

Der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen
eingereicht von Prof. Dr. med. U. Tebbe

**Prädiktoren der linksatrialen Thromben und
Spontanechokontrastierung bei Patienten mit
Vorhofflimmern vor geplanter Kardioversion –
Eine monozentrische Erfahrung – eine systematische Analyse**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Alexandru Gabriel Bejinariu

aus

Botosani, Rumänien

Göttingen 2017

Die vorliegende Dissertation wurde in Detmold im Zeitraum von April 2013 bis Juni 2016 unter der Betreuung von Prof. Dr. U. Tebbe angefertigt.

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent/in Prof. Dr. med. U. Tebbe

Ko-Referent/in:

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Prädiktoren der linksatrialen Thromben und Spontanechokontrastierung bei Patienten mit Vorhofflimmern vor geplanter Kardioversion. Eine monozentrische Erfahrung – eine systematische Analyse" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 26.04.2017

.....

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Problematik.....	1
1.2 Aktueller Stand der Therapie von Vorhofflimmern.....	3
1.2.1 Frequenzkontrollierende Therapie	3
1.2.2 Rhythmuskontrollierende Therapie.....	4
1.3 Thromboembolieprophylaxe.....	5
1.4 TEE-geleitete Kardioversion.....	6
1.5 Fragestellung	7
2 Material und Methoden	10
2.1 Patientenkollektiv	10
2.2 Echokardiographische Untersuchung.....	11
2.3 Biomarker-Bestimmung	12
2.4 Statistische Auswertung.....	12
3 Ergebnisse.....	14
3.1 Epidemiologische Daten: Anamnese und Risiko-Scores.....	14
3.2 Echokardiographische Parameter und Biomarker	16
3.3 Prädiktoren für Thromben und Spontanechokontrastierung	17
4 Diskussion.....	19
4.1 Studienlage.....	19
4.2 Limitationen	20
5 Zusammenfassung.....	22
6 Anhang	23
6.1 Studienverzeichnis.....	23
7 Literaturverzeichnis	24

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: EKG eines Patienten mit Vorhofflimmern	1
Abbildung 2: Natürlicher Verlauf von Vorhofflimmern.....	2
Abbildung 3: TEE-geleitete Kardioversion.....	7
Abbildung 4: Virchow-Trias im linken Vorhofohr	8
Abbildung 5: Design der Untersuchung	14

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Epidemiologische Parameter bei Patienten mit und ohne LAA-Thrombus	15
Tabelle 2: Epidemiologische Parameter bei Patienten ohne LAA-Thrombus	15
Tabelle 3: Echokardiographische Parameter und Biomarker bei Patienten mit und ohne LAA-Thrombus.....	16
Tabelle 4: Echokardiographische Parameter und Biomarker bei Patienten ohne LAA-Thrombus.....	17
Tabelle 5: Multivariate logistische Regressionsanalyse	18
Tabelle 6: Multivariate ordinale logistische Regressionsanalyse.....	18
Tabelle 7: Übersicht der Studien zu unabhängigen Prädiktoren für LAA-Thromben.....	21

Abkürzungsverzeichnis

AA	Antiarrhythmikum
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AV	atrio-ventrikulär
BNP	B-Typ Natriuretisches Peptid
CI	<i>Confidence Interval</i>
CMIA	Chemilumineszenz–Micropartikel-Immunoassay
CRT-D	Kardiale Resynchronisationstherapie – Defibrillator
CRT-P	Kardiale Resynchronisationstherapie – Schrittmacher
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DOAC	direktes orales Antikoagulans
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
et al.	<i>et alii</i>
FEU	Fibrinogen-äquivalente Einheiten
ID	Identifikator
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
LA	linker Vorhof
LAA	linkes Vorhofohr
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NNT	<i>Number needed to treat</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PW-Doppler	<i>Pulsed Wave Doppler</i>
SEK	Spontanechokonstrastierung
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
USA	<i>United States of America</i>
VKA	Vitamin K-Antagonist

1 Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung in der allgemeinen Bevölkerung und geht mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von thromboembolischen Ereignissen einher, die tödlich verlaufen oder zu vollständiger Pflegebedürftigkeit führen [Lip et al. 2012]. Aus diesem Grund wird das Vorhofflimmern zunehmend als Problem des öffentlichen Gesundheitswesens in westlichen Industrieländern anerkannt. Laut in der prospektiven Rotterdam-Studie veröffentlichten Einschätzungen [Krijthe et al. 2013] wird sich die Anzahl von mit Vorhofflimmern neu diagnostizierten Patienten mit mehr als 55 Jahren bis 2060 in der Europäischen Union verdoppeln.

1.1 Definition und Problematik

Vorhofflimmern ist eine Tachykardie atrialen Ursprungs mit den folgenden elektrokardiographischen Merkmalen: unregelmäßige QRS-Abstände und niedrigamplitudige Grundlinie-Oszillationen (Flimmer- oder f-Wellen) [Morady und Zipes 2015]. Diese ungeordneten Vorhoferregungen werden typischerweise mit einer Ventrikelfrequenz von 100-160/min ohne bradykardisierenden pharmakologischen Einfluss übergeleitet (Abbildung 1) und führen zu einem Verlust der hämodynamischen Wirksamkeit von Vorhofkontraktionen.

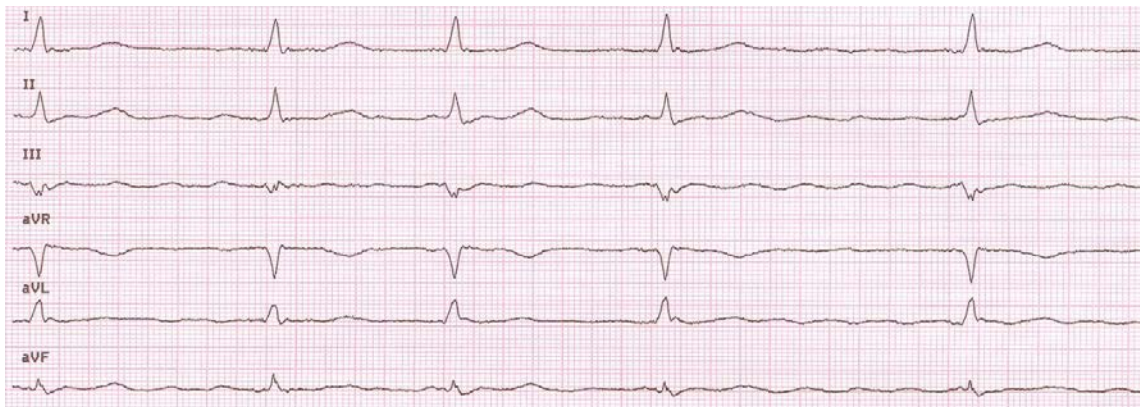


Abbildung 1: EKG eines Patienten mit Vorhofflimmern

In der von der ESC veröffentlichten Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Vorhofflimmerns [Camm et al. 2012] werden mehrere Typen beschrieben, die mit dem natürlichen Verlauf übereinstimmen (Abbildung 2):

- *Erstdiagnostiziertes Vorhofflimmern* gilt für Patienten, die sich erstmals in ihrem Leben mit Vorhofflimmern vorstellten, unabhängig von der tatsächlichen Dauer der Rhythmusstörung und der assoziierten Symptomatik. Die Dauer lässt sich in einigen Fällen nicht festlegen.

- *Paroxysmales Vorhofflimmern* terminiert spontan, in der Regel innerhalb von 48 Stunden. Die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Konversion ist meistens nach zwei Tagen gering.
- *Persistierendes Vorhofflimmern* wird durch eine Episodendauer von mindestens sieben Tagen gekennzeichnet. Dieser Typ von Vorhofflimmern beinhaltet auch die länger als 48 Stunden andauernden Episoden, die mittels elektrischer oder pharmakologischer Kardioversion terminiert werden.
- *Lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern* hält ein Jahr oder länger an, bevor eine Kardioversion unternommen wird.
- *Permanentes Vorhofflimmern* lässt sich diagnostizieren, wenn keine rhythmuserhaltenden Interventionen angestrebt werden. Die Rhythmusstörung ist vom Patienten akzeptiert und besser toleriert, die therapeutische Strategie stützt sich auf eine reine Frequenz-Kontrolle.

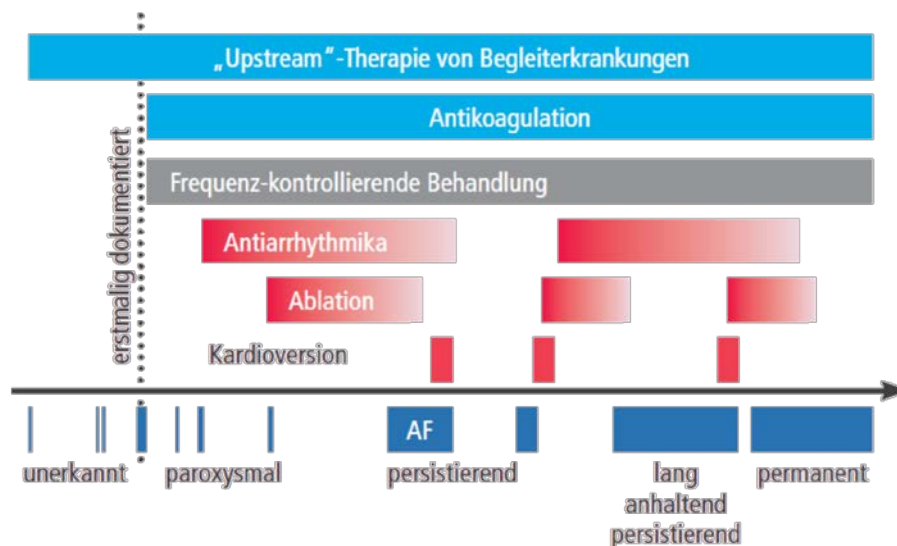


Abbildung 2: Natürlicher Verlauf von Vorhofflimmern [DGK Pocketleitlinie Vorhofflimmern 2012 nach Camm et al.]

Bezüglich der Klinik weist das Vorhofflimmern ein breites Spektrum von Symptomen auf: von der reinen Beschwerdefreiheit bis zum kardiogenen Schock oder massiven Schlaganfall. Laut Morady und Zipes schließt die Arrhythmie die folgenden häufigsten Symptome ein: Palpitationen, Dyspnoe, Abgeschlagenheit, Benommenheit. Durch die Freisetzung vom atrialen natriuretischen Peptid können die Patienten eine Polyurie bekommen. Die Synkope als führendes Symptom ist eher ungewöhnlich und lässt sich durch mehrere Mechanismen erklären (präautomatische Pausen oder passagerer Blutdruckabfall infolge hoher Ventrikelfrequenz). Typisch bei der körperlichen Untersuchung sind der arrhythmische Puls und das Pulsdefizit.

Die moderne, leitliniengerechte Behandlung von Vorhofflimmern stützt sich auf zwei Säulen: die Linderung der Symptomatik und die Verbesserung der Prognose. Das erste Ziel beinhaltet eine Vielfalt an Strategien, aber grundsätzlich sollte die Frage beantwortet werden,

ob eine Rhythmus- oder Frequenz-Kontrolle geeignet ist. Eine evidenzbasierte Risikostratifikation [Lip et al. 2010] ermöglicht die Identifizierung von Patienten, bei denen eine Antikoagulationstherapie zu einer Senkung der Mortalität und Morbidität führt.

1.2 Aktueller Stand der Therapie von Vorhofflimmern

Beginnend 2000 wurde eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt, in denen die Autoren versucht haben, die Frage zu beantworten, ob es Unterschiede hinsichtlich der Mortalität zwischen den Behandlungsstrategien (Rhythmus- und Frequenz-Kontrolle) gibt.

Der primäre Endpunkt der STAF-Studie [Carlsson et al. 2003] war ein kombinierter Endpunkt aus Tod, Schlaganfall oder transientser ischämischer Attacke, systemischer Embolie oder kardiopulmonarer Reanimation. Als sekundäre Endpunkte wurden Synkopen, Blutungen, Lebensqualität, echokardiographische Parameter, Herzfrequenz und erhaltener Sinusrhythmus bei Follow-Up festgelegt. Die Untersucher zeigten, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede im primären Endpunkt vorhanden gewesen waren.

2002 sind die Ergebnisse der großen randomisierten AFFIRM-Studie veröffentlicht worden [Wyse et al. 2002]. Hier ließ sich nachweisen, dass eine Rhythmus-Kontrolle keinen Benefit hinsichtlich der Mortalität gegenüber einer Frequenz-Kontrolle zeigt. Darüber hinaus soll eine frequenzkontrollierende Therapie Vorteile mit sich bringen, wie zum Beispiel weniger unerwünschte Wirkungen und Hospitalisierungen.

Die Diskrepanz zwischen dem Outcome aller Trials zum Thema Rhythmus- versus Frequenz-Kontrolle und dem Outcome der Vorhofflimmern-Patienten im Vergleich zu den Patienten mit Sinusrhythmus konnte bislang nicht erklärt werden [Camm et al. 2012]. Die Ergebnisse der ATHENA-Studie [Hohnloser et al. 2009] lieferten den Hinweis darauf, dass erhaltener Sinusrhythmus relevante Outcomes (z.B. Hospitalisierungen aus kardiovaskulären Ursachen oder Tod jeglicher Ursache) vorbeugen kann.

1.2.1 Frequenzkontrollierende Therapie

Die schnelle Kammerantwort, die grundsätzlich bei Vorhofflimmern ohne höhergradige AV-Blockierungen vorliegt, geht mit einer polymorphen Symptomatik einher. Diese lässt sich positiv beeinflussen durch eine Senkung der ventrikulären Frequenz mit negativ chronotrop wirkenden Substanzen. Am häufigsten eingesetzte Wirkstoffe im Alltag sind Betablocker, verschiedene Digitalispräparate, Calciumantagonisten und Amiodaron. Ziel soll es sein, eine Ruhfrequenz von 70-100 Schlägen pro Minute zu erreichen, insbesondere wenn eine Herzinsuffizienz gleichzeitig vorliegt. Werte unter 70 Schlägen pro Minute gehen mit einem schlechten Outcome einher [Kotecha et al. 2014]. Bezüglich der oberen Grenze bei Patienten ohne Herzinsuffizienz hat die RACE II-Studie [Van Gelder et al. 2010] gezeigt, dass eine milde (Zielfrequenz kleiner als 110) noninferior im Vergleich zu einer strengen

Frequenzkontrolle war. Eine Induktion bzw. Verschlechterung der Herzinsuffizienz wurde in der Studie nicht beobachtet.

In bestimmten Fällen, beim Versagen der pharmakologischen Therapie zur Frequenzregularisierung, kann die AV-Knotenablation mit permanenter ventrikulärer Schrittmacher-Stimulation als *ultima ratio* in Erwägung gezogen werden. Da bei einer gewünschten iatrogenen AV-Blockierung von einem hohen (sogar maximalen) ventrikulären Stimulationsanteil ausgegangen wird, sollte im Vorhinein kritisch überprüft werden, ob eine Resynchronisationstherapie (CRT-P oder CRT-D) bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion auch indiziert ist [Ponikowski et al. 2016].

1.2.2 Rhythmuskontrollierende Therapie

Zur rhythmuserhaltenden Behandlung des Vorhofflimmerns können zwei Optionen in Betracht gezogen werden: die pharmakologische und die interventionelle/chirurgische Strategie.

Bei der Auswahl des Antiarrhythmikums spielt eine wichtige Rolle das Vorliegen einer eventuellen strukturellen Herzerkrankung. Erstmals konnte man in der CAST-Studie [Echt et al. 1991] beweisen, dass die Klasse IC-Antiarrhythmika Flecainid und Encainid zu einer Erhöhung der Mortalität bei Patienten mit symptomatischer ventrikulärer Tachykardie nach Myokardinfarkt führen. Aus diesem Grund sind die Klasse IC-Antiarrhythmika (Propafenon und Flecainid) kontraindiziert bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung.

Dronedaron darf nicht nur bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung, sondern auch bei koronarer Herzerkrankung und linksventrikulärer Hypertrophie ohne Herzinsuffizienz eingesetzt werden.

Als besondere Gruppe von Patienten stellt sich das Herzinsuffizienz-Kollektiv (NYHA III und IV) dar. Nach den überzeugenden Ergebnissen der ATHENA-Studie [Hohnloser et al. 2009], in der sich beweisen ließ, dass Dronedaron die Mortalität und Hospitalisierungen bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern signifikant reduziert, wurde die PALLAS-Studie [Connolly et al. 2011] in 2011 veröffentlicht. Laut deren Ergebnissen bekamen die eingeschlossenen Patienten mit permanentem Vorhofflimmern und ausgeprägtem kardiovaskulärem Risikoprofil vermehrt Schlaganfälle, eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz und Tod, so dass die einzige Option im Fall einer Herzinsuffizienz NYHA III und IV das Amiodaron bleibt. Mit Ausnahme der letzten Situation kann diese Substanz trotz maximaler Effektivität im Vergleich zu den anderen Antiarrhythmika (NNT 3, *number needed to treat*) aufgrund des breiten Nebenwirkungsspektrums nicht als Therapie der ersten Wahl (*first-line therapy*) verordnet werden.

Als Alternative zu der medikamentösen rhythmuserhaltenden Therapie haben sich zunehmend in den letzten Jahren die ablativen Verfahren durchgesetzt, insbesondere die

perkutane Pulmonalvenenisolation. Laut der in 2012 publizierten Leitlinie für das Management von Vorhofflimmern bekommt die kathetergestützte Ablation eine Klasse IIa-Indikation als *First-Line*-Therapie bei Patienten mit symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern. Die Klasse I-Indikation ist für Patienten vorbehalten, die hochsymptomatische Rezidive trotz antiarrhythmischer Therapie (mindestens ein Klasse-I- oder III-Antiarrhythmikum) bekommen. Bezüglich der Energieabgabe wurde eine große prospektive randomisierte Studie durchgeführt (FIRE AND ICE), die die Tatsache ans Licht brachte, dass die Cryoablation non-inferior im Vergleich zu der Radiofrequenz ist [Kuck et al. 2016].

Dennoch gemäß multiplen randomisierten Studien (RAAFT-2, MANTRA-PAF) waren sowohl die Rezidivrate als auch die Lebensqualität deutlich besser nach der Pulmonalvenenisolation im Vergleich zur antiarrhythmischen Therapie [Morillo et al. 2014, Cosedis Nielsen et al. 2012], geht die interventionelle Behandlung mit dem Risiko für potenziell lebensbedrohliche Komplikationen einher, wie beispielsweise Perikardtamponade oder atrio-ösophageale Fistelbildung.

Die chirurgische Ablation kann entweder im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffs (Klappenersatz und/oder myokardiale Revaskularisation) bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten (Klasse IIa bzw. IIb Indikation) oder als minimalinvasive Operation nach erfolgloser Katheterablation erfolgen (Klasse IIb Indikation).

1.3 Thromboembolieprophylaxe

Anfang der 90er Jahre wurden mehrere Untersuchungen veröffentlicht, die eine starke Korrelation zwischen Vorhofflimmern und zerebralen Embolien herstellten. Mit Abstand die bedeutendste war die Studie von Wolf et al. Die Autoren fanden nach 34 Jahren Follow-Up, dass in dieser Bevölkerungsgruppe aus Framingham das Vorhofflimmern ein unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfälle war. Das Risiko war fünffach höher und parallel zum zunehmenden Alter stieg das Risiko an [Wolf et al. 1991].

Des Weiteren ließ sich in den AFASAK und BAATAF Studien nachweisen [Petersen et al. 1989, Singer et al. 1990], dass eine Therapie mit Warfarin bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern zu einer dramatischen Reduktion der Schlaganfallrate führt.

Die Leitlinien der ESC und AHA/ACC [Camm et al. 2012, January et al. 2014] empfehlen eine Therapie mit oralen Antikoagulanzen bei Patienten mit Vorhofflimmern und hohem Risiko für thromboembolische Ereignisse. Dieses Risiko sollte anhand des bereits gut etablierten CHA₂DS₂-VASc Scores abgeschätzt werden [Pisters et al. 2010]. Bei einem Score höher oder gleich 1 ist eine mit direkten oralen Antikoagulanzen bevorzugte Behandlung indiziert (ausgenommen Frauen mit isoliertem Vorhofflimmern). Allerdings bezieht sich die Empfehlung auf das nichtvalvuläre Vorhofflimmern. Dafür gibt es aber keine einheitliche Definition in den großen Zulassungsstudien für die Faktor IIa und Xa Inhibitoren. Auf das

Thema wird gründlich in der Arbeit von De Caterina und Camm eingegangen [De Caterina und Camm 2014]. Zusammenfassend schlagen die Autoren einen neuen Begriff vor: MARM AF (*mechanical and rheumatic mitral valvular atrial fibrillation* – mechanisches und rheumatisches mitrales Vorhofflimmern). Diese Patienten bedürfen einer Therapie mit Vitamin K Antagonisten mit einem höheren INR Ziel (> 3 für Mitralklappen-Alloprothese und $> 2,5$ für Aortenklappen-Alloprothese).

Für die Langzeitbehandlung des nichtvalvulären Vorhofflimmerns stehen mehrere Substanzen zur Verfügung, deren Effektivität in großen Studien bewiesen wurde: Vitamin K Antagonisten (Warfarin, Acenocoumarol, Phenprocoumon), Faktor Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) und Faktor IIa-Inhibitoren (Dabigatran). In Abhängigkeit von mehreren Faktoren, wie z.B. Komorbiditäten (vor allem chronische Niereninsuffizienz), Patientenwunsch, Medikamenteneinnahme, kann die Entscheidung getroffen werden, ob der Patient für die Vitamin K-Antagonisten oder für die direkten Antikoagulanzen geeignet ist.

1.4 TEE-geleitete Kardioversion

In der Akutsituation, bei hämodynamischer Instabilität (pektanginöse Beschwerden Schock, Lungenödem), wird die Kardioversion mit Gleichstrom als Therapie der ersten Wahl eingesetzt. Die elektiven Kardioversionen können sowohl pharmakologisch als auch elektrisch erfolgen. Obwohl die medikamentöse Konversion keiner Kurznarkose bedarf, ist die Erfolgsrate deutlich geringer als die der Elektrokardioversion.

Grundsätzlich gibt es zwei Strategien bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (Beginn > 48 Stunden): eine konventionelle Strategie und die TEE-geleitete Kardioversion (transösophageale Echokardiographie, Abbildung 3). Das konventionelle Vorgehen sieht vor, dass vor Kardioversion eine orale therapeutische Antikoagulation für drei Wochen durchgeführt wird. Im Anschluss sollte die Embolieprophylaxe für mindestens vier Wochen erfolgen und bei hohem Embolierisiko-Score lebenslang fortgeführt werden. Auf die drei Wochen Frist kann verzichtet werden, falls die andere Alternative ausgewählt wird. Dafür wird anhand einer transösophageale Echokardiographie untersucht, ob linksatriale Thromben (mit Schwerpunkt linkes Vorhofohr) vorhanden sind. Wenn intracavitäre Thromben ausgeschlossen werden, kann eine Kardioversion im Anschluss erfolgen.

Im Falle eines Thrombusnachweis wäre eine Kardioversion mit hohem Embolierisiko verbunden. Aus diesem Grund wird die effektive Antikoagulation für drei Wochen fortgesetzt und bei weiterhin bestehendem Thrombus eine Frequenz-Kontrolle mit lebenslanger Antikoagulation erwogen.

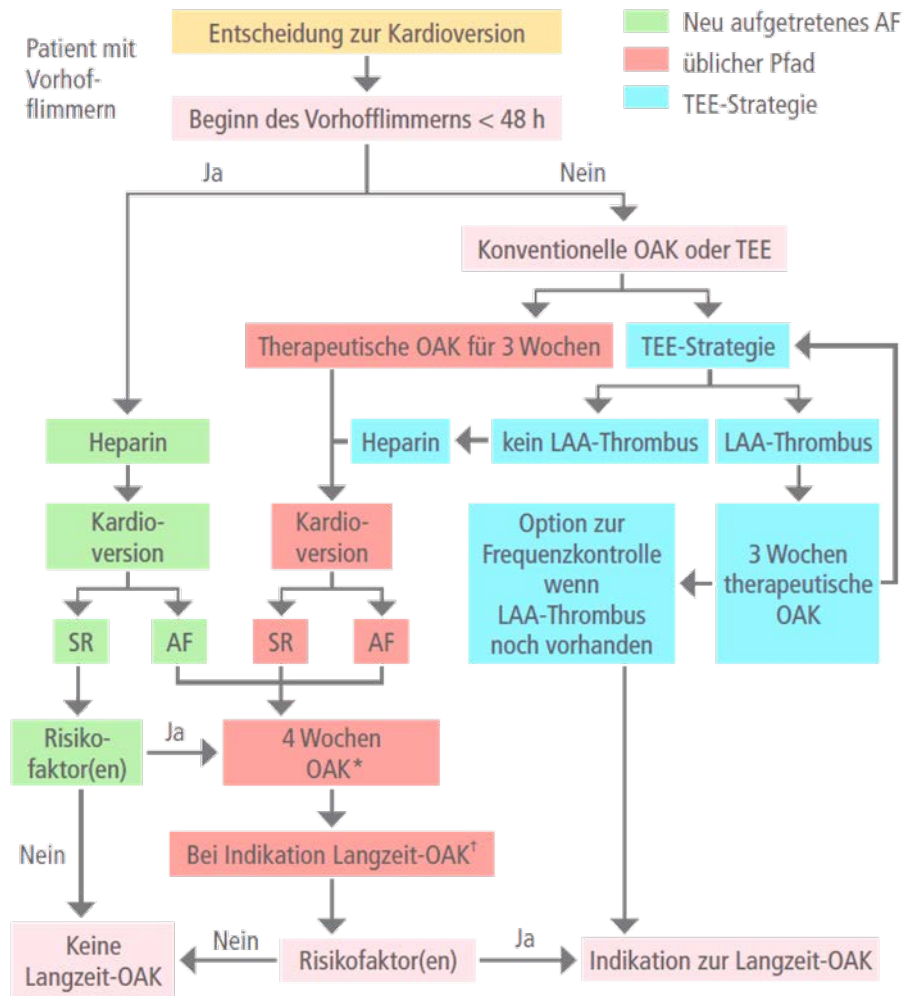


Abbildung 3: TEE-geleitete Kardioversion [DGK Pocketleitlinie Vorhofflimmern 2012 nach Camm et al.]

1.5 Fragestellung

Immer mehr Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Thrombozytenfunktion, Entzündung, Vorhof-Remodeling und Wachstumsfaktor-Anomalien eine wesentliche Rolle in der Initiierung und Aufrechterhaltung des prothrombotischen Status in Vorhofflimmern spielen. Allerdings sind die Basismechanismen immer noch von der Virchow-Trias am besten beschrieben [Danese et al. 2014] (Abbildung 4):

- strukturelle Änderungen im Rahmen der linkstrialen Dilatation mit konsekutiver endothelialer/endokardialer Dysfunktion bzw. Turnover der extrazellulären Matrix;
- Abnormalitäten der intravaskulären Promotoren der Thrombogenese (Blutplättchen, verschiedene Proteine involviert in der Gerinnungskaskade);
- Blutstauung.

Auffälligkeiten des Blutflusses sind im dilatierten Vorhof und Vorhofohr zu sehen und lassen sich am besten dokumentieren, wenn man sich für eine rhythmuskontrollierende Strategie wie die TEE-geleitete Kardioversion entscheidet [Klein et al. 2001].

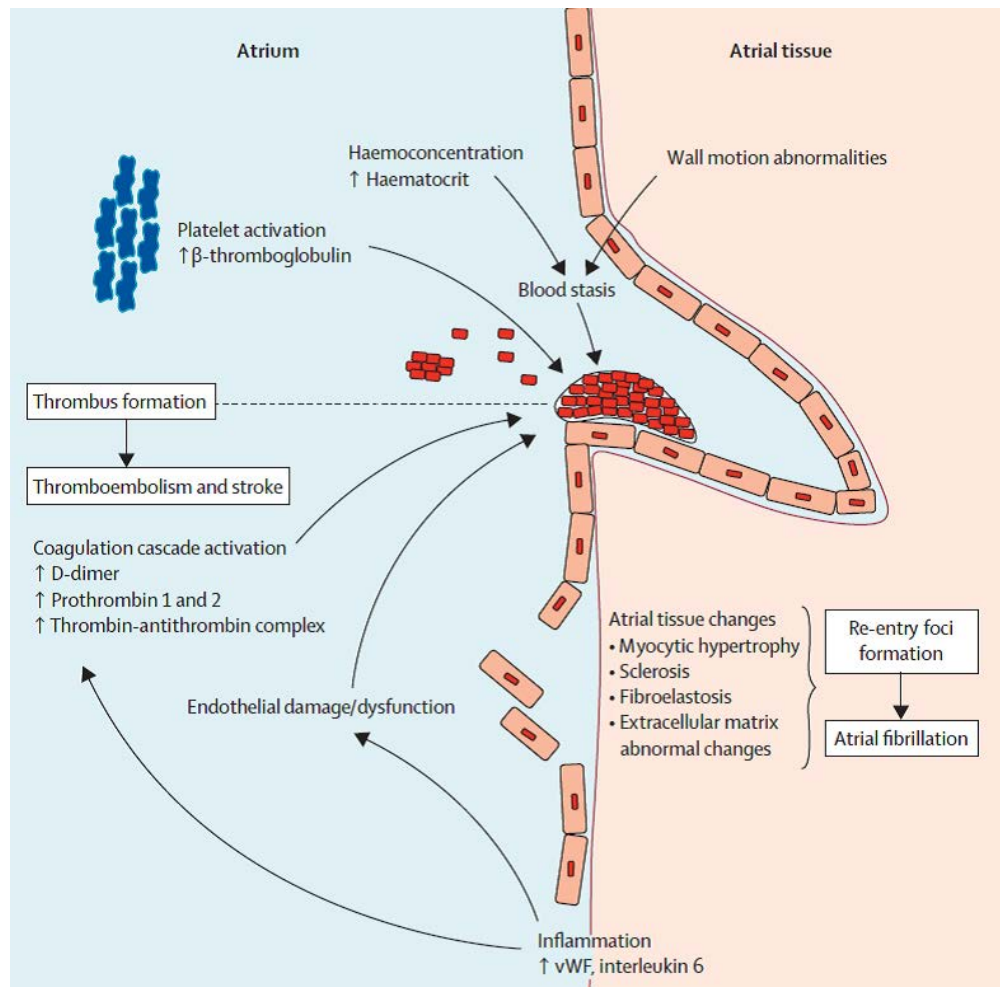


Abbildung 4: Virchow-Trias im linken Vorhof [Watson et al. 2009]. Der Abdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlags.

Es wurde postuliert, dass die Spontanechokonstrastierung (auch als *smoke* - „Rauch“ - bekannt) als Folge der Interaktion zwischen den Erythrozyten und plasmatischen Eiweißen zu sehen ist. Noch wichtiger ist die Tatsache, dass die Spontanechokonstrastierung ein Prädiktor von thromboembolischen Ereignissen ist. Laut neuen Untersuchungen haben Patienten mit Spontanechokonstrastierung ein geringes Risiko für einen kurzfristigen Schlaganfall, aber ein erhöhtes Risiko für einen längerfristigen Schlaganfall nach Kardioversion. Aus diesem Grund sollten sie bereits vor dem Kardioversionsversuch antikoaguliert werden [Patel und Flaker 2008].

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass gewisse Biomarker wie die D-Dimere oder das BNP (B-Typ Natriuretisches Peptid) sowie echokardiographische Parameter einen prädiktiven Wert bezüglich der Thrombenbildung bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern [Somló et al. 2003, Habara et al. 2007, Kleemann et al. 2009, Sadanaga und Mitamura 2013] haben.

Allerdings wurde bislang der prädiktive Wert für Thrombenbildung im linken Vorhofohr und Spontanechokonstrastierung von allen diesen Faktoren zusammen nicht untersucht.

2 Material und Methoden

Es handelt sich um eine monozentrische, prospektive, analytische Beobachtungsstudie, die in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde. Das vorliegende Promotionsprojekt mit dem vorläufigen Titel „Wertigkeit der Bestimmung von D-Dimeren vor geplanter Kardioversion unter transösophagealer Echokardiographie bei Patienten mit Vorhofflimmern“ bekam ein positives Votum seitens der Ethikkommission der Georg-August-Universität Göttingen.

2.1 Patientenkollektiv

Die Untersuchung erfolgte im Klinikum Lippe Detmold zwischen September 2013 und Juni 2015. Patienten mit stabilem persistierendem (> 48 Stunden) Vorhofflimmern vor geplanter Elektrokardioversion wurden eingeschlossen, gemäß dem in der ESC-Leitlinie veröffentlichten Algorithmus für die TEE-geleitete Kardioversion (bereits dargestellt, siehe Abbildung 3, Seite 7) bei hämodynamisch stabilen Patienten. Jeder Patient bekam zwecks Pseudonymisierung eine Patienten-ID.

Zuerst erfolgte die Einschätzung des Risikos für Schlaganfall und Blutungen mit Hilfe der CHA₂DS₂-VASc bzw. HAS-BLED Scores [Pisters et al. 2010]. In einem zweiten Schritt wurden die D-Dimere und BNP-Werte zum Zeitpunkt der TEE-Untersuchung bestimmt sowie das linksatriale Volumen und die Ejektionsfraktion in einer transthorakalen Echokardiographie, die unmittelbar nach dem TEE als Teil der Routinediagnostik durchgeführt wurde.

Alle Patienten befanden sich schon unter effektiver Therapie mit einem Antikoagulans seit mehr als einem Tag und unter drei Wochen: Heparin (unfraktioniert oder niedermolekular), Vitamin K-Antagonisten (VKA) oder direkte orale Antikoagulanzen (DOAC). Die Patienten unter Antikoagulation mit VKA seit mehr als drei Wochen wurden nur dann eingeschlossen, wenn die INR-Werte außerhalb des therapeutischen Zielbereichs lagen.

In der Literatur befinden sich keinerlei Hinweise für das Risiko für Thrombusbildung im linken Vorhofohr unter verschiedenen gerinnungshemmenden Substanzen. In der Tabelle 7 wurden die wichtigsten Studien zusammengefasst: ca. 3-12% der untersuchten Patienten hatten einen Thrombus im linken Vorhofohr.

Die epidemiologischen Daten entsprechend den Risikoscores wurden aus den Krankenakten und Arztbriefen erhoben.

Bei positiven D-Dimeren kam der vereinfachte Wells-Score zum Einsatz, um eine Risikostratifizierung für Lungenembolie oder tiefe Beinvenenthrombose zu ermöglichen [Gibson et al. 2008]. In Abhängigkeit vom Ergebnis wurden die Patienten weiter mittels CT-

Angiographie und Duplex-Sonographie der Venen untersucht und ausgeschlossen bei auffälligen Befunden.

Folgende Ausschlusskriterien sind zu erwähnen:

- andere supraventrikuläre Tachykardien (z.B. Vorhofflattern);
- valvuläres Vorhofflimmern;
- Herzinsuffizienz NYHA IV;
- effektive Antikoagulationsbehandlung seit mehr als drei Wochen;
- hämodynamische Instabilität.

In den letzten zwei Fällen konnte die Kardioversion ohne die Notwendigkeit einer TEE-geleiteten Strategie erfolgen.

2.2 Echokardiographische Untersuchung

Zur Durchführung der echokardiographischen Evaluation kam ein System mit harmonischer Bildgebung (Philips iE33, Philips Medical Systems, Die Niederlande) ausgestattet mit einem S5-1-Sektorschallkopf für das TTE (transthorakale Echokardiographie) bzw. einem X7-2t Live 3D multiplanaren Schallkopf für das TEE zum Einsatz.

Ein Team von erfahrenen Echokardiographen untersuchte die Patienten in linkslateraler Seitenlage gemäß veröffentlichten Empfehlungen [Lang et al. 2006, Lang et al. 2015]. Für die Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und des linksatrialen Volumens führten wir bidimensionale volumetrische Messungen mithilfe der Scheibchensummationsmethode (modifizierte Simpsonregel) durch. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ergibt sich aus den endsystolischen bzw. enddiastolischen Volumina, das linksatriale Volumen lässt sich mit der folgenden Formel berechnen:

$$V = \frac{8}{3\pi} \cdot \frac{A_1 \cdot A_2}{L},$$

dabei sind A_1 und A_2 die Flächen (Vier- bzw. Zweikammerblick), L die Länge des linken Vorhofs.

Für das TEE wurde gemäß lokalem Protokoll ein lokales Anästhetikum in den Hypopharynx appliziert (Lidocain) und Benzodiazepine (Midazolam) unter kontinuierlicher elektrokardiographischer und pulsoxymetrischer Überwachung intravenös verabreicht.

Mithilfe von biplaner Bildgebung (x-plane mode) im mid-ösophagealen Blick wurde das linke Vorhofrohr dargestellt. Der Thrombus im LAA wird als gut umschriebene, echogene Struktur mit unterschiedlicher Textur im Vergleich zur LA-Wand und homogener Konsistenz, ohne Zusammenhang mit den Pektinatmuskeln definiert [Masuda et al. 2013, Wheeler und Masani 2011].

Der Schweregrad der Spontanechokonstrastierung und die Flussgeschwindigkeit im LAA wurden untersucht, um die Dysfunktion des linken Vorhofrohrs abschätzen zu können. Die Graduierung der Spontanechokonstrastierung (SEK) unter entsprechenden Gain-

Einstellungen erfolgte semiquantitativ: fehlende, milde, moderate, bzw. schwere SEK. Zur Bestimmung der Flussgeschwindigkeit wurde der PW-Doppler im Vorhofrohr mindestens 1 cm unterhalb des Ostiums platziert.

2.3 Biomarker-Bestimmung

Nach Platzierung einer peripheren Verweilkanüle in der antecubitalen Vene erfolgte die Blutentnahme. Die kardialen Biomarker wurden in unserem Krankenhaus bestimmt und die Prüfarzte wurden verblindet.

Zur Bestimmung der D-Dimere kam ein immunturbidimetrischer Test mit Latexpartikel-Agglutination der zweiten Generation zum Einsatz: Innovance® D-Dimer, Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH. Das Cutoff für einen positiven Test war 0,55 mg/l FEU. Zur Festlegung dienten die aktuellen Leitlinien für thromboembolische Erkrankungen (tiefe Beinvenenthrombose, akute Lungenembolie).

Die Konzentration des BNPs in Ethylendiamintetraessigsäure-Plasma konnte mittels eines Chemilumineszenz-Micropartikel-Immunoassays (CMIA) bestimmt werden (Architect BNP, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA). Zu diesem Test war das Cutoff 100 pg/ml, da dieser Wert den Empfehlungen des Reagenzherstellers und der von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie publizierten Leitlinie für das Management der akuten und chronischen Herzinsuffizienz [Ponikowski et al. 2016] entspricht.

2.4 Statistische Auswertung

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (oder als Median und Interquartilsabstand) und kategoriale Variablen als absolute Häufigkeit und Prozent dargestellt. Die Normalverteilung wurde mithilfe des Shapiro-Wilk Tests verifiziert.

Vergleiche zwischen Baseline-Charakteristika in den zwei Gruppen (Patienten ohne vs. mit Thromben) und zwischen den Subgruppen ohne LAA Thrombus wurden anhand von entsprechenden nonparametrischen Tests, wie z.B. Mann-Whitney U oder Kruskal-Wallis H Test.

Die kategorialen Daten konnten entweder mit Chi-Quadrat-Test oder mit Fisher-Test, wenn eine oder mehrere erwartete Häufigkeiten unter fünf war, verglichen werden.

Zur Identifizierung von unabhängigen Prädiktoren für die Anwesenheit von Thromben wurde eine multiple logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Des Weiteren wurden die Patienten ohne Thromben je nach Schweregrad der Spontanechokonstrastierung (ohne, milde, moderate und schwere) unterteilt. Eine ordinale Regressionsanalyse der entstandenen Subgruppen wurde zur Bestimmung von Prädiktoren verwendet.

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von SPSS Statistical Software 19 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Ein p -Wert $< 0,05$ (zweiseitig) wurde als signifikant bewertet.

3 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 372 Patienten untersucht, wobei 42 (60,6% Männer) von ihnen einen LAA-Thrombus aufwiesen. Aus den 330 Patienten ohne LAA-Thrombus ließ sich bei 100 keine SEK dokumentieren, 113 hatten eine milde SEK, 78 moderate SEK und 39 Patienten eine schwere SEK im linken Vorhof. Eine vereinfachte Darstellung kann der Abbildung 5 entnommen werden.

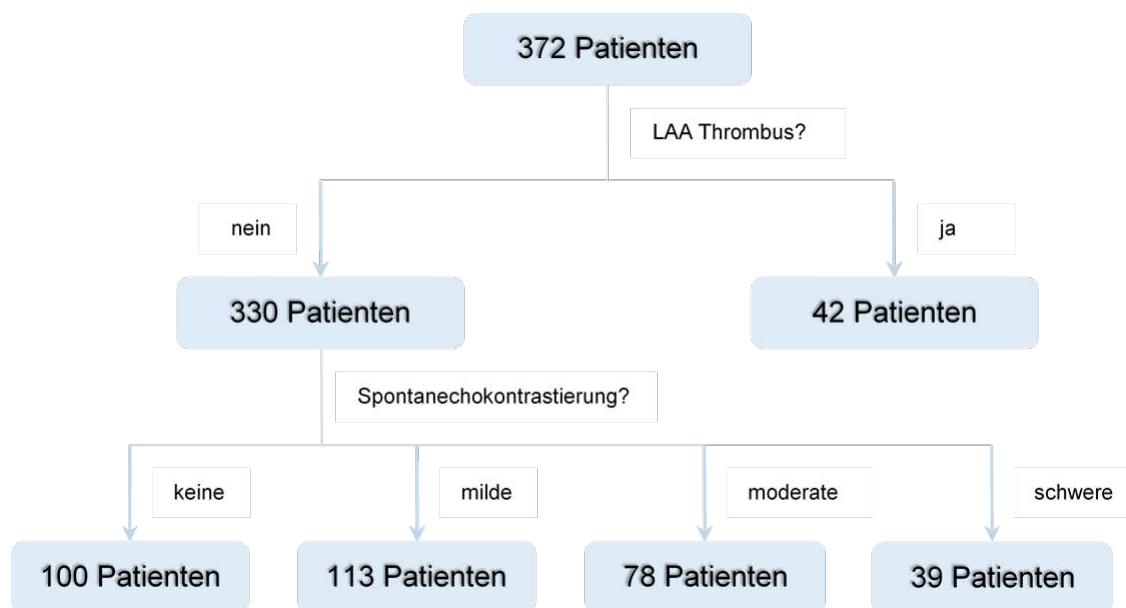


Abbildung 5: Design der Untersuchung

3.1 Epidemiologische Daten: Anamnese und Risiko-Scores

Der häufigste kardiale Risikofaktor war der arterielle Hypertonus, wobei ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht festzustellen war.

Erwartungsgemäß waren die Patienten aus der Thrombus-Gruppe deutlich kränker. Sie wiesen die Zeichen einer kongestiven Herzinsuffizienz signifikant höher als die Patienten ohne Thrombusnachweis auf: 42,9% vs. 19,1% (Tabelle 1). Auch die koronare Herzkrankheit ließ sich in den letzten 12 Monaten vor dem Einschluss in die Studie häufiger ausschließen bei thrombusfreien Patienten (allerdings nicht signifikant).

Das kränkere Patientenkollektiv zeichnete sich durch signifikant höhere CHA₂DS₂-VASc und HAS-BLED Scores aus.

Tabelle 1: Epidemiologische Parameter bei Patienten mit und ohne LAA-Thrombus

	Patienten ohne LAA Thrombus	Patienten mit LAA Thrombus	<i>p</i> -Wert
Alter [Jahre]	72 (14,3)	74 (11,3)	0,15
Männliches Geschlecht	200 (60,6%)	28 (66,7%)	0,44
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Diabetes mellitus Typ 2	77 (23,3%)	13 (31%)	0,27
Insulintherapie	23 (4%)	7 (3%)	0,54
Arterieller Hypertonus	283 (85,8%)	39 (92,9%)	0,20
Ethanol-Abusus	9 (2,7%)	3 (7,1%)	0,12
Thromboembolische Ereignisse	19 (5,8%)	3 (7,1%)	0,72
Kongestive Herzinsuffizienz	63 (19,1%)	18 (42,9%)	<0,01
Koronare Herzkrankheit			
Invasiv ausgeschlossen	78 (23,6%)	7 (9,6%)	0,31
Eingefäßerkrankung	13 (3,9%)	4 (9,5%)	0,10
Zweigefäßerkrankung	10 (5,8%)	3 (7,1%)	0,72
Dreigefäßerkrankung	27 (8,2%)	6 (14,3%)	0,19
Risiko-Scores			
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	3 (2)	4 (2)	0,02
HAS-BLED Score	1 (0)	1 (1)	<0,01
Medikation			
Thrombozytenhemmer oder NSAR	37 (11,2%)	7 (16,7%)	0,30
Klasse IC AA (Antiarrhythmikum)	17 (5,2%)	1 (2,4%)	0,43
Klasse III AA	18 (5,5%)	1 (2,4%)	0,39

Des Weiteren wurden die Parameter von Patienten ohne LAA-Thrombus analysiert (Tabelle 2). Ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen konnte in Bezug auf den Bluthochdruck, kongestive Herzinsuffizienz und Schlaganfallrisiko nachgewiesen werden.

Dieselbe Tendenz wie in dem ersten Vergleich ließ sich beobachten: je höher der Schweregrad der SEK, desto kränker ist das Patientenkollektiv. Beispielsweise leiden die Patienten mit zunehmender SEK deutlich häufiger unter koronarer Herzkrankheit: 14% der Patienten ohne SEK, 18,5% der Patienten mit milder SEK, 21,8% der Patienten mit moderater SEK und 23,2% der Patienten mit schwerer SEK. Die genaue Aufteilung bezüglich der betroffenen Koronarien kann aus der Tabelle 2 entnommen werden.

Tabelle 2: Epidemiologische Parameter bei Patienten ohne LAA-Thrombus
(in Abhängigkeit von SEK)

	Schweregrad der SEK				<i>p</i> -Wert
	Keine (n = 100)	Milde (n = 113)	Moderate (n = 78)	Schwere (n = 39)	
Alter [Jahre]	72 (14)	71 (17)	73 (13)	75 (12)	0,09
Männliches Geschlecht	60 (60%)	71 (62,8%)	46 (59%)	23 (59%)	0,94
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Diabetes mellitus Typ 2	20 (20%)	27 (23,9%)	16 (20,5%)	14 (35,9%)	0,21
Insulintherapie	4 (4%)	10 (8,8%)	5 (6,4%)	4 (10,3%)	0,44
Arterieller Hypertonus	81 (81%)	92 (81,4%)	75 (96,2%)	35 (89,7%)	0,01
Ethanol-Abusus	3 (3%)	4 (3,5%)	0 (0%)	2 (5,1%)	0,34
Thromboembolische Ereignisse	3 (3%)	6 (5,3%)	9 (11,5%)	1 (2,6%)	0,07
Kongestive Herzinsuffizienz	13 (13%)	20 (17,7%)	17 (21,8%)	13 (33,3%)	0,04

Koronare Herzkrankheit					
Invasiv ausgeschlossen	19 (19%)	29 (25,7%)	20 (25,6%)	10 (25,6%)	0,63
Eingefäßerkrankung	2 (2%)	5 (4,4%)	5 (6,4%)	1 (2,6%)	0,47
Zweigefäßerkrankung	2 (2%)	6 (5,3%)	7 (9%)	4 (10,3%)	0,13
Dreigefäßerkrankung	8 (8%)	10 (8,8%)	5 (6,4%)	4 (10,3%)	0,89
Risiko-Scores					
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	3 (2)	3 (3)	3 (2)	3 (1)	0,01
HAS-BLED Score	1 (1)	1 (1)	1 (0)	1 (0)	0,13
Medikation					
Thrombozytenhemmer oder NSAR	8 (8%)	15 (13,3%)	8 (10,3%)	6 (15,4%)	0,51
Klasse IC AA	8 (8%)	5 (4,4%)	4 (5,1%)	0 (0%)	0,27
Klasse III AA	3 (3%)	9 (8%)	5 (6,4%)	1 (2,6%)	0,34

3.2 Echokardiographische Parameter und Biomarker

Im Folgenden werden die echokardiographischen Parameter und Biomarker vergleichsweise bei Patienten mit und ohne Thromben sowie unter den Patienten ohne Thromben (in Relation zu SEK) dargestellt (Tabelle 3 und Tabelle 4).

Bezüglich der Flussgeschwindigkeit im linken Vorhofohr ließ sich erwartungsgemäß zeigen, dass die Werte deutlich geringer bei Patienten mit Nachweis von Thromben waren ($p < 0,01$). Sowohl die Ejektionsfraktion als auch der LA Durchmesser unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Gruppen. Demgegenüber war das LA-Volumen nicht signifikant höher bei Patienten mit Thromben.

Unter den bestimmten Biomarkern war nur der INR Wert signifikant höher bei Patienten mit Thromben ($p < 0,01$).

Tabelle 3: Echokardiographische Parameter und Biomarker bei Patienten mit und ohne LAA-Thrombus

	Patienten ohne LAA Thrombus	Patienten mit LAA Thrombus	<i>p</i> -Wert
Echokardiographie			
LAA Flussgeschwindigkeit [m/s]	0,4 (0,3)	0,25 (0,2)	<0,01
LA Durchmesser [mm]	45 (8)	48 (6)	<0,01
LA Volumen [cm ³]	68 (35)	71 (36)	0,23
Ejektionsfraktion [%]	60 (15)	54,5 (17)	0,01
Biomarker			
D-Dimere [mg/L FEU]	0,44 (0,5)	0,41 (0,71)	0,97
BNP [pg/mL]	262,5 (293)	264 (374)	0,97
Creatinin [mg/dL]	0,935 (0,28)	0,95 (0,3)	0,5
INR	1,2 (0,35)	1,32 (0,5)	<0,01

Auch unter den Patienten ohne Nachweis eines LAA-Thrombus waren die Flussgeschwindigkeit im LAA sowie die anderen im TTE bestimmten echokardiographischen Parameter signifikant unterschiedlich (Tabelle 4). Beispielsweise lässt sich eine klare Tendenz beobachten hinsichtlich des LA Volumens: dieses nahm zu proportional zum Schweregrad der SEK (60,5 cm³, 65 cm³, 75 cm³, bzw. 81 cm³).

Dieselbe Tendenz wird auch hinsichtlich des LA-Durchmessers und der LV-EF beobachtet: je geringer die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, desto höher der Schweregrad der SEK.

Die untersuchten kardialen Biomarker - sowohl die BNP Werte als auch die D-Dimere - waren zwischen den Subgruppen signifikant unterschiedlich.

Tabelle 4: Echokardiographische Parameter und Biomarker bei Patienten ohne LAA-Thrombus (in Abhängigkeit von SEK)

	Schweregrad der SEK				<i>p</i> -Wert
	Keine (n = 100)	Milde (n = 113)	Moderate (n = 78)	Schwere (n = 39)	
Echokardiographie					
LAA Flussgeschwindigkeit [m/s]	0,45 (0,25)	0,5 (0,2)	0,4 (0,21)	0,25 (0,15)	<0,01
LA Durchmesser [mm]	44,5 (8)	45 (7)	47 (7)	46 (7)	0,02
LA Volumen [cm ³]	60,5 (35)	65 (34)	75 (38)	81 (34)	<0,01
Ejektionsfraktion [%]	61,5 (14)	60 (13)	55 (15)	55 (15)	<0,01
Biomarker					
D-Dimere [mg/L FEU]	0,39 (0,48)	0,43 (0,51)	0,5 (0,54)	0,46 (0,49)	0,18
BNP [pg/mL]	233 (245)	273 (315)	282 (350)	282 (417)	0,43
Creatinin [mg/dL]	0,86 (0,24)	0,99 (0,28)	0,93 (0,3)	0,99 (0,3)	<0,01
INR	1,18 (0,27)	1,17 (0,28)	1,29 (0,53)	1,17 (0,25)	0,01

3.3 Prädiktoren für Thromben und Spontanechokontrastierung

Um Prädiktoren für das Vorhandensein von Thromben im LAA identifizieren zu können, wurde eine multiple logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die untersuchten Parameter waren sowohl echokardiographisch (LA-Volumen, LV-EF) als auch laborchemisch (D-Dimere und BNP) und epidemiologisch (CHA₂DS₂-VASc Score). Das Regressionsmodell war statistisch signifikant mit einem $\chi^2(5) = 11,57$, $p = 0,04$. 88,7% der Fälle ließen sich korrekt klassifizieren mit einer Spezifität von 100% und negativem prädiktivem Wert von 88,7%.

Wie in der Tabelle 5 dargestellt, waren die LV-EF und der CHA₂DS₂-VASc Score statistisch signifikante Prädiktoren mit OR = 0,96 (95% CI 0,94-0,99), bzw. OR = 1,29 (95% CI 1,03-1,61). Eine Verletzung der Linearitätsannahme lag nicht vor. Diese wurde mit Hilfe des Box-Tidwell Tests geprüft.

Die kardialen Biomarker konnten im dargestellten statistischen Modell wider Erwarten das Vorhandensein von Thromben im LAA nicht vorhersagen.

Tabelle 5: Multivariate logistische Regressionsanalyse

	B	S.E.	Wald	df	p-Wert	OR (95% CI)
LA Volumen	0,007	0,006	1,214	1	0,271	1,007 (0,995-1,020)
LV-EF	-0,032	0,015	4,607	1	0,032	0,969 (0,941-0,997)
D-Dimere	0,053	0,152	0,124	1	0,725	1,055 (0,783-1,420)
BNP	-0,001	0,001	1,739	1	0,187	0,999 (0,998-1,000)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,258	0,113	5,185	1	0,023	1,294 (1,037-1,616)

dabei sind *B* – Regressionskoeffizienten der logistischen Regression, *S.E.* – Standardfehler, *Wald* – Wert des Wald-Chi-Quadrat-Tests, *df* – Freiheitsgrad für den Wald-Chi-Quadrat-Test. Nagelkerke R^2 : 0,06, Hosmer- und Lemeshow-Test $\chi^2(8) = 5,86, p = 0,663$.

Des Weiteren wurden dieselben Prädiktoren untersucht für den Schweregrad der SEK. Hierfür wurde eine kumulative Odds-ordinale logistische Regressionsanalyse mit proportionalen Odds durchgeführt. Der Test der parallelen Linien zeigte, dass es proportionale Odds gab ($\chi^2(10) = 7,63, p = 0,66$) und der Pearson-Test bestätigte, dass das Modell zu den beobachteten Daten passt ($\chi^2(979) = 962, p = 0,64$).

Das LA-Volumen (OR = 1,014, 95% CI 1,006-1,022), die LV-EF (OR = 0,97, 95% CI 0,95-0,99) und der CHA₂DS₂-VASc Score (OR = 1,205, 95% CI 1,05-1,37) waren signifikante Prädiktoren des Schweregrads der SEK (Tabelle 6).

Tabelle 6: Multivariate ordinale logistische Regressionsanalyse

	B	S.E.	Wald	df	p-Wert	OR (95% CI)
LA Volumen	0,014	0,0039	11,884	1	0,001	1,014 (1,006-1,022)
LV-EF	-0,029	0,0096	9,201	1	0,002	0,971 (0,953-0,99)
D-Dimere	0,026	0,1068	0,061	1	0,806	1,027 (0,833-1,266)
BNP	-2,5·10 ⁻⁵	0,0003	0,007	1	0,933	1,000 (0,999-1,001)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,187	0,0667	7,824	1	0,005	1,205 (1,057-1,373)

dabei sind *B* – Regressionskoeffizienten der logistischen Regression, *S.E.* – Standardfehler, *Wald* – Wert des Wald-Chi-Quadrat-Tests, *df* – Freiheitsgrad für den Wald-Chi-Quadrat-Test. Nagelkerke R^2 : 0,118.

4 Diskussion

Bis dato ist diese die erste prospektive Untersuchung, die echokardiographische, laborchemische und epidemiologische Parameter kombiniert, um die Anwesenheit von Thromben und Schweregrad der SEK vorhersagen zu können.

Die Identifizierung dieser Prädiktoren hat eine massive klinische Relevanz, obwohl das TEE als Gold-Standard in der Detektion von Thrombenbildung im LAA gilt [Patel und Flaker 2008, Hansen et al. 2015], wie in der europäischen Leitlinie für das Management von Vorhofflimmern betont (TEE-geleitete Strategie für Rhythmus-Kontrolle).

4.1 Studienlage

In der Tabelle 7 wurden die relevanten Studien, die unabhängige Prädiktoren für LAA-Thromben untersucht haben, zusammengefasst (nur Multivarianzanalyse dargestellt). Das Patientenkollektiv der aktuellen Untersuchung wies ähnliche Charakteristika im Vergleich zu den aufgelisteten Studien in Bezug auf die Komorbiditäten, die demographischen Merkmale und das Vorhandensein von Thromben im LAA auf [Somló et al. 2003, Habara et al. 2007, Jung et al. 2013, Zylla et al. 2015].

Es lässt sich eine Heterogenität der Ergebnisse beobachten, am ehesten auf die rhythmuskontrollierende Strategie (Ablation versus Elektrokardioversion), Dauer der Antikoagulation und statistisches Modell zurückzuführen.

Dass echokardiographische und epidemiologische Marker eine wichtige Rolle in der Prädiktion der LAA Thromben spielten, ist die Haupteckdaten der vorliegenden Untersuchung. Erstaunlicherweise bewährten sich die D-Dimere und BNP-Werte diesbezüglich nicht. Dennoch gibt es eine Reihe von Studien, die bereits gezeigt haben, dass diese Biomarker einen hohen negativen prädiktiven Wert bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern aufweisen [Danese et al. 2014]. Organisierte Thromben zum Zeitpunkt des TEEs als Folge von multiplen stattgehabten Vorhofflimmerepisoden und Dauer der Vorbehandlung mit Antikoagulanzen (Vitamin K Antagonisten oder direkte orale Antikoagulanzen) können sich darauf auswirken.

Erwähnenswert ist auch, dass das LA-Volumen sich als starker Prädiktor für den Schweregrad der SEK auszeichnete, aber es scheint keinen Zusammenhang zu den Thromben zu haben. Basierend auf die aktuelle Evidenz [Zoppo et al. 2012, McCready et al. 2010] ließe sich spekulieren, dass eine weitere Dichotomisierung dieses Parameters zu einer Verbesserung des prädiktiven Werts führen kann. Die Beobachtung, dass LAA-Thromben auch ohne SEK auftreten können, generiert die Hypothese, dass dieses Phänomen als Ausdruck verschiedener pathophysiologischer Pfade der Thrombusbildung und SEK gilt.

Die Flussgeschwindigkeit im LAA war signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Da die Messung im TTE nicht erfolgen kann, wurde auf die Hinzunahme in die Regressionsanalyse verzichtet, obwohl die embolischen Ereignisse laut Literatur gut vorhergesagt werden.

Eine ähnliche Studie mit retrospektivem Design wurde von Nishikii-Tachibana et al. [Nishikii-Tachibana et al. 2015] bei Patienten mit Vorhofflimmern vor erster Pulmonalvenenisolation durchgeführt mit dem Versuch, einen Algorithmus zur Risikostratifikation (Kombination aus laborchemischen und echokardiographischen Parametern) zu entwickeln.

4.2 Limitationen

Die aktuelle Untersuchung hat natürlich gewisse Limitationen. Zum einen wurde, um LAA Thromben auszuschließen, ein natives TEE durchgeführt, ohne die zusätzliche Gabe von Kontrastmittel. Jung et al. [Jung et al. 2013] zeigten, dass mit Hilfe dieser Technik die Beurteilung der LAA-Anatomie in unklaren Fällen wesentlich verbessert werden kann.

Eine inhärente Limitation stellt die fehlenden standardisierten Methoden zur Quantifizierung des Schweregrads der SEK dar. Aus diesem Grund wurde die SEK semiquantitativ beurteilt und eine ordinale Regressionsanalyse zur statistischen Auswertung bevorzugt [Patel und Flaker 2008].

Die Patienten befanden sich unter Therapie mit unterschiedlichen Antikoagulanzen (Vitamin K-Antagonisten, direkte orale Antikoagulanzen oder Heparin). Laut kürzlich veröffentlichten Studien kann das mit einem Bias vergesellschaftet sein [Zylla et al. 2015].

Bei Patienten mit reduzierter LV-EF infolge einer Tachyarrhythmie-induzierten Kardiomyopathie (sog. Tachymyopathie) erfolgte die Echokardiographie vor der geplanten rhythmuskontrollierenden Therapie. Da keine Adjustierung mittels Echokardiographie-Kontrolle nach einem Tachykardie-freien Intervall durchgeführt wurde, ist in diesem Fall auch mit einem gewissen Bias zu rechnen.

Tabelle 7: Übersicht der Studien zu unabhängigen Prädiktoren für LAA-Thromben

Erstautor, Jahr	Design der Studie	Patienten, #	Patienten mit LAA-Thromben	Ergebnisse der Multivarianzanalyse (Prädiktoren)
Rader et al. 2007	Retrospektiv, Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (paroxysmal und permanent) vor TEE	524	9,7%	LV-EF < 40%; OR 4,13, 95% CI 2,03-8,49
Nishikii-Tachibana et al. 2015	Retrospektiv, Patienten vor erster Pulmonalvenenisolation unter Vitamin K-Antagonisten	543	6,4%	LA-Volumen \geq 50 ml; OR 8,68, 95% CI 1,13-67 LV-EF < 56%; OR 4,88, 95% CI 2,2-10,81 BNP > 75 pg/ml; OR 6,22, 95% CI 1,75-22,13 LA Durchmesser \geq 42,5 mm; OR 2,77, 95% CI 1,17-6,57
Tang et al. 2015	Prospektiv, Patienten vor Vorhofflimmernablation	367	8,7%	CHA ₂ DS ₂ -VASc Score; OR 3,66, 95% CI 1,10-12,25 LA-Durchmesser; OR 1,16, 95% CI 1,02-1,32
Tang et al. 2011	Prospektiv, Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern unter Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin	315	3,2%	
Uz et al. 2014	Retrospektiv, Patienten vor Elektrokardioversion	309	10,3%	CHA ₂ DS ₂ -VASc Score; OR 3,26, 95% CI 2,3-4,65 Alter; OR 0,93, 95% CI 0,88-0,98 BNP; OR 1,24, 95% CI 1,03-1,49
Doukky et al. 2013	Retrospektiv, Patienten vor verschiedenen elektrophysiologischen Prozeduren zum Ausschluss von LAA-Thromben	297	6,4%	
Malik et al. 2015	Retrospektiv, Patienten mit Vorhofflimmern seit \geq 48 Stunden unter ineffektiver Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten	600	11,5%	LAA-Flussgeschwindigkeit; OR 0,89, 95% CI 0,83-0,96
Somlóí et al. 2003	Prospektiv, Patienten mit Vorhofflimmern seit \geq 48 Stunden oder Vorhofflattern	73	12%	D-Dimere > 0,6 μ g/ml; AUC: 0,78, 95% CI 0,63-0,93
Habara et al. 2007	Prospektiv, Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern	925	8,9%	D-Dimere > 1,15 μ g/ml; AUC: 0,80, 95% CI 0,75-0,85
Bejinaui et al. 2016	Prospektiv, Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern vor Elektrokardioversion	372	11,2%	LV-EF; OR 0,96, 95% CI 0,94-0,99 CHA ₂ DS ₂ -VASc Score; OR 1,29, 95% CI 1,03-1,61

5 Zusammenfassung

Die dargestellte Untersuchung zeigte, dass die Kombination aus echokardiographischen und epidemiologischen Parametern ein wichtiger Prädiktor für Thrombenbildung im linken Vorhofohr und Spontanechokonstrastierung im linken Vorhof sind. Auf der anderen Seite wiesen die erfassten Biomarker (D-Dimere und BNP) im Gegensatz zu anderen Untersuchungen keinen prädiktiven Wert auf.

Unabhängige Prädiktoren für Thrombenbildung im linken Vorhofohr waren gemäß durchgeführter statistischer Analyse die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (bidimensionale Messung im transthorakalen Echokardiogramm) und der CHA₂DS₂-VASc Score. In Bezug auf die Spontanechokonstrastierung konnten sowohl das linksatriale Volumen und linksventrikuläre Ejektionsfraktion als auch der CHA₂DS₂-VASc Score das Outcome vorhersagen.

Fälle mit hohem CHA₂DS₂-VASc Score, reduzierter linksventrikulärer systolischer Ejektionsfraktion und dilatiertem linkem Vorhof bedürfen keiner transösophagealen Echokardiographie, sondern oraler Antikoagulation und Verschiebung der Elektrokardioversion. Aus Sicherheitsgründen soll vor geplanter Kardioversion eine transösophageale Echokardiographie trotz effektiver Antikoagulation erwogen werden.

Bemerkenswert bleibt der signifikante Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Thrombus hinsichtlich der Flussgeschwindigkeit im linken Vorhofohr. Erwartungsgemäß war der Wert bei Patienten mit Thrombus deutlich geringer als in der Gruppe ohne Thrombusnachweis. Da die Flussgeschwindigkeit nur transösophageal gemessen werden kann, floss sie nicht in die Regressionsanalyse als Prädiktor ein.

6 Anhang

6.1 Studienverzeichnis

STAF	The S trategies of T reatment of A trial F ibrillation
AFASAK	A trial F ibrillation, A Spirin and A nti K oagulation T rial
AFFIRM	A trial F ibrillation F ollow-up I nvestigation of R hythm M anagement
ATHENA	A placebo-controlled, double-blind, parallel arm T rial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular H ospitalization or death from any cause in pati E Nts with A trial fibrillation/atrial flutter
BAATAF	B oston A rea A nticoagulation T rial for A trial F ibrillation
CAST	C ardiac A rrhythmia S uppression T rial
FIRE AND ICE	Comparative Study of Two Ablation Procedures in Patients With Atrial Fibrillation
MANTRA-PAF	The M edical A Ntiarrhythmic T reatment or R adiofrequency A blation in P aroxysmal A trial F ibrillation T rial
PALLAS	P ermanent A trial F ibri L Lation O utcome S tudy Using Dronedarone on Top of Standard Therapy
RAAFT-2	R adiofrequency A blation vs A ntiarrhythmic D rugs as F irst-Line T reatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation 2
RACE II	R Ate C ontrol E fficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control I

7 Literaturverzeichnis

- Bejinariu AG, Härtel DU, Brockmeier J, Oeckinghaus R, Herzer A, Tebbe U (2016): Left atrial thrombi and spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation : Systematic analysis of a single-center experience. (Herz, im Druck)
- Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2012): 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* **33**, 2719–2747
- Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U, STAF Investigators (2003): Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* **41**, 1690–1696
- Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum Á, Blomström P, Borggrefe M, et al. (2011): Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* **365**, 2268–2276
- Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS (2012): Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* **367**, 1587–1595
- Danese E, Montagnana M, Cervellin G, Lippi G (2014): Hypercoagulability, D-dimer and atrial fibrillation: an overview of biological and clinical evidence. *Ann Med* **46**, 364–371
- DGK-Pocketleitlinie 2012 zum Management von Vorhofflimmern. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. 2012
- De Caterina R, Camm AJ (2014): What is „valvular“ atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J* **35**, 3328–3335
- Doukky R, Gage H, Nagarajan V, Demopoulos A, Cena M, Garcia-Sayan E, Karam GJ, Kazlauskaitė R (2013): B-type natriuretic peptide predicts left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Echocardiography* **30**, 889–895
- Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL (1991): Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* **324**, 781–788
- Gibson NS, Sohne M, Kruij MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Buller HR, Christopher study investigators (2008): Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* **99**, 229–234
- Habara S, Dote K, Kato M, Sasaki S, Goto K, Takemoto H, Hasegawa D, Matsuda O (2007): Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* **28**, 2217–2222

- Hansen ML, Jepsen RMHG, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Køber L, Husted S, Torp-Pedersen C (2015): Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace* 17, 18–23
- Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ, ATHENA Investigators (2009): Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 360, 668–678
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, et al. (2014): 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 130, 2071–2104
- Jung PH, Mueller M, Schuhmann C, Eickhoff M, Schneider P, Seemueller G, Dutton R, Rieber J, Käab S, Sohn H-Y (2013): Contrast enhanced transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation referred to electrical cardioversion improves atrial thrombus detection and may reduce associated thromboembolic events. *Cardiovascular Ultrasound* 11, 1
- Kleemann T, Becker T, Strauss M, Schneider S, Seidl K (2009): Prevalence and clinical impact of left atrial thrombus and dense spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation and low CHADS2 score. *Eur J Echocardiogr* 10, 383–388
- Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, et al. (2001): Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 344, 1411–1420
- Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, Lip GYH, Coats AJS, Andersson B, Kirchhof P, et al. (2014): Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 384, 2235–2243
- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, Wittteman JCM, Stricker BH, Heeringa J (2013): Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 34, 2746–2751
- Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, et al. (2016): Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 374, 2235–2245
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, et al. (2006): Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 7, 79–108
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, et al. (2015): Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16, 233–270

- Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM (2010): 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* 137, 263–272
- Lip GYH, Tse HF, Lane DA (2012): Atrial fibrillation. *Lancet* 379, 648–661
- Malik R, Alyeshmerni DM, Wang Z, Goldstein SA, Torguson R, Lindsay J, Waksman R, Ben-Dor I (2015): Prevalence and predictors of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation: is transesophageal echocardiography necessary before cardioversion? *Cardiovasc Revasc Med* 16, 12–14
- Masuda M, Iwakura K, Inoue K, Okamura A, Koyama Y, Toyoshima Y, Tanaka N, Nakanishi H, Sotomi Y, Komuro I, Fujii K (2013): Estimation of left atrial blood stasis using diastolic late mitral annular velocity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 14, 752–757
- McCready JW, Nunn L, Lambiase PD, Ahsan SY, Segal OR, Rowland E, Lowe MD, Chow AW (2010): Incidence of left atrial thrombus prior to atrial fibrillation ablation: is pre-procedural transoesophageal echocardiography mandatory? *Europace* 12, 927–932
- Morady F, Zipes D: Atrial fibrillation: Clinical Features, Mechanism, and Management. In: Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R: *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 10th Edition; Elsevier Saunders, Philadelphia 2015, 798-820
- Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, Sterns LD, Beresh H, Healey JS, Natale A, RAAFT-2 Investigators (2014): Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 311, 692–700
- Nishikii-Tachibana M, Murakoshi N, Seo Y, Xu D, Yamamoto M, Ishizu T, Atsumi A, Machino-Ohtsuka T, Kuroki K, Yamasaki H, et al. (2015): Prevalence and Clinical Determinants of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Atrial Fibrillation Before Pulmonary Vein Isolation. *Am J Cardiol* 116, 1368–1373
- Patel SV, Flaker G (2008): Is early cardioversion for atrial fibrillation safe in patients with spontaneous echocardiographic contrast? *Clin Cardiol* 31, 148–152
- Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B (1989): Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1, 175–179
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH (2010): A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 138, 1093–1100
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37, 2129–2200

- Rader VJ, Khumri TM, Idupulapati M, Stoner CN, Magalski A, Main ML (2007): Clinical predictors of left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 20, 1181–1185
- Sadanaga T, Mitamura H (2013): High B-type natriuretic peptide levels predict a hypercoagulable state in otherwise low-risk patients with atrial fibrillation. *J Arrhythm* 29, 244–246
- Singer D, Hughes R, Gress D, Sheehan M, Oertel L, Maraventano SW, Blewett DR, Rosner B, Kistler JP (1990): The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 323, 1505–1511
- Somló M, Tomcsányi J, Nagy E, Bodó I, Bezzegh A (2003): D-dimer determination as a screening tool to exclude atrial thrombi in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 92, 85–87
- Tang R, Dong J, Shang M, Du X, Yan X, Long D, Yu R, Wu J, Bai R, Liu N, et al. (2015): [Impact of left atrium size on left atrial thrombus in patients with non-valvular persistent atrial fibrillation]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 95, 1083–1087
- Tang R-B, Dong J-Z, Liu X-P, Long D-Y, Yu R-H, Du X, Liu X-H, Ma C-S (2011): Is CHA2DS2-VASc score a predictor of left atrial thrombus in patients with paroxysmal atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 105, 1107–1109
- Uz O, Atalay M, Doğan M, Isilak Z, Yalcin M, Uzun M, Kardesoglu E, Cebeci BS (2014): The CHA2DS2-VASc Score as a Predictor of Left Atrial Thrombus in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Med Princ Pract* 23, 234–238
- Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, et al. (2010): Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 362, 1363–1373
- Watson T, Shantsila E, Lip GYH (2009): Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 373, 155–166
- Wheeler R, Masani ND (2011): The role of echocardiography in the management of atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr* 12, i33-38
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991): Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22, 983–988
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, et al. (2002): A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347, 1825–1833
- Zoppo F, Brandolino G, Berton A, Frigato N, Michieletto M, Zanocco A, Zerbo F, Bacchiega E, Lupo A, Bertaglia E (2012): Predictors of left atrium appendage clot detection despite on-target warfarin prevention for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 35, 151–158
- Zylla MM, Pohlmeier M, Hess A, Mereles D, Kieser M, Bruckner T, Scholz E, Zitron E, Schweizer PA, Katus HA, Thomas D (2015): Prevalence of intracardiac thrombi under phenprocoumon, direct oral anticoagulants (dabigatran and rivaroxaban), and bridging therapy in patients with atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 115, 635–640

Danksagung

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Ulrich Tebbe und seinem Team für die Unterstützung und die vielen lieben Worte während der Erarbeitung meiner Dissertation.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Mein Name ist Alexandru-Gabriel Bejinariu und ich wurde am 27. September 1986 in Botosani, Rumänien, geboren. Ich bin verheiratet seit 2013 und habe eine Tochter seit 2015. Ich besitze die rumänische Staatsbürgerschaft und wohne in der Christophstr. 9 in 40225 Düsseldorf.

Berufserfahrung

Nach Abschluss des Medizinstudiums 2011 bekam ich im Februar 2012 die deutsche Approbation (Bezirksregierung Detmold). Im Anschluss begann ich die Weiterbildung zum Kardiologen in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin des Klinikums Lippe Detmold unter der Leitung von Prof. Dr. med. Ulrich Tebbe. Neben der stationären Patientenversorgung auf multiplen Ebenen, wie Normalstation, Intensivstation und Notaufnahme, lag ein besonderer Schwerpunkt meines Tätigkeitsfeldes im Bereich der nichtinvasiven kardiologischen Untersuchungen wie Echokardiografie (transthorakal und transösophageal), Duplexuntersuchungen der Gefäße sowie Nachsorge von aktiven Implantaten (Schrittmacher, Defibrillatoren, kardiale Resynchronisationstherapie).

Um mich in den Bereichen Wissenschaft und Lehre weiterzuentwickeln wechselte ich am 01. Juli 2016 in die Universitätsklinik Düsseldorf. Derzeit arbeite ich als Assistenzarzt für Innere Medizin und Kardiologie in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie unter der Leitung von Prof. Dr. med. Malte Kelm.

Akademische Ausbildung

2005 bestand ich die Abiturprüfung in Iasi, Rumänien mit der Note 9,97 (Maximum 10), nachdem ich am „Costache Negruzzi“ Gymnasium Iasi gelernt hatte. Zwischen den Jahren 2005 und 2011 studierte ich Humanmedizin an der „Gr. T. Popa“ Universität für Medizin und Pharmazie Iasi (Rumänien) und schloss das Studium mit höchster Auszeichnung ab.

Als nächsten akademischen Schritt wurde ich 2013 Doktorand an der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen mit dem vorläufigen Thema „Wertigkeit der Bestimmung von D-Dimeren vor geplanter Kardioversion unter transösophagealer Echokardiographie bei Patienten mit Vorhofflimmern“ unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Ulrich Tebbe. Nach positivem Votum seitens des Ethikkommittees der Universität Göttingen begann ich die Arbeit, und mit der Unterstützung des Teams aus der Klinik für Kardiologie des Klinikums Lippe Detmold veröffentlichte ich 2016 den Artikel mit dem Titel „Prädiktoren der linksatrialen Thromben und Spontanechokontrastierung bei Patienten mit Vorhofflimmern vor geplanter Kardioversion“ in der Zeitschrift „Herz“.

Persönliche Fähigkeiten

Parallel zu der Weiterbildung und zu der Anfertigung der Dissertation verbesserte ich wesentlich meine Deutschkenntnisse. Daraufhin erwarb ich 2015 das C2-Sprachzertifikat beim Goethe-Institut. Abgesehen von der Muttersprache (Rumänisch) beherrsche ich sowohl die Englische als auch die Spanische Sprache auf C1, bzw. B2 Niveau (B2 Zeugnis ausgestellt vom Instituto Cervantes 2010).

Durch die Teilnahme an zahlreichen Freiwilligenarbeiten als Student entwickelte ich Teamgeist und die Fähigkeit, den Zusammenhalt des Teams sicherzustellen. Als Betreuer einer Herzsportgruppe eine Zeitlang sowie als leitender Stationsarzt in der aktuellen Klinik konnte ich meine organisatorischen Fähigkeiten weiter verfeinern.

Im Umgang mit dem MS Office-Paket und dem IBM SPSS Statistiksoftware beherrsche ich fortgeschrittene Kenntnisse.

Hobbys und Interessen

Zu meinen Lieblingsbeschäftigungen zählen: Schach, Fotografieren und Wandern. Den Führerschein (Klasse B) erwarb ich in Rumänien in 2005.

Ich bin seit 2012 Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK).

Herz 2016 · 41:706–714
 DOI 10.1007/s00059-016-4423-7
 Received: 15 October 2015
 Revised: 30 January 2016
 Accepted: 14 February 2016
 Published online: 21 April 2016
 © Springer Medizin Verlag 2016



A. G. Bejinariu · D. U. Härtel · J. Brockmeier · R. Oeckinghaus · A. Herzer · U. Tebbe

Clinic for Cardiology, Angiology and Intensive Care, Klinikum Lippe Detmold, Detmold, Germany

Left atrial thrombi and spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation

Systematic analysis of a single-center experience

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac rhythm disturbance in the general population and is associated with a high risk of developing fatal or disabling thromboembolic events [1]. It has increasingly become a major public health problem in Western, industrialized countries [2] in the last two decades, and according to projections from the prospective Rotterdam Study it is estimated that the number of adults older than 55 years with newly diagnosed AF in the European Union will double by 2060 [3].

The currently available guidelines published by the European Society of Cardiology [4] and the American Heart Association/American College of Cardiology [5] recommend using anticoagulant therapy in patients with AF and high risk for thromboembolic events. This particular risk should be assessed using the well-established CHA₂DS₂-VASc score [6]. There is an increasing body of evidence suggesting that thrombocyte function, inflammation, structural remodeling of the atria, and growth factor abnormalities play an important role in inducing and maintaining the prothrombotic state in AF; however, the basic mechanisms proposed to underlie this process are best described by the Virchow's triad [7, 8]: structural changes that occur in the context of left atrial enlargement with consequent endothelial/endocardial dysfunction, as well as extracellular matrix turnover, abnormal changes of intravascular promoters of thrombogenesis (platelets and the vari-

ous proteins of the coagulation cascade), and blood stasis (■ Fig. 1).

Blood flow abnormalities are present in the enlarged left atrium (LA) and left atrial appendage (LAA) and can be best documented when choosing a rhythm control strategy such as transesophageal-guided cardioversion [9]. Spontaneous echo contrast (SEC), known also as (echogenic) “smoke,” is postulated to appear as a result of the interaction between the erythrocytes and plasma proteins [10] and, more importantly, to be a predictor of thromboembolic events [11, 12]. More recent work reveals that although the risk of short-term stroke is low in patients with SEC, they should receive therapeutic anticoagulation prior to cardioversion because of the high risk of long-term stroke [13].

Numerous studies have shown that certain biomarkers, such as D-dimer [14, 15] or B-type natriuretic peptide (BNP) [16], and echocardiographic parameters [17] have a predictive value in non-valvular AF. However, there is limited evidence assessing the predictive value of all these factors concerning the degree of SEC and/or the presence of thrombi in LAA.

Patients and methods

Study population

Between September 2013 and June 2015, we included only patients with stable persistent (> 48 h) AF before planned electri-

cal cardioversion, according to the algorithm for cardioversion of hemodynamically stable AF proposed in the guidelines of the European Society of Cardiology [4]. After assessing the risk for stroke, we measured the concentration of D-dimer and BNP at the time of transesophageal echocardiography (TEE) and the left atrial volume and the ejection fraction, respectively, during transthoracic echocardiography (TTE) after TEE. All patients were already receiving anticoagulation therapy (unfractionated or low-molecular-weight heparin, vitamin K antagonists, or direct oral anticoagulants) for more than 1 day and up to 3 weeks. Patients under therapy with vitamin K antagonists for more than 3 weeks were included if the international normalized ratio (INR) values were outside the therapeutic range. There is no significant evidence of thrombus formation in the LAA concerning therapy with a specific anticoagulant. According to the literature, 3–12 % of the study patients were expected to have left atrial thrombi (■ Tab. 1). Only patients with heart failure classified as New York Heart Association (NYHA) functional classes II and III were included in the study. We assessed the risk for stroke and bleeding using the clinically validated CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores [18, 19]. The epidemiologic data according to the scores were collected from the patient files and clinical history.

In patients with positive D-dimer results the simplified Wells rule was em-

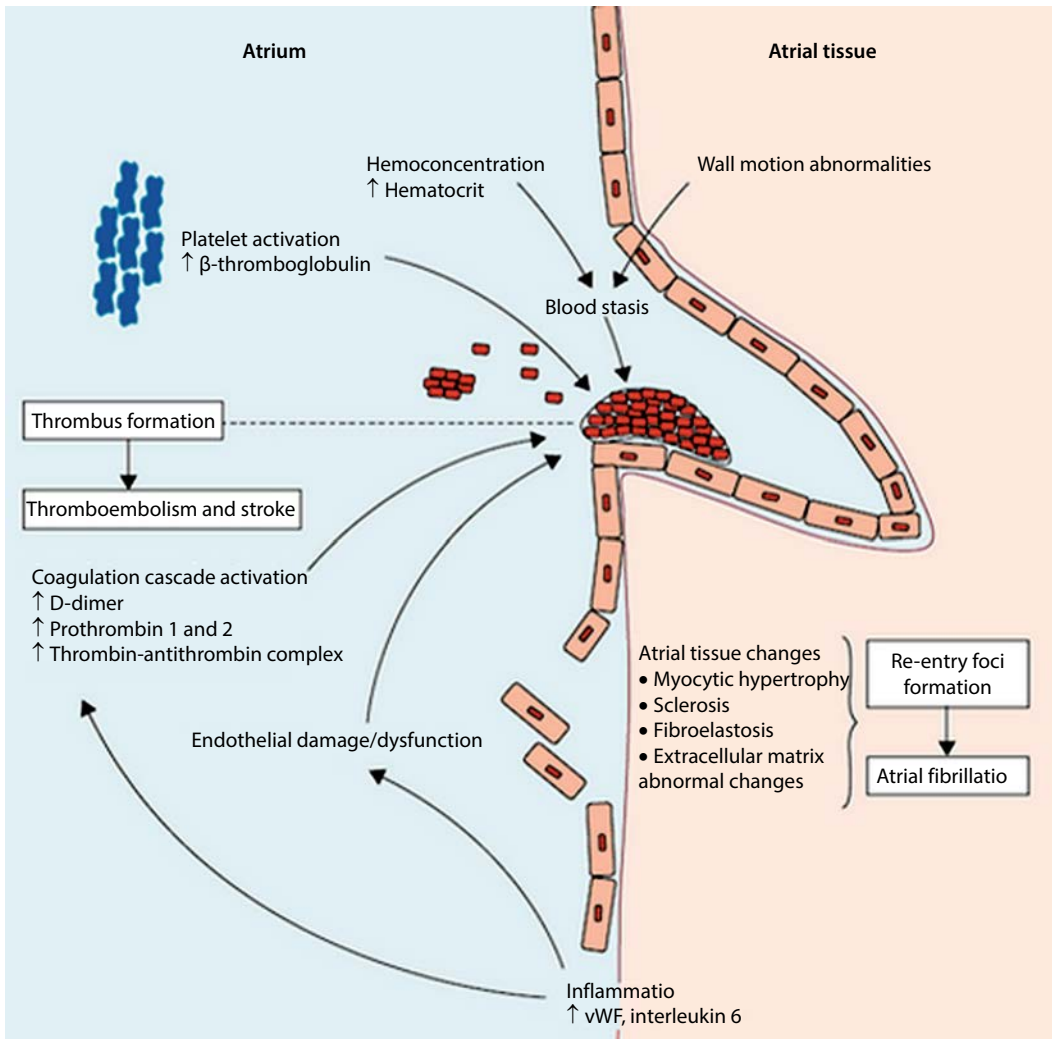


Fig. 1 ◀ Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation (with permission from [8])



Fig. 2 ▲ Thrombus in the left atrial appendage (dotted line)

ployed in order to stratify the risk for pulmonary embolism or deep venous thrombosis [20]. The subgroup of high-risk patients was further examined using computed tomographic pulmonary angiography and compression venous ultrasonography, and those with positive findings were eventually excluded.

The exclusion criteria were: other supraventricular tachycardias (e. g., atrial flutter), valvular AF, heart failure NYHA class IV, prior therapy with anticoagulants for at least 3 weeks or hemodynamic instability (in the latter two cases cardioversion was performed without the need for TEE-guided strategy, according to the guidelines).

The present study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of The Medical University

in Göttingen. All patients gave their informed consent.

Echocardiographic examination

The echocardiographic study was performed using a harmonic imaging ultrasound system (Philips iE33, Philips Medical Systems, The Netherlands) equipped with an S5-1 Sector Array transducer for TTE and an X7-2t Live 3D multiplane transducer for TEE.

The TTE was performed by a team of experienced echocardiographers according to the published recommendations [21, 22] with the patient in left lateral decubitus position. Bidimensional (2D) volumetric measurements were employed for the calculation of the left ventricular ejection fraction (LV-EF) and LA volume. The LV-EF was calculated from end diastolic and end systolic volume estimates. The method used for these measurements was the biplane method of disks (modified Simpson's rule, apical four- and two-chamber views). The LA volume was computed by using the area-length approximation: $\frac{8}{3\pi} \cdot \frac{A1 \cdot A2}{L}$, where A1 and A2 are the corresponding LA areas (apical four- and two-chamber views) and L is the LA length.

The TEE was performed according to the local protocol after administering a topical local anesthetic in the hypopharynx (Lidocaine) and sedation with intravenous benzodiazepines (Midazolam) under continuous ECG and pulse oximetry monitoring. LAA images were obtained in the mid-esophageal window using simultaneous biplane imaging (x-plane mode). Thrombus in the LAA was defined as a well-circumscribed, echogenic mass with a different texture than the LA wall and a uniform consistency, not related to the pectinate muscles ([23, 24]; **Fig. 2**). The assessment of LAA dysfunction was possible by studying the severity of SEC and the LAA flow velocity. The grading of the former was done in a semiquantitative manner using appropriate gain settings: absence of, mild, moderate, and heavy SEC. The latter was measured using pulsed Doppler TEE placing the sample volume in the appendage at least 1 cm away from the ostium [23].

Herz 2016 · 41:706–714 DOI 10.1007/s00059-016-4423-7
© Springer Medizin Verlag 2016

A. G. Bejinariu · D. U. Härtel · J. Brockmeier · R. Oeckinghaus · A. Herzer · U. Tebbe

Left atrial thrombi and spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation. Systematic analysis of a single-center experience

Abstract

Background. Atrial fibrillation is associated with a high risk for thromboembolic events. Thrombi in the left atrial appendage and spontaneous echo contrast (SEC) correlate positively with this embolic risk. We studied the laboratory, echocardiographic, and epidemiologic parameters that could predict left atrial thrombi and the intensity of the SEC.

Patients and methods. Between September 2013 and June 2015 we included 372 patients with atrial fibrillation before planned electrical cardioversion (transesophageal-guided strategy) in this study. After assessing the risk of stroke and bleeding (CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores), we measured the concentration of the D-dimer and B-type natriuretic peptide at the time of the transesophageal echocardiography as well as the left atrial volume and the ejection fraction during transthoracic echocardiography.

Results. The ejection fraction and the CHA₂DS₂-VASc score were identified as independent predictors of both left atrial thrombi and SEC, whereas the left atrial volume could only predict the intensity of SEC. In contrast to the results of other studies, the biomarkers in this study failed to predict the outcome.

Conclusion. Only the echocardiographic and epidemiologic parameters were predictors of left atrial thrombi and SEC intensity, while the studied biomarkers had no predictive power. Using clinical data and transthoracic echocardiography, we can change the therapeutic strategy in high-risk patients.

Keywords

Atrial fibrillation · Thrombus · Left atrium · Transesophageal echocardiography · Cardioversion

Linksatriale Thromben und Spontanechokonstrastierung bei Patienten mit Vorhofflimmern . Systematische Analyse einer monozentrischen Erfahrung

Zusammenfassung

Hintergrund. Vorhofflimmern ist assoziiert mit einem hohen Risiko für thromboembolische Ereignisse. Linksatriale Thromben und Spontanechokonstrastierung (SEC) korrelieren positiv mit diesem embolischen Risiko. Wir untersuchten die laborchemischen, echokardiographischen und epidemiologischen Parameter, die linksatriale Thromben und den Schweregrad der SEC vorhersagen könnten.

Patienten und Methoden. Von September 2013 bis Juni 2015 schlossen wir insgesamt 372 Patienten mit Vorhofflimmern vor geplanter elektrischer Kardioversion (transösophageal gesteuerte Strategie) in die Studie ein. Nach Berechnung des Embolie- und Blutungsrisikos (CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Score) erfolgte die Bestimmung der D-Dimere und des natriuretischen Peptids vom B-Typ zum Zeitpunkt der transösophagealen Echokardiographie beziehungsweise des linksatrialen Volumens und der Ejektionsfraktion in einer transthorakalen Echokardiographie.

Ergebnisse. Die Ejektionsfraktion und der CHA₂DS₂-VASc-Score wurden als unabhängige Prädiktoren der linksatrialen Thromben und SEC identifiziert, während das linksatriale Volumen nur den Schweregrad der SEC vorhersagen konnte. Im Gegensatz zu anderen Studien konnten die Biomarker das Outcome nicht vorhersagen.

Schlussfolgerung. Nur die echokardiographischen und epidemiologischen Parameter waren unabhängige Prädiktoren der linksatrialen Thromben und des Schweregrads der SEC, die untersuchten Biomarker wiesen keinen prädiktiven Wert auf. Mithilfe von klinischen Informationen und transthorakaler Echokardiographie können wir die therapeutische Strategie bei Hochrisikopatienten ändern.

Schlüsselwörter

Vorhofflimmern · Thrombus · Linker Vorhof · Transösophageale Echokardiographie · Kardioversion

Tab. 1 Review of studies of independent predictors for LAA thrombi				
First author	Setting (study design)	Patients, n	Patients with LAA thrombi in %	Main results of multivariate analysis (predictors)
Rader et al. [29]	Retrospective design, patients with nonvalvular AF (both chronic and paroxysmal) who underwent TEE	524	9.7	LV-EF < 40 %; OR 4.13, 95 % CI 2.03–8.49
Nishikii-Tachibana et al. [30]	Retrospective design, patients who underwent first session of pulmonary vein ablation pretreated with vitamin K antagonist	543	6.4	LA volume \geq 50 ml; OR 8.68, 95 % CI 1.13–67 LV-EF < 56 %; OR 4.88, 95 % CI 2.2–10.81 BNP > 75 pg/ml; OR 6.22, 95 % CI 1.75–22.13
Tang et al. [31]	Prospective design, patients prior to AF ablation	367	8.7	LA diameter \geq 42.5 mm; OR 2.77, 95 % CI 1.17–6.57
Tang et al. [32]	Prospective design, patients with paroxysmal AF on anticoagulation therapy with low-molecular-weight heparin	315	3.2	CHA ₂ DS ₂ -VAsC score; OR 3.66, 95 % CI 1.10–12.25 LA diameter; OR 1.16, 95 % CI 1.02–1.32
Uz et al. [33]	Retrospective design, patients prior to direct current cardioversion	309	10.3	CHA ₂ DS ₂ -VAsC score; OR 3.26, 95 % CI 2.3–4.65 Age; OR 0.93, 95 % CI 0.88–0.98
Doukky et al. [34]	Retrospective design, patients prior to various electrophysiology procedures to “rule out” LAA thrombus	297	6.4	BNP for every 500 pg/l; OR 1.24, 95 % CI 1.03–1.49
Malik et al. [35]	Retrospective design, patients with AF duration \geq 48 h pretreated with vitamin K antagonist in subtherapeutic range	600	11.5	LA emptying velocity; OR 0.89, 95 % CI 0.83–0.96
Somloi et al. [14]	Prospective design, patients with AF of \geq 48-h duration or atrial flutter	73	12	D-dimer > 0.6 μ g/ml; AUC: 0.78, 95 % CI 0.63–0.93
Habara et al. [15]	Prospective design, patients with nonvalvular AF	925	8.9	D-dimer > 1.15 μ g/ml; AUC: 0.80, 95 % CI 0.75–0.85
Bejinariu et al. (present study, own results)	Prospective design, patients with nonvalvular AF prior to direct current cardioversion	372	11.2	LV-EF; OR 0.96, 95 % CI 0.94–0.99 CHA ₂ DS ₂ -VAsC score; OR 1.29, 95 % CI 1.03–1.61

AF atrial fibrillation, AUC area under the curve, BNP B-type natriuretic peptide, CI confidence interval, TEE transesophageal echocardiography, LA left atrial, LAA left atrial appendage, LV-EF left ventricular ejection fraction, OR odds ratio

Blood sampling and biomarkers

Blood samples were collected after placing an intravenous line (peripheral venous line) in the antecubital vein. The measurements were performed in our hospital, and the investigators were blinded to the results. For the quantitative measurement of the D-dimer, a second-generation latex agglutination-particle-enhanced, immunoturbidimetric assay was employed (Innovance® D-Dimer, Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, Germany). The cut-off used was 0.55 mg/l FEU, as recommended in the current guidelines for excluding thromboembolic disease (e.g., deep venous thrombosis, pulmonary thromboembolism).

To determine the BNP levels in ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) plasma, we used a chemiluminescence microparticle immunoassay (CMIA; Ar-

chitect BNP, Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill., USA). The chosen cut-off in this case was 100 pg/ml, according to the reagent kit manufacturer's recommendations and the guidelines for the management of acute and chronic heart failure published by the European Society of Cardiology [25].

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation (or median and interquartile range) and categorical parameters as count and percentage. We assessed for normal distribution using the Shapiro-Wilk test. Comparisons between baseline characteristics in the two groups (patients without thrombus versus patients with thrombus) and among the patients without LAA thrombus were made using nonparametric tests, such as the Mann-Whitney *U* or Kruskal-Wallis

H test, as appropriate. Categorical data were compared using the chi-square test or Fischer test, if one or more expected frequencies was less than 5.

To determine the independent predictors of the presence of thrombi we performed a multiple logistic regression analysis. Furthermore, we studied the patients without thrombus and performed an ordinal regression analysis of the subgroups without and with mild, moderate, and heavy SEC to determine the independent predictors of the degree of SEC.

Statistical analyses were performed using SPSS statistical software version 19 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA). A *p* value < 0.05 (two-tailed) was considered statistically significant.

Tab. 2 Baseline epidemiologic, clinical, echocardiographic, and laboratory parameters

	Patients without LAA thrombus (n = 330)	Patients with LAA thrombus (n = 42)	p
Age (years)	72 (14.3)	74 (11.3)	0.15
Male	200 (60.6 %)	28 (66.7 %)	0.44
Cardiovascular risk factors			
Diabetes mellitus	77 (23.3 %)	13 (31 %)	0.27
Insulin-treated patients	23 (4 %)	7 (3 %)	0.54
Hypertension	283 (85.8 %)	39 (92.9 %)	0.20
Chronic alcohol abuse	9 (2.7 %)	3 (7.1 %)	0.12
Thromboembolic event	19 (5.8 %)	3 (7.1 %)	0.72
Congestive heart failure	63 (19.1 %)	18 (42.9 %)	< 0.01
Echocardiography			
LAA flow velocity [m/s]	0.4 (0.3)	0.25 (0.2)	< 0.01
LA diameter [mm]	45 (8)	48 (6)	< 0.01
LA volume [cm ³]	68 (35)	71 (36)	0.23
Ejection fraction [%]	60 (15)	54.5 (17)	0.01
Biomarkers			
D-dimer [mg/l FEU]	0.44 (0.5)	0.41 (0.71)	0.97
BNP [pg/ml]	262.5 (293)	264 (374)	0.97
Creatinine [mg/dl]	0.935 (0.28)	0.95 (0.3)	0.5
INR	1.2 (0.35)	1.32 (0.5)	< 0.01
Coronary artery disease (CAD)			
Invasive exclusion CAD	78 (23.6 %)	7 (9.6 %)	0.31
One-vessel CAD	13 (3.9 %)	4 (9.5 %)	0.10
Two-vessel CAD	10 (5.8 %)	3 (7.1 %)	0.72
Three-vessel CAD	27 (8.2 %)	6 (14.3 %)	0.19
Risk scores			
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	3 (2)	4 (2)	0.02
HAS-BLED score	1 (0)	1 (1)	< 0.01
Medication			
Drugs predisposing to bleeding ^a	37 (11.2 %)	7 (16.7 %)	0.30
Class I C antiarrhythmic	17 (5.2 %)	1 (2.4 %)	0.43
Class III antiarrhythmic	18 (5.5 %)	1 (2.4 %)	0.39

Variables are expressed as median and interquartile range or as count and percentage

BNP B-type natriuretic peptide, FEU fibrinogen equivalent units, INR international normalized ratio, LA left atrial, LAA left atrial appendage

^aAntiplatelet therapy or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), according to Pisters et al. [19]

Results

Patient population

Of the 372 patients who were included in our study, 42 (60.6 % male) had a thrombus in the LAA. The baseline epidemiologic, clinical, echocardiographic, and laboratory parameters are presented in **Tab. 2**. In patients with thrombus, the LAA flow velocity and the ejection fraction were significantly lower ($p < 0.05$) when compared with patients without thrombus, whereas the LA diameter, the INR value, and the risk scores were sig-

nificantly higher. Patients who were diagnosed with thrombus in the LAA presented with signs of congestive heart failure more frequently than those without thrombus (19.1 vs. 42.9 %, $p < 0.01$). Of note, there was no statistically significant difference in terms of biomarkers (D-dimer, BNP, and creatinine levels) except for the INR values. Other parameters including presence of risk factors or coronary artery disease were also similar between the groups.

As expected, the epidemiologic parameters such as the stroke and bleeding

risk scores were significantly higher in patients with thrombus in the LAA.

For the patients without LAA thrombus, we further analyzed the difference in baseline characteristics among the groups, as shown in **Tab. 3**. A significant difference was observed in terms of hypertension, congestive heart failure, echocardiographic parameters (including LA volume), creatinine, and INR and the stroke risk score. In contrast to the presence of thrombi, there was no statistically significant difference in the bleeding risk score among the four groups.

Tab. 3 Baseline epidemiologic, clinical, echocardiographic, and laboratory parameters among patients without LAA thrombus

	<i>Degree of SEC</i>				<i>p</i>
	None (<i>n</i> = 100)	Mild (<i>n</i> = 113)	Moderate (<i>n</i> = 78)	Heavy (<i>n</i> = 39)	
Age (years)	72 (14)	71 (17)	73 (13)	75 (12)	0.09
Male	60 (60 %)	71 (62.8 %)	46 (59 %)	23 (59 %)	0.94
Cardiovascular risk factors					
Diabetes mellitus	20 (20 %)	27 (23.9 %)	16 (20.5 %)	14 (35.9 %)	0.21
Insulin-treated patients	4 (4 %)	10 (8.8 %)	5 (6.4 %)	4 (10.3 %)	0.44
Hypertension	81 (81 %)	92 (81.4 %)	75 (96.2 %)	35 (89.7 %)	0.01
Chronic alcohol abuse	3 (3 %)	4 (3.5 %)	0 (0 %)	2 (5.1 %)	0.34
Thromboembolic event	3 (3 %)	6 (5.3 %)	9 (11.5 %)	1 (2.6 %)	0.07
Congestive heart failure	13 (13 %)	20 (17.7 %)	17 (21.8 %)	13 (33.3 %)	0.04
Echocardiography					
LAA flow velocity [m/s]	0.45 (0.25)	0.5 (0.2)	0.4 (0.21)	0.25 (0.15)	< 0.01
LA diameter [mm]	44.5 (8)	45 (7)	47 (7)	46 (7)	0.02
LA volume [cm ³]	60.5 (35)	65 (34)	75 (38)	81 (34)	< 0.01
Ejection fraction [%]	61.5 (14)	60 (13)	55 (15)	55 (15)	< 0.01
Biomarkers					
D-dimer [mg/l FEU]	0.39 (0.48)	0.43 (0.51)	0.5 (0.54)	0.46 (0.49)	0.18
BNP [pg/ml]	233 (245)	273 (315)	282 (350)	282 (417)	0.43
Creatinine [mg/dl]	0.86 (0.24)	0.99 (0.28)	0.93 (0.3)	0.99 (0.3)	< 0.01
INR	1.18 (0.27)	1.17 (0.28)	1.29 (0.53)	1.17 (0.25)	0.01
Coronary artery disease (CAD)					
Invasive exclusion CAD	19 (19 %)	29 (25.7 %)	20 (25.6 %)	10 (25.6 %)	0.63
One-vessel CAD	2 (2 %)	5 (4.4 %)	5 (6.4 %)	1 (2.6 %)	0.47
Two-vessel CAD	2 (2 %)	6 (5.3 %)	7 (9 %)	4 (10.3 %)	0.13
Three-vessel CAD	8 (8 %)	10 (8.8 %)	5 (6.4 %)	4 (10.3 %)	0.89
Risk scores					
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	3 (2)	3 (3)	3 (2)	3 (1)	0.01
HAS-BLED score	1 (1)	1 (1)	1 (0)	1 (0)	0.13
Medication					
Drugs predisposing to bleeding ^a	8 (8 %)	15 (13.3 %)	8 (10.3 %)	6 (15.4 %)	0.51
Class I C antiarrhythmic	8 (8 %)	5 (4.4 %)	4 (5.1 %)	0 (0 %)	0.27
Class III antiarrhythmic	3 (3 %)	9 (8 %)	5 (6.4 %)	1 (2.6 %)	0.34

Variables are expressed as median and interquartile range or as count and percentage

BNP B-type natriuretic peptide, FEU fibrinogen equivalent units, INR international normalize ratio, LA left atrial, LAA left atrial appendage, SEC spontaneous echo contrast

^aAntiplatelet therapy or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), according to Pisters et al. [19]

Predictors of thrombus and degree of SEC

A multiple logistic regression analysis was performed to ascertain the effects of transthoracic echocardiographic parameters (LA volume, LV-EF), laboratory parameters (D-dimer, BNP), and the CHA₂DS₂-VASc score on the likelihood that the patients had LAA thrombus. The logistic regression model was statistically significant, $\chi^2(5) = 11.57$, $p = 0.04$. The model correctly classified 88.7 % of

cases, with a specificity of 100 % and negative predictive value of 88.7 %. Of the five predictor variables, the LV-EF (OR = 0.96, 95 % CI = 0.94–0.99) and the CHA₂DS₂-VASc score (OR = 1.29, 95 % CI = 1.03–1.61) were statistically significant (■ Tab. 4). The linearity assumption was not violated, as tested using the Box-Tidwell procedure.

In order to determine the effect of the LA volume, LV-EF, D-dimer, BNP, and the CHA₂DS₂-VASc score on the degree of SEC, a cumulative odds ordinal lo-

gistic regression with proportional odds was run. There were proportional odds, as assessed by a full likelihood ratio test (test of parallel lines) comparing the fitted model to a model with varying location parameters, $\chi^2(10) = 7.63$, $p = 0.66$. The Pearson goodness-of-fit test indicated that the model was a good fit to the observed data, $\chi^2(979) = 962$, $p = 0.64$. The final model predicted significantly the dependent variable over and above the intercept-only model, $\chi^2(5) = 38.26$, $p < 0.001$. The LA volume (OR =

Tab. 4 Multivariate logistic regression predicting likelihood of thrombus formation in LAA

	B	SE	Wald	df	p	OR (95 % CI)
LA volume	0.007	0.006	1.214	1	0.271	1.007 (0.995–1.020)
LV-EF	−0.032	0.015	4.607	1	0.032	0.969 (0.941–0.997)
D-dimer	0.053	0.152	0.124	1	0.725	1.055 (0.783–1.420)
BNP	−0.001	0.001	1.739	1	0.187	0.999 (0.998–1.000)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	0.258	0.113	5.185	1	0.023	1.294 (1.037–1.616)

Nagelkerke $R^2 = 0.06$, Hosmer-Lemeshow test $\chi^2(8) = 5.86$, $p = 0.663$. Bold values are statistically significant.
B coefficients (intercepts) for the logistic regression equation, *BNP* B-type natriuretic peptide, *CI* confidence interval, *df* degree of freedom for the Wald chi-square test, *LA* left atrium, *LV-EF* left ventricular ejection fraction, *OR* odds ratio, *SE* standard error associated with the coefficients, *Wald* tests chi-square value

Tab. 5 Ordinal logistic regression predicting SEC in the left atrium

	B	SE	Wald	df	p	OR (95 % CI)
LA volume	0.014	0.0039	11.884	1	0.001	1.014 (1.006–1.022)
LV-EF	−0.029	0.0096	9.201	1	0.002	0.971 (0.953–0.99)
D-dimer	0.026	0.1068	0.061	1	0.806	1.027 (0.833–1.266)
BNP	−2.5·10 ^{−5}	0.0003	0.007	1	0.933	1.000 (0.999–1.001)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	0.187	0.0667	7.824	1	0.005	1.205 (1.057–1.373)

Nagelkerke $R^2 = 0.118$. Bold values are statistically significant.
B coefficients (intercepts) for the ordinal regression equation, *BNP* B-type natriuretic peptide, *CI* confidence interval, *df* degree of freedom for the Wald chi-square test, *LA* left atrium, *LV-EF* left ventricular ejection fraction, *OR* odds ratio, *SE* standard error associated with the coefficients, *Wald* tests chi-square value

1.014, 95 % CI = 1.006–1.022), the LV-EF (OR = 0.97, 95 % CI = 0.95–0.99), and the CHA₂DS₂-VASc score (OR = 1.205, 95 % CI = 1.05–1.37) significantly predicted an increase in the degree of SEC, as shown in **Tab. 5**.

Discussion

To our knowledge, this is the first prospective study that combines echocardiographic, laboratory, and epidemiologic parameters to predict the presence of thrombi and the degree of SEC. Although the TEE is the gold standard in detecting thrombus formation in the LAA [13, 26], as stressed in the current European guidelines for management of AF (TEE-guided strategy for rhythm control), identifying these predictors is of great clinical importance.

Our study population showed similar characteristics to other studies in terms of demographics, comorbidities, or presence of thrombi in the LAA [14, 15, 27, 28]. In **Tab. 1** we reviewed the relevant

studies regarding the independent predictors of the presence of thrombi in the LAA (only multivariate analysis shown). The heterogeneity of the results is noteworthy, probably correlated to the type of rhythm control strategy (ablation vs. direct current cardioversion), duration of anticoagulation, and the statistical model used.

The main finding of this study is that echocardiographic and epidemiologic markers play an important role in predicting the presence of thrombus in the LAA. Surprisingly, the D-dimer and BNP values failed to predict the outcome in this statistical model, although there are multiple studies demonstrating that these biomarkers have high negative predictive value regarding thrombus formation in patients with nonvalvular AF [7]. Organized thrombi at the time of TEE as a result of previous AF episodes and the duration of previous anticoagulation (with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants) may also play an important role in this setting.

Interestingly, the LA volume was a powerful predictor of the severity of SEC, but it seems not to be related to the presence of thrombi. Based on the current evidence [36, 37], one can speculate that a further dichotomization of this parameter could improve its predictive power. On the other hand, LAA thrombi can also occur in the absence of SEC, which leads to the hypothesis that this phenomenon could be seen as an expression of the different pathophysiological pathways involved in thrombus formation and SEC.

LAA flow velocity differed significantly between the groups. However, it did not enter our regression analysis as a predictor, since it cannot be measured during the TTE examination, although it is known to play an important role in predicting embolic events.

Very recently, Nishikii-Tachibana et al. [30] conducted a similar study with a retrospective design based on patients with AF who first underwent pulmonary vein isolation in the attempt to develop a novel scoring system for risk stratification of LAA thrombi using a combination of laboratory and (transthoracic) echocardiographic parameters.

Limitations

The present study has some limitations. To exclude LAA thrombi, the TEEs were performed without using additional contrast enhancement. According to Jung et al. [27], this technique significantly improved the assessment of LAA morphology in uncertain cases. Another (inherent) limitation is the lack of standardized methods for quantifying the degree of SEC. As a result, we assessed the severity of SEC in a semiquantitative manner and used an ordinal regression analysis [13]. The preexisting therapy with different anticoagulants (vitamin K antagonists, direct oral anticoagulants, or heparin) may have introduced a certain bias, according to recent research [28].

Regarding the patients with a reduced LV-EF as a result of the tachycardia-induced cardiomyopathy (tachycardiomyopathy), it is possible that the echocardiographic assessment before the planned

rhythm control strategy created a bias in our analysis, since there was no adjustment using a control echocardiography in a “tachycardia-free” interval.

Conclusion

Our study showed that the combined echocardiographic and epidemiologic parameters are important predictors of thrombus formation in the LAA and of SEC in the left atrium, while, surprisingly, the biomarkers (D-dimer and BNP) showed no predictive power. For LAA thrombus, the left ventricular ejection fraction (by TTE) and the CHA₂DS₂-VASc score were significant predictors, whereas for SEC, left atrial volume, left ventricular ejection fraction (both by TTE), and the CHA₂DS₂-VASc score predicted the outcome. In cases with a high CHA₂DS₂-VASc score, a reduced ejection fraction, and a dilated left atrium there is almost no need for TEE, but rather for anticoagulation and postponement of cardioversion. For safety, TEE may be considered at the time of the planned cardioversion despite effective anticoagulation.

Of note, there was also a significant difference in terms of LAA flow velocity between the study groups, but this parameter did not enter our regression analysis since it cannot be measured during TTE.

Corresponding address

A. G. Bejinariu

Clinic for Cardiology, Angiology and Intensive Care, Klinikum Lippe Detmold
Röntgenstr. 18, 32756 Detmold, Germany
alexandru.bejinariu@klinikum-lippe.de

Compliance with ethical guidelines

Conflict of interest. A.G. Bejinariu, D.U. Härtel, J. Brockmeier, R. Oeckinghaus, A. Herzer, and U. Tebbe state that there are no conflicts of interest.

This article does not include studies with humans or animals performed by any of the authors.

References

1. Lip GYH, Tse HF, Lane DA (2012) Atrial fibrillation. *Lancet* 379:648–661
2. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S (2014) Epidemiology of atrial fibrillation European perspective. *Clin Epidemiol* 6:213–220
3. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ et al (2014) Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the EU. *Eur Heart J* 34(35):2746–2751
4. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al (2012) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 33(21):2719–2747
5. January CT, Wann SL, Alpert JS (2014) 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 64(21):2246–2280
6. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH (2012) Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation. a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 125:2298–2307
7. Danese E, Montagnana M, Cervellin G, Lippi G (2014) Hypercoagulability, D-dimer and atrial fibrillation: an overview of biological and clinical evidence. *Ann Med* 46(6):364–371
8. Watson T, Shantsila E, Lip GYH (2009) Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 373(9658):155–166
9. Klein AL, Grimm RA, Murray RD et al (2001) Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 344:1411–1420
10. Merino A, Hauptman P, Badimon L et al (1992) Echocardiographic “smoke” is produced by an interaction of erythrocytes and plasma proteins modulated by shear forces. *J Am Coll Cardiol* 20(7):1661–1668
11. Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Lüderitz B, Omran H (2005) Patients with atrial fibrillation and dense spontaneous echo contrast at high risk: a prospective and serial follow-up over 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 45(11):1807–1812
12. Leung DY, Black IW, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF (1994) Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 24(3):755–762
13. Patel SV, Flaker G (2008) Is early cardioversion for atrial fibrillation safe in patients with spontaneous echocardiographic contrast? *Clin Cardiol* 31(4):148–152
14. Somló M, Tomcsányi J, Nagy E, Bodó I, Bezzegh A (2003) D-dimer determination as a screening tool to exclude atrial thrombi in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 92(1):85–87
15. Habara S, Dote K, Kato M et al (2007) Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 28(18):2217–2222
16. Sadanaga T, Mitamura H (2013) High B-type natriuretic peptide levels predict a hypercoagulable state in otherwise low-risk patients with atrial fibrillation. *J Arrhythm* 29(4):244–246
17. Kleemann T, Becker T, Strauss M, Schneider S, Seidl K (2009) Prevalence and clinical impact of left atrial thrombus and dense spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation and low CHADS₂ score. *Eur J Echocardiogr* 10(3):383–388
18. Lip GYH, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ (2010) 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* 137(2):263–272
19. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GYH (2010) A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 138(5):1093–1100
20. Gibson NS, Sohne M, Kruij MJ et al (2008) Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 99(1):229–234
21. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al (2005) Recommendations for chamber quantification: a report from the american society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber Quantification writing group, developed in conjunction with the european association of Echocardiography, a branch of the european society of cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18(12):1440–1463
22. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of Echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 28(1):1–39
23. Masuda M, Iwakura K, Inoue K et al (2013) Estimation of left atrial blood stasis using diastolic late mitral annular velocity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 14(8):752–757
24. Wheeler R, Masani ND (2011) The role of echocardiography in the management of atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr* 12(10):33–38
25. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 33(14):1787–1847
26. Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB et al (2015) Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace* 17(1):18–23
27. Jung PH, Mueller M, Schuhmann C et al (2013) Contrast enhanced transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation referred to electrical cardioversion improves atrial thrombus detection and may reduce associated thromboembolic events. *Cardiovasc Ultrasound* 11(1):1
28. Zylla MM, Pohlmeier M, Hess A (2015) Prevalence of intracardiac thrombi under phenprocoumon, direct oral anticoagulants (dabigatran and rivaroxaban), and bridging therapy in patients with atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 115(5):635–640
29. Rader VJ, Khumri TM, Idupulapati M et al (2007) Clinical predictors of left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 20(10):1181–1185
30. Nishikii-Tachibana M, Murakoshi N, Seo Y (2015) Prevalence and clinical determinants of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation before pulmonary vein isolation. *Am J Cardiol* 116(9):1368–1373
31. Tang R, Dong J, Shang M et al (2015) Impact of left atrium size on left atrial thrombus in patients with non-valvular persistent atrial fibrillation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 95(14):1083–1087

32. Tang R, Dong J, Liu X et al (2011) Is CHA2DS2-VASc score a predictor of left atrial thrombus in patients with paroxysmal atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 105(6):1107–1109
33. Uz O, Atalay M, Doğan M et al (2014) The CHA2DS2-VASc score as a predictor of left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Med Princ Pract* 23(3):234–238
34. Doukky R, Gage H, Nagarajan V et al (2013) B-type natriuretic peptide predicts left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Echocardiography* 30(8):889–895
35. Malik R, Alyeshmerni DM, Wang Z et al (2015) Prevalence and predictors of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation: is transesophageal echocardiography necessary before cardioversion? *Cardiovasc Revasc Med* 16(1):12–14
36. Zoppo F, Brandolino G, Berton A et al (2012) Predictors of left atrium appendage clot detection despite on-target warfarin prevention for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 35(2):151–158
37. McCready JW, Nunn L, Lambiase PD (2010) Incidence of left atrial thrombus prior to atrial fibrillation ablation: is pre-procedural transoesophageal echocardiography mandatory? *Europace* 12(7):927–932

Hier steht eine Anzeige.