

Aus dem Universitätsklinikum Rostock, Klinik für Innere Medizin  
Abteilung für Kardiologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Nienaber  
stellvertretender Direktor: Prof. Dr. med. Hüseyin Ince

**Der interventionelle Verschluss des linken Vorhofohres bei  
Patienten mit Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation.  
Erfahrungen an der Universität Rostock.**

INAUGURALDISSERTATION  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Zahnmedizin  
(Dr. med. dent.)  
der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Universität Rostock

vorgelegt von  
Baumgürtel, Romy, geb. in Dresden  
Rostock, 2013

**Dekan:** Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

**1. Gutachter:**

Prof. Dr. med. Hüseyin Ince  
Universitätsklinikum Rostock, Klinik für Innere Medizin  
Abteilung für Kardiologie

**2. Gutachter:**

PD Dr. med. Alexander Kaminski  
Universitätsklinikum Rostock, Klinik und Poliklinik für  
Herzchirurgie

**3. Gutachter:**

PD Dr. med. Klaus Empen  
Universitätsmedizin Greifswald, Klinik und Poliklinik für Innere  
Medizin

**Datum der Einreichung:** 13. März 2013

**Datum der Verteidigung:** 14. Januar 2014

*Widmung*

*Diese Dissertation widme ich meinem Großvater Jochen Baumgürtel.*

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	6
1.1	Vorhofflimmern .....	6
1.1.1	Epidemiologie und Pathophysiologie .....	6
1.1.2	Schlaganfallrisiko unter Vorhofflimmern.....	6
1.2	Das linke Vorhofohr .....	9
1.2.1	Anatomie des linken Vorhofohres (LAA).....	9
1.2.2	Das linke Vorhofohr (LAA) als Emboliequelle .....	9
1.3	Schlaganfallprophylaxe .....	10
1.3.1	Medikamentöse Prophylaxe .....	11
1.3.1.1	Thrombozytenaggregation .....	12
1.3.1.2	Vitamin-K-Antagonisten .....	13
1.3.1.3	Modernste orale Antikoagulation .....	14
1.3.2	Chirurgische Intervention .....	15
1.3.3	Interventionelle Methoden.....	17
1.3.3.1	Zugelassene Systeme .....	17
1.3.3.2	Implantationstechnik.....	18
2	Aufgabenstellung .....	19
3	Patienten und Methoden.....	20
3.1	Analyse der stationären Unterlagen .....	20
3.2	Analyse der posthospitalen Follow-up's.....	21
3.3	Statistische Analyse.....	22
4	Ergebnisse .....	22
4.1	Anamnestische Befunde der Patienten .....	22
4.2	Periprozedurale und postprozedurale medikamentöse Therapie .....	27
4.3	Prozedurales Ergebnis.....	27
4.4	Komplikationen .....	28
4.5	Follow-up Ergebnisse .....	29
5	Diskussion.....	31
5.1	Patientencharakteristik.....	31
5.2	Periprozedurale Komplikationen .....	32
5.3	Postprozedurale Medikation .....	33
5.4	Limitationen .....	34
6	Zusammenfassung .....	34
7	Thesen .....	36
8	Literaturverzeichnis.....	37
9	Abkürzungen .....	40

10	Danksagung.....	41
11	Lebenslauf.....	42
12	Selbstständigkeitserklärung.....	43

# **1 Einleitung**

## **1.1 Vorhofflimmern**

### **1.1.1 Epidemiologie und Pathophysiologie**

Rund 3-5% der Patienten über 65 Jahre sind in Deutschland vom Vorhofflimmern, der am häufigsten diagnostizierten Herzrhythmusstörung, betroffen, welche sich zur lebensbedrohlichen Emboliequelle ausweiten kann (1,5).

Patienten mit einer kardiovaskulären Vorerkrankung, wie zum Beispiel Herzinsuffizienz, Kardiomyopathien, Herzklappenerkrankungen, arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit oder Patienten, welche bereits einen Herzinfarkt erlitten haben, tragen ein höheres Risiko ein Vorhofflimmern auszubilden als Gesunde.

Weitere Risikofaktoren sind das zunehmende Alter, Diabetes mellitus bzw. ein metabolisches Syndrom (1,2,3).

Vorhofflimmern ist die häufigste andauernde Herzrhythmusstörung unter der älteren Bevölkerung und nimmt mit zunehmendem Alter an Häufigkeit zu.

70% der Patienten, die an Vorhofflimmern leiden, sind zwischen 65 und 85 Jahren alt. 5% der Bevölkerung über 65 Jahre sind an Vorhofflimmern erkrankt. Diese Zahl steigt mit zunehmendem Alter so an, dass 9% der über 80-jährigen an Vorhofflimmern leiden. Laut Alterspyramide wird dieser Teil der Menschen weiter stark anwachsen, so dass ein deutlicher Anstieg des betroffenen Patientenkontingents mit dieser kardiovaskulären Erkrankung zu erwarten ist (3,6).

### **1.1.2 Schlaganfallrisiko unter Vorhofflimmern**

Verschiedene Patientengruppen sind durch kardiologische Vorerkrankungen, wie koronare Herzkrankheit, stattgefundenen Herzinfarkt oder periphere arterielle Verschlusskrankheit, zur Bildung von Thromben und somit zur Entwicklung embolischer Ereignisse wie Transitorisch Ischämische Attacke (TIA) oder Schlaganfall prädisponiert.

Bei Patienten mit Vorhofflimmern kann es durch den verminderten Blutstrom im Vorhof und Vorhofohr zur Thrombenbildung kommen (8,9).

Vor allem die erniedrigten Blutflussgeschwindigkeiten im linken Vorhof und die verminderte Leistung des Herzens durch das Vorhofflimmern, schaffen im Vorhof und im Vorhofohr

Bedingungen, die zur Entstehung sogenannter Vorhofthromben führen können. Durch Abspaltungen oder Lösen von der Vorhofwand kann es zur Abschwemmung in die extrakraniellen Gefäße und letztendlich zur Embolie in der hirnversorgenden Strombahn kommen. Hieraus erhöht sich das Schlaganfallrisiko der Patienten mit Vorhofflimmern auf das Fünffache (1,5).

Im ersten Schritt, um das Risiko eines Schlaganfalles (apoplektischer Insult) bei Vorliegen eines Vorhofflimmerns besser und genauer abschätzen und frühzeitig reagieren zu können, wird das Risiko mittels CHADS2-Score abgeschätzt (Tabelle 1).

(Erläuterung CHADS2-Score: C (*congestive heart failure*) Herzinsuffizienz, H (*hypertension*) arterielle Hypertonie, A (*age*) Alter, D (*diabetes*) Diabetes mellitus, S (*stroke*) Schlaganfall/ TIA, Score= Punktwert)

**Tabelle 1: CHADS2 - Score**

Risikofaktoren	Punkte
früherer Schlaganfall / TIA	2
Herzinsuffizienz	1
Hypertonie	1
Diabetes mellitus	1
Alter gleich /über 75 Jahre	1

Darstellung der Punktverteilung der Co-Morbidität (11)

Transitorisch Ischämische Attacke (TIA) bedeutet eine Minderdurchblutung eines Hirnareals, die innerhalb von 24h wieder rückläufig ist. In allen Fällen resultieren für Patienten bei einer TIA keine neurologischen Folgeschäden oder Spätschäden. Anfängliche neurologische Defizite bilden sich vollständig zurück.

Je höher der Punktwert, umso mehr steigt das jährliche Schlaganfallrisiko des Patienten (Tabelle 2) (9,10,11).

**Tabelle 2: Jährliches Schlaganfallrisiko**

CHADS2-Punkte	Jährliches Schlaganfallrisiko in %
0	1,9
1	2,8
2	4
3	5,9
4	8,5
5	12,5
6	18,2

Darstellung des jährlichen Schlaganfallrisikos in Abhängigkeit vom CHADS2-Score (11)

Der CHADS2-Score berücksichtigt und erfasst somit ein individuelles kardiovaskuläres Risikoprofil des jeweiligen Patienten (5).

Im zweiten Schritt kann man die Patienten in verschiedene Risikogruppen einteilen. Je nach Vorerkrankungen des Patienten, die größtenteils auch beim CHADS2-Score schon relevant waren, unterscheidet man low risk, moderate risk und high risk Patienten (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Risikofaktoren für Thromboembolien**

<b>low risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alter zwischen 64 und 74 Jahren</li> <li>– Geschlecht weiblich</li> <li>– KHK</li> <li>– Thyreotoxikose</li> </ul>
<b>moderate risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypertonie</li> <li>– Herzinsuffizienz</li> <li>– Alter <math>\geq 75</math></li> <li>– Diabetes mellitus</li> <li>– linksventrikuläre EF <math>\leq 35</math></li> </ul>
<b>high risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– früherer Schlaganfall/ TIA oder Embolie</li> <li>– Mitralklappenstenose</li> <li>– Herzklappenersatz</li> <li>– Venenthrombose vor weniger als 3 Wochen plus persistierender Risikofaktor (Immobilisation/Neoplasie/Thrombophilie ect.)</li> </ul>

Darstellung der Zuteilung der einzelnen Erkrankungen zu den Risikogruppen (11,9)



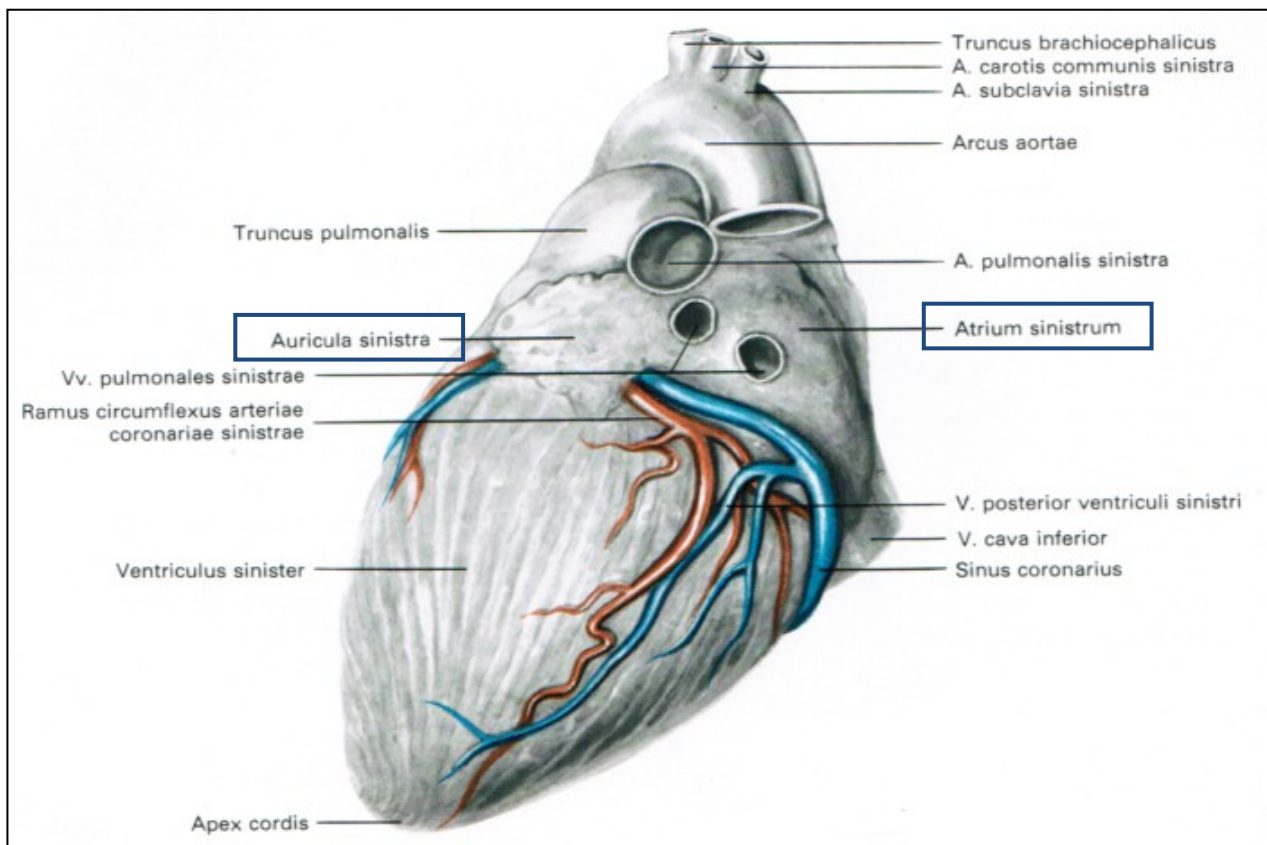
## 1.2 Das linke Vorhofrohr

### 1.2.1 Anatomie des linken Vorhofrohres (LAA)

Das menschliche linke Vorhofrohr (LAA), Auricula cordis sinistra, ist eine röhrenförmige 2-4cm lange Ausbuchtung am linken Vorhof, welche eine Verbindung mit dem Vorhof aufweist und somit auch in Verbindung mit dem arteriellen Leitungssystem des Menschen steht. (5,12)

Wie aus der Abbildung 1 ersichtlich liegt das linke Herzrohr in der direkten Beziehung zum linken Vorhof und neben dem Truncus pulmonalis.

Abbildung 1



Anatomische Darstellung Herz, Cor von links. Zur Darstellung des linken Vorhofes mit Vorhofrohr (13)

### 1.2.2 Das linke Vorhofrohr (LAA) als Emboliequelle

Die unkoordinierten hochfrequenten Kontraktionen der Vorhöfe bei einem Vorhofflimmern führen in diesem Bereich zur Pumpfunktionsstörung des Herzens. Es kommt zur Blutstromverlangsamung, die bis zum Blutflussstillstand, einer Hämostase, im Vorhofrohr führen kann.

Basierend darauf kann eine Agglutination von Thromben resultieren. Diese Thromben können durch Abschwemmung zur Embolisation führen.

Pathogenetisch stellt diese anatomische Formation des linken Vorhofohres eine Prädilektionsstelle für die Entstehung von Vorhofthromben dar (14).

Mehr als 90% der Thromben, die sich beim Vorhofflimmern entwickeln, kommen aus dem linken Vorhofohr (14).

Diese Thromben oder auch Anteile dieser Thromben sind nicht in jedem Fall fest mit der Umgebung verankert und können als Embolus in Richtung der Gehirnarterien abwandern oder in die Peripherie, zum Beispiel über die Aorta in die Nierenarterien, Mesenterialarterien, Beckenarterien oder in die Extremitätenarterien einschweben und hier lebensbedrohliche Zustände auslösen (3,5,14).

Etwa 20-30% der Patienten mit Vorhofflimmern werden in ihrer Krankheitsgeschichte mit einem Embolieereignis konfrontiert (15).

### **1.3 Schlaganfallprophylaxe**

Die häufigste Komplikation des Vorhofflimmerns ist die Ausbildung eines Schlaganfalls.

Die Embolisation der Hirnarterien führt im Versorgungsgebiet des betroffenen Gefäßes zur Ischämie und somit zum akuten Sauerstoffmangel der Gehirnzellen. Aufgrund der geringen Ischämietoleranz dieser Zellformationen können bereits nach kurzer Zeit irreversible Zellschädigungen resultieren.

Akutsymptome können sich je nach Lokalisation und Ausprägung des Insultes unter anderem als Sehstörungen, Schwindel, Gangunsicherheiten, Lähmungen, Verwirrtheit, Sprachstörungen usw. manifestieren.

Langzeitschäden des Schlaganfalls können sich in Konzentrations- und Sensibilitätsstörungen, persistierenden Lähmungen und Sprachstörungen, Gehbehinderungen und Wesensveränderungen dokumentieren (2,16,17,18).

Trotz intensivmedizinischer Therapie erliegen auch Patienten dieser Erkrankung.

Der Schlaganfall stellt die dritthäufigste Todesursache dar (2).

Es versterben ein Fünftel der Schlaganfallpatienten innerhalb von 30 Tagen nach dem Ereignis. Ein Drittel der überlebenden Patienten bleiben ihr Leben lang schwerbehindert, hilfs- oder pflegebedürftig (19). Dies unterstreicht die große Bedeutung einer schnellstmöglichen Diagnosestellung und Therapieeinleitung.

Verschiedene Therapieansätze versuchen das Risiko der Thrombenbildung im linken Vorhofohr und somit die höhere Schlaganfalls- und Letalitätsrate dieser Patienten im Vergleich zu Patienten mit normalem Sinusrhythmus zu minimieren.

Therapeutisch stehen verschiedenste Möglichkeiten zur Verfügung. Gegenwärtig steht vor allem die medikamentöse Behandlung im Vordergrund. Hier gilt als Goldstandardtherapie die orale Antikoagulation (OAK) mit Falithrom (3,20).

Auf der Suche nach Alternativen zur OAK beschäftigt sich die Wissenschaft aktuell mit verschiedenartigen Therapieansätzen.

### 1.3.1 Medikamentöse Prophylaxe

Aus dem CHADS2-Score, wie in Punkt 1.1.2. beschrieben und in Tabelle 1-2 ersichtlich, können sich therapeutische Konsequenzen zur Thromboembolieprophylaxe (Tabelle 4), wie z.B. die Notwendigkeit einer Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) mittels Acetylsalicylsäure (ASS) oder einer Antikoagulationstherapie mit z.B. Falithrom, ableiten (9,10,11).

**Tabelle 4: Thromboembolieprophylaxe**

Risikokategorie	Empfohlene Therapie
keine oder „low risk“ Risikofaktoren	ASS 81-325mg
ein Risikofaktor aus der Gruppe „moderate risk“	ASS 81-325mg oder Cumarine INR 2,0- 3,0
ein Risikofaktor aus der Gruppe „high risk“ oder mehr als ein Risikofaktor aus der Gruppe „ moderate risk“	Cumarine INR 2,0- 3,0

Risikoadaptierte Therapieempfehlung zur Thromboembolieprophylaxe (11)

Bei einem CHADS2-Score von 0 unter Betrachtung der Schwere des Vorhofflimmerns wird keine Therapie oder eine Acetylsalicylsäure (ASS) Monotherapie vorgeschlagen.

Ab einem CHADS2-Score von 1 wird eine ASS Therapie verschiedener Dosierung je nach Begleiterkrankung angeraten. Bei einem CHADS2-Score höher als 2 wird eine OAK mit Falithrom oder adäquaten Präparaten und International Normalized Ratio Kontrolle (INR Kontrolle) empfohlen oder es wird ein Vorhofohrverschluss vorgeschlagen (9,10,11,21).

### 1.3.1.1 Thrombozytenaggregation

Thrombozyten sind kleinste zelluläre Abschnürungen von Megakaryozyten, die aus dem Knochenmark und der Lunge in den Blutkreislauf abgegeben werden. In der Phase der primären Hämostase der Blutgerinnung und Blutstillung spielen diese kleinsten kernlosen Blutbestandteile eine entscheidende Rolle (8,23).

Thrombozyten agieren meist im Verbund durch Anheften an die defekte Gefäßwand und Zusammenlagerung, die sogenannte Thrombozytenaggregation (22,23).

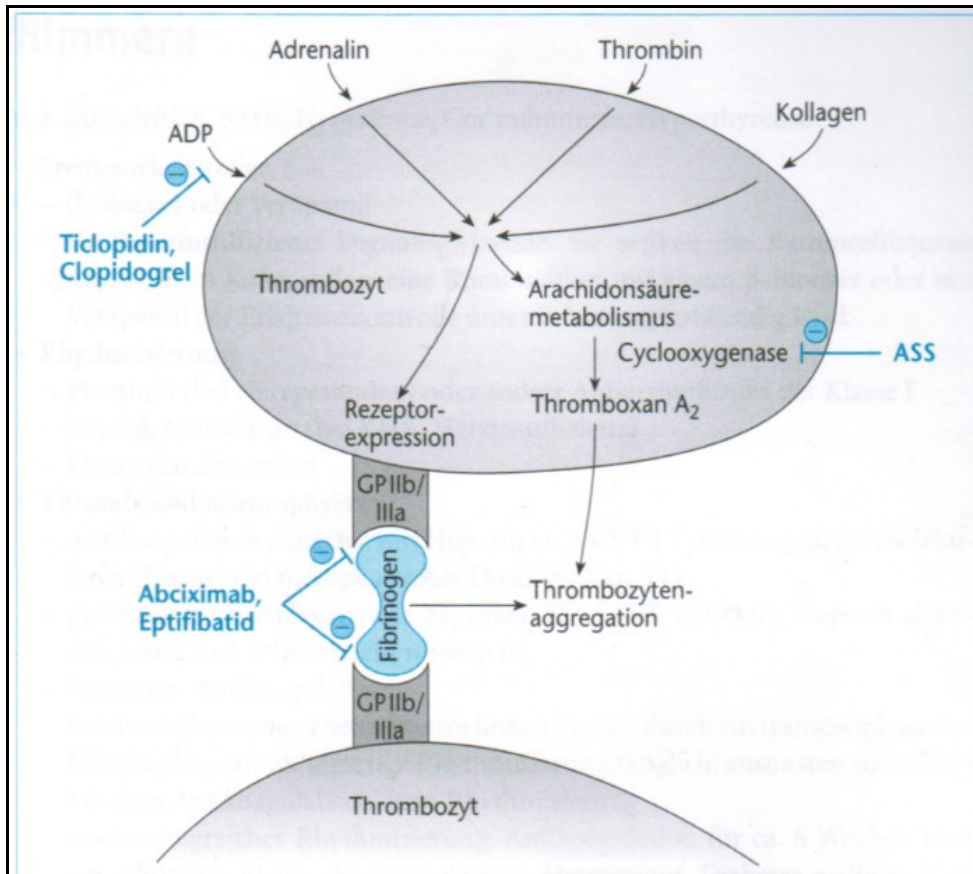
Thrombozytenaggregation ist der Prozess der Thrombenbildung, ein wichtiges Element der primären Hämostase und dient dem primären Wundverschluss. In diesem Prozess lagern sich Blutplättchen z.B. an einem rupturierten Gefäß durch seinen Kollagendefekt unter Freisetzung verschiedener Aktivatoren, z.B. Adrenalin, Thrombin, Gerinnungsfaktoren wie den Willebrand-Faktor, zu einem Thrombus zusammen, um das Gefäß zu verschließen und eine Blutung zu verhindern (4,8,22).

Bei Patienten mit vorgeschädigten, arteriosklerotisch veränderten Gefäßen kann dieser ansonsten normale Vorgang durch vermehrte Ausschüttung von Aktivatoren und durch die Ruptur von Plaque im Gefäß, zur vermehrten Thrombenbildung und damit zur erhöhten Emboliegefahr führen. Durch medikamentöse Beeinflussung von außen können hier Folgeerscheinungen durch Thrombenbildung verhindert werden. Die bekanntesten Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) sind Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel (8,9).

Acetylsalicylsäure wirkt durch irreversible Hemmung der Cyclooxygenase (COX) und verhindert somit die Aggregation von Thromben. Dieser Mechanismus wird in Abbildung 2 dargestellt. Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS wird in der Klinik als Standardtherapie durchgeführt. Es wird als low dose Therapie mit 100- 300mg/d eingesetzt (8).

Clopidogrel (Iscover®/Plavix®) wirkt durch irreversible Bindung an den ADP-Rezeptoren als Aggregationshemmer (Abb. 2) und wird im klinischen Alltag indikationsbezogen als Alternative oder in Kombination mit ASS eingesetzt (8).

Abbildung 2



Aktivierung der Thrombozytenaggregation und Angriffspunkte der TAH (8)

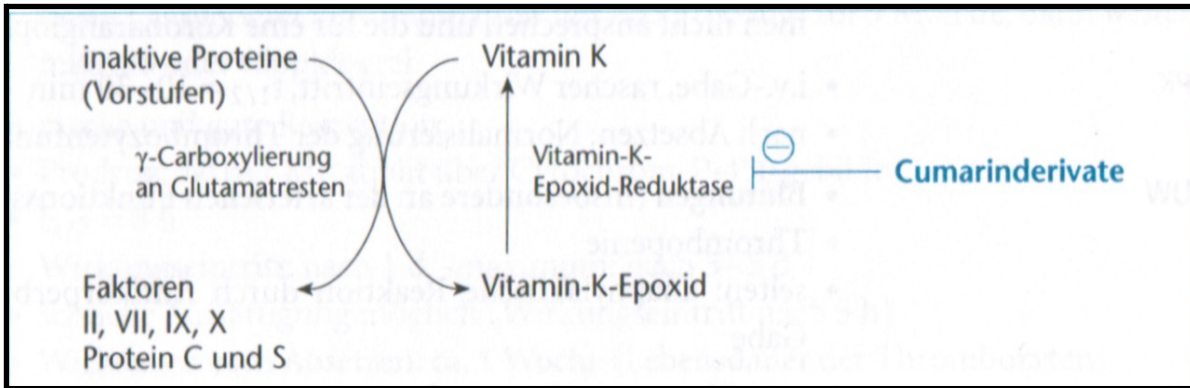
Beide Medikamente verfügen über eine gute Wirksamkeit. Dies wurde in der Caprie-Studie belegt (24). Es zeigte sich, dass Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe ischämischer vaskulärer Ereignisse mindestens genauso gut wie ASS ist, z.T. ist es ASS sogar überlegen (z.B. bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK)) (8).

### 1.3.1.2 Vitamin-K-Antagonisten

Die Standardtherapie zur Minimierung der Thrombenbildung bei Vorhofflimmern ist die orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (3).

Falithrom, Marcumar und Warfarin gehören in die Gruppe der in der Leber wirksamen Vitamin-K-Antagonisten, die auch Cumarinderivate genannt werden. Vitamin K stellt einen wichtigen Bestandteil zur Bildung der Blutgerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie der Proteine S und C dar (3,8,7). Durch den Eingriff der Medikamente in die Vitamin-K-Synthese in der Leber werden nur noch Vorstufen der Blutgerinnungsfaktoren produziert, welche für das Gerinnungssystem wegen ihrer Inaktivität nicht nutzbar sind (Abb. 3).

**Abbildung 3**



Wirkungsmechanismus der Cumarinderivate (8)

Für den Patienten bedeutet dies, dass es bei der Einnahme eines Vitamin-K-Antagonisten der regelmäßigen Therapiekontrolle bedarf, welche sich im Falle der Medikamenteneinstellung auf wenige Tage, bei Erreichung des therapeutischen Bereiches auf 4-6 Wochen erstreckt. Das Blutungsrisiko steigt im Vergleich zu einem gesunden Patienten auf 0,5-5% an (8).

Anwendung finden diese Medikamente vor allem bei Vorhofflimmern, nach Implantation einer künstlichen Herzklappe, nach frischen Lungenembolien und Phlebothrombosen (tiefe Venenthrombose) (8).

### 1.3.1.3 Modernste orale Antikoagulation

Gegenwärtig befinden sich drei neue, innovative orale Antikoagulantien in Anwendung. Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran wurden als Alternativlösung zur Standardtherapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin) in Studien getestet.

Rivaroxaban ist ein orales Medikament, welches als Inhibitor im intrinsischen und extrinsischen System der sekundären Hämostase auf den Faktor Xa wirkt. Dieser Gerinnungsfaktor wird in der Leber aktiviert (22). In der ROCKET-AF-Studie, einer Großstudie mit 14.264 Patienten, wurde das Medikament mit Warfarin verglichen (25,26,27).

Aus der Studie ergab sich, dass Rivaroxaban Warfarin nicht unterlegen ist. Es zeigte sich, dass es zur Reduktion des Schlaganfallrisikos und thromboembolischer Ereignisse von 21% unter konsequenter Einnahme von Rivaroxaban kam. Außerdem konnten weniger Herzinfarkte (0,91% vs. 1,12%;  $p = 0,121$ ) verzeichnet werden. Parallel dazu nahm die Gesamtsterblichkeit (1,87% vs. 2,21%;  $p = 0,073$ ) ab (26).

Positiv zu verzeichnen war für die Autoren die erleichterte Einnahme für die Patienten. Rivaroxaban wird einmal täglich in einer Dosis von 20mg eingenommen und muss nicht mit

strenger INR Kontrolle und Neueinstellung wie Warfarin begleitet werden. Die Blutungsrate (z.B. Magen-Darm-Blutungen oder Hirnblutungen) war mit der Blutungsrate von Warfarin vergleichbar (25,26).

Apixaban ist wie Rivaroxaban ein oraler Faktor Xa Inhibitor. In der großangelegten ARISTOTLE - Studie wurde Apixaban mit Warfarin verglichen. Es zeigte sich eine Überlegenheit des neuen Medikamentes. Die Patientengruppe, die das neue Medikament Apixaban zweimal täglich mit einer Dosis von 2,5mg einnahm, hatte eine verringerte Schlaganfallrate (0,97% vs. 1,05%;  $p = 0,42$ ) zu verzeichnen. Außerdem konnte die Blutungsrate (2,31% vs. 3,09%;  $p < 0,001$ ) und die Gesamtsterblichkeit (3,52% vs. 3,94%;  $p = 0,047$ ) gesenkt werden (27,28,29,30).

Dabigatran inhibiert direkt Thrombin (Faktor IIa) (22,27,31).

In der RELY-Studie wurde Dabigatran am Patienten mit zwei verschiedenen Dosen getestet. Die Patienten nahmen 110mg oder 150mg des Medikamentes zweimal täglich ein. Diese Ergebnisse wurden einer Warfarin-Gruppe gegenübergestellt.

Aus der Studie ergab sich, dass bei einer Dosis von 110mg Dabigatran das Schlaganfall- und Embolierisiko (1,53% vs. 1,69%;  $p < 0,001$ ) im Vergleich zu Patienten mit Warfarin nur gering sank, aber die Blutungsereignisse (2,71% vs. 3,36%;  $p = 0,003$ ) geringer waren. Durch die Erhöhung der Dosis auf 150mg konnte das Schlaganfall- und Embolierisiko (1,11% vs. 1,69%;  $p < 0,001$ ) deutlich gesenkt werden. Die Blutungsereignisse konnten im Vergleich mit der Einnahme von Warfarin nur geringfügig gesenkt werden (3,11% vs. 3,36%;  $p = 0,31$ ) (31,32).

Edoxaban, ein direkter Hemmer von Faktor Xa, wird zurzeit in Studien (HOKUSAI und ENGAGE AF-TIMI 48) erforscht. Dieses Medikament hat noch keine Zulassung für den deutschen Markt erhalten (27).

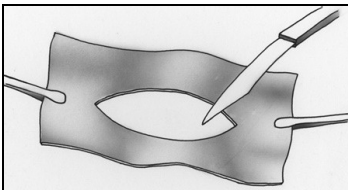
### **1.3.2 Chirurgische Intervention**

Die chirurgische Therapie des Vorhofflimmerns wurde erstmalig von Dr. James Cox und seinem Team in den 1980iger Jahren praktiziert. Das Ziel des entwickelten operativen Verfahrens, der Maze-Operation, war einen normfrequenten Sinusrhythmus und eine adäquate Pumpfunktion der Vorhöfe herzustellen, um somit Thromboembolien und damit dauerhafte orale Antikoagulation zu vermeiden. Durch multiple Schnittführung in beiden Vorhöfen werden Vernarbungen erreicht, die die Erregungsausbreitung kontrolliert vom Sinusknoten zum Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) ablaufen lassen (33,34). Trotzdem konnten durch diesen chirurgischen Eingriff das LAA als Emboliequelle nicht komplett ausgeschaltet beziehungsweise vom Körperkreislauf abgeschirmt

werden. Die einzige vollständige Ausschaltung des linken Vorhofohres als Prädelektionsstelle für Vorhofthromben und zur Vermeidung thromboembolischer Ereignisse ist, das LAA vom Körperkreislauf zu trennen. Diese Trennung kann durch eine komplette Resektion bzw. eine Amputation des LAA gewährleistet werden. Eine sichere und einfache Methode zeigten Roth et al auf (35). Diese Technik stellt ein Operationsverfahren am offenen Herzen dar. Für die Dauer der Operation muss der Patient an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen werden.

Im ersten Schritt wird der Herzbeutel eröffnet und ein „Flicken“ (patch) von 6x3cm, der im Anschluss zur Verstärkung der Vorhofohrbasis dient, herausgeschnitten und in Längsrichtung geschlitzt (Abbildung 4).

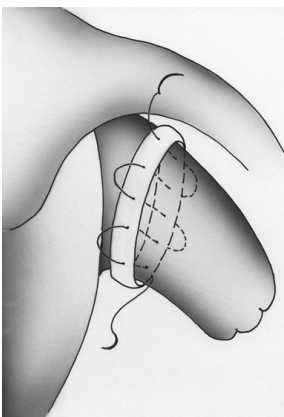
**Abbildung 4**



Ein Perikardteilstück mit einer Länge von 6 cm und einer Breite von 3 cm wird entnommen und es wird in Längsrichtung geschlitzt (35).

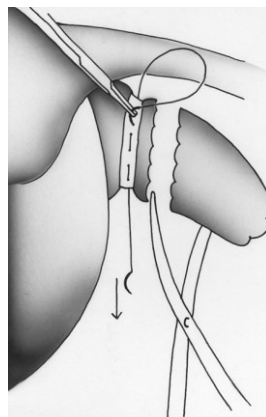
Dieser Patch wird im nächsten Schritt um die LAA-Basis gelegt und mit einer sogenannten Matratzennaht (4-0 Prolene®) fixiert. Nach der Fixation und der Amputation des LAA wird eine kontinuierlich fortlaufende Naht (4-0 Prolene®) gesetzt, um die Abnahme des LAA ohne Blutverlust zu gewährleisten (35).

**Abbildung 5**



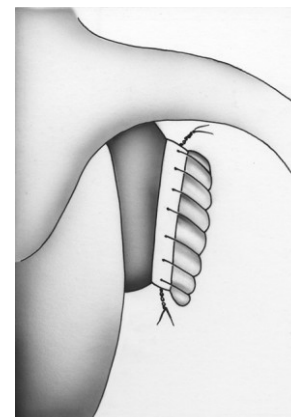
Fixierung des Patch mittels Matratzennaht- Technik an der Basis des linken LAA (35).

**Abbildung 6**



Amputation des LAA (35).

**Abbildung 7**



Schließung der Exzision durch eine fortlaufende Naht (35).



Diese Amputation des Vorhofohres mit Pericardverstärkung ist ein sicherer Weg, das LAA als Emboliequelle auszuschalten.

### 1.3.3 Interventionelle Methoden

Der interventionelle Vorhofohrverschluss ist eine potentielle Alternative zur invasiven chirurgischen Therapie.

Dabei sind alle Systeme über einen venösen, transeptalen Zugang über die Leistenvene einbringbar und können im Vorhof selbstexpandierend an ihren Bestimmungsort gebracht werden (5).

Seit 2001 wurden vier verschiedene Systeme entwickelt (14).

Hierzu zählen der PLAATO® ( Percutaneous LAA Transcatheter Okklusion) – Device, der als erstes System 2001 implantiert wurde, der Amplatzer Septal Okkluder®, Amplatzer Cardiac Plug® (eine technische Verbesserung vom Amplatzer Septal Okkluder) und der Watchman Device® (5,14,36).

Das PLAATO-System wurde aufgrund hoher Komplikationsraten vom Markt genommen (5,14).

#### 1.3.3.1 Zugelassene Systeme

Heute findet man auf dem Markt zwei medizintechnisch zugelassene Systeme, diese werden in Tabelle 5 nach verschiedenen Charaktereigenschaften beleuchtet (14).

**Tabelle 5: Zugelassene Okkluder Implantationssysteme**

Charaktereigenschaften	Produkte	
	Amplatzer Cardiac Plug®	Watchman®
Material	Nitinolgeflecht, ausgefüllt mit Polyestergewebe, ausgestattet mit Haken	Nitiniolrahmen mit Polyesterbezug und mit Verankerungshaken
Verfügbare Größe	8 Größen 16-30 mm	5 Größen 21-33 mm
Auswahl der Okkluder-Größe	2 mm größer als LAA-Diameter	10-20% größer als LAA-Diameter
Schleuse	9-13 F	12 F
Repositionierung/Explantation	Ja, vor Freisetzung	Ja, vor Freisetzung
Schwere Komplikationen	6%	7%

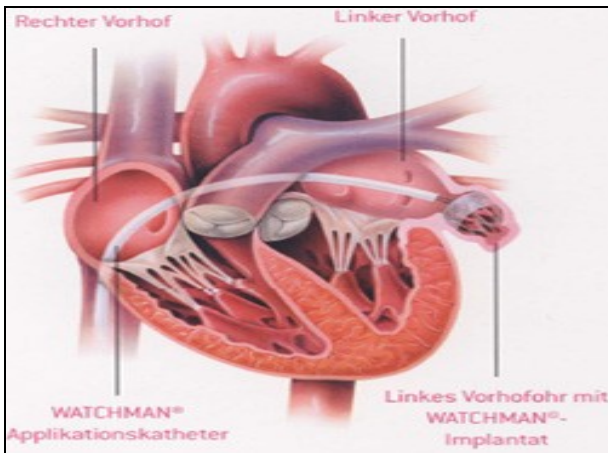
Vergleich zwischen Amplatzer Cardiac Plug® und Watchman® (14,25,28,31,37-43)

Der Watchman Okkluder, der an der Universitätsklinik Rostock präferiert wird, stellt sich als selbstexpandierendes Nitinol Gerüst dar. Nitinol ist eine Nickel-Titan-Legierung. Das

Rahmengerüst mit Fixateuren, welche sich an der Herzwand abstützen, ist mit einer permeablen Polyester membran überzogen, welche die Barriere zwischen Vorhofohr und Vorhof bildet.

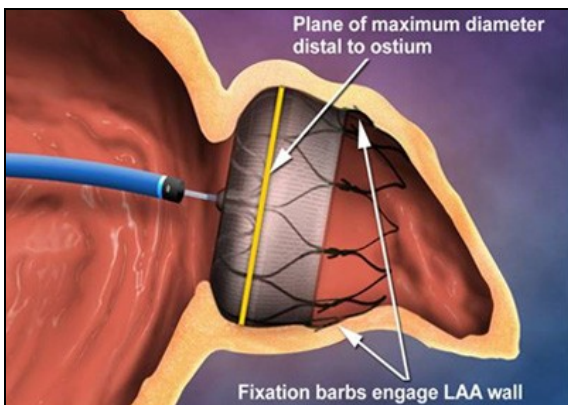
Der Watchman Okkluder wird für verschiedene Kathetersysteme produziert und kann in Größen von 21-33mm Durchmesser patientenspezifisch ausgewählt werden (Abbildung 8-9) (38,39,43).

**Abbildung 8**



Watchman® Applikationskatheter und Okkluder in Situ (58).

**Abbildung 9**



linkes Vorhofohr mit plaziertem Watchman® Okkluder (47).

### 1.3.3.2 Implantationstechnik

Die Okkludereinbringung findet unter Propofolnarkose und Lokalanästhesie der Leistenregion statt. Nach erfolgreicher lokaler Betäubung der Leistengegend rechts wird die Arteria femoralis dextra in der Leiste aufgesucht, medial davon die Vena femoralis dextra identifiziert und mit einer Nadel punktiert. Mittels Seldinger-Technik wird eine Schleuse platziert. Diese Zugangsschleuse dient der Einführung der Katheter bzw. des Katheterwechsels. Kathetertypen, die zur Anwendung kommen, sind Pigtail und Multipurpose Katheter.

Anschließend wird der Katheter via Vena cava inferior bis in den rechten Vorhof geschoben.

Nach Platzierung des Katheters im rechten Vorhof erfolgt die transeptale Punktion mittels Transseptal-Nadel unter transösophagealer echokardiographischer Kontrolle (TEE-Kontrolle) und Kontrastmittel gestützter röntgenologischer Überwachung.

Nach Durchtritt durch das Vorhofseptum gelangt man in den linken Vorhof und sucht mittels röntgenologischer Kontrolle unter Kontrastmittelgabe und TEE-Kontrolle den Eingang des linken Vorhofes auf.

Im weiteren Verlauf erfolgt die optimale Platzierung des Watchman Okkluders zwischen Vorhof und Vorhofuhr, sowie Kontrolle der korrekten Platzierung des Watchman Okkluders.

Anatomische Variationen und intraoperative Besonderheiten beeinflussen die Durchführung und erhöhen die Dauer des Eingriffes.

Je nach Größe der vorgegebenen Öffnung zwischen Vorhof und Vorhofuhr, die bei den untersuchten Patienten mittels TEE ausgemessen wird, kann im Vorfeld schon der passend große Watchman Okkluder ausgewählt werden.

Nach Empfehlungen sollte der Watchman Okkluder so gewählt werden, dass der Watchman Okkluder ca. 10- 20% größer ist als die Vorhofuhröffnung zum Vorhof. Der Watchman Okkluder wird für verschiedene Herzkathetersysteme produziert und steht in 5 verschiedenen Größen von 21- 33mm zur Verfügung (39).

Die Kontrastmittel, die während der Herzkatheteruntersuchung verwendet werden, sollen unter Röntgenstrahlung die anatomischen Strukturen am Herzen zur besseren Orientierung sichtbar machen.

Wurde die richtige Position für den Watchman Okkluder gefunden, konnte dieser via Katheter in die gewünschte Position gebracht und definitiv platziert werden. Im Anschluss an die korrekte Positionierung wird der Sitz mittels TAC-Test und TEE nochmal geprüft.

Bei korrekter Platzierung wird der Katheter zurückgezogen und die Schleuse entfernt. Die arterielle Punktionsstelle wird mittels Angioseal® oder Exoseal®, die venöse Punktionsstelle mit einer Z- Naht verschlossen.

## **2 Aufgabenstellung**

Aufgrund der Datenlage der PROTECT-AF-Studie wird nach erfolgreicher Watchman-Implantation für 45 Tage eine orale Antikoagulation empfohlen. Es gibt kein klares Vorgehen für Patienten mit einer Kontraindikation für orale Antikoagulation.

Ziel dieser Arbeit ist es, Erkenntnisse zu gewinnen über Patienten mit einer Kontraindikation für

Falithrom, aber einer klaren Indikation für einen Vorhofohrverschluss bei hohem Schlaganfallrisiko. Konkret wird in der retrospektiven Arbeit die Frage gestellt, ob die Watchman-Implantation mit einer alleinigen Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) ohne Einsatz von oraler Antikoagulation geführt werden kann.

### **3 Patienten und Methoden**

#### **3.1 Analyse der stationären Unterlagen**

Im Zeitraum von Oktober 2010 bis Dezember 2011 ist bei insgesamt 20 Patienten ein LAA-Watchman Okkluder implantiert worden. Dieses Patientenkollektiv wurde retrospektiv analysiert. Die Auswertung umfasst folgende Befunde:

1. Demographische und epidemiologische Daten
  - *Alter*
  - *Geschlecht*
  - *Größe*
  - *Gewicht*
2. Komorbidität (Begleiterkrankungen)
3. Therapie periinterventionell und Follow-up
4. Prozentuale Daten und Komplikationen
5. Verlauf
  - *Follow-up*
  - *Mortalität*
  - *MACCE (major adverse cardiac and cerebrovascular events)*

Eine wesentliche Rolle spielte das Alter der Patienten, da hier eine Korrelation zwischen Lebensalter und Inzidenz des Vorhofflimmerns besteht.

Die Krankengeschichte zur Beurteilung der Vorerkrankungen, welche zusätzlich zum Vorhofflimmern bestehen, wurde durch Befragung der Patienten, Analyse der Patientenakten, Rücksprache mit den behandelnden Ärzten und verschiedenen im Vorfeld zur Untersuchung ausgewerteten Tests eruiert.

Um die Patienten für die Therapie zu klassifizieren, wurden sie nach dem CHADS2-Score, also nach

ihrem jährlichen Schlaganfallrisiko auf 100 Patientenjahre gerechnet, eingeteilt (5,10,47,48).

Diese Einteilung verwendeten nicht nur die zwei bisher größten Studien zum Vorhofohrverschluss, PROTECT-AF-Studie und die PLAATO-Studie, sondern diese Klassifizierung wird auch im Klinikalltag als Standard zur Behandlungsfindung verwendet. Als zweite Klassifizierung wurde der HAS-Bled-Score (49), das Risiko einer Blutung unter OAK, herangezogen (Tabelle 6).

**Tabelle 6: HAS-Bled-Score**

	<b>Risikofaktoren</b>	<b>Punkte</b>
<b>H</b>	<i>(Hypertension)</i> arterielle Hypertonie	1
<b>A</b>	<i>(Abnormal renal/liver function)</i> Leber-/Nierenfunktionsstörungen	1-2
<b>S</b>	<i>(Stroke)</i> Schlaganfall in der Anamnese	1
<b>B</b>	<i>( Bleeding history or predisposition)</i> stattgefundene Blutung oder Blutungsneigung	1
<b>L</b>	<i>(Labile international normalized ratio)</i> labile INR- Wert Einstellung	1
<b>E</b>	<i>(Elderly 65 years)</i> Alter über 65 Jahre	1
<b>D</b>	<i>(Drugs/alcohol)</i> Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch	1-2

HAS Bled Score Risikofaktoren und Punktverteilung (49)

### 3.2 Analyse der posthospitalen Follow-up's

Das Follow-up wurde bei erfolgreicher Okkluder-Implantation nach Krankenhausentlassung im Zeitraum von 45 Tagen bis zu 1 Jahr erfasst. Hierbei wurden sowohl objektive und subjektive Befunde erhoben.

Folgende Kriterien lagen dem Follow-up zu Grunde:

1. Objektiv wurden Kontrolluntersuchungen mit transösophagale Echokardiographie (TEE) im Abstand von 45 Tagen, 6 Monaten und 1 Jahr nach Implantation durchgeführt.
2. Die subjektiven Befunde wurden durch eine mündliche Befragung der Patienten im Zeitraum der Nachbehandlung erhoben. Hierbei wurden die Patienten gebeten die retrospektive Analyse seit dem Eingriffszeitpunkt bis zur Befragung anzugeben.

Kriterien in der Befragung im Rahmen des Follow-up's waren MACCE (Schlaganfall, Herzinfarkt, Major Blutung), kardiale Re- Hospitalisation und Re-Operation (OP).

### **3.3 Statistische Analyse**

Die gewonnenen Daten wurden initial in Microsoft Office Excel 2007 in tabellarischer Form gesammelt. Im zweiten Schritt wurden die vorhandenen Datenmengen für die statistische Aufarbeitung in SPSS für Windows transferiert.

Anzumerken ist hier, dass keine Vergleichsgruppe aufzeigt werden konnte.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Anamnestische Befunde der Patienten**

20 Patienten mit Kontraindikation für eine Falithromtherapie wurden retrospektiv analysiert.

Tabelle 7 zeigt Alter, Body-mass-Index (BMI), Geschlecht und Art des Vorhofflimmerns der Patienten.

Das Patientengut der Universitätsklinik Rostock umfasste 6 (30%) weibliche und 14 (70%) männliche Patienten mit Vorhofflimmern. Im Mittel waren die Patienten 73,3 Jahre ( $73 \pm 10$  Jahre) alt, wobei die Altersspanne von 45 bis 86 Jahren reichte. Davon waren 10 Patienten, also 50% der Probanden, über 75 Jahre alt.

Außerdem dokumentiert die Tabelle die Art des Vorhofflimmerns. 55% der Patienten wiesen ein permanentes Vorhofflimmern, 30% ein paroxysmales und 15% wiesen ein persistierendes VHF auf. Der BMI errechnet sich aus dem Gewicht des Patienten in Relation zur Körpergröße. Im Mittel entsprach der BMI der Patienten  $29 \pm 3$  (range 22 - 35). 15 von 20 Patienten (75%) zeigten einen BMI über 25 und sind somit laut BMI-Klassifikation (Tabelle 8) übergewichtig.

Übergewicht (Adipositas) wirkt als zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktor für die Patienten.

**Tabelle 7: Patientenstammdaten**

Patient [P]	Alter [a]	BMI		Geschlecht	Vorhofflimmern
P1	71	26		männlich	permanent
P2	84	35		weiblich	permanent
P3	73	32		männlich	permanent
P4	59	30		männlich	paroxysmal
P5	76	28		männlich	permanent
P6	59	31		männlich	permanent
P7	71	33		männlich	permanent
P8	69	24		männlich	permanent
P9	45	27		weiblich	paroxysmal
P10	68	28		männlich	permanent
P11	84	26		männlich	persistierend
P12	76	28		männlich	paroxysmal
P13	71	34		männlich	permanent
P14	79	32		männlich	persistierend
P15	79	22		weiblich	paroxysmal
P16	74	24		weiblich	paroxysmal
P17	86	27		weiblich	permanent
P18	82	27		weiblich	paroxysmal
P19	78	24		männlich	persistierend
P20	82	23		männlich	permanent

Darstellung Alter, Geschlecht, BMI und Art des Vorhofflimmerns für das gesamte Patientenkollektiv

**Tabelle 8: BMI-Klassifikation**

Klassifikation	m	w
Untergewicht	<20	<19
Normalgewicht	20-25	19-24
Übergewicht	25-30	24-30
Adipositas	30-40	30-40
massive Adipositas	>40	>40

Übersicht geschlechtsspezifische BMI-Klassifikation (59)

Die Runddiagramme in Abbildung 10 zeigen die prozentuale Verteilung der Co-Morbidität (Begleiterkrankungen) zum Vorhofflimmern, die in die CHADS2-Score Klassifizierung teilweise mit einfließen.

### Schlaganfall/TIA:

13 der 20 Patienten (65%) erlitten im Vorfeld der Okkludertherapie ein thromboembolisches Ereignis des Gehirns, welches sich als Schlaganfall (Stoke) oder TIA manifestierte.

### Hypertonie:

Alle Probanden litten an einer meist schon durch Medikamente eingestellten Hypertonie.

### Diabetes mellitus:

Es lag bei 50% der Patienten ein Diabetes mellitus vor.

40% der klassifizierten Patienten litten unter einer **Herzinsuffizienz**.

Zusätzlich wurde in den Runddiagrammen die **koronare Herzkrankheit (KHK)** aufgeführt. Bei 70% der Patienten konnte eine KHK diagnostiziert werden, welche mit zunehmender Verminderung des Gefäßquerschnittes einer oder mehrerer Koronararterien einhergeht und zur Verminderung der Sauerstoffzufuhr zur Herzmuskulatur führt.

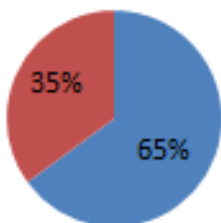
### Niereninsuffizienz:

9 von 20 Patienten (45%), waren an diesem Krankheitsbild der Nierenfunktionsstörung erkrankt.

Abbildung 10

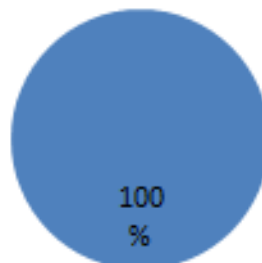
#### Schlaganfall/TIA

■ betroffen  
■ nicht betroffen



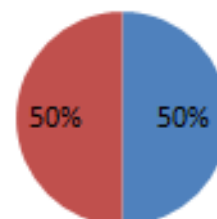
#### Hypertonie

■ betroffen



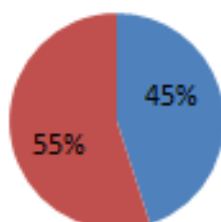
#### Diabetes mellitus

■ betroffen  
■ nicht betroffen



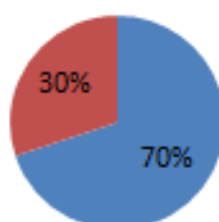
#### Niereninsuffizienz

■ betroffen  
■ nicht betroffen



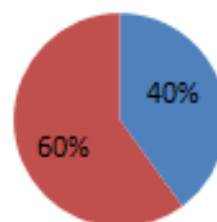
#### KHK

■ betroffen  
■ nicht betroffen



#### Herzinsuffizienz

■ betroffen  
■ nicht betroffen



Grafische Darstellung der prozentualen Verteilung der Co-Morbidität (Begleiterkrankungen)



Aus der Tabelle 9 ist zu erkennen, dass 100% der Patienten einen HAS-Bled-Score von 3 oder größer aufwiesen. Das heißt, dass diese Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten unter orale Antikoagulation (OAK) eine Blutung zu erleiden. Der größte Anteil der Patienten (14 von 20, 70%) fällt in die Kategorie HAS-Bled-Score 5 und 6. Vier Patienten (20%) erreichten sogar der Höchstwert von 7.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die 20 Patienten unter OAK ein sehr hohes Blutungsrisiko aufwiesen. Insbesondere stellten die intrakraniellen Blutungen (25%) und die inneren Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt (35%) eine besondere Gefahr für die Patienten dar. Zweithäufigste Ursache für Komplikationen war das Auftreten erneuter thromboembolischer Ereignisse (10%) trotz suffizienter Falithromisierung. Hier stehen erneute Schlaganfälle im Vordergrund, welche durch die OAK ursächlich vermieden werden sollten.

**Tabelle 9: HAS-Bled-Score**

Patient [P]	HAS-Bled-Score	Kontraindikation Vitamin- K- Antagonisten
P1	5	Cumarin-Nekrose
P2	6	Subdurale Blutung
P3	5	Magen-Darm-Trakt-Blutung
P4	6	Massive Epistaxis (Nasenbluten)
P5	7	Magen-Darm-Trakt-Blutung
P6	5	Mangelnde Patientencompliance
P7	5	Magen-Darm-Trakt-Blutung
P8	6	TIA trotz suffizienter Falithromisierung
P9	3	Mangelnde Patientencompliance
P10	6	Magen-Darm-Trakt-Blutung
P11	6	Magen-Darm-Trakt-Blutung
P12	5	Mangelnde Patientencompliance
P13	6	Magen-Darm-Trakt-Blutung
P14	5	Zerebrale Blutung
P15	5	Apoplexe und rezidivierende TIA trotz suffizienter Falithromisierung
P16	7	Subdurale Blutung
P17	4	Mangelnde Patientencompliance
P18	7	Intrazerebrale Blutung
P19	7	Magen-Darm-Trakt-Blutung
P20	6	Subdurale Blutung

Darstellung des HAS-Bled-Score und Kontraindikationen gegenüber Vitamin-K-Antagonisten für das gesamte Patientenkollektiv

Tabelle 10 zeigt den Zusammenhang zwischen den verschiedenen Begleiterkrankungen, dem damit verbundenen steigenden kardiovaskulären und Schlaganfallrisiko pro Jahr und der erhöhten Wahrscheinlichkeit, unter oraler Antikoagulation eine Blutung unterschiedlicher Herkunft auszubilden. Unter den 20 Patienten befand sich ein Patient mit dem CHADS2-Score von 1, bei dem das jährliche Schlaganfallrisiko 2,8% betrug. Ein Proband mit dem CHADS2-Score von 2 hatte ein jährliches Schlaganfallrisiko von 4%. Der häufigste CHADS2-Score lag für 10 von 20 Patienten (50%) bei 3 und zog somit ein Schlaganfallrisiko von 5,9% nach sich. Für 2 der 20 Patienten wurde ein CHADS2-Score von 4 errechnet. Somit war das Risiko für diese Patienten, im nächsten Jahr einen Schlaganfall zu erleiden, um 8,5%, im Vergleich zu einem gesunden Patienten, erhöht. Je höher der CHADS2-Score ist desto größer ist das Schlaganfallrisiko. Bei einem CHADS2-Score von 5 liegt die Wahrscheinlichkeit für 3 von 20 Patienten bei 12,5% und bei CHADS2-Score von 6 bei 18,2 %. Das betraf in dem Patientengut 3 Patienten. Das jährliche Schlaganfallrisiko wurde auf 100 Patientenjahre gerechnet. Im Mittel lag der CHADS2-Score in unserer Kohorte bei 3,7. Die kompletten Ergebnisse der Patientendatenanalyse für jeden Patienten sind in der Tabelle 10 erfasst:

**Tabelle 10: Charakteristik der Patienten**

Pat.	HAS-Bled-Score	Schlaganfall - risiko [in % pro Jahr]	CHADS2-Score	Schlaganfall / TIA	Hyper-tonie	Alter über 75	Diabetes mellitus	Herz-Insuffizienz	KHK	Nieren-Insuffizienz
P1	5	5,9	3	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein
P2	6	12,5	5	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein
P3	5	5,9	3	nein	ja	nein	ja	ja	ja	nein
P4	6	5,9	3	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja
P5	7	12,5	5	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja
P6	5	5,9	3	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein
P7	5	4,0	2	nein	ja	nein	nein	ja	ja	nein
P8	6	8,5	4	ja	ja	nein	nein	ja	nein	ja
P9	3	2,8	1	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
P10	6	5,9	3	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja
P11	6	5,9	3	nein	ja	ja	nein	ja	ja	ja
P12	5	18,2	6	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
P13	6	5,9	3	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein
P14	5	5,9	3	nein	ja	ja	ja	nein	ja	ja
P15	5	18,2	6	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
P16	7	5,9	3	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
P17	4	8,5	4	nein	ja	ja	ja	ja	nein	ja
P18	7	12,5	5	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja
P19	7	18,2	6	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
P20	6	5,9	3	nein	ja	ja	ja	nein	ja	Nein

## 4.2 Periprozedurale und postprozedurale medikamentöse Therapie

In der Tabelle 11 wird die prä- und posthospitalen Medikation und die angestrebte Monolangzeittherapie aufgezeigt. Im untersuchten Patientenkollektiv mit absoluter Kontraindikation zur OAK wurde postinterventionell auf Falithrom für 45 Tage verzichtet. Dafür kam eine Kombination aus zwei Thrombozytenaggregationshemmern zur Anwendung.

**Tabelle 11: Medikamentöse Therapie nach Implantation und Langzeittherapie**

Patienten	Nach Implantation	Langzeittherapie
P1	ASS und Iscover	ASS 100
P2	ASS und Iscover	ASS 100
P3	ASS und Iscover	ASS 100
P4	ASS und Iscover	ASS 100
P5	ASS und Iscover	ASS 100
P6	ASS und Iscover	Iscover
P7	ASS und Iscover	ASS 100
P8	ASS und Iscover	ASS 100
P9	ASS und Iscover	ASS 100
P10	ASS und Iscover	ASS100
P11	ASS und Iscover	ASS 100 und Iscover
P12	ASS und Iscover	ASS 100 und Iscover
P13	ASS und Iscover	ASS 100
P14	ASS und Iscover	ASS 100
P15	ASS und Iscover	ASS 100
P16	ASS und Iscover	ASS 100
P17	*	*
P18	ASS und Iscover	ASS 100
P19	ASS und Iscover	ASS 100
P20	ASS und Iscover	ASS 100

\*P 17 Notfall- OP bei Okkluderdislokation und Perikardtamponade deshalb wurde kein Follow-up durchgeführt.

## 4.3 Prozedurales Ergebnis

Die Eingriffsdauer bei den 20 mit einem Watchman Okkluder versorgten Patienten lag durchschnittlich bei  $98 \pm 28$ min (51 - 180 min).

Die verwendeten Kontrastmittel sind Visipaque 320 und Accupaque 350, die in verschiedener Dosierung verabreicht wurden. Durchschnittlich wurden  $117 \pm 37$ ml (50 - 200ml) verwendet. Die Durchleuchtungszeit lag im Mittel bei  $12 \pm 7$ min (4 - 25min). In der Tabelle 12 werden die LAA Größen und die im Eingriff verwendeten Watchman Okkludergrößen für jeden Patienten dargestellt. 5 der 20 Patienten (25%) wurden mit einem Okkluder der Größe 21mm versorgt,

jeweils 7 Patienten (35%) mit der Größe von 24mm und 27mm und 1 Patient mit einem Okkluder der Größe 30mm.

**Tabelle 12: Interventionsdaten**

Patient	Procedur- Zeit [in min]	Kontrast- mittel- menge [in ml]	DL- Zeit [in min]	Okkluder Größe [in mm]	LAA Größe [in mm]
P1	69	A120	7,12	27	21-23
P2	180	A50	14,20	21	15
P3	87	A100	19,22	21	16
P4	89	V150	5,55	27	22
P5	138	A160	9,22	24	19,2
P6	94	A100	6,75	27	22-23
P7	95	A150	22,63	21	17
P8	51	A100	4,35	24	21
P9	123	A100	15,53	21	16
P10	83	A170	8,02	24	22-23
P11	94	V100	13,45	27	24
P12	98	A100	4,42	27	23
P13	96	V70	5,02	24	19
P14	102	V100	16,40	21	18
P15	118	A200	25,43	24	19,8
P16	58	A100	7,15	30	22
P17	115	V100	6,57	24	19
P18	71	A100	17,50	24	18
P19	90	A100	7,53	27	21
P20	101	A170	19,90	27	22-24

Darstellung der Eingriffsdauer, Kontrastmittelmenge (A = Accupaque 350 V = Visipaque 320 ), Durchleuchtungszeit (DL),LAA-Größe und verwendete Okkludergröße

#### 4.4 Komplikationen

Bei 18 von 20 Patienten wurde der interventionelle Verschluss des Vorhofohres mittels Watchman Okkluder komplikationslos durchgeführt. Bei zwei Patienten traten Komplikationen auf.

Tabelle 13 zeigt die Komplikationsrate und die Art der Komplikationen.

Bei Patient 5 kam es zur Perforation des Vorhofohres. Der Perikarderguss des Patienten konnte im Herzkatheterlabor mittels Punktion umgehend behoben werden. Danach erfolgte unter TEE-Kontrolle die korrekte Positionierung des Watchman Okkluders.

Im Falle des zweiten Patienten (P17) traten die Komplikationen postprozedural, 3 Stunden nach der Intervention, während der Überwachungsphase auf der kardiologischen Wacheinheit auf. Es wurde eine Okkluderdislokation mit Perikardtampone mittels TEE festgestellt.

Nach umgehender interdisziplinärer Konsultation zwischen den Fachärzten der Kardiologie und der Herz-Thorax-Chirurgie wurde eine operative Notfallsanierung mittels offener Herzchirurgie präferiert. Nach Restitution konnte der Patient (P17) 16 Tage nach OP beschwerdefrei in die Häuslichkeit entlassen werden.

**Tabelle 13: Periprozedurale Komplikationen**

Patient	Korrektur	Komplikationen	Komplikationsart
P1	1	keine	keine
P2	0	keine	keine
P3	2	keine	keine
P4	2	keine	keine
P5*	1	ja	LAA Perforation/ Perikardtamponade intraprocedural
P6	0	keine	Keine
P7	1	keine	Keine
P8	0	keine	Keine
P9	1	keine	Keine
P10	2	keine	Keine
P11	1	keine	keine
P12	2	keine	keine
P13	0	keine	keine
P14	1	keine	keine
P15	0	keine	keine
P16	0	keine	keine
P17**	1	ja	Okkluder-Disslokation/ Perikardtamponade 3 Stunden postinterventionell
P18	1	keine	keine
P19	1	keine	keine
P20	0	keine	keine

\*Perikarddrainage / \*\* Notfall OP

#### 4.5 Follow-up Ergebnisse

Der Follow-up Zeitraum der 20 untersuchten Patienten beläuft sich auf  $243 \pm 107$  Tage.

Die in diesem Zeitraum durchgeführten TEE-Kontrolluntersuchungen zeigten regelrechte Ergebnisse bei 19 Patienten.

Einer der 20 Patienten (P17) musste zur Herzchirurgie überwiesen werden, um in einer Notfall OP eine Okkluderentfernung durchzuführen.

Es kam bei allen 19 erfolgreich versorgten Patienten zum Einwachsen des Okkluders. Dislokationen wurden nicht festgestellt. In allen dieser Fälle fand sich der Okkluder in der optimalen Endposition.

Tabelle 14 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der mündlichen Befragung der Patienten im Zeitraum der Nachbehandlung. Aufgrund der Okkluderentfernung entfällt der Patient 17 aus dem Follow-up.

Kriterien in der Befragung im Rahmen des Follow-up's war die retrospektive Analyse der Patienten zu MACCE (Schlaganfall, Herzinfarkt, Major Blutung), kardiale Re-Hospitalisation und Re-OP.

**Tabelle 14: Follow-up Ergebnisse**

Patient	Schlaganfall	Blutungen	Tod	Herzinfarkt	KH Aufenthalte
P1	nein	nein	nein	nein	nein
P2	nein	nein	nein	nein	nein
P3	nein	ja	nein	nein	Ja, 45 Tage nach Intervention Blutung
P4	nein	nein	nein	nein	nein
P5	nein	nein	nein	nein	nein
P6	nein	nein	nein	nein	nein
P7	nein	nein	nein	nein	Ja, 5 Monate nach Intervention dekompensierte chronische Herzinsuffizienz
P8	nein	nein	nein	nein	nein
P9	nein	nein	nein	nein	nein
P10	nein	nein	nein	nein	nein
P11	nein	nein	nein	nein	nein
P12	nein	nein	nein	nein	nein
P13	nein	nein	nein	nein	nein
P14	nein	nein	nein	nein	nein
P15	nein	nein	nein	nein	nein
P16	nein	nein	nein	nein	nein
P18	nein	nein	nein	nein	nein
P19	nein	nein	nein	nein	nein
P20	nein	nein	Ja*	nein	/

\* Tod wegen Rechtsherzversagen 50 Tage nach Intervention

Die Tabelle 14 zeigt, dass bei den 19 im Follow-up befragten Patienten keine erneuten Schlaganfälle, Blutungen oder Re-Infarkte aufgetreten sind.

Ein Patient (P20) starb wegen akutem Rechtsherzversagen bei vorbestehender schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit pulmonaler Hypertonie (PHT) 50 Tage nach Implantation des Watchman Okkluders.

Eine Re-Hospitalisation wurde wegen akutem kardiologischen Behandlungsbedarf eines Lungenödems bei bekannter Herzinsuffizienz 5 Monate nach Intervention beobachtet. Dieses Problem konnte im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes mit Neueinstellung auf Diuretika

behooben werden.

Eine zweite Re-Hospitalisation kam im Zeitraum der 45 Tage nach Intervention durch Einblutung in den Bauchraum aufgrund der Verabreichung von niedermolekularem Heparin (Clexane®) zustande.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Patientencharakteristik**

In der PROTECT-AF-Studie wurden zwei Gruppen aus 707 Patienten mit Vorhofflimmern verschiedener Genese randomisiert untersucht. Die erste Gruppe mit 463 Patienten wurde mit dem Watchman Okkluder behandelt, die zweite Gruppe von 244 Patienten mit der OAK Therapie (5,14,37,45,47,50).

Das Patientengut der Universitätsklinik Rostock umfasste 6 weibliche und 14 männliche Patienten mit Vorhofflimmern in einem Alter zwischen  $73 \pm 10$  Jahre (45 - 86Jahre). Davon waren 17 der Patienten über 65 Jahre alt.

Im Vergleich zwischen dem Rostocker Kollektiv und der PROTECT-AF-Studie (Tabelle 15) fiel zunächst der hohe Anteil an männlichen Patienten auf. In beiden Untersuchungen nahmen die männlichen Patienten den größten Anteil ein. Im Rostocker Patientengut befanden sich 14 männliche Probanden (70,0%), in der PROTECT-AF-Studie waren 70,4% aller Probanden männlich (45,47).

In der PROTECT-AF-Studie wurden die Patienten gleichfalls mittels CHADS2-Score klassifiziert.

Sie mussten mindestens einen CHADS2-Score von 1 oder mehr aufweisen, um in die Studie eingeschlossen zu werden.

Die im Rostocker Kollektiv untersuchten Patienten wiesen im Vergleich zur PROTECT-AF-Studie einen höheren CHADS2-Score auf. 90,0% der Rostocker Patienten hatten einen CHADS2-Score von 3 oder mehr.

Im Vergleich der verschiedenen Typen des Vorhofflimmerns fiel auf, dass in der PROTECT-AF-Studie vermehrt Patienten mit paroxysmalem VHF (43,2% vs. 30,0%) teilnahmen, dagegen in Rostock mehr Patienten mit permanentem VHF (55,0% vs. 34,6%) rekrutiert wurden.

Permanentes Vorhofflimmern ist dauerhaft wobei paroxysmales VHF episodentartig auftritt.

**Tabelle 15: Patientencharakteristik**

Patienten- charakteristik	Rostocker Kollektiv n=20 [in %]	PROTECT AF Studie n=463 [in %]
männliche Patienten	70,0	70,4
CHADS2-Score 1	5,0	33,9
CHADS2-Score 2	5,0	34,1
CHADS2-Score 3	50,0	19,0
CHADS2-Score 4	10,0	8,0
CHADS2-Score 5	15,0	4,1
CHADS2-Score 6	15,0	0,9
Hypertonie	100,0	89,2
Alter über 75	50,0	41,0
Diabetes mellitus	50,0	24,4
Stoke/TIA	65,0	17,7
Herzinsuffizienz	40,0	26,8
Vorhofflimmern	100,0	100,0
Paroxysmal VHF	30,0	43,2
persistierend	15,0	21,0
permanent	55,0	34,6
unbekannt	0,0	1,3

Vergleich Patientenauswahlkriterien Rostocker Kollektiv mit PROTECT-AF- Studie (45,47)

Im Gegensatz zum Rostocker Kollektiv wurden in der PROTECT-AF-Studie Patienten rekrutiert, die keine Kontraindikationen gegen eine OAK Therapie aufwiesen.

## 5.2 Periprozedurale Komplikationen

In der Rostocker Kohorte lag die prozedurale Erfolgsrate bei 95%, in der PROTECT-AF-Studie bei 90%. Dies ist für eine innovative Therapie sehr vielversprechend, zumal im CAP-Register mit zunehmender Lernkurve die Erfolgsquote weiter ansteigt und die Komplikationsrate abnimmt (45,47).

Trotz unserer kleinen Patientenkohorte ist es positiv zu erwähnen, dass kein Patient einen prozeduralen Schlaganfall erlitten hat. In der PROTECT-AF-Studie lag die Rate bei 1,1%. Erfreulicherweise traten in der Rostocker Kohorte keine schwereren Blutungen auf, während dies in der PROTECT-AF-Studie bei 3,5% der Patienten beobachtet wurde.

In der PROTECT-AF-Studie wurden in 4,0% der Fälle Perikardergüsse beobachtet, wobei 2,0% zu einer chirurgischen Revision führten. In unserer Kohorte erlitten 2 Patienten (10%) einen Perikarderguss, von denen einer chirurgisch revidiert werden musste und der andere durch eine Pericarddrainage behandelt werden konnte (jeweils 5%) (Tabelle 16).



**Tabelle 16: periprozedurale Komplikationen**

<b>Komplikationen</b>	<b>Rostocker Kollektiv n=20 [in %]</b>	<b>PROTECT-AF-Studie n=463 [in %]</b>
Perikardergüsse	10,0	4,8
Schwere Blutung	0,0	3,5
Schlaganfall/Luftembolie	0,0	1,1
Offene Herzoperation	5,0	2,0

Vergleich periprozedurale Komplikationen Rostocker Kollektiv versus PROTECT-AF-Studie

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass es sich um ein innovatives Konzept für ausgewählte Patienten handelt, bei denen mit zunehmender Erfahrung die Komplikationsrate ab- und die Erfolgsquote zunimmt (45).

### **5.3 Postprozedurale Medikation**

In der Universitätsklinik Rostock wurde die medikamentöse Prophylaxe mit ASS und Iscover bei absoluter Falithromkontraindikation der Patienten für 6 Monate durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Monotherapie mit ASS.

In der PROTECT-AF-Studie ist ein gleichbleibendes medikamentöses Behandlungskonzept eingehalten worden. In den ersten 45 postoperativen Tagen wurde mit einem OAK antikoaguliert, danach eine TEE durchgeführt. Bei regelrechter TEE wurde das OAK abgesetzt und für 6 Monate Aspirin (81 - 325mg/d) und Clopidogrel (75mg/d) verabreicht. Anschließend wurde die Gabe von Clopidogrel beendet und Aspirin als Monotherapie weitergeführt. Nachfolgende Kontrolluntersuchungen sind nach 45 Tagen, 6, 9, 12 Monaten und 2 Jahren durchgeführt worden (5,37,47,54,55).

In der PROTECT-AF-Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die auch eine Therapie mit oralen Antikoagulantien tolerieren. Das Alleinstellungsmerkmal unserer Kohorte besteht darin, dass unsere Patienten eine Kontraindikation für eine OAK aufwiesen. Bei zunehmender Überalterung in unserer Gesellschaft werden wir für das spezifische Krankheitsbild Vorhofflimmern mit Indikation zur OAK immer wieder vor dem klinischen Problem stehen, wie mit Patienten umzugehen ist, die aufgrund des hohen Blutungsrisikos (HES-Bled-Score  $\geq 3$ ) trotz des hohen Schlaganfallrisikos (CHADS2-Score  $> 2$ ) nicht geeignet für eine OAK sind.

In diesem Kontext helfen uns unsere Daten. Wir konnten in der Nachbeobachtungsphase unserer 19 Patienten erfreulicherweise feststellen, dass bei keinem Patienten in der TEE Thromben auf dem Okkluder nachgewiesen wurden.

Desweiteren wurde im mittleren Follow-up von 243 Tagen bei keinem unserer Patienten ein

Schlaganfall beobachtet, obwohl es sich bei unserer Kohorte um Patienten mit einem CHADS2-Score im Mittel von 3,7 handelte und 65% dieser Patienten in der Vorgeschichte einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten.

#### **5.4 Limitationen**

Trotz unserer vielversprechenden Ergebnisse, dass eine Watchman-Prozedur auch ohne OAK begleitet werden kann, vor allem wenn es sich um Patienten mit Kontraindikation für eine OAK handelt, muss kritisch angemerkt werden, dass es sich mit 20 Patienten um eine sehr kleine und selektive Kohorte handelt.

Sicherlich sind unsere Beobachtungen nicht zu verallgemeinern, zumal es sich um eine retrospektive Beobachtung handelt.

Aufgrund der klinischen Bedeutung dieses Themenkomplexes sollten daher große Register angelegt werden, um klarere Therapieempfehlungen für den individuellen Patienten, der nicht in einer randomisierten Studie abgebildet wird, abzugeben.

## **6 Zusammenfassung**

Vorhofflimmern (VHF) ist bei rasch steigender Prävalenz die häufigste Herzrhythmusstörung. Die Prävalenz erhöht sich mit zunehmendem Alter. Die systemische, insbesondere die zerebrovaskuläre Embolie mit Insult ist die gravierendste Komplikation. Die Standardtherapie der oralen Antikoagulation (OAK) mit Vitamin-K-Antagonisten bringt zwar eine deutliche Risikoreduktion, hat jedoch Limitationen und birgt gewisse Risiken. So ist aufgrund von Kontraindikationen, Compliance-Problemen sowie multifaktoriell bedingten, teilweise erheblichen Schwankungen des INR, die OAK in vielen Fällen nicht suffizient oder zu risikoreich. Da über 90 Prozent der Thromben bei Vorhofflimmern aus dem linken Vorhofohr (LAA) stammen, wird dessen Verschluss als plausible Alternative zur chronischen OAK betrachtet. Bisher wird eine begleitende passagere OAK nach LAA-Verschluss empfohlen. Es gibt aber eine zunehmende Zahl von Vorhofflimmerpatienten mit einem hohen jährlichen Insultrisiko bei gleichzeitig bestehender Kontraindikation für eine OAK. Kann man diesen Patienten als Alternative einen LAA-Verschluss anbieten? Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde dieser klinischen Fragestellung retrospektiv nachgegangen.

Untersucht wurden 20 Patienten mit Vorhofflimmern unterschiedlicher Charakteristik im Alter

zwischen 45 Jahren und 86 Jahren. 50% der Probanden waren über 75 Jahre und 70% aller Patienten männlich.

Das Kollektiv mit einer bestehenden Kontraindikation für OAK bei einem HAS-Bled-Score von 3 und größer wies mindestens einen der zusätzlichen zum Vorhofflimmern bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren, wie z.B. arterielle Hypertonie, früherer Schlaganfall oder TIA (transitorische ischämische Attacke), Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus oder/und Alter über 75 Jahre auf. Mittels CHADS2-Score wurde das jährliche Schlaganfallrisiko der Patienten ermittelt. 90% der Probanden wiesen einen CHADS2-Score von 3 und mehr auf. Das bedeutet für diese Patientengruppe ein erhöhtes jährliches Schlaganfallrisiko von 5,9%. Im Mittel lag der CHADS2-Score bei 3,7.

65% der Patienten hatten bereits im Vorfeld während der anamnestischen Erhebung ein relevantes Blutungsereignis.

Die Erfolgsquote der Implantation des Watchman Okkluders durch einen minimalinvasiven Eingriff mittels Herzkatheter lag bei 95%.

In 2 von 20 Fällen traten periinterventionelle Komplikationen auf, die in einem Fall zur postoperativen Okkluderentfernung durch herzchirurgische Intervention führte.

Im mittleren Nachbeobachtungszeitraum von  $243 \pm 107$  Tage wurde kein neurologisches Ereignis beobachtet. In den echokardiographischen Verlaufsuntersuchungen zeigte sich der Okkluder bei allen Patienten in regelrechter Position. Bei keinem der Okkluder wurde ein Thrombus gesehen, trotz des Weglassens der OAK. Trotz dieser vielversprechenden retrospektiven Ergebnisse muss kritisch angemerkt werden, dass es sich mit 20 Patienten um eine kleine selektive Kohorte handelt. Aufgrund der klinischen Bedeutung dieses Themenkomplexes sollten große prospektive Register durchgeführt werden. Das ASAP-Register geht genau dieser Fragestellung nach, die Ergebnisse dieses Registers lagen allerdings bei Fertigstellung dieser Arbeit noch nicht in publizierter Form vor.

## 7 Thesen

Vorhofflimmern wird in den nächsten Jahrzehnten aufgrund der Überalterung weiter an Bedeutung zunehmen.

Der CHADS2-Score hat sich zur Risikostratifizierung bezüglich des Schlaganfalls etabliert.

Über 90% der Thromben bei Vorhofflimmern sind im linken Vorhofohr lokalisiert.

Aufgrund der unerwünschten, teilweise fatalen, Nebenwirkungen der oralen Antikoagulation und deren sonstigen Limitationen gewinnt die Methode des Vorhofohrverschlusses zunehmend an Bedeutung.

Die bisherigen Studien zum Vorhofohrverschluss haben eine äquivalente Effizienz mit erhöhter Sicherheit im Vergleich zur Dauerantikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten gezeigt.

Für Patienten mit Kontraindikationen für eine OAK stellt der Vorhofohrverschluss eine naheliegende Alternative dar.

In unserem Patientenkollektiv (n=20) mit bestehender Kontraindikation für eine OAK bei hohem Schlaganfall- und Blutungsrisiko wurde retrospektiv der Frage nachgegangen, ob auf eine begleitende OAK beim Vorhofohrverschluss verzichtet werden kann.

Im mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 243 Tagen wurde kein neurologisches Ereignis beobachtet, bei keinem der Watchman Okkluder wurde ein Thrombus im Follow-up gesehen.

Aufgrund der klinischen Bedeutung des Themenkomplexes sollten große prospektive Register durchgeführt werden.

## 8 Literaturverzeichnis

1. **Erdmann E.** *Klinische Kardiologie 5. Auflage; Springer Verlag; 2000; 75, 445-451,470-473,499-509.*
2. **Persi RA, Persi E.** *Kardiologie Angiologie 1. Auflage; Urban und Fischer; 2001; 496, 521-524, 593-599, 716, 790-798.*
3. **Hohnloser S, Grönefeld G, Israel CW.** *Prophylaxe und Therapie von Vorhofflimmern 1. Auflage; UNI- MED Verlag AG; 2005;12-56.*
4. **Bach M, Witzel S, Arnold U, et al.** *Psyhyrembel klinisches Wörterbuch 261. Auflage; Walter de Gryter; 2007; 960, 1914-1915.*
5. **Gangireddy SR, Halperin JL, Fuster V, et al.** Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: an assessment of net clinical benefit. *Eur Heart J.* 2012 Nov;33(21):2700-8
6. **Boos JC, Carlsson J,More RS.** *Rate or rhythm control in persistent Arterial Fibrillation? QJM.* 2003 Dec;96(12):881-92.
7. **Lederhuber HC.** *Basics Kardiologie 1. Auflage; Urban und Fischer; 2005; 48-51, 152-153.*
8. **Dellas C.** *Crashkurs Pharmakologie 2. Auflage; Urban und Fischer; 2006; 86-94.*
9. **Zürn CS, May AE.** *Optimale individualisierte antithrombozythäre Therapie Pharmazie in unserer Zeit Volume 38, Issue 4.*
10. **Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al.** *Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke Results From the National Registry of Atrial Fibrillation JAMA.* 2001;285(22):2864-2870.
11. **Salzer F, Lazlo K, Spitzer SG.** *Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern (Sorgfältige Risikoabschätzung schützt vor Schlaganfall) Ars medici 2008;12;531-535.*
12. **Schiebler TH, Schmidt W.** *Anatomie 5. Auflage; Springer Lehrbuch Verlag; 1991; 530-536.*
13. **Bertolini R, Leutert G.** *Atlas der Anatomie des Menschen Band 2 Rumpf und Rumpfeingeweide; VEB Georg Thieme Leipzig; 1979;141.*
14. **Gloekler S, Meier B, Schmidt M, et al.** *Der perkutane Vorhofverschluss ( Eine Alternative zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern)Ars medici 2010;100(24):999-1004.*
15. **Roskamm H, Neumann FJ, Kalusche D, Bestehorn HP.** *Herzkrankheiten ( Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie ) 5. Auflage; Springer Verlag; 2004; 367-385, 841-844.*
16. **Braun J.** *Klinikleitfaden der Inneren Medizin 5. Auflage; Jungjohann Verlagsgesellschaft,1994; 116-155, 502-507.*
17. **Poli D, Antonucci E, Grifoni E, et al.** *Bleeding Risk During Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients Older Than 80 Years. J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54;999-1002.
18. **Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB.** *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke.* 1991 Aug;22(8):983-8.
19. **Oehler G, Krause WH.** *Innere Medizin für Zahnmediziner Kompaktlehrbuch für Studium und Prüfungsvorbereitung 1.Auflage; Schattauer Verlag; 2002;12-66.*
20. **Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, et al.** *Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation J Am Coll Cardiol.* 2005 Nov 1;46(9):1729-36. Epub 2005 Oct 10
21. **Kuzniatsova N.** *New concept and approaches to stoke prevention in the new European Society of Cardiology guidelines for the management of artrial fibrillation Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010 Dec;8(12):1643-7.
22. **Braun T, Röhler A, Weber F.** *Kurzlehrbuch Physiologie 1. Auflage; Urban und Fischer; 2004; 13-23.*

23. **Jastrow H, Weber AA.** *Grundlagen der Thrombozythenpharmakologie. Pharm.Unserer Zeit* 4/2009(38);302-304.
24. *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE).CAPRIE Steering Committee.Lancet.* 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
25. **Patel MR, Mahaffey KW, Gerg J, et al.** *Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91. Epub 2011 Aug 10.
26. **Paikin JS, Manolakos JJ, Eikelboom JW.** Rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a critical review of the ROCKET AF trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012 Aug;10(8):965-72
27. **Kozlowski D, Budrejko S, Raczak G, et al.** Anticoagulant prevention in patients with atrial fibrillation: alternatives to vitamin K antagonists. *Curr Pharm Des.* 2012 Dec 26.
28. **Granger CB, Alexander JH, McMurray JV, et al.** *Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation N Engl J Med* 2011; 365:981-992.
29. **Norgard NB, Dinicolantonio JJ, Topping TJ, et al.** Novel anticoagulants in atrial fibrillation stroke prevention. *Ther Adv Chronic Dis.* 2012 May;3(3):123-36
30. **Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C,et al.** Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):806-17
31. **Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.** *Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.
32. **Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al.** *Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
33. **Fritz MKH, Deneke T, Reber D, et al.** *Bedeutung der Rhythmuschirurgie für die Behandlung des Vorhofflimmerns Impact of surgical ablation in the treatment of atrial fibrillation Dtsch Arztebl* 2006; 103(28-29).
34. **Aigner C, Schmidinger H, Seitelberger R, et al.** *Die MAZE-Operation zur Behandlung des chronischen Vorhofflimmerns im Langzeitverlauf: 3-Jahres Ergebnisse. Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 2005; 12 (11-12).
35. **Roth P, Rahimi A, Boening A.** The Pericardium-Reinforced Technique of Amputation of the Left Atrial Appendage: Quick, Safe, and Simple. *Ann Thorac Surg* 2010;90;11-13.
36. **Park JW, Leithäuser B, Gerk U, et al.** *Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO) for Stroke Prevention in atrial Fibrillation: 2 – year outcome J INVASIVE CARDIOL* 2009;21:446–450.
37. **Landmesser U, Holmes DR Jr.** Left atrial appendage closure: a percutaneous transcatheter approach for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012 Mar;33(6):698-704.
38. **Khattab AA, Meier, B.** *Transcatheter devices for left atrial appendage occlusion. Cardiovasc Med* 2010;13(4):130–134.
39. **Jain A, Gallagher S.** *Percutaneous occlusion of the left atrial appendage in non- valvular atrial fibrillation for prevebtion of thromboembolism: NICE guidance Heart.* 2011 May;97(9):762-5. Epub 2011 Mar 3.
40. **Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI.** *Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):857-67.
41. **Jorgensen J, Palmer S, Kalogeropoulos A.** *Implantation of left atrial appendage occlusion devices and complex appendage anatomy: the importance of transesophageal echocardiography Echocardiography.* 2007 Feb;24(2):159-61.
42. **Schwartz RS, Holmes DR, van Tassel RA.** *Left atrial appendage obliteration: mechanism of healing and intracardiac integration. JACC Cardiovasc Interv.* 2010 Aug;3(8):870-7.
43. **Contractor T, Khasnis A.** *Left atrial cloused in atrial fibrillation : A world without Anticoagulation Cardiol Res Pract.* 2011 Mar 30;2011:752808.
44. **Bauersachs RM, Schellong S, Haas S, et al.** *Überbrückung der oralen Antikoagulation bei interventionellen Eingriffen. Dtsch Arztebl* 2007; 104(18): A-1237.

45. **Reddy VY, Holmes DR, Doshi SK, et al.** *Safety of percutaneous left atrial appendage closure Results from the watchmann left atrial appendage system for embolic protection in patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and continue access registry.* *Circulation.* 2011 Feb 1;123(4):417-24.
46. **Wyman, Michael, et al.** *Current Complications of Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization.* *J Am Coll Cardiol.* 1988 Dec;12(6):1400-6.
47. **Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al.** *Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial* *Lancet* 2009;374:534-42.
48. **Bucher U, Schaer B, Sticherling C, et al.** *Vorhofflimmern: Welche Patienten müssen oral antikoaguliert werden, welche nicht?* *Schweiz Med Forum* 2009;9(23):412-416.
49. **Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al.** *A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation.* *Chest.* 2010 Nov;138(5):1093-100. Epub 2010 Mar 18.
50. **McCabe DJ, Kinsella JA, Tobin WO.** *Left atrial appendage occlusion in non-valvular atrial fibrillation.* *Lancet.* 2009 Aug 15;374(9689):504-6
51. **Lüllmann H, Mohr K, Ziegler A.** *Taschenatlas der Pharmakologie 2. Auflage; Thieme Verlag; 1994; 142-149.*
52. **Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al.** *Advanced Age, Anticoagulation Intensity, and Risk for Intracranial Hemorrhage among Patients Taking Warfarin for Atrial Fibrillation.* *Ann Intern Med.* 2004 Nov 16;141(10):745-52.
53. **Niederera A, Wuillemina WA, de Moerlooseb P.** *Orale Antikoagulation: Praktisches Vorgehen.* *Schweiz Med. Forum* 2001; 4(17);425-430.
54. **Stöllberger C, Schneider B, Finsterer J.** *Serious Complications from Dislocation of a Watchman Left Atrial Appendage Occluder.* *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007 Aug;18(8):880-1. Epub 2007 Mar 6.
55. **Holmes DR, Fountain R.** *Stroke prevention in atrial fibrillation: WATCHMAN versus warfarin.* *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009 Jul;7(7):727-9.
56. **Chiam PT, Ruiz CE.** *Percutaneous Transcatheter Left Atrial Appendage Exclusion in Atrial Fibrillation.* *J Invasive Cardiol.* 2008 Apr;20(4):E109-13.
57. **Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, et al.** *Left atrial function: physiology, assessment and clinical implication.* *Eur J Echocardiogr.* 2011 Jun;12(6):421-30. Epub 2011 May 12.
58. **Brenyo AJ, Aktas MK.** *Non-Pharmacologic Management of Atrial Fibrillation.* *Am J Cardiol.* 2011 Jul 15;108(2):317-25.
59. **Wessel TR, Arant CB, Olson MB, et al.** *Relationship of physical fitness vs body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women.* *JAMA.* 2004 Sep 8;292(10):1179-87.

## 9 Abkürzungen

AF / VHF	(atrial fibrillation) Vorhofflimmern
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
CHADS2-Score	C (congestive heart failure) Herzinsuffizienz H (hypertension) Arterielle Hypertonie A (age) Alter D (diabetes) Diabetes mellitus S (stroke) Score= Punktwert
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COX	Cyclooxygenase
Cumarine	Cumarinderivate = Vitamin-K-Antagonisten
DL-Zeit	Durchleuchtungszeit
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
HAS- Bled- Score	H (Hypertension) arterielle Hypertonie A (abnormal renal/liver function) Leber-/ Nierenfunktionsstörungen S (stroke) Schlaganfall in der Anamnese B ( bleeding history or predisposition) stattgefundenen Blutung oder Blutungsneigung L ( labile international normalized ratio) labile INR- Wert Einstellung E (elderly 65 years) Alter über 65 Jahre D (drugs/alcohol) Medikamente oder Alkoholmissbrauch Score= Punktwert
HK	Herzkatheterlabor
INR	International Normalized Ratio
KH	Krankenhaus
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAA	(left atrial appendage) linkes Vorhofohr
MACCE	major adverse cardiac and cerebrovascular events
NMH	niedermolekulares Heparin
NYHA-Classification	New York Heart Association-Classification
OAK	oralen Antikoagulation
OP	Operation
p	p-Wert - Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert
PHT	pulmonale Hypertonie
PLAATO	Percutaneous LAA Transcatheter Occlusion
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TEE	transösophagales Echokardiogramm
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
Vs.	Versus
X-Ray	Röntgen



## **10 Danksagung**

Mit der Fertigstellung meiner Promotionsarbeit ist es Zeit nochmal all denjenigen, die mich begleitet und unterstützt haben zu danken.

Besonderer Dank richtet sich hier zunächst an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Hüseyin Ince, stellvertretender Direktor der Abt. Kardiologie für das hochinteressante Thema und seine Geduld. Durch die jederzeit gewährleistete hilfreiche Unterstützung bei Planung, Durchführung und Auswertung der Ergebnisse und seine wertvollen fachspezifischen Ratschläge und konstruktiver Kritik hat er wesentlich zum Erstellen und Gelingen der Arbeit beigetragen.

Weiterhin danke ich herzlich Frau Dr. Paranskaya für Ihre vielfache Hilfe und Unterstützung während der Erstellung meiner Promotionsarbeit.

Als nächstes möchte ich mich beim gesamten Team der Kardiologischen Abteilung für ihr jederzeit tatkräftiges und herzliches Entgegenkommen und die außerordentlich gute Zusammenarbeit bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Patienten, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre, für die Mitarbeit bedanken.

Mein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern und meine Familie, die mir mein Studium der Zahnmedizin ermöglichten und mir auch während der Anfertigung der Promotionsarbeit immer unterstützend und liebevoll zur Seite standen.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meinem Freund, Peter Radloff, bedanken, der mir nicht nur in Computertechnischen Angelegenheiten immer zur Seite stand und mich immer wieder motiviert hat.

## 11 Lebenslauf

## **12 Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, Romy Baumgürtel, geb. am 28.03.1984, dass ich die vorliegende Promotionsarbeit mit dem Titel:

„Der interventionelle Verschluss des linken Vorhofohres bei Patienten mit Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation. Erfahrungen an der Universität Rostock.“

selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche gekennzeichnet habe.

Diese Dissertation wurde bisher weder im Ausland noch im Inland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt,

---

Romy Baumgürtel