WISSEN AKTUELL

Gemeinsame Jahrestagung der SGK und SGHC in Lugano

Herz und Hirn

Die gemeinsame Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (SGK) und der Schweizerischen Gesellschaft für Herz- und thorakale Gefässchirurgie (SGHC) war dem Hauptthema „Herz und Hirn" gewidmet. Die folgende Berichterstattung stellt einen Ausschnitt über neue Perspektiven auf dem Gebiet der Gerinnung und zu den Beziehungen zwischen Herz und Hirn dar.

Ein erstes Hauptsymposium war einem Gebiet, welches in den letzten Jahren zu enormen neuen Erkenntnissen führte, gewidmet: den neuen Antikoagulantien (NOACs). Die Untersuchungen mit NOACs ergaben zwei hauptsächliche Überraschungen, wie **PD Dr. med. Jan Steffel**, Zürich, in seiner Übersicht über Studien mit diesen Substanzen feststellte. Allgemein hatte man stets angenommen, dass es schwierig ist, Warfarin zu übertreffen. Eine erste Überraschung war deshalb, dass die Gabe von Dabigatran eine 34%ige Senkung des Embolierisikos im Vergleich zu Warfarin ergab, die zweite Überraschung war die Beobachtung von weniger Hirnblutungen unter Dabigatran. Allerdings waren die gastrointestinalen Blutungen häufiger. Der Referent gab eine sehr illustrative Übersicht über die zahlreichen Studien bei Vorhofflimmern und bei tiefen Venenthrombosen mit den Medikamenten Apixaban, Edoxaban, Dabigatran und Rivaroxaban (Tab. 1).

Er betonte dabei: halte die Gemeinsamkeiten der NOACS vielmehr als die Unterschiede fest. Indikationen für NOACs sind: Wechsel der Patienten, die gegenwärtig auf Aspirin sind. Beginn mit NOACs bei Patienten, die derzeit nicht antikoaguliert sind. Zuerst Untersuchung eines jeden Patienten, der für eine orale Antikoagulation wählbar ist, im Hinblick auf NOAC (anstelle von Vitamin K Antagonisten).

Wann ist Vorsicht am Platz?

- Schwere Niereninsuffizienz
- Nach ACS/im Zusammenhang mit Dreifachantikoagulation (+Aspirin und Clopidogrel)
- Off Label Anwendung! Mechanische Herzklappen kontraindiziert, valvuläres Vorhofflimmern
- Spezielle Unterguppen (Schwangere, HIV…)
- Gut kontrollierter INR während Jahren (+/- Selbstmessung/Management)
- Fehlendes Antidot.

NOACs - Navigieren zwischen Studien, Leitlinien und dem wirklichen Leben

NOACS – werden sie bleiben? **Prof. Dr. med. J.H. Beer**, Baden gab eine mögliche Antwort am Beispiel einer Unterhaltung zwischen Richard Nixon und Zhou En Lai im Jahre 1971. Nixon fragt Zhou En Lai „what is your opinion about the French revolution 1789. Zhou En Lai: it is too soon to know". Der Referent zeigte den Nutzen von Dabigatran im Hinblick auf Schlaganfall oder systemische Embolie gegenüber Warfarin anhand der Langzeitdaten der Re-Ly-Studie. Dabigatran zeigte einen signifikanten Nutzen gegenüber Warfarin nur für die 150mg Dosierung. Die schweren Blutungen waren aber bei dieser Dosierung häufiger als bei 110mg (HR 1.20 (KI: 1.07-1.35). Hirnblutungen waren dagegen unter Warfarin häufiger (HR1.45 (KI0.98-2.10). Die Gesamtmortalität war allerdings nicht unterschiedlich zwischen den beiden Dabigatran-Dosierungen. Schwere gastrointestinale Blutungen wurden bei Dabigatran 150mg beobachtet (HR gegenüber Warfarin 1.5 (1.18-1.85). Je nach Ort der Blutung war die Inzidenz allerdings unterschiedlich. Obere gastrointestinale Blutungen erfolgten unter Warfarin bei 75% unter Dabigatran 110mg bid bei 53% und unter Dabigatran 150mg bid ebenfalls bei 53%. Blutungen im unteren Gastrointestinaltrakt waren dagegen unter Dabigatran häufiger: 110 und 150mg bid 47% unter Warfarin 25%. Eine Individualisierung der Therapie ist im Hinblick auf Blutungen notwendig.

Bei welcher TTR kein Wechsel?

INR -Time in therapeutic range (TTR) Dabigatran-RE-LY: 64%, Rivaroxaban-ROCKET: 55%, Apixaban-AROSTOTLE: 66%. Metanalyse an US Patienten mit Vorhofflimmern: 55% (KI: 52-58). Die untere Grenze für einen Nutzen wird zwischen 58 und 65% geschätzt. Darunter scheint der Nutzen von oraler Antikoagulation gegenüber einer Antiplättchen-Therapie gering zu sein. (Connolly SJ et al Circulation 2008; 118: 2029-37).Die Schlussfolgerungen des Referenten bezüglich Wechsel: Gastrointestinale Blutungen sind ausserhalb von Studien nicht häufiger. Bei TTR über 65-70% besteht kein Grund für einen Wechsel der Therapie.

Laborbestimmungen moderner Antikoagulantien: was und wann?

Sind NOACs mit regulären, nicht spezialisierten Labortests nachweisbar? Falls dies zutrifft gibt es andere Fragen, die bei der NOAC-Bestimmung berücksichtigt werden müssen? Was ist zu tun bei einem Laborresultat, welches NOACs ermittelt und wahrscheinlich in einer Blutung resultiert? – dies 3 Fragen, die **Prof. Dr. med. Wolfgang Korte**, St. Gallen, an den Beginn seiner Ausführungen stellte. Dabigatran weist eine lineare Beziehung mit dem INR auf, die Streuung der einzelnen Punkte ist aber sehr gross und verschiedene Reagenzien ergeben unterschiedliche Steigungen der Regressionsgeraden. Die Beziehung zwischen der Dabigatran Konzentration und der aPTT ist nicht linear, zudem sind die Steigungen sowohl beim INR und der aPTT relativ flach, so dass die Resultate sehr ungenau sind. Eine steilere Steigung wird zwischen der Dabigatran Konzentration und der Thrombinzeit festgestellt, die Beziehung ist indessen nicht zu 100% linear. Die Konzentration von Rivaroxaban und die Prothrombinzeit zeigen eine lineare Beziehung, die verschiedenen Laboratorien ergeben aber unterschiedliche Werte. Ähnliches gilt für die Beziehung zwischen Rivaroxaban und der aPTT. Eine Untersuchung mit HPLC-Massenspektrometrie und einem spezifischen chromogenen Anti Faktor Xa Test ergibt eine relativ gute Übereinstimmung für die Rivaroxaban-Bestimmung. Die erste Frage kann mit ja beantwortet werden. NOAcs beeinflussen alle Tests, die von Faktor X oder Faktor II abhängen oder diese beeinflussen. Chromogene Tests sind sensitiv und spezifisch. Die zweite Frage muss ebenfalls mit ja beantwortet werden. Die NOAC Aktivität hängt von der Zeit seit der Einnahme ab und ist abhängig von der ungehemmten Clearance des Medikaments (vor allem durch die Niere). Aufgrund der Konzentration eines NOAC gibt es hingegen derzeit keinen Anhaltspunkt für eine künftige Blutung bei einem bestimmten Patienten. Als Fazit resumiert der Referent:

- NOACs beeinflussen viele Koagulationstests inklusive Globaltests
- Die Thrombinzeit ist besonders sensitiv auf Thrombininhibitoren (on/off)
- Chromogene Tests sind sehr genaue Methoden für die Bestimmung von anti-Faktor Xa und anti-Faktor IIa (sie sind jedoch nicht Substanz-spezifisch).

Im Falle einer Blutung kann in Betracht gezogen werden, irgendeinen dieser Tests anzuwenden. Derzeit gibt es aber keinen Bedarf unter anderen Umständen.

Herz- und Hirninteraktionen

Eine weitere Hauptsession galt den Interaktionen zwischen Herz und Hirn. Über die Sichtbarmachung von Schmerz und Lust sprach **Prof. Dr. med. S. Kollias**, Zürich. Antworten des Gehirns auf Schmerz resultieren aus der multidimensionalen Integration verschiedener Komponenten:

- sensorisch-diskriminativ (Intensität, Ort, Modalität)
- kongnitiv (Aufmerksamkeit, Erinnerung)
- affektiv-emotional (Angst, Unerfreuliches).

Der Beitrag der Antwort ist nicht per se an Schmerz gebunden, aber verbunden mit der Vorbereitung oder Inhibition von motorischen Reaktionen, die durch schmerzhafte Reize ausgelöst werden (von der „lokationistischen" Konzeption zum „Netzwerkverbund"). Der Referent zeigte die Bedeutung der funktionellen Magnetresonanztomographie als Technik zur Sichtbarmachung von Schmerz und Lust auf (Neuroimaging of pain).

TAB. 1 Neue Antikoagulanzien–Übersicht

	Atrial fibrillation	DVT prevention	DVT treatment	ACS
Apixaban (Pfizer/BMS)	**AVERROES** **ARISTOTLE**	**Orthopedic:** – Advance 1 – Advance 2 – Advance 3 **Medical:** – Adopt **Long term:** – Amplify-Ext	Amplify	Appraise-2
Edoxaban (Daiichi Sankyo)	**ENGAGE-AF** **TIMI48**	**Orthopedic:** – STARS E-3 – STARS J-V	HOKUSAI-VTE	
Dabigatran etexilate (Boehringer Ingelheim)	**Re-LY** **ReLY-ABLE**	**Orthopedic:** – RE-NOVATE – RE-MODEL – RE-MOBILIZE **Long-term:** – REMEDY	RE-COVER RE-COVER # RE-SONATE	
Rivaroxaban (Bayer)	**ROCKET-AF**	**Orthopedic:** – RECORD I-IV **Medical:** – MAGELLAN **Long-term:** – EINSTEIN-Ext	EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE	ATLAS-TIMI 51

Die Sicht des Neurologen

Zur Beziehung zwischen Herz und Hirn aus der Sicht des Neurologen äusserte sich **Prof. Dr. med. H. Mattle**, Bern. Der kardiale Troponin I Wert ist ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben nach akutem Hirnschlag. In einer systematischen Übersicht über 15 Studien und 2901 Patienten nach Schlaganfall hatten 18.1% erhöhte Troponin-Werte. Die Odds Ratio für EKG-Veränderungen betrug 3.0 (95% KI 1.5-6.2), die OR für Tod 2.9 (95% KI 1.7-4.8). Der Referent hielt fest, dass die Lokalisation eine Rolle spielt und ebenso die Grösse des Schlaganfalls.

Epilepsie und Herz: Tachykardie und Bradykardie bei Epilepsie. Es wurde keine spezifische Anomalie beim Hirn-Imaging gefunden. Rechts oder links-temporale Sklerose tritt am häufigsten auf. Rechtsseitige Anfälle tendieren zu Tachykardie, linksseitige zu Bradykardie. Iktale Bradykardie geht meistens mit bilateralem Anfall einher, ST-Senkung und T-Inversion im EKG mit iktaler Tachykardie (Sevcencu C et al Epilepsia 2010;51:725-37).

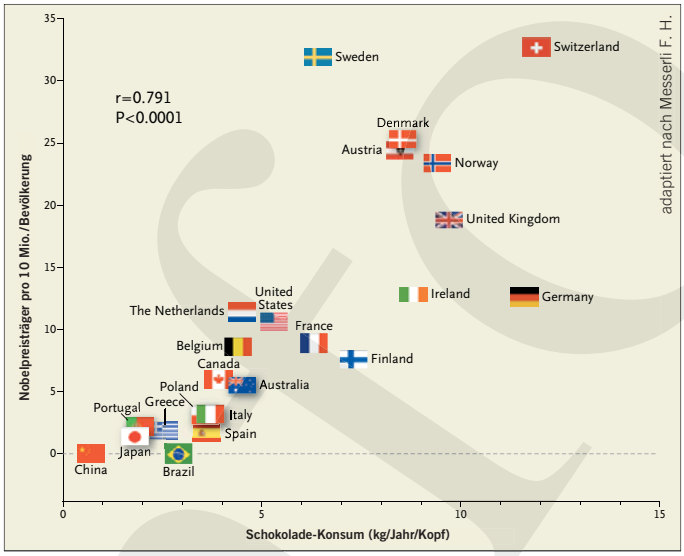
SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy): Plötzlicher, unerwarteter, beobachteter oder unbeobachteter nichttraumatischer Tod bei einem Individuum ohne Evidenz für einen Anfall. Abwesenheit einer strukturellen Todesursache in der postmortem Untersuchung.

Die Sicht des Kardiologen

Zur Hirn-Herz-Beziehung aus der Sicht des Kardiologen sprach **Prof. Dr. med. D.R. Holmes**, Rochester. Akute in vivo Studien zeigen einen erfolgreichen Zugang zur Hirnstruktur via venöse Anatomie. Das erfolgreiche venöse Mapping zeigt Äquivalenz zwischen venös abgeleitetem kortikalem Elektrogramm und Standardmessungen. Die Studien zeigen eine erfolgreiche transvenöse Tiefenhirnstimulation, erfolgreiche subdurale kortikale Ablation, und die Möglichkeit einen induzierten Krampfanfall zu entschlüsseln, zu abladieren und aufzulösen.

Herzgesund mit Schokolade?

Den Abschluss dieses Symposiums machte **Prof. Dr. med. F. Messerli**, New York, mit einem humorvollen Exposé über die Beziehung zwischen Schokolade, Herz und Nobelpreisträgern. Er erinnerte zunächst an die Tatsache, dass die folgenden berühmten Personen: Ronald Reagan, Winston Churchill, Frank Sinatra, Henry Ford, Jonathan Swift, Aaron Copeland, Willem DeKooning und Rita Hayworth alle an der Alzheimer–Demenz verstarben. Altersdemenz ist eine der häufigsten Morbiditäts- und Mortalitätsursachen und Massnahmen zur Verbesserung der kognitiven Funktion sind deshalb von grosser Bedeutung. Der Konsum von Flavonol aus Cocoa zeigt einen Nutzen im Hinblick auf die kognitive Funktion bei älteren Personen mit milder kognitiver Einschränkung (Desideri G et al Hypertension 2012; 60:794-801). Die günstige Wirkung eines Cocoa-Polyphenolextrakts auf die kognitive Leistung liess sich auch bei älteren Ratten nachweisen (Bisson JF et al Br J Nutr 2008;100: 94-101) und sogar bei Schnecken verbesserte ein Flavonol aus Cocoa das Erinnerungsvermögen und die Fortbewegung (Fruson L et al. (J Exp Biol. 2012;215:3566-76).



Korrelation zwischen Schokolade-Konsum und Anzahl Nobelpreisträger

Cocoa scheint aber auch eine günstige Wirkung auf die Herzgesundheit zu haben (Corti R et al Circulation 2009;119:1433-1441). Die günstige Wirkung wird dabei auf eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit von NO zurückgeführt. Die Annahme, dass der Schokoladekonsum die kognitiven Fähigkeiten nicht nur individuell sondern möglicherweise in der allgemeinen Population günstig beeinflussen könnte, sollte sich folglich in einer Beziehung zwischen Schokoladekonsum und kognitiver Funktion in verschiedenen Ländern niederschlagen. In der Tat fand der Referent eine signifikante Korrelation ($p<0.0001$) zwischen dem Schokoladekonsum und der Anzahl Nobelpreisträger pro Kopf in verschiedenen Ländern (Messerli F H. Chocolate consumption, cognitive function, and Nobel laureates. N Engl J Med. 2012;367:1562-1564). Der Referent charakterisierte zum Schluss die Person mit der geringsten Aussicht auf einen Herzanfall, gemäss dem US Physiologen Irvine Page (bekannt wegen Identifizierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und Entdeckung des Gewebshormons und Neurotransmitters Serotonin):

„Es ist ein effeminierter kommunaler Angestellter, welchem sowohl die geistige als auch körperliche Wachheit gänzlich fehlt. Er hat keinen Antrieb, Ehrgeiz oder Kampfgeist, versuchte nie eine Deadline einzuhalten, hat niedriges Einkommen, niedrigen Blutdruck, niedrigen Blutzucker, niedrige Harnsäure und niedriges Cholesterin, war seit seiner prophylaktischen Kastration auf Nikotinsäure, Lindt Schokolade und gerinnungshemmender Therapie“.

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Gemeinsame Jahrestagung der Schweiz. Gesellschaft für Kardiologie (SGK) und der Schweiz. Gesellschaft für Herz- und thorakale Gefässchirurgie (SGHC) 2013, Lugano, 12.–14. Juni 2013