

Aus der Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Linksatriale Thromben bei Vorhofflimmern: Prädiktoren für
Auflösung und Persistenz

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jakob Schneider

aus Osterode

Datum der Promotion: 03.12.2021

Für S.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	7
Abstract auf Deutsch	10
Abstract in english	11
1. Einleitung	
1.1 Definition und Epidemiologie.....	12
1.2 Diagnostik und Therapie von Vorhofflimmern.....	15
1.3 Antikoagulation und Thromboembolien.....	21
1.4 Auflösung oder Persistenz von Vorhofthromben und Studienlage.....	22
1.5 Zielsetzung der Studie.....	23
2. Methodik	
2.1 Patientenauswahl.....	23
2.2 erfasste Parameter.....	24
2.3 Mathematische Testverfahren und Statistik	
2.3.1 Chi-Quadrat-Test.....	27
2.3.2 Mittelwertanalyse mittels Mann-Whitney-U- und T-Test.....	28
2.3.3 Multivariate Analyse.....	29

3. Ergebnisse	
3.1 Baseline-Charakteristika.....	30
3.2 Charakteristika der TEE-Untersuchungen.....	32
3.3 Multivariate Analyse.....	38
3.4 Diskussion.....	46
4. Zusammenfassung.....	53
5. Literaturverzeichnis.....	54
6. Anhang	
6.1 Eidesstattliche Versicherung.....	60
6.2 Lebenslauf.....	61
6.4 Danksagung.....	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sludge mit beginnender Thrombusformation im LAA	16
Abbildung 2: Große Thrombusformation im LAA	16
Abbildung 3: EKG mit Vorhofflimmern.....	17
Abbildung 4: Norm-EKG mit P-Wellen.....	18
Abbildung 5: Vorhergesagtes Thrombusverhalten von Modell 1 mit Trenntwert 0,5	41
Abbildung 6: Vorhergesagtes Thrombusverhalten von Modell 2 mit Trenntwert 0,62	43
Abbildung 7: Vorhergesagtes Thrombusverhalten von Modell 3 mit Trenntwert 0,9	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassen von Antiarrhythmika.....	20
Tabelle 2: Basisdaten des Kollektivs.....	30-31
Tabelle 3: Erste Transösophageale Echokardiographie (TEE 1), Echo-Parameter.....	32-33
Tabelle 4: Erste Transösophageale Echokardiographie (TEE 1), EKG-Parameter.....	34
Tabelle 5: Erste Transösophageale Echokardiographie (TEE 1), Labor-Parameter.....	35-36
Tabelle 6: Erste Transösophageale Echokardiographie (TEE 1), Medikamente.....	37
Tabelle 7: Zusammenfassung der Fallverarbeitung.....	38
Tabelle 8: Kodierung der kategorialen Variablen.....	38-39
Tabelle 9: binäre-logistische Regression, verwendete Parameter.....	39
Tabelle 10: Omnibus-Test der Modellkoeffizienten.....	40

Tabelle 11: Modellzusammenfassung.....	40
Tabelle 12: Modell 1 mit Trenntwert 0,5.....	41
Tabelle 13: Modell 2 mit Trenntwert 0,62.....	43
Tabelle 14: Modell 2 mit Trenntwert 0,9.....	44

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
AT1-Blocker	Angiotensin1-Blocker (-Rezeptor-Antagonist)
AV-Knoten	Atrioventrikular-Knoten
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Congestive heart failure , Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke/TIA, Vascular disease, Age, Sex category
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
CRT	cardiac resynchronization therapie
DCM	dilated cardiomyopathy
df	degrees of freedom
diast.	diastolisch
dl	Deziliter
Durchm.	Durchmesser
EF	Ejektionsfraktion
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
Ejektionsfr.	Ejektionsfraktion
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HAS-BLED-Score	Hypertonie, abnormale Nieren-/Leberfunktion, Schlaganfall in der Anamnese, Blutung in der Anamnese, labile INR-Einstellung, Alter ≥ 65 (elderly), Drugs
Hb	Hämoglobin
HLP	Hyperlipoproteinämie
ICD	implantable Cardioverter Defibrillator
IDDM	insulinpflichtiger Diabetes mellitus
implant.	implantierbar
INR	international normalized ratio

IVSD	intraventricular septal diameter
KHK	Koronare Herzkrankheit
kat.	kategorisch
l	Liter
LAA	left atrial appendage
LAD	left atrial diameter
LAE	Lungenarterienembolie
linksatr.	linksatrial
linksv.	linksventrikulär
LVEDD	left ventricular end diastolic diameter
LVESD	left ventricular endsystolic diameter
ms	Millisekunden
mU	milli units
MDRD	modification of diet in renal disease
mell.	mellitus
mg	Milligramm
Mitralklappeninsuff.	Mitralklappeninsuffizienz
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
NT-Pro-BNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
ng	Nanogramm
NIDDM	nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus
pg	Pikogramm
QTc	corrected qt interval
RAD	right atrial diameter
rechtsv.	rechtsventrikulär
RV-PAP	right ventricular pulmonal artery pressure
RVEDD	right ventricular enddiastolic diameter
s.o.	siehe oben
SD	standard deviation
sek	Sekunde
TAPSE	tricuspidal annular pane systolic excursion
TEE	transösophageale Echokardiographie

TIA	transitorisch-ischämische Attacke
TVT	tiefe Venenthrombose
Trikuspidalklappeninsuff.	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TTE	transthorakale Echokardiographie
U	units
VHF	Vorhofflimmern
vol.	Volumen
Z. n.	Zustand nach

Abstract auf Deutsch

Das Vorhofflimmern stellt die häufigste Herzrhythmusstörung in westlichen Industrienationen dar, in Deutschland gibt es ca. eine Million betroffene Patienten. Hierbei handelt es sich um eine durch vielfältige Faktoren ausgelöste Erkrankung, unter anderem zählen arterielle Hypertonie, Hyperthyreose, Elektrolytentgleisungen, Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus zu den auslösenden Faktoren.

Die Behandlung der Arrhythmie beruht auf der Rhythmus- und Frequenzkontrolle sowie der Antikoagulation; mittels elektrischer Kardioversion wird versucht, durch kontrollierte Applikation eines Stromstoßes von außen einen kardialen Sinusrhythmus wieder herzustellen.

Das linke Vorhofohr ist ein bevorzugter Ort für die Entstehung von Thromben bei Vorhofflimmern.

Um eine mögliche Embolie durch Thrombusdislokation zu vermeiden, muss daher vor dieser Intervention ein Vorhofthrombus via transösophagealer Echokardiographie oder dreiwöchiger Antikoagulation ausgeschlossen werden.

Bisher ist unzureichend verstanden, wovon die Auflösung oder Persistenz eines bereits bestehenden Vorhofthrombus abhängt.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde ein Kollektiv von 160 Patienten mit der Diagnose Vorhofflimmern und bestehendem linksatrialem Thrombus vom Campus Virchow der Charité Berlin aus dem Zeitraum Februar 2004 bis Januar 2016 retrospektiv aufgearbeitet. Insgesamt 84 Parameter wurden betrachtet und in Beziehung zum Verhalten des Thrombus gesetzt; Ziel war hierbei, Prädiktoren zu ermitteln, die für eine Auflösung oder Persistenz sprechen.

Die Kombination von weiblichem Geschlecht, reduzierter Nierenfunktion, fehlende Beta-Blocker-Einnahme und insulinpflichtigem Diabetes mellitus prädestinierte hierbei für eine Thrombuspersistenz und könnte zukünftig als Hinweis für eine Therapieentscheidung genutzt werden.

Abstract in english

Atrial fibrillation is the most common sustained arrhythmia in western industrial nations, in Germany there are about one million affected patients. The causes of this illness are multiple, for example arterial hypertension, hyperthyroidism, electrolyte imbalances, cardiac insufficiency and diabetes mellitus.

Treatments for this arrhythmia include medications to control heart rate, anticoagulation and procedures to restore normal heart rhythm; electrical cardioversion means that a high-energy impulse of short duration is delivered through the chest to restore sinus rhythm. Left atrial appendage is implicated as a major location for cardiac thrombus formation in patients with atrial fibrillation.

For stroke prevention before electrical cardioversion, patients with atrial fibrillation receive three weeks of anticoagulation or transesophageal echocardiography to exclude the presence of left atrial thrombi.

The mechanisms of resolution or persistence of consisting left atrial thrombi in patients with atrial fibrillations are poorly understood.

This study includes 160 patients with atrial fibrillation and consisting left atrial thrombus from Campus Virchow, Charité Berlin from February 2004 to January 2016. In a retrospective analysis of this clinical data, 84 parameters were observed and set in relationship to the thrombi. The aim of the study was to detect predictors for thrombus resolution or persistence.

The combination of female gender, reduced renal function, no use of beta blockers and insulin depending diabetes mellitus was predestinated to thrombus persistence and may be useful for future therapy decisions.

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern (VHF) beschreibt die unkontrollierte und unphysiologische Kontraktion der Vorhofmuskulatur des Herzens und stellt eine sehr häufige supraventrikuläre Herzrhythmusstörung, v.a. in hochentwickelten Ländern dar, Schätzungen zu Folge leiden ca. 8,8% der Menschen über 80 Jahre in den USA an der Erkrankung [1], insgesamt etwa 2,2 Millionen [2].

Die Krankheitshäufigkeit bei Erwachsenen in Deutschland wird bei etwa einer Million Betroffenen mit ca. 1% beziffert [3]. Die Lebenszeitprävalenz steigt kontinuierlich mit dem Lebensalter an [2], womit die Erkrankung, wesentlich bedingt durch die stationäre Aufnahme zur Behandlung [4], einen erheblichen gesundheits- und sozioökonomischen Faktor darstellt [3].

Im gesunden Herzen führt ein vom Sinusknoten ausgehender und über das kardiale Reizleitungssystem fortgeleiteter elektrischer Impuls zur geordneten und nacheinander erfolgenden Kontraktion von Vorhof- und Ventrikelmuskulatur, die einen gerichteten Blutstrom und letztlich den effizienten Auswurf in den Lungen- und Körperkreislauf ermöglicht.

Beim VHF hingegen kontrahieren die Herzvorhöfe sehr hochfrequent (300 – 600 Kontraktionen/min), jedoch mit sehr kleiner Amplitude, was insgesamt zu einem insuffizienten Blutfluss in Richtung der Ventrikel führt. Im Elektrokardiogramm (EKG) fällt die Vorhofaktion (P-Welle) aus, bzw. ist nicht mehr abgrenzbar. Die verminderten Flusseigenschaften des Blutes führen gleichzeitig zu erhöhter Gerinnbarkeit und Neigung zur Thrombenbildung vorwiegend im linken Herzvorhof (linksatrial), im Bereich des Herzohres (left atrial appendage, LAA) [5].

Abhängig von der Funktion des Atrioventrikular(AV)-Knotens kommt es zu einer arrhythmischen Überleitung auf die Herzkammern, die Folge ist häufig eine absolute Arrhythmie (Arrhythmia absoluta).

Verantwortlich für dieses Verhalten sind nach gängiger Lehrmeinung vor allem folgende zwei Mechanismen:

Das Auftreten von ektopen elektrischen Impulsen („Triggerarrhythmien“) bzw. atrialer Extrasystolen, vor allem aus dem Bereich der Lungenvenen [6], sowie kreisende Erregungen im Vorhof aufgrund von Umbauprozessen im Gewebe (elektrisches und strukturelles Remodeling), die erneutes VHF begünstigen [7]. Dies wird unter anderem auf eine verringerte Expression von L-Typ-Calciumkanälen zurückgeführt, die zu reduzierten Ionenströmen, verkürztem Aktionspotential sowie Refraktärzeit und herabgesetzter Kontraktilität führen [8]. Die hiermit verbundene Dilatation des Vorhofareals erhöht das Risiko für VHF sowie weitere Herzerkrankungen [9].

Ebenso sind genetische Einflussfaktoren, die für Ionenkanalveränderungen prädisponieren [10] sowie familiäre Häufungen in Bezug auf VHF beschrieben [11].

Ein Zusammenhang zu der Erkrankung besteht außerdem zwischen der Herzratenvariabilität sowie dem autonomen Nervensystem [12].

Das Auftreten von Vorhofflimmern ist mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie beispielsweise arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz, Herzklappenvitien, Hyperthyreose, Diabetes mellitus sowie eingeschränkter Lebenserwartung assoziiert [13]. Ebenso steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Schlaganfalls [14].

Patienten ohne genannte Komorbiditäten (isoliertes VHF, „lone atrial fibrillation“) sind deutlich seltener und weisen insgesamt eine geringere Mortalität auf, jedoch ist die Gefahr des Auftretens einer kardialen Erkrankung im Gegensatz zur gesunden Vergleichsgruppe erhöht [15].

Häufigstes Symptom der Erkrankung sind Palpitationen, Leistungseinbußen und mangelnde körperliche Belastbarkeit, ebenso sind untypische bis asymptomatische Ausprägungen möglich [16].

Die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) beschreibt fünf Typen dieser Arrhythmie, deren Einteilung sich nach Dauer und Ansprechen auf Behandlung richtet [14]:

1. *Paroxysmales (anfallsartiges) VHF*: selbstlimitierend innerhalb von zwei bis sieben Tagen,
2. *persistierendes VHF*: Beendigung durch Kardioversion bei rhythmuserhaltender Behandlung,
3. *lang anhaltend persistierendes VHF*: mehr als ein Jahr andauernd vor Rhythmusbehandlung,
4. *permanentes VHF*: keine rhythmisierende Behandlung, Persistieren wird hingenommen.
5. *erstmalig diagnostiziertes VHF*

Daneben existieren weitere Klassifikationen, die eine Einteilung nach Ursache oder Herzfrequenz vornehmen.

Die Einschätzung des Schweregrades kann durch den EHRA (European Heart Rhythm Association)-Score vorgenommen werden [14], der der etablierten NYHA (New York Heart Rhythm Association)-Klassifikation für Herzinsuffizienz ähnelt und sich an den Symptomen orientiert:

EHRA 1: keine Symptome

EHRA 2a: milde Symptome, keine Einschränkungen im Alltag

EHRA 2b: moderate Symptome, keine Einschränkungen im Alltag, jedoch zunehmende Verunsicherung und Krankheitserleben des Patienten

EHRA 3: schwere Symptome, Einschränkungen im Alltag

EHRA 4: schwerste Symptome, erhebliche Einschränkungen im Alltag, die Lebensführung ist beeinträchtigt

1.2 Diagnostik und Therapie von Vorhofflimmern

Die Diagnose des Vorhofflimmerns wird vorwiegend durch Ableitung eines 12-Kanal-Oberflächen-EKGs gestellt. Hierbei wird auf die Unregelmäßigkeit der RR-Intervalle (Kammerkomplexe) sowie die P-Welle geachtet, die entweder ausgefallen ist oder wegen der hochfrequenten Ausschläge nicht mehr klar von der isoelektrischen Linie abzugrenzen ist („Flimmerwellen“). Ebenso kann die Dauer der Vorhoferregung variieren. Die Langzeitableitung über 24 h oder sogar über Wochen und Monate (Event-Recording) ist sinnvoll, wenn paroxysmales VHF vermutet wird. Die körperliche Untersuchung via Auskultation kann vorab Hinweise durch unregelmäßigen und/oder tachykarden Puls geben [14].

Grundsätzlich sollte durch die Vielzahl kardiovaskulärer Begleiterkrankungen eine umfassende internistische Anamnese sowie Untersuchung erfolgen [14]. Dazu gehören auch die Bestimmung der Schilddrüsen- und Nierenfunktion, Überprüfung des Elektrolythaushaltes und ein Blutbild. Durch eine transthorakale Echokardiographie (TTE) kann komplett komplikationslos eine weitergehende kardiale Beteiligung nachgewiesen und die Herzfunktion überprüft werden, wobei sich die genaue Darstellung der Herzvorhöfe und insbesondere des Herzohres der Untersuchung entzieht. Zur Darstellung der Vorhöfe mit Vorhofohren hat sich die transösophageale Echokardiographie (TEE) etabliert. Hierbei handelt es sich um eine echokardiographische Untersuchung, bei der der Schallkopf in den Ösophagus des Patienten eingeführt wird, die räumliche Nähe des Schallkopfes zu den zu darstellenden Strukturen, der Untersuchungsablauf mit definierten Standardachsen und -ebenen sowie die Rotation des Schallkopfes ermöglichen hochauflösende Befunde. Das Herz wird nach korrekter Positionierung des Schallkopfes (Anlotung), die in Relation zum linken Leberlappen erfolgt, sowohl in Quer- als auch Längsschnitt dargestellt; sukzessive können im weiteren Verlauf der rechte Vorhof sowie die rechte Herzkammer, das Septum und anschließend der linke Vorhof mit Vorhofohr dargestellt werden. Ergänzend können Flussanalysen mittels Dopplermodus erfolgen.

Herzinsuffizienzmarker wie NT-proBNP (N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide) können einen Hinweis auf VHF darstellen [17].

Daher erfordert die Untersuchung in der Regel ein stationäres Setting und kann grundsätzlich mit Risiken wie Aspiration und Dyspnoen einhergehen. Des Weiteren

können unklare Befunde aus der TTE evaluiert sowie Klappenfunktionen überprüft werden, im Rahmen der Endokarditisdiagnostik werden Vegetationen auf den Herzklappen nachgewiesen. Ebenso ist eine Darstellung des Lungenvenenflusses, möglicher venöser Anomalien sowie eines persistierenden Foramen ovale möglich, weswegen die Untersuchung einen hohen Stellenwert in der Diagnostik komplexer kardialer Erkrankungen aufweist.

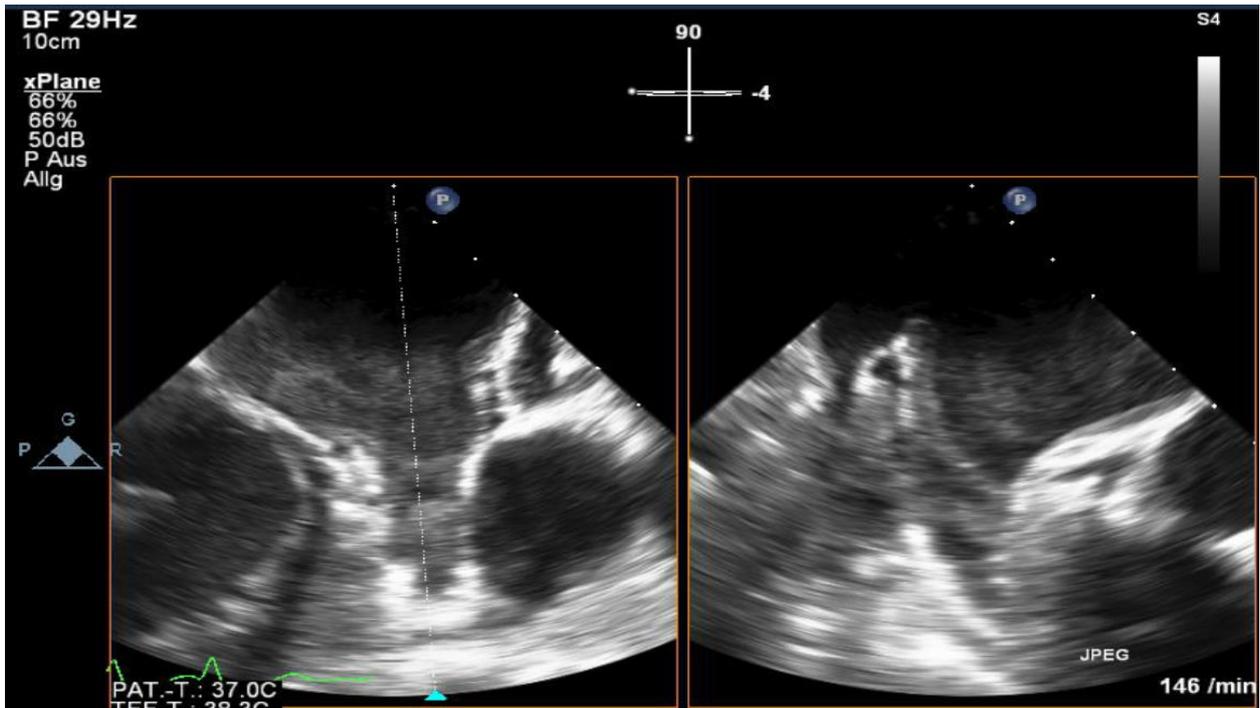


Abbildung 1: Sludge mit beginnender Thrombusformation im LAA

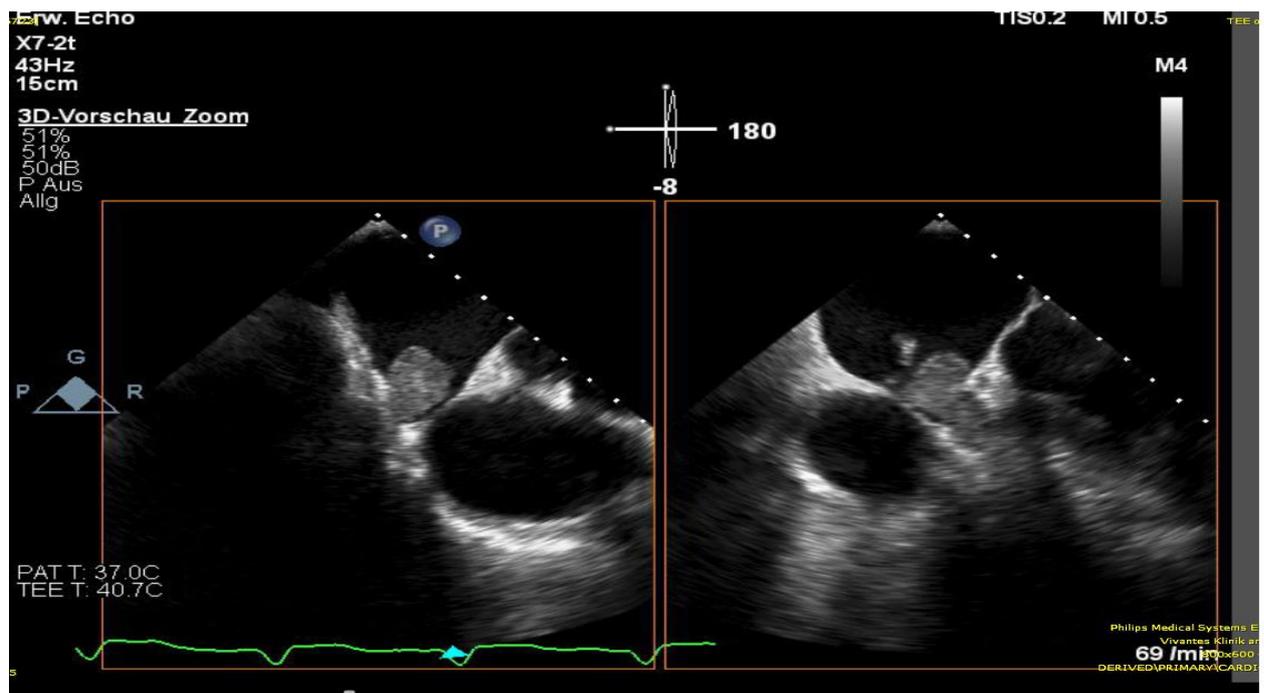


Abbildung 2: Große Thrombusformation im LAA

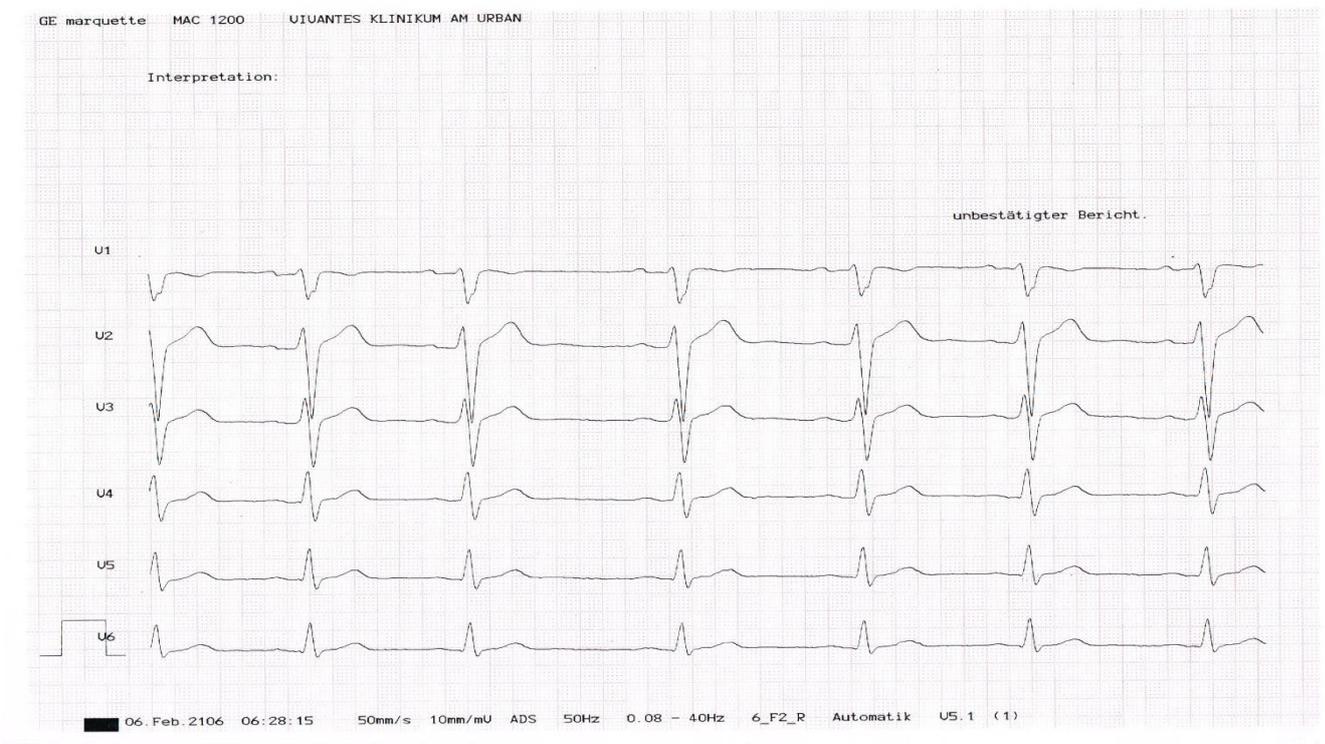
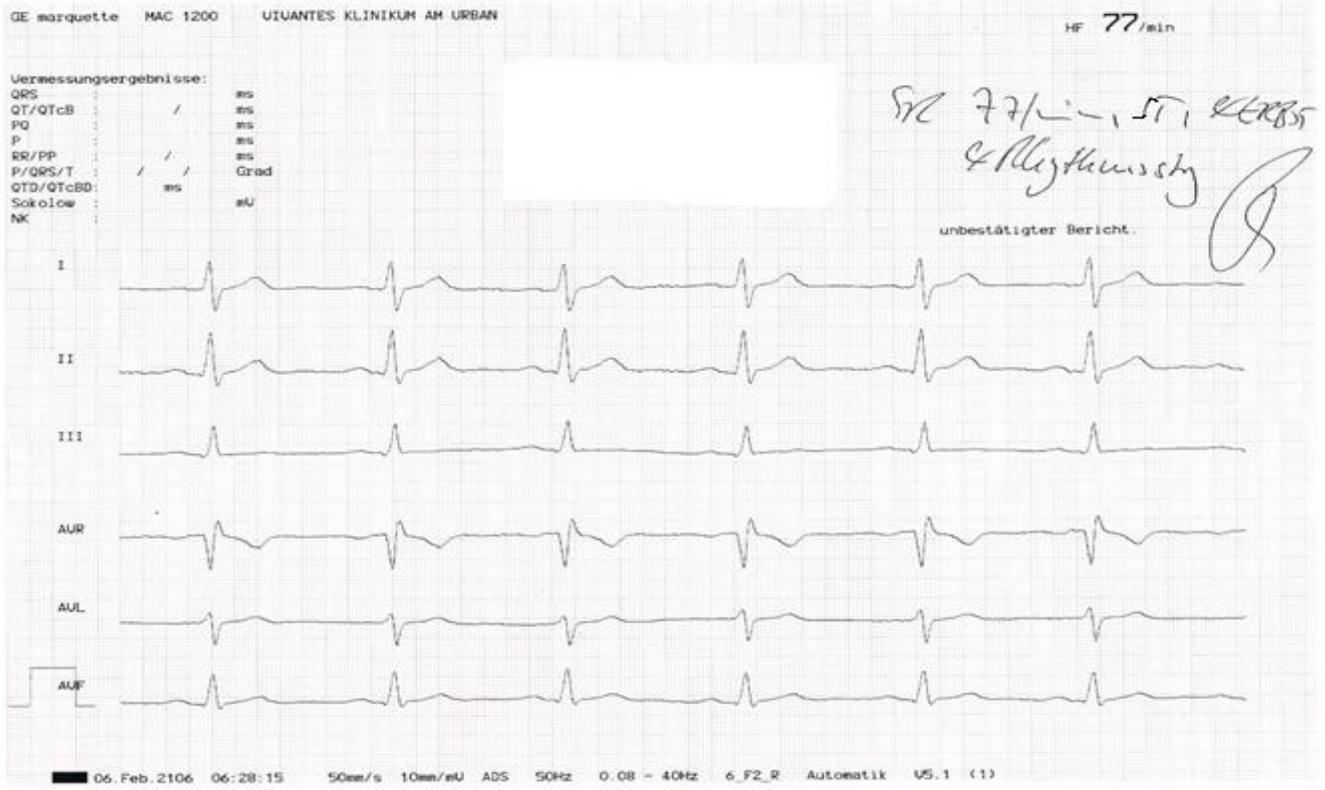


Abbildung 4: Norm-EKG mit P-Wellen

Abhängig von Patientencharakteristika wie Ischämiezeichen oder Verdacht auf Embolien können weitere Diagnostik wie Koronarangiographien, CT- und MRT-Untersuchungen rechtfertigen [14].

Neu aufgetretenes VHF bildet sich oft spontan zurück. Bei kurzen Verläufen unter 48h kann die intravenöse Gabe von Antiarrhythmika wie *Flecainid* oder *Propafenon* (siehe unten) erwogen werden, die jedoch Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung vorbehalten ist [14].

Die Therapie von VHF zielt einerseits auf die Wiederherstellung des Sinusrhythmus und Symptomkontrolle ab, gleichzeitig sollen präventiv mögliche Folgeerkrankungen oder Komplikationen, wie Schlaganfälle und Embolien, vermieden werden. Somit sind in der Regel ein Follow-Up, bzw. mehrfacher Patientenkontakt anzustreben, die aktuelle Leitlinie betont eine umfassende Aufklärung des Patienten, die bei langfristigen Maßnahmen ohne subjektive Linderung (z.B. Antikoagulation) für Compliance sorgen soll [14].

Die Behandlung der Arrhythmie beruht auf der Rhythmus- und Frequenzkontrolle sowie der Antikoagulation.

Rhythmuskontrolle

Therapieziel ist die Rückführung in einen Sinusrhythmus, dies wird mittels medikamentöser oder elektrischer Kardioversion versucht.

Die elektrische Kardioversion ist die Applikation eines thorakalen Stromstoßes (Defibrillation) von 50-100 Joule. Diese erfolgt, um den Kammerrhythmus nicht zu gefährden, abgestimmt auf ein gleichzeitig abgeleitetes EKG, nach der Kammererregung.

Sie darf laut Leitlinie [14] nur erfolgen, wenn mittels TEE ein Vorhofthrombus ausgeschlossen wurde, das VHF maximal seit 48h besteht oder eine orale Antikoagulation drei Wochen vor und vier Wochen nach der Intervention erfolgt.

Als wesentliche Vorteile gelten die einfache Durchführbarkeit und Erfolgsraten von ca. 87% [18]. Vorher muss ein kardialer Thrombus via TEE ausgeschlossen werden [14].

Sollten Kontraindikationen, Rezidive oder kein ausreichender Behandlungserfolg bestehen, kann die Rhythmisierung medikamentös erfolgen. Hierfür stehen eine Reihe von Antiarrhythmika (grobe Einteilung nach *Vaughan-Williams* [19]) zur Verfügung, die ihr Potenzial durch Blockade von Ionenkanälen der Herzzellen erreichen:

Tabelle 1: Klassen von Antiarrhythmika

Klasse	Wirkungsweise	Typische Vertreter
I	Natriumkanal-Blocker	<i>Flecainid, Propafenon</i>
II	Beta-Blocker	<i>Metoprolol</i>
III	Kaliumkanal-Blocker	<i>Amiodaron</i>
IV	Calciumkanal-Blocker	<i>Verapamil</i>
V	Andere Kanäle/Wirkungsweise	<i>Digitoxin</i>

(Aufzählung nicht vollständig; mitunter sind die Substanzen nicht spezifisch, bzw. wirken auf mehrere Ionenkanäle)

Diese Substanzen können sowohl akut als auch längerfristig eingesetzt werden. Teilweise sind gravierende Nebenwirkungen bekannt (Lungenfibrose, Nierenversagen, Schilddrüsendysfunktion etc.), so dass Plasmaspiegelkontrollen indiziert sind (speziell bei „Amiodaron“, Klasse III). Die Erfolgsraten betragen ca. 50 % [14].

Eine weitere Möglichkeit der Rhythmuskontrolle stellt die Ablation dar; hierbei werden bestimmte Vorhofareale, vor allem im Bereich der Lungenvenen, via Herzkatheter „verödet“, um die pathologischen Erregungskreisläufe zu durchbrechen. Gerade bei persistierendem VHF über zwölf Monate scheint diese Methode der medikamentösen Therapie überlegen zu sein [20].

Frequenzkontrolle

Hierbei wird versucht, medikamentös die Ventrikelfrequenz zu begrenzen und somit Tachykardien und Palpationen zu vermeiden. Das Vorhofflimmern wird kausal nicht beeinflusst, es handelt sich eher um eine symptomorientierte Therapie. Umstritten ist, welche Pulsfrequenz als optimal anzusehen ist, die Bandbreite von unter 80 bis unter 110 Schlägen pro Minute führt laut Leitlinie zu ähnlichen Ergebnissen. Meistens werden Betablocker, Digitalispräparate und Calciumantagonisten eingesetzt [14].

1.3 Antikoagulation und Thromboembolien

VHF stellt einen wesentlichen Risikofaktor für Schlaganfälle sowie Thromboembolien dar, beruhend auf sich verändernden Gerinnungseigenschaften. Die pathologische Herzfunktion führt durch die herabgesetzte Strömungsgeschwindigkeit zu Hyperkoagulabilität, begleitende Endothelveränderungen sowie weitere Abweichungen der Blutzusammensetzung („Virchow'sche Trias“) erhöhen zusätzlich die Gefahr der Thrombenbildung, vor allem im Bereich des linken Vorhofohres [21].

Deshalb ist eine Antikagulation als Begleitmedikation zur symptomatischen Therapie nötig. Diese kann mittels Heparin- und Cumarinderivaten sowie sogenannter „Neuer oraler Antikoagulantien „NOAKs“ erfolgen. Dabei soll sowohl die Neuentstehung von Thromben verhindert als auch die Auflösung bereits bestehender Gerinnsel gefördert werden. Diese Absicht muss gegen das Risiko der erhöhten Blutungsneigung durch die Medikation abgewogen werden.

Die Hemmung der Gerinnungskaskade erfolgt auf verschiedene Art und Weise, Heparine verstärken durch Bindung an Antithrombin III dessen fibrinolytische (thrombusauflösende) Wirkung ungefähr um das Tausendfache, Cumarine hemmen die Produktion der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren X, IX, VII, II sowie Protein S und Protein C in der Leber. NOAKs reduzieren gezielt die Wirkung einzelner Moleküle der Hämostase, beispielsweise Faktor Xa (Handelsname *Rivaroxaban*). In Bezug auf VHF sind sie ähnlich effizient wie die alten Präparate [22].

Die Effektivität der antikoagulatorischen Medikation wird durch die Messung des „Quick“- bzw. INR (International normalized ratio)- Wertes vorgenommen. Hierbei handelt es sich um ein Maß für die Dauer der extrinsischen Gerinnungskaskade durch Messung der Thromboplastinzeit (TPZ), diese entspricht der Zeitspanne, bis in einer Blutprobe mit aktivierter Hämostase Fibrinfäden sichtbar werden.

Der Quick-Wert gibt diesen Wert prozentual an, bezogen auf eine Standardprobe mit unauffälliger Gerinnung, die jedoch nicht einheitlich ist. Zur besseren Vergleichbarkeit hat sich der INR-Wert etabliert, der diese Angabe auf ein standardisiertes System umrechnet. Demnach entspricht ein Quick-Wert von 100% einem INR-Wert von 1.

Gesundes Blutplasma weist einen INR-Wert zwischen 0,85 und 1,27 auf, therapeutisch wird eine Verlängerung der Gerinnungszeit auf Werte von 2-3 angestrebt [23].

Zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos bei bestehendem VHF hat sich der „CHA₂DS₂-VASC“-Score etabliert, der folgende Parameter beinhaltet: **C**ongestive heart failure (1 Punkt), **H**ypertension (1 Punkt), **A**ge (> 75 = 2 Punkte), **D**iabetes mellitus (1 Punkt), **S**troke/TIA (2 Punkte), **V**ascular disease (1 Punkt), **A**ge: 65-74 (1 Punkt), **S**ex category: Frauen (1 Punkt) [24].

Bei Erreichen von mindestens zwei Punkten wird eine orale Antikoagulation empfohlen, alternativ bei nur einem Punkt kann Acetylsalicylsäure (ASS) verwendet werden; bei 0 Punkten ist eine Antikoagulation obsolet.

Zur Abschätzung des Blutungsrisikos unter antikoagulativer Therapie wird der „HAS-BLED“-Score verwendet, dieser ist ebenso speziell für Patienten mit Vorhofflimmern konzipiert und vergibt für folgende Parameter jeweils einen Punkt: **H**ypertonie, **a**bnormale Nieren-/Leberfunktion, **S**chlaganfall in der Anamnese, **B**lutung in der Anamnese, **l**abile INR-Einstellung, **A**lter \geq 65 (**e**lderly), **M**edikamente/Alkohol (drugs). Eine Gesamtpunktzahl über zwei Punkten weist auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hin [25].

1.4 Auflösung oder Persistenz von Vorhofthromben

Bei der Therapie mittels Antikoagulation wird in den Leitlinien [14] nicht zwischen Patienten, die bereits einen Vorhofthrombus aufweisen und solchen, bei denen die Neubildung eines Thrombus („de novo“) verhindert werden soll, unterschieden.

Ebenso gibt es keine eindeutige Empfehlung für Patienten mit persistierendem Thrombus und es ist unklar, von welchen Begleitfaktoren das Verhalten eines bereits bestehenden und via TEE nachgewiesenem Vorhofthrombus abhängt.

Bisherige Studien zu dieser Thematik sind mit ähnlichem Design konzipiert; hierbei wurden Patienten mit VHF, die bei einer ersten TEE-Untersuchung einen Vorhofthrombus aufwiesen, nach mehreren Wochen erfolgter Antikoagulation laut Leitlinie (s.o.) einer zweiten TEE unterzogen, um die Auflösung oder das Weiterbestehen, bzw. Veränderungen des Thrombus zu beobachten.

Eine Auflösung wurde in 24% [26] bis 90% [27] der Fälle dokumentiert [5, 26-35], jedoch mit sehr unterschiedlichen Fallzahlen von 32 [30] bis 151 [32] Probanden.

Im Rahmen der XVert-Studie wurde die Verwendung von NOAKs als Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten untersucht; hierbei konnte eine Reduktion von Komplikationen

und Nebenwirkungen wie Schlaganfällen und schweren Blutungen aufgezeigt werden [36].

Mit Thrombuspersistenz assoziiert waren in diesen Arbeiten eine Lokalisation außerhalb des linken Herzhohes [32], Herzfehler und eingeschränkte linksventrikuläre Auswurfleistung [33]. Des Weiteren werden eine suffiziente Antikoagulation [31], kleinere Maße des Thrombus, dessen herabgesetzte Echogenität und ein kleines Volumen des linken Herzvorhofes in Zusammenhang mit einer Thrombenauflösung genannt [35].

Trotz dieser Daten gibt es keinen Parameter, der zur eindeutigen Vorhersage des Verhaltens eines Vorhofthrombus geeignet ist.

1.5 Zielsetzung der Studie

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie sollen Prädiktoren ermittelt werden, die für ein Auflösen oder Persistieren eines bestehenden linksatrialen Thrombus bei VHF sprechen und somit ermöglichen, eine Vorhersage für eine spätere Auflösung treffen zu können. Hierdurch könnte dann möglicherweise die weitere klinische Behandlungsplanung optimiert werden.

2. Methodik

2.1 Patientenauswahl

Bei einer Abfrage aus dem Patientenmanagementsystem aus dem Kollektiv der Kardiologie des Campus Virchow der Charité Berlin aus dem Zeitraum Februar 2004 bis Januar 2016 konnten zunächst 444 Patienten mit der Diagnose VHF und linksatrialem Thrombus in einer TEE-Untersuchung identifiziert werden.

Eingeschlossen wurden schließlich 160 Patienten, welche nach der initialen TEE-Untersuchung mindestens eine weitere Verlaufs-TEE-Untersuchung innerhalb von 180 Tagen erhalten hatten.

2.2 Erfasste Parameter

Zum Zeitpunkt der ersten TEE wurden allgemeine Patientendaten erfasst, die sich mutmaßlich nicht wesentlich verändern und daher nur einmal erhoben, bzw. im Rahmen der Folgeuntersuchungen nicht aktualisiert wurden.

Zusätzlich wurden spezifische Daten zur jeweils ersten TEE-Untersuchung erhoben.

Je nach Datenlage konnten nicht alle Parameter bei jedem Patienten erfasst werden. In diesen Fällen wurde die Angabe „unbekannt“ verwendet und nicht in die Auswertung einbezogen.

Basisdaten und Begleiterkrankungen

Hierunter fallen die Werte Alter, Geschlecht, BMI, CHA₂DS₂-VASC-Score (≥ 1 bis ≥ 4), sowie eine möglichen Koronare Herzkrankheit (ein bis drei betroffene Gefäße).

An möglichen Begleiterkrankungen wurden die Folgenden dichotom erfasst:

Zustand nach (Z.n.) früherem linksatrialem Thrombus, tiefer Beinvenenthrombose (TVT), Lungenarterienembolie (LAE), Myokardinfarkt, transitorisch-ischämischer Attacke (TIA), Schlaganfall.

An aktuell bestehenden Erkrankungen bzw. Parametern wurden die Folgenden erfasst: Vorliegen von Herzschrittmacher, implantierbarem Cardiodefibrillator (ICD) sowie implantierbarer Cardialer Resynchronisationstherapie (CRT), arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Arteriosklerose, mechanische Herzklappe, Diabetes mellitus (mit oder ohne Insulinpflicht), chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Nikotinabusus, chronische Niereninsuffizienz sowie Herzinsuffizienz mit NYHA-Klassifikation.

Spezifische Parameter der TEE-Untersuchungen

Im Rahmen der jeweils ersten TEE-Untersuchung wurden nachfolgende Parameter jeweils neu erhoben und in die Auswertung einbezogen.

Echokardiographische Parameter des Vorhofthrombus sowie linken Ventrikels und Vorhofs

Es wurden die metrischen Thrombuseigenschaften wie Breite und Höhe (in cm) sowie die Fläche (in cm²) des Thrombus; im linken Ventrikel die metrischen Angaben (in mm) zum linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD), linksventrikulärem endsystolischem Durchmesser (LVESD) und intraventrikulärem septalem Durchmesser (IVSD) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) in Prozent erfasst.

Vom linken Herzvorhof wurden die metrischen Werte (in mm) zum Durchmesser (LAD), die Fläche (in cm²) und das Volumen (in ml). Das mögliche Vorliegen eines Vorhofshunts wurde dichotom erhoben. Die Flussrate wurde metrisch (in m/sek) angegeben.

Echokardiographische Parameter des rechten Vorhofs und Ventrikels:

Hierbei wurden die metrischen Angaben (in mm) zum Durchmesser des rechten Vorhofs (RAD), der rechtsventrikuläre Durchmesser (RVEDD), kategorisch die rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung [37] (leicht, mäßig, schwer eingeschränkt), die Dilatation [37] (leicht, mittel, schwer dilatiert) sowie das Volumen (in ml) erfasst. Außerdem wurde der rechtsventrikuläre Verschlussdruck (RV-PAP) erhoben.

Klappeneigenschaften, Aorta und Perikard

Die Klappeneigenschaften Aortenklappeninsuffizienz, Mitralinsuffizienz sowie Trikuspidalinsuffizienz wurden ordinal in drei Graden (leichtgradig, mittelgradig, hochgradig [38]) und die maximale Beweglichkeit (in mm) des Trikuspidalklappenrings (tricuspidal annular plane systolic excursion, TAPSE) erfasst.

Der Gefäßstatus der Aorta wurde als Durchmesser (in mm) der Aortenwurzel, der Aorta ascendens, des Aortenbogens und der Aorta descendens erhoben.

Daneben wurde dichotom das Vorliegen eines Perikardergusses erfasst.

EKG-Parameter

Es wurden Herzfrequenz (bpm), Dauer des QRS-Komplexes (in ms) und die korrigierte QT-Zeit (QTc, in ms) erhoben.

Laborwerte

Durch Blutentnahmen erhobene Daten werden nachfolgend aufgeführt.

Nierenwerte

Hierunter fallen Kreatinin (mg/dl), Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault (mg/dl).

Entzündungswerte

Hierbei wurde das C-reaktive Protein (CRP, in mg/dl) erhoben.

Blutbild

Es wurden die Hämoglobinkonzentration (Hb, g/dl) und die Thrombozytenzahl (x1000/ μ l) erfasst.

Blutgerinnung

Es wurden die Werte für Quick (in %), INR (International normalized ratio, Prothrombinzeit, ohne Einheit) und aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit, in sek.) erhoben.

Leberwerte

Hierunter fallen GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, auch Aspartat-Aminotransferase, in U/l) und GGT (γ -GT, Gamma-Glutamyltransferase, in U/l).

Schilddrüsenwerte

Hierbei wurde TSH (Thyreotropin, in mU/l) erhoben.

Diabetesmarker

Hierfür wurde Hba1c (Glykohämoglobin, in %) verwendet.

Medikamente

Es wurde kategorisch und dosisunabhängig erhoben, ob bestimmte, mutmaßlich für die Thematik relevante, Medikamente oder Medikamentengruppen eingenommen wurden. Dazu zählten Präparate, die in Zusammenhang mit Thromben, Blutgerinnung, Diurese, Arrhythmiebehandlung und Diabetes stehen. Diese waren im Einzelnen:

Phenprocoumon, Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran, Acetylsalizylsäure (ASS), Clopidogrel, Ticagrelor, Beta-Blocker, Dronedaron, Amiodaron, Calciumantagonisten,

ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Digitoxin, Aldosteronantagonisten, Diuretika und orale Antidiabetika.

Zur besseren mathematischen Auswertung wurden einige numerische Daten zusätzlich in Gruppen eingeteilt, beispielsweise wurden die Patienten nach Alter in über und unter 65 Jahre geordnet. Dies ist bei Relevanz im Methodik- bzw. Ergebnisteil beschrieben.

Entsprechend der Patientenzahl ($n=160$) konnte das Outcome für jeden Parameter in bis zu 160 Fällen nachvollzogen werden. Bei fehlenden Daten verringert sich die Fallzahl des entsprechenden Parameters. entsprechend. Pro Patient konnten insgesamt bis zu 202 Parameter analysiert werden.

2.3 Mathematische Testverfahren und Statistik

Jeder Wert wurde mittels etablierter mathematischer Verfahren auf eine Korrelation mit einer Thrombenauflösung bzw. –persistenz untersucht. Dazu wurde das Programm „IBM SPSS Statistics 23.0“ verwendet. Als „signifikant“ wurden, gemäß medizinischer Konventionen, Ergebnisse mit einer Zufallswahrscheinlichkeit von 5% ($p=0,05$) bezeichnet, als hochsignifikant bei weniger oder gleich 1% ($p=0,01$), als höchstsignifikant bei weniger oder gleich 0,01% ($p=0,001$).

2.3.1 Chi-Quadrat-Test

Mit dem Chi-Quadrat-Test (auch χ^2 -Quadrat-Test) wird geprüft, ob sich eine beobachtete Häufigkeit signifikant von einem Erwartungswert unterscheidet; bzw. ob eine kategoriale Variable stochastisch unabhängig von einer anderen Variable ist. Hierfür werden mindestens zwei Merkmale, bzw. Patientenparameter in einer Kreuztabelle gegeneinander aufgetragen und verglichen. In der hiesigen Arbeit wurde jeder vorliegende Wert einzeln mit dem Thrombusverhalten (persistierend/aufgelöst) in Beziehung gesetzt.

Zunächst werden für jede Tabellenzelle die jeweiligen Summen ihrer Zeile und Spalte addiert und durch die Gesamtzahl der Stichprobe (=berücksichtigte Patientenzahl) dividiert. Das Ergebnis entspricht der erwarteten Häufigkeit für die Merkmalskombination der betrachteten Zelle.

Aus dem χ^2 -Koeffizienten wird das Maß einer Korrelation ermittelt. Es berechnet sich aus dem Betrag der Differenz zwischen dem Erwartungswert und dem beobachteten Wert; dieser wird quadriert und durch den Erwartungswert geteilt. Diese Berechnung wird für jede einzelne Tabellenzelle wiederholt. Danach werden alle χ^2 -Koeffizienten addiert.

Zur besseren Vergleichbarkeit wird der χ^2 -Koeffizient häufig auf einen Wert zwischen 0 und 1 normiert, in dem der korrigierte Kontingenzkoeffizient berechnet wird. Ein gegen 1 tendierender Wert spricht für eine sehr deutliche Korrelation.

Wird eine zweiseitige Signifikanz angegeben, spricht dies für einen allgemeinen Zusammenhang zwischen zwei Parametern. Bei einseitiger Signifikanz wird zusätzlich eine Aussage zur Richtung der Korrelation getroffen.

Signifikanzen beziehen sich in der Regel auf den Fischer-Yates-Test, der auch bei kleinen Stichprobengrößen genaue Ergebnisse liefert und einseitig berechnet wird.

Bei einer kategorischen Variable mit mehr als zwei verschiedenen Ausprägungen wurde der Pearson's- χ^2 -Test benutzt.

2.3.2 Mittelwertanalyse mittels Mann-Whitney-U- und T-Test

Es handelt sich bei diesen Tests um einen Vergleich der Mittelwerte zweier Gruppen. Für den etablierten T-Test wird eine ungefähre Normalverteilung der Daten vorausgesetzt, welche zuvor mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft wurde, die Varianzgleichheit wurde mittels dem Levene's-Test sichergestellt.

Weil in den meisten Fällen keine Normalverteilung vorlag, wurde an den betreffenden Stellen auf den Mann-Whitney-U-Test ausgewichen, einem Äquivalent, das durch Rangsummenbildung funktioniert.

2.3.3 Multivariate Analyse

Die Multivariate Analyse mittels binär logistischer Regression untersucht den gemeinsamen Einfluss mehrerer Parameter auf das Thrombusverhalten.

Hierbei wird eine Aussage darüber getroffen, mit welcher Wahrscheinlichkeit in einer definierten Konstellation eine Auflösung oder Persistenz eines Vorhofthrombus stattfindet

Dazu wurden besonders geeignete Patienteneigenschaften ausgewählt und in die Analyse einbezogen; ausschlaggebend war hierbei, dass die vorher ermittelte Signifikanz auch in Kombination mit anderen Merkmalen stabil blieb.

3. Ergebnisse

3.1. Baseline-Charakteristika

Tabelle 2:
Basisdaten des Kollektivs

Basisparameter	<i>gesamt</i>	<i>Thrombuspersistenz nach 180 Tagen</i>	<i>Thrombusauflösung nach 180 Tagen</i>	<i>p-Wert (Signifikanz- niveau 5%)</i>
gesamt, n (%)	160 (100)	79 (100)	81 (100)	-
Weibliches Geschlecht, n (%)	66 (41.25)	39 (59.09)	27 (40.91)	0.029
Alter in Jahren, Mittelwert ± SD, Min.-Max	67.16 ± 10.96, 41-98	67.96 ± 11.59, 42-91	66.38 ± 10.32, 41-98	0.216
Altersgruppe ≥ 65 Jahre, n (%)	99 (61.88)	51 (64.56)	48 (59.26)	0.299
Altersgruppe ≥ 75 Jahre, n (%)	45 (28.13)	25 (31.65)	20 (24.69)	0.211
Größe in cm, Mittelwert ± SD, Min.-Max	172.06 ± 9.33, 150-196	170.35 ± 8.86, 150-191	173.59 ± 9.53, 155-196	0.034
Gewicht in kg, Mittelwert ± SD, Min.-Max	83.39 ± 16.68, 45-150	81.55 ± 16.46, 45-122	85.08 ± 16.81, 50-150	0.214
Body-Mass-Index Mittelwert ± SD, Min.-Max	28.12 ± 4.84, 15.7-43.7	28.07 ± 5.13, 15.7-43.7	28.15 ± 4.61, 17.6-42.8	0.889
CHA ₂ DS ₂ -VASC-Score Mittelwert ± SD, Min.-Max	3.98 ± 1.66, 0-9	4.18 ± 1.66, 0-9	3.79 ± 1.58, 0-7	0.219
CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 1, n (%)	148 (92.50)	74 (93.67)	74 (91.36)	0.400
CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 2, n (%)	128 (80.00)	67 (84.81)	61 (75.31)	0.096
CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 3, n (%)	100 (62.50)	53 (67.09)	47 (58.02)	0.154
CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 4, n (%)	66 (41.25)	31 (39.24)	35 (43.21)	0.364
Koronare Herzkrankheit, n (%)	71 (44.38)	36 (45.57)	35 (43.21)	0.565
Zustand nach Bypass- operation, n (%)	13 (8.13)	8 (10.13)	5 (6.17)	0.266
Dilatative Kardiomyopathie, n (%)	12 (7.50)	4 (5.06)	8 (9.88)	0.197
Linksventrikulärer Thrombus, n (%)	2 (1.25)	1 (1.27)	1 (1.23)	0.745

Zustand nach tiefer Venenthrombose, n (%)	4 (2.50)	2 (2.53)	2 (2.47)	0.301
Zustand nach Lungenarterienembolie, n (%)	2 (1.25)	2 (2.53)	0 (00.00)	0.242
Zustand nach Myokardinfarkt, n (%)	16 (10.00)	9 (11.39)	7 (8.64)	0.376
Herzschrittmacher, n (%)	11 (6.88)	6 (7.59)	5 (6.17)	0.483
Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator, n (%)	10 (6.25)	5 (6.33)	5 (6.17)	0.611
Resynchronisationstherapie (CRT), n (%)	8 (6.88)	6 (6.33)	2 (2.47)	0.130
Arterielle Hypertonie, n (%)	121 (75.63)	63 (79.75)	58 (71.60)	0.155
Hyperlipoproteinämie, n (%)	70 (43.75)	37 (46.84)	43 (53.09)	0.268
Arteriosklerose, n (%)	130 (81.25)	64 (81.01)	66 (81.48)	0.485
Zustand nach Schlaganfall, n (%)	20 (12.50)	13 (16.46)	7 (8.64)	0.104
Zustand nach transitorisch-ischämischer Attacke, n (%)	5 (3.13)	3 (3.80)	2 (2.47)	0.488
Zustand nach mechanischer Herzklappe, n (%)	5 (3.13)	2 (2.53)	3 (3.70)	0.512
Diabetes mellitus, n (%)	35 (21.88)	17 (21.52)	18 (22.22)	0.533
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus, n (%)	11 (6.88)	9 (11.39)	2 (2.47)	0.026
Nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus, n (%)	25 (15.63)	9 (11.39)	16 (19.75)	0.107
Zustand nach COPD, n (%)	16 (10.00)	5 (6.33)	11 (13.58)	0.102
Nikotinabusus, n (%)	46 (28.75)	19 (24.05)	27 (33.33)	0.340
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	38 (23.75)	20 (25.32)	18 (22.22)	0.392
Herzinsuffizienz, n (%)	102 (63.75)	46 (58.23)	56 (69.14)	0.113

Bei der Betrachtung der Basisparameter zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit persistierendem bzw. aufgelöstem Thrombus in Bezug auf die Körpergröße und das Vorliegen eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

3.2 Charakteristika der TEE-Untersuchungen

Jeder eingeschlossene Patient erhielt nach der ersten TEE-Untersuchung, in der ein linksatrialer Thrombus festgestellt wurde, eine weitere TEE-Untersuchung. Als Cut-Off wurde ein Zeitraum von 180 Tagen von der ersten bis zur zweiten TEE festgesetzt, der Abstand betrug hierbei zehn bis 179 Tage (durchschnittlich 94,5 Tage).

Tabelle 3:

**Erste Transösophageale
Echokardiographie (TEE 1),
Echo-Parameter**

	gesamt	Thrombuspersistenz nach 180 Tagen	Thrombusauflösung nach 180 Tagen	p-Wert (Signifikanz- niveau 5%)
gesamt, n (%)	160 (100.00)	79 (100.00)	81 (100.00)	-
Thrombusbreite in mm, Mittelwert ± SD, Min.-Max	10.20 ± 6.81, 1-39	10.31 ± 8.08, 1-39	10.08 ± 5.18, 4-33	0.385
Thrombushöhe in mm, Mittelwert ± SD, Min.-Max	9.68 ± 5.40, 1-35	9.71 ± 5.57, 1-35	9.63 ± 5.25, 1.1-30	0.952
Thrombusfläche in mm ² , Mittelwert ± SD, Min.-Max	115.97 ± 168.0, 1-1365	131.39 ± 219.4, 1-1365	97.69 ± 67.49, 9.7-297	0.526
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) in % Mittelwert ± SD, Min.-Max	45.83 ± 13.46, 15-65	46.49 ± 13.39, 15-65	44.32 ± 13.54, 15-65	0.361
Linksv. enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) in mm Mittelwert ± SD, Min.-Max	49.41 ± 7.38, 35-67	48.59 ± 7.44, 36-66	50.20 ± 7.30, 35-67	0.216
Linksv. endsystolischer Durchmesser (LVESD) in mm Mittelwert ± SD, Min.-Max	37.66 ± 9.02, 13-55	36.66 ± 9.83, 13-55	38.93 ± 7.84, 21-54	0.209
diastolische Septumdicke (IVSD) in mm Mittelwert ± SD, Min.-Max	13.44 ± 2.98, 9-26	13.62 ± 2.93, 9-25	13.72 ± 3.05, 9-26	0.319
Linksatrialer Durchm. in mm Mittelwert ± SD, Min.-Max	47.75 ± 5.76, 30-69	47.86 ± 6.31, 30-69	47.64 ± 5.22, 37-62	0.881
Linksatriale Fläche in mm ² , Mittelwert ± SD, Min.-Max	28.27 ± 10.66, 15-59	31.64 ± 13.17, 18-59	25.21 ± 7.04, 15-40	0.468
Linksatriales Volumen in mm ³ , Mittelwert ± SD, Min.-Max	105.07 ± 53.36, 20-240	107.10 ± 60.27, 20-240	101.00 ± 41.97, 43-150	1.000
Flussrate in cm/sek, Mittelwert ± SD, Min.-Max	0.25 ± 10.66, 0.10-1.02	0.22 ± 0.12, 0.10-0.75	0.28 ± 0.18, 0.10-1.02	0.036

Vorhofshunt, n (%)	25 (15.63)	5 (6.33)	20 (24.69)	0.166
Rechtsatrialer Durchm. (RAD) in mm, Mittelwert ± SD, Min.-Max	44.15 ± 8.65, 31-74	44.39 ± 9.15, 31-74	43.83 ± 8.14, 31-67	0.986
Rechtsventrikulärer Durchmesser (RVEDD) in mm, Mittelwert ± SD, Min.-Max	35.58 ± 6.00, 24-55	36.45 ± 6.87, 24-55	34.69 ± 4.90, 26-44	0.350
Rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung	21 (13.13)	10 (12.66)	11 (13.58)	0.271
leichtgradig, n (%)	20 (12.50)	8 (10.13)	12 (14.81)	
mittelgradig, n (%)	5 (3.13)	0 (0.00)	5 (6.17)	
schwergradig, n (%)				
Rechtsventrikuläre Dilatation				0.642
leichtgradig, n (%)	17 (10.63)	8 (10.13)	9 (11.11)	
mittelgradig, n (%)	29 (18.13)	10 (12.66)	19 (23.46)	
schwergradig, n (%)	4 (2.50)	2 (2.53)	2 (2.47)	
Trikuspidalanulus- Beweglichkeit in mm, Mittelwert ± SD, Min.-Max	15.73 ± 4.68, 2-25	14.69 ± 4.95, 2-22	16.72 ± 4.30, 7-25	0.273
Aortenklappeninsuffizienz				0.240
leichtgradig, n (%)	48 (30.00)	23 (29.11)	25 (30.86)	
mittelgradig, n (%)	9 (11.39)	2 (2.53)	7 (8.64)	
Mitralklappeninsuffizienz				0.126
leichtgradig, n (%)	88 (99.38)	34 (49.69)	54 (50.31)	
mittelgradig, n (%)	30 (5.63)	7 (8.86)	23 (28.40)	
hochgradig, n (%)	1 (0.63)	1 (1.27)	0 (0.00)	
Trikuspidalklappen- insuffizienz				0.126
leichtgradig, n (%)	81 (50.63)	29 (36.71)	52 (64.20)	
mittelgradig, n (%)	35 (21.88)	17 (21.52)	18 (22.22)	
hochgradig, n (%)	9 (5.63)	6 (7.59)	3 (3.70)	
Rechtsventrikulärer Druck (PAP) in mm/Hg, Mittelwert ± SD, Min.-Max	32.27 ± 11.41, 2-94	32.71 ± 13.06, 2-94	31.88 ± 9.76, 12-54	0.918
Perikarderguss, n (%)	6 (3.75)	1 (1.27)	5 (6.17)	0.250
Aortenwurzel-Durchm. in mm Mittelwert ± SD, Min.-Max	32.37 ± 6.02, 21-47	32.14 ± 6.18, 21-47	32.60 ± 5.94, 24-47	0.814
Aorta-ascendens-Durchm. in mm Mittelwert ± SD, Min.-Max	31.75 ± 5.12, 21-50	31.37 ± 5.45, 21-50	32.13 ± 4.79, 23-44	0.501
Aortenbogen-Durchm. in mm Mittelwert ± SD, Min.-Max	29.47 ± 4.68, 22-40	28.43 ± 2.99, 25-34	30.38 ± 5.85, 22-40	0.463
Aorta-descendens- Durchmesser in mm Mittelwert ± SD, Min.-Max	25.85 ± 4.28, 18-43	25.89 ± 5.09, 18-43	25.81 ± 3.22, 20-32	0.615

Die Patientengruppen mit persistierendem bzw. aufgelöstem Thrombus zeigten einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Flussrate.

Tabelle 4:

**Erste Transösophageale
Echokardiographie (TEE 1),
EKG-Parameter**

	gesamt	Thrombuspersistenz nach 180 Tagen	Thrombusauflösung nach 180 Tagen	p-Wert (Signifikanz- niveau 5%)
gesamt, n (%)	160 (100.00)	79 (100.00)	81 (100.00)	-
Herzfrequenz in bpm, n (%) Mittelwert ± SD, Min.-Max	95.16 ± 28.69, 41-181	93.43 ± 28.72, 44-157	96.76 ± 28.76, 41-181	0.410
Herzfrequenz ≥ 100 bpm, n (%)	57 (35.63)	24 (30.38)	33 (40.74)	0.152
QRS-Dauer in mm, Mittelwert ± SD, Min.-Max	105.52 ± 26.99, 66-194	111.56 ± 32.15, 66-194	99.77 ± 19.49, 74-168	0.096
QRS-Dauer ≥ 120 ms, n (%)	25 (15.63)	17 (21.52)	8 (9.88)	0.024
QTc-Dauer in ms, n (%) Mittelwert ± SD, Min.-Max	445.50 ± 42.55, 215-561	450.35 ± 38.42, 372-561	440.65 ± 46.11, 215-553	0.418

Die Patientengruppen mit persistierendem bzw. aufgelöstem Thrombus zeigten einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die QRS-Dauer ≥ 120 ms.

Tabelle 5:

**Erste Transösophageale
Echokardiographie (TEE 1),
Laborparameter**

	gesamt	Thrombuspersistenz nach 180 Tagen	Thrombusauflösung nach 180 Tagen	p-Wert (Signifikanz- niveau 5%)
gesamt, n (%)	160 (100.00)	79 (100.00)	81 (100.00)	-
Kreatinin in mg/dl, Mittelwert ± SD, Min.-Max	1.11 ± 0.43, 0.5-3.32	1.19 ± 0.55, 0.5-3.32	1.04 ± 0.28, 0.5-1.98	0.304
Kreatinin-Clear. (nach Cockcroft-Gault) in mm/min Mittelwert ± SD, Min.-Max	79.35 ± 35.4, 17.4-210.93	71.14 ± 33.29, 17.4-157.98	86.65 ± 35.85, 35.74-210.93	0.009
Kreatinin-Clear. (nach Cockcroft-Gault) ≤ 60 ml/min, n (%)	45 (28.13)	27 (60.00)	18 (40.00)	0.045
Kreatinin-Clear. (nach Cockcroft-Gault) ≤ 30 ml/min, n (%)	5 (3.13)	5 (6.33)	0 (0.00)	0.022
Kreatinin-Clear. (nach MDRD) in mm/min Mittelwert ± SD, Min.-Max	70.92 ± 23.99, 14.97-144.79	66.23 ± 25.55, 14.97-129.00	75.36 ± 21.66, 26.72-144.79	0.003
Kreatinin-Clear. (nach MDRD) ≤ 60 ml/min, n (%)	50 (31.25)	32 (40.51)	18 (22.22)	0.007
Kreatinin-Clear. (nach MDRD) ≤ 30 ml/min, n (%)	6 (3.75)	5 (6.33)	1 (1.23)	0.095
CRP in mg/l, Mittelwert ± SD, Min.-Max	12.12 ± 31.68, 0.02-210.80	8.20 ± 27.32, 0.18-184.60	15.29 ± 34.72, 0.02-210.80	0.277
CRP ≥ 5 mg/l, n (%)	35 (21.88)	14 (17.72)	21 (25.93)	0.319
Hämoglobin in g/dl, Mittelwert ± SD, Min.-Max	13.90 ± 1.89, 8.10-18.90	13.81 ± 1.91, 8.70-17.70	14.00 ± 1.88, 8.10-18.90	0.493
Hämoglobin ≤ 12 g/dl, n (%)	17 (10.63)	10 (12.66)	7 (8.64)	0.319
Thrombozyten x1000/μl, Mittelwert ± SD, Min.-Max	211.87 ± 71.31, 61-468	208.72 ± 69.83, 99-414	214.72 ± 72.99, 61-468	0.497
Thrombozyten ≤ 150000/μl, n (%)	22 (13.75)	11 (13.79)	11 (13.58)	0.489
HbA1c in %, Mittelwert ± SD, Min.-Max	6.41 ± 1.21, 5.20-10.40	6.61 ± 1.51, 5.70-10.40	6.30 ± 1.05, 5.20-8.80	0.487
Quick-Wert in % Mittelwert ± SD, Min.-Max	67.68 ± 22.78, 23.0-121.0	66.82 ± 23.33, 23.0-110.0	68.44 ± 22.37, 30.0-121.0	0.777
International normalized ratio, Mittelwert ± SD, Min.-Max	1.48 ± 0.54, 0.8-3.61	1.53 ± 0.59, 0.95-3.61	1.44 ± 0.49, 0.8-2.70	0.799
INR ≥ 2, n (%)	28 (17.50)	16 (20.25)	12 (14.81)	0.150
INR ≥ 3, n (%)	2 (1.25)	2 (2.53)	0 (00.00)	0.215

aPTT in sek, Mittelwert ± SD, Min.-Max	41.86 ± 17.96, 21.30- 139.80	42.75 ± 18.62, 27.70- 139.40	41.08 ± 17.45, 21.30- 139.80	0.344
GOT (AST) in U/l, Mittelwert ± SD, Min.-Max	41.22 ± 26.48, 14.0-218.0	41.13 ± 21.03, 14.0-107.0	41.29 ± 30.23, 17.0-218.0	0.397
GGT in U/l, Mittelwert ± SD, Min.-Max	108.83 ± 124.40, 15.0-760	104.08 ± 83.63, 22.0-344	114.00 ± 159.30, 15.0-760	0.392
TSH in µU/l Mittelwert ± SD, Min.-Max	2.75 ± 7.79, 0.01-86.61	3.53 ± 11.03, 0.16-86.69	2.02 ± 1.84, 0.01-10.72	0.696

Bei der Betrachtung der Laborparameter zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit persistierendem bzw. aufgelöstem Thrombus in Bezug auf die Kreatinin-Clearance.

Tabelle 6:
**Erste Transösophageale
 Echokardiographie (TEE 1),
 Medikamente**

	gesamt	Thrombuspersistenz nach 180 Tagen	Thrombusauflösung nach 180 Tagen	p-Wert (Signifikanz- niveau 5%)
gesamt, n (%)	160 (100.00)	79 (100.00)	81 (100.00)	-
Phenprocoumon, n (%)	123 (76.88)	57 (72.15)	66 (81.48)	0.113
Rivaroxaban, n (%)	13 (8.13)	8 (10.13)	5 (6.17)	0.266
Apixaban, n (%)	6 (3.75)	3 (3.80)	3 (3.70)	0.647
Dabigatran, n (%)	6 (3.75)	3 (3.80)	3 (3.70)	0.647
Acetylsalicylsäure (ASS), n (%)	61 (38.13)	28 (35.44)	33 (40.74)	0.322
Clopidogrel, n (%)	13 (8.13)	7 (8.86)	6 (7.41)	0.479
Ticagrelor, n (%)	1 (0.63)	1 (1.27)	0 (0.00)	0.493
Beta-Blocker, n (%)	139 (86.88)	65 (82.28)	74 (91.36)	0.015
Dronedaron, n (%)	5 (3.13)	2 (2.53)	3 (3.70)	0.513
Amiodaron, n (%)	13 (8.13)	9 (11.39)	4 (4.94)	0.112
Calciumantagonisten, n (%)	21 (13.13)	15 (18.99)	6 (7.41)	0.147
ACE-Hemmer, n (%)	88 (55.00)	42 (53.16)	46 (56.79)	0.381
AT1-Blocker, n (%)	37 (23.13)	20 (55.32)	17 (20.99)	0.318
Digitoxin, n (%)	35 (23.13)	30 (37.97)	35 (43.21)	0.303
Aldosteronantagonisten, n (%)	31 (19.38)	13 (16.46)	18 (22.22)	0.235
AT1-Blocker, n (%)	85 (53.13)	38 (48.10)	47 (58.02)	0.127
Orale Antidiabetika, n (%)	13 (8.13)	3 (3.80)	10 (12.35)	0.044

Bei der Betrachtung der Medikamente zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit persistierendem bzw. aufgelöstem Thrombus bei Einnahme von Beta-Blockern und oralen Antidiabetika; ebenso bei Vorliegen eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus (s.o.).

3.3 Multivariate Analyse

Die ermittelten Signifikanzen wurden einer binär-logistischen Regressionsanalyse unterzogen, um den gemeinsamen Einfluss verschiedener Parameter auf das Thrombusverhalten zu untersuchen. Erfahrungsgemäß führt die gleichzeitige Untersuchung von mehr als ungefähr vier Merkmalen erfahrungsgemäß zu statistisch ungenauen Ergebnissen, weshalb eine Auswahl nötig ist. Durch Verwendung der „Einschluss- und bedingten Einschlussmethode“ wurden schrittweise alle signifikanten Parameter in das statistische Modell einbezogen und schließlich die am besten geeigneten Parameter selektiert, deren Betrachtung in Kombination am ehesten eine Aussage über das zu erwartende Thrombusverhalten erlaubt.

Die jeweilige Signifikanz der Werte „Geschlecht“, „insulinpflichtiger Diabetes mellitus“, „Kreatinin-Clearance (nach Cockcroft-Gault, TEE 1)“ und „Beta-Blocker“ veränderte sich in Kombination mit beliebigen anderen Parametern nur minimal, erschien daher für die Bewertung als am Stabilsten und daher besonders geeignet.

Daher wurden diese Parameter auf ihren gemeinsamen Einfluss hin auf das Thrombusverhalten untersucht. Der Parameter „insulinpflichtiger Diabetes mellitus“ wies einschränkend eine geringe Fallzahl auf.

Basisdaten der binär-logistischen Regression

Tabelle 7: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Fälle	N	Prozent
Einbezogen in Analyse	131	81,9
Fehlende Fälle	29	18,1
Gesamt	160	100

Tabelle 8: Kodierung der kategorialen Variablen

Thrombusverhalten	N	Interner Wert
persistierend	50	0
aufgelöst	81	1
Gesamt	131	

Beta-Blocker	N	Interner Wert
ja	124	1
nein	7	0
Gesamt	131	

Insulinpflichtiger Diabetes mellitus	N	Interner Wert
ja	8	1
nein	123	0
Gesamt	131	

Geschlecht	N	Interner Wert
weiblich	48	1
nein	83	0
Gesamt	131	

In die Berechnung einbezogen wurden 131 Fälle, was 81,9% der Gesamtprobandenzahl entspricht; 29 Fälle konnten demnach aufgrund fehlender Daten nicht verarbeitet werden. Die Ausprägungen jeder einzelnen der vier ermittelten Parameter sind tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 9: **binär logistische Regression; verwendete Parameter**

Parameter	Regressions- koeffizient	Standardfehler	Beta- Koeffizienten/ Odds Ratio	Freiheitsgrade	Wald	Signifikanz
Weibliches Geschlecht	-0,796	0,409	0,451	1	3,787	p = 0,052
Insulinpflichtiger Diabetes mell.	-2,556	1,123	0,078	1	5,181	p = 0,023
Kreatinin-Clearance	0,016	0,007	1,016	1	5,866	p = 0,015
Beta-Blocker	1,800	0,907	6,051	1	3,937	p = 0,047

Die Kombination der Parameter weibliches Geschlecht, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, abnehmende Kreatinin-Clearance sowie keine Einnahme von Beta-Blockern spricht insgesamt für eine Thrombuspersistenz / ausbleibende Auflösung; das Geschlecht wird in der multivariaten Analyse knapp nicht mehr signifikant, zeigt jedoch seinen großen Einfluss durch die angegebenen Koeffizienten; welche sich auch bei den anderen Parameter als hinreichend erweisen.

Modellgüte der binär-logistischen Regression

Tabelle 10: **Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten**

Omnibus-Test	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Schritt 1	26,125	4	0,00
Block	26,125	4	0,00
Modell	26,125	4	0,00

Durch den Omnibus-Test wird mittels Chi²-Test überprüft, ob das Modell mit den ausgewählten Parametern eine höhere Aussagekraft vorweist als das Nullmodell. Die ermittelten Signifikanzen liegen jeweils bei 0,00, was für die einbezogenen Variablen spricht.

Tabelle 11: **Modellzusammenfassung**

	Likelihood 2-Log	Cox & Snell R- Quadrat	Nagelkerkes R- Quadrat	Effektstärke (R ² /1-R ²) nach Cohen
Schritt 1	148,074	0,181	0,246	0,32 (mittel)

Die Modellgüte wird durch das „Nagelkerkes-R-Quadrat“ beschrieben, welches eine Aussage über die Wertigkeit des Regressionsmodells trifft und beschreibt, wie gut die abhängige Variable vorausgesagt werden kann. Es kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei die Wertigkeit umso mehr zunimmt, je näher sich der Betrag an 1 annähert. In diesem Fall beträgt er 0,246, womit eine mittlere Modellgüte angenommen werden kann. Analog verhält es sich mit dem „Cox & Snell R-Quadrat“, welches jedoch erst ab Werten ab 0,2 verwendet sollte. Die Effektstärke nach Cohen weist einen mittleren Wert auf.

Anpassung der Sensitivität und Spezifität als Vorhersageeigenschaften des Modells

Tabelle 12: **Modell 1 mit Trennwert 0,5**

Beobachtetes/ tatsächliches Thrombusverhalten			Modell1: Vorhersagen		
			Thrombusverhalten nach 180 Tagen (n=131)		Richtige Vorhersage des Modells in %
			persistierend, n=50 (100%)	aufgelöst, n=81 (100%)	
Schritt 1	Thrombusverhalten nach 180 Tagen	persistierend, n=50 (100%)	22	28	44,0%
		aufgelöst, n=81 (100%)	11	70	86,4%
Gesamtprozentsatz					70,2%

Nullmodell: 61,8%

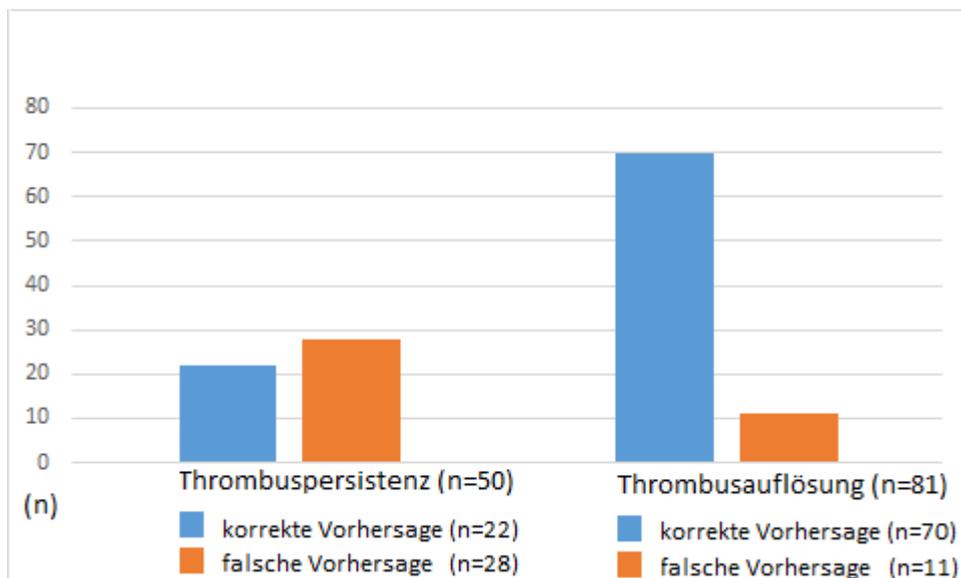


Abbildung 5: **Vorhergesagtes Thrombusverhalten von Modell 1 mit Trennwert 0,5**

Die verwendeten Variablen zusammen können das Thombusverhalten in 70,2% der Fälle korrekt voraussagen; das Nullmodell hingegen in 61,8% Prozent. Dies bezieht sich auf einen Trennwert von 0,5 und gleicher Ausrichtung des Modells sowohl nach Auflösung als auch nach Persistenz.

Eine bessere Aussagekraft lässt sich durch Anpassung des Trennwertes und der Sensitivität sowie Spezifität erreichen. Hierbei kann das Modell entweder auf Thrombuspersistenz oder –auflösung ausgerichtet werden und die ausgewählte Eigenschaft jeweils sensitiver voraussagen, wenn man eine gleichzeitig sinkende Spezifität in Kauf nimmt. Im klinischen Kontext ist eine sichere Detektion der Thrombuspersistenz extrem relevant, um das Auftreten eines möglicherweise lebensbedrohlichen Schlaganfalls als Komplikation durch Thrombusdislokation bei elektrischer Kardioversion oder Krankheitsprogress zu vermeiden. Die falsch-negative Detektion einer Thrombusauflösung hingegen hätte zunächst nur eine fortgesetzte Therapie zur Folge, die grundsätzlich zwar mit einer erhöhten Blutungsneigung durch eine fortgesetzte Antikoagulationstherapie einhergeht, insgesamt jedoch besser zu beherrschen ist.

Tabelle 13: Modell 2 mit Trennwert 0,62

Beobachtetes/ tatsächliches Thrombusverhalten			Modell 2: Vorhersagen		
			Thrombusverhalten nach 180 Tagen (n=131)		Richtige Vorhersage des Modells in %
			persistierend, n=50 (100%)	aufgelöst, n=81 (100%)	
Schritt 1	Thrombusverhalten nach 180 Tagen	persistierend, n=50 (100%)	35	15	70,0%
		aufgelöst, n=81 (100%)	18	63	77,8%
Gesamtprozensatz					74,8%

Nullmodell: 61,8%

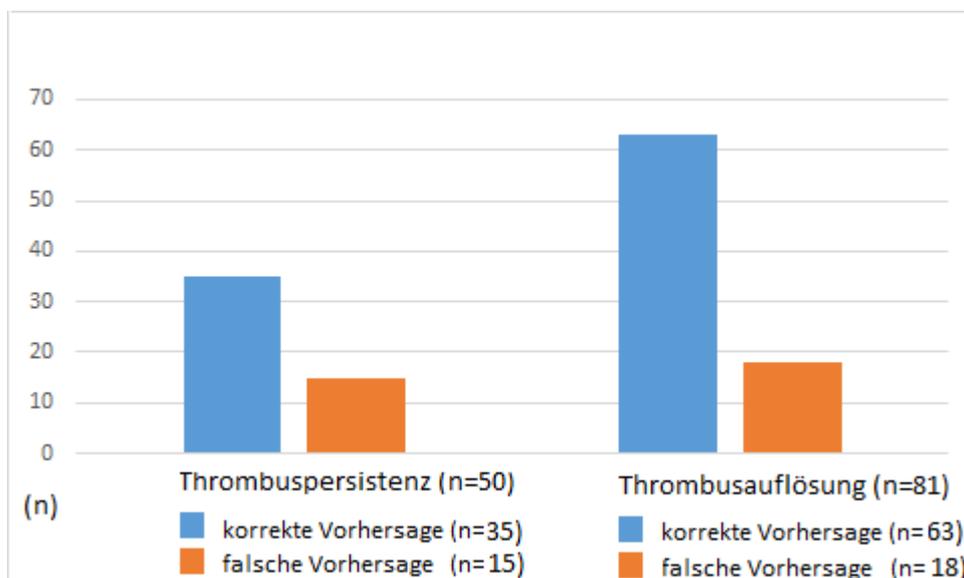


Abbildung 6: Vorhergesagtes Thrombusverhalten von Modell 2 mit Trennwert 0,62

Bei einem Trennwert von 0,62 ergibt sich ein ungefähres Gleichgewicht zwischen richtiger Vorhersage sowohl von Thrombuspersistenz als auch –auflösung; insgesamt kann das Verhalten in 74,0% aller Fälle korrekt vorausgesagt werden, was jedoch nicht als ausreichend gewertet werden kann. Gleichzeitig entspricht diese Konstellation der höchsten Genauigkeit des Modells in Bezug auf beide Fälle des Thrombusverhaltens.

Tabelle 14: **Modell 3 mit Trennwert 0,9**

Beobachtetes/ tatsächliches Thrombusverhalten			Modell 3: Vorhersagen		
			Thrombusverhalten nach 180 Tagen (n=131)		Richtige Vorhersage des Modells in %
			persistierend, n=50 (100%)	aufgelöst, n=81 (100%)	
Schritt 1	Thrombusverhalten nach 180 Tagen	persistierend, n=50 (100%)	50	0	100,0%
		aufgelöst, n=81 (100%)	78	3	3,7%
Gesamtprozentsatz					40,5%

Nullmodell: 61,8 %

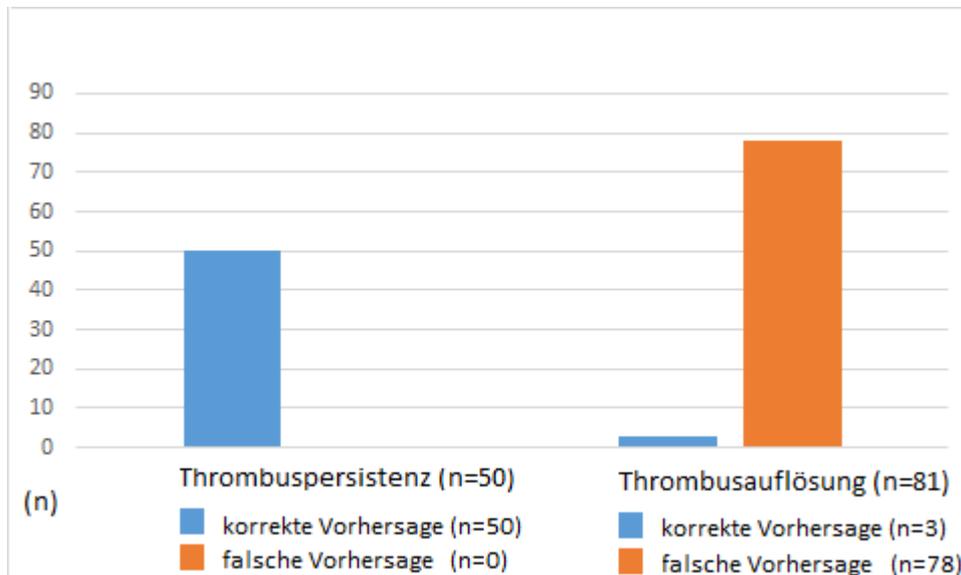


Abbildung 7: **Vorhergesagtes Thrombusverhalten von Modell 3 mit Trennwert 0,9**

Bei einem Trennwert von 0,9 kann die Thrombuspersistenz in 100% aller Fälle korrekt vorausgesagt werden; allerdings wird hierbei eine hohe Rate an fälschlich ermittelten Fällen in Kauf genommen, bei denen der Thrombus bereits aufgelöst ist. Daher beträgt die Gesamtwahrscheinlichkeit einer richtigen Vorhersage in beide Richtungen nur 40,5%, eine Thrombusauflösung wurde in nur 3,7% der Fälle erkannt. Insgesamt kann diese Konstellation eine Thrombuspersistenz mit der höchsten Wahrscheinlichkeit vorhersagen.

Bewertung der multivariaten Analyse

Die multivariate Analyse zeigt, dass die Parameter weibliches Geschlecht, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Kreatinin-Clearance sowie die Einnahme von Beta-Blockern grundsätzlich als Prädiktoren für das Verhalten eines linksatrialen Thrombus bei VHF genutzt werden könnten; ihr Einfluss auf ein Schlaganfallrisiko ist teilweise im Rahmen des CHA₂DS₂-VASC-Scores (s.o.) bereits bekannt. Einschränkungen ergeben sich einerseits durch die partiell geringe Fallzahl, andererseits durch die Modellgüte mit einer teils hohen Anzahl an falsch-detektiertem Thrombusverhalten.

3.4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beinhaltet die retrospektive Aufarbeitung von 160 Datensätzen kardiologischer Patienten mit bereits bestehendem linksatrialem Thrombus bei VHF und den Versuch, hieraus Prädiktoren für dessen Auflösung oder Persistenz zu ermitteln. Im Rahmen der statistischen Auswertung ergaben sich insgesamt 12 signifikante Parameter, von denen vier zusätzlich in eine multivariate Analyse einbezogen wurden (s.o.).

Diese Ergebnisse sollen im Folgenden bewertet, mit anderen Publikationen verglichen, und etwaige Abweichungen oder Übereinstimmungen nachvollzogen werden.

Die Rolle von Antikoagulantien in der Therapie des VHF mit Auswirkung auf einen bestehenden Vorhofthrombus wurde bereits mehrfach untersucht was einerseits die Notwendigkeit der Embolieprophylaxe unterstreicht, andererseits das in der Leitlinie beschriebene Prozedere bestätigt [27, 28]; so konnte beispielsweise für Warfarin eine Auflösungsrate von 71% ermittelt werden [39].

In der prospektiven „X-TRA“-Studie von 2016 zeigte sich bei der Verwendung von Rivaroxaban eine Auflösungsrate von 40,5% und eine Reduktion der Thrombusmasse bei 60,4% der Patienten; die gleichzeitig retrospektiv durchgeführte „CLOT-AF“-Studie“ ergab eine Auflösung von 62,5% bei mit herkömmlichen Antikoagulantien behandelten Patienten [5].

Hierbei wurden im prospektiven Setting sowohl Probanden ohne vorherige als auch mit unzureichender Antikoagulation ($INR < 2.0$) eingeschlossen; die Verwendung von NOAKS, deren Dosierung nicht mehr mittels Gerinnungsuntersuchungen eingestellt werden muss, bietet daher einen entscheidenden Vorteil bei ähnlicher Effizienz; ebenso blieben Thromboembolien und Schlaganfälle unter dieser aus.

Trotz dieser zunächst deutlichen Ergebnisse ist die Vergleichbarkeit zwischen dem Therapiemanagement mit Rivaroxaban und herkömmlicher Antikoagulation nur eingeschränkt möglich; das prospektive sowie retrospektive Setting unterschied sich in diesem Studien sowohl von der Qualität der Daten, als auch von der Kontinuität der bisherigen Therapie, die mutmaßlich nicht immer leitliniengerecht erfolgt war, was im Wesentlichen auf Versorgungsdefizite in den Heimatländern der Probanden

zurückgeführt wurde. Außerdem unterschied sich das Patientenklientel bezüglich der Komorbiditäten.

Somit konnte zusätzlich weder grundsätzlich sicher bestimmt werden, ob es sich um eine neu aufgetretene oder persistierende Thrombusformation handelte, noch, wie lange das VHF bestand bzw. um welchen Typ es sich handelte, was die Bewertung der Ergebnisse weiter einschränkt.

Eine weitere Publikation untersuchte die Wirksamkeit Neuer oraler Antikoagulantien in Bezug auf Thrombusverhalten und Therapiekomplicationen [40]; bei den hierbei eingeschlossenen Patienten (n=33) war ein bereits bestehender Vorhofthrombus sicher nachgewiesen und löste sich bei 15 von 16 Probanden nach Behandlung auf, was per Follow-Up-TEE nachgewiesen werden konnte. Insgesamt kam es bei zwei Patienten mit Komorbiditäten zu schwerwiegenden Komplikationen wie Blutung und Schlaganfall.

Die geringe Fallzahl und der Umstand, dass nur die Hälfte der Probanden eine Follow-Up-TEE erhielt, schränken die Bewertung der Ergebnisse ein; trotzdem ergibt sich auch hier ein Hinweis auf das Potential der NOAKs.

In weiteren Studien mit ähnlichem Design wird die Gleichwertigkeit der verschiedenen Therapieregime mit Antikoagulantien bestätigt [41, 42]. Bemerkenswert hierbei erscheint der Umstand, dass jedoch auch bei adäquat antikoagulierten Patienten eine Auflösung des Vorhofthrombus in nur 60% der Fälle auftrat. Dies zeigt wiederum, dass, entgegen der Leitlinie, eine Follow-Up-TEE sinnvoll sein kann, selbst wenn die Therapieempfehlungen durchgehend eingehalten wurden. Außerdem ergibt sich hieraus ein weiterer Hinweis, dass das Thrombusverhalten vor allem auch an Komorbiditäten geknüpft ist und nicht allein auf das Gerinnungsverhalten zurückgeht. So konnte eine Thrombuspersistenz mit dem Vorliegen eines Diabetes mellitus assoziiert werden [41].

Mehrere Einzelfallberichte zeigen die mögliche, komplette Auflösung eines Vorhofthrombus durch Apixaban (Faktor-Xa-Antagonist) nach Tagen bis Wochen [34, 43-47]; dieses Therapieregime wurde jeweils auf Grund von Komorbiditäten bzw. unzureichender Antikoagulation anstelle von Heparin oder Warfarin gewählt und stellte sich als sehr effizient dar.

Als wesentliche Vorteile in Bezug auf die Nutzung von Apixaban werden unter anderem ein schnellerer Wirkeintritt sowie geringere Medikamenteninteraktionen bei geringerem Komplikationsrisiko genannt [34]; ebenso wird ein günstiger Einfluss auf die Fibrinolyse

angenommen [43]. Dabei konnte sogar eine Abnahme von Fibrinolyseprodukten bei gleichbleibenden INR- und aPTT-Werten gezeigt werden [47]. Somit könnte der Nutzen nicht nur in der Verhinderung der Neubildung von Thromben, sondern genauso in der Auflösung bereits bestehender Gerinnsel liegen.

Die verschiedenen Wirkmechanismen der einzelnen Wirkstoffklassen können dazu führen, dass beim einzelnen Patienten erhebliche Unterschiede in der Wirksamkeit bestehen; so konnte beispielsweise durch Dabigatran (Thrombinhemmer) eine Thrombusauflösung dokumentiert werden, die bis dahin mit Rivaroxaban frustan verlief [48]; ein weiterer Case-Report zeigt eine erfolgreiche Verwendung von Dabigatran nach unbefriedigender Warfarin-Therapie [49].

Eine adäquate Dosisanpassung von Dabigatran abhängig von Begleiterkrankungen sowie dem Patientenalter wirkt sich wie bei Apixaban sowohl auf die Thrombusauflösung als auch- neubildung günstig aus [50]. Hierbei konnte für die Verwendung von Warfarin interessanterweise eine gleiche Auflösungsrate ermittelt werden.

Vereinzelt gibt es auch Beschreibungen, in denen ein Therapieversagen des Medikaments aus unbekanntem Gründen dokumentiert wird [51], was darauf hinweist, dass noch nicht alle beteiligten Mechanismen verstanden sind. So sollen steigende Entzündungsparameter mit einer erhöhten Neigung zur Thrombuspersistenz einhergehen [52].

Die teilweise inkonsistenten Ergebnisse erschweren sowohl die Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Wirkstoffen als auch die Auswahl einer geeigneten Antikoagulation. Verschiedene Komorbiditäten und ihr möglicher Einfluss auf die Gerinnung lassen sich in prospektiven Studien schwer abbilden.

Der Zusammenhang von Thrombuspersistenz zu Begleiterkrankungen und weiteren Einflussfaktoren wie Diabetes mellitus kann durch die hier vorliegenden Daten bestätigt werden; die Bewertung wird allerdings sowohl in den angeführten Publikationen als auch hier durch die teils geringe Fallzahl eingeschränkt.

In den in dieser Arbeit vorliegenden Daten zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf verschiedene Formen von Antikoagulation und dem Verhalten eines bereits bestehenden Vorhoffthrombus, was grundsätzlich für die NOAKs als gleichwertige und vor allem einfachere zu verwendende Alternative spricht.

Gleichzeitig kann postuliert werden, dass ein Wechsel zwischen verschiedenen Verfahren bzw. Wirkstoffen bei Antikoagulation sinnvoll sein kann, falls es zu unbefriedigender Wirksamkeit kommt.

Der CHA₂DS₂-VASC-Score ist ein etabliertes Mittel zur Einschätzung des Risikos, einen Schlaganfall bei VHF zu erleiden. Die dabei verwendeten Parameter stehen in enger Beziehung zu dem Auflösungsverhalten eines Vorhofthrombus.

Ein ansteigender CHA₂DS₂-VASC-Score und ist in den vorliegenden Daten allgemein mit einer erhöhten Neigung zur Thrombuspersistenz verknüpft; besonders ausgeprägt bei einem Wert von mindestens zwei Punkten. Ein in der Vergangenheit erlittener Schlaganfall prädestiniert dabei ebenfalls für eine Nichtauflösung.

Das weibliche Geschlecht gilt hierbei als eigener Risikofaktor [24], ist in den hier vorliegenden Daten signifikant mit einer Thrombenpersistenz bei VHF assoziiert und zeigt sich auch in der Multivarianzanalyse als stabiler Parameter. Dieser Zusammenhang konnte in mehreren Arbeiten und Metaanalysen nachgewiesen werden. Als mögliche Faktoren werden hierbei geschlechtsspezifische Unterschiede in der Metabolisierung von Antikoagulantien, Geschlechtshormone, Gefäßphysiologie u.a. genannt [53]. Weibliche Patienten mit einem Lebensalter von mehr als 75 Jahren unterliegen demnach einem deutlichen höheren Schlaganfallrisiko als vergleichbare männliche Patienten. Veränderungen im Östrogen-Metabolismus sowie die vermehrte Bildung von Amyloid-Plaques werden hierbei als Ursachen vermutet; die Stimulation von Östrogenrezeptoren führt hierbei zu einer gesteigerten ANP-Produktion, die wiederum die Bildung von Amyloiden fördert. Der Umbau der Herzvorhöfe im Rahmen einer Amyloid-Kardiomyopathie könnte hierbei die Vorhofkontraktilität zusätzlich einschränken und die Thrombenbildung begünstigen. Ebenso wird deutlich, dass es sich um ein komplexes Zusammenspiel verschiedenster Abläufe handelt und die Kausalität nicht eindeutig ist. Frauen scheinen gleichzeitig eher zu durch Überdosierung von Antiarrhythmika hervorgerufenen Herzrhythmusstörungen zu neigen, was das Therapieregime zusätzlich erschwert [54]. Daher könnte zukünftig sinnvoll sein, vermehrt das Geschlecht sowohl bei der Antikoagulation als auch der medikamentösen Therapie des VHF zu berücksichtigen, was allerdings weitere Forschungen voraussetzt.

Ein Patientenalter von mindestens 65 Jahren gilt grundsätzlich ebenfalls als Risikofaktor für einen Schlaganfall, die Altersgruppe ab 75 Jahren wird im CHA₂DS₂-VASC-Score

sogar mit zwei Punkten berücksichtigt [24]. Eine besonders erhöhte Emboliegefahr wird für weibliche Patienten mit mindestens 75 Jahren angenommen [54], an anderer Stelle wird die Kombination von Komorbiditäten mit höherem Lebensalter genannt [55]. Es bleibt insgesamt unklar, ob das Alter selbst eher als Ursache oder als Kovariate mit anderen Faktoren relevant ist. In dieser Arbeit konnte ein allgemeiner Zusammenhang zwischen zunehmendem Alter und Neigung zur Thrombuspersistenz bei VHF festgestellt werden, der sich bei Patienten in der Altersgruppe ab 75 Jahren besonders ausprägt.

Diabetes mellitus gilt als Risikofaktor für eine Vielzahl von Erkrankungen, ist unter anderem mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko [56, 57], Schlaganfällen [58, 59], Niereninsuffizienz [60, 61] und einer reduzierten Lebenserwartung [62, 63] assoziiert.

Die Kombination mit Herz- und Gefäßerkrankungen zu einer Verdoppelung der Mortalität; 30-50% der Patienten mit Diabetes erhalten keine angepasste Therapie ihrer kardiovaskulären Risikofaktoren [24]. Während die Behandlungserfolge bei KHK zunehmen, werden bei Diabetikern trotz Therapien oft atherothrombotische Ereignisse beobachtet; Hyperglykämien sowie chronische Hyperinsulinämien schaffen ein prothrombotisches Milieu, veränderte Blutgerinnungseigenschaften und aktivieren verschiedene Entzündungsmechanismen im Körper. Das Verständnis von Gefäßpathologien hat insgesamt zugenommen, molekulare und zelluläre Hintergründe zwischen Thrombogenität und Diabetes mellitus bleiben jedoch unklar; bestehen jedoch sowohl bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Interessanterweise werden sowohl chronische Hyperglykämien als auch der Hyperinsulinismus mit thrombophilem Milieu in Verbindung gebracht; als prokoagulatorische Faktoren werden gesteigerte Plättchenaktivität, endotheliale Dysfunktion, Leukozytenaktivierung und Entzündungsmechanismen genannt [64].

In Bezug auf VHF konnte ebenso eine Neigung zur Thrombuspersistenz bei Diabetikern beobachtet werden [41].

Diese Tendenz zeigt sich signifikant ebenfalls in den hier vorliegenden Daten und bleibt auch in der Multivarianzanalyse erhalten. Eine abnehmende Nierenfunktion zeigt sich in der ersten TEE als Marker für eine Thrombuspersistenz und bleibt auch in der Multivarianzanalyse erhalten.

Die Blutflusseigenschaften im linken Vorhof werden mittels der transösophagealen Echokardiographie zuverlässig dargestellt; jeder hier eingebundenen Patienten hat zwei bis

drei TEE-Untersuchungen erhalten. Dabei gelten Flussgeschwindigkeiten von unter 20 [64], bzw. 25 cm/s [65] und Spontaner Echokontrast als besonders thrombusförderlich, ein erhöhtes Risiko wird bereits bei weniger als 55 cm/s angenommen und als sicherer Prädiktor für Thromboembolien beschrieben. Eine starke Abhängigkeit besteht hierbei, unabhängig vom VHF, zur linksventrikulären Ejektionsfraktion, dem Geschlecht und dem Alter [66].

In dieser Arbeit zeigt sich in der ersten und zweiten TEE ein signifikanter Zusammenhang zwischen abnehmender Flussrate und Thrombuspersistenz; nur in der zweiten Untersuchung ebenfalls assoziiert mit dem Vorliegen von Spontanem Echokontrast. Warum diese Korrelation nicht in allen Untersuchungsdurchgängen vorliegt, bleibt fraglich.

Pathologien an den Herzklappen werden generell mit VHF in Verbindung gebracht, was vor allem für die Mitralklappeninsuffizienz gilt [67], welche auch als Prädiktor für Thrombuspersistenz beschrieben wurde [26, 32]. Dieser Zusammenhang bestätigt sich in den hier vorliegenden Daten nur in den Ergebnissen der kategorischen Einschätzung der Mitralfunktion in der jeweils dritten TEE-Untersuchung.

Vermutlich handelt es sich um ein zu ungenaues Kriterium, das untersucherabhängig zu abweichenden Bewertungen führt. Das Vorliegen einer mindestens mittelgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz zeigt nur in der ersten TEE eine ähnliche Beziehung, ein Zusammenhang zum Thrombusverhalten wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben. Es liegt hierbei vermutlich eine zufällige Korrelation vor.

Der QRS-Komplex beschreibt im EKG die elektrische Depolarisation der Herzkammern, die Dauer dieser Phase beträgt normalerweise maximal 120 ms. Krankheitsbedingt kann dieser Wert erhöht sein, z.B. im Rahmen eines Linksschenkelblocks oder von Extrasystolen. Als „Ashman-Phänomen“ bezeichnet man eine QRS-Verbreiterung bei VHF, der ein langes und ein kurzes RR-Intervall vorausgegangen sind und schenkelblockartig erscheint [68]. Es handelt sich um den Effekt einer atypischen Vorhoferregung, die auf eine noch refraktäre Herzkammer trifft, und nur verzögert weitergeleitet wird.

In den hier vorliegenden Daten ist eine QRS-Dauer von mehr als 120 ms in allen TEE-Untersuchungen signifikant mit einer Thrombuspersistenz verknüpft, in der dritten TEE zeigt sich allgemein eine erschwerte Auflösung mit zunehmender QRS-Verbreiterung. Es

ist daher anzunehmen, dass die verzögerte bzw. länger andauernde Kammerkontraktion zu einer gewissen Stase im Vorhof führt, wo sich eine Thrombusformation einfacher erhalten kann.

Ebenfalls nur in der jeweils dritten Untersuchung sind eine Herzfrequenz von mehr als 100 bpm und die Gabe von Aldosteronantagonisten mit einer Thrombuspersistenz verknüpft; auf Grund fehlender Hinweise darauf in der Literatur und den ersten beiden TEE-Durchgängen ist von einer zufälligen Signifikanz auszugehen.

Insgesamt konnten in dieser Arbeit bereits bestehende Erkenntnisse in Bezug auf Vorhofflimmern und Thrombusverhalten bestätigt werden. Die Vielzahl an Einflussfaktoren zeigt jedoch ebenso, dass die Thematik noch nicht im Detail verstanden ist. Um eine Vorhersagewahrscheinlichkeit in Form eines Scores, der eine Aussage über das zu erwartende Thrombusverhalten trifft, zu etablieren, reicht die Datenlage bisher nicht aus. Einzelne Parameter sind in ihrer Aussagekraft zu schwach, bzw. nicht eng genug mit einer Auflösung oder Persistenz verknüpft.

Die teils deutliche statistische Signifikanz bleibt somit in der Praxis zunächst ohne therapeutische Konsequenzen.

Als gemeinsame Prädiktoren für eine Thrombuspersistenz kann die Kombination aus abnehmender Nierenfunktion, weiblichem Geschlecht, fehlender Beta-Blocker-Therapie sowie das Vorliegen eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus angenommen werden. Auffallend ist hierbei sowohl die Analogie zum CHA₂DS₂-VASC-Score, als auch der Umstand, dass die übrigen Parameter des Scores in dieser Arbeit keine Relevanz aufweisen. Daher ist anzunehmen, dass das Thrombusverhalten im Rahmen von Schlaganfällen entscheidende Unterschiede im Gegensatz zur Situation bei VHF aufweisen muss, welche in Zukunft noch weiterer Forschung bedürfen.

4. Zusammenfassung

Das Vorhofflimmern ist eine sehr häufige Herzrhythmusstörung und kann u.a. durch eine elektrische Kardioversion behandelt werden. Vor Durchführung ist laut Leitlinie eine mehrwöchige Antikoagulationstherapie oder eine transösophageale Echokardiographie nötig, um die Thromboemboliegefahr durch einen möglicherweise bestehenden Vorhofthrombus zu minimieren. Es ist bisher unzureichend verstanden, wovon die Auflösung oder Persistenz eines solchen Thrombus abhängt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde retrospektiv bei 160 Patienten nach Einflussfaktoren für das Verhalten von Vorhofthromben bei Vorhofflimmern gesucht, die signifikant mit einer Thrombusauflösung oder Persistenz assoziiert sind und als mögliche Prädiktoren dafür genutzt werden können.

Besonders die Kombination aus abnehmender Nierenfunktion, weiblichem Geschlecht, fehlender Beta-Blocker-Einnahme sowie das Vorliegen eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus könnte zukünftig als Hinweis auf eine Thrombuspersistenz genutzt werden.

5. Verzeichnisse

5.1 Literaturverzeichnis

1. Ryder, K.M. and E.J. Benjamin, *Epidemiology and significance of atrial fibrillation*. Am J Cardiol, 1999. **84**(9a): p. 131r-138r.
2. Alpert, J.S., *Atrial fibrillation: a growth industry in the 21st century*. Eur Heart J, 2000. **21**(15): p. 1207-8.
3. Ulrich Schotten, D.D., Paulus Kirchhof, Stefan Kääb, Thorsten Lewalter, Andreas Goette, *Vorhofflimmern: Grundlagenforschung liefert neue Therapieansätze*. Deutsches Ärzteblatt, 2006. **103**: p. B1491–B1497.
4. Le Heuzey, J.Y., O. Piziaud, O. Piot, M.A. Said, X. Copie, T. Lavergne, and L. Guize, *Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study*. Am Heart J, 2004. **147**(1): p. 121-6.
5. Lip, G.Y., C. Hammerstingl, F. Marin, R. Cappato, I.L. Meng, B. Kirsch, M. van Eickels, and A. Cohen, *Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF)*. Am Heart J, 2016. **178**: p. 126-34.
6. Chen, S.A., M.H. Hsieh, C.T. Tai, C.F. Tsai, V.S. Prakash, W.C. Yu, T.L. Hsu, Y.A. Ding, and M.S. Chang, *Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation*. Circulation, 1999. **100**(18): p. 1879-86.
7. Wijffels, M.C., C.J. Kirchhof, R. Dorland, and M.A. Allessie, *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats*. Circulation, 1995. **92**(7): p. 1954-68.
8. Van Wagoner, D.R., A.L. Pond, M. Lamorgese, S.S. Rossie, P.M. McCarthy, and J.M. Nerbonne, *Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation*. Circ Res, 1999. **85**(5): p. 428-36.
9. Osranek, M., F. Bursi, K.R. Bailey, B.R. Grossardt, R.D. Brown, Jr., S.L. Kopecky, T.S. Tsang, and J.B. Seward, *Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up*. Eur Heart J, 2005. **26**(23): p. 2556-61.
10. Lee, H.C., C.C. Chiu, C.C. Chen, J.W. Huang, H.T. Lin, Y.L. Hsiao, S.H. Sheu, and C.C. Hsieh, *Modulation of potassium channel KCNQ1 transcript in right atrial appendage of patients with postoperative atrial fibrillation*. Int J Cardiol, 2016. **222**: p. 696-698.
11. Fox, C.S., H. Parise, R.B. D'Agostino, Sr., D.M. Lloyd-Jones, R.S. Vasan, T.J. Wang, D. Levy, P.A. Wolf, and E.J. Benjamin, *Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring*. Jama, 2004. **291**(23): p. 2851-5.
12. Abdul-Kadir, N.A., N. Mat Safri, and M.A. Othman, *Atrial fibrillation classification and association between the natural frequency and the autonomic nervous system*. Int J Cardiol, 2016. **222**: p. 504-508.

13. Benjamin, E.J., D. Levy, S.M. Vaziri, R.B. D'Agostino, A.J. Belanger, and P.A. Wolf, *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study.* *Jama*, 1994. **271**(11): p. 840-4.
14. Kirchhof, P., S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H.C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A.S. Manolis, J. Oldgren, B.A. Popescu, U. Schotten, B. Van Putte, and P. Vardas, *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO).* *Europace*, 2016.
15. Kim, E.J., X. Yin, J.D. Fontes, J.W. Magnani, S.A. Lubitz, D.D. McManus, S. Seshadri, R.S. Vasan, P.T. Ellinor, M.G. Larson, E.J. Benjamin, and M. Rienstra, *Atrial fibrillation without comorbidities: Prevalence, incidence and prognosis (from the Framingham Heart Study).* *Am Heart J*, 2016. **177**: p. 138-44.
16. Siontis, K.C., B.J. Gersh, J.M. Killian, P.A. Noseworthy, P. McCabe, S.A. Weston, V.L. Roger, and A.M. Chamberlain, *Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: Characteristics and prognostic implications.* *Heart Rhythm*, 2016. **13**(7): p. 1418-24.
17. Patton, K.K., P.T. Ellinor, S.R. Heckbert, R.H. Christenson, C. DeFilippi, J.S. Gottdiener, and R.A. Kronmal, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study.* *Circulation*, 2009. **120**(18): p. 1768-74.
18. Gitt, A.K., W. Smolka, G. Michailov, A. Bernhardt, D. Pittrow, and T. Lewalter, *Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: results of the German RHYTHM-AF Study.* *Clin Res Cardiol*, 2013. **102**(10): p. 713-23.
19. EM., V.-W., *Classification of anti-arrhythmic drugs.* Symposium on Cardiac Arrhythmias, Sandfte E, Flensted-Jensen E, Olesen KH eds. Sweden, AB ASTRA, Södertälje, , 1970: p. 449-472.
20. Mont, L., F. Bisbal, A. Hernandez-Madrid, N. Perez-Castellano, X. Vinolas, A. Arenal, F. Arribas, I. Fernandez-Lozano, A. Bodegas, A. Cobos, R. Matia, J. Perez-Villacastin, J.M. Guerra, P. Avila, M. Lopez-Gil, V. Castro, J.I. Arana, and J. Brugada, *Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study).* *Eur Heart J*, 2014. **35**(8): p. 501-7.
21. Fender, E.A., J.G. Kiani, and D.R. Holmes, Jr., *Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation.* *Curr Atheroscler Rep*, 2016. **18**(11): p. 65.
22. Sadlon, A.H. and D.A. Tsakiris, *Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions.* *Swiss Med Wkly*, 2016. **146**: p. w14356.
23. Di Biase, L., J.D. Burkhardt, P. Santangeli, P. Mohanty, J.E. Sanchez, R. Horton, G.J. Gallinghouse, S. Themistoclakis, A. Rossillo, D. Lakkireddy, M. Reddy, S. Hao, R. Hongo, S. Beheiry, J. Zagrodzky, B. Rong, S. Mohanty, C.S. Elayi, G. Forleo, G.

- Pelargonio, M.L. Narducci, A. Dello Russo, M. Casella, G. Fassini, C. Tondo, R.A. Schweikert, and A. Natale, *Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial*. *Circulation*, 2014. **129**(25): p. 2638-44.
24. Patel, A.A., W.W. Nelson, and J. Schein, *Impact of CHA2DS2VASc Score on Candidacy for Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation: A Multipayer Analysis*. *Clin Ther*, 2016.
 25. Gutierrez, C. and D.G. Blanchard, *Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation*. *Am Fam Physician*, 2016. **94**(6): p. 442-52.
 26. Larsen, J.A., D.D. McPherson, A.H. Kadish, and J.J. Goldberger, *Course of intraatrial thrombi resolution using transesophageal echocardiography*. *Echocardiography*, 2003. **20**(2): p. 121-8.
 27. Saeed, M., A. Rahman, A. Afzal, I. Agoston, P. Jammula, Y. Birnbaum, D.L. Ware, B.F. Uretsky, E.R. Schwarz, and S. Rosanio, *Role of transesophageal echocardiography guided cardioversion in patients with atrial fibrillation, previous left atrial thrombus and effective anticoagulation*. *Int J Cardiol*, 2006. **113**(3): p. 401-5.
 28. Seidl, K., M. Rameken, A. Drogemuller, M. Vater, A. Brandt, H. Schwacke, C. Bergmeier, R. Zahn, and J. Senges, *Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation: value of transesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion. Final results of the Ludwigshafen Observational Cardioversion Study*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **39**(9): p. 1436-42.
 29. Corrado, G., G. Tadeo, S. Beretta, L.M. Tagliagambe, G.F. Manzillo, M. Spata, and M. Santarone, *Atrial thrombi resolution after prolonged anticoagulation in patients with atrial fibrillation*. *Chest*, 1999. **115**(1): p. 140-3.
 30. Akdeniz, B., S. Turker, V. Ozturk, O. Badak, T. Okan, O. Aslan, O. Kozan, O. Kirimli, D. Aytekin, N. Baris, and S. Guneri, *Cardioversion under the guidance of transesophageal echocardiography in persistent atrial fibrillation: results with low molecular weight heparin*. *Int J Cardiol*, 2005. **98**(1): p. 49-55.
 31. Collins, L.J., D.I. Silverman, P.S. Douglas, and W.J. Manning, *Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution*. *Circulation*, 1995. **92**(2): p. 160-3.
 32. Jaber, W.A., D.L. Prior, M. Thamilarsan, R.A. Grimm, J.D. Thomas, A.L. Klein, and C.R. Asher, *Efficacy of anticoagulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi: A transesophageal echocardiographic study*. *Am Heart J*, 2000. **140**(1): p. 150-6.
 33. Kowalczyk, E., J.D. Kasprzak, and P. Lipiec, *Heart failure as an independent predictor of thrombus persistence in nonvalvular atrial fibrillation: a transesophageal echocardiography-based study*. *Pol Arch Med Wewn*, 2015. **125**(5): p. 358-62.

34. Lee, S.H. and S. Han, *Series with complete resolution of left atrial appendage thrombi with apixaban in elderly patients*. Korean J Intern Med, 2016. **31**(2): p. 396-8.
35. Bernhardt, P., H. Schmidt, C. Hammerstingl, B. Luderitz, and H. Omran, *Atrial thrombi-a prospective follow-up study over 3 years with transesophageal echocardiography and cranial magnetic resonance imaging*. Echocardiography, 2006. **23**(5): p. 388-94.
36. Cappato, R., M.D. Ezekowitz, A.L. Klein, A.J. Camm, C.S. Ma, J.Y. Le Heuzey, M. Talajic, M. Scanavacca, P.E. Vardas, P. Kirchhof, M. Hemmrich, V. Lanius, I.L. Meng, P. Wildgoose, M. van Eickels, and S.H. Hohnloser, *Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation*. Eur Heart J, 2014. **35**(47): p. 3346-55.
37. G Rudski, L.W.L., Wyman & Afilalo, Jonathan & Hua, Lanqi & Handschumacher, Mark & Chandrasekaran, Krishnaswamy & Solomon, Scott & Louie, Eric & Schiller, Nelson., *Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography*. Journal of the American Society of Echocardiography 23., 2010: p. 685-713.
38. Zoghbi, W.A., M. Enriquez-Sarano, E. Foster, P.A. Grayburn, C.D. Kraft, R.A. Levine, P. Nihoyannopoulos, C.M. Otto, M.A. Quinones, H. Rakowski, W.J. Stewart, A. Waggoner, and N.J. Weissman, *Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2003. **16**(7): p. 777-802.
39. Kimura, M., Y. Wasaki, H. Ogawa, M. Nakatsuka, T. Wakeyama, T. Iwami, K. Ono, F. Nakao, and M. Matsuzaki, *Effect of low-intensity warfarin therapy on left atrial thrombus resolution in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a transesophageal echocardiographic study*. Jpn Circ J, 2001. **65**(4): p. 271-4.
40. Fleddermann, A., R. Eckert, P. Muskala, C. Hayes, A. Magalski, and M.L. Main, *Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulant Drugs in Treatment of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Atrial Fibrillation*. Am J Cardiol, 2018.
41. Niku, A.D., T. Shiota, R.J. Siegel, and F. Rader, *Prevalence and Resolution of Left Atrial Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Flutter With Oral Anticoagulation*. Am J Cardiol, 2018.
42. Wu, M.S., J. Gabriels, M. Khan, N. Shaban, S.A. D'Amato, C.F. Liu, S.M. Markowitz, J.E. Ip, G. Thomas, P. Singh, B.B. Lerman, A. Patel, and J.W. Cheung, *Left atrial thrombus despite continuous direct oral anticoagulant or warfarin therapy in patients with atrial fibrillation: insights into rates and timing of thrombus resolution*. 2018. **53**(2): p. 159-167.
43. Miwa, Y., T. Minamishima, T. Sato, K. Sakata, H. Yoshino, and K. Soejima, *Resolution of a warfarin and dabigatran-resistant left atrial appendage thrombus with apixaban*. J Arrhythm, 2016. **32**(3): p. 233-5.
44. Vaquerizo, B. and M. Sami, *Left Atrial Appendage Thrombus Resolution with Reduced Dose Apixaban*. J Atr Fibrillation, 2015. **8**(1): p. 1182.
45. Ghalyoun, B.A., M. Lempel, H. Shaaban, and F. Shamooun, *Successful resolution with apixaban of a massive left atrial appendage thrombus due to nonrheumatic*

- atrial fibrillation: A case report and review.* Ann Card Anaesth, 2018. **21**(1): p. 76-77.
46. Santangelo, G., A. Ielasi, P. Antonio Scopelliti, F. Pattarino, and M. Tespili, *Apixaban-Induced Resolution of A Massive Left Atrial and Appendage Thrombosis in a Very Elderly Patient.* J Atr Fibrillation, 2016. **9**(4): p. 1509.
 47. Okada, T., Y. Takaekou, N. Idei, N. Ohashi, and S. Kaseda, *Resolution of Left Atrial Appendage Thrombus with Apixaban in a Patient with Heart Failure.* Intern Med, 2017. **56**(21): p. 2891-2894.
 48. Watanabe, T., Y. Shinoda, K. Ikeoka, T. Minamisaka, H. Fukuoka, H. Inui, and S. Hoshida, *Dabigatran Therapy Resulting in the Resolution of Rivaroxaban-resistant Left Atrial Appendage Thrombi in Patients with Atrial Fibrillation.* Intern Med, 2017. **56**(15): p. 1977-1980.
 49. Rago, A., A.A. Papa, G. Arena, M. Mosella, A. Cassese, A. Palladino, and P. Golino, *Complete resolution of left atrial appendage thrombosis with oral dabigatran etexilate in a patient with Myotonic Dystrophy type 1 and atrial fibrillation.* Acta Myol, 2017. **36**(4): p. 218-222.
 50. Mitamura, H., T. Nagai, A. Watanabe, S. Takatsuki, and K. Okumura, *Left atrial thrombus formation and resolution during dabigatran therapy: A Japanese Heart Rhythm Society report.* J Arrhythm, 2015. **31**(4): p. 226-31.
 51. Shah, P., P. Mithawala, D. Konlian, A. Soyombo, and M. Bikkina, *Thrombus formation in left atrium on dabigatran therapy.* Case Rep Cardiol, 2015. **2015**: p. 518982.
 52. Miyazawa, K., D. Pastori, C. Hammerstingl, R. Cappato, I.L. Meng, F. Kramer, A. Cohen, A. Schulz, M.V. Eickels, G.Y.H. Lip, and F. Marin, *Left atrial thrombus resolution in non-valvular atrial fibrillation or flutter: Biomarker substudy results from a prospective study with rivaroxaban (X-TRA).* Ann Med, 2018: p. 1-27.
 53. Camm, A.J. and I. Savelieva, *Female gender as a risk factor for stroke associated with atrial fibrillation.* Eur Heart J, 2017. **38**(19): p. 1480-1484.
 54. Michelena, H.I. and M.D. Ezekowitz, *Atrial fibrillation: are there gender differences?* J Gend Specif Med, 2000. **3**(6): p. 44-9.
 55. Lew, S.J. and J.K. Lim, *Stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation.* Singapore Med J, 2002. **43**(4): p. 198-201.
 56. Cosentino, F., A. Ceriello, F.M.M. Baeres, P. Fioretto, A. Garber, W.G. Stough, J.T. George, P.J. Grant, K. Khunti, A.M. Langkilde, J. Plutzky, L. Ryden, A. Scheen, E. Standl, J. Tuomilehto, and F. Zannad, *Addressing cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus: a report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Roundtable.* Eur Heart J, 2018.
 57. Bhupathiraju, S.N. and F.B. Hu, *Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications.* Circ Res, 2016. **118**(11): p. 1723-35.
 58. Chen, R., B. Ovbiagele, and W. Feng, *Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes.* Am J Med Sci, 2016. **351**(4): p. 380-6.
 59. Quinn, T.J., J. Dawson, and M.R. Walters, *Sugar and stroke: cerebrovascular disease and blood glucose control.* Cardiovasc Ther, 2011. **29**(6): p. e31-42.

60. Thomas, M.C., M.E. Cooper, and P. Zimmet, *Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease*. *Nat Rev Nephrol*, 2016. **12**(2): p. 73-81.
61. Garg, R. and M.E. Williams, *Diabetes management in the kidney patient*. *Med Clin North Am*, 2013. **97**(1): p. 135-56.
62. Davila-Cervantes, C.A. and A.M. Pardo Montano, [*Diabetes mellitus: Contribution to changes in the life expectancy in Mexico 1990, 2000, and 2010*]. *Rev Salud Publica (Bogota)*, 2014. **16**(6): p. 910-23.
63. Wang, C.Y., D.L. Neil, and P. Home, *2020 vision - An overview of prospects for diabetes management and prevention in the next decade*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018. **143**: p. 101-112.
64. Goldman, M.E., L.A. Pearce, R.G. Hart, M. Zabalgoitia, R.W. Asinger, R. Safford, and J.L. Halperin, *Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study)*. *J Am Soc Echocardiogr*, 1999. **12**(12): p. 1080-7.
65. Buck, T., O. Breithardt, L. Faber, W. Fehske, F. Flachskampf, A. Franke, A. Hagendorff, R. Hoffmann, I. Kruck, H. Kücherer, T. Menzel, K. Pethig, K. Tiemann, J. Voigt, F. Weidemann, and U. Nixdorff, *Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie*. 2009: p. 39.
66. Handke, M., A. Harloff, A. Hetzel, M. Olschewski, C. Bode, and A. Geibel, *Left atrial appendage flow velocity as a quantitative surrogate parameter for thromboembolic risk: determinants and relationship to spontaneous echocontrast and thrombus formation--a transesophageal echocardiographic study in 500 patients with cerebral ischemia*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005. **18**(12): p. 1366-72.
67. Caro Martinez, C., G. Elvira Ruiz, P.J. Flores Blanco, J.J. Cerezo Manchado, H. Albendin Iglesias, A. Lova Navarro, F. Arregui Montoya, A. Garcia Alberola, D.A. Pascual Figal, J.L. Bailen Lorenzo, and S. Manzano Fernandez, *Prevalence and Prognostic Implications of Valve Disease in Patients With Atrial Fibrillation Initiating Direct Oral Anticoagulants*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2018.
68. Longo, D. and A. Baranchuk, *Ashman phenomenon dynamicity during atrial fibrillation: the critical role of the long cycles*. *J Atr Fibrillation*, 2017. **10**(3): p. 1656.

6. Anhang

6.1 Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jakob Schneider, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Linksatriale Thromben bei Vorhofflimmern: Prädiktoren für Auflösung und Persistenz/Left atrial appendage thrombus with atrial fibrillation: predictors for thrombus resolution an persistence“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

6.2 Lebenslauf

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

6.3 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Attanasio sowie Herrn Dr. Huemer für die Überlassung des Themas und für die langjährige und umfassende Betreuung.