

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie

Prof. Dr. med. Christian Meyer

Das Tyr2561 Allel des von Willebrand Faktors als Risikofaktor für linksatriale Thromben

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Adrian Springer
aus Hamburg

Hamburg 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 25.02.2020**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Christian Meyer

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Florian Langer

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Vorhofflimmern	6
1.1.1 Definition von Vorhofflimmern	6
1.1.2 Epidemiologie und Einteilung von Vorhofflimmern	6
1.1.3 Pathophysiologie von Vorhofflimmern	7
1.1.4 Komplikationen von Vorhofflimmern.....	8
1.2 Thrombogenese bei Vorhofflimmern.....	9
1.2.1 Anatomische und strukturelle Veränderungen.....	10
1.2.2 Hämodynamische Veränderungen.....	11
1.2.3 Veränderung der Blutzusammensetzung	12
1.3 Thrombotische Formationen im linken Herzohr.....	12
1.3.1 Spontaner Echokonstrast	13
1.3.2 LAAT und Präthrombotische Formationen	13
1.3.3 Transösophageale Echokardiographie.....	14
1.3.4 Entleerungsgeschwindigkeit des linken Herzohres.....	15
1.4 Antikoagulation bei Vorhofflimmern	15
1.4.1 Erfassung des thromboembolischen Risikos.....	16
1.4.2 Erfassung des Blutungsrisikos	18
1.4.3 Übersicht über die Substanzklassen	19
1.5 Thrombophile Genvarianten	23
1.5.1 Faktor-V-Leiden-Mutation	24
1.5.2 Prothrombin G20210-A Variante	25
1.5.3 Thrombophile Genvarianten und linksatriale Thrombogenese	26
1.6 Von Willebrand Faktor	27
1.6.1 Biologie des Von Willebrand Faktors	27
1.6.3 Von Willebrand Faktor und linksatriale Thrombogenese	29
1.6.4 Von Willebrand Faktor Variante Phe2561Tyr	30
2. Material und Methoden.....	32
2.1 Die AFHRI-LAAT Studie	32
2.1.1 Studiendesign	32
2.1.2 Studienstruktur und Studienpopulation.....	32
2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	33
2.2 Durchführung der Studie.....	33
2.2.1 Datenerhebung	33
2.2.2 Biobanking	34
2.2.3 Molekulargenetische Diagnostik.....	35
2.2.4 Echokardiographische Daten	38
2.2.5 Datenmanagement	41

2.3 Statistische Analyse.....	41
2.3.1 Vergleichskollektiv	41
2.3.2 Univariate Analysen	41
2.3.3 Multivariate Analyse.....	42
3. Ergebnisse	43
3.1 Baselinecharakteristika und Subgruppen.....	43
3.1.1 Subgruppen	43
3.1.2 Baseline Charakteristika	44
3.2 LAAT vs nLAAT	45
3.2.1 Klassische Risikofaktoren in den Subgruppen	45
3.2.2 Antikoagulation in den Subgruppen	48
3.2.3 Linksatriales Volumen und LAA-Entleerungsgeschwindigkeit	50
3.2.4 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	52
3.3 Thrombophile Genvarianten	55
3.3.1 Genotypverteilung LAAT vs nLAAT.....	55
3.3.2 Prävalenz der VWF-Variante in den Subgruppen LAAT<65 vs. nLAAT<65.....	57
4. Diskussion.....	59
4.1 Interpretation der Ergebnisse.....	60
4.1.1 Klassische Risikofaktoren	60
4.1.2 Hämodynamische Faktoren	60
4.1.3 Antikoagulation	62
4.1.4 Molekulargenetische Untersuchungen	63
4.2 Vergleich der Ergebnisse mit der aktuellen Literatur	66
4.3 Limitationen	70
4.4 Schlussfolgerung	71
5. Zusammenfassung	72
6. Abstract	73
7. Abkürzungsverzeichnis.....	74
8. Tabellenverzeichnis.....	76
9. Abbildungsverzeichnis.....	76
10. Literaturverzeichnis	78
11. Danksagung	95
12. Lebenslauf.....	96
13. Eidesstattliche Versicherung	97

1. Einleitung

1. Einleitung

Vorhofflimmern ist gegenwärtig die häufigste pathologische Herzrhythmusstörung, eine intensive Auseinandersetzung mit der Erkrankung und den mit ihr assoziierten Komplikationen ist für den klinischen Alltag von hoher Relevanz (A. John Camm et al., 2010). Hierbei sind vor allem thromboembolische Ereignisse, wie beispielsweise kardioembolische Schlaganfälle, von besonderer Bedeutung (Perings, Hennersdorf, Vester, Weirich, & Strauer, 1998). Dementsprechend sollten Werkzeuge zur Risikostratifizierung und Früherkennung besonders gefährdeter Patienten stetig weiterentwickelt und erweitert werden. Einen Ansatz liefert die nun folgende Arbeit zum Thema genetische Risikofaktoren zur linksatrialen Thrombogenese. Im Detail beschäftigt sich diese Arbeit mit einer gain-of-function Variante des Von Willebrand Faktors, die bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine Assoziation zu frühen und gehäuften Myokardinfarkten gezeigt hat (Schneppenheim et al., 2018).

Die zentrale Fragestellung ist dabei, ob sich die an Herzinfarktpatienten beobachtete prothrombotische Wirkung der von Willebrand Faktor Variante als Risikofaktor zur linksatrialen Thrombogenese bei Vorhofflimmerpatienten übertragen lässt.

1. Einleitung

1.1. Vorhofflimmern

1.1.1 Definition von Vorhofflimmern

Als Vorhofflimmern bezeichnet man eine Form der supraventrikulären Herzrhythmusstörungen, die durch unregelmäßige Kammererregungen (R-R Abstände) und das Fehlen einer im Oberflächenelektrokardiogramm erkennbaren Vorhoferregung (P-Wellen) charakterisiert ist (Craig T January et al., 2014). Elektrophysiologisch betrachtet ist die atriale Zykluslänge dabei sehr variabel, beträgt jedoch in der Regel weniger als 200 Millisekunden. Daraus ergibt sich eine theoretische Vorhoffrequenz von über 300 Erregungen pro Minute (A J Camm et al., 2010). Durch die herzfrequenzabhängige Erregungsüberleitung von Herzvorhof zur Herzkammer resultiert bei dieser inadäquat hohen Vorhoffrequenz eine unregelmäßige tachykarde oder bradykarde elektrische Erregung der Herzkammern (Hamm & Willems, 2014; Hoppe, 2011).

1.1.2 Epidemiologie und Einteilung von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste kardiale Arrhythmie im klinischen Alltag. Im Jahre 2010 betrug die weltweite Prävalenz 596,2 pro 100.000 Einwohner in der männlichen und 373,1 pro 100.000 Einwohner in der weiblichen Bevölkerung. Außerdem ließ sich eine Steigerung der Inzidenz von 60,7 pro 100.000 Einwohner in der männlichen und 43,8 pro 100.000 Einwohner in der weiblichen Bevölkerung im Jahre 1990 auf 77,5 pro 100.000 Einwohner in der männlichen und 59,5 pro 100.000 Einwohner in der weiblichen Bevölkerung im Jahre 2010 nachweisen (Chugh et al., 2014). Die 2006 veröffentlichte Rotterdam-Studie zeigte insbesondere bei Patienten mit hohem Lebensalter eine drastische Zunahme der Inzidenz von Vorhofflimmern (Heeringa et al., 2005). Diese Entwicklung legt, im Kontext der zunehmenden Lebenserwartung, eine in der Zukunft weiterhin steigende Relevanz dieser Erkrankung nahe und fordert eine intensive Auseinandersetzung mit den möglichen Krankheitsfolgen.

Die Einteilung von Vorhofflimmern erfolgt zunächst nach der groben Pathogenese. So unterscheidet man Vorhofflimmern, das aufgrund einer Mitralklappenerkrankung, in der Regel einer postrheumatischen Mitralklappenstenose, auftritt, von solchem, das ohne einer zugrundeliegenden Klappenerkrankung beobachtet wird (A J Camm et al., 2010). Die

1. Einleitung

Einteilung des nicht-valvulären Vorhofflimmerns (engl.: non-valvular atrial fibrillation) erfolgt nach einem von der American Heart Association (AHA) veröffentlichten Schema und berücksichtigt in erster Linie die Art und Länge der Vorhofflimmerepisoden. Als paroxysmales Vorhofflimmern definiert die AHA Vorhofflimmerepisoden variabler Häufigkeit, die innerhalb der ersten sieben Tage nach Beginn selbstterminieren. Das persistierende Vorhofflimmern lässt sich nur iatrogen zurück in den Sinusrhythmus überführen oder hält länger als sieben Tage an. Ab einem Jahr kontinuierlicher Persistenz von Vorhofflimmern spricht man von lang anhaltend persistierendem Vorhofflimmern (Kirchhof, Goette, Gulba, Hindricks, & Hohnloser, 2012). Die letzte Kategorie bezeichnet die AHA als permanentes Vorhofflimmern, also ein von Patient und behandelndem Arzt (engl.: joint decision), akzeptiertes durchgehendes Vorhofflimmern ohne Ansatz einer Wiederherstellung des Sinusrhythmus (Craig T January et al., 2014).

1.1.3 Pathophysiologie von Vorhofflimmern

Der Pathophysiologie von Vorhofflimmern liegen drei grundsätzliche Mechanismen zugrunde:

Die Entstehung von Vorhofflimmern beruht auf einem Zusammenspiel von Trigger und Substrat. Als Trigger versteht man in diesem Kontext initiiierende Foci, die Haissaguerre et al. bereits 1998 in den Pulmonalvenenmündungen nachweisen konnten. Aus diesen Foci stammende frühe ektope Depolarisationen zeigten sich für die Initiierung von Vorhofflimmerepisoden hauptverantwortlich (Haissaguerre et al., 1998).

Als die Herzrhythmusstörung aufrechterhaltendes Substrat fungieren im Falle von Vorhofflimmern der linke und rechte Vorhof. Hier beobachtet man eine verkürzte atriale Refraktärzeit und andere strukturelle und elektrophysiologische Veränderungen, die man im Englischen als „atrial remodelling“ bezeichnet (Wyndham, 2000). Dieser „Umbau“ muss in diesem Kontext nicht immer anatomischer Art sein, teilweise reicht lediglich eine inhomogene elektrische Erregbarkeit des Vorhofgewebes aus (Perings et al., 1998).

Die Grundlage der Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern sind im Vorhof kreisende Erregungen, sogenannte Mikro-Reentry Kreisläufe (Christensen, Manani, & Peters, 2015).

1. Einleitung

Aktuell geht man davon aus, dass etwa sechs dieser Kreisläufe nötig sind, um Vorhofflimmern aufrecht zu erhalten (Hoffmann, Janko, Reithmann, & Steinbeck, 2002). Auch das autonome Nervensystem und die strukturelle Vorhofanatomie scheinen über die Unterhaltung dieser Kreisläufe einen Einfluss auf die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern zu haben (Coumel, 1996; Falk, 1998; Jung & Böhm, 2001).

In diversen Studien wurde bereits der Zusammenhang von anderen kardialen Erkrankungen mit Vorhofflimmern diskutiert (Perings et al., 1998). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Erkrankungen wie die arterielle Hypertonie, die koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathien und Erkrankungen der Schilddrüse über strukturelle, vegetative und elektrophysiologische Mechanismen das Risiko, an Vorhofflimmern zu erkranken, um bis zu 15% steigern können (Perings et al., 1998; Peters, Schilling, Kanagaratnam, & Markides, 2002). Eine Sonderstellung nimmt, wie vorausgehend bereits erwähnt, die rheumatische Mitralklappenstenose ein, die das Risiko für die Entwicklung eines Vorhofflimmerns um bis zu den Faktor 27,5 erhöhen kann (Perings et al., 1998).

1.1.4 Komplikationen von Vorhofflimmern

Die Spätfolgen und Komplikationen von Vorhofflimmern beruhen in erster Linie auf dem Wegfall der atrialen Pumpfunktion und den daraus folgenden Auswirkungen auf die intrakardiale Hämodynamik (Aschenberg et al., 1986). Durch die hohe Vorhoffrequenz von über 300 Schlägen pro Minute (Waktare, 2002) entfällt funktionell die atriale Systole, was wiederum den diastolischen Bluteinstrom in den linken Ventrikel und damit das Herzzeitvolumen verringert (Perings et al., 1998). Als relevant zeigt sich die Abnahme des Herzzeitvolumens vor allem an Patienten, bei denen zusätzlich zum Vorhofflimmern eine Herzinsuffizienz besteht (Verbrugge & Mullens, 2014).

Die schwerwiegendste Komplikation von Vorhofflimmern ist jedoch nach wie vor das Auftreten von Thromboembolien. In der 1996 von Jørgensen veröffentlichten Kopenhagener Schlaganfall Studie (Copenhagen Stroke Study) konnte nachgewiesen werden, dass ein deutlicher Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und zerebralen Ischämien besteht. In

1. Einleitung

dieser Studie wiesen 18% der beobachteten Schlaganfall Patienten ein Vorhofflimmern in der Vorgeschichte auf. In der Alterskohorte von 80 bis 90 Jahren lag die Prävalenz bei 28%, bei den über Neunzigjährigen sogar bei 40%. Weiterhin konnte beobachtet werden, dass Schlaganfallpatienten mit gleichzeitigem Vorhofflimmern höhere Mortalitätsraten und längere Hospitalisationszeiten aufwiesen, damit also schwerwiegendere Schlaganfälle erlitten (Jorgensen, Nakayama, Reith, Raaschou, & Olsen, 1996).

Im Rahmen der 1991 veröffentlichten Framingham Studie konnte Vorhofflimmern als unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfälle nachgewiesen werden. Für die Alterskohorte der von 80 bis 89 jährigen lag das attributable Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, für Vorhofflimmern bei 23,5%, und wurde nur von dem für arteriellen Hypertonus (33,4%) übertroffen (Wolf, Abbott, & Kannel, 1991). 90% dieser sogenannten kardioembolischen Schlaganfälle sind auf Thrombusformationen im linken Herzohr (engl.: Left atrial appendage, kurz: LAA) zurückzuführen (Johnson, Ganjoo, Stone, Srivyas, & Howard, 2000).

1.2 Thrombogenese bei Vorhofflimmern

Die 1856 von Virchow beschriebene Trias der Thrombogenese beinhaltet folgende drei Hauptfaktoren:

1. Veränderungen der Gefäßwand (Endothelalterationen)
2. Veränderung der Strömungsgeschwindigkeit (Hypozirkulation)
3. Veränderung der Blutzusammensetzung (Hyperkoagulabilität)

Obwohl diese Trias ursprünglich für venöse Thromboembolien konzipiert wurde, zeigt der linke Vorhof bei Patienten mit Vorhofflimmern einige Übereinstimmungen und Korrelate zu den Virchow'schen Voraussetzungen für eine Thrombose (Watson, Shantsila, & Lip, 2009). So lässt sich anhand der Virchow'schen Trias auch die Thrombogenese bei Vorhofflimmern hinreichend erklären.

1. Einleitung

1.2.1 Anatomische und strukturelle Veränderungen

Mit dem linken Vorhofohr (LAA) weist der linke Herzvorhof eine besondere Prädilektionsstelle für die Entwicklung eines LAA-Thrombus (LAAT) auf (Pollick & Taylor, 1991). Das LAA ist eine etwa fingerförmige Ausstülpung zwischen der anterioren und lateralen Wand des linken Vorhofs und entsteht im Rahmen der embryologischen Herzentwicklung aus dem ursprünglichen linken Vorhof und den embryonalen Pulmonalvenen. Im Gegensatz zum glatten Endokard des linken Vorhofs ist die Wand des LAA hauptsächlich durch die nach intrakardial eher unregelmäßig gewandeten Mm pectinati aufgebaut. Der Innenraum des LAA besteht in der Regel aus einem Hauptlobus mit unterschiedlich vielen Sekundär- und Tertiärlobuli, die nach verschiedenen Mustern in unterschiedliche Richtungen abgehen. Die Verbindung zum linken Vorhof bildet ein meist oval geformtes Ostium (Beigel, Wunderlich, Ho, Arsanjani, & Siegel, 2014). Makroskopisch lassen sich verschiedene anatomische Varianten des LAA abgrenzen, die eine unterschiedliche Thrombogenität aufweisen (Lupercio et al. 2016). So werden Morphologien höherer Thrombogenität (Cactus, cauliflower) von Morphologien mit geringerer Thrombogenität (Windsock, chicken wing) unterschieden (Di Biase et al., 2012).

Auch auf mikroskopischer Ebene lassen sich bei Patienten mit Vorhofflimmern Veränderungen des Vorhofendokards und der atrialen Gewebestruktur nachweisen, welche die Ablagerung von thrombotischem Material im linken Vorhof, insbesondere im LAA, und damit die Entstehung eines LAAT fördern:

Im Jahre 1993 untersuchten Masawa et al Präparate des linksatrialen Endokards von 21 Vorhofflimmerpatienten, die an einem Schlaganfall verstorben waren, und konnten dabei ein sogenanntes „raues Endokard“ nachweisen. Die raue Erscheinungsform des Endokards ließ sich in der mikroskopischen Untersuchung durch fibröse und ödematöse Veränderungen erklären. Weiterhin beobachtete man ein neutrophiles Zellinfiltrat im Subendokard und elektronenmikroskopisch sichtbare Endothel Denudationen, die teilweise mit Mikrothromben und Fibrinfäden belegt waren (Masawa, Yoshida, Yamada, Joshita, & Ooneda, 1993).

1. Einleitung

Neben den zellulären Veränderungen konnte gezeigt werden, dass auch die extrazelluläre Matrix des Endokards von Vorhofflimmerpatienten deutliche Unterschiede zu dem einer Kontrollgruppe im Sinusrhythmus aufwies. Die extrazellulären Strukturproteine Kollagen I und III waren im Western Blot deutlich erhöht was ebenfalls für eine zunehmende Fibrosierung des Vorhofendokards spricht (Boldt et al., 2004). Dass diese Veränderungen auch in engem Zusammenhang mit der Dilatation des linken Vorhofs stehen, legt eine Publikation von Goldsmith et al. nahe, die ähnliche Veränderungen des Vorhofgewebes bei Mitralklappenerkrankungen und Operationen mit einhergehender Vorhofdilatation beschreibt (Goldsmith, Blann, Patel, & Lip, 2000).

1.2.2 Häodynamische Veränderungen

Der zuvor beschriebene Verlust der atrialen Systole hat weitreichende Auswirkungen auf die Flusseigenschaften des Blutes im linken Vorhof. Die Kombination aus histologischen Veränderungen und unzureichender Entleerung führt bei Vorhofflimmerpatienten oft zu einer Dilatation des linken Vorhofs (Leong & Dokainish, 2014). Dass ein dilatierter linker Vorhof die Wahrscheinlichkeit einen Schlaganfall zu erleiden deutlich erhöht, wurde 1999 von Tullio et al beschrieben. Sie verglichen 352 Schlaganfallpatienten mit einer Kontrollgruppe von gesunden Probanden, und konnten eine klare Assoziation zwischen linksatrialem Index, also linksatrialem Volumen in Abhängigkeit zur Körperoberfläche, und ischämischen Schlaganfällen nachweisen (Di Tullio, Sacco, Sciacca, & Homma, 1999).

Im Sinusrhythmus beobachtet man bei transösophagealen echokardiographischen Untersuchungen normalerweise eine Entleerungsgeschwindigkeit des LAA von 46 ± 17 cm/sec. Bei Vorhofflimmerpatienten ist diese LAA-Entleerungsgeschwindigkeit deutlich reduziert (Jue et al., 1993). Durch die reduzierte Flussgeschwindigkeit des Blutes kommt es, vor allem im LAA, zu einer Stase des Blutes. Als echokardiographischer Marker lässt sich bei verminderter Flussgeschwindigkeit oft ein sogenannter spontaner Echoktrast (SEC) heranziehen. Aktuell geht man davon aus, dass dieser, in der echokardiographischen Untersuchung wie Rauch (engl.: smoke) erscheinender Befund auf eine gesteigerte Interaktion zwischen Fibrinogen und

1. Einleitung

Erythrozyten zurückzuführen ist (Watson et al., 2009). Eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten von SEC, LAAT und peripheren embolischen Ereignissen wurde 1990 von Obarski et al festgestellt (Obarski, Salcedo, Castle, & Stewart, 1990).

1.2.3 Veränderung der Blutzusammensetzung

Die dritte Säule der von Virchow beschriebenen Trias befasst sich näher mit der Zusammensetzung des Blutes, in diesem Fall speziell der Aktivierung der plasmatischen Gerinnung. Turgut et al untersuchten im Jahre 2006 bei einer Gruppe von 55 Schlaganfallpatienten, von denen 26 nicht-valvuläres Vorhofflimmern hatten, die Prothrombin Fragment 1+2 (Prothrombin F1+2), D-Dimer- und Fibrinogenwerte und verglichen diese mit einer gesunden Kontrollgruppe von 20 Patienten. Das Patientenkollektiv mit Vorhofflimmern wies für Prothrombin F1+2 und Fibrinogen gegenüber den anderen beiden Gruppen (Schlaganfall + Sinusrhythmus, gesunde Kontrollgruppe) signifikant erhöhte Werte auf. Die D-Dimere waren in allen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Turgut et al., 2006). Da erhöhte Prothrombin F1+2 Werte als Indikator für ein aktiviertes Gerinnungssystem gelten (Wexels, Seljeflot, Pripp, & Dahl, 2015), kann man schlussfolgern, dass Vorhofflimmern auch eine gesteigerte Aktivierung des Gerinnungssystems zur Folge hat.

1.3 Thrombotische Formationen im linken Herzohr

Die Inzidenz von LAAT unter Vorhofflimmern wird in der Literatur mit einer hohen Varianz angegeben. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die meisten Studien die hierzu Daten liefern, die Anwendung pre-interventionellen Antikoagulationsstrategien und die diagnostische Sicherheit der transösophagealen Echokardiographie (engl.: transesophageal echocardiography [TEE]) prüfen. So sind die jeweiligen Inzidenzdaten aus teilweise sehr heterogenen Kollektiven gewonnen. Gunawardene et al. bieten eine gute Übersicht zu den Ergebnissen einer Reihe dieser Studien, die jedoch maßgebliche Unterschiede bezüglich der untersuchten Kollektive aufweisen. Insgesamt liegt die LAAT-Inzidenz in den Studien mit größeren Patientenkollektiven in der Größenordnung von durchschnittlich 3% (Biase et al.,

1. Einleitung

2016; Calvo et al., 2011; Gunawardene et al., 2017; Mccready et al., 2010; Nishikii-Tachibana, Murakoshi, & Seo, 2015; Scherr et al., 2009; Wyrembak et al., 2015).

1.3.1 Spontaner Echokontrast

Wie vorangegangen bereits beschrieben ist eine vermutete Vorstufe des manifesten LAA-Thrombus der sogenannte spontane Echokontrast (SEC; engl.: spontaneous echo contrast). Nash beschreibt den SEC als „Rauchwolke“ oder „Schlierenbildung“, die während einer transösophagealen Echokardiographie mit 5-7 MHz in den Herzhöhlen sichtbar werden kann (Nash, Curtin, & Klein, 2009). Als Ursache dieses Phänomens geht man von einer gesteigerten Aggregation von Erythrozyten, bei beispielsweise stark herabgesetzten Blutflussgeschwindigkeiten, aus (Flachskampf & Daniel, 2011; Khan & Lip, 2019). Zudem konnte eine unabhängige Korrelation des Auftretens von spontanem Echokontrast zu anderen hämatologischen, hämostaseologischen und anatomischen Parametern nachgewiesen werden (Black et al., 1993). So zeigten sich in einer multivariaten Analyse bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und spontanem Echokontrast erhöhte Fibrinogenkonzentration (OR: 2,08; $p=0,008$), ein erhöhter Hämatokrit (OR: 2,24; $p=0,002$) sowie ein höheres linksatriales Volumen (OR: 1,90; $p=0,004$). Weiterhin konnte diese Untersuchung eine Assoziation vom Auftreten spontanen Echokontrastes zu LAAT ($p=0,001$) und zurückliegender embolischer Komplikation ($p<0,001$) belegen (Black et al., 1993).

Im Jahr 1988 untersuchten Daniel et al. Patienten mit Mitralklappenstenose oder Zustand nach mechanischem Mitralklappenersatz und fanden ebenfalls eine signifikant höhere Rate von LAAT und Thromboembolien bei Patienten, bei denen echokardiographisch ein spontaner Echokontrast nachgewiesen werden konnte (Daniel et al., 1988).

1.3.2 LAAT und Präthrombotische Formationen

Thrombotische Formationen werden in der Literatur als sessil aufsitzend oder gestielt und beweglich oder fest verankert beschrieben (Alajaji, Isma, Nash, Curtin, & Klein, 2018). Insgesamt tritt die Thrombusformation in der Regel als irregulär begrenzte, echodichte aber

1. Einleitung

vom Endokard abgrenzbare flottierende Masse auf. Mobil, gestielt oder besonders großen Thromben wird in diesem Kontext ein erhöhtes Thromboembolierisiko zugesprochen. Zusätzlich wird eine graduelle Abstufung des SEC über den sogenannten Gries (engl.: Sludge) bis hin zum soliden Thrombus beschrieben (Beigel et al., 2014). Dieser Sludge wird als Maximalvariante des SEC, mit teilweise dichter imponierenden Anteilen, als Zwischenstufe in der Konsolidierung von SEC zum manifesten Thrombus definiert (Nash et al., 2009). Hajiri et al. untersuchten 2014 an 1076 Patienten die Sicherheit der TEE gesteuerten Vorhofflimmerablation von denen 8 in der TEE-Untersuchung Sludge im linken Vorhof aufwies. In diesem Rahmen definierten sie Sludge als dynamisch gelatineartigen SEC mit soliden Anteilen etwa gleicher Echodensität wie die eines Meniscus. Der LAAT wurde hingegen als einheitlich echodichte und homogene Masse mit klarer Abgrenzung zum LAA-/LA-Endokard definiert (Hajiri et al., 2014). Die unklare Abgrenzung zwischen SEC und Sludge führt zu einer großen untersucherabhängigen Variabilität der Klassifikation und erschwert eine einheitliche Zuordnung echokardiographisch erhobener Befunde zu den verschiedenen Stufen der Thrombusformation. Auch wenn eine direkte Abfolge von SEC über Sludge zum manifesten Thrombus im Sinne einer schrittweise ablaufenden Thrombogenese nicht belegt ist, spielt das Vorliegen von Sludge als direkter Risikofaktor zur Entwicklung thromboembolischer Komplikationen bei Vorhofflimmerpatienten, ähnlich dem SEC, eine große Rolle (Khan & Lip, 2019; Lowe et al., 2014).

1.3.3 Transösophageale Echokardiographie

Die Methode der Wahl zur schnellen und kostengünstigen Evaluation der LAA-Morphologie und Detektion eventuell vorliegender Thromben ist im klinischen Alltag die transösophageale Echokardiographie (TEE). Bereits 1986 gelang es Aschenberg et al. den Nutzen der TEE zur Detektion LAAT zu demonstrieren, indem die Untersucher die, mittels TEE erhobenen Befunde, intraoperativ bestätigten (Aschenberg et al., 1986). Aufgrund der hohen Sensitivität der TEE zur Detektion von LAAT, macht man sich diese Untersuchung vor allem zum Ausschluss von Thromben vor Kardioversion oder Vorhofflimmerablation zunutze. Die 2016

1. Einleitung

aktualisierten Leitlinien zum Management von Vorhofflimmern sprechen diesbezüglich eine Klasse I Level B Empfehlung zum Ausschluss intrakardialer Thromben mittels TEE vor elektrischer Kardioversion aus (A John Camm, Lip, De Caterina, et al., 2012). Dabei bezieht sich die Leitlinie hauptsächlich auf eine im Jahre 2001 durchgeführte und im New England Journal of Medicine publizierte Studie von Klein et al., die bei 1222 Vorhofflimmerpatienten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Sicherheit zwischen der herkömmlichen Variante (dreiwöchige orale Antikoagulation), und dem Ausschluss von LAAT mittels TEE vor Kardioversion feststellen konnte (Klein et al., 2001).

1.3.4 Entleerungsgeschwindigkeit des linken Herzohres

Zum Ausschluss von LAAT wird neben der visuellen Darstellung des LAA routinemäßig auch die Flussgeschwindigkeit über dem Ostium des LAA bestimmt. Mittels gepulster Doppler-Echokardiographie kann aus einer hohen transösophagealen Schallkopfposition die Entleerungsgeschwindigkeit des linken Herzohres abgeleitet werden. Die physiologische Flussgeschwindigkeit im Sinusrhythmus liegt hier bei etwa 0,4-0,5 m/s. Im Vorhofflimmern ist diese Entleerungsgeschwindigkeit in der Regel deutlich reduziert (Flachskampf & Daniel, 2011). Mügge et al beschrieben 1993 erstmals zwei unterschiedliche Flussprofile im LAA von Vorhofflimmerpatienten:

Zum einen eine „high-flow“ Gruppe mit gut definierten Füllungs- und Entleerungswellen mit Geschwindigkeiten von über 0,25 m/s und sichtbar fibrillierenden LAA-Kontraktionen. Zum anderen eine sogenannte „low-flow“ Gruppe mit ungleichmäßigen, weniger prominenten Füllungs- und Entleerungswellen, einer reduzierten Flussgeschwindigkeit von unter 0,25 m/s und kaum nachweisbarer Kontraktion des LAAs. In dieser Untersuchung wiesen 80% der zu der „low-flow“ Gruppe zugeteilten Probanden spontanen Echokontrast auf, in der „high-flow“ Gruppe waren es lediglich 5% (Mügge et al., 1994).

1.4 Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Die Therapie von Vorhofflimmern basiert im Grundlegenden auf drei Säulen:

1. Frequenzkontrolle

1. Einleitung

2. Rhythmuskontrolle
3. Antikoagulation

Während sich die ersten beiden Ansätze auf eine Kontrolle der Symptomatik und der Auftretshäufigkeit von Vorhofflimmerepisoden beziehen, bildet die therapeutische Antikoagulation den wichtigsten begleitenden Therapiebestandteil (A. John Camm et al., 2010; A John Camm, Lip, De Caterina, et al., 2012; Craig T January et al., 2014).

1.4.1 Erfassung des thromboembolischen Risikos

Aufgrund der zuvor beschriebenen schwerwiegenden thromboembolischen Komplikationen, nimmt die gerinnungshemmende Therapie einen besonderen Stellenwert bei der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern ein.

Da das Thromboembolierisiko durch unterschiedliche Begleiterkrankungen und Grundvoraussetzungen von Patient zu Patient individuell variiert, werden im klinischen Alltag unterschiedliche Scoring-Systeme zur Stratifizierung des persönlichen Thromboembolierisikos eingesetzt. Der aktuell leitliniengerechte und im Alltag bevorzugte Score ist der CHA₂DS₂-VASc-Score (A John Camm, Lip, De Caterina, et al., 2012). Seinen Ursprung hat dieser Score in dem CHADS₂-Score. Aus Metaanalysen diverser klinischer Studien wurden die häufigsten begleitenden Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen bei Patienten mit Vorhofflimmern ermittelt und unter dem Akronym CHADS₂ zusammengefasst (Gage et al., 2001).

Der CHADS₂-Score vergibt je einen Punkt für die Risikofaktoren Herzinsuffizienz (engl.: congestive heart failure), arterieller Hypertonus (engl.: hypertension), Alter >74 Jahre (engl.: age), Diabetes mellitus und zwei Punkte für ein vorangegangenes zerebrales ischämisches Ereignis im Sinne einer transitorischen ischämischen Attacke oder eines Schlaganfalls (engl.: stroke). Validiert wurde der Score anhand von unterschiedlichen Kohorten, unter anderem auch an einer kombinierten Datenbank von 1733 Medicare Patienten (Lip, Frison, Halperin, & Lane, 2010; Olesen et al., 2011).

Zusätzlich zu den bereits im CHADS₂-Score enthaltenen Risikofaktoren wurde beim CHA₂DS₂-VASc-Score das Akronym um zwei weitere Risikofaktoren erweitert und die

1. Einleitung

Risikokategorie Alter näher definiert. So beinhaltet der Score einen weiteren Punkt für Gefäßerkrankungen (engl.: vascular disease) im Sinne einer peripheren oder koronaren Gefäßerkrankung, eines stattgehabten Myokardinfarkts oder einer nachgewiesenen verkalkten Aorta. Der zweite hinzugenommene Risikofaktor ist das weibliche Geschlecht (engl.: sex category) für das ebenfalls ein weiterer Punkt vergeben wird. Die Kategorie „Alter“ wird aufgeteilt in zwei Unterkategorien bei der das Alter vom 65ten bis zum 74ten Lebensjahr mit einem und ab dem 75ten Lebensjahr mit zwei Punkten bewertet wird (Tabelle 1) (Lane & Lip, 2012). Validiert wurde der CHA₂DS₂-VASc-Score an einem Kollektiv von 1084 Euro-Heart-Survey Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern ohne oraler Antikoagulation. Im Vergleich zum CHADS₂-Score ließ sich eine verbesserte Genauigkeit bei niedrigen Scores nachweisen. Im Einjahres-Follow Up hatte keiner der untersuchten Patienten mit einem Score von 0 einen Schlaganfall erlitten. Bei einem Score von 1 variierte das Schlaganfallrisiko jedoch von 0-3,4% (Gregory Y. H. Lip, 2010). Dies lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass der neue Risikofaktor „Weibliches Geschlecht“, gerade bei alleinigem Vorliegen, eine relativ geringere Risikosteigerung bewirkt, als beispielsweise der Risikofaktor „Arterieller Hypertonus“ (A J Camm et al., 2010). Stellt bei einem Score von 1 das weibliche Geschlecht den einzigen Risikofaktor dar, so wird die Patientin hinsichtlich der gerinnungshemmende Therapie wie männliche Patienten mit einem Score von 0 behandelt (A John Camm, Lip, De Caterina, et al., 2012). Die maximale Punktzahl, die bei Vorliegen aller Risikofaktoren erreicht wird, liegt bei 9 Punkten, wobei man bei eine CHA₂DS₂-VASc-Score von 0 von einem niedrigen, bei einem Wert von 1 von intermediären und bei einem Wert von ≥ 2 von einem hohen Thromboembolierisiko spricht (Gregory Y. H. Lip, 2010). (Abbildung 1)

Trotz seiner weiten Verbreitung im klinischen Alltag sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass der CHA₂DS₂-VaSc Score mit einem Kontingenzkoeffizienten von 0,5-0,6 nach Karl Pearson keine statistisch signifikante Validität aufweist. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Risikofaktoren, welche den Score ausmachen, aus relativ kleinen Kohorten gewonnen worden (Steinberg & Piccini, 2014).

1. Einleitung

	Risikofaktor	Score-Wert
C	Herzinsuffizienz [engl.: congestive heart failure]	1
H	Hypertonus	1
A ₂	Alter > 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	zurückliegender Schlaganfall/ transitorische ischämische Attacke/ Thromboembolie	2
V	Vaskuläre Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit)	1
A	Alter 65-74 Jahre	1
Sc	weibliches Geschlecht [engl.: sex category]	1

Tabelle 1: Das CHA₂DS₂-VASc Score Akronym (Lip et al., 2010)

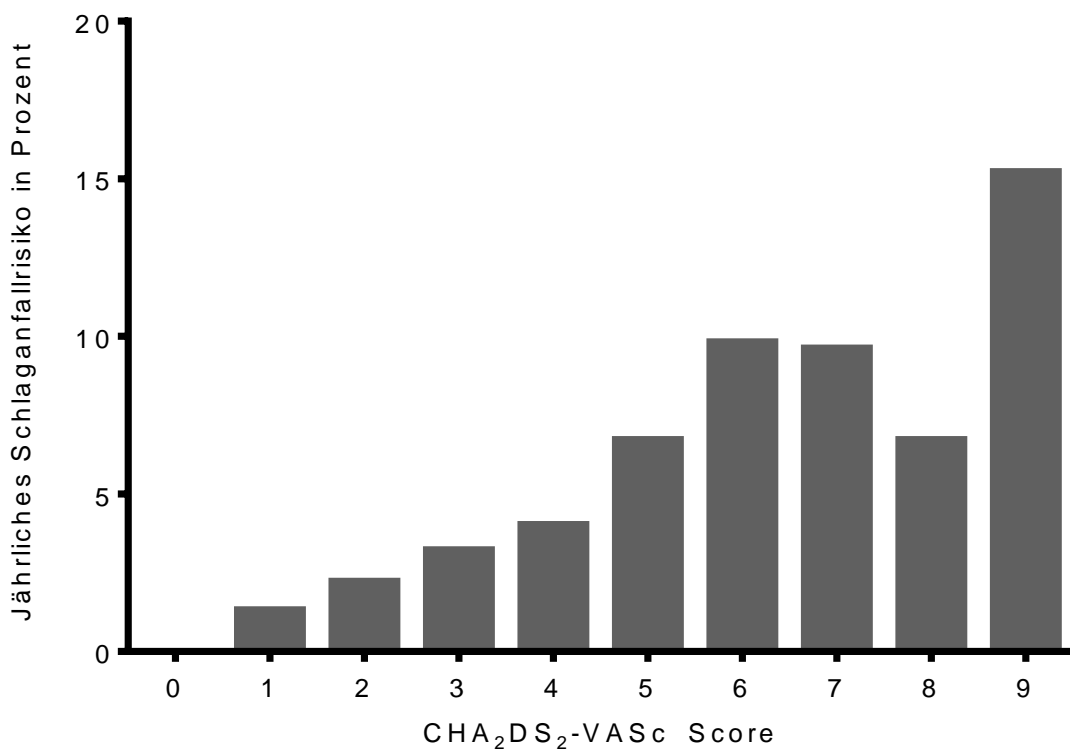


Abbildung 1: Das jährliche Schlaganfallrisiko nach CHA₂DS₂-VASc Score (Lip et al., 2010)

1.4.2 Erfassung des Blutungsrisikos

Um eine gerinnungshemmende Therapie sinnvoll einzusetzen und komplikationslos durchzuführen, ist nicht nur das individuelle Schlaganfall-, sondern auch das individuelle

1. Einleitung

Blutungsrisiko des Patienten von großer Bedeutung. Orale Antikoagulation kann durch den Eingriff in das Gerinnungssystem lebensbedrohliche Blutungen verursachen, weshalb bei jedem Patienten vor einer gerinnungshemmenden Therapie auch das Blutungsrisiko evaluiert werden sollte.

Der im klinischen Alltag etablierte Score zur Einschätzung des Blutungsrisikos ist der HAS-BLED Score. HAS-BLED ist das Akronym für die in diesem Score berücksichtigten Risikofaktoren für Blutungen. Vergeben werden je ein Punkt für arteriellen Hypertonus (engl.: hypertension), abnormale Leber- oder Nierenfunktion (engl.: abnormal liver/renal function) [je ein Punkt], stattgehabter Schlaganfall (engl.: stroke), stattgehabte Blutung (engl.: bleeding), labiler INR (engl.: labile International Normalized Ratio), Alter ≥ 75 Jahre (engl.: Elderly ≥ 75 years) und Drogen- oder Alkoholabusus (engl.: drugs/alcohol) [je ein Punkt]. Diese Risikofaktoren wurden anhand einer multivariaten Analyse von 3978 Patienten des Euro Heart Surveys inklusive Follow-Up ermittelt (Pisters et al., 2010).

Die klinische Bedeutung dieses Scores ist allerdings fraglich. In einer Unterstudie der schwedischen Vorhofflimmer Kohorten Studie (engl.: Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study) verglichen Friberg et al. bei 182 678 Patienten mit unterschiedlichen Thromboembolie- und Blutungsrisiko Scores mit und ohne gerinnungshemmender Therapie das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen und intrakraniellen Blutungen. Es zeigte sich ein klarer klinischer Nutzen von gerinnungshemmender Therapie auch bei erhöhtem Blutungsrisiko. Die einzige Ausnahme bildete das Patientenkollektiv mit sehr niedrigem Thromboembolierisiko (CHA_2DS_2 -VAsC-Score = 0), die kaum bis gar nicht von einer gerinnungshemmenden Therapie profitierten (Friberg, Rosenqvist, & Lip, 2012).

1.4.3 Übersicht über die Substanzklassen

1.4.3.1. Warfarin

Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sind eine, im klinischen Alltag weiterhin weit verbreitete, Gruppe von gerinnungshemmenden Medikamenten. In diversen Studien konnten sie sich bei der gerinnungshemmenden Therapie von Vorhofflimmern gegen

1. Einleitung

Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure) durchsetzen und bei der Prävention von Schlaganfällen einen klinischen Vorteil für die behandelten Patienten bringen. Metaanalysen der Studien SPAF-I (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [1991]), SPAF-II [1994], SPINAF (Stroke Prevention In Non-rheumatic Atrial Fibrillation [1992]) und AFASAK (Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation [1989]) konnten bei mit Warfarin therapierten Patienten eine signifikante Reduktion der Auftrittswahrscheinlichkeit von zerebralen Ischämien von 4,3% auf 1,1% bei intermediärem und von 12% auf 4% bei hohem Thromboembolierisiko nachweisen (Ezekowitz & Levine, 1999). Eine weitere Metaanalyse von 29 Studien aus dem Jahr 2007 ergab für die Therapie mit VKA, verglichen mit einem Placebo, eine relative Risikoreduktion von 64% für das Auftreten thromboembolischer Schlaganfälle. Auch im Vergleich mit Thrombozytenaggregationshemmern konnten sich die VKA mit einer relativen Risikoreduktion von 39% durchsetzen (Hart, Pearce, & Aguilar, 2007).

Die Grundsubstanz der Vitamin-K-Antagonisten ist das Cumarin. Cumarinderivate inhibieren in der Leber kompetitiv die Vitamin-K1-Epoxidreduktase und die Vitamin-K-Reduktase. Diese Enzyme sorgen in der Biosynthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X für eine Reihe von postribosomalen, N-terminalen Gammacarboxylierungen, die wiederum für die Aktivität der Gerinnungsfaktoren von großer Bedeutung sind. Werden diese Enzyme kompetitiv inhibiert, entstehen statt der funktionsfähigen Gerinnungsfaktoren sogenannte PIVKA (engl.: Proteins induced by vitamin K absence). Aufgrund der fehlenden Carboxylierungen sind diese Proteine nicht fähig, die für die Blutgerinnung notwendigen Bindungen zu Calcium und Phospholipiden einzugehen. Die Folge ist eine verringerte Thrombingenerierung und damit eine verzögerte Blutgerinnung (Grosser & Weber, 2017).

Die Hauptproblematik bei der Therapie mit VKA stellt die schwierige Einstellung der effektiven Dosierung dar. Eine Therapie mit VKA muss individuell auf den Patienten angepasst und ständig kontrolliert werden. Als Therapie-Kontrolle wird der Quick-Wert (Thromboplastinzeit) herangezogen. Da allerdings die handelsüblichen Thromboplastine diverse Wirkunterschiede aufweisen, ist ein einheitliches Messsystem in Form des INR (engl.: international normalized ratio) eingeführt worden (Bruch, Hach-Wunderle, Schambeck, &

1. Einleitung

Scharf, 2011). Der therapeutische Zielbereich für die Therapie von nicht-valvulärem Vorhofflimmern liegt nach den aktuellen Leitlinien zwischen 2,0 und 3,0 (A John Camm, Lip, De Caterina, et al., 2012). Eine effektive Gerinnungshemmung setzt damit regelmäßige INR Kontrollen, eine gut justierte Dosisanpassung und eine hohe Compliance des Patienten voraus. Da bei Therapiebeginn noch aktive Gerinnungsfaktoren im Blut zirkulieren und nach Beendigung der Therapie erst neue Gerinnungsfaktoren nachgebildet werden müssen, ist die Gerinnungshemmung mittels Vitamin-K-Antagonisten relativ schwer steuerbar (Bruch et al., 2011).

Als Maß der effektiven Einstellung auf Cumarinderivate wird die TTR (engl.: time in therapeutic range) erhoben. Diese gibt prozentual die Zeit an, in der der INR eines Patienten unter VKA-Therapie im vorgesehenen Zielbereich liegt. Die 2015 erschienenen Ergebnisse der ORBIT-AF Studie (US Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) zeigen, wie schwierig es sein kann, Patienten im klinischen Alltag langfristig im INR-Zielbereich zu halten. Die TTR der 5210 untersuchten Patienten lag im Durchschnitt bei $65\pm 20\%$, wobei die durchschnittliche Zeit unter dem Zielbereich bei 17%, über dem Zielbereich bei 10% lag (Pokorney, Simon, Thomas, & Fonarow, 2015).

1.4.3.2 Nicht-Vitamin K orale Antikoagulanzen

In den letzten Jahren sind zwei neue Stoffklassen zur gerinnungshemmenden Therapie von nicht valvulärem Vorhofflimmern zugelassen worden. Diese sogenannten nicht-VKA oralen Antikoagulanzen (engl.: NOAC=non-VKA oral anticoagulants), oder auf Deutsch „direkte orale Antikoagulantien“ (DOAK) hemmen im Gegensatz zu den Vitamin-K-Antagonisten nicht die Synthese der Gerinnungsfaktoren, sondern inhibieren diese direkt. Die beiden aktuell zugelassenen Stoffklassen sind die direkten Faktor Xa Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban) und der direkte Thrombin Inhibitor Dabigatran (A John Camm, Lip, De Caterina, et al., 2012).

1. Einleitung

1.4.3.2.1 Dabigatran

Dabigatran etexilate ist ein direkter Faktor II (Thrombin) Inhibitor. 2010 zugelassen, war dieses Medikament die erste orale Alternative zur Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten. In der 2009 veröffentlichten RE-LY Studie (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy) konnte Dabigatran seine Nichtunterlegenheit gegenüber Vitamin-K-Antagonisten in Form von Warfarin demonstrieren (Connolly et al., 2009).

1.4.3.2.2 Rivaroxaban

2011 zugelassen, stellt Rivaroxaban den ersten direkten Faktor Xa Inhibitor zur oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern dar. In der ROCKET-AF Studie (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism) wurde auch in diesem Fall die Therapie von Rivaroxaban 20 mg täglich mit der dosisangepassten Warfarin Therapie verglichen.

Für den primären Endpunkt Schlaganfall oder systemische Embolien konnte auch für Rivaroxaban eine Nichtunterlegenheit gegenüber Warfarin festgestellt werden (1,7% für Rivaroxaban vs. 2,2% für Warfarin; $P < 0,001$ für Nichtunterlegenheit (Patel et al., 2011). Diese Ergebnisse müssen allerdings unter Vorbehalt betrachtet werden, da die TTR bei der Warfarin Gruppe im Durchschnitt lediglich bei 55% lag (Steinberg & Piccini, 2014).

1.4.3.2.3 Apixaban

Als zweiter direkter Faktor Xa Inhibitor kam im Jahre 2012 Apixaban auf den Markt. Zugelassen für nicht valvuläres Vorhofflimmern konnte sich auch dieser Wirkstoff im Vergleich mit Acetylsalicylsäure und Warfarin als nichtunterlegen beweisen. In der ARISTOTLE Studie (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) wurde bei 18201 Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern die zweimal tägliche Gabe von 5mg, beziehungsweise 2,5 mg bei bestimmten Risikofaktorkonstellationen, Apixaban mit dosisangepasstem Warfarin verglichen. Erneut diente als primärer Endpunkt das Auftreten von Schlaganfällen und systemischen Embolien. Als Ergebnis konnte eine Überlegenheit von Apixaban bei der Thromboembolieprophylaxe gegenüber Warfarin festgestellt werden (hazard ratio für Apixaban v Warfarin 0,79; $P = 0,01$ für Überlegenheit) (Granger et al., 2011).

1. Einleitung

1.4.3.2.4 Edoxaban

Seit August 2015 ist auch die vierte neue orale Antikoagulanz in Deutschland zugelassen. Bei Edoxaban handelt es sich um einen weiteren direkten Faktor Xa Inhibitor, der vor allem durch seine hohe orale Bioverfügbarkeit von 62% und seinen schnellen Wirkeintritt von 1-2 Stunden besticht. Untersucht wurde Edoxaban im Rahmen der ENGAGE-AF Studie (The Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation), die 21105 Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern über durchschnittlich 2,8 Jahre beobachtete, um die Therapie mit Edoxaban mit der standardmäßigen Warfarin Therapie zu vergleichen. Die primären Endpunkte waren, wie bei den anderen DOAK-Studien, erneut Schlaganfall und systemische Embolien. Edoxaban wies sowohl in hoher Dosierung (60 mg/d) als auch in niedriger Dosierung (30mg) eine Nichtunterlegenheit gegenüber Warfarin auf (hazard ratio Edoxaban 60 mg: 0,79; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit; hazard ratio Edoxaban 30 mg: 1,61; $p < 0,005$ für Nichtunterlegenheit) (Giugliano et al., 2013).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die neuen oralen Antikoagulanzien mittlerweile erfolgreich im klinischen Alltag etabliert haben. In den Leitlinien zum Management von Vorhofflimmern der europäischen Gesellschaft für Kardiologie wird die gerinnungshemmende Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten oder einer der neuen oralen Antikoagulanzien ab einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ von ≥ 2 als Evidenzgrad Klasse I, Level A Leitlinie eingestuft. Die Wahl der passenden Antikoagulation sollte patientenindividuell getroffen werden, um verschiedene Risikofaktoren und Blutungsrisiken berücksichtigen zu können (A John Camm, Lip, De Caterina, et al., 2012).

1.5 Thrombophile Genvarianten

Genetische Varianten in den für Gerinnungsfaktoren kodierenden Genen sind als Risikofaktoren für venöse Thromboembolien im klinischen Alltag etabliert. Die wohl prominentesten unter diesen genetischen Varianten sind die Prothrombin G20210-A Variante (Faktor II Variante [FIIV]) und die Faktor-V-Leiden-Mutation (FVL). Venöse Thromboembolien treten in der Normalbevölkerung mit einer Inzidenz von etwa 1/1000 pro Patienten und Jahr

1. Einleitung

auf. Patienten mit einer thrombophilen Genvariante leiden jedoch deutlich häufiger unter wiederkehrenden venösen Thromboembolien. Treten vor dem 45. Lebensjahr venöse Thromboembolien auf, so lässt sich bei jedem 3. Patienten eine familiäre Vorbelastung in Form von thrombophilen Genvarianten nachweisen (Franco & Reitsma, 2001). Patienten mit genetisch bedingter Thrombophilie frühzeitig zu identifizieren hat weitreichende therapeutische Konsequenzen. Aus diesem Grund sind bei venösen Thromboembolien diverse Screening Verfahren und Algorithmen zur Identifikation gefährdeter Individuen in den klinischen Alltag integriert (Connors, 2017).

1.5.1 Faktor-V-Leiden-Mutation

Als wichtige natürliche Antikoagulanz ist das aktivierte Protein C (APC) mit seinem Kofaktor Protein S in der Lage, die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa an bestimmten Arginin Sequenzen zu zerteilen, um ein weiteres Fortschreiten der Gerinnungskaskade zu verhindern. Die wichtigste Arginin Sequenz befindet sich im fertigen Faktor V Protein an der Stelle R506 (Griffin, Fernandez, Gale, & Mosnier, 2007).

Bei der Faktor-V-Leiden Mutation (FVL) handelt es sich um eine missense Mutation, also um eine Veränderung des Gens, die zu einer fehlerhaften Synthese des Proteins führt, für das der Genabschnitt codiert. Am Genlocus G1691A findet ein Basenaustausch statt, wodurch an der Stelle R506 die Aminosäure Arginin durch Glutamin ersetzt wird. Das Ergebnis ist ein veränderter Faktor V, der nicht mehr vom aktivierten Protein C abgebaut werden kann. Man spricht von einer sogenannten APC-Resistenz (Cott, Khor, & Zehnder, 2016). Die Prävalenz dieser Genvariante beträgt für das heterozygote Auftreten etwa 3-8% (Kujovich, 1993b).

In der Leiden Trombophilie Studie (Leiden Thrombophilia Study) konnte 1993 in einem Patientenkollektiv von 301 Patienten mit einer erstmalig aufgetretenen tiefen Beinvenenthrombose bei 21% eine solche APC-Resistenz nachgewiesen werden. In der gesunden Kontrollgruppe waren nur 5% betroffen. Daraus ließ sich eine siebenfache Risikosteigerung für das Auftreten von tiefen Beinvenenthrombosen bei gleichzeitig

1. Einleitung

vorliegender APC-Resistenz ableiten (Koster, Rosendaal, Briet, Vandenbroucke, & Bertina, 1993).

1.5.2 Prothrombin G20210-A Variante

Der Faktor II der Gerinnungskaskade, Prothrombin, spielt eine wichtige Rolle bei der Bildung von Fibrinthromben und damit bei der venösen Thrombogenese. Im letzten Schritt der Gerinnungskaskade wird Prothrombin durch den Faktor Xa mit dem Faktor Va als Kofaktor zu Thrombin proteolysiert. Thrombin ist in der Lage, die Fibrinopeptide A und B von Fibrinogen abzuspalten, und induziert so über die Bildung von Fibrin die Entstehung eines Fibrinthrombus. Zusätzlich aktiviert Thrombin die Gerinnungsfaktoren V, VIII und XIII. Letzterer führt zusätzlich noch zu einer weiteren Vernetzung der Fibrinmoleküle zum Fibrinthrombus (Friezner Degen, 1995). Das für Prothrombin kodierende Gen ist 21 kilo Basen lang und befindet sich auf dem Chromosom 11 an der Position 11p11-q12 (Royle, Irwin, Koschinsky, Macgillivray, & Hamerton, 1987).

Um weitere thrombophile Genvarianten zu identifizieren, untersuchten Poort et al 1996 das Prothrombin Gen von 28 Patienten mit ungeklärter, familiär gehäufte venöser Thromboseneigung. Sie analysierten mittels Polymerase Kettenreaktion (engl.: polymerase chain reaction [PCR]) alle 14 Exons des Gens sowie die 3'- und 5'-terminalen untranslatierten (UT) Regionen, bei denen davon ausgegangen wird, dass es sich um Regulator-Sequenzen der Genexpression handelt. Fündig wurden die Untersucher an der Position 20210 der 3'-UT-Region. Bei 18 % der familiär vorbelasteten Patienten mit venöser Thromboembolie stellten sie an dieser Position eine Auswechslung der Nucleotids Guanin durch Adenin fest. Der gleiche Polymorphismus war bei 6,2% der Patienten mit erstmaliger Thrombose und bei 2,3% der gesunden Kontrollprobanden festzustellen (Poort, Rosendaal, Reitsma, & Bertina, 1996). Kujovich geht von einer heterozygoten Prävalenz von etwa 1,7-3% in der Allgemeinbevölkerung aus (Kujovich, 1993a).

1. Einleitung

1.5.3 Thrombophile Genvarianten und linksatriale Thrombogenese

Die aktuelle Studienlage bezüglich der Relevanz der G20210-A Prothrombin Variante und der Faktor-V-Leiden-Mutation mit konsekutiver APC-Resistenz bei der linksatrialen Thrombogenese, beziehungsweise der Entstehung von LAAT, ist inkonsistent.

Gökçe et al. untersuchten 2003 ein Patientenkollektiv von 37 Patienten mit Vorhofflimmern und LAAT auf die Prävalenz der Faktor-V-Leiden-Mutation und verglichen die Ergebnisse mit 68 Vorhofflimmerpatienten ohne LAAT. Die Prävalenz der Mutation lag in der Thrombus-Gruppe bei 8,1%, bei den Patienten ohne Thrombus bei 8,8% (Gökçe et al., 2003). Die Untersucher schlussfolgerten daraus, dass es keinen Zusammenhang zwischen der linksatrialen Thrombogenese und der Faktor-V-Leiden-Mutation gibt, gaben jedoch an, ihre Studie sei durch die kleine Patientenzahl in ihrer Aussagekraft limitiert gewesen.

Auch eine Metaanalyse von Wu et al. aus dem Jahre 2001 befasste sich mit der Fragestellung, ob Varianten in den Genen, die für Gerinnungsfaktoren kodieren, Auswirkungen auf arterielle Thrombosen und Gefäßverschlüsse haben können. Diese Metaanalyse fasste Studien zu den oben genannten Polymorphismen (Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin G20210A), sowie Studien zu Mutationen im Faktor VII, GP IIIa und dem MTHFR-Gen zusammen. Bei jeweils 5607 und 5431 Patienten konnte keine Korrelation zwischen der Prothrombin Variante, beziehungsweise der Faktor-V-Leiden-Mutation, und koronarer Herzkrankheit gefunden werden. Auffällig war lediglich eine signifikante Korrelation von Faktor-V-Leiden-Mutation und dem Auftreten von ischämischen Schlaganfällen (OR: 1,43; 95% Konfidenzintervall 1,03-1,97) bei einem Kollektiv von 3399 Schlaganfallpatienten (Wu & Tsongalis, 2001).

Dieses Ergebnis der Metaanalyse stützt sich in erster Linie auf eine Studie, die Margaglione et al. 1999 durchgeführt haben. Sie untersuchten 202 Patienten mit einem früh aufgetretenen Schlaganfall (mittleres Alter: 39 Jahre) auf bestimmte prothrombotische Risikofaktoren, unter anderem auch die Prothrombin G20210-A Variante und die Faktor-V-Leiden-Mutation, und verglichen die Ergebnisse mit 1036 gesunden, anhand des Alters gematchten Kontrollen. Dabei fiel eine signifikante Korrelation zwischen dem frühen Auftreten

1. Einleitung

von Schlaganfällen und der Faktor-V-Leiden-Mutation (OR: 2,56) auf. Dieser Zusammenhang war bei weiblichen Patienten sogar noch etwas deutlicher nachzuweisen (OR: 3,95). Dies wurde von den Untersuchern auf eine mögliche Interaktion dieses Genotyps mit den weiblichen Hormonen zurückgeführt (Margaglione et al., 1999).

Für die Prothrombinvariante G20210A konnten Pengo et al. 2002 eine signifikante Korrelation zu systemischen Embolien in einem Vorhofflimmerpatienten Kollektiv nachweisen. Mit einer Prävalenz von 12,7% lag die thrombophile Genvariante in der Embolie Gruppe signifikant häufiger vor als in der Kontrollgruppe (4,2%; OR 2,0; 95% CI: 1,1-9,6; $p < 0,05$) (Pengo et al., 2002). Für die Faktor-V-Leiden-Mutation konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Embolie- und der Kontrollgruppe festgestellt werden (7% vs. 4,2%; OR 1,6; 95% CI: 0,4-5,6; $p > 0,05$) (Pengo et al., 2002).

In ähnlichen Untersuchungen von Berge et al. und Poli et al. konnten bezüglich beider thrombophiler Genvarianten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientenkollektiven mit Vorhofflimmern und embolischer Komplikation und Vorhofflimmern ohne embolischer Komplikation festgestellt werden (Berge et al., 2007; Poli, Antonucci, Cecchi, Betti, Valdrè, et al., 2003).

1.6 Von Willebrand Faktor

1.6.1 Biologie des Von Willebrand Faktors

Eine besondere Rolle in der veränderten Hämostase bei Vorhofflimmern nimmt der Von Willebrand Faktor (VWF) ein. Bei diesem handelt es sich um ein multimeres Plasmaprotein im Größenbereich von 0,6-20.000 Kilodalton. Die Synthese in Endothelzellen und Megakaryozyten durchläuft eine Reihe von Schritten, bei denen das Rohpeptid auf verschiedenen Arten modifiziert wird. Der ursprüngliche 2813 Aminosäuren lange Pre-Pro-Von Willebrand Faktor wird nach der Abspaltung eines 22 Aminosäuren langen Signalpeptids zum Pro-Von Willebrand Faktor. Dieses 2791 Aminosäuren lange Peptid wird bereits in verschiedene Domänen, also sich wiederholende Aminosäuresequenzen, eingeteilt. Die aktuell gängige Nomenklatur lautet: D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-B1-B2-B3-C1-C2-CK. Bei den

1. Einleitung

Domänen D1-D2 handelt es sich um das 741 Aminosäuren lange Propeptid, die Domänen D'-CK bilden die Grundlage für das reife Von Willebrand Faktor Protein. Im endoplasmatischen Retikulum finden anschließend verschiedene Glykosylierungen statt, und die einzelnen Pro-Von Willebrand Faktor Moleküle werden am carboxyterminalen Ende über die Ausbildung von Disulfid Brücken dimerisiert. Im cis-Golgi Netzwerk werden die Dimere weiter glykosyliert und über das aminoternale Ende zu Polymeren verknüpft. Durch Abspaltung des Pro-Peptids und weitere aminoternale Multimerisierungsprozesse entsteht im trans-Golgi-Netzwerk der reife Von Willebrand Faktor. Die entstandenen von Willebrand Faktor Multimere sind unterschiedlich groß. Kleinere Peptidkomplexe werden direkt ins Blut sezerniert, wo sie typischerweise an Faktor VIII gebunden vorliegen. Die größeren Multimere werden in Endothelzellen in die sogenannten Weibel-Palade-Körperchen abgeschnürt und erst bei Bedarf sezerniert. In Thrombozyten werden die Multimere in den Alpha-Granula gespeichert. Nach aktuellem Kenntnisstand triggert freies Thrombin die Ausschüttung des von Willebrand Faktors aus diesen Speichern (Denis, 2002).

Der reife Von Willebrand Faktor weist eine Reihe von hämostaseologisch relevanten Bindungsstellen auf. Anhand dieser Bindungsstellen lassen sich auch die Funktionen des von Willebrand Faktors erklären: In der D'-Domäne liegt die Bindungsstelle für den Blutgerinnungsfaktor VIII. Diese Bindung ist sehr bedeutend, da der Von Willebrand Faktor im Blut an Faktor VIII gebunden vorliegt und diesen vor proteolytischer Spaltung schützt. Über Bindungsstellen in der A1 Domäne kann der Von Willebrand Faktor mit dem GpIb-Rezeptor, über Bindungsstellen in der C1 Domäne mit dem GpIIb/IIIa Rezeptor der Thrombozytenmembran Bindungen eingehen. Eine weitere Bindungsstelle für den GpIIb/IIIa Rezeptor befindet sich in der sogenannten RGD Sequenz am carboxyterminalen Ende des Proteins. Hierbei handelt es sich um eine Sequenz der Aminosäuren Arginin, Glycin und Asparginsäure. Diese Sequenz liegt in gleicher Form auch im Pro-Peptid vor, die Funktion dort ist allerdings noch nicht abschließend geklärt. Anhand der Bindungsstellen für Thrombozyten lässt sich die zweite Hauptfunktion des Von Willebrand Faktors herleiten. Im Rahmen der primären Hämostase unterstützt der Von Willebrand Faktor die Adhäsion und Aggregation von

1. Einleitung

Thrombozyten an verletztem Endothel. Dieser Vorgang hat aufgrund der höheren Scherkräfte vor allem im arteriellen System besondere Bedeutung (Ruggeri, 2001). Am verletzten Gefäßendothel wird Von Willebrand Faktor aus den Weibel-Palade Körperchen freigesetzt und durch die lokalen Scherkräfte entfaltet und damit aktiviert. An den aktivierten Von Willebrand Faktor binden nun im nächsten Schritt Thrombozyten über den GPIIb Rezeptor. Diese Bindung ist jedoch noch reversibel und die endgültige Thrombusformation kommt erst durch interthrombozytäre Bindungen über den GP IIb/IIIa Rezeptor mit Fibrinogen und weiteren Von Willebrand Faktor Molekülen zustande. Die initiale Bindung an den Von Willebrand Faktor ermöglicht diese weiteren Vernetzungen jedoch erst durch eine deutliche Verlangsamung der Thrombozyten (Schneppenheim & Budde, 2008).

1.6.3 Von Willebrand Faktor und linksatriale Thrombogenese

Veränderungen in der Konzentration verschiedener Blutbestandteile spielen, im Sinne der dritten Säule der Virchow'schen Trias, eine große Rolle bei der linksatrialen Thrombogenese. So konnte nachgewiesen werden, dass erhöhte Plasmaspiegel des von Willebrand Faktors mit dem Auftreten von LAAT und Schlaganfällen bei Vorhofflimmerpatienten korrelieren (Conway, Pearce, Chin, Hart, & Lip, 2002; Hepell, Berkin, Mclenachan, & Davies, 1997; Lip, Lane, Walraven, & Hart, 2006; Nakamura, Nakamura, Fukushima-kusano, & Ohta, 2003). Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass erhöhte VWF Plasmakonzentrationen zum einen ein Marker für ein aktiviertes Gerinnungssystem sind und zum anderen auf eine endotheliale Dysfunktion, wie beispielsweise bei höhergradiger LA-Dilatation, hinweisen, die wiederum mit dem Auftreten von LAAT assoziiert ist. Die genannten Studien untersuchten bisher jedoch lediglich quantitative Veränderungen des VWF (Khan & Lip, 2019). Deshalb ist es von besonderem Interesse, qualitative Veränderungen des VWF auf Assoziationen zu linksatrialer Thrombogenese zu untersuchen.

1. Einleitung

1.6.4 Von Willebrand Faktor Variante Phe2561Tyr

Einen vielversprechenden Ansatz, um Auswirkungen solcher qualitativen Veränderungen des VWF näher zu begreifen stellt die Entdeckung der Phe2561Tyr Variante des VWF dar. Diese gain-of-function (GOF) Variante wurde von der hämostaseologischen Arbeitsgruppe der Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf unter der Leitung von Professor Schneppenheim im Exon 45 des Von Willebrand Gens beschrieben. Ein Nukleotid Austausch von Thymin durch Adenin an der Position 7932 führt an der Position 2561 des von Willebrand Moleküls zu einem Austausch der Aminosäure Phenylalanin durch Tyrosin (Phe2561Tyr). Dieser Aminosäurenaustausch befindet sich damit in der C2-Domäne des VWF und so in unmittelbarer Nähe zur, in der C1-Domäne lokalisierten, RGD-Sequenz (Position 2507-2509), die für die Bindung des VWF an den Gp IIb/IIIa Rezeptor auf der Thrombozytenmembran verantwortlich ist (Berliner, Niiya, Roberts, Houghten, & Ruggeri, 1988). Deshalb wurde zunächst davon ausgegangen, dass die Phe2561Tyr Variante über eine Konformationsänderung in der Tertiärstruktur des fertigen VWF die Bindung an den Gp IIb/IIIa Rezeptor vereinfacht und damit zu einer Hyperkoaguabilität führen könnte. Im Jahre 2000 untersuchte Schlingmann 99 Herzinfarktpatienten auf das Tyrosin-Allel und verglich seine Ergebnisse mit 35 gesunden Kontrollpatienten. Trotz fehlender statistischer Signifikanz, ließ sich eine Häufung des Allels bei den Herzinfarktpatienten erkennen (Schlingmann, 2000).

Diesen Zusammenhang untersuchte Treder (2006) an 2070 Patienten, davon 1653 mit koronarer Herzkrankheit (KHK), 416 gesunde Kontrollpatienten und einen Patienten mit Herzinfarkt ohne KHK. Auch ihre Ergebnisse waren weitestgehend nicht signifikant. Sie konnte lediglich in der Subgruppe der weiblichen Patienten mit mindestens zwei Herzinfarkten vor dem 55ten Lebensjahr eine signifikante Häufung des Tyrosin-Allels und ein damit verbundenes relatives Risiko von 2,78 (95% Konfidenzintervall: 1,2-6,46) für Träger dieses Allels nachweisen (Tredner, 2006).

Die Arbeitsgruppe um Prof. Schneppenheim im Institut für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf konnte die Theorie, es handle sich bei der Phe2561Tyr Variante um eine GOF Variante, kürzlich im Rahmen von strukturellen

1. Einleitung

Untersuchungen bestätigen (Schneppenheim et al., 2018; E. Xu et al., 2018). Allerdings konnten kernspinresonanzspektographische Untersuchungen am VWF-Molekül zeigen, dass die GOF Variante Phe2561Tyr nicht, wie zunächst angenommen, Auswirkungen auf die direkte Bindungsaffinität der RGD-Sequenz zu den thrombozytären GpIIb/IIIa Rezeptoren hat, sondern, aufgrund der räumlichen Nähe zur C5 Sequenz, am ehesten für eine Veränderung der, durch Scherstress induzierten, Konformationsänderung des VWF-Moleküls bei der Aktivierung verantwortlich ist (E. Xu et al., 2018). In funktionellen Untersuchungen an rekombinanten Phe2561-VWF Varianten und Tyr2561-VWF Varianten konnten unter statischen Bedingungen ebenfalls keine bedeutenden Auffälligkeiten im Bindungsverhalten mit GpIIb/IIIa gefunden werden. Unter künstlich herbeigeführtem Scherstress zeigten sich allerdings deutliche Unterschiede im Aggregationsverhalten der beiden VWF-Varianten. Die VWF-Moleküle bei Tyr2561-Allel Trägern zeigten eine Zunahme der, durch Scherstress induzierten, Größenzunahme durch Entfaltung um etwa 50% verglichen mit den VWF-Molekülen der Phe2561-Allel Trägern. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass die kritische Scherrate zur Entfaltung bei Trägern des Tyr2561-Allels mit etwa 2000 s^{-1} deutlich niedriger als bei Trägern des Phe2561-Allels (4000 s^{-1}) lag (Schneppenheim et al., 2018). Diese Ergebnisse bestätigen in vitro und im Modell den vermuteten gain-of-function Effekt.

Wir vermuten, dass die Tyr2561 Variante auch bei Vorhofflimmerpatienten zur früheren und einfacheren Bildung von LAAT führt. Kenntnisse über das Vorliegen dieser Genvariante könnten demnach weitreichende Konsequenzen in Bezug auf die gerinnungshemmende Therapieeinstellung und das Thrombusscreening vor rhythmisierender Therapie haben.

Die von uns durchgeführte Studie untersucht, ob die, in Untersuchungen an Patienten mit koronarer Herzerkrankung und wiederholten Myokardinfarkten, vermutete prothrombotische Wirkung der Tyr2561-Variante des von Willebrand Faktors auf die linksatriale Thrombogenese bei Vorhofflimmerpatienten übertragbar ist und damit einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung von LAAT bildet.

2. Material und Methoden

2.1 Die AFHRI-LAAT Studie

2.1.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde als Substudie AFHRI-LAAT der AFHRI-Studie (Atrial Fibrillation Health Risk Identification), eine seit 2013 bestehende Kohortenstudie des Instituts für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, durchgeführt. Das Hauptziel der AFHRI-Studie ist die Identifikation von Risikofaktoren und Prädispositionen, die zu einer Vorhofflimmererkrankung führen können. Die Studie umfasst eine ausführliche Biobank, welche DNA-, RNA-, Serum- und Plasmaproben von Patienten mit Vorhofflimmern beinhaltet.

In dem Zeitraum von September 2015 bis September 2016 haben wir 42 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und akutem oder anamnestisch festgestelltem LAAT in die unsere Studie eingeschlossen. Als Substudie der AFHRI-Studie entspricht das Studienprotokoll den Auflagen der lokalen Behörden sowie der Deklaration von Helsinki zur guten klinischen Praxis in Studien und wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg akzeptiert.

2.1.2 Studienstruktur und Studienpopulation

Die Zielgruppe der AFHRI-LAAT-Studie sind Patienten mit Vorhofflimmererkrankung und zurückliegendem LAAT. Im Vorfeld wurde aus der Kreuzkodierung der Diagnoseschlüssel „Nicht-valvuläres Vorhofflimmern“ (I48.0-I48.9) und „Intrakardialer Thrombose“ (I51.3) eine Liste mit Fallnummern von, im Universitären Herzzentrum in Behandlung befindlichen, Patienten generiert. Im Anschluss erfolgte durch Patientenaktenrecherche eine Evaluation, ob die Patienten potentiell für unsere Studie geeignet wären. In Betracht gezogen wurden zunächst alle Patienten mit einer diagnostizierten Herzrhythmusstörung im Sinne eines persistierenden Vorhofflimmerns, bei denen zu einem beliebigen Zeitpunkt im Verlauf dieser Erkrankung ein Thrombus oder eine präthrombotische Formation im linken Vorhof echokardiographisch dargestellt und dokumentiert werden konnte. In Frage kommende

2. Material und Methoden

Patienten wurden mittels Anschreiben kontaktiert und gebeten sich an einem passenden Termin in der Ambulanz des Universitären Herzzentrums vorzustellen. Nach einem kurzen, das Studienziel erläuternden, Vorgespräch wurden die Probanden über die Konsequenzen einer Studienteilnahme informiert und aufgeklärt. Geeignete Probanden wurden, nach der freiwilligen Unterzeichnung der Einwilligungserklärung gemäß des Studienprotokolls, in die Studie aufgenommen.

2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Ein- und Ausschluss Kriterien galten folgende Voraussetzungen:

Einschlusskriterien:

- Mindestalter von 18 Jahren
- Persistierendes Vorhofflimmern in der Anamnese
- Akute oder zurückliegende linksatriale oder linksatrial-aurikuläre Thrombusformation in der Anamnese
- Fähigkeit, die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen
- Schriftliche Einwilligung bei Studieneinschluss

Ausschlusskriterien:

- Unzureichende Kenntnis der deutschen Sprache
- Körperliche oder psychologische Unfähigkeit zur Kooperation bei der Untersuchung
- Maligne Tumorerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre vor Studieneinschluss
- (Post-)Rheumatische Mitralklappenerkrankung in der Anamnese

2.2 Durchführung der Studie

2.2.1 Datenerhebung

Zur Bestätigung der Diagnose „Persistierendes Vorhofflimmern“ wurde bei allen Probanden zunächst ein 12 Kanal EKG abgeleitet. Anschließend wurde mittels standardisierter Fragebögen eine ausführliche Anamnese erhoben. Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei

2. Material und Methoden

auf das Vorliegen anderer kardiovaskulärer Vorerkrankungen und Risikofaktoren wie Herzinsuffizienz, Arterieller Hypertonus, koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus sowie zurückliegende thrombotische Ereignisse wie beispielsweise Schlaganfällen, transiente ischämische Attacken, Lungenarterienembolien oder tiefen Beinvenenthrombosen in der Eigen- und Familienanamnese gelegt. Weiterhin wurden die Patienten zur aktuellen und zum Zeitpunkt der LAAT Diagnose eingenommenen oralen Antikoagulation befragt. Die erhobenen Daten wurden mittels Patientenaktenrecherche komplettiert und kontrolliert.

2.2.2 Biobanking

Als Biobank bezeichnet man die strukturierte Sammlung von pseudonymisiertem biologischem Material aller Teilnehmer einer Studie, das über Schlüssel Listen mit den zuvor erhobenen Hintergrundinformationen der einzelnen Probanden verknüpft werden kann. So lassen sich im Nachhinein spezielle Untersuchungen an den gewonnenen Proben durchführen und mit den erhobenen Patientendaten abgleichen.

Im Falle unserer Studie wurde die bestehende Biobank der AFHRI Studie um die von unseren Patienten erhobenen und als Subgruppe gekennzeichneten Proben erweitert. Die Entnahme, Verarbeitung und Lagerung dieser Proben erfolgte, um Fehler zu vermeiden und eine lückenlose Dokumentation zu gewährleisten, streng nach den eigens dafür konzipierten Standardarbeitsanweisungen (standard operating procedure, SOP) des Labors für klinische Kohortenstudien der Kardiologie (CCS).

Blutproben: Die Blutentnahme erfolgte in sitzender Position in der Ellenbeuge oder am Unterarm. Insgesamt wurden den Probanden ca. 100 ml Blut entnommen und nach dem Biobanking-Protokoll verarbeitet. Folgende Blutröhrchen wurden zur Entnahme benötigt (Verwendungszweck in Klammern):

1. 1 CPT Vacutainer BD, 8 ml (Biobanking)
2. 3 Citrat-Monovetten, 2,5 ml (Biobanking)
3. 2 Serum-Monovetten, 7,5 ml (Biobanking)

2. Material und Methoden

4. 3 EDTA-Monovetten, 7,5 ml (Biobanking)
5. 1 PAXgene Röhrchen, 2,5 ml (Genexpressionsanalyse)
6. 1 EDTA-Monovette 2,5ml (Molekulargenetische Diagnostik)

2.2.3 Molekulargenetische Diagnostik

Die Testung auf das Vorliegen der oben beschriebenen genetischen Varianten (FVL, FIIIV, VWF-V) erfolgte aus EDTA-Vollblut der Probanden und wurde von der Arbeitsgruppe von Herrn Professor Schneppenheim im Institut für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Zur Identifizierung der Genvarianten wurden zunächst die entsprechenden Genfragmente mittels standardisierter multiplex-PCR amplifiziert und anschließend mittels Fragmentanalyse auf dem 3130GA Genom-Analyser ausgewertet.

Verwendete Geräte:

- PCR-Thermalcycler (Firma Biometra)
- 3130GA Genom-Analyser (Firma Life Technologies)

2.2.3.1 Multiplex Polymerase Kettenreaktion

Als multiplex-PCR bezeichnet man eine Form der Polymerase Kettenreaktion, bei der die Verwendung eines Primergemisches ermöglicht, gleichzeitig mehrere Genloci zu amplifizieren (Henegariu, Heerema, Dlouhy, Vance, & Vogt, 1997). Im Falle unserer Studie konnte so eine Probe gleichzeitig auf das Vorliegen von FVL, FIIIV und VWF-V getestet werden. Der genaue Ablauf sowie die verwendeten Primer sind im Folgenden dargestellt.

Nach der Vorbereitung und Aufreinigung der Desoxyribonukleinsäure (DNS) aus 200µl Vollblut mit dem Blood Mini Kit (Firma Qiagen) wurde der PCR Ansatz wie folgt zusammengesetzt:

2. Material und Methoden

Verwendete Substanzen:

- 10,55 µl H₂O
- 2,5 µl 10x PCR-Puffer
- 1,25 µl MgCl₂ 50mM
- 1 µl dNTPS
- 7,5 µl Primer-Mix
- 0,2 µl Taq-Polymerase
- 2 µl DNS

Zusammensetzung des Primer-Mix: (1:10 verdünnt)

- Faktor-V-Leiden Mutation:
 - 1 µl FV-REV2
 - 1 µl FV-WT
 - 1 µl FV-MUT (A)
- Prothrombin G20210A
 - 0,25 µl FII-REV
 - 0,25 µl FII-WT
 - 1 µl FII-MUT (A)
- VWF-Polymorphismus Phe/Tyr 2561
 - 1 µl VWF-REV
 - 1 µl VWF-WT
 - 1 µl VWF-MUT (A)

Die jeweils zugehörigen Primer Sequenzen finden sich in der Abbildung 2.

2. Material und Methoden

Target	5' - 3'	TA	Produkt - bp
VWF Exon 45 F2561Y	5' - 3'		
VWF_Screen_WT_fwd	ttg tta cct CCT GTC TGC CCC TCG GGC TT	67	278
VWF_Screen_MUT(A)_fwd	CCCT GTC TGC CCC TCG GGA TA	67	269
VWF_Screen_MUT(T)_fwd	CCCT GTC TGC CCC TCG GG T TA	67	269
VWF_Screen_MUT(G)_fwd	CCT GTC TGC CCC TCG GGG TA	67	268
VWF_Screen_MUT(C)_fwd	CCT GTC TGC CCC TCG GGC TA	67	268
VWF_Screen_rev_FAM	FAM - CAT GTA GTG ATC TTC AGG AAA TTC CTA TGG	68	
FII Prothrombin-Mutation	5' - 3'	TA	Produkt - bp
FII_Screen_WT_fwd	att gat tgt tac ct GTT CCC AAT AAA AGT GAC TCT CAG CG	66	296
FII_Screen_MUT(A)_fwd	TAT GGT TCC CAA TAA AAG TGA CTC TCA A CA	67	286
FII_Screen_MUT(T)_fwd	TAT GGT TCC CAA TAA AAG TGA CTC TCA TCA	67	286
FII_Screen_MUT(G)_fwd	GGT TCC CAA TAA AAG TGA CTC TCA G CA	67	283
FII_Screen_MUT(C)_fwd	GGT TCC CAA TAA AAG TGA CTC TCA CCA	67	283
FII_Screen_rev_ROX	ROX - CCT GGC CCT GCT CTG AAG ATA G	66	
FV-Leiden	5' - 3'	TA	Produkt - bp
FV_Screen_WT_fwd	att gat tgt tac ct GAG CAG ATC CCT GGA CAG GC G	67	256
FV_Screen_MUT(A)_fwd	GTA AGA GCA GAT CCC TGG ACA GAC A	67	246
FV_Screen_MUT(T)_fwd	GTA AGA GCA GAT CCC TGG ACA GTC A	67	246
FV_Screen_MUT(G)_fwd	TAA GAG CAG ATC CCT GGA CAG GCA	67	245
FV_Screen_MUT(C)_fwd	TAA GAG CAG ATC CCT GGA CAG CCA	67	245
FV_Screen_rev_Cy3	CY3 - CTC TAG ACT TGC CTT CGG CAG TG	67	

Abbildung 2: Für die multiplex-PCR verwendeten Primersequenzen (aus: SOP, Primer für Trombophilie-Diagnostik_F2_F5_VWF.pdf; Institut für pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf)

PCR-Protokoll:

- 5 min: 95°C
- 30 sek: 95°C
- 30 sek: 65°C
- 30 sek: 72°C
- 10 min: 72°C

➔ **25-malige Durchführung**

Das resultierende PCR-Produkt wurde anschließend auf dem 3130GA Genom Analyser (Firma Life Technologies) ausgewertet.

2. Material und Methoden

2.2.3.2 Fragmentanalyse

Die Auswertung der, aus der multiplex PCR gewonnenen, Fragmente erfolgte nach standardisiertem Protokoll mittels Kapillarelektrophorese auf dem 3130GA Genom Analyzer (Firma Life Technologies).

Der zu untersuchende Ansatz wurde wie folgt zusammengesetzt:

- 17,75 µl Formamid Hi
- Di 0,25 LIZ 500
- 2 µl PCR-Produkt

Nach 2-minütiger Denaturierung bei 95 °C und anschließender Abkühlung des Gemisches im Eisfach wurde die Fragmentanalyse nach dem vorinstallierten FRAG-Protokoll durchgeführt. Zur Auswertung wurden nun die Resultate der Chromatographie ausgedruckt und mit den folgenden Ergebnissen abgeglichen:

- FVL: WT Peak bei 252; MUT Peak bei 242
- Prot: WT Peak bei 296; MUT Peak bei 286
- VWF p.Phe2561Tyr: WT Peak bei 272; MUT Peak bei 265

So war eine eindeutige Zuordnung der Proben zu Wildtyp oder mutierter Variante bezüglich der drei untersuchten Genvarianten möglich.

2.2.4 Echokardiographische Daten

Bei allen Probanden wurden, wenn vorhanden, mittels Aktenrecherche folgende echokardiographische Parameter erhoben:

1. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) nach Simpson
2. Endsystolisches Linksatrales (LA) Volumen in ml
3. LAA-Entleerungsgeschwindigkeit in m/s

Die gespeicherten Befunde und teilweise vorliegenden Bilddaten wurden im elektronischen Patientenaktensystem des Universitären Herzzentrum Hamburg identifiziert und reevaluiert.

2. Material und Methoden

Wenn vorhanden, wurden zudem die echokardiographischen Bilder dieser thrombotischen Ereignisse gesammelt, um beispielhaftes Darstellungsmaterial zu gewinnen. Einige Beispielbilder sind in Abbildungen 3-6 dargestellt.

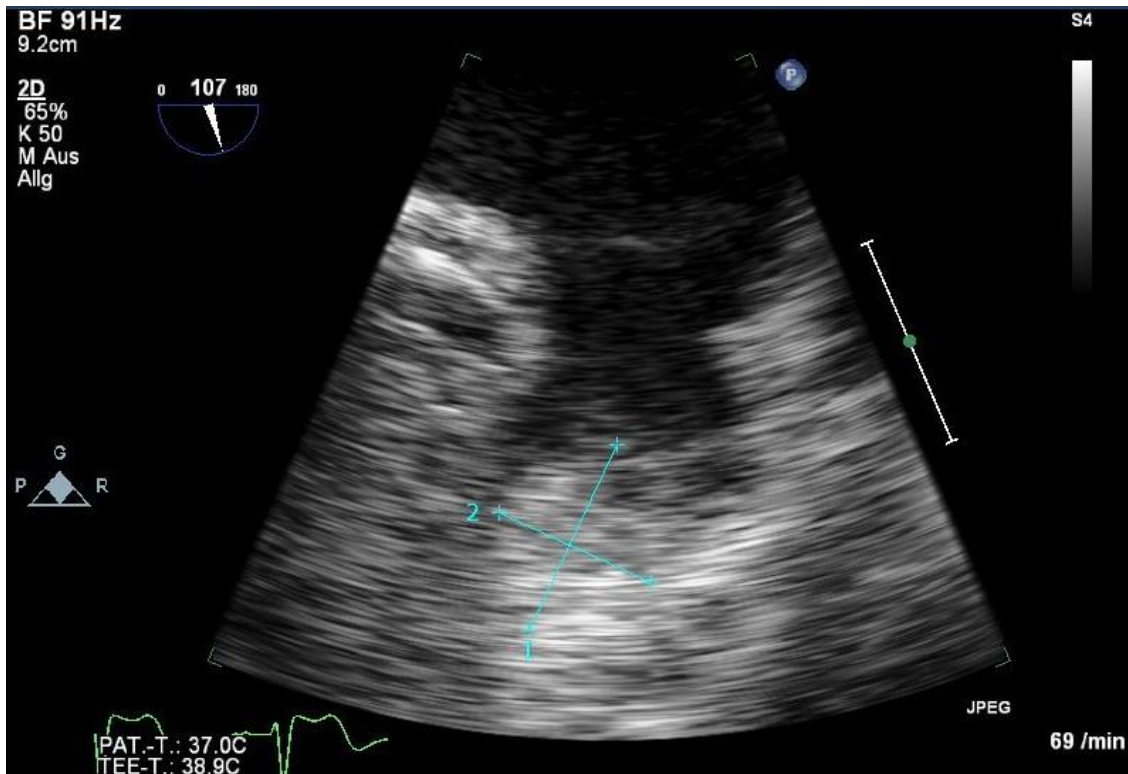


Abbildung 3: LAA-Spitzenthrombus (solide)



Abbildung 4: Sessiler LAA-Thrombus

2. Material und Methoden

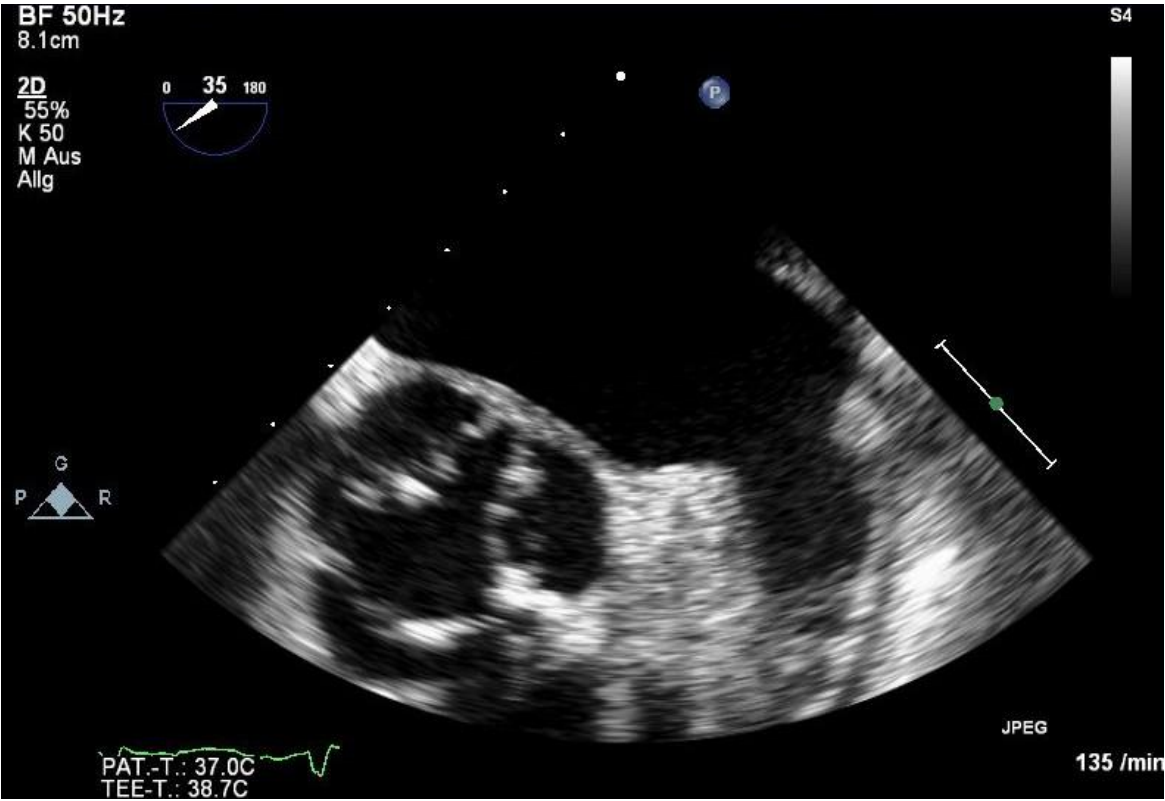


Abbildung 5: Präthrombotische Formation im LAA mit deutlichem spontanen Echoktrast

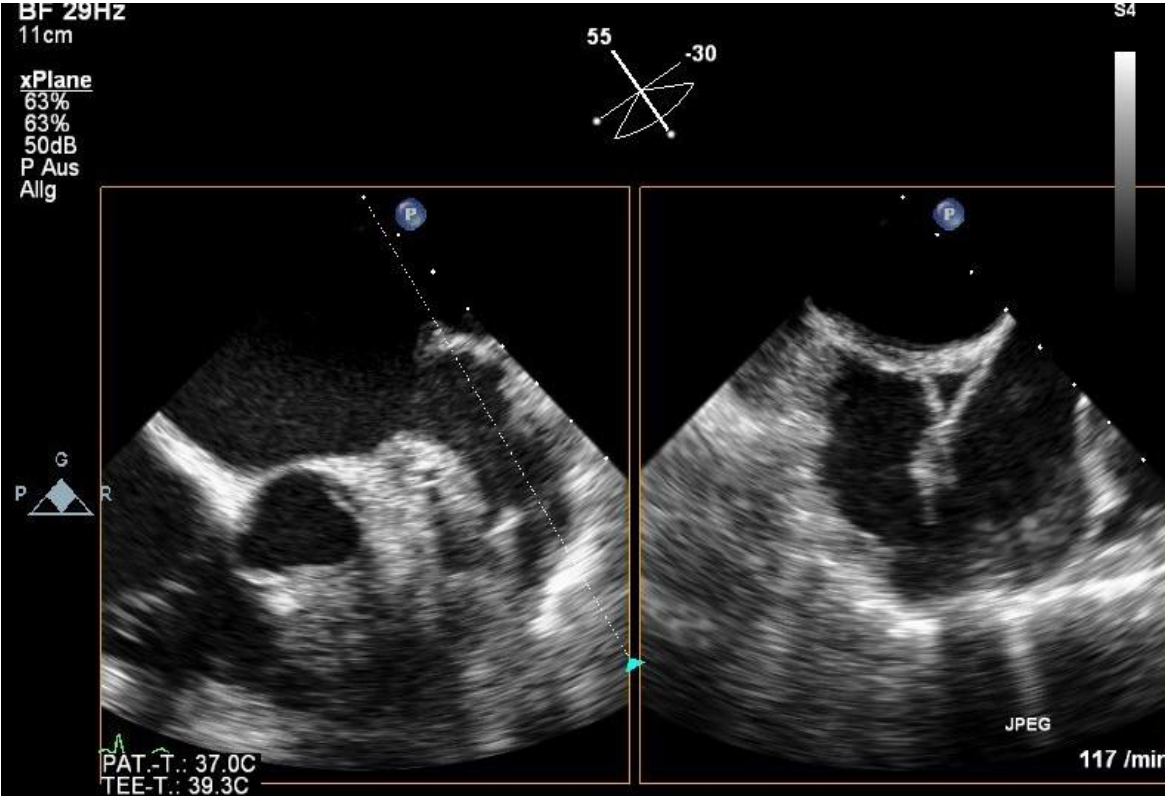


Abbildung 6: Gestielter LAA-Thrombus mit Bezug zum LAA Ostium

2. Material und Methoden

2.2.5 Datenmanagement

Sämtliche erhobenen Patientendaten wurden pseudonymisiert gespeichert. Personenbezogene Daten wurden in einer separaten Datenbank gespeichert und über eine Schlüsselliste bei einem designierten Stammdatenverwalter verbunden.

Die Pflege, Pseudonymisierung und Bearbeitung der Daten erfolgte durch den Stammdatenverwalter. Nur autorisierte Personen hatten Zugriff auf die Daten. Die Nutzung der Daten wurde durch spezielle Komitees kontrolliert.

2.3 Statistische Analyse

2.3.1 Vergleichskollektiv

Um einen statistischen Vergleich zu ermöglichen wurde eine Kontrollgruppe, bestehend aus 68 Probanden der AFHRI Studie, mit persistierendem Vorhofflimmern ohne linksatriale Thrombusformation in der Vorgeschichte generiert (nLAAT). Diese Kontrollgruppe wurde anhand von BMI und Geschlechtskategorie mit der LAAT-Gruppe gematched. Ein Matching anhand des Probandenalters, war aufgrund von Limitationen des vorhandenen AFHRI-Kollektivs nicht durchführbar. Die Kontrollgruppe wurde mittels Aktenrecherche aufgearbeitet, um einen Vergleich der Baselinecharakteristika mit der LAAT Gruppe zu ermöglichen. Die molekulargenetische Untersuchung wurde anhand der, den einzelnen Probanden zugehörigen und in der AFHRI Biobank bereits vorliegenden, Bioproben analog zu den Untersuchungen am LAAT-Kollektiv durchgeführt.

2.3.2 Univariate Analysen

Für die statistische Auswertung und graphische Darstellung der Ergebnisse wurde die Statistikanalysesoftware IBM SPSS Statistics ® Version 22 und Microsoft Excel 2017 ® verwendet. Die univariaten Analysen wurden mittels T-Test, Chi-Quadrat-Test und Fishers exaktem Test durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde bei einem Pearson-Wert (P-Wert) von kleiner gleich 0,05 angenommen.

2. Material und Methoden

2.3.3 Multivariate Analyse

Um das Vorliegen der heterozygoten VWF-Variante als Risikofaktor in den Kontext der bekannten klassischen Risikofaktoren einzuordnen, haben wir zusätzlich zu den univariaten Analysen eine multivariate Analyse mittels binär logistischer Regressionsanalyse durchgeführt. Die hieraus resultierenden Odds Ratios (OR) wurden als statistisch signifikant gewertet, wenn das zugehörige Konfidenzintervall den Wert 1 ausschloss.

3. Ergebnisse

3. Ergebnisse

3.1 Baselinecharakteristika und Subgruppen

3.1.1 Subgruppen

Zur statistischen Analyse des Studienkollektivs wurden die Probanden in unterschiedliche Subgruppen unterteilt. Die zu untersuchende Gruppe wurde als LAAT, die Kontrollgruppe als nLAAT definiert. Die zur nLAAT-Gruppe zugehörigen Probanden wurden aus Teilnehmern der AFHRI-Kohortenstudie mit nachgewiesenem persistierendem Vorhofflimmern generiert.

Zudem wurden die Probanden mit Zustand nach LAAT weiterhin nach ihrem Alter bei Feststellung des LAAT den Subgruppen LAAT<65 (LAAT vor dem 65. Lebensjahr) und LAAT≥65 (LAAT ab dem 65. Lebensjahr) zugeordnet. Eine Übersicht zur Subgruppeneinteilung findet sich in Abbildung 7.

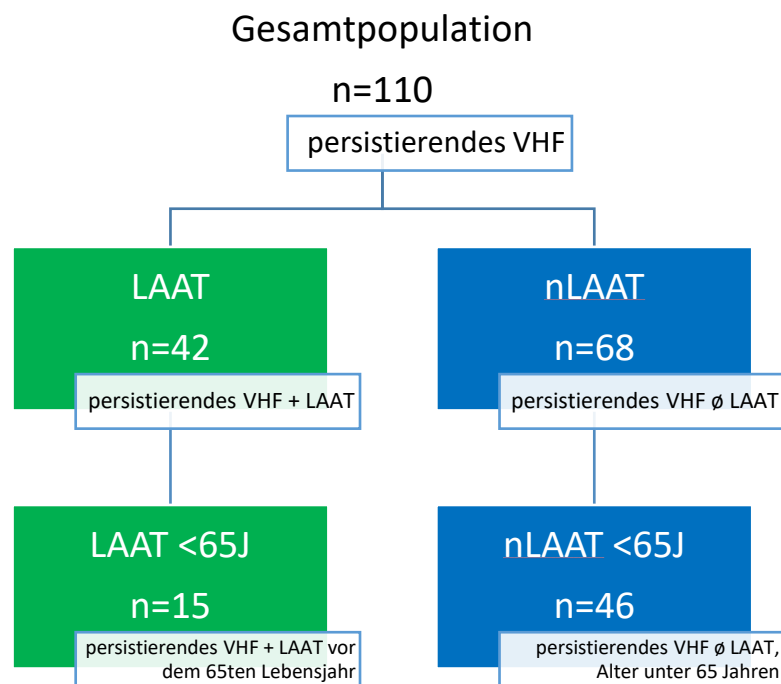


Abbildung 7: Organigramm zur Subgruppeneinteilung

3. Ergebnisse

3.1.2 Baseline Charakteristika

In Tabelle 2 findet sich eine Übersicht zur Merkmalsverteilung im Gesamtkollektiv unserer Studie.

	Baseline des Gesamtkollektivs		Mittelwert
	N=110 Gültig	Fehlend	
Alter in Jahren	110	0	65,6±9,3
Männliches Geschlecht (%)	110	0	75
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	104	6	2,47±1,6
Body mass index (BMI; kg/m ²)	102	8	27,6±4,7
Antikoagulation mit:			
VKA (%)	107	3	50
DOAK (%)	107	3	43
Klassische Risikofaktoren:			
Eingeschränkte LV-EF (%) ¹	95	15	28
Arterieller Hypertonus (%)	105	5	70
KHK (%)	104	6	20
Diabetes mellitus (%)	105	5	15
Hyperlipidämie (%)	105	5	27
Nikotinabusus (%)	105	5	36
Embolische Komplikationen ³ (%)	104	6	17
G20210A Prothrombin Variante ² (%)	106	4	03
Faktor-V-Leiden-Mutation ² (%)	106	4	05
VWF-Variante ² (%)	106	4	12

Tabelle 2: Baselinecharakteristika des Gesamtkollektivs (¹Prozentualer Anteil an

Teilnehmern mit einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion [LV-EF<55%],

²Heterozygotes Vorliegen der Genvariante, ³Schlaganfall oder TIA in der Anamnese)

3. Ergebnisse

3.2 LAAT vs. nLAAT

3.2.1 Klassische Risikofaktoren in den Subgruppen

In der folgenden Tabelle 3 sind die Baselinecharakteristika der Subgruppen nLAAT und LAAT gegenübergestellt.

Gruppe	nLAAT		LAAT	
	N=68 Gültig	Mittelwert	N=42 Gültig	Mittelwert
Alter in Jahren	68	63,4±8,9	42	69±9,1
Männliches Geschlecht (%)	68	78	42	71
BMI (kg/m ²)	60	27,5±4,6	42	27,7±4,8
Antikoagulation mit:				
VKA (%)	65	40	42	64
DOAK (%)	65	54	42	26
Klassische Risikofaktoren:				
Eingeschränkte LV-EF (%) ¹	61	08	34	65
Koronare Herzerkrankung (%)	62	10	42	36
Diabetes mellitus (%)	63	10	42	24
Hyperlipidämie (%)	63	19	42	38
Nikotinabusus (%)	63	35	42	38
Embolische Komplikationen ² (%)	63	14	41	22

Tabelle 3: Baselinecharakteristika der Subgruppen LAAT und nLAAT (¹Prozentualer Anteil

an Teilnehmern mit einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion [LV-EF<55%],

²Schlaganfall oder TIA in der Anamnese)

Wie erwartet weist die Subgruppe mit zurückliegendem LAAT eine höhere Prävalenz der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren auf. Besonders auffällig ist die signifikant höhere Prävalenz von reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion in der LAAT-Gruppe (p<0,0001). Analog zu den höheren Prävalenzen der klassischen Risikofaktoren wies die LAAT-Gruppe ebenfalls einen signifikant höheren CHA₂DS₂-VASc-Score als die nLAAT Gruppe auf (3,4±1,5 vs. 1,9±1,4; p=0,001). (Abbildung 8)

3. Ergebnisse

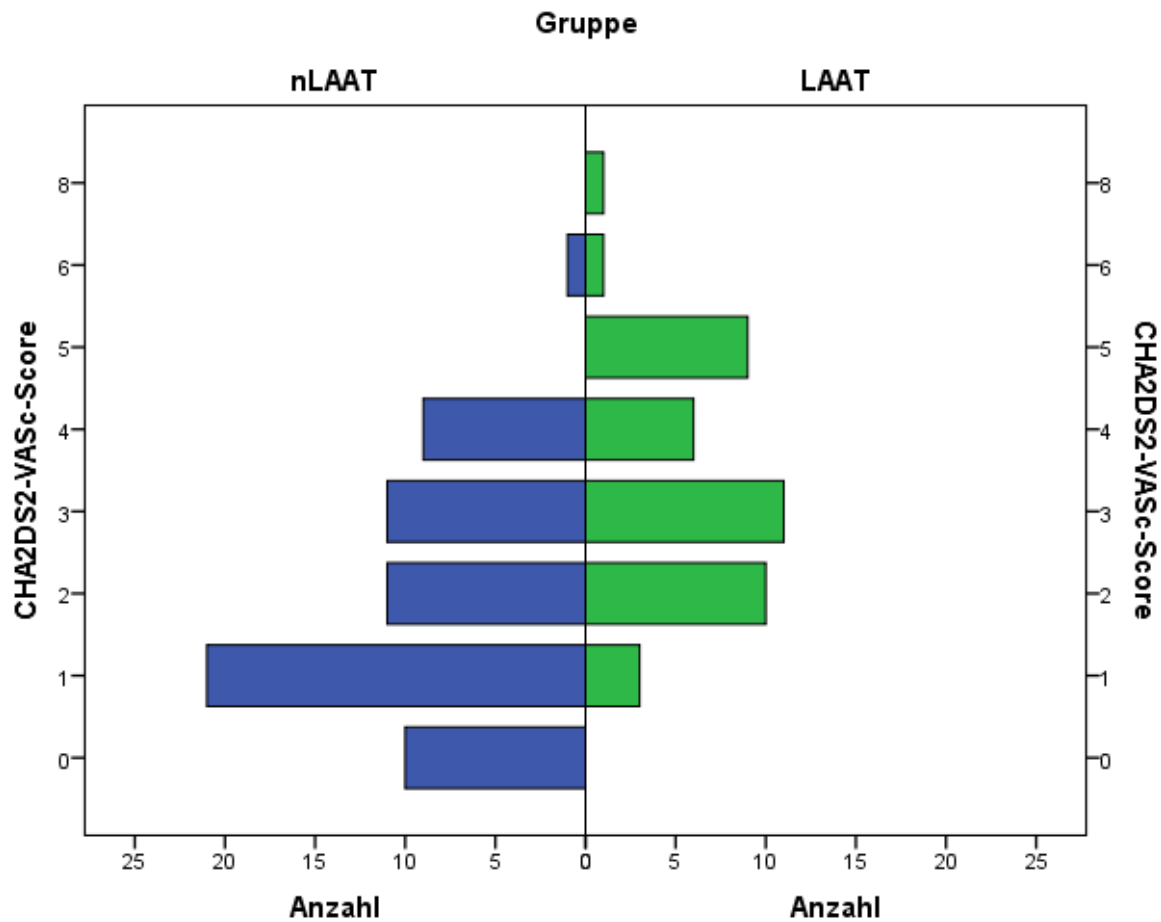


Abbildung 8 Verteilung des CHA₂DS₂-VASc-Scores in den Subgruppen

Hierbei sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass die LAAT-Subgruppe einen deutlich höheren Altersdurchschnitt aufweist als die nLAAT Gruppe ($69,0 \pm 9,1$ y vs. $63,4 \pm 8,9$ y; $p < 0,01$). Die Altersverteilung der beiden Subgruppen ist in Abbildung 9 mit eingezeichneter Normalverteilungskurve dargestellt.

3. Ergebnisse

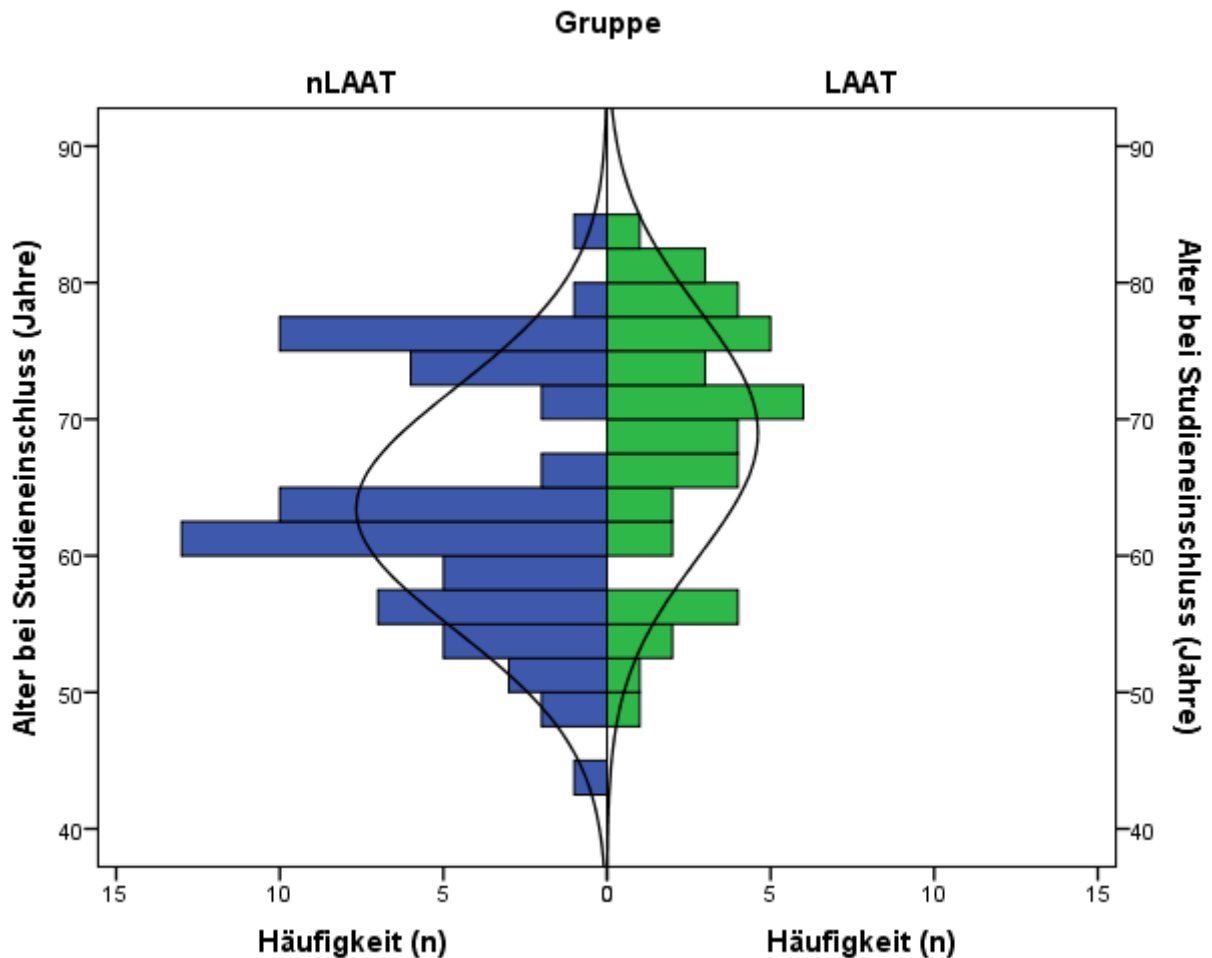


Abbildung 9: Altersverteilung in den Subgruppen LAAT und nLAAT

In Bezug auf die einzelnen Items des $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Scores bestätigt die univariate Analyse mittels T-Test und exaktem Test nach Fisher eine erwartungsgemäß höhere Prävalenz der klassischen Risikofaktoren: reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (52,4% vs. 7,4%; $p < 0,001$), koronare Herzerkrankung (35,7% vs. 8,8%; $p = 0,002$), embolische Komplikationen (21,4% vs. 13,2%; $p = 0,43$), Hypertonus (78,6% vs. 58,8%; $p = 0,13$), Alter ($69,0 \pm 9,1$ y vs. $63,4 \pm 8,9$ y; $p < 0,01$), Diabetes mellitus (23,8% vs. 8,8%; $p = 0,06$) und weibliches Geschlecht (28,6% vs. 22,1%; $p = 0,50$) im Patientenkollektiv mit stattgehabtem LAAT gegenüber der Kontrollgruppe.

Die multivariate Analyse mittels logistischer Regression konnte in erster Linie die Relevanz der reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion unterstreichen. Mit einem Odds Ratio von 33,55 (95% Konfidenzintervall: 7,77-144,89, $p < 0,005$) war sie von den verschiedenen Items

3. Ergebnisse

des CHA₂DS₂-VAsC-Score der beste Prädiktor für das Vorliegen eines LAAT in unserem Patientenkollektiv. (Tabelle 4)

Risikofaktor	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall	Signifikanz
reduzierte LV-EF ¹	33,55	7,77-144,89	<0,005
KHK	3,71	0,79-17,44	0,10
Embolische Komplikationen	3,60	0,80-16,24	0,10
Arterieller Hypertonus	2,56	0,50-13,12	0,26
Alter	1,09	1,01-1,18	0,04
Diabetes mellitus	0,99	0,17-5,71	0,99
Weibliches Geschlecht	0,96	0,22-4,21	0,95
Konstante	0,00	- -	0,00

Tabelle 4 Multivariate Analyse der CHA₂DS₂-VAsC-Score Items (¹LV-EF<55%)

3.2.2 Antikoagulation in den Subgruppen

Betrachtet man die unterschiedlichen antikoagulatorischen Agentien, die in den Subgruppen zum Einsatz kamen, wird auch hier eine deutliche Diskrepanz zwischen der LAAT und nLAAT Gruppe offensichtlich. Die Verteilung der verschiedenen angewendeten Therapieoptionen ist in Abbildung 10 und Abbildung 11 verdeutlicht.

3. Ergebnisse

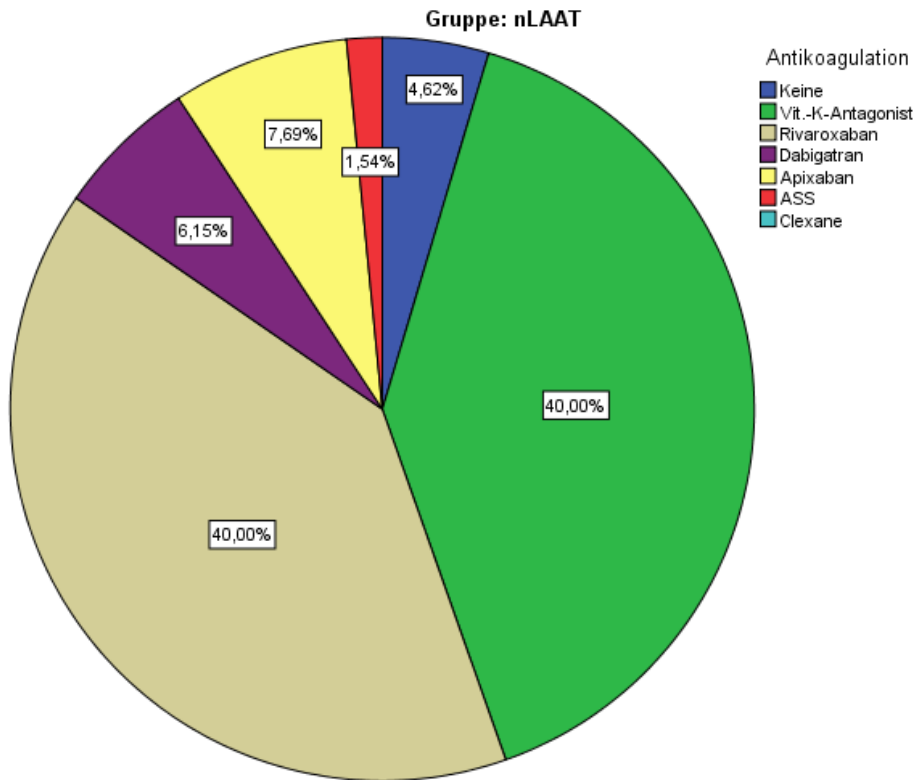


Abbildung 10: Verteilung der antikoagulatorischen Agenzien in der Gruppe nLAAT

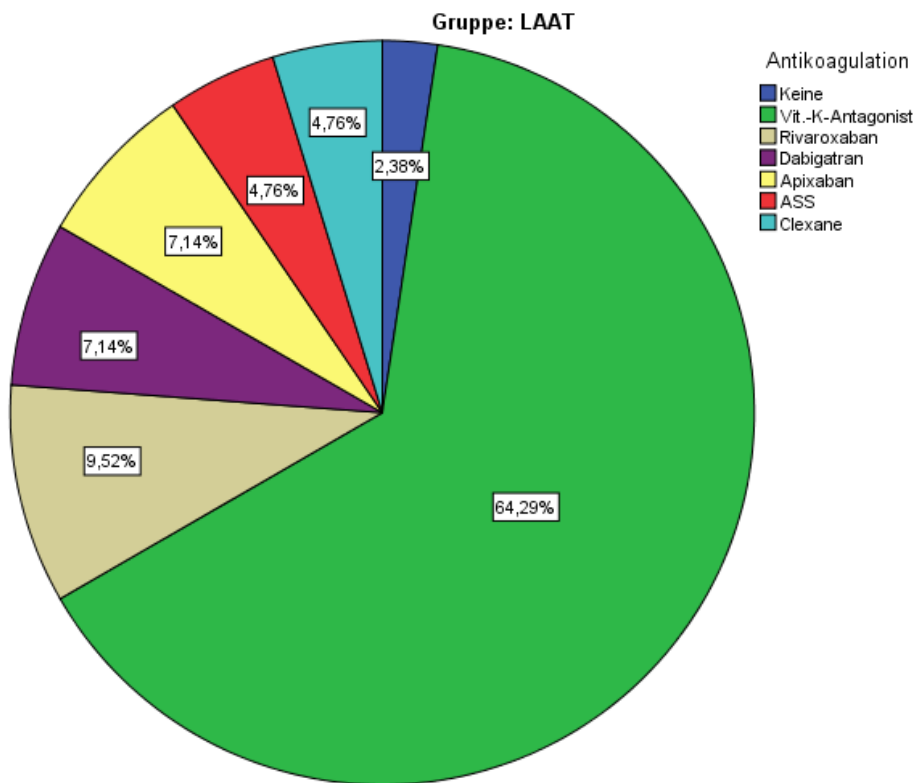


Abbildung 11: Verteilung der antikoagulatorischen Agenzien in der Gruppe LAAT

3. Ergebnisse

Auffällig ist ein deutliches Überwiegen der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten bei der LAAT-Gruppe im Gegensatz zur dominierenden DOAK-Therapie in der nLAAT-Gruppe. Diese Verteilung ist allerdings nur unter Vorbehalt zu bewerten, da es im Untersuchungszeitraum üblich war, bei Patienten mit stattgehabtem LAAT oder echokardiographisch festgestelltem SEC eine Therapieumstellung von DOAK auf Vitamin-K-Antagonisten vorzunehmen. Zusätzlich war die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten im Zeitraum der Datenerhebung die therapeutische Option der Wahl bei Patienten mit einem hohen Risikoprofil für thromboembolische Ereignisse.

3.2.3 Linksatriales Volumen und LAA-Entleerungsgeschwindigkeit

Wie zuvor bereits beschrieben spielen das linksatriale Volumen und die Blutflussgeschwindigkeit über dem LAA-Ostium bei LAA-Entleerung eine wichtige Rolle bei der Entstehung linksatrialer Thromben. In der folgenden Abbildung (Abbildung 12) sind die endsystolischen linksatrialen Volumina der Gruppen LAAT und nLAAT gegenübergestellt.

3. Ergebnisse

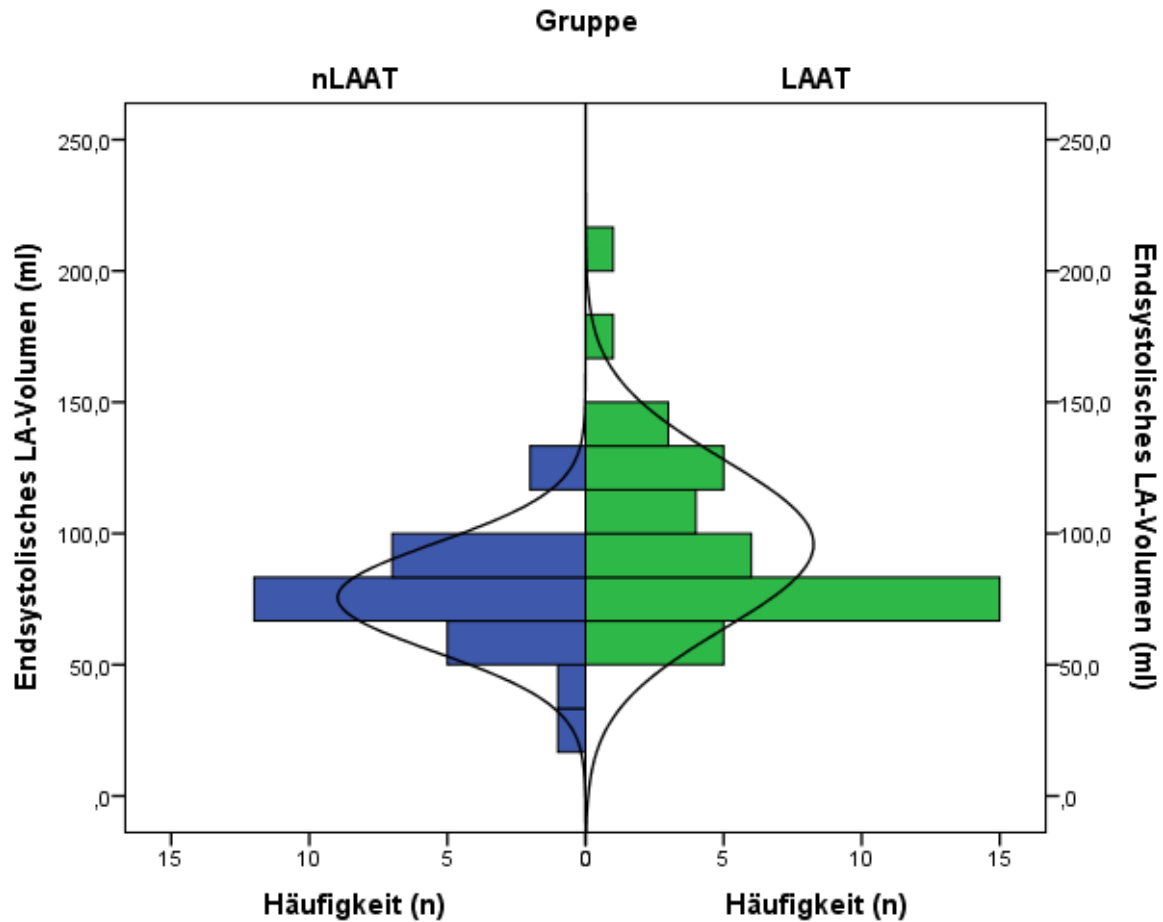


Abbildung 12: Vergleich des endsystolischen linksatrialen Volumens in den Subgruppen LAAT und nLAAT

In der univariaten Analyse zeigt sich ein signifikant höheres LA-Volumen in der LAAT Gruppe verglichen mit der nLAAT Gruppe ($95,9 \pm 32,2$ ml vs. $75,6 \pm 20,7$ ml; $p < 0,01$).

Betrachtet man die Verteilung der LAA-Entleerungsgeschwindigkeit zwischen den Subgruppen in der Abbildung 13 werden noch größere Unterschiede deutlich.

3. Ergebnisse

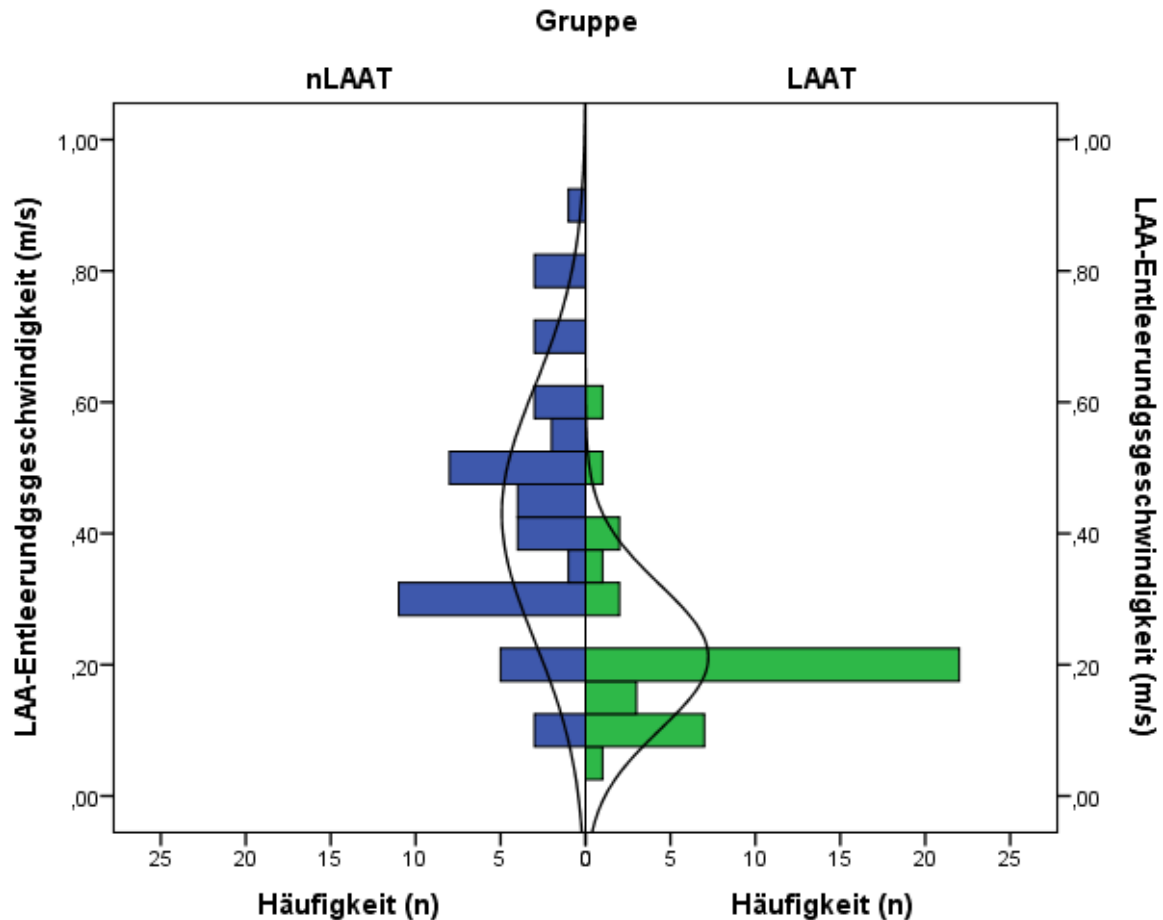


Abbildung 13: Vergleich der LAA-Entleerungsgeschwindigkeit in den Subgruppen LAAT und nLAAT

Die LAAT Gruppe weist eine deutlich reduzierte LAA-Entleerungsgeschwindigkeit auf, während die LAA-Entleerungsgeschwindigkeit bei der nLAAT Gruppe im Schnitt normwertig ist ($0,21 \pm 0,11$ m/s vs. $0,43 \pm 0,19$ m/s; $p < 0,001$). Dies bestätigt die Relevanz der reduzierten LAA-Entleerungsgeschwindigkeit als einer der, im klinischen Alltag wichtigsten, Prädiktoren eines LAA-Thrombus.

3.2.4 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die auffällige Häufung der Prävalenz reduzierter Ejektionsfraktion in der LAAT Gruppe legt, wie vorangehend bereits beschrieben, eine besondere Rolle hämodynamischer Veränderung im linken Herzen bei der Entstehung linksatrialer Thromben nahe.

3. Ergebnisse

In Abbildungen 14 und 15 sind die Verteilungen der einzelnen Schweregrade der reduzierten LV-EF in den Subgruppen dargestellt.

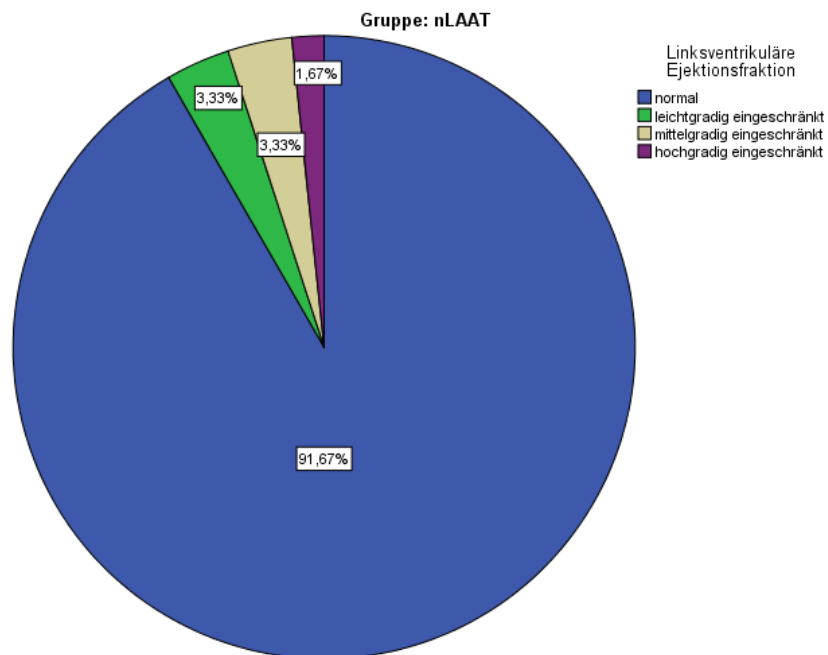


Abbildung 14: Prävalenzen der eingeschränkten LV-EF in der Gruppe nLAAT

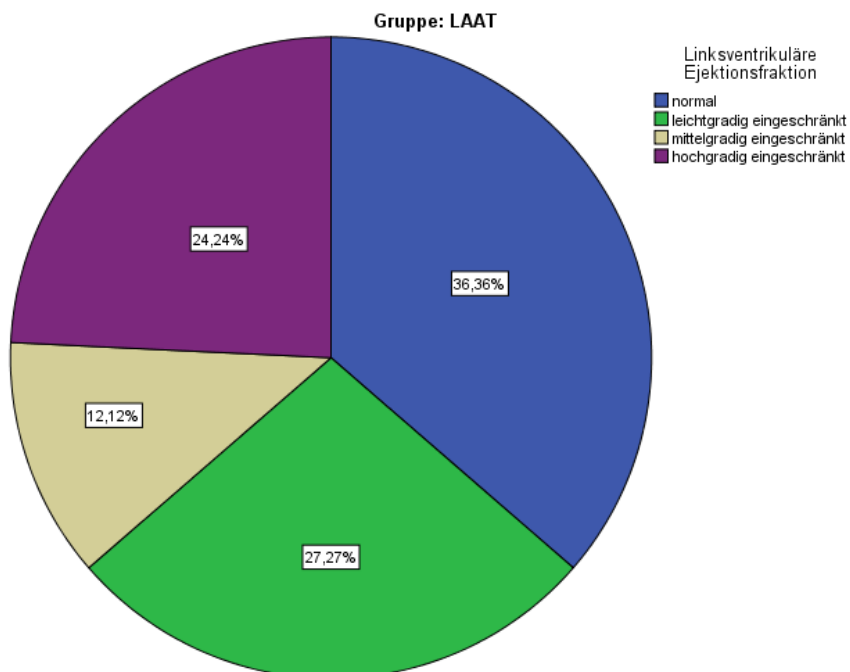


Abbildung 15: Prävalenzen der eingeschränkten LV-EF in der Gruppe LAAT

3. Ergebnisse

Um mögliche Zusammenhänge näher zu untersuchen, haben wir die LAA-Entleerungsgeschwindigkeiten bei Probanden mit und ohne linksventrikulärer Funktionseinschränkung verglichen. Hierbei zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. Die LAA-Entleerungsgeschwindigkeit war bei Patienten mit intakter linksventrikulärer Funktion im Schnitt signifikant höher als in der Gruppe mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ($0,4 \pm 0,21$ m/s vs. $0,2 \pm 0,11$ m/s; $p < 0,005$). Dieser Vergleich ist in Abbildung 16 graphisch dargestellt.

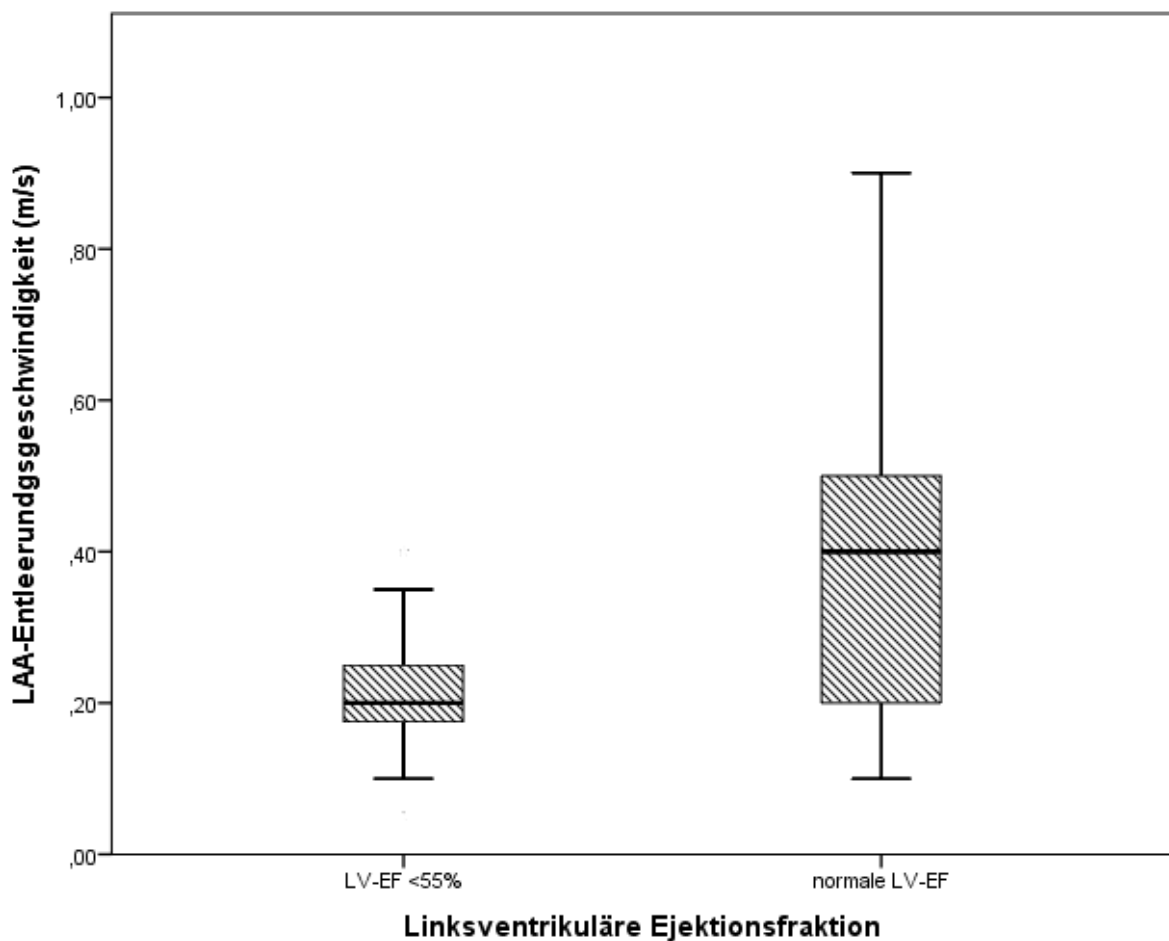


Abbildung 16: Verteilung der LAA-Entleerungsgeschwindigkeit in den Subgruppen mit erhaltener und reduzierter LV-Ejektionsfraktion ($0,4 \pm 0,21$ m/s vs. $0,2 \pm 0,11$ m/s; $p < 0,005$)

3. Ergebnisse

3.3 Thrombophile Genvarianten

3.3.1 Genotypverteilung LAAT vs. nLAAT

Bei der genetischen Untersuchung fanden sich lediglich heterozygote Genotypen und Wildtypen der verschiedenen untersuchten Genvarianten. Keiner der untersuchten Probanden wies eine Homozygotie auf. In der folgenden Tabelle findet sich ein Überblick über die Ergebnisse der genetischen Analyse. (Tabelle 5)

Gruppe	nLAAT		LAAT	
	N=68	Prävalenz (%)	N=42	Prävalenz (%)
	Gültig		Gültig	
G20210A Prothrombin Variante	64	03	42	02
Faktor-V-Leiden-Mutation	64	03	42	07
VWF-Variante Phe2561Tyr	64	14	42	10

Tabelle 5: Prävalenz des heterozygoten Vorliegens von FVL, FII-V und VWF-V in den Subgruppen LAAT und nLAAT

3.3.1.1 Faktor V-Leiden Mutation und Prothrombin Variante

Im Vergleich zwischen LAAT- und nLAAT-Gruppe ließen sich in Bezug auf die Genotypverteilung der Faktor-V-Leiden Mutation und der Prothrombin Variante keine signifikanten Unterschiede feststellen. Der prozentuale Anteil an vorliegenden heterozygoten Genvarianten ist in Abbildung 17 graphisch dargestellt und entspricht etwa der zu erwartenden Neugeborenenprävalenz des heterozygoten Vorliegens der Genvarianten (FVL: 3-8%; FII-V: 1,7-3%) (Kujovich, 1993a, 1993b).

3. Ergebnisse

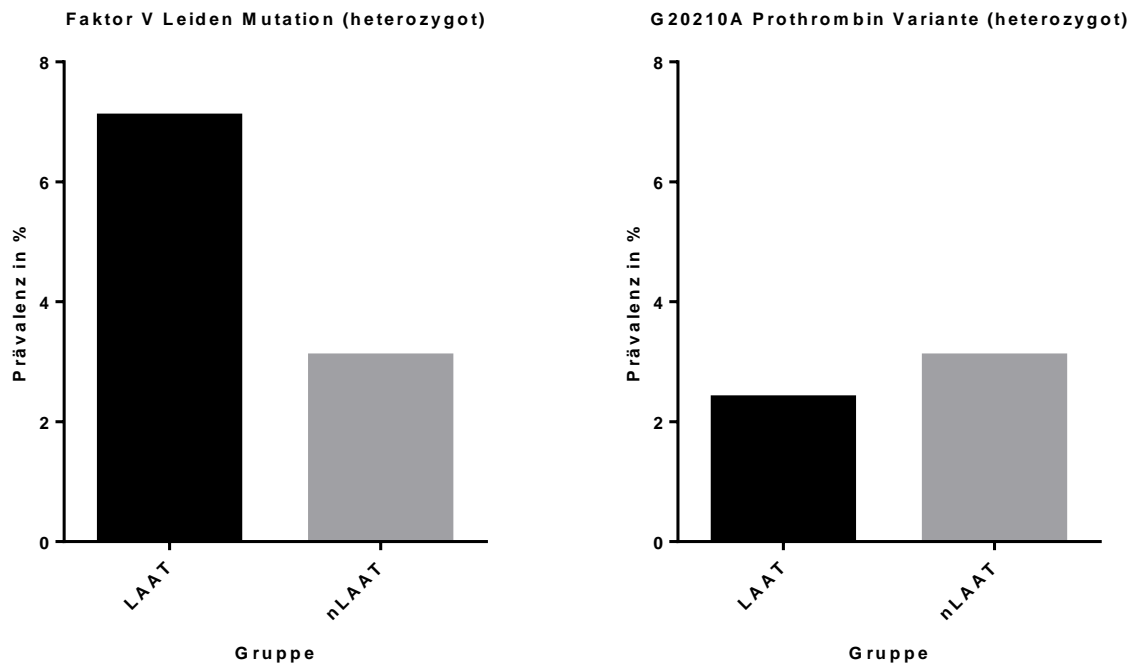


Abbildung 17: Heterozygotenprävalenz von FVL und FIIV in den Subgruppen LAAT und nLAAT; Fishers exakter Test: $p=0,38$ (FVL); $p=1,00$ (FIIV)

3.3.1.2 Von Willebrand Variante Phe2561Tyr

Auch beim Vergleich der Gruppen auf unterschiedliche Prävalenz der heterozygoten VWF-Variante Phe2561Tyr ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. (Abbildung 18)

Auch in der multivariaten Analyse zusammen mit den klassischen Risikofaktoren, lässt sich keine individuelle Risikosteigerung für das Auftreten von LAAT demonstrieren (OR: 0,75; 95%CI: 0,75- 7,58; $p=0,81$).

3. Ergebnisse

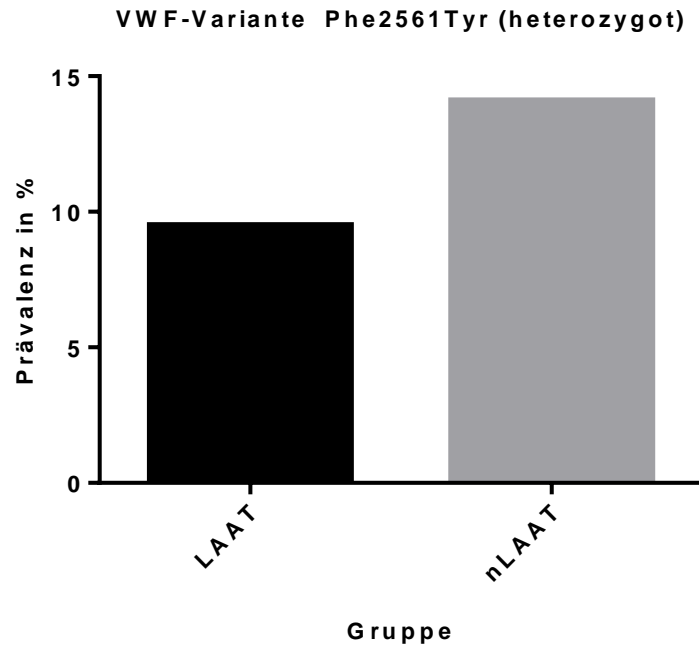


Abbildung 18: Heterozygotenprävalenz der VWF-V in den Subgruppen LAAT und nLAAT; Fishers exakter Test: p=0,56)

3.3.2 Prävalenz der VWF-Variante in den Subgruppen LAAT<65 vs. nLAAT<65

Im Subgruppenvergleich LAAT<65 vs. nLAAT<65 lassen sich hingegen bezüglich der Prävalenz des heterozygoten Vorliegens der VWF-Variante Auffälligkeiten feststellen (Tabelle 6, Abbildung 19).

Gruppe	nLAAT<65		LAAT<65	
	N=46	Prävalenz (%)	N=15	Prävalenz (%)
	Gültig		Gültig	
VWF-Variante Phe2561Tyr	43	07	15	27

Tabelle 6: Prävalenz der heterozygoten VWF-V in den Subgruppen LAAT<65 und nLAAT<65; Fishers exakter Test: p=0,066

3. Ergebnisse

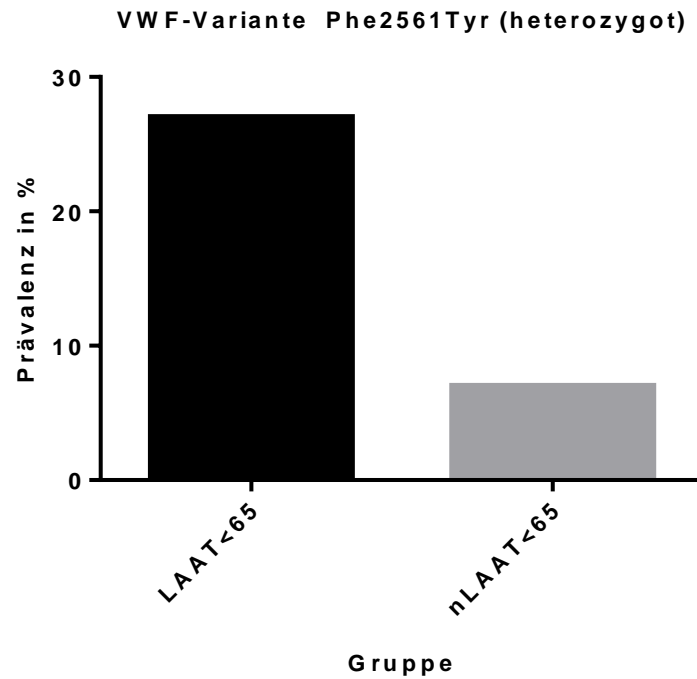


Abbildung 19: Vergleich der Heterozygotenprävalenz der VWF Phe2561Tyr Variante in den Subgruppen LAAT<65 vs. nLAAT<65 (Fishers exakter Test: $p=0,066$)

Der Subgruppenvergleich der unter 65-jährigen mit und ohne linksatrialem Thrombus in der Vorgeschichte ergibt eine klar höhere Prävalenz der VWF-Variante in der LAAT<65 Gruppe. Die mittels Fishers-Exakt-Test bestimmte Signifikanz ($p=0,066$) kann hierbei eine statistische Tendenz aufzeigen.

4. Diskussion

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie untersuchten wir ein Kollektiv von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und linksatrial-aurikulärer Thrombusformation (LAAT) auf die Prävalenz des Tyr-Allels der von Willebrand-Faktor Variante Phe2561Tyr, der bekannten thrombophilen Genvarianten (FVL, Prothrombin Variante) sowie der klassischen Risikofaktoren und verglichen diese Gruppe mit einer Kontrollgruppe von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ohne LAAT. Das Ziel der Studie war es den, von Schlingmann (2000) und Treder (2006) bei Untersuchungen an Patienten mit Koronarer Herzerkrankung vermuteten, Zusammenhang zwischen der VWF-V und vorzeitigen thrombotischen Ereignissen auf die linksatriale Thrombogenese bei Vorhofflimmern zu übertragen und in diesem Kollektiv zu prüfen.

4. Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

4.1.1 Klassische Risikofaktoren

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich bei LAAT erwartungsgemäß ein höheres Risikoprofil im Vergleich zu nLAAT in Bezug auf die klassischen Risikofaktoren des CHA₂DS₂-VASc-Scores, der für die klinische Indikationsstellung der Antikoagulation bei Vorhofflimmern etabliert ist (A John Camm, Lip, Savelieva, et al., 2012). Die Ergebnisse unserer univariaten Analyse konnten die Relevanz der einzelnen Items bestätigen.

Insbesondere die Prävalenz der reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion war in der LAAT-Gruppe deutlich erhöht. Auch in der multivariaten Analyse zeigte sich dieser Risikofaktor als stärkster Prädiktor eines LAAT. Dies bestätigt die besondere Rolle hämodynamischer Veränderungen im linksatrial-linksventrikulärem System bei der Entstehung und Persistenz von Thromben im linken Herzohr (Doukky et al., 2014; Gunawardene et al., 2017). Im Sinne der Virchow'schen Trias scheint die verminderte Kontraktion und die konsekutive Blutstase einen entscheidenden thrombogenen Risikofaktor darzustellen.

4.1.2 Hämodynamische Faktoren

Um die hämodynamischen Mechanismen bei der linksatrialen Thrombogenese näher zu betrachten, verglichen wir die vorhandenen echokardiographisch erhobenen Daten bezüglich des Vorhofvolumens und der Entleerungsgeschwindigkeit des linken Herzohrs. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der LAAT und der nLAAT Gruppe. So wies die LAAT Gruppe ein im Durchschnitt höheres Vorhofvolumen und eine im Durchschnitt niedrigere LAA-Entleerungsgeschwindigkeit auf. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen vorangegangener Studien, die beschreiben dass eine Dilatation des linken Vorhofs das Risiko für thromboembolische Komplikationen signifikant erhöht (Goldman et al., 1999; Hoit, 2014; Shaikh et al., 2013).

Vor allem die invasive Bestimmung der LAA-Entleerungsgeschwindigkeit mittels TEE ist im klinischen Alltag eine wichtige diagnostische Untersuchung bei Verdacht auf LAAT. Eine

4. Diskussion

unter 0,2 m/s reduzierte LAA-Entleerungsgeschwindigkeit gilt in der Regel als direkter Hinweis für das Vorliegen von (prä-) thrombotischen Formationen im LAA (Herring et al., 2013).

Die auffällige Häufung von sowohl reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion als auch reduzierter LAA-Entleerungsgeschwindigkeit in der LAAT Gruppe deutet auf einen Zusammenhang zwischen diesen beiden hämodynamischen Parametern hin. Wir konnten nachweisen, dass eine klinisch relevante Reduktion der LAA-Entleerungsgeschwindigkeit häufig mit einer mittel- bis hochgradig eingeschränkten LV-EF assoziiert ist. Graphisch dargestellt findet sich dieser Zusammenhang in der Abbildung 20. Aussagen über mögliche Kausalitäten sind aufgrund dieser Daten und des Studiendesigns nicht möglich.

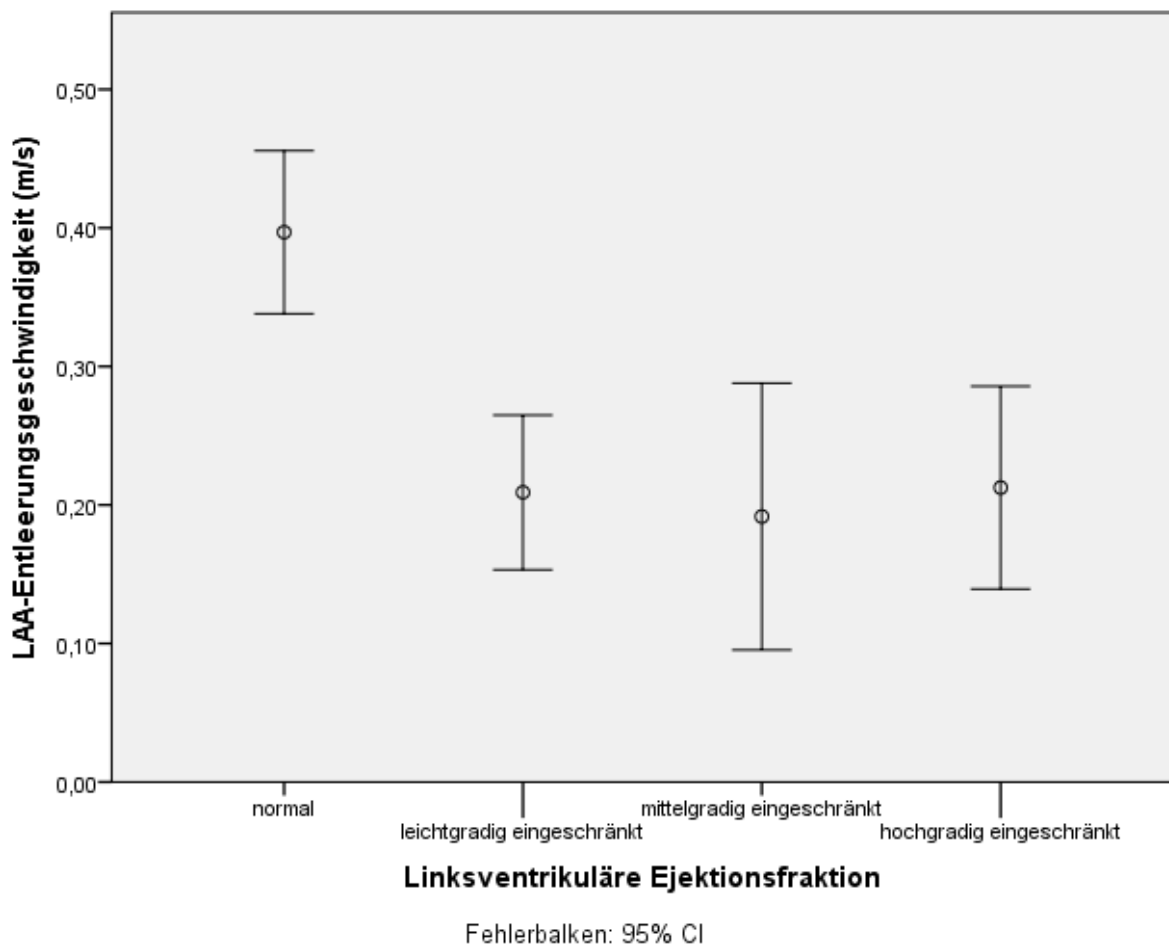


Abbildung 20: LAA-Entleerungsgeschwindigkeit (m/s) in Abhängigkeit der verschiedenen Schweregrade der reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion

4. Diskussion

Unter dem Überbegriff Herzinsuffizienz sind die verschiedenen hämodynamischen und strukturellen Veränderungen im und am Herzen im CHA₂DS₂-VASc-Score berücksichtigt (A John Camm, Lip, Savelieva, et al., 2012). Von einer weiterführenden Auseinandersetzung mit den intrakardialen hämodynamischen Zusammenhängen könnten die verschiedenen Werkzeuge zur Risikostratifizierung der linksatrialen Thrombogenese jedoch noch profitieren.

Verschiedene Studien haben sich in den vergangenen Jahren mit diesem oder ähnlichen Zusammenhängen beschäftigt. So konnten beispielsweise Doukky et al. eine Assoziation von reduzierter LAA-Entleerungsgeschwindigkeit, dem Vorliegen von LAAT und linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion nachweisen. Dabei wird hier eine, über einen erhöhten linksatrialen Druck verursachte, Blutstase vor allem im LAA für eine dementsprechend höhere Thrombogenität diskutiert (Doukky et al., 2014). Garshick et al. schlagen sogar die Möglichkeit vor, die mittels TTE erhobenen Marker der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion als neue Marker zur Prädiktion von LAAT und Präthrombotischen Formationen zu nutzen. Sie konnten bei Patienten mit nachgewiesenem Sludge oder LAAT eine signifikant niedrigere durchschnittliche Mitralklappenannulusexkursionsgeschwindigkeit (E') feststellen und kamen zum Ergebnis, dass eine durchschnittliche E' > 11 cm/s ein signifikanter Prädiktor für die Abwesenheit von LAAT darstellt (Garshick et al., 2018).

Diese Ergebnisse unterstreichen die Relevanz von Veränderungen der intrakardialen Hämodynamik bei der Entstehung von LAAT und demonstrieren die engen Zusammenhänge zwischen den einzelnen echokardiographisch erhobenen Parametern. Weitere Untersuchungen dieser Zusammenhänge haben das Potential die Diagnostik und Früherkennung von LAAT, auch nichtinvasiv, zu revolutionieren.

4.1.3 Antikoagulation

In Bezug auf die antikoagulatorische Therapiestrategie zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen der LAAT- und der nLAAT-Gruppe. Zum Diagnosezeitpunkt eines LAAT waren 64% der Probanden mit VKA und nur 26% mit DOAK antikoaguliert. In der Gruppe nLAAT hingegen war die überwiegende Mehrheit (54%) zum Untersuchungszeitpunkt mit DOAK antikoaguliert

4. Diskussion

(vs. 40% mit VKA). In einem vergleichbaren Kollektiv aus dem gleichen Zentrum überwog ebenfalls der Anteil der mit DOAK antikoagulierten Patienten (62,4% [DOAK] vs. 22,9% [VKA]) (Gunawardene et al., 2017). Auf Grund der individuellen Entscheidung zwischen DOAK und VKA zur antikoagulatorischen Therapie sind Rückschlüsse auf die antithrombotische Effektivität mit Vorsicht zu betrachten. Insbesondere die Ausschlussfaktoren für den Einsatz von DOAK wie beispielsweise die eingeschränkte Nierenfunktion sind wichtige prothrombotische Faktoren, die VKA eine falsch-erhöhte Thrombogenität bescheinigen würden. Ebenso die weichen Entscheidungsfaktoren für VKA, wie zum Beispiel eine schlechte Patientencompliance bezüglich der Medikamenteneinnahme und die Kontrollierbarkeit der Antikoagulationseffizienz sowie die zum Teil fehlende Antagonisierbarkeit von DOAK bei sturzgefährdeten Patienten könnten diese Betrachtung verzerren.

Nichtsdestotrotz sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass verschiedene aktuelle Studien darauf hinweisen, dass gerade aufgrund der schlechten Steuerbarkeit der VKA Therapie, mit oft subtherapeutischen Spiegeln, ein erhöhtes thromboembolisches Risiko bei der (insuffizienten) Therapie mit VKA besteht (Ruff et al., 2014).

4.1.4 Molekulargenetische Untersuchungen

Zentrale Fragestellung dieses Forschungsvorhabens war die Prüfung der Anwendbarkeit einer, von Schlingmann (2000) und Treder (2006)/ Schneppenheim (2018) an KHK Patienten untersuchten und vermuteten, Assoziation der VWF-V Phe2561Tyr mit thrombotischen Ereignissen auf die Inzidenz von LAAT bei Vorhofflimmerpatienten (Schlingmann, 2000; Schneppenheim et al., 2018; Treder, 2006). Weiterhin haben wir unser Kollektiv auf das Vorliegen der bekannt prothrombotischen Genvarianten FVL und Prothrombin G20210A geprüft.

4. Diskussion

4.1.4.1 Von Willebrand Faktor Variante Phe2561Tyr

Die Prävalenz der Heterozygotie dieser Genvariante lag in der LAAT Gruppe bei 10% (vs. 14% [nLAAT]) und liegt damit in etwa bei der erwarteten Prävalenz in einem Neugeborenenkollektiv (9,8%; Institutsinterne Daten).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass das Tyr2561 Allel höchstwahrscheinlich keinen unabhängigen Risikofaktor zur linksatrialen Thrombogenese darstellt. Auch die multivariate Analyse zusammen mit den klassischen Risikofaktoren unterstreicht diese Aussage (OR: 0,75; 95%CI: 0,75- 7,58; $p=0,81$). Damit kann der an KHK Patienten vermutete Zusammenhang nicht generell auf unser Kollektiv von Vorhofflimmerpatienten mit LAAT übertragen werden. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Genvariante vor allem in Systemen mit hohem Scherstress (wie beispielsweise an Plaque belegten Koronarien) klinisch relevante Veränderungen am VWF Molekül zeigt (Schneppenheim et al., 2018). Bei der linksatrialen Thrombogenese hingegen ist vor allem die Blutstase, also eine verringerte Blutflussgeschwindigkeit und damit auch ein reduzierter Scherstress am VWF Molekül, für die Entstehung von Thromben verantwortlich.

Betrachtet man die Prävalenz des Tyr2561-Allels in der Subgruppe LAAT<65, also dem Kollektiv an Probanden, bei denen bereits vor dem 65ten Lebensjahr die Diagnose LAAT gestellt wurde, fällt eine Häufung der VWF-V auf. In der Gruppe LAAT<65 trat die heterozygote Form mit einer Prävalenz von 27% auf. Im Vergleich mit einer Alters-gematchten Subgruppe des nLAAT Kollektivs (nLAAT<65) zeigte sich eine Tendenz für eine erhöhte Prävalenz der heterozygoten VWF-V (27% vs. 9%, Fishers exakter Test: $p=0,066$). Dies weist daraufhin, dass die Thrombogenität der Tyr2561-Variante bei jüngeren Patienten an Bedeutung gewinnt, am ehesten, weil klassische Risikofaktoren in dieser Gruppe eine geringere Rolle spielen. Dieses Phänomen deckt sich mit den Untersuchungen an KHK Patienten, bei denen auch ausschließlich in einer jüngeren Subgruppe (weibliche Patienten mit ≥ 2 Herzinfarkten vor dem 55ten Lebensjahr) eine signifikant erhöhte Prävalenz der Tyr2561-Variante (30,8 vs. 7%) nachgewiesen werden (Schneppenheim et al., 2018; Treder, 2006).

4. Diskussion

4.1.4.2 Faktor-V-Leiden Mutation und Prothrombin-Variante G20210A

In Bezug auf das Vorliegen der FVL und FIIIV konnten in unserem Kollektiv keine signifikanten Auffälligkeiten gefunden werden. Bei einer in der Literatur beschriebenen Neugeborenenprävalenz des heterozygoten Vorliegens von etwa 3-8% für FVL (Kujovich, 1993a) und 1,7-3% für FIIIV (Kujovich, 1993b) konnten wir sowohl in der LAAT- als auch in der nLAAT-Gruppe keine höhere Prävalenz feststellen. Auch der Vergleich zwischen den beiden Gruppen (LAAT vs. nLAAT) lieferte keine signifikanten Ergebnisse. Die von Margaglione et al. beschriebene Assoziation von FVL und FIIIV zu frühen ischämischen zerebralen Ereignissen lässt sich anhand unserer Daten nicht auf die Prävalenz von LAAT übertragen (Margaglione et al., 1999). Insgesamt decken sich unsere Ergebnisse jedoch mit denen von anderen Studien, die sich mit der Assoziation von thrombophilen Genvarianten und thrombotischen Komplikationen bei Vorhofflimmerpatienten beschäftigt haben. Für FVL konnten die meisten Studien Prävalenzen zwischen 3,7 und 8,8% feststellen. Signifikante Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven mit und ohne thrombotischer Komplikation ließen sich nicht nachweisen (Berge et al., 2007; Go et al., 2003; Gökçe et al., 2003; Pengo et al., 2002; Poli, Antonucci, Cecchi, Betti, Valdre, et al., 2003) (Tabelle 7). Für FIIIV konnten Pengo et al. eine signifikante Assoziation zu systemischen embolischen Komplikationen bei Vorhofflimmerpatienten darstellen. Von 71 Vorhofflimmerpatienten mit embolischer Komplikation wiesen 12,7% die heterozygote FIIIV auf, in der Kontrollgruppe waren es lediglich 4,2% (OR: 3,3; 95%CI: 1,1-9,6; $p < 0,05$) (Pengo et al., 2002). Diese Assoziation konnte in unserem Kollektiv ebenfalls nicht bestätigt werden. Auch in diesem Fall ist davon auszugehen, dass größere Fallzahlen notwendig wären, um einen möglichen Zusammenhang nachzuweisen.

4. Diskussion

Studie	Gruppen	n=	Prävalenz von	
			FVL ^A	FIIV ^A
Diese Arbeit	LAAT	42	7%	2%
	nLAAT	68	3%	3%
Gökce et al. 2003 ¹	LAAT	37	8,1%	na
	nLAAT	68	8,8%	na
Go et al. 2003 ¹	Embolie	137	5,8%	na
	keine Embolie	214	3,7%	na
Pengo et al. 2002 ¹	Embolie	71	7%	12,7%
	keine Embolie	142	4,2%	4,2%
Poli et al. 2003 ¹	Embolie	200	7%	1,2%
	keine Embolie	136	7,3%	2,9%
Berge et al. 2007 ¹	Schlaganfall	367	8%	2,2%
	kein Schlaganfall	371/403	8,4%	1%
Margaglione et al. 1998 ²	Schlaganfall <50J	202	14,90%	5%
	gesunde Kontrollen	1036	4,20%	4,20%
Erbay et al. 2004 ³	LV Thrombus	22	54%	na
	kein LV Thrombus	38	9,50%	na

Tabelle 7: Übersicht über die Studienlage zum Zusammenhang thrombophiler Genvarianten und linksatrialer Thrombogenese, systemischer Embolie und Schlaganfällen an unterschiedlichen Patientenkollektiven: ¹Vorhofflimmerkollektiv, ²Schlaganfall <50 Jahre, ³Kollektiv von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie; (^Aheterozygot)

(Berge et al., 2007; Erbay et al., 2004; Go et al., 2003; Gökçe et al., 2003; Margaglione et al., 1999; Pengo et al., 2002; Poli, Antonucci, Cecchi, Betti, Valdrè, et al., 2003)

4.2 Vergleich der Ergebnisse mit der aktuellen Literatur

Mit 42 LAAT-Patienten haben wir ein, mit anderen aktuellen Studien verglichen, großes Kollektiv an LAAT-Patienten untersucht. Unsere Ergebnisse in Bezug auf das klassische Risikoprofil unserer LAAT-Gruppe decken sich dabei mit der bestehenden Literatur.

Mehrere Studien haben sich bereits mit der Inzidenz von LAAT vor Vorhofflimmerablationen auseinandergesetzt, meist mit dem Ziel Risikofaktoren für die Entstehung von LAAT zu identifizieren oder die Nutzung der pre-interventionellen

4. Diskussion

transösophagealen Echokardiographie zu individualisieren. Diese Studien haben im Gegensatz zu unserer Studie gemeinsam, dass neben Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, auch paroxysmales Vorhofflimmern mit einbezogen wurde. Zudem handelt es sich bei diesen Studien hauptsächlich um prospektive Studien, bei denen alle Patienten pre-interventionell, unabhängig von bereits stattgefundenen thrombotischen Ereignissen, eingeschlossen wurden. Im Nachhinein konnte deshalb bei diesen Studien auch die Inzidenz von LAAT bestimmt werden. Da wir uns speziell auf ein Kollektiv von Patienten mit bereits festgestelltem LAAT beschränkt haben, ist dies aus unseren Daten nicht möglich. Eine detaillierte Übersicht über die Vergleichsstudien findet sich in der Tabelle 8.

4. Diskussion

Studie	Springer et al. 2019 n=42	Gunawardene et al 2017 n=13	McCready et al 2010 n=12	Nishikii-Tachibana et al 2015 n= 35	Wyrembak et al 2017 n=9	Sikorska et al 2015 n=15	Scherr et al 2009 n=12
Alter (in Jahren)	69±9,1	65±10,2	62,3±11,7	65,1±8	65±13	62±7	65±7
Sex (männlich)	71%	62%	67%	77%	67%	52%	75%
BMI (kg/m ²)	27,7±4,8	27,6±5,6	na	23,7±3,4	34±8	na	na
Echokardiographische Daten							
LV-EF norm.	36%	54%	na	0,37 ^a	0,11 ^a	87%	42%
LV-EF leichtgradig red.	27%	23%	na	na	na	na	na
LV-EF mittelgradig red.	12%	8%	na	na	na	na	na
LV-EF hochgradig red.	24%	15%	na	na	na	na	na
LA-Volumen (ml)	95,9±32,2	87,8±17,4	na (nur D in mm)	98,9±39,7	na	na	na
LAA-Fluss (m/s)	0,21±0,11	0,34±0,25	na	na	0,23±0,09	0,34±0,24	na
Orale Antikoagulation							
Vitamin-K-Antagonist	64%	31%	na	100%	89%	80%	na
DOAK	24%	69%	na	0%	11%	20%	na
Rivaroxaban	10%	23%	na	0%	na	na	na
Dabigatran	7%	15%	na	0%	11%	na	na
Apixaban	7%	31%	na	0%	na	na	na
Edoxaban	0%	0%	na	0%	na	na	na
Klassische Risikofaktoren							
Mitralklappeninsuffizienz/ Klappenerkrankung	44%	23%	na	na	na	na	na
Arterieller Hypertonus	79%	92%	83%	66%	89%	80%	58%
Koronare Herzerkrankung	36%	23%	16%	51%	78%	27%	na
Diabetes mellitus	24%	23%	8%	34%	56%	0,4	33%
Hyperlipidämie	38%	31%	na	na	na	na	na
Nikotinabusus	38%	na	na	na	na	na	na
Embolische Komplikationen	22%	23%	17%	46%	22%	20%	33%

Tabelle 8: Vergleich der Baseline-Charakteristika verschiedener Kollektive von LAAT

Patienten aus aktuellen Studien

(^aDefiniert als keine Herzinsuffizienz; ¹(Gunawardene et al., 2017); ²(McCready et al., 2010); ³(Nishikii-Tachibana et al., 2015); ⁴(Wyrembak et al., 2015); ⁵(Sikorska et al., 2015); ⁶(Scherr et al., 2009))

4. Diskussion

Insgesamt finden sich keine gravierenden Unterschiede zwischen der Prävalenz der Risikofaktoren in unserer LAAT-Gruppe verglichen mit den Vergleichsstudien. Auffällig sind in erster Linie die Unterschiede in Bezug auf die angewendeten Antikoagulationsstrategien. Diese sind allerdings zum Teil auf das verwendete Studiendesign zurückzuführen. So untersuchten Nishikii-Tachibana et al. explizit nur Patienten mit vorrangegangener VKA-Therapie (Nishikii-Tachibana et al., 2015). Aber auch in den Untersuchungen von Wyrembak et al. und Sikorska et al. überwiegt die Therapie mit VKA bei den Patienten mit LAAT deutlich (89%/11% [Wyrembak et al.]; 80%/20% [Sikorska et al.]) (Sikorska et al., 2015; Wyrembak et al., 2015). Mögliche Gründe für diese Verteilungen wurden im Abschnitt Antikoagulation bereits diskutiert.

Die Studie von Gunawardene et al. liefert ein exzellentes Vergleichskollektiv mit LAAT Patienten aus demselben Zentrum, da in diesem Forschungsvorhaben Patienten mit Vorhofflimmern vor Vorhofflimmerablation auf das Vorliegen von LAAT untersucht wurden. Ziel der Studie war es die Relevanz und patientenindividuelle Anwendung der präablativen transösophagealen Echokardiographie zu diskutieren. Von insgesamt 1658 Patienten wurde bei 13 Patienten präinterventionell ein LAAT festgestellt (Inzidenz: 0,78%). Bezüglich des Risikoprofils ähneln sich die Kollektive sehr. Unterschiede zeigen sich vor allem im Altersdurchschnitt der untersuchten Gruppe und in der gerinnungshemmenden Therapie. Der niedrigere Altersdurchschnitt in der Studie von Gunawardene et al. ($65 \pm 10,2$ vs. $69 \pm 9,1$) ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass auch Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eingeschlossen wurden. Das Überwiegen der DOAK Therapie gegenüber der VKA Therapie im LAAT Kollektiv hingegen könnte durch die rezenteren Durchführung der Studie bedingt sein. Die insgesamt etwas höheren Prävalenzen der klassischen Risikofaktoren in unserer LAAT Gruppe verglichen mit dem LAAT Kollektiv der Studie von Gunawardene et al. müssen vor dem Hintergrund des höheren Altersdurchschnitts unserer Gruppe betrachtet werden. Insgesamt konnten Gunawardene et al. ebenfalls die Relevanz der klassischen Risikofaktoren im Sinne des $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ bestätigen und, wie in unserer Untersuchung die Reduktion der reduzierten LV-EF als unabhängigen Risikofaktor hervorheben (Gunawardene et al., 2017).

4. Diskussion

4.3 Limitationen

Wie vorangegangen bereits beschrieben war unsere Studie durch verschiedene Faktoren limitiert:

Zum einen ist gerade bei Fragestellungen nach der Prävalenz von, vergleichsweise seltenen, genetischen Varianten eine ausreichende Größe des Studienkollektivs von großer Bedeutung. Die bei uns vorliegende Kollektivgröße von insgesamt 110 Probanden (42 LAAT, 68 nLAAT) reicht nicht aus, um statistisch signifikante Ergebnisse bezüglich der Prävalenz der VWF-V zu erreichen. Selbst bei der von Treder und Schneppenheim et al. durchgeführten Studie an KHK Patienten mit insgesamt 2070 Teilnehmern (789 KHK + Myokardinfarkt, 865 KHK ohne Myokardinfarkt, 416 gesunde Kontrollen) reichten die Fallzahlen nicht aus um statistisch signifikante Ergebnisse beobachten zu können (Schneppenheim et al., 2018; Treder, 2006). Im Rahmen von größeren Kohortenstudien könnten in der Zukunft allerdings ausreichend große Patientenkollektive erreicht werden.

Ein weiterer limitierender Faktor ist bei unserem Forschungsvorhaben die unzureichende Vollständigkeit der für die Auswertung interessanten Daten. Aufgrund der teilweise retrospektiven Datenerhebung durch Aktenrecherche waren wir auf die präzise und lückenlose Dokumentation zurückliegender Ereignisse angewiesen. Da dies im klinischen Alltag, vor allem bei pre-interventionellen echokardiographischen Untersuchungen nicht immer möglich ist, haben wir eine große Anzahl von fehlenden Daten verzeichnen müssen, was gerade bei der Durchführung von multivariaten Analysen von Nachteil ist. Aufgrund dieser Umstände geben diese Daten allenfalls stichprobenartige Hinweise auf mögliche Verteilungen in den beiden Kollektiven. In Bezug auf die echokardiographischen Daten lagen beispielsweise bei der, in Hinsicht auf die Datenlage betrachtet, relativ vollständigen LAAT-Gruppe 40 von 42 exakte Befunde zum LA-Volumen, bei der nLAAT Gruppe jedoch nur 28/68 exakte Befunde vor. Auch bei der LAA-Entleerungsgeschwindigkeit lag eine ähnliche Problematik vor. Auch hier war die LAAT-Gruppe relativ vollständig (40/42 Befunde), die nLAAT-Gruppe wies aber deutliche Datenlücken auf (48/68 Befunde).

4. Diskussion

4.4 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie untersuchte eine mögliche Bedeutung der VWF-Variante Phe2561Tyr und anderer bekannter thrombophiler Genvarianten (FVL, FII-V) bei der linksatrialen Thrombogenese. Diese vermutete Assoziation konnte in unserem Kollektiv nicht bestätigt werden. Es fand sich jedoch eine Tendenz für eine erhöhte Inzidenz der VWF-V in der Subgruppe von Patienten mit LAAT vor dem 65ten Lebensjahr mit persistierendem Vorhofflimmern. Der für diese Variante beschriebene Pathomechanismus der Scherstress-induzierten Thrombusbildung könnte bei jüngeren Patienten eine größere Rolle spielen, als bei älteren Patienten, die eher multifaktorielle Risiken im Sinne des CHA₂DS₂-VASC Score aufweisen. Insgesamt haben wir im Rahmen dieser Studie mit 42 Patienten mit LAAT ein, verglichen mit anderen Studien, großes Kollektiv von auf diese Art erkrankten Patienten näher beschreiben und charakterisieren können. Die klassischen Risikofaktoren zur linksatrialen Thrombogenese konnten bestätigt und die Bedeutung hämodynamischer Veränderungen im LAA, linken Vorhof und linken Ventrikel hervorgehoben werden. Dies sollte Anstoß geben zu weiteren Untersuchungen an größeren Kollektiven, um die Relevanz von genetischen Faktoren besser differenzieren zu können.

5. Zusammenfassung

Die linksatriale Thrombogenese mit konsekutiven thromboembolischen Ereignissen stellt eine schwerwiegende Komplikation des Vorhofflimmerns dar. Ergänzend zur rein klinischen Risikoeinschätzung mittels CHA₂DS₂-VASC-Score könnte eine genetische Risikostratifizierung sinnvoll sein. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde ein Kollektiv von Patienten mit linksatrial aurikulärem Thrombus (LAAT) und persistierendem VHF bezüglich der klassischen Risikofaktoren charakterisiert und zusätzlich zu den Thrombophilie Risikofaktoren (Faktor-V-Leiden Mutation [FVL], Prothrombin Variante G20210A [FIIIV]), erstmals auch auf die Phe2561Tyr Variante des Von Willebrand Faktors untersucht, welche über eine Scherstress induzierte Konformationsänderung des VWF-Polymers prothrombotisch wirkt, und einen Risikofaktor für frühzeitig Myokardinfarkte bei KHK Patienten darstellt (Schneppenheim et al., 2018; E.-R. Xu et al., 2018).

Wir haben insgesamt 42 Patienten mit der Diagnose LAAT rekrutiert und mit einem Patientenkollektiv mit persistierendem VHF ohne LAAT verglichen. Thrombophile Genvarianten (FVL/FII-V/VWF) wurden mittels standardisierter multiplex-PCR und Fragmentanalyse identifiziert. Erwartungsgemäß fanden wir bei der LAAT Gruppe ein signifikant höheres klassisches Risikoprofil. Auffällig waren zudem das höhere linksatriale Volumen und die niedrigere Entleerungsgeschwindigkeit des linken Herzohres. Die multivariate Analyse mittels logistischer Regression konnte insbesondere die Bedeutung der reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion hervorheben.

Im Gesamtkollektiv konnten wir keine Auffälligkeiten in Bezug auf die Prävalenz der FVL, FIIIV oder der Phe2561Tyr VWF-Variante feststellen. Eine gehäufte Prävalenz der VWF-Variante im Kollektiv der <65 Jährigen mit LAAT weist jedoch auf eine mögliche Bedeutung der genetischen Prädisposition insbesondere bei jüngeren Patienten hin und sollte Anlass zu weiteren Untersuchungen an größeren Kollektiven geben.

6. Abstract

Left atrial thrombogenesis with consecutive thromboembolic events constitutes a severe complication in patients with atrial fibrillation (AF). In addition to the clinical risk stratification tools (e.g. the CHA₂DS₂-VASC-Score) a genetic risk stratification should be considered. We studied a collective of patients with persisting AF and left atrial auricular thrombus (LAAT) focusing on the classical risk factors and the known thrombophilic gene variants (Faktor V Leiden [FVL], Prothrombin G20210A [FIIIV]) also testing for a genetic variant of the Von Willebrand factor (VWF-V) which has shown to convey a prothrombotic state in patients with coronary artery disease.

We included 42 patients with the diagnosis of LAAT and persisting AF and compared them with a collective of 68 patients with persisting AF without LAAT. The thrombophilic gene variants were identified using standardized multiplex PCR and fragment analysis. In addition to a higher CHA₂DS₂-VASC-Score in the LAAT group, the univariate analysis demonstrated an overall higher prevalence of the classical risk factors. 40 of the 42 studied patients were on oral anticoagulation medication at the time of LAAT incidence. The types of oral anticoagulation differed considerably between the LAAT group (Vitamin-K-Antagonists [VKA] 64%, Non vitamin-K-oral anticoagulation [NOAC] 24%) and the controls (40%/54%). The prevalence of heterozygous FVL/FIIIV/VWF-V was 7.1%/2.4%/9.5% (LAAT) compared with nLAAT (3.1%/3.1%/14.1%; p=0.38/1.00/0.56), not significantly different from the expected prevalence in the general population (3-8%/1.7-3%/9.8%). A tendency for a cumulation of VWF-V was found in the subgroup of patients with LAAT incidence <65y with a prevalence of 27% (LAAT<65 y) vs. 7% (nLAAT<65 y, p=0.066; fishers exact test).

Our results confirm the relevance of the classical risk factors as used in the CHA₂DS₂-VASC-Score in left atrial thrombogenesis. The clustering of VWF-V prevalence in younger patients with persisting AF could indicate a special significance of genetic predisposition in this collective.

7. Abkürzungsverzeichnis

AF: Atrial fibrillation

AHA: American Heart Association

APC: Aktiviertes Protein C

BMI: Body Mass Index

CCS: Clinical Cohort Studies

CI: Confidence interval (Konfidenzintervall)

DNS/DNA: Desoxyribonukleinsäure

dNTPS: Desoxyribonukleosidtriphosphate

DOAK: Direkte orale Antikoagulanzen

EDTA: Ethylendiamintetraacetat

EF: Ejektionsfraktion

EHRA: European Heart Rhythm Association

ESC: European Society of Cardiology

FIIV: Faktor II Variante (G20210A Prothrombin Variante)

FVL: Faktor V Leiden Mutation

GOF: Gain of function Genvariante

H₂O: Wasser

INR: International normalized ratio

KHK: Koronare Herzerkrankung

LA: Left atrium (linker Vorhof)

LAA: Left atrial appendage (linkes Vorhofohr)

LAAT: Left atrial appendage thrombus

LV: Linker Ventrikel

MgCl₂: Magnesiumchlorid

MHz: Megahertz

Mm: musculi

MUT: Mutante

7. Abkürzungsverzeichnis

NOAC: Non-vitamin-K oral anticoagulant

OR: Odds Ratio

PCR: Polymerase chain reaction

Phe: Phenyladenin

PIVKA: Proteins induced under absence of Vitamin K

RNA: Ribonukleinsäure

SEC: Spontaneous echo contrast

SOP: Standard order procedure

TEE: Trans-ösophageal echocardiography

TIA: Transitorische ischämische Attacke

TTE: Transthorakale Echokardiographie

Tyr: Tyrosin

UT-Region: Untranslatierte Genregion

VHF: Vorhofflimmern

VKA: Vitamin-K Antagonist

VWF: Von Willebrand Faktor

VWF-V: Von Willebrand Faktor Phe2561Tyr Variante

WT: Wildtyp

8. Tabellenverzeichnis

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Das CHA ₂ DS ₂ -VASc Score Akronym	18
Tabelle 2: Baselinecharakteristika des Gesamtkollektivs.....	44
Tabelle 3: Baselinecharakteristika der Subgruppen LAAT und nLAAT	45
Tabelle 4 Multivariate Analyse der CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score Items.....	48
Tabelle 5: Prävalenz des heterozygoten Vorliegens von FVL, FIIIV und VWF-V in den Subgruppen LAAT und nLAAT	55
Tabelle 6: Prävalenz der heterozygoten VWF-V in den Subgruppen LAAT<65 und nLAAT<65	57
Tabelle 7: Übersicht über die Studienlage zum Zusammenhang thrombophiler Genvarianten und linksatrialer Thrombogenese, systemischer Embolie und Schlaganfällen an unterschiedlichen Patientenkollektiven	66
Tabelle 8: Vergleich der Baseline-Charakteristika verschiedener Kollektive von LAAT Patienten aus aktuellen Studien	68

9. Abbildungsverzeichnis

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das jährliche Schlaganfallrisiko nach CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	18
Abbildung 2: Für die multiplex-PCR verwendeten Primersequenzen	37
Abbildung 3: LAA-Spitzenthrombus (solide)	39
Abbildung 4: Sessiler LAA-Thrombus	39
Abbildung 5: Präthrombotische Formation im LAA mit deutlichem spontanen Echokonstrast.	40
Abbildung 6: Gestielter LAA-Thrombus mit Bezug zum LAA Ostium	40
Abbildung 7: Organigramm zur Subgruppenaufteilung	43
Abbildung 8 Verteilung des CHA ₂ DS ₂ -VASc-Scores in den Subgruppen	46
Abbildung 9: Altersverteilung in den Subgruppen LAAT und nLAAT	47
Abbildung 10: Verteilung der antikoagulatorischen Agenzien in der Gruppe nLAAT	49
Abbildung 11: Verteilung der antikoagulatorischen Agenzien in der Gruppe LAAT	49
Abbildung 12: Vergleich des endsystolischen linksatrialen Volumens in den Subgruppen LAAT und nLAAT	51
Abbildung 13: Vergleich der LAA-Entleerungsgeschwindigkeit in den Subgruppen LAAT und nLAAT	52
Abbildung 14: Prävalenzen der eingeschränkten LV-EF in der Gruppe nLAAT	53
Abbildung 15: Prävalenzen der eingeschränkten LV-EF in der Gruppe LAAT	53
Abbildung 16: Verteilung der LAA-Entleerungsgeschwindigkeit in den Subgruppen mit erhaltener und reduzierter LV-Ejektionsfraktion	54
Abbildung 17: Heterozygotenprävalenz von FVL und FIIV in den Subgruppen LAAT und nLAAT	56
Abbildung 18: Heterozygotenprävalenz der VWF-V in den Subgruppen LAAT und nLAAT ..	57
Abbildung 19: Vergleich der Heterozygotenprävalenz der VWF Phe2561Tyr Variante in den Subgruppen LAAT<65 vs nLAAT<65.....	58
Abbildung 20: LAA-Entleerungsgeschwindigkeit (m/s) in Abhängigkeit der verschiedenen Schweregrade der reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion	61

10. Literaturverzeichnis

- Alajaji, W., Isma, H., Nash, P. J., Curtin, R. J., & Klein, A. L. (2018). Source of Embolus. In *Echocardiography*, P. Nihoyannopoulos & J. Kisslo (Eds.), Second edition, pp. 739–764). Springer, London.
- Aschenberg, W., Schluter, M., Kremer, P., Schroder, E., Siglow, V., & Bleifeld, W. (1986). Transesophageal Two-Dimensional Echocardiography for the Detection of Left Atrial Appendage Thrombus. *Journal of the American College of Cardiology*, 7(1), 163–166.
- Beigel, R., Wunderlich, N. C., Ho, S. Y., Arsanjani, R., & Siegel, R. J. (2014). The left atrial appendage: Anatomy, function, and noninvasive evaluation. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*, 7(12), 1251–1265.
- Berge, E., Haug, K. B. F., Sandset, E. C., Haugbro, K. K., Turkovic, M., & Sandset, P. M. (2007). The factor V Leiden, prothrombin gene 20210GA, methylenetetrahydrofolate reductase 677CT and platelet glycoprotein IIIa 1565TC mutations in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 38(3), 1069–71.
- Berliner, S., Niiya, K., Roberts, J., Houghten, R., & Ruggeri, Z. (1988). Generation and characterization of peptide-specific antibodies that inhibit von Willebrand factor binding to glycoprotein IIb-IIIa without interacting with other adhesive. *Journal of Biological Chemistry*, 263(16), 7500–7505.
- Biase, L. Di, Briceno, D. F., Trivedi, C., Mohanty, S., Gianni, C., Burkhardt, J. D., Hongo, R. (2016). Is transesophageal echocardiogram mandatory in patients undergoing ablation of atrial fibrillation with uninterrupted novel oral anticoagulants? Results from a

10. Literaturverzeichnis

prospective multicenter registry. *Heart Rhythm*, 13(6), 1197–1202.

Black, I. W., Chesterman, C. N., Hopkins, A. P., Lee, L. C. L., Chong, B. H., & Walsh, W. F. (1993). Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 21(2), 451–457.

Boldt, A, Wetzel, U., Lauschke, J., Weigl, J., Gummert, J., Hindricks, G., Dhein, S. (2004). Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart (British Cardiac Society)*, 90(4), 400–405.

Nowak, G. (2011). Vitamin K Antagonisten. In *Hämostaseologie für die Praxis 2. Auflage*, Bruch, Hach-Wunderle, Schambeck, & Scharf (Hrsg.), Schattauer, 193-196, Stuttgart.

Calvo, N., Mont, L., Vidal, B., Nadal, M., Montserrat, S., Andreu, D., Tamborero, D., Pare, C., Azqueta, M., Berruezo, A., Brugada, J., Sitges, M. (2011). Usefulness of transoesophageal echocardiography before circumferential pulmonary vein ablation in patients with atrial fibrillation: is it really mandatory? *Europace*, 13, 486–491.

Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y. H., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., Van Gelder, I. C., Al-Attar, N., Hindricks, G., Prendergast, B., Heidbuchel, H., Alfieri, O., Angelini, A., Atar, D., Colonna, P., De Caterina, R., De Sutter, J., Goette, A., Gorenek, B., Heldal, M., Hohloser, S. H., Kolh, P., Le Heuzey, J-Y., Ponikowski, P., Rutten, F.H. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 31(19), 2369–2429.

Camm, A. J., Lip, G. Y. H., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., Hohloser, S. H.,

10. Literaturverzeichnis

- Hindricks, G., Kirchhof, P. (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. *European Heart Journal*, 33(21), 2719–47.
- Christensen, K., Manani, K. A., & Peters, N. S. (2015). Simple model for identifying critical regions in atrial fibrillation. *Physical Review Letters*, 114(2), 028104.
- Chugh, S. S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Kim, Y., Jr, J. H. M., & Zheng, Z. (2014). Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease. *Circulation*, 129(8), 837–847.
- Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Eikelboom, J., Oldgren, J., Ph, D., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P. A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu, J., Diaz, R., Lewis, B. S., Darius, H., Diener, H-C., Joyner, C. D., Wallentin, L. and the RE-LY Steering Committee and Investigators (2009). Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 361(12), 1139–1151.
- Connors, J. M. (2017). Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *The New England Journal of Medicine*, (377), 1177–1187.
- Conway, D. S. G., Pearce, L. a., Chin, B. S. P., Hart, R. G., & Lip, G. Y. H. (2002). Plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation: Relationship to stroke risk factors. *Circulation*, 106(15), 1962–1967.
- Cott, E. M. Van, Khor, B., & Zehnder, J. L. (2016). Factor V Leiden. *American Journal of Hematology*, 91(1), 46–49.

10. Literaturverzeichnis

- Coumel, P. (1996). Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 7(10), 999–1007.
- Craig T January, M. D. P. F., L Samuel Wann, M. D. M. F., Joseph S Alpert, M. D. F. F., Hugh Calkins, M. D. F. F. F., Joseph C Cleveland Jr, M. D. F., Joaquin E Cigarroa, M. D. F., ... Clyde W Yancy, M. D. F. F. (2014). 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(21), 1–57.
- Daniel, W. G., Nellesen, U., Schröder, E., Nonnast-Daniel, B., Bednarski, P., Nikutta, P., & Lichtlen, P. R. (1988). Left Atrial Spontaneous Echo Contrast in Mitral Valve Disease : An Indicator for an Increased Thromboembolic Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 11(6), 1204–11.
- Denis, C. V. (2002). Molecular and cellular biology of von Willebrand factor. *International Journal of Hematology*, 75(1), 3–8.
- Di Biase, L., Santangeli, P., Anselmino, M., Mohanty, P., Salvetti, I., Gili, S., ... Gaita, F. (2012). Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(6), 531–538.
- Di Tullio, M. R., Sacco, R. L., Sciacca, R. R., & Homma, S. (1999). Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 30(10), 2019–24.
- Doukky, R., Garcia-sayan, E., Gage, H., Nagarajan, V., Demopoulos, A., Cena, M.,

10. Literaturverzeichnis

- Kazlauskaitė, R. (2014). The value of diastolic function parameters in the prediction of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiovascular Ultrasound*, 12(1), 1–9.
- Erbay, A. R., Turhan, H., Senen, K., Yetkin, F., Ayaz, S., Kara, F., ... Yetkin, E. (2004). Predictors of left ventricular thrombus formation in patients with dilated cardiomyopathy: role of activated protein C resistance. *Coronary Artery Disease*, 15(2), 107–110.
- Ezekowitz, M. D., & Levine, J. A. (1999). Preventing Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *The Journal of the American Medical Association*, 281(19), 1830–1835.
- Falk, R. H. (1998). Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies. *The American Journal of Cardiology*, 82(8A), 10–17.
- Flachskampf, F. A., Daniel, W. G. (2011). *Echokardiographische Emboliequellensuche*, In: *Praxis der Echokardiographie 2te Auflage*, Flachskampf, F. A., Daniel, W. G. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 487-497 .
- Franco, R. F., & Reitsma, P. H. (2001). Genetic risk factors of venous thrombosis. *Human Genetics*, 109, 369–384.
- Friberg, L., Rosenqvist, M., & Lip, G. Y. H. (2012). Net Clinical Benefit of Warfarin in Patients With A Report From the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. *Circulation*, 125, 2298–2307.
- Friezner Degen, S. J. (1995). Prothrombin. In *Molecular Basis of Thrombosis and Hemostasis*, High, K. A., Roberts, H. R. (Hrsg.), 1. Auflage, Informa Healthcare, 75–99.

10. Literaturverzeichnis

- Gage, B. F., Waterman, A. D., Shannon, W., Boechler, M., Rich, M. W., & Radford, M. J. (2001). Validation of Clinical Classification Schemes Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. *Journal of the American Medical Association*, *285*(22), 2864–2870.
- Garshick, M. S., Mulliken, J., Schoenfeld, M., Riedy, K., Guo, Y., Judy, M. A., ... Skolnick, A. H. (2018). Average e' velocity on transthoracic echocardiogram is a novel predictor of left atrial appendage sludge or thrombus in patients with atrial fibrillation. *Echocardiography*, *35*, 1939–1946.
- Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Halperin, J. L., Waldo, A. L., ... Weitz, J. I. (2013). Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, *369*, 2093–2104.
- Go, A. S., Reed, G. L., Hylek, E. M., Phillips, K. a, Liu, L., Henault, L. E., ... Singer, D. E. (2003). Factor V Leiden and Risk of Ischemic Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation: The AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *J Thromb Thrombolysis*, *15*(1), 41–46.
- Gökçe, M., Uçar, F., Küçükosmanoglu, M., Erdoğan, T., Kaplan, S., & Erdogan, T. (2003). Factor V Leiden Mutation and Its Relation to Left Atrial Thrombus in Chronic Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *Japanese Heart Journal*, *44*(4), 481–491.
- Goldman, M. E., Pearce, L. A., Hart, R. G., Zabalgoitia, M., Asinger, R. W., Safford, R., & Halperin, J. L. (1999). Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*, *12*(12), 1080–7.

10. Literaturverzeichnis

- Goldsmith, I. R. a, Blann, A. D., Patel, R. L., & Lip, G. Y. H. (2000). Von Willebrand Factor, Fibrinogen, and Soluble P-Selectin Levels After Mitral Valve Replacement Versus Mitral Valve Repair. *American Journal of Cardiology*, 85, 1218–1222.
- Granger, C. B., Alexander, J. H., Hylek, E. M., Hanna, M., Al-khalidi, H. R., (2011). Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medecine*, 365(11), 981–992.
- Gregory Y. H. Lip, M. (2010). Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Riskfactor based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*, 137(2), 263–272.
- Griffin, J. H., Fernandez, J. A., Gale, A. J., & Mosnier, L. O. (2007). Activated protein C. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5 (February), 73–80.
- Grosser, T., & Weber, A.-A. (2017). Pharmakologie der Hämostase. In K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, & K. Starke (Eds.), *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (12., pp. 465–488). Elsevier.
- Gunawardene, M. A., Dickow, J., Schaeffer, B. N., Akbulak, R. Ö., Lemoine, M. D., Nährich, J. M., ... Willems, S. (2017). Risk stratification of patients with left atrial appendage thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation: An approach towards an individualized use of transesophageal echocardiography. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 28, 1127–1136.
- Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., ... Clementy, J. (1998). Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the

10. Literaturverzeichnis

Pulmonary Veins. *New England Journal of Medicine*, 339(10), 659–666.

Hajjiri, M., Bernstein, S., Saric, M., Benenstein, R., Aizer, A., Dym, G., ... Chinitz, L. (2014).

Atrial fibrillation ablation in patients with known sludge in the left atrial appendage.

Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology, 40(2), 147–151.

Hamm, C. W., & Willems, S. (2014). *Checkliste EKG*. Stuttgart: Thieme.

Hart, R. G., Pearce, L. A., & Aguilar, M. I. (2007). Meta-analysis : Antithrombotic Therapy to

Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Annals of Internal*

Medicine, 146(12), 857–867.

Heeringa, J., van der Kuip, D. A. M., Hofman, A., van Herpen, G., Stricker, B. H. C., Stijnen,

T., ... Witteman, J. C. M. (2005). Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial

fibrillation: the Rotterdam study. *European Heart Journal*, 27(8), 949–953.

Henegariu, O., Heerema, N. A., Dlouhy, S. R., Vance, G. H., & Vogt, P. H. (1997). Multiplex

PCR: Critical Parameters and Step-by-Step Protocol. *BioTechniques*, 23, 504–511.

Hepell, R. M., Berkin, K. E., Mclenachan, M., & Davies, J. A. (1997). Haemostatic and

haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic

atrial fibrillation. *Heart*, 77(December 1994), 407–411.

Herring, N., Page, S. P., Ahmed, M., Burg, M. R., Hunter, R. J., Earley, M. J., ... Rajappan,

K. (2013). The prevalence of low left atrial appendage emptying velocity and thrombus

in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted peri-

procedural warfarin therapy. *Journal of Atrial Fibrillation*, 5(6), 28–35.

10. Literaturverzeichnis

- Hoffmann, E., Janko, S., Reithmann, C., & Steinbeck, G. (2002). Mechanisms of initiation in atrial fibrillation. *Zeitschrift Für Kardiologie*, 91(1), 24–32.
- Hoit, B. D. (2014). Left atrial size and function: Role in prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(6), 493–505.
- Hoppe, U. C. (2011). Detektion von Vorhofflimmern beim Schlaganfall. *Nervenarzt*, 82(2), 166–171.
- Johnson, W. D., Ganjoo, A. K., Stone, C. D., Srivyas, R. C., & Howard, M. (2000). The left atrial appendage: Our most lethal human attachment! Surgical implications. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 17(6), 718–722.
- Jorgensen, H. S., Nakayama, H., Reith, J., Raaschou, H. O., & Olsen, T. S. (1996). Acute Stroke With Atrial Fibrillation: The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*, 27(10), 1765–1769.
- Jue, J., Winslow, T., Fazio, G., Redberg, R. F., Foster, E., & Schiller, N. B. (1993). Pulsed Doppler characterization of left atrial appendage flow. *Journal of the American Society of Echocardiography : Official Publication of the American Society of Echocardiography*, 6(3 Pt 1), 237–44.
- Jung, J., & Böhm, M. (2001). CME-Beitrag Vorhofflimmern – Diagnostik Vorhofflimmern – Der konkrete Fall. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 126(51/52), 2001.
- Khan, A. A., & Lip, G. Y. H. (2019). The prothrombotic state in atrial fibrillation : pathophysiological and management implications. *Cardiovascular Research*, 115, 31–45.

10. Literaturverzeichnis

- Kirchhof, P., Goette, A., Gulba, D., Hindricks, G., & Hohnloser, H. (2012). Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. *Der Kardiologe*, (6), 12–27.
- Klein, A. L., Grimm, R. A., Murray, R. D., Apperson-Hansen, C., Asinger, R. W., Black, I. W., ... Stoddard, M. F. (2001). Cardioversion in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 344(19), 1411–1420.
- Koster, T., Rosendaal, F. R., Briet, E., Vandenbroucke, J. P., & Bertina, R. M. (1993). Activated protein C : Leiden Thrombophilia Study. *The Lancet*, 342, 1503–1506.
- Kujovich, J. L. (1993a). *Factor V Leiden Thrombophilia*. GeneReviews®. University of Washington, Seattle. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301542>
- Kujovich, J. L. (1993b). *Prothrombin-Related Thrombophilia*. GeneReviews®. University of Washington, Seattle. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301327>
- Lane, D. A., & Lip, G. Y. H. (2012). Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular. *Circulation*, 126, 860–865.
- Leong, D. P., & Dokainish, H. (2014). Left atrial volume and function in patients with atrial fibrillation. *Current Opinion in Cardiology*, 29(5), 437–444.
- Lip, G. Y. H., Frison, L., Halperin, J. L., & Lane, D. A. (2010). Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*, 41(12),
- Lip, G. Y. H., Lane, D., Walraven, C. Van, & Hart, R. G. (2006). Additive Role of Plasma von Willebrand Factor Levels to Clinical Factors for Risk Stratification of Patients With.

10. Literaturverzeichnis

Stroke, 37, 2294–2300.

Lowe, B. S., Kusunose, K., Motoki, H., Varr, B., Shrestha, K., Whitman, C., ... Klein, A. L. (2014). Prognostic significance of left atrial appendage sludge in patients with atrial fibrillation: a new transesophageal echocardiographic thromboembolic risk factor. *Journal of the American Society of Echocardiography : Official Publication of the American Society of Echocardiography*, 27(11), 1176–83.

Margaglione, M., Andrea, G. D., Giuliani, N., Brancaccio, V., Lucia, D. De, Grandone, E., ... Minno, G. Di. (1999). Inherited Prothrombotic Conditions and Premature Ischemic Stroke Sex Difference in the Association With Factor V Leiden. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 19, 1751–1757.

Masawa, N., Yoshida, Y., Yamada, T., Joshita, T., & Ooneda, G. (1993). Diagnosis of cardiac thrombosis in patients with atrial fibrillation in the absence of macroscopically visible thrombi. *Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy and Histopathology*, 422(1), 67–71.

Mccready, J. W., Nunn, L., Lambiase, P. D., Ahsan, S. Y., Segal, O. R., Rowland, E., ... Chow, A. W. (2010). Incidence of left atrial thrombus prior to atrial fibrillation ablation: is pre-procedural transoesophageal echocardiography mandatory?, *Europace*, 12, 927–932.

Mügge, A., Kühn, H., Nikutta, P., Grote, J., Lopez, J. A. G., & Daniel, W. G. (1994). Assessment of Left Atrial Appendage Function by Biplane Transesophageal Echocardiography in Patients With Nonrheumatic Atrial Fibrillation: Identification of a Subgroup of Patients at Increased Embolic Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 23(3), 599–607.

10. Literaturverzeichnis

- Nakamura, Y., Nakamura, K., Fukushima-kusano, K., & Ohta, K. (2003). Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis. *Thrombosis Research*, *111*, 137–142.
- Nash, P. J., Curtin, R. J., & Klein, A. L. (2009). Source of Embolus. In *Echocardiography by P. Nihoyannopoulou and J. Kisslo* (pp. 489–510).
- 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. *The American Journal of Cardiology*, *116*(9), 1368–1373.
- Obarski, T. P., Salcedo, E. E., Castle, L. W., & Stewart, W. J. (1990). Spontaneous echo contrast in the left atrium during paroxysmal atrial fibrillation. *American Heart Journal*, *120*(4), 988–990.
- Olesen, J. B., Lip, G. Y. H., Hansen, M. L., Hansen, P. R., Tolstrup, J. S., Lindhardsen, J., ... Torp-Pedersen, C. (2011). Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, *342*, 124.
- Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Hacke, W., Ph, D., Breithardt, G., Halperin, J. L., ... Califf, R. M. (2011). Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, *365*(10), 883–891.
- Pengo, V., Filippi, B., Biasiolo, a, Pegoraro, C., Noventa, F., & Illiceto, S. (2002). Association of the G20210A mutation in the factor II gene with systemic embolism in nonvalvular

10. Literaturverzeichnis

atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*, 90(5), 545–547.

Perings, C., Hennersdorf, M., Vester, E. G., Weirich, J., & Strauer, B. E. (1998).

Pathophysiologie, Epidemiologie Und Komplikationen Des Vorhofflimmerns. *Internist*, 39, 2–11.

Peters, N. S., Schilling, R. J., Kanagaratnam, P., & Markides, V. (2002). Atrial fibrillation:

strategies to control, combat, and cure. *Lancet*, 359(9306), 593–603.

Pisters, R., Lane, D. A., Nieuwlaat, R., de Vos, C., Crijns, H., & Lip, G. Y. H. (2010). A Novel

User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest*, 135(5), 1093–1100.

Pokorney, S. D., Simon, D. N., Thomas, L., & Fonarow, G. C. (2015). Patients' time in

therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *American Heart Journal*, 170(1), 141–148.

Poli, D., Antonucci, E., Cecchi, E., Betti, I., Valdre, L., Mugnaini, C., ... Prisco, D. (2003).

Thrombophilic mutations in high-risk atrial fibrillation patients: high prevalence of prothrombin gene G20210A polymorphism and lack of correlation with thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*, 90(6), 1158–1162.

Poli, D., Antonucci, E., Cecchi, E., Betti, I., Valdrè, L., Mugnaini, C., ... Prisco, D. (2003).

Thrombophilic mutations in high-risk atrial fibrillation patients: High prevalence of prothrombin gene G20210A polymorphism and lack of correlation with thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*, 90(6), 1158–1162.

Pollick, C., & Taylor, D. (1991). Assessment of left atrial appendage function by

10. Literaturverzeichnis

transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus.

Circulation, 84(1), 223–31.

Poort, S. R., Rosendaal, F. R., Reitsma, P. H., & Bertina, R. M. (1996). A Common Genetic Variation in the 3'-Untranslated Region of the Prothrombin Gene Is Associated With Elevated Plasma Prothrombin Levels and an Increase in Venous Thrombosis. *Blood*, 88(10), 3698–3703.

Royle, N. J., Irwin, D. M., Koschinsky, M. L., Macgillivray, R. T. A., & Hamerton, J. L. (1987). Human Genes Encoding Prothrombin and Ceruloplasmin Map to 1 p11-q12 and 3q21-24, Respectively. *Somatic Cell and Molecular Genetics*, 13(3), 285–292.

Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., ... Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 383(9921), 955–962.

Ruggeri, Z. M. (2001). Structure of von Willebrand factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation. *Best Practice and Research: Clinical Haematology*, 14(2), 257–279.

Scherr, D., Dalal, D., Chilukuri, K., Dong, J. U. N., D, P., Spragg, D., ... Marine, J. E. (2009). Incidence and Predictors of Left Atrial Thrombus Prior to Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 20, 379–384.

Schlingmann, K. P. (2000). *Gerinnungsphysiologische und molekularbiologische Analysen zur Diagnostik chronisch thrombophiler Zustände als Risikofaktoren für koronare Herzkrankheiten und Myokardinfarkt*, Dissertation, Christian-Albrechts-Universität zu

10. Literaturverzeichnis

Kiel, Kiel.

Schneppenheim, R., & Budde, U. (2008). von Willebrand Factor (VWF). In *von Willebrand Disease and von Willebrand Factor Current Aspects of Diagnosis and Treatment* (pp. 22–30).

Schneppenheim, R., Hellermann, N., Brehm, M. A., Klemm, U., Obser, T., Huck, V., ... Zotz, R. B. (2019). The von Willebrand factor Tyr2561 allele is a gain-of-function variant and a risk factor for early myocardial infarction. *Blood*, 133 (4), 356-365.

Shaikh, Q., Ahmed, B., Ahmed, M., Mahar, J., Ahmad, M., Ahmed, A., ... Kamal, A. (2013). Left atrial volumes and associated stroke subtypes. *BMC Neurology*, 13(1), 149.

Sikorska, A., Baran, J., Pilichowska-paszkiel, E., Sikora-frac, M., Kryński, T., Piotrowski, R., ... Kułakowski, P. (2015). Risk of left atrial appendage thrombus in patients scheduled for ablation for atrial fibrillation: beyond the CHA2DS2-VASc score. *Polish Archive of Internal Medicine*, 125(12), 921–928.

Steinberg, B. A., & Piccini, J. P. (2014). Anticoagulation in atrial fibrillation. *British Medical Journal*, 348, 1–10.

Treder, N. (2006). *Polymorphismus Phe/Tyr 2561 im Von-Willebrand-Faktor-Gen als Risikofaktor für Myokardinfarkt und koronare Herzkrankheit*, Dissertation, Universität Hamburg, Hamburg.

Turgut, N., Akdemir, O., Turgut, B., Demir, M., Ekuklu, G., Vural, O., ... Utku, U. (2006). Hypercoagulopathy in stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation: hematologic and cardiologic investigations. *Clin Appl Thromb Hemost*, 12(1), 15–20.

10. Literaturverzeichnis

- Verbrugge, F. H., & Mullens, W. (2014). Combined management of atrial fibrillation and heart failure: Case studies. *Heart Failure Reviews*, 19(3), 331–339.
- Waktare, J. E. P. (2002). Atrial fibrillation. *Circulation*, 106(1), 14–16.
- Watson, T., Shantsila, E., & Lip, G. Y. H. (2009). Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow ' s triad revisited. *The Lancet*, 373(9658), 155–166.
- Wexels, F., Seljeflot, I., Pripp, A. H., & Dahl, O. E. (2015). D-Dimer and prothrombin fragment 1+2 in urine and plasma in patients with clinically suspected venous thromboembolism. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 0, 1-5.
- Wolf, P. a, Abbott, R. D., & Kannel, W. B. (1991). Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study. *Stroke*, 22, 983–988.
- Wu, A. H. B., & Tsongalis, G. J. (2001). Correlation of Polymorphisms to Coagulation and Biochemical Risk Factors for Cardiovascular Diseases. *American Journal of Cardiology*, 87, 1361–1366.
- Wyndham, C. R. (2000). Atrial fibrillation: the most common arrhythmia. *Texas Heart Institute Journal*, 27(3), 257–67.
- Wyrembak, J., Campbell, K. B., Steinberg, B. A., Bahnson, T. D., Daubert, J. P., Velazquez, E. J., ... Atwater, B. D. (2015). Incidence and Predictors of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients Treated With Nonvitamin K Oral Anticoagulants Versus Warfarin Before Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*, 119(7), 1017–1022.

10. Literaturverzeichnis

Xu, E.-R., von Bülow, S., Chen, P.-C., Lenting, P. J., Kolšek, K., Aponte-Santamaría, C., ...

Hennig, J. (2019). Structure and dynamics of the platelet integrin-binding C4 domain of von Willebrand factor. *Blood*, 133 (4), 366-376

11. Danksagung

11. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Christian Meyer, meinem Doktorvater und kommissarischen Leiter der Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie am Universitären Herzzentrum Hamburg, danke ich für die Ermöglichung dieser Arbeit und die Bereitstellung der Patienten, sowie die freundliche Unterstützung.

Prof. Dr. med. Stephan Willems und Prof. Dr. med. Boris Hoffmann danke ich für die Unterstützung beim Entwurf dieses Promotionsvorhabens und die Einführung in die Thematik, die mich längerfristig für das Fachgebiet der Kardiologie begeistern konnte.

Mein größtmöglicher Dank gilt Dr. med. Marc Lemoine, der mich als Betreuer dieser Arbeit jederzeit unterstützt und mit gutem Rat, Hilfe und Geduld begleitet hat.

Ich danke weiterhin Prof. Dr. med. R. Schneppenheim, Herrn Looft und Herrn Oyen für die Durchführung der genetischen Analysen und viele interessante Anregungen, dem gesamten Studienteam der Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie am Universitären Herzzentrum Hamburg für die gute Zusammenarbeit, sowie Herrn Prof. Dr. med. Florian Langer für die Bereiterklärung sich als Gutachter dieser Arbeit zu widmen.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie und der gesamten Familie Ehrich-Kahl für die unzähligen Stunden des Korrekturlesens und die vielen hilfreichen Kommentare.

12. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'E. W.', written over a dotted line.