

Aus der Sektion Elektrophysiologie
Medizinische Klinik II (Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin)
der Universität zu Lübeck

Sektionsleiter: Prof. Dr. med. univ. Roland Richard Tilz

**Linksatriale Thromben bei Patienten mit linksatrialen Arrhythmien
- Entwicklung eines Prädiktionsmodells**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von
Hauke Johannes Sieg
Aus Husum

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Roland Tilz

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Mark Preuß

Tag der mündlichen Prüfung: 24.08.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 24.08.2022

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	5
Einleitung.....	6
Anatomie des Herzens	6
Elektrophysiologie des Herzens	8
Herzrhythmusstörungen	9
(Atriale) Tachykarde Herzrhythmusstörungen.....	9
Thromboembolischer Schlaganfall	13
Transösophageale Echokardiographie (TEE)	15
Fragestellung	17
Material und Methoden	18
Studiendesign	18
Erhobene Daten	19
Patientendemographie.....	19
Vorerkrankungen	19
Medikation	21
Elektrophysiologische-Anamnese	21
Echokardiographie-Befund	21
Datenanalyse	22
Modellentwicklung logistische Regression.....	22
Ergebnisse.....	25
Univariable Analyse.....	27
Patientendemographie.....	27
Vorerkrankungen	30
Medikation	35
Elektrophysiologische Anamnese	39
Echokardiographie-Befund	44
Binär-logistische Regressionsanalyse	48
Vorbereitende Schritte	48
Ergebnis	49
Diskussion	53
Zusammenfassung der Ergebnisse.....	53
Interpretation im Vergleich zu Studien anderer Untersucher.....	55
Diskussion möglicher zufälliger und systematischer Fehler	65
Schlussfolgerung.....	66
Zusammenfassung	68
Literaturverzeichnis.....	69

Anhang.....	77
Danksagung.....	77

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ansicht des eröffneten Herzens von links-lateral.....	7
Abbildung 2: Fokale Aktivierung von Vorhofflimmern und Aufrechterhaltung durch "multiple wavelet reentry"	12
Abbildung 3: Blutgerinnungskaskade und medikamentöse Ansätze der Antikoagulation.....	15
Abbildung 4: Lage von Ösophagus/Magen und Herz mit daraus resultierenden echokardiographischen Schnittebenen.	16
Abbildung 5: Study Design Flowchart.....	19
Abbildung 6: ROC-Kurve und AUC des Prognosemodells	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation von Vorhofflimmern.....	11
Tabelle 2: EHRA Klassifikation.....	13
Tabelle 3: Deskriptive Statistiken zu Basisdaten	26
Tabelle 4: Univariabel signifikante Ergebnisse	27
Tabelle 5: Inzidenz von LAAT unter unterschiedlichem Antikoagulationsregime .	38
Tabelle 6: Variablen mit >10 Fällen	49
Tabelle 7: Klassifizierungstabelle	51
Tabelle 8: Ergebnisse der Regressionsrechnung.....	51
Tabelle 9: Inzidenz von LAAT in Vergleichsstudien, ggf. mit Angabe von Besonderheiten des Studiendesigns	59
Tabelle 10: Prädiktoren in Vergleichsstudien	62

Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist die Herzrhythmusstörung mit der höchsten Lebenszeitprävalenz und ist neben einer Einschränkung der Lebensqualität auch mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert [3,31].

Die schwerwiegendste Komplikation des Vorhofflimmerns sind thromboembolische Ereignisse, insbesondere wenn sich diese als cerebrale Infarkte präsentieren [29,45] Bei statistisch erhöhtem Schlaganfallrisiko, stratifiziert durch Scores wie den CHA₂DS₂-Vasc Score[30], ist eine (orale) Antikoagulation indiziert [23].

Trotz dieser Antikoagulation können linksatriale Thromben entstehen, die sich bei Rhythmisierungsversuchen (medikamentöse oder elektrische Kardioversion sowie interventionelle Ablationsverfahren) lösen und hierdurch thromboembolisch verschleppt werden [29]. Zum Ausschluss von linksatrialen Thromben werden daher regelhaft vor diesen Interventionen transösophageale Echokardiographien durchgeführt [23].

In den Zulassungsstudien der oralen Antikoagulantien wurde zur Erfassung einer hohen Rate an Ereignissen eine dementsprechende Studienpopulation selektiert [8,15,18,33]. Mit dieser Arbeit soll daher eine Kohorte des klinischen Versorgungsalltags ohne Selektionsbias auf ihre Inzidenz von linksatrialen Thromben untersucht und mögliche Prädiktoren für ihr Auftreten identifiziert werden.

Anatomie des Herzens

Das Herz ist ein etwa faustgroßes, muskulöses Hohlorgan im Thorax des Menschen, das funktionell in vier Abschnitte unterteilt werden kann: Rechter und linker Vorhof (Atrium), durch das Vorhofseptum getrennt, sowie rechte und linke Herzkammer (Ventrikel), durch das muskulöse Septum interventriculare getrennt. Zwischen den Atrien und Ventrikeln liegen rechts die Trikuspidal- und links die

Mitralklappe in den Anuli fibrosi cordis, die zudem als elektrische Isolatoren zwischen Atrien und Ventrikeln dienen, vgl. auch Abbildung 1 [24].

Beide Atrien besitzen jeweils noch eine weitere Aussackung, die als Herzohren bezeichnet werden (Auricula dextra et sinistra). Das rechte Herzohr liegt am cranialen Ende des rechten Atriums, in unmittelbarer Nähe zur Aorta. Das linke Herzohr, dem in dieser Arbeit ein besonderes Augenmerk gewidmet ist, liegt in unmittelbarer Nähe zur Mitralklappe und der (linken oberen) Pulmonalvene bzw. des Truncus pulmonalis [38].

Aussehen und Lage insbesondere des linken Herzohrs unterliegen zahlreichen anatomischen Varianten. Die Zellen der Herzohren agieren in der endokrinen Funktion des Herzens sowohl als (Blutdruck-) Sensoren, die bei Dehnung der Wand zur Ausschüttung von atrialem natriuretischem Peptid (ANP) und natriuretischem Peptid Typ B (BNP) führen, als auch als Synthese- und Speicherort für diese Hormone. Deren Ausschüttung führt zu einer vermehrten Natrium- und Wasserausscheidung in der Niere und wirkt dadurch blutdrucksenkend [22].

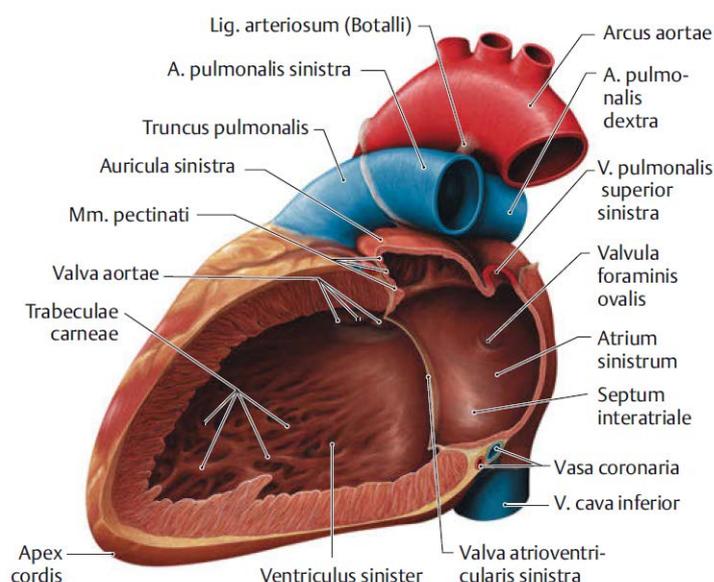


Abbildung 1: Ansicht des eröffneten Herzens von links-lateral. Aus Duale Reihe Anatomie, 5. Auflage, 2020. Thieme, Abbildung G-3.6. [38]

Die primäre Organfunktion des Herzens besteht in der Herstellung und Aufrechterhaltung eines pulsatilen Blutflusses durch den geordneten Wechsel von Kontraktion (Systole) und Erschlaffung (Diastole).

Elektrophysiologie des Herzens

Die zuvor beschriebene sich abwechselnde mechanische Pumpfunktion wird durch ein elektrisches Reizleitungssystem vermittelt und gesteuert. Die Zellen des Reizleitungssystems besitzen die Fähigkeit, ihr physiologisches Ruhemembranpotential durch Autodepolarisation zu ändern und dadurch einen Spannungsimpuls zu erzeugen.

Das Ruhemembranpotential beschreibt die Potentialdifferenz zwischen der Innen- und der Außenseite der Zellmembran, bedingt durch Konzentrationsgradienten und unterschiedlicher Permeabilität vor allem einwertiger Ionen (K^+ , Na^+ , Cl^-). Im Herzen besitzen die Zellen von Sinus- und AV-Knoten eine andere Ausstattung an Kanälen und Transportern, die ein niedrigeres Ruhemembranpotential bedingen und die Depolarisation langsamer ablaufen lassen [39].

Die elektrischen Herzaktionen gehen im hierarchisch gesteuerten Reizleitungssystem vom Sinusknoten, einem Zellverbund im rechten Sinus venarum cavarum, als primärem Schrittmacherzentrum aus. Von hier aus wird der Impuls über die internodalen Leitungsbänder zum AV-Knoten geleitet, von dort über das His-Bündel in die Tawara-Schenkel und damit von Vorhof- auf Kammerebene geleitet, ehe die Purkinje-Fasern die Erregung in der Muskulatur beider Ventrikel verteilen.

Die höhere Frequenz der Autodepolarisation in hierarchisch höheren Zentren supprimiert dabei die Aktivität der nachfolgenden Schrittmacherzentren. Hierdurch

verhindert das Reizleitungssystem eine ungeordnete Erregungsbildung, erhält dabei aber die Funktion von sekundären und tertiären Schrittmacherzentren.

Der AV-Knoten ist die einzige physiologische Leitungsbahn von elektrischen Signalen atrialen Ursprungs auf die Ventrikel. Neben dieser reinen Leitungseigenschaft fungiert der AV-Knoten auch als Frequenzfilter, da ankommende elektrische Signale verzögert weitergeleitet werden und in dieser Zeit eine Refraktärperiode liegt [39].

Herzrhythmusstörungen

Störungen der geordneten und hierarchisch gesteuerten elektrischen Herzaktion können anatomisch nach ihrem Ursprung in atriale und atrioventrikuläre oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen eingeteilt werden oder nach ihrer Geschwindigkeit in Relation zum physiologischen Normalzustand in langsame (bradykarde) oder schnelle (tachykarde) Rhythmusstörungen.

Während ventrikuläre Herzrhythmusstörungen durch hämodynamisch maximale Kompromittierung oftmals zu akut lebensbedrohlichen Zuständen führen, können atriale Rhythmusstörungen lange a- bis oligosymptomatisch bleiben.

Im Sinne der Fokussierung dieser Arbeit werden im Folgenden nur jene atrialen Tachykardien näher erläutert, die durch ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse und der daraus abgeleiteten Indikation einer oralen Antikoagulation für die Fragestellung dieser Arbeit relevant sind.

(Atriale) Tachykarde Herzrhythmusstörungen

Eine Herzfrequenz von über 100 Schlägen pro Minute ist für den Erwachsenen als Tachykardie definiert [27]. Es können hauptsächlich zwei Grundmechanismen der

Entstehung bzw. Aufrechterhaltung einer (atrialen) Tachykardie unterschieden werden: Foci und Reentry.

Ein Fokus ist ein veränderter Ort im Myokard, der autonom und ohne Einbindung in die hierarchische Ordnung der Reizleitung depolarisiert. Ein Beispiel hierfür ist die Ektope atriale Tachykardie (EAT) bzw. unifokale atriale Tachykardie. Sie kann auch ohne strukturelle Herzerkrankung auftreten und ist meist eine nicht-anhaltende Rhythmusstörung. Je nach Lage des Fokus können EAT im EKG P-Wellen imitieren [10].

Reentrytachykardien, wie Vorhofflattern oder atriale Makro-Reentrytachykardien, sind durch regelmäßige Vorhofaktionen mit einer Frequenz von 250-350/min gekennzeichnet, die auf einer kreisenden Erregung um ein anatomisches Korrelat basieren. Es lassen sich zwei Typen, das typische und das atypische Vorhofflattern, unterscheiden.

Als typisches Vorhofflattern (Typ I Vorhofflattern) wird eine um den cavotrikuspidalen Isthmus (CTI, im rechten Atrium) kreisende Erregung bezeichnet. Diese lässt sich durch die anatomische Lage im venösen System interventionell mittels Ablationstherapie unkompliziert behandeln.

Als atypisches Vorhofflattern (Typ II Vorhofflattern) werden Makro-Reentrytachykardien bezeichnet, die um ein anderes anatomisches Korrelat als den CTI kreisen. Am häufigsten tritt hierbei eine kreisende Erregung um den Mitralklappenannulus auf, häufig um postoperativ entstandene atriale Narben [10].

Die klinisch bedeutsamste supraventrikuläre Arrhythmie ist jedoch das Vorhofflimmern. In der „Framingham Heart Study“ betrug die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens Vorhofflimmern zu entwickeln für eine 40-jährige Frau 23%- und

für einen 40-jährigen Mann 26%. Somit entwickelt rund jede und jeder Vierte 40-jährige im Leben ein Vorhofflimmern [31]. Bei Vorhofflimmern kommt es zu sehr schnellen (Frequenz >350/min) und unregelmäßigen Depolarisationen des Vorhofmyokards. Eine geordnete Vorhofkontraktion bleibt aus, ebenso erfolgt die atrioventrikuläre Überleitung unregelmäßig. Eine sogenannte Arrhythmia absoluta resultiert. Nachgewiesen wird Vorhofflimmern durch Aufzeichnung eines EKGs (12-Kanal, Langzeit/Holter oder externen Ereignis-Rekorder) während einer mindestens 30 Sekunden anhaltenden Episode. Bei der körperlichen Untersuchung zeigt sich zudem meist ein arrhythmischer Puls [23].

Vorhofflimmern wird nach der Definition der European Society of Cardiology (ESC) in unterschiedliche Formen eingeteilt:

Form	Definition
<i>Paroxysmales Vorhofflimmern</i>	Terminiert spontan oder wird terminiert in unter sieben Tagen nach Beginn
<i>Persistierendes Vorhofflimmern</i>	Kontinuierlich über mehr als 7 Tage anhaltendes Vorhofflimmern, unabhängig ob spontane Konversion oder Cardioversion
<i>Langanhaltend-persistierendes Vorhofflimmern</i>	Kontinuierlich über >12 Monate bestehendes Vorhofflimmern, bevor eine Rhythmisierung angestrebt wird
<i>Permanentes Vorhofflimmern</i>	Vorhofflimmern das durch Patienten und Arzt akzeptiert wurde, es werden keine Rhythmisierungsversuche unternommen

Tabelle 1: Klassifikation von Vorhofflimmern. Nach: ESC Guidelines atrial fibrillation 2020 [23]

Vorhofflimmern ist mit diversen (kardiovaskulären) Erkrankungen assoziiert: Valvuläre Defekte, Hypertonie, systolische Herzinsuffizienz, Koronare Herzerkrankung und Diabetes mellitus. Es gibt zudem eine genetische Prädisposition aber auch Assoziationen mit chronischem Alkohol- und Nikotinabusus, Hyperthyreoidismus, Chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, dem Schlafapnoesyndrom und diversen weiteren Faktoren [23].

Zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern sind zwei Mechanismen nachgewiesen worden: Fokale Aktivierung und „multiple wavelet reentry“. Die atrialen fokalen Aktivierungen („Trigger“) befinden sich sehr häufig in den Pulmonalvenen am Übergang von Vorhofmyokard zu Gefäßendothel, können aber auch an anderen atrialen Strukturen vorkommen. Nach Induktion durch eine solche fokale Arrhythmie kommt es zu multiplen kleinen Erregungsfronten, die sich ungeordnet über die Atrien ausbreiten, sich gegenseitig auslöschen und durch refraktäres Gewebe neue Richtungen nehmen [23,28]. Die folgende Abbildung zeigt beide Mechanismen schematisch:

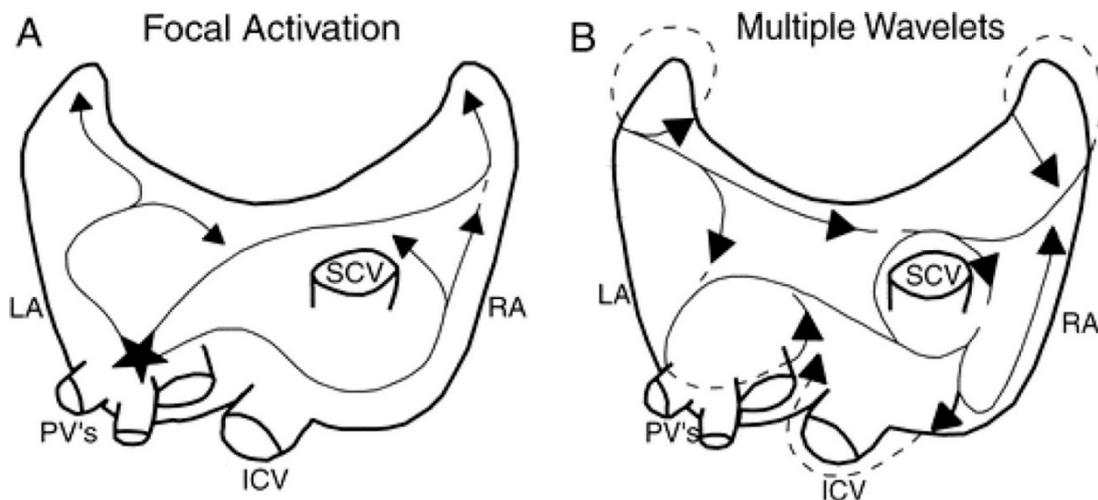


Abbildung 2: Fokale Aktivierung von Vorhofflimmern und Aufrechterhaltung durch "multiple wavelet reentry" . Aus: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation, Circulation, 2006, Figure 7. [14]

Es gibt weitere Erklärungsansätze, wie die Rotoren-Theorie, die das Theorem aus fokaler Aktivierung und „multiple-wavelet reentry“ insbesondere hinsichtlich therapeutischer Konsequenzen noch nicht ablösen konnten [43].

Analog zur New York Heart Association (NYHA) Skala für den Schweregrad der Herzinsuffizienz wird die Symptomatik des Vorhofflimmerns nach der European Heart Rhythm Association (EHRA) eingeteilt (vgl. Tabelle 2).

EHRA-Score	Symptome	Beschreibung
I	keine	Keine Symptome
IIa	leicht	Leichte Symptome, normale Alltagstätigkeit nicht beeinträchtigt
IIb	mittel- schwer	Leichte Symptome, normale Alltagstätigkeit nicht beeinträchtigt, aber Patient durch die Symptome beunruhigt
III	schwer	Schwere Symptome, normale Alltagstätigkeit beeinträchtigt
IV	behindernd	Massive Symptome, normale Alltagstätigkeit nicht mehr möglich

Tabelle 2: EHRA Klassifikation. Nach: ESC Guidelines atrial fibrillation 2020 [23]

Thromboembolischer Schlaganfall

Der Zusammenhang von valvulärem Vorhofflimmern bei rheumatischer Herzerkrankung und embolischen Schlaganfällen war bereits lange bekannt, als 1951 Fisher et al. erstmals auch einen Zusammenhang von cerebraler Embolie und Vorhofflimmern ohne Mitralstenose (non-valvuläres Vorhofflimmern) herstellten [12]. Die „Framingham Heart Study“, als auch heute noch größte und längste kardiologische Beobachtungsstudie der Welt, konnte dann 1978 und 1988 nachweisen, dass der vorhofflimmerassoziierte thromboembolische Schlaganfall mit einer erhöhten Rate an neurologischen Ausfällen vergesellschaftet ist und zu einer höheren Mortalität führt [45,46].

Kritisch für eine embolische Verschleppung der Thromben ist der Wechsel von Arrhythmie zurück zu (Sinus-) Rhythmus, insbesondere im Rahmen der Kardioversion.

Gemäß den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology hat sich für das Management von Vorhofflimmerpatienten der „atrial fibrillation better care pathway“, kurz ABC, bewährt. Hierbei steht ‚A‘ für Antikoagulation, ‚B‘ für Bessere Symptomkontrolle und ‚C‘ für Optimierung der Co-Morbiditäten [23].

Die Indikation für den Beginn einer (oralen) Antikoagulation wird in der Praxis durch klinische Risiko-Scores, wie den CHA₂DS₂-VASc Score und der damit zugrunde

liegenden Risikostratifizierung, gestellt. Zur Anwendung als orale Antikoagulation kommen zwei große Klassen an Medikamenten: Vitamin K-Antagonisten (VKA) und Direkte Orale Antikoagulantien (DOAK) [23].

VKA hemmen die hepatische Bildung von Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X), bei der Vitamin K als Ko-Substrat dient. Erst nach physiologischem Verbrauch der zirkulierenden Faktoren setzt der antikoagulatorische Effekt ein. Da auch weitere Faktoren (Protein C und Protein S), welche die Gerinnung und Thrombolysen modulieren, Vitamin K-abhängig gebildet werden und die antikoagulatorische Wirkung der VKA stark inter- und intraindividuell schwankt, ist eine engmaschige Kontrolle der Gerinnung nötig.

Die DOAK wirken hingegen durch direkten Eingriff in die plasmatische Gerinnungskaskade, als selektiver Hemmer entweder des Faktors Xa (,-xaban') oder des Faktors IIa (Dabigatran). Als Folge wird Fibrinogen nicht mehr zu Fibrin aktiviert, die Bildung eines Thrombus bleibt aus.

Die folgende Abbildung zeigt die beiden Wege der Aktivierung der Blutgerinnungskaskade mit der gemeinsamen Endstrecke, bis aus einzelnen Faktoren ein stabiler, quervernetzter Fibrinthrombus geworden ist, sowie die Ansatzpunkte der Antikoagulation mittels VKA oder DOAK: [25]

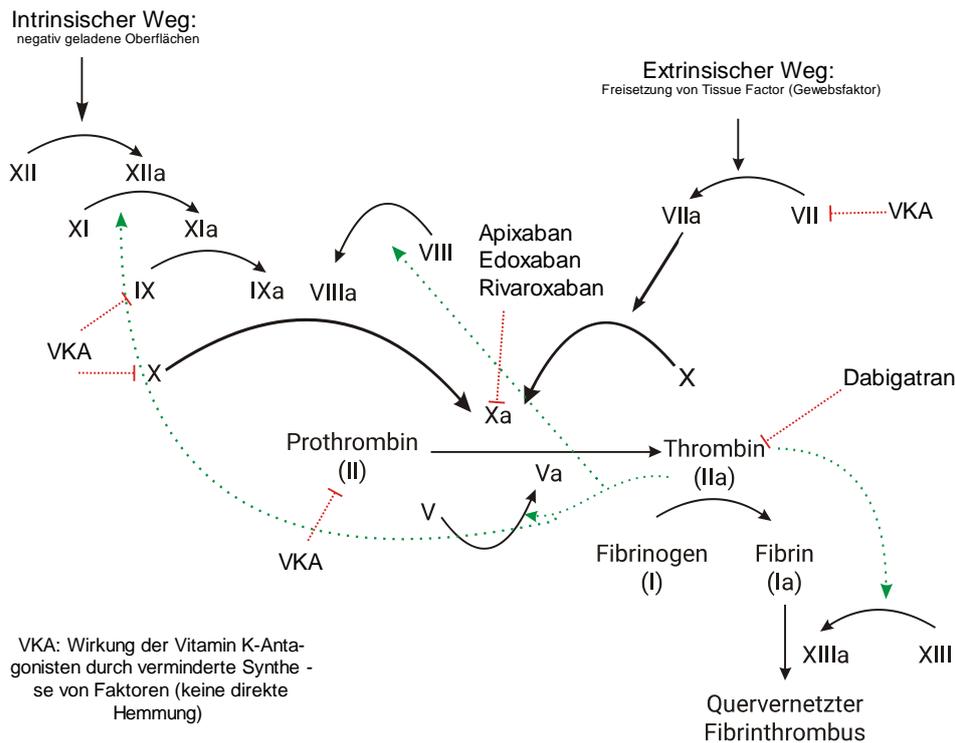


Abbildung 3: Blutgerinnungskaskade und medikamentöse Ansätze der Antikoagulation. Grüne Pfeile=positive Rückkopplung, Rote Pfeile=Inhibition der Wirkung. Angepasst nach:[44]

Die Einschlusskriterien für Patienten der DOAK-Zulassungsstudien wurden so gewählt, dass eine möglichst große Eventrate zustande kommt [8,15,18,33]. Nur durch den Einschluss von Hochrisikopatienten konnten diese großen Studien in relativ kurzer Zeit durchgeführt werden. Dieser Selektionsbias erschwert jedoch die Einordnung der Ergebnisse für den täglichen Routineeinsatz. Zudem bietet die Einnahme von oraler Antikoagulation keinen hundertprozentigen Schutz vor der Bildung von Thromben, auch wenn dies im idealen Modell angenommen wird.

Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Bei nicht notfälligen iatrogenen Rhythmisierungen müssen im Sinne von „primum non nocere“ linksatriale Thromben ausgeschlossen werden.

Die Transösophageale Echokardiographie (TEE) ist der nichtinvasive Goldstandard (Sensitivität 100%, Spezifität 99% [21]) zum Ausschluss von Thromben im linken

Vorhofuhr. Bedingt durch dessen dorsale Lage zwischen Aortenklappe und linken Pulmonalvenen, ist eine Darstellung mittels transthorakaler Echokardiographie nicht möglich. Abhilfe schafft hier der dorso-medial gelegene Ösophagus, der unmittelbar an die linke Herzhälfte grenzt.

Vor Beginn der Untersuchung wird der Mund-Rachenraum mit einem Lokalanästhetikum betäubt und der Patient sediert. Zum Ausschluss von Thromben wird die Echokardiographiesonde anschließend über den Mund in den Ösophagus eingebracht und vorgeschoben. Das linke Vorhofuhr findet sich, in Relation zu einer Transversalebene durch die Herzmitte, in einer mittleren bis oberen Position (in Abbildung 4 als UE oder ME bezeichnet) und bei einer Anlotung von etwa 80°-110°.

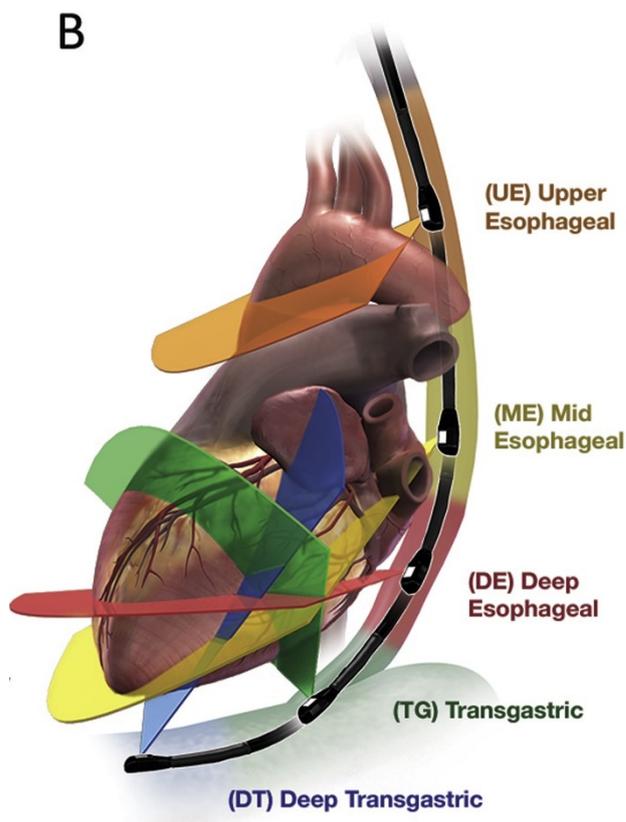


Abbildung 4: Lage von Ösophagus/Magen und Herz mit daraus resultierenden echokardiographischen Schnittebenen. Aus: Hahn et al. (2021) Figure 1 (B).[20]

Durch die komplexe und variable Anatomie sind für eine vollständige Darstellung des Vorhofuhrs typischerweise mehrere Anlotungen nötig. Es werden sowohl

optische als auch dopplersonographische Verfahren angewandt, um Ostium und Cavum des Vorhofohrs sowie Flussgeschwindigkeiten darzustellen. Moderne Echokardiographiegeräte ermöglichen multiplane Aufnahmen und 3D-Rekonstruktionen, mit denen die komplexe Anatomie dargestellt werden kann [21].

Fragestellung

Trotz der Vielzahl an Untersuchungen zum Vergleich von VKA und DOAK sind Daten über Prädiktoren für linksatriale Thromben in der Kohorte des klinischen Versorgungsalltags rar.

Das Ziel dieser Untersuchung ist daher, die Inzidenz von linksatrialen Thromben in einer solchen Kohorte auszuwerten und mögliche Prädiktoren für linksatriale Thromben zu identifizieren. Hieraus soll ein Prädiktionsmodell erstellt und damit eine Stratifizierung in Risiko- und Nichtrisikopatienten ermöglicht werden.

Möglicherweise könnte dies zu einer passgenaueren Verwendung der transösophagealen Echokardiographie führen.

Material und Methoden

Studiendesign

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurden zur Evaluation der Inzidenz von Thromben im linken Vorhof im Zwölfmonatszeitraum vom 01.04.2016 bis zum 31.03.2017 alle TEE-Untersuchungen auf dem RIS-Pacs Server sowie die zugehörigen elektronischen Patientenakten untersucht. Das Studienvorhaben wurde bei der Ethikkommission der Universität zu Lübeck angezeigt (19. September 2017, AZ 17-265A).

Einschlusskriterien in die Analyse waren Volljährigkeit und eine vorbeschriebene linksatriale Arrhythmie in der Patientenakte, unabhängig von der Indikation zur Durchführung für die TEE-Untersuchung. Ausschlusskriterium war der vorzeitige Abbruch der Untersuchung (z.B. bei ösophagealem Passagehindernis) oder die Wiedervorstellung zur Abklärung eines vorbeschriebenen Thrombus.

Sollte ein Patient mehrere Untersuchungen im Beobachtungszeitraum erhalten haben, so wurde die Index-Prozedur in die Analyse eingeschlossen.

Es wurden vorrangig die gespeicherten Echokardiographiebefunde genutzt. Wenn bestimmte Parameter nicht erhoben wurden oder nur qualitativ (bspw. „normwertig“) im Befund erwähnt wurden, so wurden, falls möglich, die echokardiographischen Bilder unabhängig vom Autor und einem Facharzt für Kardiologie nachbefundet, um die Anzahl an fehlenden Werten zu verringern. Bei Unklarheiten wurden dritte Untersuchende hinzugezogen.

In Abbildung 5 ist der schematische Ablauf der wichtigsten Schritte von Rohdatensichtung bis Einschluss zur Analyse dargestellt.

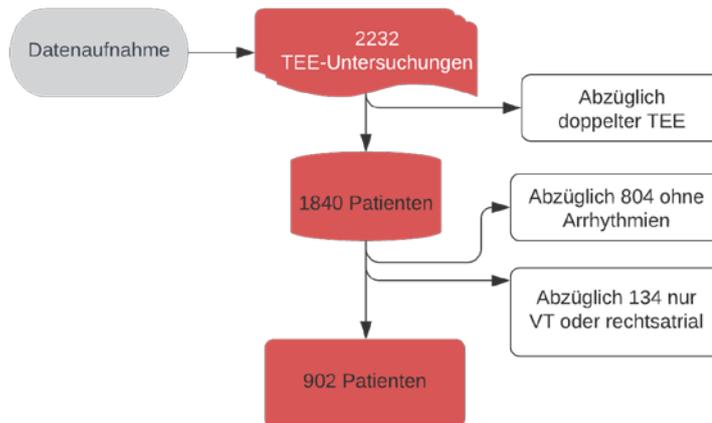


Abbildung 5: Study Design Flowchart

Erhobene Daten

Die Daten, die für diese Arbeit aus der digitalen Patientenakte bzw. der Echokardiographie erhoben wurden, lassen sich in fünf Gruppen clustern: Patientendemographie, Vorerkrankungen, Medikation, Elektrophysiologische Anamnese und Echokardiographiebefund. Im Folgenden werden die Gruppen und erhobenen Daten dargestellt.

Patientendemographie

Erfasst wurden das Alter in Jahren zum Zeitpunkt der TEE-Untersuchung, das Geschlecht der Patienten als männlich/weiblich, die Größe in cm, das Gewicht in kg und der daraus berechnete BMI. Aus den Ergebnissen der laborchemischen Untersuchungen wurde die International Normalized Ratio (INR) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) als Surrogat für die Blutgerinnung erfasst.

Der CHA₂DS₂-VASc und der HAS-BLED Score wurden durch automatisierte Berechnungen aus den erhobenen Daten dieser und der anderen Gruppen ermittelt.

Vorerkrankungen

Die arterielle Hypertonie wurde entweder bei vorliegender Diagnose oder bei Therapie mit mindestens einem nicht-Betablocker erfasst. Die Diabetes mellitus

wurde unterteilt in Typ I, Typ II nicht-insulinpflichtig und Typ II insulinpflichtig. Dichotom wurde die Dyslipoproteinämie und die Schlafapnoe erfasst. Eine Herzinsuffizienz wurde als systolisch (HFREF) mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ oder diastolisch (HFPEF) bei vorliegender Diagnose gewertet. Die Koronare Herzkrankheit (KHK) wurde als KHK mit pectanginösen Beschwerden, KHK mit Zustand nach percutaner Coronarintervention (PCI) oder coronarer Bypass-Operation aufgenommen.

Thromboembolische Ischämien wurden als Transitorisch-ischämische Attacken (TIA), Schlaganfall oder systemische Thromboembolie erfasst. Die Krankheiten des Gefäßsystems als diagnostizierte periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Aortenverkalkung, Thrombosen, Interventionen an der Bauchaorta oder weiter peripher liegender Gefäße.

Die Nierenfunktionsstörung wurde anhand der Klassifikation nach CKD in Stadium 1-5 quantifiziert. Eine Leberfunktionsstörung wurde bei beschriebener Leberzirrhose oder abnormen Laborwerten (Bilirubin $> 2 \times$ Referenzwert, AST/ALT $> 3 \times$ Referenzwert) bejaht.

Aus der Anamnese der Patienten wurden Blutungskomplikationen, d.h. Blutungen mit Hämoglobinabfall $> 2 \text{g/l}$ oder solche, die Transfusion oder Hospitalisierung erforderten, entnommen.

Ein labiler INR wurde bei beschriebenen INR-Entgleisungen oder für die Indikation Vorhofflimmern ohne mechanischen Klappenersatz bei laborchemischem INR < 2 oder > 3 angenommen.

Ebenso erfasst wurde eine Alkoholabhängigkeit.

Medikation

Die orale Antikoagulation wurde mit Wirkstoff (VKA, DOAK, sonstige) sowie der Dosierung (VKA im Zielbereich, DOAK in voller oder reduzierter Dosis) und der Frage, ob das Präparat in den drei Wochen vor der TEE-Untersuchung durchgängig eingenommen wurde, erfasst.

Ferner wurden Thrombozytenaggregationshemmer, nicht-steroidale Antiphlogistika und eine antiarrhythmische Therapie in den Klassen nach Vaughan Williams erfasst.

Elektrophysiologische-Anamnese

Dieser Block umfasst die klinische Rhythmusstörung und die Zeit seit der Erstdiagnose sowie die Anzahl und Art etwaiger Vor-Ablationen.

Zusätzlich wurden ein LAA-Verschluss (epikardial/interventionell oder chirurgisch) und Vor-Operationen an Mitralklappe- oder Aortenklappe, sowohl chirurgisch als auch interventionell, erfasst.

Auch ein LAA-Thrombus in der Anamnese wurde aufgenommen, sofern dieser nicht der Grund für die Vorstellung zur TEE-Untersuchung war (Ausschlusskriterium).

Echokardiographie-Befund

Die Größe des linken Atriums, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Klappenvitien der Aorten- und Mitralklappe (Stenose oder Insuffizienz), eine Endokarditis, ein persistierendes Foramen ovale bzw. atrialer Septumdefekt wurden ebenso aufgenommen, wie die LAA-spezifischen Parameter Spontanechokонтраст, solider Thrombus, Flussgeschwindigkeiten und Kontraktilität.

Datenanalyse

Die statistische Auswertung wurde mit der Software „IBM SPSS Statistics für Windows, Version 27.0“ (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) erstellt.

Die Auswertung erfolgt mit Angabe von Anzahl (n) und Signifikanz (p). Ein 2-seitiger Signifikanztest mit $p < 0.05$ wird als statistisch signifikant angesehen, ein $p < 0.01$ als sehr signifikant und ein $p < 0.001$ als hochsignifikant.

Die Verteilung wird mit einem Q-Q-Plot überprüft. Normalverteilte Daten werden mit Mittelwert und Standardabweichung ($M \pm SD$), nicht-normalverteilte oder ordinale Daten mit Median und Interquartilsbereich (m, Q1-Q3) dargestellt. Kategoriale Daten werden mit Häufigkeiten angegeben. Die Ergebnisse der Regressionsrechnung werden mit Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) berichtet.

Der univariable Gruppenvergleich zwischen Patienten mit und ohne LAA-Thrombus erfolgt für intervallskalierte Daten mit einem ungepaarten t-Test, für ordinalskalierte mit einem Mann-Whitney-U-Test und für kategoriale bzw. dichotome Daten mit einem Chi²-Test. Bei erwarteten Zellhäufigkeiten unter fünf wird statt des Chi²-Tests nach Pearson der exakte Test nach Fisher berechnet. Die Effektstärken werden mit Cohens' d, Spearman-Korrelationskoeffizient ρ und Phi-Koeffizient ϕ angegeben und nach Cohen [9] interpretiert: Kleiner Effekt $d \geq 0.2$, mittlerer Effekt $d \geq 0.5$, großer Effekt $d \geq 0.8$ und geringe Korrelation ρ oder $\phi \geq 0.1$, moderate Korrelation ρ oder $\phi \geq 0.3$, starke Korrelation ρ oder $\phi \geq 0.5$) angegeben.

Modellentwicklung logistische Regression

Ein Ziel dieser Arbeit soll der Versuch sein, ein Modell zu entwickeln, das eine Risikostratifikation für den Nachweis von linksatrialen Thromben ohne Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie ermöglicht. Hierzu wird eine Regressionsrechnung mit den nicht-invasiv erfassten Variablen durchgeführt.

Um die binär-logistische Regression für das dichotome Outcome der abhängigen Variable „LAA-Thrombus“ zu berechnen, sind eine Reihe an vorbereitenden Schritten bzw. zu erfüllende Voraussetzungen nötig.

Der erste Schritt der Modellentwicklung ist die Analyse der fehlenden Werte (missing value analysis), da nur vollständige Fälle in die Berechnungen einfließen können. Bereits im Rahmen der Erfassung der Daten wird dieser Umstand berücksichtigt. Im Falle von fehlenden stetigen Daten wird auf ein niedrigeres Skalenniveau gewechselt, wenn die Daten so vorhanden sind. Alternativ könnten fehlende Werte imputiert werden.

Eine zweite Voraussetzung für die Berechnung eines logistischen Regressionsmodells ist die Unabhängigkeit der Fälle, was durch die Einschlusskriterien der Studie gewährleistet wird. Die unabhängigen Variablen sind zudem nominalskaliert (dichotome Erfassung ja/nein) oder wenigstens verhältnisskaliert. Ordinal skalierte Variablen wurden hierzu in dichotome Dummy-Variablen (für jede Kategorie ja/nein Erfassung in separater Variable) umkodiert.

Dichotome oder ordinalskalierte Variablen wurden für die Modellbildung nur verwendet, wenn jede Ausprägung mindestens zehn Fälle umfasste, um eine Überanpassung des Regressionsmodells zu erfassen [6]. Um einen Informationsverlust und damit der Gefahr der Unteranpassung zu begegnen wird für jeder Variable geprüft, ob der Informationsgehalt durch andere Variablen, Umkodierungen oder Transformation behalten werden kann.

Die so vorbereiteten Variablen werden einer schrittweisen Regressionsrechnung zugeführt. Hierzu wird die Methode „Vorwärtsauswahl (Wald)“ gewählt, die einen schrittweisen Einschluss der Variablen auf Basis der Score-Statistik sowie den Ausschluss auf Basis der Wald-Statistik prüft. Das Ergebnis dieser mathematischen

Auswahl wird auf seine theoretische Plausibilität, Ausreißer und Multikollinearität überprüft sowie gegebenenfalls Variablen für weitere Schritte eliminiert. Eine Multikollinearität wird bei einem Korrelationskoeffizienten $r > 0.80$ unter den unabhängigen Variablen angenommen. In das endgültige Modell fließt pro angefangene 10 Events (also nachgewiesene LAA-Thromben) jeweils eine Variable ein, um die mit Anzahl an Prädiktoren exponentiell steigende Gefahr des „capitalizing on chance“, also der Überanpassung des Modells an die vorhandenen Daten, zu verringern. Diese Variablen werden schlussendlich mittels der Methode „Einschluss“ in das finale Modell aufgenommen. Die Varianzaufklärung des Modells wird nach Backhaus et al. [2] interpretiert.

Die Trennwertbestimmung für die Klassifizierung erfolgt mit einer angepassten ROC-Analyse (receiver operating characteristics), sodass eine für die Fragestellung optimale Klassifizierungsleistung erreicht wird (hohe Sensitivität, Gesamtklassifikation besser als 50%).

Die Modellgüte wird mittels einer ROC-Analyse überprüft, wobei dasselbe Datenset für Modellierung und Validierung verwendet wird, wodurch die Modellgüte tendenziell überschätzt wird.

Ergebnisse

Aus dem Zeitraum vom 01. April 2016 bis 31. März 2017 wurden 2290 TEE-Untersuchungen von 1885 verschiedenen Patienten untersucht. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 902 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden.

Es wurden bei 27 Patienten (3%) Thromben festgestellt.

Die Geschlechter waren verteilt auf 529 männliche Patienten (58.6%) und 373 weibliche Patienten (41.4%) mit einem durchschnittlichen Alter von 70.9 ± 11.4 Jahren (Männlich: 68.7 ± 12 Jahre, Weiblich: 74.1 ± 9.8 Jahre).

Der CHA₂DS₂-VASc Score lag im Median bei 4 (IQR 3-5), der HAS-BLED Score bei 3 (IQR 2-4).

Die häufigste genannte Arrhythmie (Mehrfachangaben möglich) war das paroxysmale Vorhofflimmern bei 475 Patienten (52.6%), gefolgt von persistierendem Vorhofflimmern (272 Patienten; 30.1%) und permanentem Vorhofflimmern (125 Patienten; 13.9%). In geringerer Anzahl litten die Patienten an langanhaltend-persistierendem Vorhofflimmern (12 Patienten; 1.3%), einer linksatrialen Makroentrytachykardie (9 Patienten; 1%), atriale Tachykardie (32 Patienten; 3.5%) oder typischem Vorhofflattern (9 Patienten; 1%). Acht Patienten (0.9%) wurden wegen einer ventrikulären Tachykardie vorgestellt, hatten aber in der Anamnese eine linksatriale Tachykardie.

Bei 737 Patienten (81.7%) konnte der Zeitpunkt der Erstdiagnose aus der Patientenakte erfahren werden. Im Median war die Arrhythmie seit 17 Monaten (IQR 0.8-63.8 Monate) bekannt.

In Tabelle 3 sind die wichtigsten deskriptiven Statistiken zusammengefasst, die im Folgenden noch ausführlich analysiert und dargestellt werden.

Variable	Alle Patienten	Patienten mit LAAT	Patienten ohne LAAT	p-Wert
Alter (Jahre)	70 ± 11	71 ± 9	71 ± 12	p=0.926
Geschlecht (weiblich)	41.4%	51.9%	41.0%	p=0.26
BMI (kg/m ²)	28 ± 5.2	29 ± 6.3	28 ± 5.2	p=0.383
Herzinsuffizienz	16.1%	37.0%	15.4%	p=0.006
Art. Hypertonus	87.1%	100%	86.7%	p=0.039
Diabetes mellitus	26.7%	37%	26.4%	p=0.219
TIA, Stroke, syst. Thrombo-embolie	20.8%	18.5%	20.9%	p=0.763
pAVK	15.7%	18.5%	15.7%	p=0.599
KHK	39.5%	44.4%	39.3%	p=0.591
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4 (3-5)	5 (3-5)	4 (3-5)	p=0.03
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥5	36.3%	66.7%	35.3%	p<0.001
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≤1	13.0%	0%	13.4%	p=0.039
HAS-BLED	3 (2-4)	3 (3-4)	3 (2-4)	p=0.06
CKD-Stadium ≥III	41.2%	77.8%	40.1%	p<0.001
Anamnestisch LAAT	3.9%	33.3%	3%	p<0.001
Keine OAK	28.9%	29.6%	28.9%	p=0.936
VKA	25.4%	40.7%	24.9%	p=0.062
DOAK	45.7%	29.6%	46.2%	p=0.089
Apixaban	23.4%	11.1%	23.8%	p=0.126
Dabigatran	4.3%	11.1%	4.1%	p=0.107
Edoxaban	0.7%	---	0.7%	p>0.999
Rivaroxaban	17.3%	7.4%	17.6%	p=0.205
Jeglicher Faktor Xa Inhibitor	41.4%	18.5%	42.1%	p=0.014
LVEF (%)	48.6 ± 11	35 ± 13	49 ± 11	p=0.002
LVEF ≤40%	16%%	33.3%	15.4%	p=0.027
Paroxysmales Vorhofflimmern	52.7%	18.5%	53.7%	p<0.001
Nicht-paroxysmales Vorhofflimmern	45.3%	81.5%	44.2%	p<0.001

Tabelle 3: Deskriptive Statistiken zu Basisdaten

Univariable Analyse

In Tabelle 4 sind jene Variablen mit durchgeführtem Test zusammengefasst, die in der ein-dimensionalen Analyse gegen das Vorhandensein eines LAA-Thrombus ein auf Alpha-Niveau von 5% signifikantes Ergebnis gezeigt haben.

Variable und ggf. Angabe fehlender Werte	p-Wert	Effektstärke
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score (0-9)	p=0.03	ρ=0.07
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score ≥5	p<0.001	φ=0.11
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score ≤1	p=0.039	φ=-0.07
Arterieller Hypertonus	p=0.039	φ=0.07
Systolische Herzinsuffizienz	p=0.006	φ=0.1
Chronische Niereninsuffizienz CKD Stadium (0-5)	p<0.001	ρ=0.12
Chronische Niereninsuffizienz CKD Stadium ≥III	p<0.001	φ=0.13
Antikoagulation: Dabigatran volle Dosierung	p=0.043	φ=0.08
Antikoagulation: Jeglicher Faktor Xa Antagonist	p=0.014	φ=-0.08
Arrhythmie: Paroxysmales Vorhofflimmern	p<0.001	φ=-0.12
Arrhythmie: Persistierendes Vorhofflimmern	p<0.001	φ=0.11
Arrhythmie: nicht-paroxysmales Vorhofflimmern	p<0.001	φ=0.13
Zeit seit Erstdiagnose linksatrialer Arrhythmie	p=0.043	ρ=0.07
LAA-Thrombus in Anamnese	p<0.001	φ=0.27
Echokardiographie: LVEF % (Fehlend: 266 Fälle)	p=0.002	d=1.26
Echokardiographie: LVEF kategorisiert (0-3)	p=0.018	ρ=0.08
Echokardiographie: Mitralklappenstenose (0-3)	p=0.012	ρ=0.08
Echokardiographie: Spontanechokonstrast (Fehlend: 802 Fälle)	p<0.001	φ=0.29
Echokardiographie: LAA Flussgeschwindigkeit (Fehlend: 285 Fälle)	p<0.001	d=1.4
Echokardiographie: LAA Flussgeschwindigkeit dichotom	p=0.0014	φ=0.12
Echokardiographie: LAA Kontraktilität (0-2)	p<0.001	ρ=0.17

Tabelle 4: Univariabel signifikante Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse für alle Variablen ausführlich berichtet.

Patientendemographie

Das Alter wurde aus der Differenz von Geburtsdatum und dem Datum der Untersuchung berechnet und auf vollendete Jahre abgerundet.

Für die Gesamtpopulation $n=902$ Patienten war das durchschnittliche Alter 70.9 ± 11.4 Jahre. Das Alter von Patienten mit LAA-Thrombus (70.8 ± 8.7 Jahre) und ohne LAA-Thrombus (70.9 ± 11.4 Jahre) war etwa vergleichbar, es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($t(28.89)=0.09$, $p=0.926$, $d=0.01$).

Das Geschlecht wurde dichotom als männlich/weiblich erfasst. Von der Gesamtpopulation $n=902$ Patienten waren 529 männlich (58.6%) und 373 weiblich (41.4%). Der Chi-Quadrat-Test zwischen Geschlecht und Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=1.265$, $p=0.26$, $\phi=0.04$).

Die Körpergröße der Patienten wurde in cm erfasst. Für die Gesamtpopulation $n=902$ Patienten war die durchschnittliche Größe 173.3 ± 10 cm. Die Körpergröße von Patienten mit LAA-Thrombus (171.0 ± 8.9 cm) und ohne LAA-Thrombus (173.4 ± 10 cm) war etwa vergleichbar, es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($t(28.05)=1.32$, $p=0.197$, $d=0.23$).

Das Körpergewicht der Patienten wurde in kg erfasst. Für die Gesamtpopulation $n=902$ Patienten war das durchschnittliche Gewicht 84.3 ± 18.3 kg. Das Körpergewicht von Patienten mit LAA-Thrombus (84.6 ± 24.2 kg) und ohne LAA-Thrombus (84.3 ± 18.2 kg) war etwa vergleichbar, es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($t(26.91)=-0.069$, $p=0.945$, $d=-0.02$).

Der Body-Mass-Index (BMI) in kg/m^2 wurde aus Körpergröße und Körpergewicht der Patienten berechnet. Für die Gesamtpopulation $n=902$ Patienten war der durchschnittliche BMI 28.0 ± 5.2 kg/m^2 . Der BMI von Patienten mit LAA-Thrombus (29.1 ± 6.3 kg/m^2) und ohne LAA-Thrombus (28.0 ± 5.2 kg/m^2) war etwa vergleichbar, es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($t(27.1)=-0.89$, $p=0.383$, $d=-0.21$).

Der zeitlich gesehen letzte Wert vor der TEE-Untersuchung für die International Normalized Ratio (INR) wurde den Laborkurven des Patienten entnommen. Bedingt durch die Wirkung von Vitamin K-Antagonisten auf die Gerinnungsdiagnostik wurden zudem Subgruppen mit und ohne Einnahme von VKA gebildet.

Für Patienten, die keine VKA einnehmen (n=673) war die durchschnittliche INR 1.14 ± 0.20 . Die INR von Patienten mit LAA-Thrombus (n=16, 1.16 ± 0.17) und ohne LAA-Thrombus (n=657, 1.14 ± 0.17) war etwa vergleichbar, es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($t(16.08)=-0.494$, $p=0.628$, $d=-0.1$).

Für Patienten, die VKA einnahmen (n=229) war die durchschnittliche INR-VKA 2.27 ± 0.67 . Die INR-VKA von Patienten mit LAA-Thrombus (n=11, 2.05 ± 0.46) und LAA-Thrombus (n=218, 2.23 ± 0.68) war etwa vergleichbar, es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($t(12.29)=1.53$, $p=0.151$, $d=0.33$).

Der zeitlich letzte Wert vor der TEE-Untersuchung für die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) wurde in Sekunden erfasst. Für die Gesamtpopulation n=902 war die durchschnittliche aPTT 38.1 ± 12.6 Sekunden. Zwischen der aPTT von Patienten mit (38.0 ± 12.6 Sekunden) oder ohne LAA-Thrombus (40.2 ± 12.9 Sekunden) gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied, ($t(27.57)=-0.9$, $p=0.376$, $d=-0.18$).

Der CHA₂DS₂-VASc Score wurde aus den erhobenen Parametern (je 1 Punkt für Systolische Herzinsuffizienz, Arterieller Hypertonus, Alter ≥ 65 , Alter ≥ 75 , Diabetes mellitus, vaskuläre Erkrankungen, weibliches Geschlecht und 2 Punkte für vorangegangene systemische Thromboembolien oder Schlaganfälle) errechnet. Für die Gesamtpopulation n=902 Patienten ist der mediane CHA₂DS₂-VASc Score 4 (IQR 3-5). Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich der CHA₂DS₂-VASc Score von Patienten mit oder ohne LAA-Thrombus

unterscheidet. Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied der Mediane des CHA₂DS₂-VASc Scores von Patienten mit (m=5) oder ohne (m=4) LAA-Thrombus (U=8950.5, Z=-2.175, p=0.03), mit sehr schwacher Korrelation, Spearmans $\rho=0.07$. Der CHA₂DS₂-VASc wurde auch in Dummy-Variablen (von ≤ 1 bis ≥ 8) umcodiert. Für die Dummy-Variable CHA₂DS₂-VASc ≥ 5 ergab der Chi-Quadrat-Test einen hochsignifikanten Zusammenhang mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ($\chi^2(1)=11.14$, $p<0.001$, $\phi=0.11$). Für die Dummy-Variable CHA₂DS₂-VASc ≤ 1 ergab der Chi-Quadrat-Test einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ($\chi^2(1)=4.148$, $p=0.039$, $\phi=-0.07$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Auch der HAS-BLED Score wurde aus den erhobenen Parametern errechnet. Für die Gesamtpopulation n=902 Patienten ist der mediane HAS-BLED Score 3 (IQR 2-4). Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich der HAS-BLED Score von Patienten mit oder ohne LAA-Thrombus unterscheidet. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied (U=9358.5, Z=-1.892, p=0.06), mit sehr schwacher Korrelation, Spearmans $\rho=0.06$. Keine der umcodierten Dummy-Variablen für den HAS-BLED Score konnte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zeigen.

Vorerkrankungen

Das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus wurde aus der Patientenakte entnommen und dichotom erfasst. Von der Gesamtpopulation n=902 Patienten hatten 786 Patienten (87.1%) einen arteriellen Hypertonus. Der Chi-Quadrat-Test zwischen arteriellem Hypertonus und Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=4.108$, $p=0.039$, $\phi=0.07$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus wurde aus der Patientenakte entnommen und getrennt nach Typ I, Typ II nicht-insulinpflichtig, Typ II insulinpflichtig sowie jeglicher Diabetes dichotom erfasst. Von der Gesamtpopulation n=902 Patienten hatten 241 Patienten (26.7%) einen Diabetes mellitus. Der Chi-Quadrat-Test zwischen Diabetes mellitus und Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=1.5414$, $p=0.219$, $\phi=0.04$). Der Chi-Quadrat-Test ergab auch für die Untergruppen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Das Vorliegen einer Dyslipoproteinämie wurde aus der Diagnosenliste oder bei medikamentöser Therapie dichotom erfasst. Von der Gesamtpopulation n=902 Patienten hatten 529 Patienten (58.6%) eine Dyslipoproteinämie. Der Chi-Quadrat-Test zwischen Dyslipoproteinämie und Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.738$, $p=0.39$, $\phi=0.03$).

Die Diagnose Schlafapnoe wurden aus 63 von 902 Patientenakten (7.0%) entnommen. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.461$, $p>0.999$, $\phi=-0.02$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Das Vorliegen einer systolischen Herzinsuffizienz wurde aus der Patientenakte entnommen oder bei echokardiographischem Nachweis einer LVEF<40% bejaht und dichotom erfasst. Von der Gesamtpopulation n=902 Patienten hatten 145 Patienten (16.1%) eine systolische Herzinsuffizienz. Der Chi-Quadrat-Test zwischen systolischer Herzinsuffizienz und Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab einen sehr signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=9.065$, $p=0.006$, $\phi=0.1$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Das Vorliegen einer diastolischen Herzinsuffizienz wurde aus der Patientenakte entnommen und dichotom erfasst. Von der Gesamtpopulation n=902 Patienten hatten 29 Patienten (3.2%) eine diastolische Herzinsuffizienz. Der Chi-Quadrat-Test zwischen diastolischer Herzinsuffizienz und Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.021$, $p=0.59$, $\phi<0.01$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Aus der Patientenakte wurde jeweils dichotom erfasst, ob die Patienten an Erkrankungen des vaskulären Systems leiden. Hierzu zählen die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Interventionen an der Bauchaorta oder den Gefäßen der unteren Extremität, eine koronare Herzerkrankung (KHK) mit pectanginösen Beschwerden, Zustand nach perkutaner Intervention oder operativer Bypassversorgung. Die häufigste Nennung erfolgte mit 225 Patienten für die KHK mit perkutaner Intervention.

Von der Gesamtpopulation n=902 Patienten litten 397 Patienten (44.0%) an mindestens einer Erkrankung dieser Gruppe. Der Chi-Quadrat-Test zwischen vaskulärer Erkrankung und Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.002$, $p=0.963$, $\phi\leq 0.01$). Der Chi-Quadrat-Test ergab auch für die Untergruppen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Aus der Patientenakte wurde erfasst, ob die Patienten anamnestisch eine transitorisch-ischämische Attacke (TIA), einen Schlaganfall oder eine systemische Thromboembolie erlitten haben und dies jeweils dichotom erfasst. Von der Gesamtpopulation n=902 Patienten hatten 188 Patienten (20.8%) anamnestisch mindestens ein solches Thromboembolisches Ereignis (TE) in der Vorgeschichte.

Der Chi-Quadrat-Test zwischen TE und Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.091$, $p=0.763$, $\phi=-0.01$).

Der Chi-Quadrat-Test ergab auch für die Untergruppen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Die Nierenfunktion wurde über den Laborparameter eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) erfasst und entsprechend der CKD-Klassifikation in sechs Gruppen unterteilt (keine chronische Niereninsuffizienz bis terminale Niereninsuffizienz) erfasst. Für die Gesamtpopulation $n=902$ Patienten ist die mediane CKD-Klasse 2 (IQR 0-3). Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die CKD-Klasse von Patienten mit oder ohne LAA-Thrombus unterscheidet. Es gab einen hochsignifikanten Unterschied der Mediane der CKD-Klasse von Patienten mit ($m=3$) oder ohne ($m=2$) LAA-Thrombus ($U=7246.5$, $Z=-3.598$, $p<0.001$), mit schwacher Korrelation, Spearmans $\rho=0.12$.

Die Nierenfunktion wurde auch in Dummy-Variablen umcodiert. Für die Dummy-Variable Nierenfunktion CKD-Klasse ≥ 3 ergab der Chi-Quadrat-Test einen hochsignifikanten Zusammenhang mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ($\chi^2(1)=15.332$, $p<0.001$, $\phi=0.13$).

Eine gestörte Leberfunktion wurde aus der Diagnosenliste (Leberzirrhose) oder den laborchemischen Parametern (Bilirubin \geq zweifacher Grenzwert, Transaminasen \geq dreifacher Grenzwert) entnommen, eine Mehrfachnennung war möglich. Von der Gesamtpopulation $n=902$ hatten 17 Patienten (1.9%) eine Leberzirrhose. Der Chi-Quadrat-Test zwischen Leberzirrhose und Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.498$, $p=0.406$, $\phi=0.02$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet. Bei zwei Patienten (0.2%) wurde ein Bilirubin \geq zweifacher Grenzwert

festgestellt. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=15,253$, $p=0.059$, $\phi=0.13$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet. Ebenfalls bei zwei Patienten (0.2%) wurden Transaminasen \geq dreifacher Grenzwert festgestellt. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.062$, $p>0.999$, $\phi<-0.01$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet. Jegliche Störungen der Leberfunktion wurden bei 21 Patienten (2.3%) festgestellt. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=3.158$, $p=0.128$, $\phi=0.06$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Aus der Anamnese der Patienten wurden Blutungskomplikationen, d.h. Blutungen mit Hämoglobinabfall $>2\text{g/l}$ oder solche die Transfusion oder Hospitalisierung erforderten, entnommen und dichotom erfasst. Von der Gesamtpopulation $n=902$ hatten 150 Patienten (16.6%) mindestens eine Blutungskomplikation in der Anamnese. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.628$, $p=0.431$, $\phi=0.03$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Aus der Diagnosenliste wurde eine Alkoholabhängigkeit erfasst. Von der Gesamtpopulation $n=902$ hatten 25 Patienten (2.8%) eine diagnostizierte Alkoholabhängigkeit. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.090$,

$p=0.537$, $\phi=0.01$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Medikation

Die Antikoagulation wurde in verschiedenen Unterscheidungen jeweils dichotom erfasst: Keine Antikoagulation, VKA und die insuffiziente INR unter VKA, DOAK und die anamnestisch suffiziente Einnahme, Dabigatran und Dosierung voll/reduziert, Rivaroxaban und Dosierung voll/reduziert, Apixaban und Dosierung voll/reduziert, Edoxaban und Dosierung voll/reduziert, jeglicher oraler Faktor Xa-Inhibitor sowie andere Antikoagulantien (v.a. Heparine).

Keine orale Antikoagulation wurde bei 261 von 902 Patienten (28.9%) erfasst. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.007$, $p=0.936$, $\phi<0.01$).

Es wurden 229 von 902 Patienten (25.4%) mit Vitamin K-Antagonisten behandelt. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=3,463$, $p=0.063$, $\phi=0.06$).

Von 229 Patienten mit VKA hatten 73 Patienten (31.9%) eine insuffiziente Antikoagulation, definiert als $INR<2$ oder >3 . Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.107$, $p=0.747$, $\phi=0.02$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) wurden 412 von 902 Patienten (45.7%) behandelt. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=2,888$, $p=0.089$, $\phi=0.06$).

Die suffiziente Therapie (anamnestisch sicher durchgehende Einnahme für 3 Wochen vor TEE sowie korrekte Indikationsstellung bei Dosisreduktion) eines

DOAKs konnte bei 372 Patienten (90.3% der Patienten mit DOAK-Therapie) beobachtet werden. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=2.694$, $p=0.101$, $\phi=-0.06$).

Mit Dabigatran wurden 39 von 902 Patienten (4.3%) behandelt. Hierbei erhielten 27 Patienten die volle Dosierung (2x 150mg pro Tag), 12 Patienten erhielten die reduzierte Dosierung (2x 110mg pro Tag). Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab für Dabigatran keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=3.1$, $p=0.107$, $\phi=0.06$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet. In der Auswertung der Dosierungs-Subgruppen ergab der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus einen statistisch signifikanten Zusammenhang für die volle Dabigatran Dosierung ($\chi^2(1)=6.316$, $p=0.043$, $\phi=0.08$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet. Für die reduzierte Dabigatran Dosierung konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang gezeigt werden ($p>0.999$).

Mit Rivaroxaban wurden 156 von 902 Patienten (17.3%) behandelt. Hierbei erhielten 127 Patienten die volle Dosierung (1x 20mg pro Tag), 29 Patienten erhielten die reduzierte Dosierung (1x 15mg pro Tag). Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab für Rivaroxaban keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=1.902$, $p=0.205$, $\phi=-0.05$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet. In der Auswertung der Dosierungs-Subgruppen ergab der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus weder für die Gruppe der vollen Rivaroxaban-Dosierung ($p=0.159$), noch für die Gruppe der reduzierten Rivaroxaban-Dosierung ($p=0.592$).

einen signifikanten Zusammenhang, bei erwarteten Häufigkeiten kleiner als 5 wurde jeweils der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Mit Apixaban wurden 211 von 902 Patienten (23.4%) behandelt. Hierbei erhielten 155 Patienten die volle Dosierung (2x 5mg pro Tag), 56 Patienten erhielten die reduzierte Dosierung (2x 2.5mg pro Tag). Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab für Apixaban keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=2.343$, $p=0.126$, $\phi=-0.05$). In der Auswertung der Dosierungs-Subgruppen ergab der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus weder für die Gruppe der vollen Apixaban-Dosierung ($p=0.068$), noch für die Gruppe der reduzierten Apixaban-Dosierung ($p=0.682$) einen signifikanten Zusammenhang, bei erwarteten Häufigkeiten kleiner als 5 wurde jeweils der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Mit Edoxaban wurden 6 von 902 Patienten (0.7%) behandelt. Hierbei erhielten 5 Patienten die volle Dosierung (1x 60mg pro Tag), 1 Patient erhielt die reduzierte Dosierung (1x 30mg pro Tag). Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab für Edoxaban keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.186$, $p>0.999$, $\phi=-0.01$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Mit anderen Antikoagulantien, dies umfasst u.a. niedermolekulare und unfraktionierte Heparine, wurden 33 Patienten (3.7%) behandelt. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.0$, $p>0.999$, $\phi<0.00$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Umcodiert erfasst wurden 373 von 902 Patienten (41.4%) mit einem Faktor Xa Inhibitor behandelt. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-

Thrombus ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=5.984$, $p=0.014$, $\phi=-0.08$).

Die Inzidenz von Thromben des linken Vorhofohrs unter unterschiedlicher Antikoagulation ist in Tabelle 5 zusammengefasst dargestellt.

Antikoagulationsgruppe	Patienten n (% von Gesamtpopulation)	Thromben n (% der Antikoagulationsgruppe)
Gesamtpopulation	902 (100%)	27 (3.0%)
Keine OAK	261 (28.9%)	8 (3.1%)
VKA	229 (25.4%)	11 (4.8%)
DOAK	412 (45.7%)	8 (1.94%)
Apixaban	211 (23.4%)	3 (1.4%)
Dabigatran	39 (4.3%)	3 (7.7%)
Edoxaban	6 (0.7%)	0
Rivaroxaban	156 (17.3%)	2 (1.3%)
Jeglicher Faktor Xa Inhibitor	373 (41.4%)	5 (1.3%)

Tabelle 5: Inzidenz von LAAT unter unterschiedlichem Antikoagulationsregime

Es wurde die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) und nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID) erfasst. Von der Gesamtpopulation $n=902$ nahmen 16 Patienten (1.8%) ein NSAID. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=5.070$, $p=0.08$, $\phi=0.07$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Von der Gesamtpopulation $n=902$ nahmen 186 Patienten (20.6%) einen TAH. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=1.538$, $p=0.215$, $\phi=-0.04$).

Keine der TAH-Subgruppen (ASS, Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel) zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Die antiarrhythmische Therapie wurde in den Klassen nach Vaughan-Williams erfasst, Mehrfachnennungen waren möglich.

Mit Klasse II Antiarrhythmika (Betablocker) wurden 682 von 902 Patienten (75.6%) behandelt. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.036$, $p=0.85$, $\phi < 0.01$).

Mit Klasse III Antiarrhythmika außer Amiodaron (v.a. Flecainid) wurden 19 von 902 Patienten (2.1%) behandelt. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.344$, $p=0.442$, $\phi=0.02$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Mit Amiodaron wurden 74 Patienten (8.2%) behandelt. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.749$, $p=0.718$, $\phi=-0.03$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Auch für jegliche Therapie mit Antiarrhythmika ($n=725$, 80.4%) und Therapie mit Antiarrhythmika außer Betablocker ($n=143$, 15.9%) ergab der Chi-Quadrat-Test keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Elektrophysiologische Anamnese

Aus den Patientenakten wurden die diagnostizierten Arrhythmien dichotom erfasst, eine Mehrfachnennung war grundsätzlich möglich, nicht jedoch unter den verschiedenen Vorhofflimmer-Kategorien.

Paroxysmales Vorhofflimmern wurde bei 475 Patienten (52.7%) diagnostiziert. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab einen hochsignifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=13.015$, $p=0.00031$, $\phi=-0.12$).

Persistierendes Vorhofflimmern wurde bei 272 Patienten (30.2%) diagnostiziert. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab einen hochsignifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=11.194$, $p=0.000821$, $\phi=0.11$).

Langanhaltend-persistierendes Vorhofflimmern wurde bei 12 Patienten (1.3%) diagnostiziert. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=1.194$, $p=0.307$, $\phi=0.04$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Permanentes Vorhofflimmern wurde bei 125 Patienten (13.9%) diagnostiziert. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.506$, $p=0.407$, $\phi=0.02$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Kumuliert ergibt dies ein mindestens persistierendes bzw. nicht-paroxysmales Vorhofflimmern bei 409 Patienten (45.3%). Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab einen hochsignifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=14.667$, $p=0.000128$, $\phi=0.13$).

Weitere Arrhythmien waren die Linksatriale Makroreentrytachykardie bei 9 Patienten (1.0%). Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.281$, $p>0.999$, $\phi=-0.02$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Eine Fokale atriale Tachykardie wurde bei 15 Patienten (1.7%) diagnostiziert. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.471$, $p>0.999$, $\phi=-0.02$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Die Diagnose einer atrialen Tachykardie wurde bei 8 Patienten (0.9%) erfasst. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.249$, $p>0.999$, $\phi=-0.02$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Kumuliert ergibt dies 32 Patienten (3.5%) mit jeglicher Form der atrialen Tachykardie. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=1.024$, $p=0.62$, $\phi=-0.03$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Typisches Vorhofflattern wurde bei 12 Patienten (1.3%) beobachtet. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.375$, $p>0.999$, $\phi=-0.02$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Ventrikuläre Tachykardien wurden bei 8 Patienten (0.9%) diagnostiziert. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.249$, $p>0.999$, $\phi=-0.02$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

In 737 von 902 Fällen (81.7%) konnte die Erstdiagnose der linksatrialen Arrhythmie zeitlich näher eingegrenzt werden. Sofern das tatsächliche Datum nicht vollständig (TT.MM.JJJJ) erfasst werden konnte, wurde, je nach vorhandener Datumsangabe, der erste Tag des Monats (01.MM.JJJJ) oder des Jahres (01.01.JJJJ) als Diagnosedatum angenommen. Anschließend wurde die Differenz zum Tag der Untersuchung berechnet. Für die Gesamtpopulation $n=737$ war die durchschnittliche Zeit seit der Erstdiagnose 42.4 ± 61.0 Monate, die mediane Zeit seit Erstdiagnose betrug 17.7 Monate (IQR 0.8-63.8 Monate). Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die Zeit seit Erstdiagnose von Patienten mit oder ohne LAA-Thrombus unterscheidet. Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Zeit seit Erstdiagnose von Patienten mit ($m=43.0$ Monate) und ohne ($m=16.5$ Monate) LAA-Thrombus ($U=7087.0$, $Z=-2.027$, $p=0.043$), mit sehr schwacher Korrelation, Spearmans $\rho=0.075$.

Die Anzahl der Vorablationen und der linksatrialen Vorablationen wurde aus den elektronischen Patientenakten entnommen. Für die Gesamtpopulation $n=902$ Patienten war die durchschnittliche Anzahl 0.21 ± 0.62 Vorablationen. Keine Vorablation wurde bei 780 Patienten beobachtet, 1 Vorablation bei 81 Patienten, 2 Vorablationen bei 26 Patienten, 3 Vorablationen bei 9 Patienten, 4 Vorablationen bei 4 Patienten, 5 und mehr Vorablationen bei 2 Patienten. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl an Vorablationen bei Patienten mit (0x=24; 1x=2; 2x=1) und ohne LAA-Thrombus (0x=756; 1x=79; 2x=25; 3x=9; 4x=4; $\geq 5x=2$) im Mann-Whitney-U-Test ($U=11510.5$, $Z=-0.381$, $p=0.703$) mit sehr schwacher Korrelation, Spearmans $\rho=-0.013$.

Gleiches gilt für die linksatrialen Vorablationen. Hier wurde keine linksatriale Vorablation bei 803 Patienten beobachtet, 1 linksatriale Vorablation bei 60 Patienten, 2 linksatriale Vorablationen bei 28 Patienten, 3 linksatriale Vorablationen bei 8 Patienten, 4 linksatriale Vorablationen bei 1 Patienten, 5 und mehr linksatriale Vorablationen bei 2 Patienten. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl an linksatrialen Vorablationen bei Patienten mit (0x=25; 1x=1; 2x=1) und ohne LAA-Thrombus (0x=778; 1x=59; 2x=27; 3x=8; 4x=1; $\geq 5x=2$) im Mann-Whitney-U-Test ($U=11383.0$, $Z=-0.594$, $p=0.553$) mit sehr schwacher Korrelation, Spearmans $\rho=-0.02$.

Die Art der Ablation wurde als Pulmonalvenenisolation (63 Patienten, 7.0%), Pulmonalvenenisolation plus weiterer Ablation (24 Patienten, 2.7%) und nur weitere Ablation (34 Patienten, 3.8%) erfasst. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab für keine der Gruppen einen statistisch signifikanten Unterschied: für PVI $\chi^2(1)=0.461$, $p>0.999$, $\phi=-0.02$; für PVI plus weitere Ablation $\chi^2(1)=0.117$, $p=0.522$, $\phi=0.01$; für nur andere Ablation $\chi^2(1)=0.0003$, $p>0.999$, $\phi=-0.01$.

Insgesamt 36 Patienten (4%) hatten einen LAA-Verschluss in der Anamnese. Hiervon waren 19 Patienten mit interventionellem Verschluss (2.1%). Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.344$, $p=0.442$, $\phi=0.02$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet. Bei 17 Patienten (1.9%) wurde ein chirurgischer Verschluss vorgenommen. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.498$, $p=0.406$, $\phi=0.02$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Voroperationen an der Mitral- bzw. Aortenklappe wurden in interventionell, chirurgische Reparatur und chirurgischer Ersatz unterteilt. Jegliche Voroperationen der Mitralklappe betrafen 27 Patienten (3%). Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.306$, $p=0.644$, $\phi=0.02$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet. Auch hinsichtlich der Subgruppen gab es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Voroperationen der Aortenklappe betrafen ebenfalls 27 Patienten (3%). Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=2.598$, $p=0.159$, $\phi=-0.05$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet. Auch hinsichtlich der Subgruppen gab es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Einen LAA-Thrombus in der Anamnese hatten 35 Patienten (3.9%), hierunter befindet sich kein Patient, der wegen der Nachkontrolle eben dieses Thrombus zur TEE-Untersuchung vorgestellt wurde. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab einen hochsignifikanten

Zusammenhang ($\chi^2(1)=64.737$, $p<0.00001$, $\phi=0.27$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Echokardiographie-Befund

Bei 551 von 902 (61.1%) Patienten konnte die Größe des linken Vorhofs in cm^2 aus den Befunden entnommen oder aus den im RIS gespeicherten Bildern manuell nachbefundet werden. Die durchschnittliche Größe des linken Vorhofs war $26.1 \pm 7.9 \text{ cm}^2$. Die Größe des linken Vorhofs war in etwa vergleichbar bei Patienten mit ($n=15$, $28.2 \pm 6.2 \text{ cm}^2$) und ohne LAA-Thrombus ($n=536$, $26.0 \pm 8,0 \text{ cm}^2$), es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($t(15.35)=-1.34$, $p=0.199$, $d=-0.27$). Für die Gesamtpopulation $n=902$ Patienten konnte die Größe des linken Vorhofs in vergrößert/nicht vergrößert kategorisiert werden. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.165$, $p=0.685$, $\phi=0.01$).

Bei 636 von 902 Patienten (70.5%) konnte die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF in %) quantitativ aus den Befunden entnommen oder aus den im RIS gespeicherten Bildern manuell nachbefundet werden. Die durchschnittliche LVEF war $48.6 \pm 11\%$. Die LVEF von Patienten mit ($n=14$, $35.2 \pm 13.3\%$) war kleiner als von Patienten ohne LAA-Thrombus ($n=622$, $48.9 \pm 10.8\%$). Der Unterschied war sehr signifikant ($t(13.39)=3.81$, $p=0.002$, $d=1.26$).

Für die Gesamtpopulation $n=902$ Patienten konnte die LVEF in vier Klassen kategorisiert werden (0=normale, 1=leichtgradig reduzierte, 2=mittelgradig reduzierte, 3=hochgradig reduzierte LVEF; entspricht $EF>55\%$, $54-50\%$, $49-40\%$, $<40\%$). Der Median lag bei $m=0$ (IQR 0-2). Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die kategorisierte LVEF von Patienten mit oder ohne LAA-Thrombus unterscheidet. Es gab einen statistisch signifikanten

Unterschied der Mediane mit ($m=2$) oder ohne ($m=0$) LAA-Thrombus ($U=8972.0$, $Z=-2.369$, $p=0.018$), mit sehr schwacher Korrelation, Spearmans $\rho=0.08$.

Die Funktion der Mitralklappe und der Aortenklappe wurde als Insuffizienz (MI; AI) bzw. Stenose (MS; AS) erfasst und jeweils in vier Klassen eingeteilt (keine, Grad I-III). Für die Gesamtpopulation $n=902$ Patienten ist die mediane MI-Klasse $m=0$ (IQR 0-2). Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die MI-Klasse von Patienten mit oder ohne LAA-Thrombus unterscheidet. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($U=10635.0$, $Z=-0.93$, $p=0.352$), mit sehr schwacher Korrelation, Spearmans $\rho=-0.03$. Für die Gesamtpopulation $n=902$ Patienten ist die mediane MS-Klasse $m=0$ (IQR 0-0). Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die MS-Klasse von Patienten mit oder ohne LAA-Thrombus unterscheidet. Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied der MS-Klasse von Patienten mit ($M_{\text{Rang}}=477,96$) oder ohne ($M_{\text{Rang}}=450.68$) LAA-Thrombus ($U=11098.0$, $Z=-2,503$, $p=0.012$), mit sehr schwacher Korrelation, Spearmans $\rho=0.08$. Für die Gesamtpopulation $n=902$ Patienten ist die mediane AI-Klasse $m=0$ (IQR 0-1). Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die AI-Klasse von Patienten mit oder ohne LAA-Thrombus unterscheidet. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($U=11507.0$, $Z=-0.288$, $p=0.773$), mit schwacher Korrelation, Spearmans $\rho=0.01$. Für die Gesamtpopulation $n=902$ Patienten ist die mediane AS-Klasse $m=0$ (IQR 0-0). Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die AS-Klasse von Patienten mit oder ohne LAA-Thrombus unterscheidet. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($U=11653.0$, $Z=-0.701$, $p=0.483$), mit sehr schwacher Korrelation, Spearmans $\rho=-0.02$.

Eine Endokarditis wurde bei 12 Patienten (1.3%) nachgewiesen. Keiner dieser Patienten hatte einen LAA-Thrombus. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=0.375$, $p>0.999$, $\phi=-0.02$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Ein Persistierendes Foramen ovale bzw. ein Atrialer Septumdefekt konnte bei 36 Patienten (4.0%) nachgewiesen werden. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=1.157$, $p=0.621$, $\phi=-0.04$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Spontachechokonstrast im TEE konnte bei 100 Patienten (11.1%) festgestellt werden. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab einen hochsignifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=75.987$, $p<0.0001$, $\phi=0.29$). Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner als 5 wurde der Fisher-Exakt-Test berechnet.

Bei 617 Patienten (68.4%) wurde die Flussgeschwindigkeit im linken Vorhofrohr (in cm/s) gemessen. Die durchschnittliche Flussgeschwindigkeit betrug 53.9 ± 21.2 cm/s. Die Flussgeschwindigkeit von Patienten mit ($n=12$, 25.4 ± 11.6 cm/s) war im Durchschnitt kleiner als von Patienten ohne LAA-Thrombus ($n=605$, 54.4 ± 20.9 cm/s). Der Unterschied der Flussgeschwindigkeit bei Patienten mit und ohne LAA-Thrombus war hochsignifikant ($t(615)=4.79$, $p<0.0001$, $d=1.4$). Bei 716 Patienten (79.4%) konnte die Flussgeschwindigkeit dichotom als reduziert/nicht-reduziert erfasst werden. Der Chi-Quadrat-Test mit dem Vorhandensein eines LAA-Thrombus ergab einen sehr signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1)=10.151$, $p=0.0014$, $\phi=0.12$).

Die Kontraktilität des LAA wurde visuell erfasst und in normal, leichtgradig eingeschränkt und hochgradig eingeschränkt eingeteilt. Für die Gesamtpopulation n=902 Patienten ist die mediane LAA-Kontraktilitäts-Klasse m=0 (IQR 0-2). Ein Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob sich die LAA-Kontraktilität von Patienten mit oder ohne LAA-Thrombus unterscheidet. Es gab einen hochsignifikanten Unterschied der Kontraktilität von Patienten mit (m=2) oder ohne (m=1) LAA-Thrombus (U=6256.5, Z=-5.104, p<0.0001), mit schwacher Korrelation, Spearmans $\rho=0.17$.

Binär-logistische Regressionsanalyse

Vorbereitende Schritte

Zunächst wurden die Voraussetzungen der Regressionsanalyse (fehlende Werte, minimale Stichprobengröße) geprüft.

Drei Variablen hatten zwischen 165 und 351 fehlende Werte (18.2% - 38.9%).

Zwei der echokardiographisch bestimmten Variablen konnten nicht aus den Befunden erfasst oder aus den gespeicherten Bildern nachbefundet werden. Dies betrifft die Größe des linken Atriums in cm² (fehlend bei 351 Patienten=38.9%) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in % (fehlend bei 266 Patienten=29.5%). Die stetigen Variablen konnten durch Erfassung auf niedrigerem Skalenniveau in nominalskaliert (linkes Atrium vergrößert / nicht vergrößert) bzw. ordinalskaliert (LVEF normal, leichtgradig, mittelgradig und hochgradig reduziert) erfasst werden.

Der genaue Zeitpunkt der Erstdiagnose konnte bei 165 Patienten (18.2%) nicht in Erfahrung gebracht werden. Aus der erfassten Anamnese bzw. der Kombination vorliegender Daten (z.B. alte Arztbriefe) konnte für alle Patienten ermittelt werden, dass die Erstdiagnose über zwei Monate vor der Vorstellung erfolgt sein musste. Dieses wurde dichotom kodiert in einer neuen Variable erfasst. Es wurde daher keine Imputation durchgeführt.

Alle Variablen wurden auf die Anzahl positiver Fälle untersucht. Insgesamt 29 Variablen oder Ausprägungen hatten weniger als 10 Fälle. Diese sind in Tabelle 6 mit den Maßnahmen, die zum Einschluss der Information führen, aufgeführt. Für die meisten Variablen/Kategorien konnte der Informationsgehalt so transportiert werden.

Variablenname	Anzahl Fälle	Maßnahmen zum Einschluss
Diabetes mellitus Typ I	1	Einschluss in Variable „Jeglicher DM“
Intervention an Bauchaorta	5	Einschluss in Variable „Vaskuläre Erkrankung im Sinne CHA ₂ DS ₂ -VASC-Score“
KHK mit Z.n. STEMI	9	
Niereninsuffizienz St. I	3	Kein Einschluss
Leber: Bilirubin >2x Normalwerts	2	Einschluss in Variable „Lebererkrankung im Sinne HAS-BLED-Score“
Leber: Transaminasen >3x Normalwerts	2	
TAH mit Prasugrel	1	Einschluss in Variable „Jegliche Thrombozyten-aggregationshemmung“
TAH mit Ticagrelor	2	
OAK mit Edoxaban	6	Einschluss in Variable „Jegliche Faktor Xa-Inhibitoren“
OAK mit Edoxaban, volle Dosierung	5	
OAK Edoxaban, reduzierte Dosierung	1	
Anti-Arrhythmika Klasse 1a	1	Einschluss in Variable „Jegliche Anti-Arrhythmika“
Anti-Arrhythmika Klasse 1b	1	
Anti-Arrhythmika Klasse 4	1	
Arrhythmie: LAMRT	9	Einschluss in Variable „Linksatriale Tachykardie“
Arrhythmie: AT	8	
Arrhythmie: VT	8	Kein Einschluss
Vor-OP: MitraClip	9	Einschluss in Variable „Jegliche Mitralklappen Vor-OP“
Vor-OP: Aortenklappenreparatur	3	Einschluss in Variable „Jegliche Aortenklappen Vor-OP“
Vor-Ablationen: ≥4	6	In Variable Vor-Ablationen ≥3 enthalten, keine feinere Auflösung
Vor-Ablationen linksatrial: ≥4	3	
Zusätzliche Ablationen: CFAE	5	Kein Einschluss
Zusätzliche Ablationen: LAA Isolation	2	
Zusätzliche Ablationen: MAZE oder Chirurgische Ablation	4	
Zusätzliche Ablationen: Rotor-Ablation	1	
Z.n. LAA-Verschluss: Lariat-Device	1	Einschluss in Variable „Interventioneller LAA-Verschluss“
Mitralklappe: Stenose Grad I	9	Einschluss in Variable „Jegliche Mitralklappenstenose“
Mitralklappe: Stenose Grad II	4	
Mitralklappe: Stenose Grad III	1	

Tabelle 6: Variablen mit >10 Fällen

Ergebnis

Alle 902 Fälle konnten nach der Vorbereitung in die Regressionsanalyse einbezogen werden.

In das erste (mathematische Vorauswahl-) Modell sind die Variablen Niereninsuffizienz Stadium ≥III, Einnahme von NSAID, Therapie mit Faktor Xa

Antagonisten, INR, nicht-paroxysmales Vorhofflimmern, LAA-Thrombus in der Anamnese, hochgradig reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF $\leq 40\%$) und maximal leichtgradige Aortenklappeninsuffizienz (AI \leq Stadium I) eingeflossen. Die laborchemischen Parameter INR und aPTT wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die INR wurde wegen Ihrer Abhängigkeit von der Einnahme von VKA mit mehreren Zielbereichen ausgeschlossen. Die aPTT eignet sich zudem nicht zum Therapiemonitoring der oralen Antikoagulation und kann bei Einnahme von DOAK analysebedingt verfälscht sein.

Die Variable „Einnahme von NSAID“ wurde als Ausreißer entfernt. Im mathematischen Modell zeigte diese ein 95%-Konfidenzintervall der Odds von 3.7 bis 143 trotz geringer Anzahl an Datenpunkten (16 Erfassungen, hiervon 2 bei Patienten mit LAA-Thrombus) sowie viele Korrelationen mit anderen Variablen.

Die Variablen zeigten untereinander keine Multikollinearität im Sinne des Modells (Korrelationskoeffizient $r \leq 0.80$). Die Daten enthalten durch Umcodierungen und Transformationen, aber auch durch Aufnahme von Scores und den dazugehörigen Items eine hohe Anzahl an Ties. Ebenso sind Korrelationen bei bekannten Risikofaktoren (beispielweise Alter und arterieller Hypertonus) zu erwarten gewesen.

In der nach diesen Anpassungen erneut durchgeführten schrittweisen Regressionsanalyse sind die Variablen LAA-Thrombus in der Anamnese (Schritt 1), Niereninsuffizienz \geq Stadium III (Schritt 2), nicht-paroxysmales Vorhofflimmern (Schritt 3) und Therapie mit Faktor Xa-Antagonisten (Schritt 4) eingeflossen.

Da pro angefangene 10 Events eine Variable in das Modell aufgenommen werden soll, wird die Regressionsrechnung bei 27 LAA-Thromben mit den Variablen der ersten drei Schritte mit der Methode „Einschluss“ wiederholt.

Die drei Variablen hatten untereinander nur schwache Korrelationen mit einem Korrelationskoeffizient r zwischen 0.043 und 0.087.

Das Regressionsmodell war statistisch signifikant ($\chi^2(3)=49.248$, $p<0.001$). Der Hosmer-Lemeshow-Test zeigte eine hohe Anpassungsgüte ($\chi^2(3)=3.162$, $p>0.05$).

Die Varianzaufklärung war akzeptabel (Nagelkerkes $R^2=0.225$).

Der Gesamtprozentsatz der richtigen Klassifikation war 77.1%, bei einer Sensitivität von 70.4% und einer Spezifität von 77.3% unter Annahme eines Trennwertes von 0.027. Der Trennwert wurde durch eine angepasste ROC-Analyse (receiver operating characteristics) bestimmt, um eine möglichst hohe Sensitivität zu erreichen (viele Thromben korrekt vorherzusagen), gleichzeitig aber auch eine Spezifität von deutlich über 50% zu wahren (ein besseres Modell, als eine rein zufällige Klassifizierung).

		Vorhergesagt		Prozente (korrekt)
		Nein	Ja	
Beobachtet	Nein	676	199	77.3%
	Ja	8	19	70.4%
Trennwert 0.027				77.1%

Tabelle 7: Klassifizierungstabelle

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der Regressionsrechnung zusammengefasst dargestellt.

	Regressions- koeffizient B	Std.- Fehler	Wald	df	Sig. (p)	OR	95% Konfidenzintervall OR	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Anamnestisch LAAT	2.498	0.481	26.960	1	<0.0001	12.162	4.736	31.231
Niereninsuffizienz ≥CKD Stadium III	1.501	0.485	9.588	1	0.002	4.484	1.735	11.593
Nicht-Paroxysmales Vorhofflimmern	1.353	0.515	6.898	1	0.009	3.870	1.410	10.626
Konstante	-5.588	0.585	91.205	1	0.000	0.004		

Tabelle 8: Ergebnisse der Regressionsrechnung

Eine ROC-Analyse wurde zusätzlich durchgeführt, um die diagnostische Güte des Prognosemodells zu evaluieren. Hierbei wurden die in der logistischen Regression errechneten Wahrscheinlichkeiten aus dem Modell mit allen möglichen Kombinationen aus Sensitivität und Spezifität (durch verschiedene Klassifikationstrennwerte) verglichen und graphisch aufgetragen (vgl. Abbildung 6).

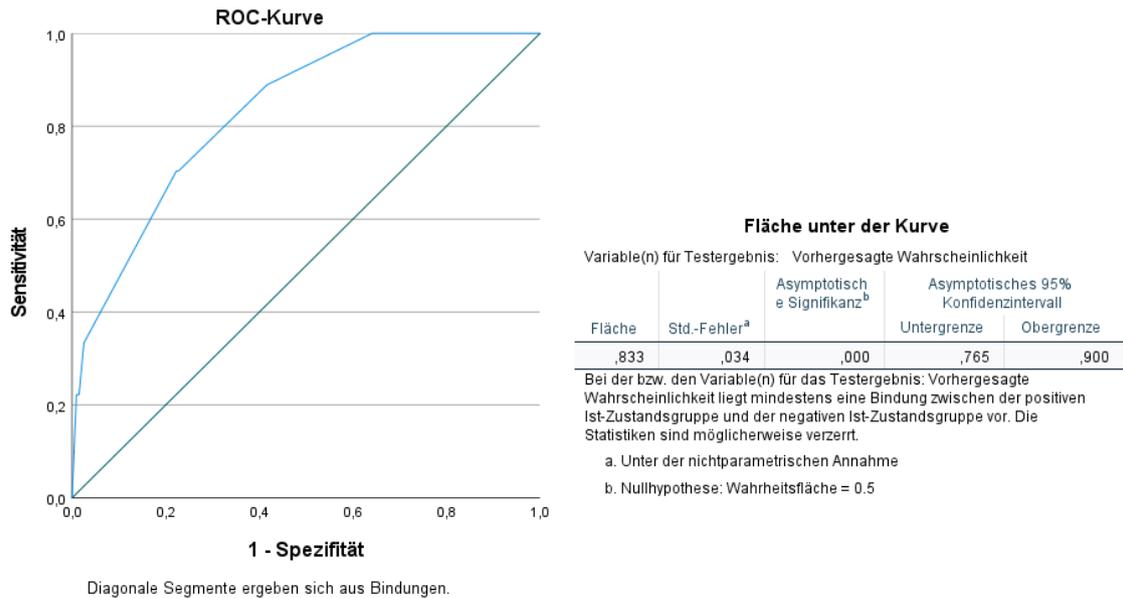


Abbildung 6: ROC-Kurve und AUC des Prognosemodells

Die Fläche unter der Kurve (AUC, Area under curve) dient dabei als Gütemaß und kann Werte zwischen 0 und 1 erreichen. Dichotome Merkmalsausprägungen erreichen bei zufälliger Verteilung eine AUC von 0.5, sodass praktisch nur Werte zwischen 0.5 (Test nicht besser als der Zufall) und 1 (perfekter Test mit 100% Sensitivität und 100% Spezifität) auftreten.

Die AUC der hier vorliegenden Daten beträgt 0.833 (95%-KI 0.765-0.9), mit signifikantem Unterschied zur Nullhypothese der AUC von 0.5. Zu beachten ist dabei aber, dass die Modellierung und Validierung am selben Datensatz durchgeführt wurde wodurch die Modellgüte eher überschätzt wird.

Diskussion

Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Hauptziel dieser Arbeit war die Evaluation der Inzidenz von LAA-Thromben in einer nicht vorselektierten Kohorte des klinischen Versorgungsalltags sowie die Identifikation von Risikoparametern für das Auftreten von LAA-Thromben. Hieraus sollte ein Prognosemodell im Sinne einer Risikostratifikation entwickelt werden. Datengrundlage der retrospektiven, monozentrischen Studie waren alle elektronischen Patientenakten eines universitären Krankenhauses, die in einem Zwölfmonatszeitraum eine TEE-Untersuchung, unabhängig von der Indikation zur Durchführung, erhalten haben.

Die Inzidenz von LAAT lag bei 2.99% (27 von 902 Patienten) für die Gesamtkohorte. Aufgespalten nach Art der Antikoagulation betrug die Inzidenz ohne Orale Antikoagulation 3.07%, unter VKA-Therapie 4.8%, unter DOAK-Therapie 1.94%. Die einzelnen DOAK hatten dabei eine große Spannweite von 1.28% (Rivaroxaban) über 1.42% (Apixaban) bis 7.69% (Dabigatran). Mit Edoxaban wurden lediglich 6 Patienten behandelt, sodass hierzu keine weiteren Aussagen getroffen werden können.

In der univariablen Analyse konnten einige signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne LAA-Thrombus nachgewiesen werden. Der CHA₂DS₂-VASc Score ($p=0.03$, Spearman's $\rho=0.07$ bzw. für CHA₂DS₂-VASc ≥ 5 , $p<0.001$, $\phi=0.11$ oder CHA₂DS₂-VASc ≤ 1 , $p=0.039$, $\phi=-0.07$) sowie die darin enthaltenen Vorerkrankungen Arterieller Hypertonus ($p=0.039$, $\phi=0.07$) und Systolische Herzinsuffizienz ($p=0.006$, $\phi=0.1$) zeigten signifikante Unterschiede. Ebenso die Chronische Niereninsuffizienz ($p<0.001$, Spearman's $\rho=0.12$ oder CKD-Stadium $\geq III$ $p<0.001$, $\phi=0.13$) sowie ein LAA-Thrombus in der Anamnese ($p<0.001$, $\phi=0.27$).

Auch die Art der Arrhythmie hatte einen signifikanten Unterschied zur Folge. Während Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern ($p < 0.001$, $\phi = -0.12$) hochsignifikant weniger Thromben hatten, war der Effekt für persistierendes ($p < 0.001$, $\phi = 0.11$) oder nicht-paroxysmales Vorhofflimmern ($p < 0.001$, $\phi = 0.13$) gegenläufig. Die Zeit seit Erstdiagnose der linksatrialen Arrhythmie war ebenso signifikant unterschiedlich ($p = 0.043$, $\rho = 0.07$).

Von den erfassten Variablen der Medikation galt dies für Dabigatran in voller Dosierung ($p = 0.043$, $\phi = 0.08$) sowie OAK mit jeglichem Faktor Xa Antagonist ($p = 0.014$, $\phi = -0.08$).

Die echokardiographischen Variablen können in zwei Gruppen geclustert werden: Transthorakal (also nicht-invasiv) gemessene sowie transösophageal (invasiv) gemessene Parameter. Transthorakal waren die Parameter LVEF in % (erfasst bei 70.5% der Patienten, $p = 0.002$, Cohens' $d = 1.26$), LVEF nominal ($p = 0.018$, Spearmans $\rho = 0.08$) sowie Mitralklappenstenose Grad 0-III ($p = 0.012$, Spearmans $\rho = 0.08$) signifikant.

Transösophageal war dies für die Parameter Spontanechokontrast ($p < 0.001$, $\phi = 0.29$), LAA Flussgeschwindigkeit in cm/s (erfasst bei 617/902 Patienten, $p < 0.001$, Cohens' $d = 1.4$), LAA Flussgeschwindigkeit dichotom ($p = 0.0014$, $\phi = 0.12$) sowie LAA Kontraktilität ($p < 0.001$, Spearmans $\rho = 0.17$) der Fall. Die invasiv gemessenen Parameter wurden lediglich univariabel ausgewertet, das Prognosemodell soll zur Risikostratifikation und damit Vermeidung der Erfassung eben jener Parameter beitragen.

Nicht signifikant waren die Einnahme von VKA ($p = 0.063$, $\phi = 0.06$), ein vorbekanntes Thromboembolisches Ereignis, wie z.B. ein Schlaganfall, ($p = 0.763$, $\phi = -0.01$) oder die Anzahl an Vorablationen ($p = 0.512$, $d = 0.1$).

Einige der Parameter konnten aus den gespeicherten Befunden oder Bilddaten nicht erhoben werden. Sie wurden daher wegen Unvollständigkeit von der weiteren Analyse ausgeschlossen, da nur vollständige Datensätze in die Regressionsrechnung einfließen können.

In der binär-logistischen Regression konnte ein Modell mit den Variablen LAA-Thrombus in der Anamnese ($p < 0.001$, 95%-Konfidenzintervall der Odds 4.74-31.23), Chronische Niereninsuffizienz CKD-Stadium $\geq III$ ($p = 0.002$, 95%-Konfidenzintervall der Odds 1.74-11.59) sowie Non-paroxysmales Vorhofflimmern ($p = 0.009$, 95%-Konfidenzintervall der Odds 1.41-10.62) entwickelt werden. Durch einen Hosmer-Lemeshow-Test konnte eine hohe Anpassungsgüte gezeigt werden ($p > 0.05$), die Varianzaufklärung war akzeptabel (Nagelkerkes $R^2 = 0.225$). Das Modell hat eine Sensitivität von 70.4%, eine Spezifität von 77.3%. Korrekt klassifiziert wurden 77.1% der Fälle für den Trennwert 0.027.

Interpretation im Vergleich zu Studien anderer Untersucher

Das linke Vorhofohr (LAA) ist in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der Forschung geraten. Eine Suchanfrage in der Datenbank PudMed.gov des „National Institutes of Health“ (USA) ergibt für den Suchbegriff „left atrial appendage“ im Jahr 2000 noch 76 Ergebnisse, im Jahr 2020 sind es bereits 760 [47].

Eine ganze Reihe von Untersuchungen wurde in den letzten Jahren veröffentlicht, in denen die Prävalenz von und mögliche Prädiktoren für LAAT untersucht wurden. Die Ergebnisse sind allerdings uneinheitlich

Die Leitlinien der European Society of Cardiology empfehlen die Durchführung einer TEE als Alternative zur dreiwöchigen Prä-Kardioversions-Antikoagulation, wenn eine frühzeitige Rhythmisierung angestrebt wird (Ib-Empfehlung). Eine Kardioversion ohne Durchführung einer TEE ist demnach bei Patienten mit

dreiwöchiger suffizienter Antikoagulation möglich, wobei der Zeitraum von drei Wochen frei nach theoretischen Überlegungen zur Auflösung möglicher präexistenter Thromben festgelegt wurde [23].

Im klinischen Versorgungsalltag wird eher der Maxime „primum non nocere“ gefolgt. Die Therapieadhärenz kann oft nur anamnestisch erfasst werden und die sehr uneinheitliche Studienlage zur Inzidenz von LAAT oder der daraus möglichen klinischen Folge Infarkt oder Thromboembolie trotz laufender Antikoagulation führt zu großzügiger Indikationsstellung zur Durchführung einer TEE. Black et al. zeigten bereits 1994 [5], dass Patienten trotz TEE-Ausschluss eines Thrombus nach der Kardioversion eine Thromboembolie erleiden können, wenn diese dann inadäquat antikoaguliert sind. In einem EHRA Consensus Statement aus 2017 [7] gaben 51% der Autoren an, eine TEE bei allen Patienten vor Ablation durchzuführen, 71% führen diese sogar bei Patienten durch, die über drei Wochen antikoaguliert sind. Die Therapieadhärenz für Dabigatran untersuchten Shore et al. [40] in einer großen Kohortenstudie (n=5376) unter Veteranen des US-Militärs und stellten eine schlechte Therapieadhärenz im ersten Jahr der Verschreibung bei über einem Viertel der Patienten fest. Zusätzlich wurden im Studiendesign 959 Patienten mit unter 30 Tagen Nachbeobachtungszeitraum ausgeschlossen, was die Quote an Nicht-Adhärenz noch steigern dürfte.

Ein großes Problem im Vergleich der Studien sind die mitunter sehr unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien. Stabile et al. [42] haben beispielsweise Patienten mit positiver Anamnese für systemische Thromboembolie oder LAAT komplett ausgeschlossen. Diese Faktoren sind in den Untersuchungen dieser Arbeit, aber auch bei Schaeffer et al. [37] als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von LAAT identifiziert worden. Ähnlich haben Frenkel et al. [13]

Patienten ausgeschlossen, die keine Antikoagulation eingenommen haben oder bei denen in auswärtigen Untersuchungen schon einmal LAAT festgestellt wurden.

Ebenso untersuchen andere Autoren mitunter kombinierte Endpunkte aus Infarkt (ischämisch oder hämorrhagisch), systemischer Thromboembolie, Myokardinfarkt und bei den sekundären Endpunkten auch (kardiovaskuläre) Mortalität. Beispiele hierfür sind Granger et al. [18], Eitel et al. [11] oder Cappato et al. [8]. Diese zeigten Eventraten, die ebenfalls stark schwanken.

Vergleichbare Studien anderer Autoren gehen mit der Behandlung von mehrfachen Untersuchungen des gleichen Patienten unterschiedlich um. Nishikii-Tachibana et al. [34] analysierten nur die Indexprozedur; Schaeffer et al. [37] analysierten alle Prozeduren, schlossen jedoch Patienten mit Z.n. LAAT aus. Alqarawi et al. [1] inkludierten alle durchgeführten TEE, unterschieden in der Analyse aber zwischen Patienten (Alter, Vorerkrankungen) und Prozeduren (Antikoagulation). Die direkte Vergleichbarkeit, auch hinsichtlich der Prädiktoren, kann hierdurch stark eingeschränkt sein.

Insgesamt variiert die Inzidenz von LAAT stark zwischen unterschiedlichen Studien. Nagarakanti et al. [33] wiesen im Rahmen der RE-LY Studie (Vergleich Dabigatran und Warfarin) Inzidenzen unter Dabigatran in reduzierter Dosierung von 1.8%, in voller Dosierung von 1.2% und unter Warfarin von 1.8% nach. Frenkel et al. [13] hingegen zeigten mit sehr feiner Auflösung (Thrombus, dichter Spontanechokontrast oder jeglicher Spontanechokontrast), dass je nach Klassifizierung auch bei DOAK Inzidenzen von >5% (für alle DOAK LAAT=4.4%, dichter Spontanechokontrast=6%; jeglicher Spontanechokontrast unter Dabigatran=10.8%, Rivaroxaban=11.3%, Apixaban=3.6%) möglich sind.

Nishikii-Tachibana et al. [34] wiesen LAAT bei 6.4% der Patienten nach, eingeschlossen waren 543 mit Warfarin antikoagulierte Patienten. Goette et al. [15] untersuchten Edoxaban im Vergleich zu Warfarin und zeigten mit Cappato et al. [8] und den dort untersuchten Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin vergleichbare Inzidenzen.

Göldi et al. [16] wiesen bei Patienten vor PVI eine insgesamt sehr geringe Inzidenz von jeweils etwa einem halben Prozent bei Patienten mit VKA oder DOAK-Therapie nach.

Die Inzidenzen unter DOAK-Therapie von 0% (Di Biase et al. [4]) oder 14.2% (Sikorska et al. [41]) und unter VKA-Therapie von 0.22% (Garg et al. [14]) oder 21% (Al Rawahi et al. [36]) dürften eher Ausreißer oder durch eine starke Patientenvorselektion zu erklären sein.

Eine aktuelle Metaanalyse von Lurie et al. [32] zur Prävalenz von LA-Thromben mit 35 Studien und 14653 Patienten gibt als durchschnittliche Prävalenz 2.73% (95%-KI 1.95%-3.8%) an, wobei DOAK (3.12%, 95%-KI 1.92%-5.03%) und VKA (2.8%, 95%-KI 1.86%-4.21%) vergleichbar sind ($p=0.674$).

In dieser Untersuchung wurden 27 Thromben auf 902 Patienten (2.99%) einer ungefilterten Population des medizinischen Versorgungsalltags festgestellt. Ohne orale Antikoagulation betrug die Inzidenz 3.07%, unter VKA-Therapie 4.8%, unter DOAK-Therapie 1.94% mit großer Spannweite von 1.28% (Rivaroxaban) über 1.42% (Apixaban) bis 7.69% (Dabigatran). Edoxaban mit lediglich 6 therapierten Patienten wird von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen, da hier keine sinnvollen Aussagen getroffen werden können. Die Inzidenz ist also innerhalb des erwartbaren Bereichs aus anderen Studien beobachtet worden.

In Tabelle 9 sind die hier aufgeführten Studien zusammengefasst dargestellt.

		Berichtete Eventrate, A = Inzidenz, B = Kombiniertes Endpunkt							
Studie	Anzahl Patienten / (Prozeduren)	A / B	Keine OAK	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban	DOAK gesamt	VKA
Granger et al. [18]	18201	B		1.27%					1.6%
Nagarakanti et al. [33]	1270 / (1983)	A			1.8% 1.2%				1.1%
Eitel et al. [11]	259	B	0.55%						5%
Cappato et al. [8]	1504	B					0.51%		1.02%
Nishikii-Tachibana et al. [34]	543	A							6.4%
Stabile et al. [42]	219	A						1.37%	
	DOAK mindestens 3 Wochen vor TEE, keine Berücksichtigung der Therapieadhärenz Ausschluss: Anamnestisch systemische Thromboembolie oder LAAT								
Sikorska et al. [41]	151	A						14.2%	10.3%
Larsen et al. [26]	61678	B		4.9%	2.8%		3%		3.3%
Goette et al. [15]	2199	B				0.46%			1%
Garg et al. [14]	1193 / (1465)	B	1.06%						0.22%
Di Biase et al. [4]	970	A		0%			0%		
Frenkel et al. [13]	388	A		0% -	5.4% -		5.4% -	4.4% -	2.9% -
				3.6%	10.8%		11.3%	6%	18%
Ausschluss: Anamnestisch LAAT, keine orale Antikoagulation									
Gunawardene et al. [19]	1658	A		1.2%	1.8%	--- (nur 25 Pat.)	0.5%	0.87%	1.1%
Schaeffer et al. [37]	1286	A	9.6%	5%	2.8%		1.9%	2.5%	5.3%
	Prospektive Beobachtungsstudie. Ausschluss: Anamnestisch LAAT								
Alqarawi et al. [1]	668 / (943)	A							0.67%
Al Rawahi et al. [36]	402	A		9.3%	5.2%		4.3%	6.4%	21%
Göldi et al. [16]	1358 / (1753)	A	1.2%					0.57%	0.5%
	Nur Patienten vor PVI. Kombiniertes Endpunkt aus LAAT und Spontanechokonstrast								
Gorczyca et al. [17]	1148	A			5.4%		3.5%	4.4%	
Lurie et al. [32]	Meta-Analyse 14653 Pat	A						3.12% (1.92%- 5.03%)	2.8% (1.86%- 4.21%)
Diese Arbeit	902	A	3.07%	1.42%	7.69%	--- (nur 6 Pat.)	1.28%	1.94%	4.8%

Tabelle 9: Inzidenz von LAAT in Vergleichsstudien, ggf. mit Angabe von Besonderheiten des Studiendesigns

Einige Autoren konnten Prädiktoren für LAAT ableiten. Nishikii-Tachibana et al. [34] ermittelten ein LA-Volumen ≥ 50 ml, eine LVEF $< 56\%$ und ein Brain Natriuretic Peptide (BNP) im Blut > 75 pg/ml als Prädiktoren in einer rein mit VKA antikoagulierten Studienpopulation vor erstmaliger Ablation eines Vorhofflimmerns.

Suffiziente Antikoagulation im Sinne der time in therapeutic range (TTR) war in beiden Gruppen nahezu identisch und daher nicht prädiktiv ($p=0.901$).

Sikorska et al. [41] hatten stark von anderen Studien nach oben abweichende Inzidenzen (14.2% unter DOA-K und 10.3% unter VKA-Therapie). Als Prädiktoren wiesen die Autoren Persistierendes Vorhofflimmern und eine eGFR $<60\text{ml/min}$ nach.

Frenkel et al. [13] wiesen als Prädiktoren eine Herzinsuffizienz und ebenfalls ein Persistierendes Vorhofflimmern nach. Ausschlusskriterien waren hier anamnestisch ein LAAT sowie keine orale Antikoagulation.

Bei Gunawardene et al. [19] konnte ein höherer $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score, eine LVEF $<30\%$, eine Hypertrophe Kardiomyopathie und erneut ein nicht-paroxysmales Vorhofflimmern als Prädiktoren nachgewiesen werden. Inkludiert wurden Patienten vor Katheterablation.

Schaeffer et al. [37] mit ihrer prospektiven Beobachtungsstudie wiesen ebenfalls die GFR (sowie das Serumkreatinin) nach. Zusätzlich waren der BMI, ein arterieller Hypertonus, eine tachykardieinduzierte Myopathie, eine anamnestische Embolie und jegliche orale Antikoagulation Prädiktoren. Aus der Echokardiographie umfasste dies zudem Spontanechokонтраст sowie LAA Flussgeschwindigkeit.

Göldi et al. [16] wiesen in einer recht großen Studie ($n=1358$ Patienten/ 1753 TEE) ebenfalls das nicht-paroxysmale Vorhofflimmern und einen höheren $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ als Prädiktoren nach. Als zusätzlichen prädiktiven Parameter erfasste die Studie das Vorliegen von Vorhofflimmern zum Zeitpunkt der TEE, traf aber keine Aussage über eine mögliche Korrelation mit nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern.

Gorczyca et al. [17] wiesen erneut nicht-paroxysmales Vorhofflimmern und eine GFR <60ml/min nach. Der CHA₂DS₂-VASc war bei Werten ≥ 2 prädiktiv. Patienten mit Apixaban wurden wegen geringer Anzahl exkludiert, sodass nur Dabigatran und Rivaroxaban analysiert wurden, Edoxaban fand keine Nennung.

In der Metaanalyse von Lurie et al. [32] hatten Patienten mit nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern im Vergleich zu paroxysmalem Vorhofflimmern eine etwa vierfach erhöhte Inzidenz an LAAT (4.81%; 95%-KI 3.35%-6.86% im Vergleich zu 1.03%; 95%-KI 0.52%-2.03%; $p < 0.001$). Die Vorstellung zur Kardioversion im Vergleich zur Ablation war ebenfalls mit einer erhöhten Frequenz an LAAT verbunden (5.55%; 95%-KI 3.15%-9.58% im Vergleich zu 1.65%; 95%-KI 1.07%-2.53%; $p < 0.001$). Und auch der CHA₂DS₂-VASc als Vergleich ≤ 2 vs. ≥ 3 zeigte eine deutliche Risikoerhöhung bei erhöhtem Score (1.06%; 95%-KI 0.45%-2.49% im Vergleich zu 6.31%; 95%-KI 3.72%-10.49%; $p < 0.001$).

Die Ergebnisse dieser Untersuchung decken sich also mit vielen der publizierten Daten. Insbesondere das nicht-paroxysmale Vorhofflimmern bzw. persistierende Vorhofflimmern ist mit einer deutlichen Risikosteigerung verbunden (OR von 3.27 bei Frenkel et al. [13] bis 7.96 bei Gunawardene et al. [19] bzw. Vervierfachung der Inzidenz in der Metaanalyse von Lurie et al. [32]), die OR dieser Untersuchung liegt bei 3.87 (95%-KI 1.41.-10.63; $p = 0.009$).

In Tabelle 10 sind die Prädiktoren, die andere Autoren nachgewiesen haben, mit ihren jeweiligen statistischen Kenngrößen dargestellt.

Studie	Anzahl Patienten	Prädiktor	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
				Von	Bis	
Nishikii-Tachibana et al. [34]	543	LA-Volumen $\geq 50\text{ml}$	8.68	1.13	67.0	0.038
		LVEF $< 56\%$	4.88	2.2	10.81	< 0.001
		BNP $> 75 \text{ pg/ml}$	6.22	1.75	22.13	0.005
Sikorska et al. [41]	151	Persistierendes Vorhofflimmern	4.14	1.23	13.97	0.022
		eGFR $< 60\text{ml/min}$	3.64	1.09	12.21	0.036
Frenkel et al. [13]	388	Herzinsuffizienz	5.38	1.79	16.2	0.003
		Persistierendes Vorhofflimmern	3.27	1.06	10.2	0.040
Gunawardene et al. [19]	1658	Höherer CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	1.54	1.07	2.23	0.019
		LVEF $< 30\%$	8.32	1.19	36.29	0.011
		Nicht-paroxysmales Vorhofflimmern	7.96	1.52	146.64	0.049
		Hypertrophe Kardiomyopathie	9.63	1.36	43.05	0.007
Schaeffer et al. [37]	1286	BMI	1.07	1.00	1.15	0.045
		Art. Hypertonus	5.54	1.79	17.13	0.003
		Tachymyopathie	8.70	2.63	28.77	≤ 0.001
		Jegliche OAK-Therapie	0.17	0.06	0.52	0.002
		GFR	17.94	2.91	110.53	0.002
		Serumkreatinin	29.4	2.97	291.76	0.004
		Anamnestisch Embolie	2.79	1.19	6.57	0.019
		Spontanechoktrast	71.34	29.36	173.36	≤ 0.001
		LAA Flussgeschwindigkeit	0.2	0.10	0.40	≤ 0.001
Göldi et al. [16]	1358	Nicht-paroxysmales Vorhofflimmern	3.694	1.860	7.336	0.0002
		Vorhofflimmern zum Zeitpunkt der TEE	1.986	1.114	3.542	0.02
		Höherer CHA ₂ DS ₂ -VASc	1.410	1.135	1.752	0.002
Gorczyca et al. [17]	1148	Nicht-paroxysmales Vorhofflimmern	6.30	2.22	17.91	0.0005
		CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	2.11	1.15	3.88	0.0161
		GFR $< 60\text{ml/min}$	2.05	1.14	3.67	0.0160
Diese Arbeit	902	LAAT in Anamnese	12.16	4.74	31.23	< 0.001
		GFR $< 60\text{ml/min}$	4.48	1.73	11.59	0.002
		Nicht-paroxysmales Vorhofflimmern	3.87	1.41	10.63	0.009

Tabelle 10: Prädiktoren in Vergleichsstudien

Auch eine eingeschränkte Nierenfunktion, klassifiziert als GFR $< 60\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ bzw. CKD Stadium III, ist als unabhängiger Prädiktor in vielen Studien enthalten. Piccini et al. [35] zeigten bereits anhand der Daten der ROCKET-AF Studie (Zulassungsstudie von Rivaroxaban), dass eine glomeruläre Filtrationsrate unter

58ml/min/1.73m² ein Prädiktor für einen Infarkt oder eine systemische Thromboembolie ist. Die OR dieser Untersuchung liegt mit 4.48 (95%-KI 1.73-11.59; p=0.002) auf vergleichbarem Niveau (OR von 2.05 bei Gorczyca et al. [17] bis 17.94 bei Schaeffer et al. [37], obgleich letztere ein großes Konfidenzintervall von 2.91 bis 110.53 berichten).

Der dritte Prädiktor der vorliegenden Untersuchung war der anamnestische Zustand nach LAA-Thrombus mit OR 12.16 (95%-KI 4.74-31.23; p<0.001). In der Studie von Schaeffer et al. [37] war dies ein Ausschlusskriterium, gleichzeitig wiesen die Autoren aber eine anamnestische systemische Embolie als Prädiktor mit OR 2.79 (95%-KI 1.19-6.57; p=0.019) nach. Hier bleibt zu spekulieren, ob beide Parameter miteinander korrelieren. Keine der weiteren Studien wies einen anamnestischen Zustand nach LAAT als Prädiktor nach.

Andere Faktoren, die als Prädiktoren in den oben genannten Vergleichsstudien festgestellt wurden, waren in dieser Untersuchung teilweise ein-dimensional signifikant, ohne in das multivariate Modell aufgenommen zu werden. Dies betraf beispielweise die reduzierte LVEF bzw. Herzinsuffizienz, Prädiktor bei Nishikii-Tachibana et al. [34], Frenkel et al. [13] oder Gunawardene et al. [19]. In dieser Untersuchung waren sowohl die dichotome Diagnose „Herzinsuffizienz ja/nein“ (p=0.006, ϕ =0.1), als auch die LVEF (p=0.002, d=1.26), als auch die kategorisierte LVEF „normal-leichtgradig-hochgradig reduziert“ (p=0.018, ρ =0.08) mit signifikanten Ergebnissen.

Der CHA₂DS₂-VASc-Score war, mit unterschiedlichen Referenzbereichen, Prädiktor bei Gorczyca et al. [17] (≥ 2), Gunawardene et al. [19] (höher) sowie in der Metaanalyse von Lurie et al. [32] (≥ 3) mit deutlich erhöhter Nachweisrate von LAAT

korreliert. In der vorliegenden Studie war der CHA₂DS₂-VASc bei einem Wert ≥ 5 hochsignifikant ($p < 0.001$, $\phi = 0.11$).

Ein weiterer Prädiktor aus Schaeffer et al. [37], ein arterieller Hypertonus, war in der vorliegenden Untersuchung univariabel signifikant ($p = 0.039$, $\phi < 0.01$). Schaeffer et al. wiesen ferner noch BMI, Tachymyopathie, jegliche OAK und die echokardiographischen Parameter Spontanechokonstrast und LAA-Flussgeschwindigkeit als Prädiktoren nach. Hier muss kritisch diskutiert werden, ob 9 Prädiktoren bei 60 nachgewiesenen Thromben nicht eine Überanpassung des Modells zur Folge haben.

In der Arbeit von Gunawardene et al. [19] wurde zusätzlich die HCM als Prädiktor festgestellt. Diese wurde dort bei 2 der LAAT und 26 der Nicht-LAAT Patienten nachgewiesen. HCM und LAAT bzw. systemische Thromboembolien sind beispielsweise bei Tuluce et al. [44] nachgewiesen worden. Für die vorliegende Arbeit wurde eine HCM als Vorerkrankung nicht erfasst.

Darüber hinaus wiesen Nishikii-Tachibana et al. [34] noch ein Volumen des linken Atriums ≥ 50 ml sowie einen Wert des Biomarkers BNP > 75 pg/ml als Prädiktor nach. LA-Vergrößerung korreliert mit einem längeren Bestehen der Arrhythmie, sodass möglicherweise das persistierende Vorhofflimmern (Nachweis in 86% der Thrombusgruppe) als Störfaktor agiert. BNP korreliert mit Herzinsuffizienz, sodass hier ebenfalls ein Einfluss im Sinne eines Störfaktors vorliegt (Nachweis von Herzinsuffizienz bei 63% der Thrombusgruppe). In der vorliegenden Arbeit war die LA-Vergrößerung nicht signifikant ($p = 0.685$) und BNP wurde nicht erhoben, da dieser Laborwert nicht zum Routinelabor der untersuchten Kohorte gehörte.

Diskussion möglicher zufälliger und systematischer Fehler

Eine systematische Fehlerquelle ist die monozentrische Studie, die eine Untersucherabhängigkeit oder eine Abhängigkeit von örtlichen Standards erzeugen kann.

Bei einer relativ geringen Rate an positiven Befunden ist eine große Anzahl an Fällen nötig, um eine ausreichende Power zu erreichen. Der eingangs erfolgte Vergleich mit den Prädiktoren diverser anderer Studien legt den Schluss nahe, dass die in dieser Arbeit nachgewiesenen Prädiktoren und damit Studiendesign und Datenauswahl valide sind, auch wenn Ein- und Ausschlusskriterien einen direkten Vergleich schwierig gestalten.

Durch das retrospektive Studiendesign können nicht in der Patientenakte enthaltene Daten im Nachhinein nicht nacherhoben werden. Gegebenenfalls aufgetretene Dokumentationsfehler sind als solche nicht zu erkennen oder zu beheben. Störfaktoren können nicht erkannt und daher auch nicht ausgeschlossen werden.

Das Design der Untersuchung, bedingt auch durch die Lage des Krankenhauses (Maximalversorger mit großem Einzugsgebiet, in dem diverse Krankenhäuser der Grund- und Regelversorgung liegen, loss to follow-up), berücksichtigt keine Nachbeobachtungen, beispielsweise zur Thrombusresolution. Dies muss aber auch bei dem Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien, die nicht auf Index-TEE, sondern auf Prozeduren abstellten, bedacht werden.

Zur Vermeidung einer Überanpassung sind nur die ersten drei Variablen (bei 27 Thromben) in das Regressionsmodell eingeflossen. Der vierte multivariat signifikante Prädiktor (Therapie mit Faktor Xa-Antagonisten) mit einer OR 0.322

(95%-KI 0.115 – 0.902, $p=0.031$) ist daher nicht in das Modell aufgenommen worden.

Die Prädiktoren wurden auf die Gesamtkohorte gerechnet. Subgruppenanalysen (beispielsweise nach Art der oralen Antikoagulation) könnten das Risiko noch genauer stratifizieren, dies erfordert jedoch deutlich größere Studien, um ausreichende Anzahlen an Thromben für jede der Subgruppe bestimmen zu können. Inzidenzen von 2% würden für 100 Thromben je Subgruppe (prospektive) Studiengrößen im Bereich von 30.000 Patienten erfordern. Eine mögliche Alternative wäre die Durchführung einer Fall-Kontrollstudie.

Schlussfolgerung

Die Inzidenz von LAAT unterliegt in der Literatur einer sehr großen Schwankungsbreite. Es wurden diverse Prädiktoren beschrieben, von denen zwei dieser Studie (Niereninsuffizienz und nicht-paroxysmales Vorhofflimmern) aus einer ungefilterten Kohorte des klinischen Versorgungsalltages einer Universitätsklinik grundsätzlich vergleichbar mit jenen der veröffentlichten Literatur sind. Der dritte hier nachgewiesene Prädiktor (Anamnestisch LAAT) war teilweise Ausschlussfaktor in anderen Studien, sodass die Vergleichbarkeit hierunter leidet. Er kann dennoch als starker Prädiktor in einem insgesamt guten Modell angesehen werden.

Die Studie wies erstmals Prädiktoren für eine ungefilterte Kohorte, wie sie täglich klinisch tätigen Ärzten begegnen kann, nach. Insbesondere bei Patienten mit nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern und Niereninsuffizienz (CKD Stadium \geq III bzw. GFR \geq 60ml/min) ist die Durchführung einer TEE vor Ablation oder Kardioversion dringend anzuraten. Bei Patienten, die mit Faktor Xa-Antagonisten antikoaguliert werden, sind Hinweise auf eine niedrigere Inzidenz von LAA-Thromben vorhanden. Evidenzbasierte Aussagen hierzu erfordern aber weitere Untersuchungen.

Für eine bessere Risikostratifikation wäre die Durchführung einer randomisiert-kontrollierten Studie (RCT) oder einer großen prospektiven Beobachtungsstudie wünschenswert. Bedingt durch die nötige Größe der Studie bei relativ niedrigen Eventraten wäre schon ein Pooling der Rohdaten der bereits bestehenden Studien wünschenswert. Durch die Erhöhung der Fallzahl und den Ausgleich von untersucherspezifischen Einflüssen könnte die Qualität der Evidenz erhöht werden, wodurch die Einschränkungen der hilfsweise durchgeführten Metaanalysen (u.a. fehlende Betrachtung intraindividuelle Besonderheiten) entfallen würden.

Zusammenfassung

Diese Arbeit evaluiert die Inzidenz von LAA-Thromben bei Patienten mit linksatrialen Tachykardien und identifiziert Prädiktoren für das Auftreten von LAA-Thromben in einer ungefilterten Kohorte des klinischen Versorgungsalltags.

Hierzu wurden alle TEE eines Zwölfmonatszeitraums der kardiologischen Abteilung in einer Universitätsklinik erfasst. Bei mehrfacher Durchführung wurde die Index-Prozedur erfasst. Ausschlusskriterien waren lediglich der vorzeitige Untersuchungsabbruch sowie die Wiedervorstellung zur Evaluation eines vorbeschriebenen Thrombus. Weitere Daten der Patienten wurden aus der elektronischen Patientenakte entnommen. Die Datensätze wurden anschließend univariabel und multivariat auf Prädiktoren hinsichtlich des Auftretens von LAA-Thromben untersucht.

Die Inzidenz von LAA-Thromben betrug ohne OAK 3.07%, unter DOAK-Therapie 1.94%, unter VKA-Therapie 4.8%. Es konnte ein Prädiktionsmodell mit den Variablen LAAT in der Anamnese, Niereninsuffizienz CKD-Stadium \geq III und nicht-paroxysmales Vorhofflimmern erstellt werden. Die Sensitivität betrug dabei 70.4%, die Spezifität 77.3%, korrekt klassifiziert wurden 77.1% der Fälle. Die AUC in der ROC-Kurve war 0.833. Die nachgewiesene Inzidenz und die ermittelten Prädiktoren sind mit anderen hierzu durchgeführten Studien vergleichbar.

Diese Arbeit konnte zeigen, dass Patienten mit LAAT in der Anamnese, Niereninsuffizienz CKD-Stadium \geq III oder nicht-paroxysmale Vorhofflimmern ein besonders hohes Risiko für das Vorliegen eines LAA-Thrombus haben. Daher sollten bei diesen Patienten vor der Durchführung einer Kardioversion oder Ablation einer TEE-Untersuchung unbedingt durchgeführt werden.

Literaturverzeichnis

- [1] Alqarawi W, Birnie DH, Spence S, Ramirez FD, Redpath CJ, Lemery R, Nair GM, Nery PB, Davis DR, Green MS, Beauchesne L, Chan K, Ascah K, Burwash I, Sadek MM. *Prevalence of left atrial appendage thrombus detected by transoesophageal echocardiography before catheter ablation of atrial fibrillation in patients anticoagulated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*. *Europace* 2018; 21:48–53
- [2] Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R. *Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung*. 10. Auflage. Springer, Berlin, 2003.
- [3] Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. *Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death*. *Circulation* 1998; 98:946–952
- [4] Biase LD, Briceno DF, Trivedi C, Mohanty S, Gianni C, Burkhardt JD, Mohanty P, Bai R, Gunda S, Horton R, Bailey S, Sanchez JE, Al-Ahmad A, Hranitzky P, Gallinghouse GJ, Reddy YM, Zagrodzky J, Hongo R, Beheiry S, Lakkireddy D, Natale A. *Is transesophageal echocardiogram mandatory in patients undergoing ablation of atrial fibrillation with uninterrupted novel oral anticoagulants? Results from a prospective multicenter registry*. *Heart Rhythm* 2016; 13:1197–1202
- [5] Black IW, Fatkin D, Sagar KB, Khandheria BK, Leung DY, Galloway JM, Feneley MP, Walsh WF, Grimm RA, Stollberger C. *Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study*. *Circulation* 1994; 89:2509–2513
- [6] Bouwmeester W, Zuithoff NPA, Mallett S, Geerlings MI, Vergouwe Y, Steyerberg EW, Altman DG, Moons KGM. *Reporting and Methods in Clinical Prediction Research: A Systematic Review*. *Plos Med* 2012; 9:e1001221
- [7] Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen P-S, Chen S-A, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, Groot NMS (Natasja) de, Biase LD, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM,

Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao H-M, Verma A, Wilber DJ, Yamane T, Reviewers: D, Blomström-Lundqvist C, Paola AAVD, Kistler PM, Lip GYH, Peters NS, Pisani CF, Raviele A, Saad EB, Satomi K, Stiles MK, Willems S. *2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation*. *Europace* 2018; 20:e1–e160

[8] Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma C-S, Heuzey J-YL, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, Eickels M van, Hohnloser SH. *Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation*. *Eur Heart J* 2014; 35:3346–3355

[9] Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2. Auflage. Erlbaum, Hillsdale, NJ, 1988.

[10] Deisenhofer I, Estner H, Pustowoit A. *Chapter 10: Catheter Ablation of atrial fibrillation*. In: Schmitt C, Deisenhofer I, Zrenner B (Hrsg.). *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias A Practical Approach*. 1. Auflage. Steinkopff, Darmstadt, 2006. S.: 211–246

[11] Eitel C, Koch J, Sommer P, John S, Kircher S, Bollmann A, Arya A, Piorkowski C, Hindricks G. *Novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation*. *Ep Europace* 2013; 15:1587–1593

[12] Fisher M, Adams RD. *Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction*. *J Neuropathol Exp Neurol* 1951; 10:92–94

[13] Frenkel D, D'Amato SA, Al-Kazaz M, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G, Ip JE, Sharma SK, Yang H, Singh P, Lerman BB, Cheung JW. *Prevalence of Left Atrial Thrombus Detection by Transesophageal Echocardiography A Comparison of Continuous Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Versus Warfarin*

Therapy in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. Jacc Clin Electrophysiol 2016; 2:295–303

[14] Garg A, Khunger M, Seicean S, Chung MK, Tchou PJ. *Incidence of Thromboembolic Complications Within 30 Days of Electrical Cardioversion Performed Within 48 Hours of Atrial Fibrillation Onset.* Jacc Clin Electrophysiol 2016; 2:487–494

[15] Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, Mercuri MF, Grosso MA, Fernandez V, Al-Saady N, Pelekh N, Merkely B, Zenin S, Kushnir M, Spinar J, Batushkin V, Groot JR de, Lip GYH. *Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial.* Lancet 2016; 388:1995–2003

[16] Göldi T, Krisai P, Knecht S, Aeschbacher S, Spies F, Zeljkovic I, Kaufmann BA, Schaer B, Conen D, Reichlin T, Osswald S, Sticherling C, Kühne M. *Prevalence and Management of Atrial Thrombi in Patients With Atrial Fibrillation Before Pulmonary Vein Isolation.* Jacc Clin Electrophysiol 2019; 5:1406–1414

[17] Gorczyca I, Michalska A, Chrapek M, Budnik M, Starzyk K, Jelonek O, Uziębło-Życzkowska B, Kapłon-Cieślicka A, Gawałko M, Krzesiński P, Jurek A, Scisło P, Kochanowski J, Kiliszek M, Gielerak G, Filipiak KJ, Opolski G, Wożakowska-Kapłon B. *Thrombus in the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in clinical practice—A multicenter registry.* J Cardiovasc Electr 2020; 31:2005–2012

[18] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalibaf M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FWA, Zhu J, Wallentin L. *Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation.* New Engl J Medicine 2011; 365:981–992

[19] Gunawardene MA, Dickow J, Schaeffer BN, Akbulak RÖ, Lemoine MD, Nühlich JM, Jularic M, Sinning C, Eickholt C, Meyer C, Moser JM, Hoffmann BA,

Willems S. *Risk stratification of patients with left atrial appendage thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation: An approach towards an individualized use of transesophageal echocardiography.* J Cardiovasc Electr 2017; 28:1127–1136

[20] Hahn R, Saric M, Faletra FF, Garg R, Gillam LD, Horton K, Khaliq O, Little SH, Mackensen GB, Oh J, Quader N, Safi L, Scalia GM, Lang RM. *Recommended Standards for the Performance of Transesophageal Echocardiographic Screening for Structural Heart Intervention: From the American Society of Echocardiography.* J Am Soc Echocardiog 2021;

[21] Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, Reeves ST, Shanewise JS, Siu SC, Stewart W, Picard MH. *Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination: Recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists.* J Am Soc Echocardiog 2013; 26:921–964

[22] Hara H, Virmani R, Holmes DR, Buchbinder M, Lesser JR, Tassel RAV, Mooney MR, Schwartz RS. *Is the left atrial appendage more than a simple appendage?* Catheter Cardio Inte 2009; 74:234–242

[23] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, Meir ML, Lane DA, Lebeau J-P, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Gelder ICV, Putte BPV, Watkins CL, Group ESD, Kirchhof P, Kühne M, Aboyans V, Ahlsson A, Balsam P, Bauersachs J, Benussi S, Brandes A, Braunschweig F, Camm AJ, Capodanno D, Casadei B, Conen D, Crijns HJGM, Delgado V, Dobrev D, Drexel H, Eckardt L, Fitzsimons D, Folliguet T, Gale CP, Gorenek B, Haeusler KG, Heidbuchel H, Jung B, Katus HA, Kotecha D, Landmesser U, Leclercq C, Lewis BS, Mascherbauer J, Merino JL, Merkely B, Mont L, Mueller C, Nagy KV, Oldgren J, Pavlović N, Pedretti RFE, Petersen SE, Piccini JP, Popescu BA, Pürerfellner H, Richter DJ, Roffi M, Rubboli A, Scherr D, Schnabel RB, Simpson IA, Shlyakhto E, Sinner MF, Steffel J, Sousa-Uva M, Suwalski P, Svetlosak M, Touyz RM, Windecker S, Baigent C, Collet J-P, Dean V, Grobbee DE, Halvorsen S, Jüni P, Petronio AS, Delassi T, Sisakian HS, Chasnoits A, Pauw MD, Smajić E, Shalغانov T, Avraamides P, Kautzner J, Gerdes C, Alaziz

AA, Kampus P, Raatikainen P, Boveda S, Papiashvili G, Vassilikos VP, Csanádi Z, Arnar DO, Galvin J, Barsheshet A, Caldarola P, Rakisheva A, Bytyçi I, Kerimkulova A, Kalejs O, Njeim M, Puodziukynas A, Groben L, Sammut MA, Grosu A, Boskovic A, Moustaghfir A, Groot N de, Poposka L, Anfinson O-G, Mitkowski PP, Cavaco DM, Siliste C, Mikhaylov EN, Bertelli L, Kojic D, Hatala R, Fras Z, Arribas F, Juhlin T, Sticherling C, Abid L, Atar I, Sychov O, Bates MGD, Zakirov NU. *2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)The Task Force for the diagnosis and 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.* Eur Heart J 2020; 42:ehaa612

[24] Hoth M, Wischmeyer E. *Kapitel: Herz.* In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E (Hrsg.). *Duale Reihe Physiologie.* 3. Auflage. Thieme, Stuttgart, 2017. S.: 81–114

[25] Hoth M, Wischmeyer E. *Kapitel: Blut.* In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E (Hrsg.). *Duale Reihe Physiologie.* 3. Auflage. Thieme, Stuttgart, 2017. S.: 173–198

[26] Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GYH. *Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study.* Bmj 2016; 353:i3189

[27] Lewalter T, Lüderitz B. *Kapitel 3 Systematik und klinisches Bild der Herzrhythmusstörungen.* In: Lewalter T, Lüderitz B (Hrsg.). *Herzrhythmusstörungen: Diagnostik und Therapie.* 6. Auflage. Springer, Heidelberg, 2010. S.: 56–60

[28] Lewalter T, Lüderitz B. *Kapitel 7: Tachykarde Herzrhythmusstörungen.* In: Lewalter T, Lüderitz B (Hrsg.). *Herzrhythmusstörungen: Diagnostik und Therapie.* 6. Auflage. Springer, Heidelberg, 2010. S.: 218–266

- [29] Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. *Identifying Patients at High Risk for Stroke Despite Anticoagulation*. *Stroke* 2010; 41:2731–2738
- [30] Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. *Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation*. *Chest* 2010; 137:263–272
- [31] Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. *Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation*. *Circulation* 2004; 110:1042–1046
- [32] Lurie A, Wang J, Hinnegan KJ, McIntyre WF, Belley-Côté EP, Amit G, Healey JS, Connolly SJ, Wong JA. *Prevalence of Left Atrial Thrombus in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation*. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77:2875–2886
- [33] Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, Flaker G, Brugada J, Kamenský G, Parekh A, Reilly PA, Yusuf S, Connolly SJ. *Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation*. *Circulation* 2011; 123:131–136
- [34] Nishikii-Tachibana M, Murakoshi N, Seo Y, Xu D, Yamamoto M, Ishizu T, Atsumi A, Machino-Ohtsuka T, Kuroki K, Yamasaki H, Igarashi M, Sekiguchi Y, Aonuma K. *Prevalence and Clinical Determinants of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Atrial Fibrillation Before Pulmonary Vein Isolation*. *Am J Cardiol* 2015; 116:1368–1373
- [35] Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, Patel MR, Mahaffey KW, Halperin JL, Breithardt G, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Fox KAA, Califf RM, Investigators RASC and. *Renal Dysfunction as a Predictor of Stroke and Systemic Embolism in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation*. *Circulation* 2013; 127:224–232
- [36] Rawahi MA, Samuel M, Galatas C, Joza J, Lima PY, Barbosa R, Thanassoulis G, Bernier ML, Huynh T, Essebag V. *Incidence and Predictors of Intracardiac Thrombus on Pre-electrophysiological Procedure Transesophageal Echocardiography*. *Cjc Open* 2019; 1:231–237

- [37] Schaeffer B, Rüden L, Salzbrunn T, Pinnschmidt HO, Akbulak RÖ, Moser JM, Jularic M, Meyer C, Eickholt C, Sultan A, Lüker J, Steven D, Willems S, Hoffmann BA. *Incidence of intracardiac thrombus formation prior to electrical cardioversion in respect to the mode of oral anticoagulation.* J Cardiovasc Electr 2018; 29:537–547
- [38] Schmitz F. *Kapitel: Herz und Herzbeutel.* In: Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch H-G (Hrsg.). *Duale Reihe Anatomie.* . Thieme, Stuttgart, 2020. S.: 578–625
- [39] Schrickel J, Lüderitz B. *Kapitel 2: Kardiale Elektrophysiologie.* In: Lewalter T, Lüderitz B (Hrsg.). *Herzrhythmusstörungen Diagnostik und Therapie.* 6. Auflage. Springer, Heidelberg, 2010. S.: 26–56
- [40] Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L, Bradley SM, Maddox TM, Grunwald GK, Barón AE, Rumsfeld JS, Varosy PD, Schneider PM, Marzec LN, Ho PM. *Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: Insights from the Veterans Health Administration.* Am Heart J 2014; 167:810–817
- [41] Sikorska A, Baran J, Pilichowska-Paszkiel E, Sikora-Fraç M, Kryński T, Piotrowski R, Stec S, Zaborska B, Kułakowski P. *Risk of left atrial appendage thrombus in patients scheduled for ablation for atrial fibrillation: beyond the CHA2DS2VASc score.* Pol Archives Intern Medicine 2015; 125:921–928
- [42] Stabile G, Russo V, Rapacciuolo A, Divitiis MD, Simone AD, Solimene F, D'Onofrio A, Iuliano A, Maresca G, Esposito F, Rocca VL, Schillaci V, Crescenzo ID, Losi MA, Librera M. *Transesophageal echocardiography in patients with persistent atrial fibrillation undergoing electrical cardioversion on new oral anticoagulants: A multi center registry.* Int J Cardiol 2015; 184:283–284
- [43] Tilz RR, Lenz C, Sommer P, Roza M-S, Sarver AE, Williams CG, Heeger C, Hindricks G, Vogler J, Eitel C. *Focal Impulse and Rotor Modulation Ablation vs. Pulmonary Vein isolation for the treatment of paroxysmal Atrial Fibrillation: results from the FIRMAP AF study.* Europace 2020; 23:722–730

[44] Tuluçe SY, Kayıkcioglu M, Tuluçe K, Yılmaz MG, Özdoğan O, Aydın M, Hasdemir C. *Assessment of Left Atrial Appendage Function during Sinus Rhythm in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: Transesophageal Echocardiography and Tissue Doppler Study*. *J Am Soc Echocardiog* 2010; 23:1207–1216

[45] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. *Atrial Fibrillation: A Major Contributor to Stroke in the Elderly: The Framingham Study*. *Arch Intern Med* 1987; 147:1561–1564

[46] Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. *Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke The Framingham Study*. *Neurology* 1978; 28:973–973

[47] *PubMed.gov*. Im Internet:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=left+atrial+appendage&filter=years.2000-2021&sort=date>, Abgerufen am: February 10, 2021

Anhang

Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. univ. Roland Tilz als Doktorvater für die Überlassung des Themas und die Motivation zur Vollendung der Arbeit.

Den Teams der Elektrophysiologie und der Echokardiographie um PD Dr. med. Charlotte Eitel, PD Dr. med. Christian-Hendrik Heeger, Dr. med. Julia Vogler und PD Dr. med. Jan-Christian Reil danke ich für die intensive und lehrreiche Zusammenarbeit im Rahmen der Planung, Erfassung und Auswertung dieser Arbeit.

PD Dr. med. Christian-Hendrik Heeger, Felix Wätge und Dr. Peter Wohlmuth danke ich für das Lektorat und die konstruktive Diskussion.

Ein besonderer Dank gilt meiner Ehefrau und meinen zwei Kindern, ohne deren Verständnis und Rückhalt diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.