktive Medikation	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0,8 (2)	0 (0)	1,0 (2)	0,581	1,6 (3)	10,0 (1)	1,1 (2)	0,029

Die Zeile „Tripeltherapie“ setzt sich aus den Zeilen „ASS +Clopidogrel +OAK“ und „ASS +Clopidogrel +NMH“ zusammen.

Die Veränderungen der Einnahme der Medikation über die Studiendauer sind für ausgewählte Kombinationen in den Abbildungen 14 bis 16 grafisch zusammengefasst. Deutlich erkennbar ist, dass die mehrfach gerinnungshemmende Therapie seltener fortgeführt wurde. Während der Anteil derer mit optimaler, mehrfach gerinnungshemmender Therapie immer weiter sinkt, steigt der Anteil der Patienten, welche keine gerinnungshemmende Medikation mehr erhalten. Nach einem Jahr Follow-up sind es 1,6 % des gesamten Patientenkollektivs.

Dass sich die Häufigkeitsangaben auf ein immer kleineres Gesamtkollektiv während des Beobachtungszeitraums beziehen, ist zum einem durch das Versterben von insgesamt 34 Patienten während der Datenerhebungsphase und zum anderen durch ein „Lost-to-Follow-up“ von 21 Patienten zu erklären.

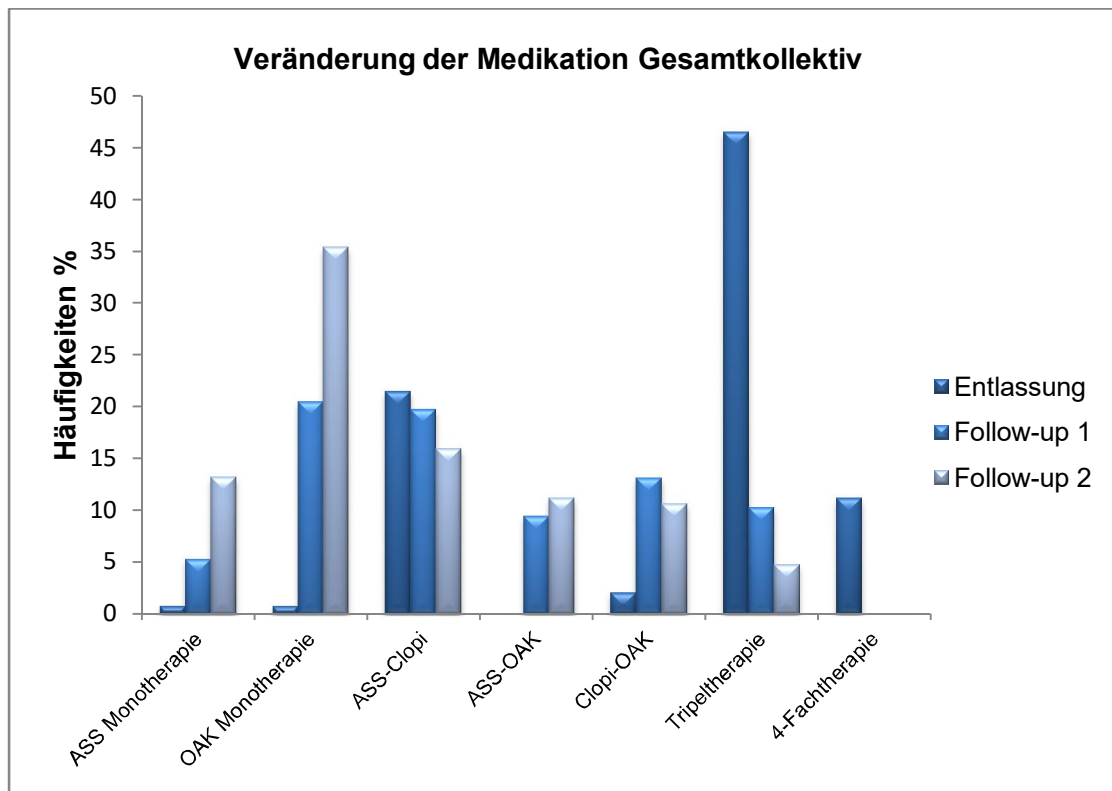


Abb. 14: Änderung der Medikamenteneinnahme im Gesamtkollektiv bei Entlassung und im Follow-up (ausgewählte Kombinationen); Tripeltherapie= ASS+ Clopidogrel+ OAK/NMH; 4-Fachtherapie= ASS+ Clopidogrel+ OAK+ NMH

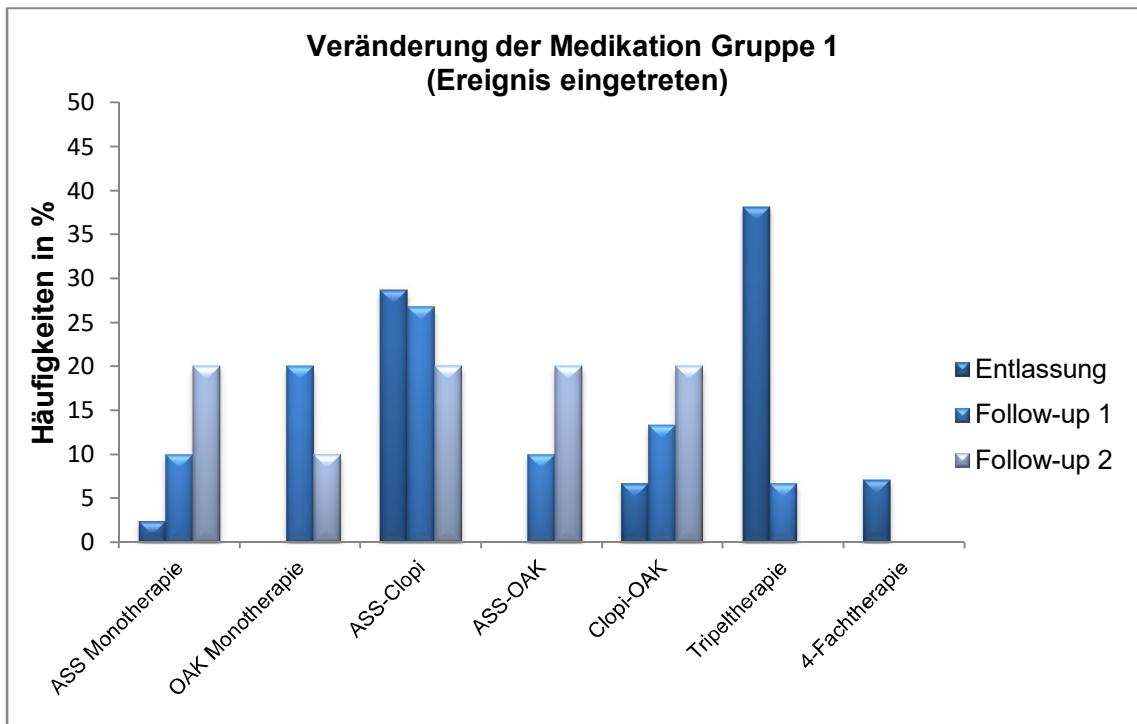


Abb. 15: Änderung der Medikamenteneinnahme in Gruppe 1 bei Entlassung und im Follow-up (ausgewählte Kombinationen). Tripeltherapie und 4-Fachtherapie - Erläuterungen siehe Abb. 14

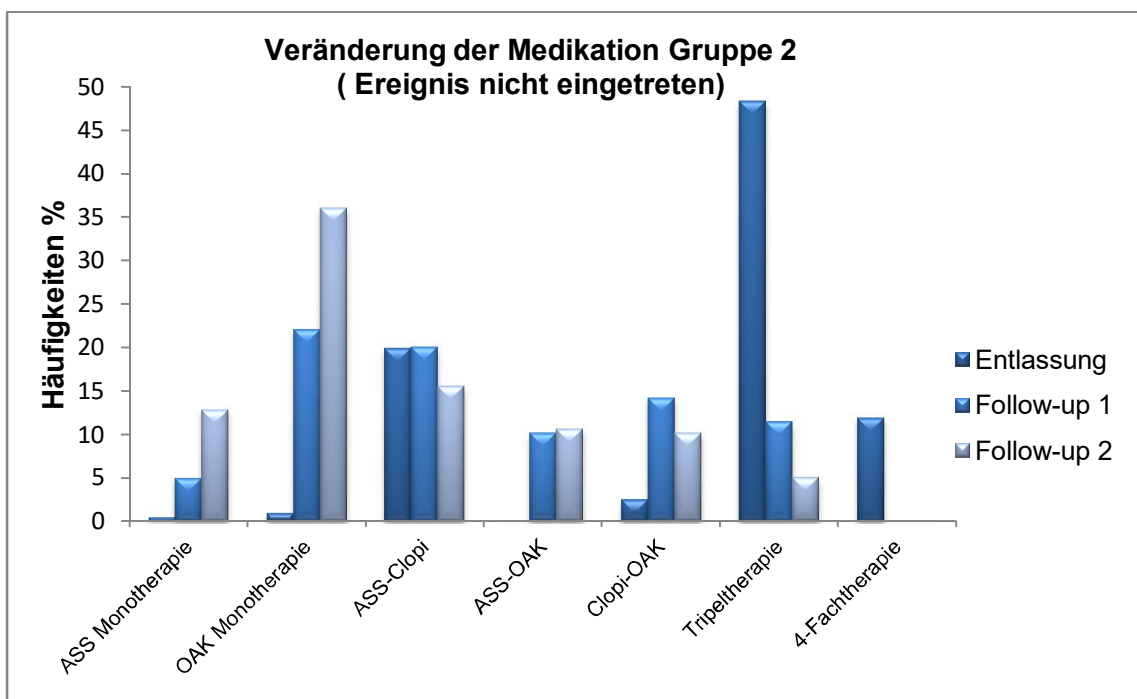


Abb. 16: Änderung der Medikamenteneinnahme in Gruppe 2 bei Entlassung und im Follow-up (ausgewählte Kombinationen). Tripeltherapie und 4-Fachtherapie - Erläuterungen siehe Abb. 14

Den Vergleich der beiden Gruppen bezüglich der nicht in die Gerinnung einwirkenden Medikamente beschreibt Tabelle 10. Das am häufigsten eingenommene Medikament in beiden Gruppen ist der Beta-Rezeptor-Antagonist mit insgesamt 96,2 % (97,5 % vs. 95,9 % in Gruppe 1 bzw. 2, $p=0,638$).

Einen ähnlich hohen Anteil zeigte in 90,7 % aller Patienten die Gabe von Statinen zur Senkung des LDL-Cholesterins im Rahmen der Sekundärprävention der KHK.

Des Weiteren waren ACE-Hemmer und ARB eine häufig verabreichte Medikamentengruppe mit einem Anteil von 67,5 % in Gruppe 1 und 76,6 % in Gruppe 2. Ähnlich verhielt es sich mit der Gabe eines Diuretikums, welches 89,5 % der Patienten in Gruppe 1 und 75,9 % in Gruppe 2 erhielten.

Die Patienten in Gruppe 1 benötigten signifikant häufiger (33,3 %) eine subkutane Gabe von Insulin im Rahmen eines Diabetes mellitus Typ II als in Gruppe 2 (18,8 %; $p=0,042$). Dies deckt sich mit den Beobachtungen aus Tabelle 4, in welcher die Baseline-Charakteristika aufgeführt sind. Auch hier war der Anteil der Diabetiker in Gruppe 1 signifikant erhöht.

Tabelle 10: Vergleich der nicht gerinnungsaktiven Medikamente bei Entlassung, Angaben in %.

Vergleich weitere Medikamente	Gesamt (n=244)	Gruppe 1 (n= 43)	Gruppe 2 (n=201)	p-Wert
ACE-Inhibitor	73,4 (174)	67,5 (27)	76,6 (147)	0,353
Angiotensin-Rezeptor-Blocker	24,5 (58)	30,0 (12)	23,4 (46)	0,372
Diuretikum	78,1 (182)	89,5 (34)	75,9 (148)	0,064
Calcium-Antagonisten	32,2 (76)	35,9 (14)	31,5 (62)	0,589
Beta-Rezeptor-Antagonist	96,2 (228)	97,5 (39)	95,9 (189)	0,638
Statin	90,7 (215)	92,5 (37)	90,4 (178)	0,670
Amiodarone	8,1 (19)	2,6 (1)	9,1 (18)	0,168
Digitalis	30,5 (72)	35,9 (14)	29,4 (58)	0,424
Orale Antidiabetika	21,2 (50)	17,9 (7)	21,8 (43)	0,588
Insulin	21,2 (50)	33,3 (13)	18,8 (37)	0,042

4.4 Daten zur Echokardiographie

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung der Patienten dargestellt. Tabelle 11 zeigt, nach Herzklappen gegliedert, wie viele Patienten eine Klappenfunktionsstörung bezüglich einer Klappeninsuffizienz aufwiesen. In Gruppe 2 litten weniger Patienten an einer Aortenklappeninsuffizienz (kein Vitium 67,7 %) als in Gruppe 1 (55,8 %, $p= 0,191$). Insgesamt war die Mitralklappe im

gesamten Patientenkollektiv die am häufigsten von einer Insuffizienz betroffene Herzklappe (72 %). Während in Gruppe 1 83,7 % der Patienten an einer Mitralsuffizienz litten, waren es in Gruppe 2 nur 69,7 %, in beiden Fällen jedoch mehr als die Hälfte. Die Verteilung bei Trikuspidal- und Pulmonalklappenvitien wies dagegen keine nennenswerten Unterschiede auf

Tabelle 11: Klappeninsuffizienzen, Angaben in % (n)

Klappeninsuffizienz	Gesamt (n=244)	Gruppe 1 (n=43)	Gruppe 2 (n=201)	p-Wert
Aortenklappe, % (n)				0,191
kein Vitium	65,6 (160)	55,8 (24)	67,7 (136)	
leichtgradig	29,5 (72)	34,9 (15)	28,4 (57)	
mittelgradig	4,9 (12)	9,3 (4)	4,0 (8)	
hochgradig	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Vitium gesamt	34,4 (84)	44,2 (19)	32,3 (65)	0,138
Mitralklappe, % (n)				0,220
kein Vitium	27,9 (68)	16,3 (7)	30,3 (61)	
leichtgradig	56,1 (137)	60,5 (26)	55,2 (111)	
mittelgradig	14,3 (35)	20,9 (9)	12,9 (26)	
hochgradig	1,6 (4)	2,3 (1)	1,5 (3)	
Vitium gesamt	72,1 (176)	83,7 (36)	69,7 (140)	0,062
Pulmonalklappe, %(n)				0,118
kein Vitium	85,7 (209)	82,5 (33)	88,9 (176)	
leichtgradig	10,2 (25)	12,5 (5)	10,1 (20)	
mittelgradig	1,2 (3)	2,5 (1)	1,0 (2)	
hochgradig	0,4 (1)	2,5 (1)	0 (0)	
Vitium gesamt	12,2 (29)	17,5 (7)	11,1 (22)	0,260
Trikuspidalklappe, % (n)				0,166
kein Vitium	37,7 (92)	30,2 (13)	39,3 (73)	
leichtgradig	47,5 (116)	44,2 (19)	48,3 (97)	
mittelgradig	12,3 (30)	20,9 (9)	10,4 (21)	
hochgradig	2,5 (6)	4,7 (2)	2,0 (4)	
Vitium gesamt	62,3 (152)	69,8 (30)	60,7 (122)	0,265

In Tabelle 12 werden analog zu Tabelle 11 ebenfalls alle Herzklappen einzeln, jedoch bezüglich des Vorliegens einer Stenose betrachtet. Signifikante Differenzen zeigten sich bei der Häufigkeit des Auftretens einer Aortenklappenstenose. Während in Gruppe 2

83,1 % der Patienten an keiner Stenose dieser Herzklappe litten, waren es in Gruppe 1 nur 72,1 % (p=0,040). Vor allem mittel- und hochgradige Stenosen traten prozentual deutlich häufiger in Gruppe 1 (hochgradig 7,0 % vs. 1,5 %) auf. Statistisch signifikante Unterschiede bezüglich stenotischer Veränderungen der anderen drei Herzklappen ergaben sich nicht. Dafür kamen diese zu selten vor. Die Aortenklappe war mit 28,9 % die am häufigsten von einer Stenose betroffene Herzklappe. Die stenotischen Veränderungen der Herzklappen kamen im Vergleich zu den Insuffizienzen seltener vor.

Tabelle 12: Klappenstenosen, Angaben in % (n)

Klappenstenose	Gesamt (n=244)	Gruppe 1 (n=43)	Gruppe 2 (n=201)	p-Wert
Aortenklappe, % (n)				0,040
kein Vitium	81,1 (198)	72,1 (31)	83,1 (167)	
leichtgradig	12,3 (30)	11,6 (5)	12,4 (25)	
mittelgradig	14,1 (10)	9,3 (4)	3,0 (6)	
hochgradig	2,5 (6)	7,0 (3)	1,5 (3)	
Vitium gesamt	18,9 (46)	27,9 (12)	16,9 (34)	0,094
Mitralklappe, % (n)				0,895
kein Vitium	92,2 (225)	90,7 (39)	92,5 (186)	
leichtgradig	6,1 (15)	7,0 (3)	6,0 (12)	
mittelgradig	1,6 (4)	2,3 (1)	1,5 (3)	
hochgradig	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Vitium gesamt	7,8 (19)	9,3 (4)	7,5 (15)	0,683
Pulmonalklappe, % (n)				
kein Vitium	100,0 (241)	100,0 (42)	100,0 (199)	
Trikuspidalklappe, % (n)				0,641
kein Vitium	98,8 (241)	100,0 (43)	99,5 (198)	
leichtgradig	0,4 (1)	0 (0)	0,5 (1)	
mittelgradig	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
hochgradig	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Vitium gesamt	0,4 (1)	0 (0)	0,5 (1)	0,641

Die Häufigkeitsangaben der Parameter Pulmonalklappenstenose und Trikuspidalklappenstenose beziehen sich auf ein Gesamtkollektiv von n=241 bzw. n=242.

Im Folgenden stellt Tabelle 13 eine Übersicht über weitere echokardiographische Parameter und deren Verteilung in den Vergleichsgruppen dar. Bezüglich der Standardmesswerte im M-Mode finden sich keine größeren, signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In beiden liegen die gemessenen Parameter größtenteils

innerhalb der geltenden Normwerte. Auffällig ist, dass die Größe des linken Vorhofs in beiden Gruppen gleichermaßen über der Normwertangabe von 4 cm liegt (4,7 cm in Gruppe 1; 4,6 cm in Gruppe 2).

Der Parameter TAPSE (Definition und Erläuterung siehe Methodenteil), welcher ein indirektes Maß zur Beurteilung der systolischen Funktion des rechten Ventrikels ist, lag in beiden Gruppen im Mittel unter den Normwert von 2 cm. Signifikante Differenzen bestanden jedoch nicht im Vergleich der Gruppen. Auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (berechnet nach Simpson) ist im gesamten Kollektiv im Mittel mit 49 % erniedrigt. Näher am Normwert, jedoch nicht signifikant verschieden, lag die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Gruppe 2 mit 49,7 % vs. 45,6 % in Gruppe 1.

Wird die gesamte linksventrikuläre Funktion als kategoriale Variable betrachtet, zeigten sich Unterschiede. In Gruppe 1 litten wesentlich mehr Patienten an einer reduzierten linksventrikulären, systolischen Funktion als in Gruppe 2 (62,8 % vs. 46,0 %, $p=0,046$). Zum Großteil waren dies leicht- und mittelgradige Funktionsstörungen (48,8 %), jedoch ist auch der Anteil hochgradiger Funktionsstörungen mit 14,0 % deutlich vertreten. Eine ähnliche Schweregradverteilung wies die Vergleichsgruppe ebenfalls auf.

Die Mehrheit des Patientenkollektivs (78,1 %) wies weiterhin eine isolierte Störung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels auf. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (85,7 % vs. 76,6 %). Nur 19,3 % des Gesamtkollektivs hatten eine ungestörte diastolische Funktion. Jedoch wurde dieser Parameter bei 13,7 % der Patienten nicht beurteilt, da dessen Bestimmung bei einer erniedrigten Ejektionsfraktion $< 50\%$ nicht sinnvoll ist. Signifikante Unterschiede ergab der Vergleich des maximalen pulmonalarteriellen Drucks ($p=0,042$). Dieser zeigte sich bereits im Gesamtmedian mit 34,0 mmHg über dem geltenden Normwert (25 mmHg in Ruhe). In Gruppe 1 lag der mediane Wert bei 36,5 mmHg, in Gruppe 2 bei 34 mmHg.

Tabelle 13: Echokardiographische Parameter. Bei nicht schiefen, kontinuierlichen Variablen (Ao, Avd, LVDs, LVDd, LVPWs, LVPwd, LAD, IVSs, IVSd, TAPSE, LVEF) Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung bei Anwendung des T-Tests. Bei schiefen Parametern (E', E/A, E/E', alle Drücke und Geschwindigkeiten) Angab der 25., 50. (=Median) und 75. Perzentile unter Anwendung des Mann-Whitney-Tests. Kategoriale Variablen (LV-Funktion, Diastolische Dysfunktion),Angaben in % (n).

Echokardiographische Parameter	Gesamt (n=244)	Gruppe 1 (n=43)	Gruppe 2 (n=201)	p-Wert
Aortendurchmesser (Ao) in cm, (n=212)	3,1 (0,5)	3,1 (0,4)	3,1 (0,5)	0,997
Linksventrikulärer Durchmesser Systole (LVDs) in cm (n=200)	3,8 (1,0)	3,9 (1,1)	3,8 (1,0)	0,562
Linksventrikulärer Durchmesser Diastole (LVDd) in cm (n=200)	5,1 (0,9)	5,2 (0,8)	5,1 (0,9)	0,762
Linksventrikuläre posteriore Wand Systole (LPWs) in cm (n=200)	1,7 (0,4)	1,7 (0,3)	1,7 (0,4)	0,562
Linksventrikuläre posteriore Wand Diastole (LPWd) in cm (n=200)	1,3 (0,3)	1,3 (0,2)	1,3 (0,3)	0,201
Linker Vorhof (LAD) in cm (n=209)	4,6 (0,8)	4,7 (0,7)	4,6 (0,8)	0,212
Interventrikuläres Septum Systole (IVSs) in cm (n=200)	1,6 (0,4)	1,6 (0,4)	1,6 (0,4)	0,290
Interventrikuläres Septum Diastole (IVSd) in cm (n=200)	1,3 (0,3)	1,3 (0,3)	1,3 (0,3)	0,162
Tricuspid annular plane systolic excursion in mm (TAPSE) (n=58)	17,3 (4,0)	16,4 (4,2)	17,4 (4,0)	0,536
Frühdiaastolische Myokardgeschwindigkeit (E') in cm/s (n=65)	(4,0) 5,7 (7,1)	(3,75) 5,5 (6,3)	(4,0) 5,7 (7,1)	0,444
Verhältnis frühe zu atrialer linksventrikulärer Füllung (E/A) (n=62)	(0,8) 1,0 (1,8)	(0,88) 0,9 (2,1)	(0,8) 1,0 (1,7)	0,585
Linksventrikulärer Füllungsindex (E/E') (n=45)	(10,0) 10,0 (14,7)	(10,0) 10,0 (10,0)	(10,0) 10,0 (14,7)	0,600
Maximalgeschwindigkeit über der Aortenklappe in m/s (n=53)	(1,5) 1,9 (2,3)	(1,6) 2,0 (2,5)	(1,5) 1,8 (2,3)	0,288

Echokardiographische Parameter	Gesamt (n=244)	Gruppe 1 (n=43)	Gruppe 2 (n=201)	p-Wert
Maximalgeschwindigkeit über der Mitralklappe in m/s (n=157)	(0,8) 1,0 (1,2)	(0,9) 1,1 (1,3)	(0,8) 1,0 (1,1)	0,016
Mittlerer Druck über Mitralklappe in mmHG (n=35)	(0,9) 1,5 (1,9)	(1,8) 2,0 (2,4)	(0,9) 1,3 (1,8)	0,072
Maximalgeschwindigkeit über der Pulmonalklappe in m/s (n=32)	(0,7) 0,8 (0,9)	(0,7) 0,8 (1,3)	(0,7) 0,8 (0,9)	0,560
Pulmonalarterieller Druck in mmHg (n=129)	(26,5) 34,0 (42,0)	(30,0) 36,5 (54,0)	(26,0) 34,0 (40,0)	0,042
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion n. Simpson in % (LVEF) (n=227)	49,0 (13,6)	45,6 (12,6)	49,7 (13,8)	0,094
Linksventrikuläre Funktion (n=243), % (n)				0,374
normal/hyperkinetisch	51,0 (124)	32,7 (16)	54,0 (108)	
leichtgradig eingeschränkt	20,6 (50)	27,9 (12)	19,0 (38)	
mittelgradig eingeschränkt	16,5 (40)	20,9 (9)	15,5 (31)	
hochgradig eingeschränkt	11,9 (29)	14,0 (6)	11,5 (23)	
gestörte LV-Funktion gesamt	49,0 (119)	62,8 (27)	46,0 (92)	0,046
Diastolische Dysfunktion (n=197), % (n)				0,385
Keine	19,3 (38)	15,2 (5)	20,1 (33)	
Grad 1	28,4 (56)	27,3 (9)	28,7 (47)	
Grad 2	26,4 (52)	24,2 (8)	26,8 (44)	
Grad 3	10,7 (21)	21,2 (7)	8,5 (14)	
Grad 4	1,5 (3)	0 (0)	1,8 (3)	
nicht beurteilbar	13,7 (27)	12,1 (4)	14,0 (23)	
gestörte diastolische Dysfunktion gesamt	78,1 (132)	85,7 (24)	76,6 (108)	0,287

4.5 Ereignisse während des stationären Aufenthaltes

Tabelle 14 zeigt die Häufigkeiten der Ereignisse, welche noch während des stationären Aufenthaltes auftraten. Es verstarben zwei Patienten während des Klinikaufenthaltes, sie wurden der Gruppe 1 (Endpunkt eingetreten) zugeordnet (p=0,002).

Signifikante Unterschiede ergaben sich auch beim Auftreten des akuten Myokardinfarktes, welchen ein Patient in Gruppe 1 erlitt (p=0,03). Auch der Schlaganfall trat signifikant häufiger in Gruppe 1 auf (p=0,025). Blutungsereignisse gab es bei insgesamt 14,3 % der Patienten, signifikant häufiger in Gruppe 1 (p=0,021). Der am

häufigsten aufgetretene Ort der Blutung war hierbei das Leistenhämatom an der Zugangsstelle des Herzkatheters mit 60 % aller Blutungsereignisse bei insgesamt 21 Patienten. Die anderen hier aufgeführten Blutungsorte traten wesentlich seltener auf und deren Verteilung in den zwei Gruppen war ähnlich, mit Ausnahme der urogenitalen Blutungen, welche häufiger in Gruppe 1 auftraten ($p=0,046$). Es traten insgesamt wenig transfusionspflichtige Blutungen (11,4 %) oder Blutungen, welche einen operativen Eingriff nötig machten (0,8 %), auf.

Ein thrombembolisches Ereignis im Sinne einer tiefen Venenthrombose bzw. einer Lungenembolie erlitt lediglich ein Patient.

Tabelle 14: Ereignisse während des stationären Aufenthaltes. Kategoriale Variablen, Angaben in % (n).

Ereignisse während Klinikaufenthalt	Gesamt (n=244)	Gruppe 1 (n=43)	Gruppe 2 (n=201)	p-Wert
Kein Ereignis	83,2 (203)	67,4 (29)	86,6 (174)	0,002
Tod	0,8 (2)	4,7 (2)	0 (0)	
Myokardinfarkt	0,4 (1)	2,3 (1)	0 (0)	0,030
Tiefe Venenthrombose/ Lungenembolie	0,4 (1)	0 (0)	0,5 (1)	0,643
Schlaganfall	1,2 (3)	4,7 (2)	0,5 (1)	0,025
Blutungsereignisse	14,3 (35)	25,6 (11)	11,9 (24)	0,021
Blutungsort				
Leistenhämatom	60,0 (21)	54,5 (6)	62,5 (15)	0,656
Gastrointestinal	17,1 (6)	18,2 (2)	16,7 (4)	0,912
Urogenital	11,4 (4)	27,3 (3)	4,2 (1)	0,046
Zahnfleisch/Nase	11,4 (4)	0 (0)	16,7 (4)	0,169
Hb-Abfall				0,743
< 3 g/l	97,1 (34)	100,0 (11)	95,8 (23)	
3-5 g/l	2,9 (1)	0 (0)	4,2 (1)	
Transfusionspflichtige Blutung	11,4 (4)	18,2 (2)	8,3 (2)	0,395
Operativer Eingriff nötig	0,8 (2)	0 (0)	8,3 (2)	0,324

Die Angaben zu den Blutungsereignissen beziehen sich auf n=209 Patienten. Die Angaben in % von den Variablen Hb-Abfall, operativer Eingriff beziehen sich auf die n=35 Blutungsereignisse. Hb= Hämoglobin

4.6 Ereignisse während des Follow-up

Tabelle 15 zeigt die Ereignisse während der Follow-up-Periode. Bei mehreren Variablen variiert die Fallzahl (n), da es nicht möglich war, jeden Patienten während des Follow-up telefonisch zu erreichen oder nur ungenaue oder gar keine Angaben vom Patienten selbst oder von Angehörigen zu verschiedenen Variablen gemacht werden konnten.

Während der Nachverfolgungszeit verstarben 30 Patienten, also 12,3 % des Gesamtkollektivs. Zusammen mit den zwei Verstorbenen während des stationären Aufenthaltes ergibt sich eine Gesamtmortalität von 13,2 %.

Einen Schlaganfall erlitten 2,9 % und einen akuten Myokardinfarkt 3,3 % der Patienten während des Follow-up. Alle Patienten mit den Ereignissen Tod, akuter Myokardinfarkt und Schlaganfall sind definitionsgemäß nach dem kombinierten Endpunkt der Gruppe 1 zugeordnet worden. Dies sind insgesamt 48 Ereignisse im Patientenkollektiv. Dass sich in Gruppe 1 nur insgesamt 43 Patienten befinden, wird dadurch verursacht, dass manche Patienten sowohl im Laufe des Follow-up einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall hatten als auch im Rahmen der Nachverfolgungszeit verstorben sind. Bei 52,7 % der untersuchten Patienten wurde keines der untersuchten Ereignisse registriert. Dies waren erwartungsgemäß signifikant mehr in Gruppe 2 ($p < 0,001$).

Bei 46,8 % der Patienten wurde während des Follow-up eine stationäre Wiederaufnahme nötig (Gruppe 1 56,8 % vs. Gruppe 2 45,0 %; $p = 0,188$). In 55,5 % der Fälle war eine kardiale Ursache Indikation zur Rehospitalisierung. Es existieren jedoch weitere Aufnahmegründe, deren Verteilung in Tabelle 14 ersichtlich ist. In der Analyse wurde stets die erste stationäre Wiederaufnahme nach Entlassung betrachtet. Der häufigste Aufnahmegrund kardialer Ursachen war hierbei das erneute akute Koronarsyndrom mit 13,5 % in Gruppe 1 und 8,5 % in Gruppe 2 ($p = 0,188$).

Bezüglich der festgestellten Blutungsereignisse waren im Vergleich der Gruppen keine signifikanten Unterschiede messbar. Bei insgesamt 26,3 % der Patienten traten Blutungsereignisse (ausgenommen Schlaganfälle) auf. Als „größere Blutungen“ wurden diese kategorisiert, welche mit einem stationären Aufenthalt einhergingen. Absolut traten 15 Ereignisse auf, wobei die Gruppe 2 mit 7 % häufiger als die Gruppe 1 mit 2,3 % betroffen war. Als häufigsten Blutungsort stellte sich hier der Gastrointestinaltrakt heraus. Kleinere Blutungen ereigneten sich bei 22,1 % der Patienten, davon nahezu mit gleichen Anteilen in Gruppe 1 und 2 (22,9 % vs. 22,0 %). Die häufigsten Blutungsorte waren mit 70,6 % Zahnfleisch und Nase. Ebenfalls zahlreich vertreten waren kutane Einblutungen mit 25,5 %.

Tabelle 15: Ereignisse im Zeitraum von Entlassung zum individuellen Zeitpunkt des Follow-up (FU). Alle Angaben in % (n).

Ereignisse im Follow-up	Gesamt (n=244)	Gruppe 1 (n=43)	Gruppe 2 (n=201)	p-Wert
Tod im Follow-up	12,3 (30)	69,8 (30)	0 (0)	
Tod gesamt (Baseline +Follow-up)	13,2 (32)	74,4 (32)	0 (0)	
Myokardinfarkt	3,3 (8)	18,6 (8)	0 (0)	
Schlaganfall	2,9 (7)	16,3 (7)	0 (0)	
Re-PCI	10,7 (26)	16,7 (7)	9,5 (19)	0,169
ACB	3,7 (9)	0 (0)	4,5 (9)	0,156
Rehospitalisierung gesamt	46,8 (111)	56,8 (21)	45,0 (90)	0,188
Kardiale Rehospitalisierung	55,5 (61)	47,6 (10)	57,3 (51)	0,422
Aufnahmegründe				
ACS	9,3 (22)	13,5 (5)	8,5 (17)	0,334
PCI	2,5 (6)	0 (0)	3 (6)	0,286
ACB	3,0 (7)	0 (0)	3,5 (7)	0,248
Blutung	6,3 (15)	5,4 (2)	6,5 (13)	0,802
Schlaganfall	3,0 (7)	18,9 (7)	0 (0)	
Pneumonie	3,8 (9)	10,8 (4)	9,5 (5)	0,015
Hypertensive Krise	1,7 (4)	2,7 (1)	1,5 (3)	0,602
Ablation	4,2 (10)	0 (0)	5,0 (10)	0,165
Dekompensierte Herzinsuffizienz	2,1 (5)	0 (0)	2,5 (5)	0,331
Schrittmacherimplantation	0,4 (1)	0 (0)	0,5 (1)	0,666
Blutungsereignisse gesamt (außer Schlaganfall)	26,3 (64)	20,9 (9)	27,5 (55)	0,375
größere Blutung gesamt	6,2 (15)	2,3 (1)	7,0 (12)	0,248
Ort der Blutung				0,906
am Gefäßzugang	7,7 (1)	0 (0)	8,3 (1)	
gastrointestinal	84,6(11)	100 (1)	83,3(10)	
pulmonal	7,7 (1)	0 (0)	8,3 (1)	

Ereignisse im Follow-up	Gesamt (n=244)	Gruppe 1 (n=43)	Gruppe 2 (n=201)	p-Wert
kleinere Blutung gesamt	22,1 (51)	22,9 (8)	22,0 (44)	0,910
Ort der Blutung				0,102
gastrointestinal	2,0 (1)	12,5 (1)	0 (0)	
pulmonal	2,0 (1)	0 (0)	2,3 (2)	
Zahnfleisch/Nase	70,6 (36)	75,0 (6)	69,8 (30)	
Haut	25,5 (13)	12,5 (1)	27,9 (12)	

Tod, AMI, Re-PCI, große Blutung, kein Ereignis n=243, kleinere Blutung n=235, stat. Wiederaufnahme n=237, Grund stat. Wiederaufnahme n=237, Ort große Blutung n=15, Ort kleinere Blutung n=51. ACS = acute coronary syndrome, PCI= percutaneous coronary intervention, ACB = aortokoronarer Bypass

Die Anzahl der auswertbaren Ereignisse variiert von Variable zu Variable, da nicht immer alle aufgetretenen Ereignisse zu eruieren waren und von den Hausärzten, Angehörigen und Meldeämtern in mehreren Fällen als einzig sichere Information ein „Überleben“ oder „Versterben“ vermittelt werden konnte.

4.7. Eintritt des kombinierten Endpunktes

Die folgende Grafik stellt die Zeit bis zum Eintritt eines der Ereignisse des kombinierten Endpunktes (Tod, AMI, Schlaganfall) dar. Der Zeitpunkt bis zum Eintritt eines der Ereignisse lag im Mittel bei 58,2 Wochen ($\pm 1,26$; SD). Es wurden während des Beobachtungszeitraumes 43 Ereignisse detektiert, das entspricht 17,6 % des untersuchten Patientenkollektivs.

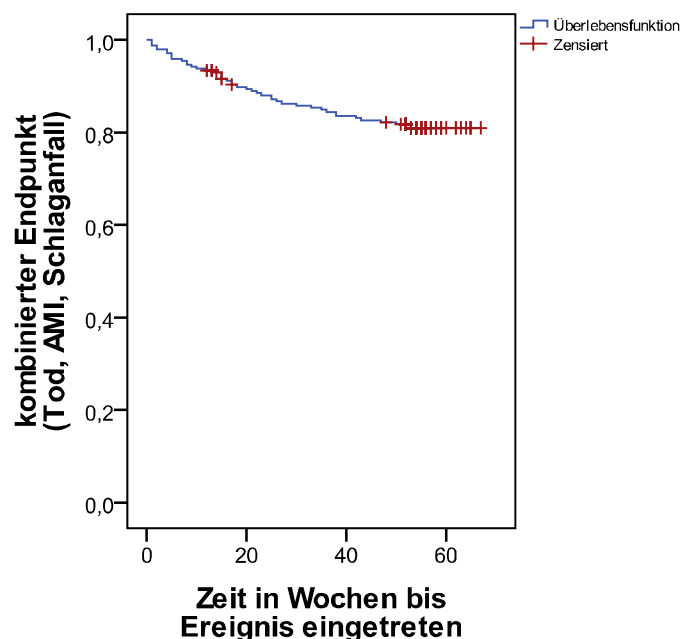


Abb. 17: Kaplan-Meier-Analyse: Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes. Beobachtungszeitraum (n= 244, zensiert= 201)

4.8 Einflussfaktoren auf das Erreichen des kombinierten Endpunktes

4.8.1 Echokardiographische Einflussfaktoren

Zur Untersuchung des Einfluss echokardiographischer Parameter auf die Wahrscheinlichkeit des Eintretens vom kombinierten Endpunkt wurde ein Cox-Regressionsmodell erstellt. Es wurde univariat der Einfluss der verschiedenen Parameter auf den Endpunkt untersucht. Diese Analyse wurde für die echokardiographischen Variablen durchgeführt, bei denen ein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen den zwei untersuchten Gruppen (Endpunkt eingetreten vs. nicht eingetreten) in den vorangehenden Testungen, festgestellt wurde. Dies traf für die Parameter Aortenklappenstenose und linksventrikuläre Funktionseinschränkung zu. Die Parameter wurden sowohl eingeteilt in verschiedene Unterkategorien als auch dichotomisiert untersucht. Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Analysen zeigen Abb. 18 und Abb. 19.

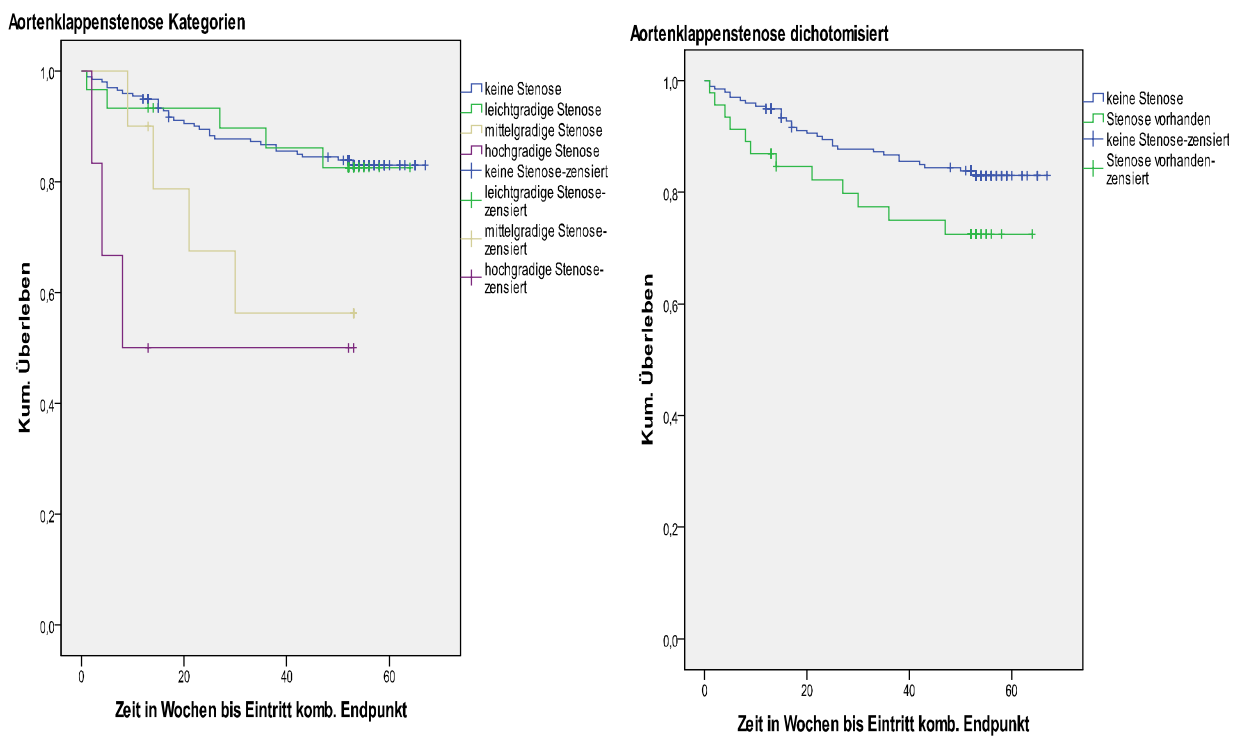


Abb. 18: Kaplan-Meier-Analysen echokardiographischer Parameter.

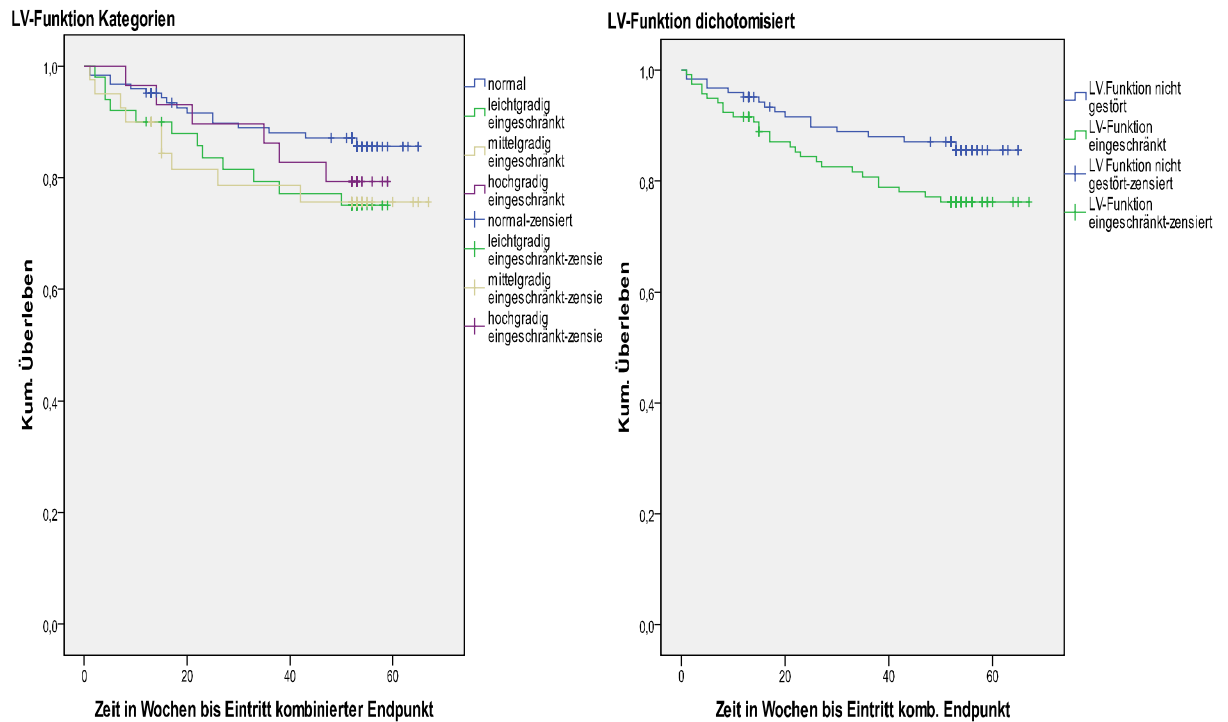


Abb. 19: Kaplan-Meier-Analysen echokardiographischer Parameter.
 LV-Funktion = linksventrikuläre Funktion

In Tabelle 16 sind die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit den dazugehörigen Hazard-Ratios und Konfidenzintervallen dargestellt.

Es zeigt sich im Vergleich zu klappengesunden Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für Patienten mit einer mittel- oder hochgradigen Aortenklappenstenose für den Eintritt des kombinierten Endpunktes (Hazard Ratio von 3,031 ($p=0,037$) bzw. von 5,958 ($p=0,003$)). Die linksventrikuläre Funktionsstörung zeigte bei der Analyse der Unterkategorien keine signifikanten Unterschiede. Bei dichotomisierter Betrachtung ist ein Trend erkennbar, welcher allerdings ebenfalls nicht signifikant ist.

Tabelle 16: Cox-Regressionsmodell echokardiographischer Parameter univariat

Einflussgrößen	Hazard-Ratio	95% Konfidenzintervall		p-Wert
		untere Grenze	obere Grenze	
AK-Stenose				
Leichtgradig	1,051	0,408	2,702	0,918
Mittelgradig	3,031	1,068	8,598	0,037
Hochgradig	5,958	1,812	19,593	0,003
AK-Stenose dich.	1,821	0,935	3,547	0,078
LV-Funktionseinschr.				
Leicht	1,928	0,912	4,075	0,086
Mittelgradig	1,928	0,852	4,365	0,115
Hochgradig	1,508	0,590	3,853	0,391
LV-Funktion dich.	1,816	0,978	3,370	0,059

AK-Stenose= Aortenklappenstenose; AK-Stenose dich. = Aortenklappenstenose dichotomisiert (nicht vorhanden vs. vorhanden); LV Funktionseinschr.= linksventrikuläre Funktionseinschränkung; LV-Funktion dich.= linksventrikuläre Funktion dichotomisiert (nicht eingeschränkt vs. eingeschränkt)

4.8.2. Einflussgrößen der Baselinecharakteristika

In Tabelle 17 werden die Ergebnisse eines weiteren Cox-Regressionsmodells dargestellt. Multivariat analysiert wurden hier alle Parameter, welche signifikante Unterschiede zwischen den zwei betrachteten Gruppen zeigten. Nach Adjustierung konnte allerdings für die Aortenklappenstenose kein signifikanter Unterschied mehr abgebildet werden. Lediglich der Body Mass Index bleibt eine signifikante Größe. Demnach haben die Studienteilnehmer mit einem höheren BMI ein geringeres Risiko für den Eintritt des Endpunktes (HR 0,893; p=0,004). Analysiert man den BMI jedoch getrennt nach den Kategorien (Normalgewicht, Übergewicht, Adipositas) ist keine multivariate Regression in Kombination mit allen anderen Einflussgrößen mehr durchführbar. SPSS konnte für die verschiedenen Subgruppen keine Hazard-Ratio mehr berechnen, da die verschiedenen Untergruppen zu geringe Patientenzahlen aufweisen und dies somit dadurch limitiert wird.

Tabelle 17: Cox-Regressionsmodell aller Einflussfaktoren multivariat

Einflussgrößen	Hazard-Ratio	95% Konfidenzintervall		p-Wert
		untere Grenze	obere Grenze	
Männliches Geschlecht	1,076	0,525	2,204	0,842
Alter	1,041	0,998	1,087	0,062
BMI	0,893	0,827	0,964	0,004
Diabetes mellitus Typ II	1,945	0,979	3,866	0,058
Hypertonie	0,817	0,089	7,457	0,858
Dyslipidämie	0,174	0,349	1,462	0,357
LV-Funktion dich.	1,691	0,859	3,332	0,129
AK-Stenose				
Leichtgradig	0,637	0,238	1,706	0,370
Mittelgradig	1,952	0,519	7,342	0,322
Hochgradig	3,421	0,930	12,591	0,064

AK-Stenose= Aortenklappenstenose; LV-Funktionseinschr.= linksventrikuläre Funktionseinschränkung; LV-Funktion dich.= linksventrikuläre Funktion dichotomisiert (nicht eingeschränkt vs. eingeschränkt)

5 Diskussion

Der medizinisch-technische Fortschritt und bessere Lebensumstände bedingen eine stetige Zunahme der Lebenserwartung der Bevölkerung. In den letzten einhundert Jahren stieg diese um 30 Lebensjahre (Statistisches Bundesamt, 2014). Aufgrund dessen wird man im klinischen Alltag immer häufiger mit älteren und alten Patienten konfrontiert, welche zahlreiche Allgemeinerkrankungen und Komorbiditäten aufweisen. Diese können nicht jede für sich, sondern müssen in Ihrer Gesamtheit betrachtet werden, um adäquate Therapieentscheidungen treffen zu können.

Herz-Kreislauferkrankungen sind dabei ganz vorn mit zu nennen. Die Prävalenz der KHK beträgt in Deutschland laut einer aktuellen Studie des Robert-Koch-Institutes 9,3 %, in der Gruppe der 70-79-jährigen Patienten sogar 22,3 % (Gößwald et al., 2013). Sie stehen außerdem auf Platz eins der Todesursachenstatistik, welche jährlich vom Statistischen Bundesamt herausgegeben wird. Allein im Jahre 2008 wurden in deutschen Herzkatheterlaboren 845.172 Linksherzkatheteruntersuchungen, davon 303.832 perkutane Koronarinterventionen durchgeführt. In 89 % dieser Interventionen wurde ein Stent zum Offenhalten des Herzkranzgefäßes implantiert.

Doch auch Herzrhythmusstörungen werden mit steigendem Bevölkerungsalter immer häufiger. Vorhofflimmern ist mit einer Prävalenz von aktuell 2,3 % in Deutschland (Zoni-Berisso et al., 2014, Abb. 20) die häufigste Herzrhythmusstörung überhaupt. Allein zwischen 1993-2007 hat es eine Prävalenzzunahme von 0,3 % pro Jahr bei den über 65-Jährigen gegeben (Zoni-Berisso et al., 2014).

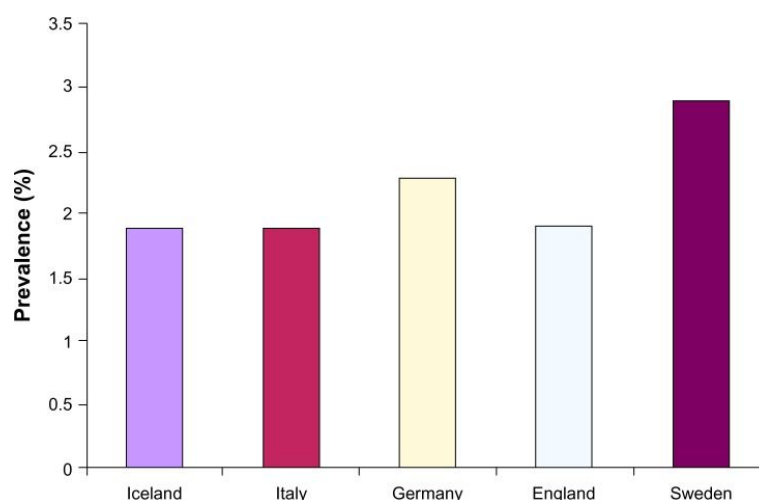


Abb. 20: Prävalenz des Vorhofflimmerns in verschiedenen europäischen Ländern. (Aus: Zoni-Berisso et al., 2014)

Es liegt somit nahe, dass es zwischen verschiedenen Erkrankungen oft zu Schnittstellen kommt und man, will man die eine Erkrankung adäquat therapieren, die andere nicht außer Acht lassen kann.

Besonders problematisch und somit in den letzten Jahren Ziel zahlreicher Studien und Untersuchungen, ist hierbei die Wahl und Kombination der adäquaten Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit VHF. Nach einer perkutanen Koronarintervention benötigen die Patienten eine antithrombotische Therapie mit einem die Thrombozytenaggregation hemmenden Medikament. Als allgemein empfohlen gilt hierbei die Kombination von ASS mit einem P2Y₁₂-Inhibitor, zum Beispiel Clopidogrel (Thompson und Verheugt, 2014). Patienten mit VHF dagegen benötigen, in Abhängigkeit ihres Schlaganfallrisikos, welches über den CHA₂DS₂VASc-Score eingeschätzt wird, eine orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten oder einem der neuen oralen Antikoagulantien (Camm et al, 2012). Mit Zunahme der Kombinationen von Medikamenten, welche ins Gerinnungssystem eingreifen, erhöht sich jedoch ebenso das Risiko schwerer Blutungen. Die Balance zwischen diesen verschiedenen Risiken zu finden ist somit schwierig. Wichtig ist es deshalb, Patienten zu identifizieren, welche von einer solchen Antikoagulation aufgrund eines hohen Schlaganfallrisikos auch profitieren. Um dies noch genauer einschätzen zu können als mit den bereits bestehenden Scores, wurden in den letzten Jahren mehrere Studien zu möglichen echokardiographischen Einflussfaktoren durchgeführt, die diese Problematik untersuchten.

5.1 Studienlage zur Aussagekraft echokardiographischer Parameter bei Patienten mit Vorhofflimmern

Die Echokardiographie ist in der kardiologischen Diagnostik eine essentielle Untersuchungsmethode um Aussagen über die Herzfunktion zu erhalten. Auch bei Patienten mit Vorhofflimmern erlaubt diese Untersuchung eine Einschätzung darüber, inwieweit die Herzleistung durch die bestehende Herzrhythmusstörung beeinträchtigt ist. Eine reduzierte Herzleistung wiederum erhöht das Risiko der Bildung von Thromben, die als Emboli in den Blutkreislauf gelangen und beispielsweise zu ischämischen Schlaganfällen führen können. Es liegt somit nahe, echokardiographische Parameter bei Patienten mit Vorhofflimmern zu vergleichen und sie hinsichtlich der Aussage zu untersuchen, ob sie ggf. auf das Risiko ernste Komplikationen (Schlaganfall, Myokardinfarkt) zu erleiden, hindeuten können.

Einen Überblick über die Datenlage und darüber, welche echokardiographischen Parameter in Studien bereits als Vorhersagemarker identifiziert worden sind, soll der folgende Abschnitt darlegen.

Ein echokardiographischer Parameter, dessen Veränderung mit einer Risikoerhöhung für thromboembolische Ereignisse assoziiert ist, ist die Größe des linken Vorhofs. Osranek et al. publizierten 2005 eine Studie, in welcher eine Volumenzunahme des linken Vorhofs bei Patienten mit Vorhofflimmern mit einer signifikanten Erhöhung der Rate an unerwünschten Ereignissen einhergeht. Patienten mit einem über die Norm vergrößerten linken Vorhof hatten demnach ein vierfach höheres Risiko ein Ereignis zu erleiden im Vergleich zu Patienten mit normaler Vorhofgröße (Osranek et al, 2005).

Weitere echokardiographische Parameter bei Patienten mit VHF wurden in einer Teilstudie der ENGAGE-TIMI 48-Studie untersucht. Die ENGAGE AF-TIMI 48 –Studie war eine doppelblinde, randomisierte Studie zur Untersuchung zweier Dosierungsschemata zur Wirkung und Nebenwirkung von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin bei Patientin mit Vorhofflimmern und wurde 2013 im New England Journal publiziert. Die dazugehörige Teilstudie untersuchte zwischen 2009 bis 2011 die Echokardiographien von 1120 Patienten mit VHF (Gupta et al., 2014). Als Parameter für hohes thromboembolisches Risiko wurde ein hoher CHADS₂-Score (4-6 Punkte) angesehen. Es konnte ein signifikanter, inverser Zusammenhang zwischen der zunehmenden Vergrößerung des linken Vorhofs und dessen Funktionstüchtigkeit nachgewiesen werden. Der Durchmesser des linken Vorhofs lag im Durchschnitt bei 3,6 cm. Als vergrößert wurde dieser bei einem Volumen von >29 ml/m² angesehen. Bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern und hohem CHADS₂-Score (4-6 Punkte) konnte echokardiographisch signifikant häufiger eine linksatriale Vergrößerung nachgewiesen werden. Eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (definiert als LVEF< 50%) hatten 22,4 % des Gesamtkollektivs zum Untersuchungszeitpunkt. Je schwerer die Ausprägung des VHF (paroxysmal, persistierend, permanent), desto signifikant höher der Anteil von Patienten mit eingeschränkter LVEF. Die gleiche Beobachtung wurde bei der Häufigkeit des Auftretens einer Mitralinsuffizienz gemacht. Signifikant häufiger waren Patienten mit permanentem VHF von einer Mitralinsuffizienz betroffen.

Desweiteren wurden Messungen der echokardiographischen Dopplersonographie untersucht. Die frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit (E') des linken Ventrikels zeigte sich signifikant niedriger, je höher der CHADS₂-Score. Analog hierzu erhöhte sich der Quotient aus früher linksventrikulärer Füllung und frühdiastolischer Myokardgeschwindigkeit (E/E') mit zunehmendem CHADS₂-Score.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine 2011 veröffentlichte Studie (Park et al., 2011).

Es wurden die transthorakalen Echokardiographien von 348 zur Radiofrequenzkatheterablation vorgesehenen Patienten ausgewertet. Auch hier wurden die Punktezahl des CHADS₂-Scores und auch die des neueren CHA₂DS₂-Vasc-Scores

als Vorhersagemarker für die Höhe des thromboembolischen Risikos verwendet. Die Auswertungen bestätigten eine signifikant geringe LVEF mit steigenden Scorewerten, einen höheren E/E'-Quotient und ein signifikant höheres linksatriales Volumen (in dieser Studie mittels Spiral-CT gemessen).

Die gleichen Ergebnisse erbrachte die Subgruppenanalyse der Patienten, welche bereits einen ischämischen Schlaganfall erlitten hatten, im Vergleich mit dem Patientenkollektiv ohne Schlaganfall in der Anamnese.

Weitere Parameter, welche als unabhängige Risikofaktoren für Thromboembolien identifiziert wurden, sind das Vorhandensein eines Vorhofthrombus, niedrige Flussgeschwindigkeiten im linken Vorhof, sowie das Vorhandensein eines spontanen Echoktrastes im linken Vorhof (SEC) (Zabalgoitia et al., 1998). Das Vorhandensein von mindestens einer dieser drei Veränderungen wird als linksatriale Abnormalität bezeichnet und ist mit einem Schlaganfallrisiko von 7,8 % pro Jahr assoziiert (The Stroke prevention in atrial fibrillation investigators committee on echocardiography, 1998). Allerdings sind dies Veränderungen, welche nur innerhalb einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) detektiert werden können. Diese Untersuchung ist in der klinischen Praxis und vor allem im ambulanten Bereich jedoch schwerer durchführbar, da sie mit mehr Invasivität und Vorbereitung für den Patienten verbunden und in der Regel nicht indiziert ist.

Eine interessante Arbeit, welche die Verbindung zwischen transösophagealen, echokardiographischen und transthorakalen Messwerten beleuchtet, ist die von Providência et al., welche 2012 in Europace veröffentlicht wurde. Es wurden 405 Patienten mit VHF untersucht und dabei folgende Ziele gewählt: Erstens sollte die Arbeit nochmals bestätigen, dass o. g., per TEE gewonnene, echokardiographische Daten mit der Höhe des CHADS₂-Score und CHA₂DS₂-Vasc-Score korrelieren und somit verlässliche Aussagen über das Risiko des Patienten mit Thromboembolien geben können. Zweitens wurde der interessante Ansatz untersucht, inwieweit per transthorakaler Echokardiographie (TTE) gewonnene Parameter (Fläche des linken Vorhofs, LVEF) zur genaueren Risikoeinschätzung in Kombination mit den o. g. Score-Systemen beitragen können.

Es wurden Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktive Werte mittel ROC-Kurvenanalysen berechnet und für die verschiedenen Konstellationen verglichen. Damit konnte einerseits bestätigt werden, dass keine signifikanten Unterschiede in den Vorhersagewerten für das Auftreten einer linksatrialen Abnormität in der TEE zwischen CHADS₂-Score und CHA₂DS₂-Vasc-Score existieren (AUC 0,6; p=0,678). So hatten Patienten mit einem CHADS₂-Score ≥ 3 und einem CHA₂DS₂-Vasc-Score ≥ 5 gleich häufig linksatriale Veränderungen. Andererseits konnten diese Vorhersagewerte noch

verbessert werden, wenn man zu den jeweiligen etablierten Scores noch TTE Parameter mit in die Berechnungen einfließen ließ. Dies führte zu einer signifikanten Verbesserung aller AUC-Werte für die Vorhersagekraft der linksatrialen Veränderungen. Die Autoren kommen somit zu dem Schluss, dass zur noch genaueren Risikostratifizierung Score-Modelle entwickelt werden sollten, welche die bereits etablierten klinischen Scores mit Punktwerten für echokardiographische Messwerte vereinen, um so noch mehr Patienten mit hohem thromboembolischen Risiko identifizieren zu können, welche von einer OAK in besonderem Maße profitieren würden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse der Arbeit im Vergleich mit der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage

5.2.1 kardiovaskuläres Risikoprofil/ Baselinedaten

Bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten handelt es sich um eine Gruppe mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil für kardiale und thromboembolische Ereignisse. Dies betrifft sowohl die Gruppe mit eingetretenem Endpunkt, als auch die Kontrollgruppe.

Der Altersdurchschnitt lag im Mittel bei 71,2 Jahren, wobei die Fallgruppe mit 75,1 Jahren im Durchschnitt ein signifikant höheres Alter aufwies als die Kontrollgruppe mit 71,4 Jahren ($p= 0,006$).

Wie bereits zu Beginn dieses Abschnittes erwähnt, liegt die Prävalenz der KHK in der Altersdekade von 70-79 Jahren bei 22,3 % (Gößwald et al., 2013). Das untersuchte Patientenkollektiv gehört somit im Mittel zu diesen 22,3 %, da alle Patienten an einer KHK litten und dies der Aufnahmegrund war. Bezüglich der Geschlechterverteilung überwog klar das männliche Geschlecht mit 69,3 % ohne signifikante Unterschiede in der Verteilung zwischen den Gruppen. Neben Alter und Geschlecht waren noch zahlreiche weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren mit ähnlicher Verteilung in beiden Gruppen nachweisbar. Am häufigsten waren dies arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes mellitus. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus zum Aufnahmezeitpunkt wurde in der Gruppe mit erlittenem Ereignis mit 67,4 % signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe registriert (s. Tab. 4, Ergebnisse). Es wurde dabei nicht zwischen Diabetes Typ I und Typ II unterschieden. Für das Vorliegen eines Diabetes, sowohl Typ I als auch Typ II, wurde in mehreren Studien eine signifikante Erhöhung des Mortalitätsrisikos, v.a. für kardiovaskuläre Erkrankungen nachgewiesen (Roper et al., 2002 und De Marco et al., 1999). Somit ist es schlüssig, dass der Anteil an Patienten mit Diabetes in der Ereignisgruppe höher lag, obwohl dies zu untersuchen nicht primäres Ziel der Arbeit war. In der Krankengeschichte der Patienten waren der Zustand nach Myokardinfarkt und Schlaganfall ähnlich häufig auf die beiden Gruppen verteilt. Häufiger

jedoch lag in der Gruppe der Fälle mit 55,7 % bereits anamnestisch eine Herzinsuffizienz vor ($p=0,05$). Überraschenderweise zeigte der BMI bereits in der Baselinetabelle signifikante Unterschiede in der Verteilung. Mit einem Wert von durchschnittlich $26,2 \text{ kg/m}^2$, lag er in der Gruppe der Fälle mit Ereignis etwas niedriger als mit $28,8 \text{ kg/m}^2$ in der Gruppe ohne Ereignis ($p=0,001$). Betrachtete man den BMI als kategoriale Variable und teilte die zugehörigen Werte auf die drei Gruppen Normalgewicht ($\text{BMI}<25$), Übergewicht ($\text{BMI } 25\text{-}30$) und Adipositas ($\text{BMI}>30$) auf, zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen BMI und Eintritt des Endpunktes. Patienten mit Normalgewicht waren demnach signifikant häufiger in der Gruppe mit erlittenem Ereignis im Vergleich zu den adipösen Patienten, welche deutlich häufiger dem ereignislosen Kollektiv zugeordnet waren (s. Tabelle 4, Ergebnisse). Dies war so nicht erwartet worden, da Übergewicht und Adipositas als Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Krankheiten angesehen sind und dies ist auch durch mehrere Studien belegt ist (Huang et al., 1997 und De Koning et al., 2007). Auch das Risiko VHF zu entwickeln erhöht sich bei Adipositas (Wanahita et al., 2008). Bei der Behandlung kardiovaskulärer Krankheitsbilder wird schlussendlich immer Gewichtsreduktion und Ernährungsumstellung zur Risikoverminderung als Basismaßnahme propagiert. Wie kann man also diese Verteilung erklären?

Neuere Untersuchungen und Studien zeigen einen paradoxen Zusammenhang zwischen erhöhtem Gewicht und Outcome, wenn schwere Erkrankungen wie akuter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und auch Schlaganfälle bereits eingetreten sind, was als sog. „Obesity Paradox“ bezeichnet wird. Bei Patienten mit Übergewicht oder Adipositas ließen sich niedrigere Mortalitätsraten bei der Betrachtung des Verlaufs verschiedener schwerer kardiovaskulärer Komplikationen feststellen. Bucholz et al. veröffentlichten 2016 eine Studie, welche eine Reduktion der Mortalität in der Gruppe der Übergewichtigen im Vergleich zu Normalgewichtigen um 9 % noch 17 Jahre nach einem akuten Myokardinfarkt feststellte. Auch für die chronische Herzinsuffizienz gibt es solche Daten. Curtis et al. konnten für das Outcome bei Herzinsuffizienz eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 12 % bei Übergewichtigen zeigen (Curtis et al., 2005). Die Ergebnisse dieser Arbeit aus der Baselinetabelle decken sich somit durchaus mit anderen wissenschaftlichen Beobachtungen. Auch nach Adjustierung für alle anderen relevanten Größen bleibt allein der BMI ein signifikanter Einflussfaktor (siehe Tab. 16, Ergebnisse).

Untersucht wurde außerdem, wie viele Patienten bei Aufnahme bereits mit einem oralen Antikoagulans behandelt wurden. Der Verteilung des CHADS₂-Scores nach lag bei 85,2 % eine Indikation dazu vor, da ihr Score-Wert mehr als 1 betrug. Tatsächlich erhielten aber nur 44 von 243 Patienten (18 %) bereits eine orale Antikoagulation. Somit lag die

Prävalenz der Verordnung der Antikoagulation in dem untersuchten Patientenkollektiv deutlich niedriger als im europäischen Durchschnitt. Erst 2014 wurden die Ergebnisse einer europaweiten Studie zur Häufigkeit der adäquaten, risikoadaptierten Behandlung des VHF veröffentlicht. Die EORP-AF Pilotstudie untersuchte bei 3119 Patienten die Verschreibung solcher Medikamente. Es wurde eine Häufigkeit der Nutzung von OAK bei 80,5 % der Patienten mit CHADS₂-Score > 1 ermittelt (Lip et al., 2014). Weniger optimistische Daten lieferte eine brasilianische Studie, die ebenfalls aus dem Jahre 2014 stammt, allerdings mit 162 Patienten ein deutlich kleineres Patientenkollektiv untersuchte. Hier lag die Häufigkeit der Verschreibung von OAK nur bei 37,6 % bei einem CHADS₂-Score von ≥ 2 (Bartholomay et al., 2014). Warum die Beteiligung in unserem Kollektiv allerdings derart niedrig ist, ist deshalb diskussionswürdig. Möglicherweise pausierten viele Patienten, bei denen eine elektive Herzkatheteruntersuchung geplant war, die orale Antikoagulation. Vermutlich aus diesem Grund wurde das Medikament somit gar nicht erst aufgeführt bzw. die Patienten machten bei der Befragung ungenaue Angaben. Diese Faktoren könnten zur Verzerrung der Ergebnisse geführt haben.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den zwei Gruppen darin, wie die Indikationen zur Herzkatheteruntersuchung mit Stentimplantation verteilt waren ($p=0,01$). Insgesamt war mit 38,5 % ein großer Anteil an Untersuchungen elektiv geplant. Betrachtet man die prozentuale Verteilung für die zwei Patientengruppen gesondert, fällt jedoch auf, dass mit 39,5 % der NSTEMI in der Gruppe mit den Ereignissen die häufigste PCI-Indikation darstellt, wogegen er in der Kontrollgruppe mit 16,9 % deutlich seltener Untersuchungsindikation war. Hier entfiel der größte Teil auf die elektiven Untersuchungen (39,8 %), gefolgt von der instabilen Angina pectoris mit 34,3 %. Die Patienten in der Ereignisgruppe hatten somit häufiger ein akutes Koronarsyndrom, das bekanntermaßen mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist.

Bei der Befragung nach einer bekannten Herzinsuffizienz hatten weiterhin signifikant mehr Patienten der Gruppe 1 ($p=0,05$) über eine Herzinsuffizienz berichtet, ebenfalls ein prognostischer Faktor bei kardial erkrankten Patienten

Dies geht einher mit den Zahlen zur Anzahl der Koronargefäße, die laut Herzkatheteruntersuchungsbericht von einer KHK betroffen waren. Von den 41,3 % der Patienten, welche im gesamten Patientenkollektiv an einer Dreifäßerkrankung zum Untersuchungszeitpunkt litten, entfielen 61,9 % auf die Patientengruppe mit dem späteren Ereignis.

5.2.2 Gerinnungsaktive Therapie bei Entlassung und im Follow-up

Es wurden 46,5 % der Patienten mit einer dreifachen gerinnungsaktiven Medikation (Tripeltherapie) entlassen, davon 38,1 % in der Gruppe mit einem späteren Ereignis, 48,3 % in der Gruppe ohne Ereignis. 94,2 % der Patienten erhielten entweder einen Vitamin-K-Antagonisten oder es wurde ein Bridging mit niedermolekularem Heparin durchgeführt. 80,8 % wurde außerdem im Arztbrief die Etablierung einer oralen Antikoagulation nach Entlassung empfohlen. 77,8 % erhielten ASS und 95,1 % der Patienten wurde mit Clopidogrel entlassen, was im Sinne der Empfehlung einer dualen plättchenhemmenden Therapie nach Stentimplantation ist. Obwohl die optimale gerinnungsaktive Therapie noch immer nicht in ausreichend großen Studien endgültig untersucht ist, wurde zum Untersuchungszeitpunkt die Tripeltherapie mit ASS und Clopidogrel und OAK für vier Wochen nach BMS-Implantation empfohlen, danach eine Fortsetzung des Regimes mit Clopidogrel und OAK für mindestens 12 Monate (Lip et al., 2010). Eigentlich hätten alle Patienten bei Entlassung diese Medikation aufweisen sollen, was bei Clopidogrel auch nahezu vollständig erfüllt ist. Warum die Diskrepanz zu 100% bei der ASS-Einnahme größer ist, ist im Nachhinein nicht mehr nachvollziehbar. Möglicherweise waren Blutungskomplikationen aufgetreten oder die Patienten erhielten das Medikament zwar zum Entlassungszeitpunkt nicht, die weitere Einnahme war jedoch im Entlassungsbericht dem weiterbehandelnden Arzt empfohlen. Für ASS wurde diese nicht so explizit wie für die OAK erhoben. Zusammenfassend ist v.a. in der Abbildung 14 des Ergebnisteils ersichtlich, dass der Großteil der Patienten mit Tripeltherapie entlassen wurde und dies ohne signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen.

Betrachtet man den weiteren Medikationsverlauf und die dazugehörigen Graphiken 14 bis 16 (siehe Ergebnisteil), wird augenscheinlich, dass sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den zwei Gruppen betrachtet, die Rate an verordneten Kombinationstherapien deutlich abnimmt und dafür Monotherapien zunehmen. Bereits beim 6-Monats-Follow-up erhalten nur noch 10,3 % der Patienten eine Tripeltherapie, davon 6,7 % in Gruppe 1 und 11,5 % in Gruppe 2. Auch die Raten für die alleinige duale Therapie von ASS und Clopidogrel sind von 21,4 % auf 19,7 % gesunken. Eine OAK erhielten mehr Patienten als zum Entlassungszeitpunkt, nämlich insgesamt 61,1 %, davon 20,5 % als Monotherapie. Dies ist mit den allgemein gültigen Empfehlungen zur Antikoagulation von Patienten mit VHF nach Stentimplantation, wie weiter oben im Absatz beschrieben, erklärbar und vereinbar. Noch deutlicher stellten sich die Unterschiede beim 12-Monats-Follow-up dar. Eine Tripeltherapie erhielten zum Zeitpunkt lediglich 4,8 % und dabei kein Patient der Ereignisgruppe. Natürlich ist hier zu berücksichtigen, dass für die eigentliche Tripeltherapie nur die Empfehlung für ein Jahr gegeben wird und es somit logische

Konsequenz ist, dass die Patienten diese nun nicht mehr erhielten. Bei 85,2 % des Kollektivs lag jedoch weiterhin aufgrund des VHF und des entsprechenden CHADS₂-Scores eine Indikation zur OAK vor und doch erhielten nach einem Jahr nur noch 35,4 % eines dieser Medikamente, davon 10 % der Ereignisgruppe und 36 % derer ohne Ereignis im Follow-up. Es stieg außerdem der Anteil an Patienten, die laut unseren Follow-up Daten überhaupt kein gerinnungsaktives Medikament mehr einnahmen und dies waren signifikant mehr innerhalb der Ereignisgruppe (10 % vs. 1,1 %; p=0,029). Diese niedrigen Zahlen der Weiterverordnung der Antikoagulation bei VHF sind ebenfalls bereits Diskussion mehrerer Studien gewesen. 2015 wurde eine deutsche retrospektive Analyse publiziert, in deren Kollektiv nur 52,8 % der Patienten mit Indikation zur oralen Antikoagulation diese auch erhielten (Djukic et al., 2015). Der Grund, welcher zu einem Nichtgebrauch der OAK trotz Indikation führte, war vor allem das Sturz- und damit Verletzungsrisiko der oft alten und multimorbiden Patienten. Auch aus den USA sind solche Daten bekannt. Hier zeigte eine Studie jedoch, dass das schlaganfallpräventive Management deutlich verbessert werden kann, wenn im Entlassungsbrief explizit auf die Empfehlung zur leitliniengerechten Therapie hingewiesen wurde (Atzema et al., 2015). Dies wurde im Falle unserer Patienten für den Großteil, wie bereits erwähnt, getan. Warum trotz allem derartig niedrige Verordnungszahlen in dem untersuchten Patientenkollektiv registriert wurden, bleibt fraglich. Natürlich ist eine gewisse Verzerrung durch das telefonische Follow-up möglich. Hier kann es zu unvollständigen Auskünften gekommen sein.

5.2.3 Nicht gerinnungsaktive Therapie bei Entlassung und im Follow-up

Das mit Abstand am häufigsten eingenommene Medikament ist, neben der gerinnungsaktiven Medikation, der Beta-Rezeptor-Antagonist. Dies ist zu erklären, da diese Medikamentengruppe bei Vorliegen einer KHK, VHF und arterieller Hypertonie ein Mittel der ersten Wahl ist, da ihre negativ chronotrop und inotropen Wirkungen sowohl den Blutdruck und die Herzfrequenz bei tachykarden Herzfrequenzen senken, als auch den myokardialen Sauerstoffverbrauch vermindern und somit prognoseverbessernd wirken. Da 98 % der Patienten bei Aufnahme an einer arteriellen Hypertonie litten und alle eingeschlossenen Patienten eine KHK hatten, erschließt sich somit der hohe Anteil an Patienten mit dieser Art der Medikation. Nahezu ebenso häufig wurde ein HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (Statin) eingenommen. Statine werden zur Sekundärprophylaxe nach akutem Koronarsyndrom seit mehreren Jahren in den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie empfohlen, weshalb sich der hohe Anteil der Einnehmenden erklärt. Dies war in beiden Gruppen homogen verteilt. Der einzig signifikante Unterschied zeigte sich in der notwendigen Applikation eines Insulinpräparates, welches häufiger

Patienten der Gruppe 1 erhielten ($p= 0,042$). Dies ist insofern folgerichtig, da in der Ereignisgruppe auch der höhere Anteil an Diabetikern insgesamt zu finden war.

5.2.4 Echokardiographische Daten

Im folgenden Abschnitt sollen nun die Ergebnisse dieser Arbeit in Bezug zur aktuellen Studienlage, die echokardiographischen Daten betreffend, diskutiert werden.

Im Rahmen der Datenerhebung konnten von allen Patienten echokardiographische Daten erhoben werden, allerdings nicht lückenlos. Am detailliertesten wurde das Vorliegen einer Klappeninsuffizienz oder –Stenose und die linksventrikuläre Funktion beurteilt. Für die anderen Messwerte variierte die Anzahl der Daten stark.

Ein in Studien oftmals untersuchter Parameter ist die Größe des linken Vorhofs bei Patienten mit VHF. Mehrere Studien haben einen signifikanten Zusammenhang zu dessen Größenzunahme mit der Rate an unerwünschten Ereignissen bei Patienten nachweisen können (siehe Abschnitt 5.1 Diskussion).

Osranek et al. konnten 2005 in ihrer Untersuchung bei Patienten mit VHF eine deutliche Zunahme an unerwünschten Ereignissen (Schlaganfall, AMI, HI, Tod), sowie eine 4,46-fache Risikoerhöhung für diese nachweisen, wenn der Größe des linken Vorhofs über der 95. Perzentile lag. Allerdings wurde in dieser Studie, anders als in der hier vorliegenden Untersuchung, das Volumen des linken Vorhofs (abnormal bei $> 32 \text{ ml/m}^2$ KOF) zur Risikoberechnung verwendet. Die Studie beobachtete zwar nur 46 Patienten, jedoch diese dafür über viele Jahre (im Mittel 14,8). Wegen des unterschiedlichen Studiendesigns und des anderen verwendeten Messparameters ist eine Vergleichbarkeit mit den Daten dieser Arbeit nicht vollständig gegeben, zeigt jedoch den möglichen Zusammenhang zwischen Vorhofgröße, VHF und unerwünschten Ereignissen deutlich auf.

Gupta et. al kamen 2014 zu ähnlichen Ergebnissen, auch wenn hier der Vergleich nicht direkt durch unerwünschte Ereignisse abgebildet wurde, sondern durch eine Erhöhung des CHADS₂-Scores, welcher laut Leitlinien ein empfohlenes Maß für die Risikoabschätzung des Auftretens eines ischämischen Schlaganfalls darstellt. In dieser Arbeit wurde sowohl der Durchmesser (im Durchschnitt 3,6 cm), als auch das Vorhofvolumen (abnormal $>29 \text{ ml/m}^2$) untersucht. Bei Patienten mit hohem Scorewert (4-6) konnte auch hier eine signifikant höhere linksatriale Vergrößerung verifiziert werden. Daraus wurde die These abgeleitet, echokardiographische Parameter zusätzlich zu den bewährten Scoresystemen in die Entscheidung zur Etablierung einer OAK mit einfließen zu lassen. Wenn Patienten nicht ausschließlich anhand ihres kardiovaskuläres Risikoprofils, sondern zusätzlich nach ihren echokardiographischen Ergebnissen risikobewertet werden, können Patienten mit linksatrialer Vergrößerung

und hohem Score besonders von einer strengen OAK profitieren. Im Umkehrschluss würde dies bedeuten, dass Patienten mit normalem Echokardiogramm möglicherweise nicht mit einem derart strengen Regime geführt werden müssen (Gupta et al., 2014).

Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs in der Arbeit von Gupta und dieser hier ähneln sich in Alter, Geschlechterverteilung, Häufigkeit des Vorliegens von Hypertonie, Herzinsuffizienz und Adipositas, wenngleich in der Vergleichsarbeit mit 971 Teilnehmern viel mehr Patienten untersucht wurden.

Die Ergebnisse der hier präsentierten Arbeit zeigen, bei im Durchschnitt in der parasternalen Achse 4,6 cm Vorhofdurchmesser, deutlich über die Normgrenze (4 cm) erhöhte Messwerte. Allerdings war in dieser Arbeit die Verteilung zwischen der Gruppe mit und ohne Ereignis annähernd gleich (4,7 vs. 4,6 cm) und ohne signifikanten Unterschied. Ursachen für diese Normwertüberschreitung sind möglicherweise in dem mit vielen, v.a. kardialen Nebenerkrankungen belasteten Patientenkollektiv zu suchen (siehe Tabelle 3, Baselinecharakteristika). Bei 48% der Patienten lag ein CHADS₂-Score von 4-6 vor. Dies sind deutlich mehr als bei dem von Gupta untersuchten Kollektiv (21,9%). Eine direkte Vergleichsanalyse von linker Vorhofgröße und CHADS₂-Score wurde in dieser Arbeit ebenfalls nicht durchgeführt.

In dieser, zum Vergleich herangezogenen Arbeit, wurde außerdem signifikant nachgewiesen, dass ein höherer CHADS₂-Score-Wert mit einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion korreliert. Das von uns untersuchte Patientenkollektiv hatte im Durchschnitt eine EF nach Simpson von 49 %. Tendenziell niedriger, aber nicht signifikant, war die mittlere EF mit 45,6 % in der Ereignisgruppe im Vergleich zu 49,7 % in der Gruppe ohne Ereignis. Es bildet sich somit eine über das gesamte Kollektiv reduzierte linksventrikuläre Funktion ab. Signifikant erkennbar wird dies, wenn die LV-Funktion global durch den Untersucher eingeschätzt wurde (siehe Tab 12, Ergebnisse). Nahezu die Hälfte (49 %) der Patienten litten bei der echokardiographischen Untersuchung an einer linksventrikulären Funktionsstörung. Signifikant häufiger ($p=0,046$) zeigte sich dies mit 62,8 % in der Gruppe mit dem im Follow-up registrierten, unerwünschten Ereignis. Nach Adjustierung für alle anderen wichtigen Einflussgrößen, konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht mehr signifikant im Zusammenhang zu den untersuchten Endpunkten abgebildet werden (siehe Tabelle 16). Wie bereits bei der Vorhofgröße, liegt auch der Anteil der Patienten mit schlechterer linksventrikulärer Funktion in unserem Kollektiv deutlich höher als in dem von Gupta et al. (22,4 %).

Betrachtet man einige Parameter der echokardiographischen Dopplersonographie, zeigten sich auch in der genannten Arbeit mit steigendem Scorewert signifikante Veränderungen. Die frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit (E') des linken Ventrikels

erniedrigte sich und somit erhöhte sich der linksventrikuläre Füllungsindex (E/E'), welcher ein Maß für die zunehmende diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels darstellt. Es verschlechtert sich mit zunehmendem Punktwert also nicht nur die systolische Funktion des linken Ventrikels, sondern auch dessen diastolische. Vergleicht man dies mit den Resultaten unserer Arbeit, so litt der Großteil der Patienten an einer diastolischen Dysfunktion (78,1 %). Prozentual waren dies mit 85,7 % der Patienten mehr in der Ereignisgruppe, allerdings zeigten sich keine signifikanten Differenzen, auch in den einzelnen Messwerten der Dopplersonographie nicht. Diesbezüglich muss angemerkt werden, dass in der Arbeit von Gupta nur die Risikosteigerung für einen Schlaganfall zentraler Bestandteil der Betrachtungen war, hier allerdings ein kumulativer Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall untersucht wurde.

Vergleichbare Resultate wie die Arbeit von Gupta et al. erbrachte die im Abschnitt 5.1 ebenfalls erwähnte Untersuchung von Park et al. bereits 2011. Limitationen dieser Studie waren jedoch ein relativ kleines (348 Patienten) und hochselektiertes Patientenkollektiv (Patienten mit bereits bestehender LV-Hypertrophie oder Herzinsuffizienz wurden ausgeschlossen) mit insgesamt eher niedrigen CHADS₂-Scores, weshalb sie sich mit den vorliegenden Ergebnissen nicht unmittelbar vergleichen lassen. Jedoch korrelierten in dieser Arbeit, wie bereits im o.g. Abschnitt erwähnt, die echokardiographischen Veränderungen ebenfalls signifikant mit dem klinischen Outcome (stattgehabter Schlaganfall) der Patienten, nicht lediglich mit abstrakten Scoresystemen.

Zu den identifizierten Messwerten der transösophagealen Echokardiographie, wie Vorhandensein eines Thrombus im linken Vorhof und erniedrigte Blutflussgeschwindigkeiten, welche als Risikofaktoren für Schlaganfälle bekannt sind, (Zabalgoitia et al, 1998) kann kein Vergleich mit Daten dieser Untersuchung durchgeführt werden, da die meisten Patienten keine TEE vor der geplanten oder notfallmäßigen Herzkatheteruntersuchung erhielten und somit keine Daten diesbezüglich erfasst wurden.

Eine Übereinstimmung von TEE-Messungen mit TTE-Messungen und dem dazugehörigen CHADS₂-Score bzw. CHA₂DS₂-Vasc-Score zur Vorhersage des Schlaganfallrisikos konnte in der Arbeit von Providência et al. belegt werden. Kombinierte man den erhöhten Score mit den veränderten Messwerten der transthorakalen Echokardiographie, so verbesserten sich signifikant die Vorhersagewerte für den Nachweis pathologischer Veränderungen in der TEE-Untersuchung. Auch hier kamen die Autoren demnach zu der These, dass man TTE-Parameter mit den bewährten Scoresystemen für die Einschätzung des Thromboembolierisikos bei Patienten mit VHF kombinieren könne, um so genauere

Aussagen zu erhalten. Nachteil dieser Arbeit ist jedoch, dass als Endpunkt die Messung pathologischer TEE-Veränderungen gewählt wurde und nicht das endgültige klinische Outcome.

Im Rahmen der hier diskutierten Untersuchung wurde auch das Vorliegen von Klappeninsuffizienzen oder -stenosen untersucht. Während bei den Klappeninsuffizienzen, wie im Ergebnisteil ersichtlich, keine nennenswerten Differenzen in der Häufigkeitsverteilung auftraten, konnten bezüglich des Vorliegens einer Aortenklappenstenose eine deutliche Tendenz gezeigt werden. Mit 27,9 % in Gruppe 1 im Vergleich zu 16,9 % in Gruppe 2 ($p=0,094$) waren die Patienten der Ereignisgruppe deutlich häufiger von einer Aortenklappenstenose betroffen. Der Unterschied wird insbesondere bei den mittel- und hochgradigen Stenosen sichtbar und ist, wenn man das Vorliegen der Stenose in deren Gradabstufungen beurteilt, signifikant mit den untersuchten Ereignissen korreliert ($p=0,040$). Auch nach Adjustierung war dies, außer dem bereits diskutierten BMI, der einzige Einflussfaktor mit entsprechender Signifikanz in den Regressionsanalysen. Dies bestätigt auch die aktuelle Literatur. Die mittel- oder hochgradige Aortenklappenstenose ist unbehandelt mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko vergesellschaftet (Mundigler et al., 2009). Da die Inzidenz der Aortenklappenstenose mit steigenden Lebensalter zunimmt und die inzwischen zweithäufigste kardiale Erkrankung darstellt (Mundigler et al., 2009), gehört sie zu den wichtigsten kardialen Komorbiditäten von Patienten mit VHF, bei welcher ab einem gewissen Grad der Ausprägung ein Klappenersatz notwendig wird.

Studien, welche sich sowohl mit der Aortenklappenstenose als auch der Risikooptimierung bei VHF beschäftigen, sind allerdings rar und somit war diesbezüglich kein sinnvoller Vergleich mit den Ergebnissen dieser Arbeit gegeben.

5.2.5 Ereignisse während des stationären Aufenthaltes

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse noch während des stationäre Aufenthaltes waren Blutungskomplikationen, welche mit 25,6 % signifikant häufiger die Patienten der Gruppe 1 betrafen ($p= 0,021$). Ursächlich hierfür zeigte sich in beiden Gruppen mit großer Mehrheit die Bildung eine Leistenhämatoms (60 % insgesamt), was nicht überraschend ist, da die Leistenarterie der Hauptzugangspunkt der Herzkatheteruntersuchung ist und dort ein direktes Gefäßtrauma bei der Untersuchung selbst entsteht, welches dann im Rahmen der Untersuchungskomplikationen zu Nachblutungen führen kann. Interessant ist dabei die Beobachtung mehrerer Studien, dass Blutungskomplikationen bei der PCI langfristig die Mortalität erhöhen. Doyle et al. publizierten beispielweise 2009 ein State-of-the-Art Paper, welches die Ergebnisse mehrerer großer PCI-Studien zusammenfasste, in denen dieser Effekt nachgewiesen

werden konnte. Unklar ist dabei noch die genaue Ursache-Wirkungsbeziehung dieses Effekts. Möglicherweise ist laut Doyle et al. eine generalisierte Hyperkoagulabilität dafür verantwortlich, welche durch die Blutung induziert wird und gemeinsam mit einer vorbestehenden endothelialen Dysfunktion bei KHK-Patienten das Risiko für ischämische Ereignisse erhöht.

Kinnaird et al. untersuchten bereits 2003 die gleiche Fragestellung bei über 10.000 Patienten. Hier war nach Adjustierung ein großes Blutungsereignis jedoch kein unabhängiger Risikofaktor für die 1-Jahres-Mortalität mehr, obwohl die Mortalität nach einem Jahr bei Patienten mit größerer Blutung 17,2 % im Vergleich zu Patienten mit kleinerer Blutung 9,1 % bzw. ohne Blutungsereignis 5,5 % betrug. Weiterhin konnte die Applikation einer Bluttransfusion im Verlauf des stationären Aufenthaltes als signifikanter Risikofaktor für die 1-Jahres Mortalität identifiziert werden. Als mögliche Ursachen wurden eine durch die Transfusion verursachte höhere Blutviskosität, eine verstärkte Produktion freier Radikale und auch Elektrolytverschiebungen diskutiert. Wie dies allerdings in Bezug auf mögliche Langzeitauswirkungen erklärt werden kann blieb offen. In unserem Kollektiv benötigten nur 4 von 244 Patienten eine Bluttransfusion, das waren 11,4 % der Patienten mit einer Blutungskomplikation und 1,6 % des Gesamtkollektivs, was im Vergleich mit den Daten von Kinnaird et al. (5,4 % Transfusionsrate) relativ niedrig ist.

Zwei Patienten verstarben während des stationären Aufenthaltes, ein Patient erlitt einen Myokardinfarkt und drei einen Schlaganfall. Die verstorbenen Patienten wurden der Gruppe 1 (erreichter gemeinsamer Endpunkt) zugeordnet, die Patienten mit Myokardinfarkt und Schlaganfall nicht. Sie wurden im Follow-up weiterbeobachtet. Alle Patienten, bis auf einen mit Schlaganfall im stationären Aufenthalt, mussten im Verlauf des Follow-up auch der Gruppe mit Ereignis zugeordnet werden.

5.2.6 Ereignisse im Follow-up

Während der einjährigen Follow-up-Phase wurden die Patienten nach drei Monaten und nach einem Jahr nach PCI nachverfolgt, wie im Methodenteil beschrieben. Insgesamt wurde nach den Befragungen Auskunft über 48 Ereignisse erteilt. Davon entfielen die meisten Ereignisse auf den Tod eines Patienten. Zusammen mit den zwei Todesfällen innerhalb des stationären Aufenthaltes waren es absolut 32 bzw. 13,2 %. Gemeinsam mit stattgehabten Myokardinfarkten sowie Schlaganfällen ergab sich eine Gruppenzusammensetzung von 43 Patienten in der Gruppe mit dem erreichten gemeinsamen Endpunkt und 201 Patienten in der Gruppe ohne Ereignis. Zwischen diesen beiden Gruppen wurden alle weiteren Vergleiche und Analysen, wie im Ergebnisteil ersichtlich, durchgeführt. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die

echokardiographischen Daten und die Ereignisse im Follow-up gelegt. Der Vergleich hinsichtlich dieser Parameter ist die zentrale Fragestellung der Arbeit und es wurde im Abschnitt „echokardiographische Daten“ (s.o.) ausführlich darauf eingegangen.

Bezüglich der anderen Ereignisse im Follow-up, wie Blutungen und stationäre Wiederaufnahme sowie deren Gründe, erhielten wir von den Patienten teilweise sehr heterogene oder keine Angaben, sodass sich hier die Gesamtfallzahlen verkleinern und deren Aussagekraft dadurch geschmälert wird. Es zeigten sich auch keine nennenswerten signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bei 17,6 % des Patientenkollektivs trat somit der untersuchte kombinierte Endpunkt ein und das im Mittel nach 58,2 Wochen, also vorwiegend am Ende der Beobachtungszeit.

5.3 Limitationen der Arbeit

Begrenzende Faktoren der Arbeit sind die, im Vergleich zu Häufigkeit und Problematik der Erkrankung, recht kleine Fallzahl von 244 untersuchten Patienten. Die Klinik für Innere Medizin des Universitätsklinikum Halle war eines mehrerer Zentren, der multizentrisch rekrutierenden Registerstudien. Natürlich hatte die Fragestellung, welche mit dieser Dissertation untersucht wurde, lediglich die am Studienzentren gewonnenen Patientendaten zur Verfügung. Darüber hinaus handelte es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, welche nicht die gleiche wissenschaftliche Aussagekraft einer randomisierten, klinischen Interventionsstudie erreicht.

Ein weiterer Punkt, welcher genannt werden muss, ist, dass nicht von allen 244 Patienten vollständige, echokardiographische Daten zur Verfügung standen, da es sich bei den betrachteten Echokardiographien um Routineuntersuchungen im klinischen Ablauf handelte und diese nicht explizit zur Gewinnung von wissenschaftlichen Daten durchgeführt wurden. Auch wenn der Ablauf einer Echokardiographie am Universitätsklinikum nach internen Standards abläuft, war nicht bei allen Patienten beispielsweise eine Dopplersonographie notwendig oder entsprach der Fragestellung der jeweiligen Untersuchung. Des Weiteren wurde die Untersuchung von verschiedenen Klinikärzten durchgeführt. Auch patientenbezogene, limitierende Faktoren wie beispielsweise BMI, Allgemeinzustand könnten zu Veränderungen im Untersuchungsablauf geführt haben, bzw. dazu, dass die Messung einiger Parameter nicht möglich war. Demnach werden wahrscheinlich größere Fallzahlen benötigt, damit die in der Häufigkeitsanalyse signifikanten echokardiographischen Differenzen auch nach Adjustierung den Zusammenhang belegen können.

Betrachtet man mögliche Fehlerquellen im Follow-up, so ist selbstverständlich die primär telefonische Nachverfolgung zu nennen. Da der Informationsgewinn rein durch Patientenangaben bzw. denen von Angehörigen abhängig war, ist dies fehlerbehaftet

und es könnten Gründe für stationäre Aufenthalte, Todesursachen oder Medikationsänderungen fehlinterpretiert worden sein.

Hinsichtlich der statistischen Auswertung und dem Vergleich mit der aktuellen Literatur ist anzumerken, dass zahlreiche der zitierten Studien, mit deren Ergebnissen die Resultate dieser Arbeit verglichen wurden, als einzigen Endpunkt den Schlaganfall untersuchten. Hingegen war in dieser Arbeit, wie bereits mehrfach aufgeführt, die primäre Fragestellung ein kombinierter Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall. Studien, die allein das Myokardinfarktrisiko bei Patienten mit VHF und dies in Abhängigkeit von echokardiographischen Parametern untersuchten, sind in der Literatur rar. Allerdings ist zu vergegenwärtigen, dass die Schlaganfallproblematik die vordringlichere Problematik der Patienten mit VHF ist und aus diesem Grunde auch Fragestellung zahlreicher Untersuchungen ist.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Daten eines während zweier Registerstudien rekrutierten Patientenkollektivs mit VHF nach perkutaner Koronarintervention. Im Rahmen des AFCAS- und LASER-Registers wurden zwischen 2007 und 2011 insgesamt 263 Patienten rekrutiert. Die Daten von 244 dieser Patienten wurden in dieser Dissertation hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils, der antikoagulativen und antithrombotischen Medikation, der unerwünschten Ereignisse nach Klinikaufenthalt, sowie bezüglich echokardiographischer Daten untersucht. Von besonderem Interesse war dabei die Frage, ob sich echokardiographische Parameter bei Patienten mit VHF identifizieren lassen, welche zur Einschätzung des Risikos unerwünschter Ereignisse in der Zukunft herangezogen werden können und eventuell die Entscheidung zur Wahl des Regimes der Thromboembolieprophylaxe beeinflussen könnten, da Patienten nach koronarer Stentimplantation und gleichzeitigem VHF eine Kombination von ins Gerinnungssystem eingreifenden Medikamenten benötigen, dies allerdings auch das Risiko für schwere Blutungskomplikationen erhöht.

Die Datenauswertung hat gezeigt, dass Patienten, welche eine deutliche Indikation zur oralen Antikoagulation haben und diese bei Entlassung auch erhalten, oft im Verlauf keine Weiterverordnung bekommen, womöglich da Bedenken hinsichtlich Nebenwirkungen wie Blutungen bei Patienten und Hausarzt bestehen. Umso wichtiger erscheint es, neue Parameter zu identifizieren, mit denen sich die Patienten, welche wirklich von einer prophylaktischen Antikoagulation profitieren, besser abgrenzen und identifizieren lassen. Hierzu scheinen verschiedene Messungen der Echokardiographie nützlich zu sein. In mehreren Studien und auch in dieser Arbeit schien sich eine Dilatation des linken Vorhofs als Risikofaktor zu erweisen. Problematisch ist allerdings, dass die Größe des linken Vorhofs in nahezu jeder Arbeit anders bestimmt wurde (als Durchmesser, Fläche oder Volumen) und dies die Vergleichbarkeit der Arbeiten und die Entscheidungsfindung erschwert. Wichtig erscheint also hier die standardisierte Messung des linken Vorhofs in einem Modus, welcher aber auch praktikabel und leicht durchführbar in den Routineuntersuchungen sein sollte, um Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Des Weiteren sind die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und auch einige Messwerte der echokardiographischen Dopplersonographie (Aortenklappenstenose) von Interesse. Welches Gewicht den einzelnen Parametern bei der Risikokalkulation unerwünschter Ereignisse zukommen soll und welche Grenzwerte hierfür gelten, sollte in weiteren, groß angelegten klinischen Studien genau evaluiert und untersucht werden. Möglicherweise ließe sich ein kombiniertes Scoresystem, beispielsweise eine Erweiterung des

CHA₂DS₂-VAsc-Score, entwickeln, welches kardiovaskuläre und anamnestische Risikofaktoren gemeinsam mit Messungen der Echokardiographie berücksichtigt. Auf diese Weise könnte das Risiko unerwünschte Ereignisse (Schlaganfall, Tod, Myokardinfarkt) zu erleiden vielleicht noch besser differenziert und abgebildet werden. Hierzu sind weiterführende Untersuchungen vonnöten.

7 Literaturverzeichnis

- Albers GW, Dalen JE, Laupacis, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001; 119:194S-206.
- Atzema CL, Austin PC, Chong AS, Dorian P, Jackevicius CA. The Long-Term Use of Warfarin Among Atrial Fibrillation Patients Discharged From an Emergency Department With a Warfarin Prescription. *Annals of emergency medicine* 2015, 66(4): 347-354.
- Bartholomay E, Polli I, Borges AP, Kalil C, Arroque A, Kohler I, Danzmann LC. Prevalence of oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Clinics* 2014, 69(9):615-20.
- Behr S, Andersohn F, Garbe E. Risk of intracerebral hemorrhage associated with phenprocoumon exposure: a nested case-control study in a large population-based German database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; 19:722-730.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998, 98:946-952.
- Buchholz EM, Beckman AL, Krumholz HA, Krumholz HM. Excess weight and life expectancy after acute myocardial infarction: The obesity paradox reexamined. *American Heart Journal* 2016, 172: 173-181.
- Buck T, Breithardt OA, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, Hagendorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H, Menzel T, Pethig K, Tiemann K, Voigt JU, Weidemann F, Nixdorff U. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl.*, 2009, 4:3-51.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder C, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M(Norway), Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2010; 31: 2369-2429.
- Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Vardas P, Al-Attar N, Alfieri O, Angelini A, Blömstrom-Lundqvist C, Colonna P, De Sutter J, Ernst S, Goette A. 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. *European Heart Journal* 2012; 33:2719-2747.
- Curtis JP, MD; Selter JG, MD; Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, Kosiborod M, Portnay EL, Sokol SI, Bader F, MD; Krumholz HM. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Archives of Internal Medicine* 2005, 165: 55-61.
- Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, Jahangir A, Gersh BJ, Shen WK, Hammill SC, Packer DL, Olson TM. Familial Atrial Fibrillation is a Genetically Heterogeneous Disorder. *Journal of the American College of Cardiology* 2003, 41(12): 2185-2192.
- De Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *European Heart Journal* 2007, 28:850-856.

- De Marco, R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in Type 2 diabetes. The Verona diabetes study. *Diabetes Care* 1999, 22(5):756-61
- Djukic M, Bergmann D, Jacobshagen C, Nau R. Insufficient use of anticoagulants in geriatric in-patients with atrial fibrillation and flutter. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2015, 140(19): e195-e200.
- Doyle BJ, Rihal CS, Gastineau DA, Holmes DR. Bleeding, blood transfusion and increased mortality after percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2009, 53(22):2019-2027.
- Ejektionsfraktionsbestimmung im Ultraschall nach der Simpson-Methode, <http://de.wikipedia.org/wiki/Ejektionsfraktion>, Zugriffsdatum 21.12.2015
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo J, Wann S. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation- Executive Summary: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation* 2006; 116(6): e138.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke: Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. *The Journal of the American Medical Association* 2001; 285:2864-2870.
- Gallagher MM, Camm AJ. Classification of atrial fibrillation. *Pace* 1997; 20:1603-1605
- Gassanov N, Caglayan E, Erdmann E, Er F. ADP-Rezeptor-Antagonisten: neue Erkenntnisse zur Therapie und Prophylaxe der ischämischen Herzerkrankung. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2001; 136:1433-1437.
- Gohlke H, Schuler G. Empfehlungen zur Prävention und evidenzbasierte Medizin. *Zeitschrift für Kardiologie* 2005; 943:1-5
- Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP, Ruff CT, Antman EM, Grip LT, Deenadayalu N, Hoffman E, Patel I, Shi M, Mercuri M, Mitrovic V, Braunwald E, Solomon SD. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48 (for the effective anticoagulation with factor Xa next Generation in AF-thrombolysis in myocardial infarction 48). Echocardiographic Study Investigators. *European Heart Journal* 2014, 35:1457-1465.
- Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, Robert Koch-Institut, Berlin. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt* 2013; 56:650-655.
- Hamm CW. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 1. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2004; 93:73-90.
- HAS-BLED-Score - http://www.medscape.com/viewarticle/730434_4, Zugriffsdatum 31.05.2016
- Heuser J Eigenes Werk, CC BY-SA 3.0 <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=465397>, Zugriffsdatum 11.09.2016
- Huang B, Rodreiguez BL, Burchfiel CM, Chyou PH, Curb JD, Sharp DS. Associations of adiposity with prevalent coronary heart disease among elderly men: the Honolulu Heart Program. *International Journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the international association for the study of obesity* 1997, 21(5):340-348.

- Jahangir A, Lee P, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO; Kopecky SL; Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term Progression and Outcomes with Aging in Patients with Lone Atrial Fibrillation: a 30-Year Follow-up Study. *Circulation* 2007; 115:3050-3056.
- Jaïs P, Hocini M; Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, C. Shah D, Garrigue S, Raybaud F, Scavee C, Le Metayer P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Distinctive Electrophysiological Properties of Pulmonary Veins in Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation* 2002; 106:2479-2485
- Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute Stroke with Atrial Fibrillation: The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996; 27:1765-1769.
- Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, Lee CW, Canos DA, Gevorkian N, Pinnow EE, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Weissman NJ, Lindsay J, Fuchs S. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *The American Journal of Cardiology* 2003, 92(8): 230-235.
- Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, Stevenson IH, Spence SJ, Vohra JK, Sparks PB, Kalman JM. Electrophysiologic and Electroanatomic Changes in the Human Atrium Associated With Age. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44(1): 109-16.
- Kochiadakis GE, Skolidis EI, Kalebubas MD, Igoumenidis NE, Chrysostomakis SI, Kanoupakis EM, Simantirakis EN, Vardas PE. Effect of acute atrial fibrillation on phasic coronary blood flow pattern and flow reserve in humans. *European Heart Journal* 2002; 23:734–741.
- Lai LP, Lin JL; Lin LJ, Chen WJ, Ho YL, Tseng YZ, Chen CH, Lee YT, Lien WP; Huang SKS. New Electrocardiographic Criteria for the Differentiation between Counterclockwise and Clockwise Atrial Flutter: Correlation with Electrophysiological Study and Radiofrequency Catheter Ablation. *Heart* 1998; 80:80-85.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868-874.
- Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Mari F. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal* 2010, 31:1311–1318.
- Lip GY, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Ioachim PM, Tica O, Boriani G, Cimaglia P, Diemberger I, Hellum CF, Mortensen B, Maggioni AP. „Real-world“antithrombotic treatment in atrial fibrillation: The EORP-AF pilot survey. *The American Journal of medicine* 2014; 127(6):519-29.e1.
- Lüderitz, Berndt. *Herzrhythmusstörungen: Diagnostik und Therapie*/Bernd Lüderitz.4. Auflage. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York 1998.
- Lüllmann H, Mohr K, Hein L: *Pharmakologie und Toxikologie*. 16. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006, S. 178-191.
- Lüscher TF, Silber S. Drug-eluting stents: Durchbruch oder Zeitbombe? *Herz* 2007; 32:265–267.
- Mereles D, Apikaler 2-Kammerblick, <http://www.echobasics.de/tte.html>, Zugriffsdatum 06.12.2011
- Mereles D, Apikaler 4-Kammerblick, <http://www.echobasics.de/tte.html>, Zugriffsdatum 06.12.2011
- Moe GK, Abildskov JA. Atrial Fibrillation as a Self-sustaining Arrhythmia Independent of Focal Discharge. *Am Heart J* 1959; 58(1):59-70.

- Mundigler G, Mascherbauer J, Kasimir MT, Bergler-Klein J. Aortenstenose: Diagnostik, Verlauf und Therapie. Wiener Klinische Wochenschrift 2009, (2): 91-111.
- Nakagami H, Yamamoto K, Ikeda U, Mitsuhashi T, Goto T, Shimada K. Mitral regurgitation reduces the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. American Heart Journal 1998; 136(3):528-32.
- Nattel S. New Ideas about Atrial Fibrillation 50 Years on. Nature 2002; 415: 219-226.
- Olshansky B, Heller EN, Mitchell LB, Chandler M, Slater W, Green M, Brodsky M, Barrell P, Greene HL and the AFFIRM Investigators. Are Transthoracic Echocardiographic Parameters Associated With Atrial Fibrillation Recurrence or Stroke? Results From the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. Journal of the American College of Cardiology 2005; 45:2026-2033.
- Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A, MD, Platia E, Feld GK, Akiyama T, Brodsky MA, Greene HL and the AFFIRM Investigators. The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology 2004; 43: 1201-1208
- Osranek M, Bursi F, Bailey KR, Grossardt BR, Brown RD, Kopecky SL, Tsang TS, Seward JB. Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. European Heart Journal 2005, 26: 2556-2561
- Page RL, Kerber RE, Russell JK, Trouton T, Waktare J, Gallik D, MD, Olgin JE, Ricard P, Dalzell GW, Reddy R, Lazzara R, Lee K, Carlson M, Halperin B, Bardy GH. Biphasic Versus Monophasic Shock Waveform for Conversion of Atrial Fibrillation: The Results of an International Randomized, Double-Blind Multicenter Trial. Journal of the American College of Cardiology 2002; 39: 1956–1963
- Patientenlagerung und Schallkopfpositionen,
<http://www.umi.cs.tubs.de/old/full/education/sono/sonoskript.pdf>,
 Zugriffsdatum 06.12.2011
- Park JH, Joung B, Son NH, Shim JM, Lee MH, Hwang C, Pak HM. The electroanatomical remodelling of the left atrium is related to CHADS2/CHA2DS2VASc-score and events of stroke in patients with atrial fibrillation. Europace 2011, 13: 1541-1549
- Perings CH, Hennersdorf M, Vester EG, Weirich J, Strauer BE. Pathophysiologie, Epidemiology und Komplikationen des Vorhofflimmerns. Der Internist 1998; 39:2-11.
- Pokharel S, van Geel PP, Sharma UC, Cleutjens JPM, Bohnemeier H, Tian XL, Schunkert H, Crijns HJGM, Paul M, Pinto YM. Increased Myocardial Collagen Content in Transgenic Rats Overexpressing Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme Is Related to Enhanced Breakdown of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and Increased Phosphorylation of Smad2/3. Circulation 2004; 110:3129-3135: originally published online November 1, 2004.
- Providência R, Botelho A, Trigo J, Quintal N, Nascimento J, Mota P, Leitão-Marques A. Possible refinement of clinical thromboembolism assessment in patients with atrial fibrillation using echocardiographic parameters. Europace 2012, 14:36-45.
- Rassaf T, Steiner S, Kelm M. Patienten nach koronarer Stentimplantation: Nachsorge und Verlaufsbeobachtung. Deutsches Ärzteblatt 2013; 110(5): 72-82.
- Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Conolly VM. Cause-specific mortality in a population with diabetes. South Tees Diabetes Mortality Study. Diabetes Care 2002, 25(1):43-48.

- Schlitt A, Schubert S, Müller-Werdan U, Werden K, Buerke M. Gerinnungshemmung bei akutem Koronarsyndrom. Moderne und etablierte Konzepte. *Arzneimitteltherapie* 2007; 25:330-337.
- Schlitt A. Aktuelle Empfehlungen zur Tripletherapie nach koronarer Stentimplantation. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2010; 135:2033-2036
- Saur SC, Cattin PC, Desbiolles L, Fuchs TJ, Sze'kely G, Alkadhi H. Prediction Rules for the Detection of Coronary Artery Plaques Evidence From Cardiac CT. *Investigative Radiology* 2009, 44:483-490.
- Schuster HP, Trappe HJ: EKG-Kurs für Isabel. 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2009, S. 91-95.
- Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB. The Evidence Regarding the Drugs Used for Ventricular Rate Control. *The Journal of Family Practice* 2000; 49(1):47-59.
- Seow SC, Lim TW, Koay CH, Ross DL, Thomas SP. Efficacy and late recurrences with wide electrical pulmonary vein isolation for persistent and permanent atrial fibrillation. *Europace* 2007; 9:1129–1133.
- Statistisches Bundesamt
<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch.html>
 (zugegriffen am 23.11.14)
- The Stroke Prevention in atrial fibrillation investigators committee on echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Int Med* 1998, 128:639-647.
- Thompson P, Verheught FW. Managing antithrombotic therapy in patients with both atrial fibrillation and coronary heart disease. *Clinical Therapeutics* 2014; 36(9): 1176-1181.
- Ueno M, Kodali M, Tello-Montoliu A, Angiolillo DJ. Role of Platelets and Antiplatelet Therapy in Cardiovascular disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2011; 18:431-442.
- Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, Pieper M, Wesseling T; Sagnard L. Randomized Evaluation of Anticoagulation Versus Antiplatelet Therapy After Coronary Stent Implantation in High-Risk Patients: The Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98:2126-2132.
- V Pham S, T Pham PC, T Pham PM, Miller JM, T Pham PT, T Pham PA. Antithrombotic strategies in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Drug Design, Development and Therapy* 2010; 4:203–220.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, M.D., Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 2009; 361:1045-1057.
- Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity- results of a meta-analysis. *American Heart Journal* 2008, 155 (2): 310-315.
- Wang TJ, Parise H, Levy D, D' Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *Journal of the American Medical Association* 2004, 292(20): 2471-2477.
- Wilkenshoff U; Kruck I: Handbuch der Echokardiographie. 4. Auflage. Thieme, 2008. S.234 Tab. 20.2
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation is an Independent Risk Factor for Stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983-988.

- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJG, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KAA - The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 2006; 354:1464-76.
- Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 1998, 31(7):1622-1626.
- Zeiler A, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD; Trohman RG. Role of Prophylactic Anticoagulation for Direct Current Cardioversion. In Patients with Atrial Fibrillation or Atrial Flutter. *Journal of the American College of Cardiology* 1992; 19:851-855.
- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical Epidemiology* 2014; 6:213-220.

8 Thesen

- (1) Messdaten der transthorakalen Echokardiographie können zur besseren Beurteilung des Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit VHF herangezogen werden.
- (2) Dass eine Vergrößerung des linken Vorhofs über die Norm mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen einhergeht, konnte in dieser Arbeit und für dieses Patientenkollektiv nicht belegt werden.
- (3) Eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, sowie das Vorliegen einer mittel- bis hochgradigen Aortenklappenstenose, sind in univariater Betrachtung Risikofaktoren für das Erreichen des kumulativen Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) bei Patienten mit Vorhofflimmern nach koronarer Stentimplantation.
- (4) Patienten mit erhöhtem BMI scheinen im Vorteil gegenüber Normalgewichtigen Patienten zu sein, was schwere kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse betrifft. Patienten dieser Untersuchung, welche an Übergewicht litten, wurden statistisch häufiger der ereignislosen Kontrollgruppe zugeordnet im Vergleich zu Patienten mit BMI, welcher im Bereich „Normalgewicht“ lag. Dieser Unterschied blieb auch nach Adjustierung signifikant.
- (5) Eine bessere Risikobewertung für thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit VHF, kann man möglicherweise erreichen, wenn man bewährte Scoresysteme (CHADS₂-Score und CHA₂DS₂-VAsc-Score) mit weiteren Parametern kombiniert.

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Ort und Datum

Kristin Wendler

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass es keine früheren Promotionsversuche gegeben hat und die vorliegende Arbeit somit den ersten von mir unternommenen Promotionsversuch darstellt.

Ort und Datum

Kristin Wendler

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Wendler, geb. Neugebauer
Vorname	Kristin
Nationalität	deutsch
Anschrift	Löbauer Straße 36, 02708 Lawalde
Geburtsdatum	17.02.1989
Geburtsort	Löbau, Sachsen
Familienstand	verheiratet

Beruflicher Werdegang

02/2014 – aktuell	Ärztin in Weiterbildung (3. Ausbildungsjahr), Abteilung Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Oberlausitzer Bergland gGmbH; Chefarzt: Dr. med. M. Mengel
-------------------	---

Hochschulausbildung

10/2007 – 01/2014	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Physikum) Note 1,5 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Note 2,0 Gesamtnote: 1,83
08/2012 – 07/2013	Praktisches Jahr
10/2009 – 07/2012	Klinischer Abschnitt des Studiums
10/2007 – 09/2009	Vorklinischer Abschnitt des Studiums

Praktisches Jahr

03/2013 – 07/2013	Innere Medizin, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannstrost Halle
12/2012 – 03/2013	Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Elisabeth Krankenhaus Halle
08/2012 – 12/2012	Chirurgie, Klinikum Oberlausitzer Bergland, Standort: Ebersbach

Famulaturen

09/2011	Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Görlitz
08/2011	Anästhesie/Intensivmedizin, Klinikum Oberlausitzer Bergland, Standort: Ebersbach
03/2011	Allgemeinmedizinische Praxis Fr. Dipl. med. Markwart, Halle
02/2011	Innere Medizin (Kardiologie), Universitätsklinikum Halle
08/2010	Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Oberlausitzer Bergland, Standort: Ebersbach
02/2010	Pneumologische Praxis Fr. Dr. med. Hohlfeld, Löbau

Schulbildung

1999 – 2007	Geschwister-Scholl Gymnasium Löbau; Abitur: Note 1,2
1995 – 1999	Grundschule Löbau

Stipendium

10/2011	Erhalt eines der vier MLP-Stipendien in der Kategorie „ <i>Studies Excellence</i> “ für sehr gute Leistungen während des Studiums
---------	---

Weitere medizinische Kenntnisse

06/2016	Grundkurs Dopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe
12/2015	Gesamtkurs Ultraschalldiagnostik in der Gynäkologie und Geburtshilfe
01/2011– 06/2011	Mitarbeit an Phase III-Arzneimittelstudie als „Screening Assistant“ für Quintiles/Lilly

Weitere Kenntnisse

Fremdsprachen	Englisch fließend in Wort und Schrift, Französisch gute Kenntnisse
EDV	sicherer Umgang mit Microsoft Office, SPSS

Ort, Datum Kristin Wendler

Danksagung

Mein großer Dank gilt dem Betreuer meiner Arbeit Herrn Prof. Dr. med. habil. Schlitt, welcher mich von Beginn bis zum Ende in der Anfertigung dieser Arbeit mit großer Geduld unterstützte, jederzeit meine Fragen beantwortete und für Beratungen immer zeitnah zur Verfügung stand. Ich habe mich bei ihm sehr gut auf dem Weg der Erstellung meiner Dissertation von der Datenerhebung bis schließlich Einreichung der Arbeit begleitet gefühlt.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Frau Manuela Schlitt, welche als Studienschwester viele organisatorische Probleme klärte und einem die Einarbeitung in das Doktorandenteam einschließlich Archivierung der gewonnenen Daten mittels Erstellung der Datenbank stets erleichterte, sowie mit ihrer freundlichen, hilfsbereiten Art zum Durchhalten motivierte.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med Karl Werdan und Prof. Dr. med. Stefan Frantz für die Ermöglichung dieser Dissertation in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Ich danke weiterhin meinen Eltern, Karin und Michael Neugebauer, welche mir überhaupt erst ermöglichten, das Studium der Humanmedizin ohne Umwege und mit voller Konzentration abschließen zu können.

Natürlich gilt mein Dank auch meinem Mann, Tobias Wendler, für die vielen Stunden der Geduld, der Wertschätzung, des Beistandes und der Motivation, nötig waren, diese Arbeit neben der beruflichen Tätigkeit beenden zu können.