

Aus der Klinik für Kardiologie  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med Bernhard Schieffer

**Thrombus im linken Vorhofohr:  
Prädisponierende Faktoren, Auflösungspotential und Einfluss  
auf die Prognose bei Patienten mit Vorhofflimmern im Versorgungsalltag.**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung  
des Doktorgrades der Zahnmedizin  
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von  
Sophia Fuchs  
aus Bad Neustadt a.d. Saale  
Marburg 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

**19.09.2023**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

**Dekan/in:** Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

**Referent/in:** Herr PD Dr. S. Barth

**1. Korreferent/in:** Herr PD Dr. T. Ghazy



**Meiner Familie gewidmet**

## Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis .....	5
2	Abbildungsverzeichnis .....	6
3	Tabellenverzeichnis.....	7
4	Einleitung .....	8
4.1	Definition von Vorhofflimmern .....	8
4.2	Epidemiologie von Vorhofflimmern .....	8
4.3	Pathophysiologie von Vorhofflimmern.....	9
4.4	Formen von Vorhofflimmern (paroxysmal, persistierend, permanent) mit Definitionen.....	10
4.5	Symptome von Vorhofflimmern, EHRA-Klassifikationen.....	10
4.6	Risikofaktoren für Schlaganfall (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC-Score) und Blutung (HAS-BLED-Score).....	10
4.7	Diagnostik von Vorhofflimmern bzw. der Begleiterkrankungen/Komplikationen .	12
4.8	Therapie.....	14
4.8.1	Antikoagulation/Schlaganfallprävention.....	14
4.8.2	Frequenzkontrolle.....	16
4.8.3	Rhythmuskontrolle .....	17
5	Fragestellung und Zielsetzung .....	17
6	Material und Methoden .....	18
6.1	Patientenkohorte.....	18
6.2	Ultraschalluntersuchung.....	19
6.3	Bestimmung der LAA-Morphologie .....	20
6.4	Messungen des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP) .....	20
6.5	Statistische Analyse.....	21
7	Ergebnisse .....	21
7.1	Studienpopulation.....	21
7.2	Vergleich der Gruppen mit und ohne LAA-Thrombus .....	23
7.3	Einfluss von Biomarkern, Entzündungsmarkern und Nierenfunktion auf die Bildung von LAA-Thromben.....	24
7.4	Vergleich der Patientengruppen mit aufgelöstem vs. nicht aufgelöstem LAA-Thrombus .....	26
7.5	Erfolgsraten bei der Wiederherstellung des Sinusrhythmus in der Gruppe ohne initial gesehen LAA-Thrombus und in der Gruppe mit aufgelöstem LAA-Thrombus.....	27
7.6	Identifizierung unabhängiger Variablen, die die Bildung oder Auflösung eines LAA-Thrombus beeinflussen .....	28

7.7	Auswirkung eines LAA-Thrombus auf die Langzeit-Gesamtmortalität.....	28
8	Diskussion .....	30
9	Schlussfolgerung .....	34
10	Zusammenfassung .....	36
11	Literaturverzeichnis.....	44
12	Anhang .....	53
12.1	Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen .....	53
12.2	Danksagung .....	54
12.3	Publikation .....	56

## 1 **Abkürzungsverzeichnis**

AF – atrial fibrillation, Vorhofflimmern

AHA – American Heart Association

BMI – Body mass index

CAD – koronare Herzkrankheit

CRP – C-reaktives Protein

CT – Computertomographie

DCM – dilative Kardiomyopathie

DOAK's – direkte orale Antikoagulantien

eCV – elektrische Kardioversion

EKG – Elektrokardiogramm

GFR – glomeruläre Filtrationsrate

HOCM/HCM – familiäre hypertrophe Kardiomyopathie

INR – international normalized Ratio

KHK – koronare Herzerkrankung

KI-Konfidenzintervall

LA – linker Herzvorhof

LAA – left atrial appendage, linkes Vorhofohr

LVEDP – linksventrikulärer enddiastolischer Druck

LVEF – systolische Funktion des linken Ventrikels

MRT – Magnetresonanztomographie

NT-proBNP – natriuretisches Hirnpeptid

OR – Odds Ratio

PAD – periphere Arterienerkrankung bzw. Gefäßerkrankung

PVI – Pulmonalvenenisolation

RA – rechter Herzvorhof

SR – Sinusrhythmus

TIA – transitorische ischämische Attacke

TEE – transösophageale Echokardiographie

TTE – transthorakale Echokardiographie

VKA – Vitamin K-Antagonisten

## 2 **Abbildungsverzeichnis**

### **Abbildung 1**

Rekrutierung und Follow-Up der Studienpopulation

Seite 22

### **Abbildung 2**

Korrelation zwischen den verschiedenen Konzentrationen von Fibrinogen (a), C-reaktivem Protein (CRP) (b), Troponin T (c) und NT-proBNP (d) im Serum und dem Prozentsatz der Patienten mit und ohne LAA-Thrombus.

Seite 25

### **Abbildung 3**

Vergleich der LAA-Flussgeschwindigkeiten. Die LAA-Flussgeschwindigkeiten wurden bei Patienten ohne LAA-Thromben und bei Patienten mit LAA-Thromben gemessen. Die LAA-Flussgeschwindigkeiten von Patienten, deren LAA-Thromben sich unter intensivierter Behandlung aufgelöst oder nicht aufgelöst hatten, wurden beim ersten Kontakt (erstes TEE) und beim letzten Kontakt gemessen (letztes TEE).

Seite 27

### **Abbildung 4**

Vergleich der Gesamtmortalität von Patienten ohne (rote Linie) und mit LAA-Thromben (blaue Linie). Die gestrichelten Linien stellen die geschätzte Gesamtmortalität einer alters- und geschlechtsgemachten Allgemeinbevölkerung in Deutschland dar, die den beiden Gruppen entspricht (a). Vergleich der Gesamtmortalität von Patienten, bei denen die LAA-Thromben nicht aufgelöst wurden (blaue Linie), und von Patienten, bei denen die LAA-Thromben aufgelöst wurden (rote Linie). Die gestrichelten Linien stellen die geschätzte Gesamtmortalität einer alters- und geschlechts gleichen Allgemeinbevölkerung in Deutschland dar, die jeder der beiden Gruppen entspricht (b).

Seite 29



### 3 Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1:**

Ausgangscharakteristika von Patienten ohne und mit LAA-Thromben

Seite 38

**Tabelle 2:**

Ausgangscharakteristika von Patienten mit aufgelösten und persistierenden LAA-Thromben

Seite 40

**Tabelle 3:**

Erfolgsraten bei Wiederherstellung des Sinusrhythmus mit eCV und/oder PVI in der Gruppe ohne LAA-Thrombus und der Gruppe mit aufgelöstem Thrombus

Seite 42

**Tabelle 4:**

Logistische Regressionsanalyse der Prädiktoren für die Auflösung eines LAA-Thrombus

Seite 43

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

## 4 Einleitung

### 4.1 Definition von Vorhofflimmern

Bei Vorhofflimmern handelt es sich um eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie einhergehend mit unkoordinierter elektrischer Aktivierung des Vorhofs und folglich ineffektiver Vorhofkontraktion (26).

Elektrokardiografisch ist das Vorhofflimmern durch unregelmäßige R-R-Intervalle, das Fehlen von deutlich sich wiederholenden P-Wellen sowie eine unregelmäßige Vorhofaktivierung gekennzeichnet (26).

### 4.2 Epidemiologie von Vorhofflimmern

Mit einer Prävalenz von 2-4% der weltweiten Gesamtbevölkerung stellt Vorhofflimmern die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung bei Erwachsenen dar (16).

Amerikanischen Schätzungen zufolge ist aufgrund zunehmender Überalterung der Bevölkerung mit einem 2,3-fachen Anstieg im Laufe der nächsten Jahre zu rechnen (10).

Während die Inzidenz in den USA im Jahr 2010 1,2 Millionen Fälle betrug, wird die Fallzahl im Jahr 2030 auf 2,6 Millionen Fällen geschätzt. Damit einhergehend ist eine Verdopplung der Prävalenz von 5,2 Millionen auf 12,1 Millionen Fällen innerhalb dieses Zeitraumes zu erwarten (10).

Der entscheidende Faktor für den Anstieg der Prävalenz stellt dabei das Alter dar. Dazu kommen weitere Komorbiditäten, zu denen in erster Linie ein arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, chronische Niereninsuffizienz, Adipositas und ein obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom gehören. Ebenso beeinflussen genetische Variablen das Auftreten von Vorhofflimmern und können somit zu regionalen Unterschieden in der Prävalenz beitragen (16).

Neben geografischen Unterschieden gibt es zusätzlich Unterschiede zwischen den verschiedenen Ethnien. Studien zufolge ist das Risiko für Vorhofflimmern bei Schwarzen, Hispanoamerikanern und Asiaten im Vergleich zu Weißen deutlich geringer. Die Ursachen für das erhöhte Vorhofflimmer-Risiko bei Weißen sind bisher noch unklar. Diskutiert werden hier neben genetischen Faktoren auch Umwelteinflüsse (14).

### 4.3 Pathophysiologie von Vorhofflimmern

Pathophysiologisch liegt beim Vorhofflimmern eine chaotische Erregungsbildung mit mehreren Reentrykreisen auf Vorhofebene vor, die ihren Ursprung am häufigsten im Bereich der Pulmonalvenen haben. Als Folge davon kommt es zu einer ungeordneten Erregung der Vorhöfe mit einer Frequenz zwischen 350-600 Schlägen/min. Die unkoordinierten Vorhofaktionen werden dann vom AV-Knoten teilweise auf das Ventrikelmyokard übergeleitet (27). Die Kammerfrequenz hängt dabei von der Leitungsfähigkeit des AV-Knotens ab.

Bei der Entstehung von Vorhofflimmern spielen strukturelle und/oder elektrophysiologische Anomalien des Vorhofgewebes eine Rolle, welche sowohl Impulsbildung als auch dessen Weiterleitung beeinträchtigen (27).

Strukturelle Veränderungen der atrialen Architektur in Form von z.B. Entzündungen, Fibrose oder Hypertrophie entstehen meist im Rahmen einer zugrundeliegenden Herzerkrankung wie Bluthochdruck, koronarer Herzerkrankung (KHK), Herzklappenerkrankungen oder Kardiomyopathien (27).

Elektrophysiologisch beruht Vorhofflimmern auf einem komplexen Zusammenspiel mehrerer Trigger, die die Arrhythmie auslösen und anatomischen Substraten, welche für deren Aufrechterhaltung verantwortlich sind (2).

Dabei fungieren sowohl der linke als auch der rechte Vorhof als Substrat. Zu den Auslösern gehören sympathische und parasympathische Stimulationen, Bradykardien, vorzeitige Vorhofschläge oder Tachykardien, akzessorische atrio-ventrikuläre-Bahnen (AV-Bahnen) und eine akute Vorhofdehnung (2). Im Laufe der Jahre wurden ektope fokale Entladungen als wichtiger Trigger bekannt (65). Wenn das Schwellenpotenzial erreicht ist, feuert die Zelle und erzeugt eine automatische Aktivität. Erfolgt die automatische Zündung vor dem nächsten normalen (Sinus-)Schlag, kommt es so zu einer ektope Vorhofaktivierung (65). Hauptort hierfür sind die Pulmonalvenen. Darüber hinaus können sie auch in der Vena-cava-Verzweigung oder im hinteren linken Atrium (LA) entstehen (27).

Impulse, die von den einzelnen Herden erzeugt werden, breiten sich dann auf den Rest der Vorhöfe als fibrillatorische Wellen aus (2).

#### 4.4 Formen von Vorhofflimmern (paroxysmal, persistierend, permanent) mit Definitionen

Die Einteilung des Vorhofflimmerns erfolgt gemäß der American Heart Association (AHA) nach Art und Länge der Vorhofflimmerepisoden. Dabei wird zwischen paroxysmalem, persistierendem und permanentem Vorhofflimmern unterschieden. Als paroxysmal ist Vorhofflimmern definiert, das spontan oder mit Hilfe eines Eingriffs innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten beendet wird. Bei einem Bestehen über 7 Tage oder durch iatrogenes Beenden nach mehr als 7 Tagen mithilfe von Medikamenten oder Kardioversion spricht man von persistierendem Vorhofflimmern. Kontinuierliches Vorhofflimmern über mehr als 12 Monaten wird als langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern definiert.

Die letzte Stufe stellt das permanente Vorhofflimmern dar, bei dem keine weiteren Versuche unternommen werden, einen Sinusrhythmus wiederherzustellen bzw. aufrechtzuerhalten (26).

#### 4.5 Symptome von Vorhofflimmern, EHRA-Klassifikationen

Atemnot, Müdigkeit und Herzklopfen sind die drei häufigsten Symptome des Vorhofflimmerns (19). Insbesondere bei Patienten mit einer eingeschränkten systolischen Pumpfunktion des linken Herzens kann es durch Wegfall der geordneten Vorhofkontraktion zusätzlich zu einer diastolischen Füllungsstörung des Herzens mit konsekutiver Zunahme einer Herzinsuffizienzsymptomatik kommen.

Mit Hilfe des EHRA-Scores der European Heart Rhythm Association lässt sich Vorhofflimmern anhand der Schwere der Symptomatik in 4 Kategorien einstufen:

Bei EHRA 1 verursacht Vorhofflimmern keinerlei Beschwerden. Beeinflussen die Symptome die normale Alltagstätigkeit nicht, so spricht man von EHRA 2a.

Als EHRA 2b werden Symptome eingestuft, die zwar den Alltag nicht beeinflussen, jedoch zu einer Verunsicherung und Beunruhigung der Patienten führt.

Ab EHRA 3 ist der Alltag der Patienten beeinträchtigt. In der letzten Stufe kann den normalen Alltagstätigkeiten nicht mehr nachgegangen werden (26).

#### 4.6 Risikofaktoren für Schlaganfall (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score) und Blutung (HAS-BLED-Score)

Die Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei Vorhofflimmern sind thromboembolische Ereignisse und ein Herzversagen (46).

Da das Risiko einer Thromboembolie von verschiedenen Faktoren abhängt und je nach bestehenden Begleiterkrankungen variiert, wurde mithilfe des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Scores ein Scoring-System etabliert, das das individuelle Schlaganfallrisiko beziffert.

Zu den häufigsten Schlaganfallrisikofaktoren zählen Herzinsuffizienz (Congestive heart failure – C), Bluthochdruck (Hypertension – H), Alter >75 Jahre (Age – A), Diabetes mellitus (D) und ein vorangegangenes zerebrales ischämisches Ereignis (Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (Stroke – S)). Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Score wurde um 3 weitere Merkmale zum sogenannten CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-Score ergänzt. Hierzu gehören Gefäßerkrankungen (Vascular disease – V) im Sinne einer peripheren oder koronaren Gefäßerkrankung bzw. einer nachgewiesenen verkalkten Aorta, eine genauere Definition des Alters (65-74 Jahre – A) sowie das weibliche Geschlecht (Sex category – Sc).

Jeder vorhandene Risikofaktor wird mit einem Punkt gezählt. Besonderen Risikofaktoren wie Alter >75 Jahre sowie ein vorangegangenes zerebrales ischämisches Ereignis wird mit 2 Punkten berechnet, wodurch man auf einen Maximalwert von 9 Punkten kommen kann. Neben der Einschätzung eines individuellen Schlaganfallrisikos spielt bei der Therapieentscheidung für eine orale Antikoagulation auch die Einschätzung des jeweiligen Blutungsrisikos eine entscheidende Rolle. Im klinischen Alltag hat sich hier der sogenannte HAS-BLED-Score etabliert.

Im HAS-BLED-Score beinhaltet 7 verschiedene klinische Risikofaktoren. Vergeben werden hier je ein Punkt für arteriellen Hypertonus (Hypertension – H), abnormale Leber- oder Nierenfunktion (abnormal liver/renal function – A, jeweils 1 Punkt), vorangegangener Schlaganfall (Stroke – S), stattgehabte Blutung (Bleeding – B), labiler INR (labile International Normalized Ratio – L), Alter ≥75 Jahre (Elderly ≥75years – E) und Drogen- oder Alkoholabusus (drugs/alcohol – D, jeweils 1 Punkt). In Analogie zum CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-Score ergibt sich auch bei diesem Score ein Maximalwert von 9 Punkten.

Das linke Vorhofohr (LAA) bildet den Hauptort für die Entstehung von Thromboembolien. Hierbei stellt das Remodelling des linken Vorhofs ein wichtiges Substrat für die Entstehung von Vorhofflimmern und Thromboembolien dar.

LA-Dilatation und Myokardfibrose führen zu einer Dysfunktion des linken Vorhofs und somit zur elektromechanischen Leitungsverzögerung. Somit entsteht ein prothrombotisches Milieu, das durch Blutstau und endotheliale Dysfunktion gekennzeichnet ist, wodurch die Entstehung von soliden Thromben begünstigt wird (13).

In einer Reihe von Patientenstudien wurden Faktoren identifiziert, die mit der Entstehung von LAA-Thromben assoziiert sind. Hierzu zählen die Art des Vorhofflimmerns, eine niedrige Entleerungsgeschwindigkeit, die mit Hilfe der Doppler-Echokardiographie ermittelt wurde, die Morphologie (non-Chicken-wing-morphology), Nierenfunktionsstörungen, D-Dimere, eine reduzierte systolische Funktion des linken Ventrikels (LVEF) sowie eine Vergrößerung des linken Vorhofs (22, 23, 30, 40, 51).

Die Bildung eines LAA-Thrombus verhindert nicht nur die Wiederherstellung des Sinusrhythmus (SR), sondern beeinflusst auch die Durchführung interventioneller Verfahren wie den LAA-Verschluss, die Radiofrequenzablation des linken Vorhofs und der Herzkammer, die interventionelle Therapie der Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz und einen Verschluss des Vorhofseptumdefekts (ASD) oder offenen Foramen ovale (PFO) mit Okkludern.

Da ein LAA-Thrombus häufiger bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz auftritt, schließt sein Vorhandensein diese gefährdeten Patienten von Verfahren aus, die nachweislich die Symptome und die Prognose verbessern, wie z. B. Rhythmuskontrolle oder interventionelle Klappenprozedur (57,61).

Aus diesem Grund ist es von großem Interesse, nicht nur behandelbare Ursachen für die Thrombus-Entstehung zu identifizieren, sondern auch zu überprüfen, inwieweit ein gebildeter Thrombus wieder aufgelöst werden kann.

Es liegen nur wenige Studien vor, die sich mit der letztgenannten Frage befassen. Auch ist wenig darüber bekannt, ob die LAA-Thrombusbildung ein Surrogatparameter für eine schlechtere Prognose ist.

#### 4.7 Diagnostik von Vorhofflimmern bzw. der Begleiterkrankungen/Komplikationen

Da Vorhofflimmern klinisch oft inapparent verläuft und mit steigendem Alter an Häufigkeit zunimmt, spielt das Screening von Vorhofflimmern eine große Rolle. Dabei stehen verschiedene Methoden zur Verfügung.

Die einfachste Methode zur Detektion stellt die Pulsmessung dar, wobei auf die Regelmäßigkeit des Pulses geachtet wird (42). Mit einer Sensitivitätsrate zwischen 87% und 97% und einer Spezifität zwischen 70% und 81% erweist sich diese Methode als wichtige Grundlage zum Screening für das Vorliegen von Vorhofflimmern (42).

Mit einer Sensitivität von 94-98% und einer Spezifität von 76-95% erweist sich das Elektrokardiogramm als Goldstandard zur Diagnostik von Vorhofflimmern. Es liefert

wichtige Informationen über die elektrische Aktivität des Herzens und wird empfohlen, um die Verdachtsdiagnose Vorhofflimmern zu erhärten. Laut neuster Definition wird jede Arrhythmie, die die EKG-Merkmale von Vorhofflimmern aufweist und lange genug anhält, um ein 12-Kanal-EKG aufzuzeichnen, bzw. mindestens 30 Sekunden auf einem Rhythmusstreifen andauert, als Vorhofflimmern bezeichnet (60).

Häufig stellt das Vorhofflimmern bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren die erste Manifestationsform einer bisher nicht diagnostizierten zugrundeliegenden kardialen Erkrankung dar. Aus diesem Grunde wird bei diesen Patienten eine weiterführende kardiovaskuläre Untersuchung empfohlen (26).

Dazu gehört in erster Linie eine ausführliche Anamnese. Diese dient dazu, den Grad der klinischen Beschwerdesymptomatik, die Häufigkeit und Länge der Vorhofepisoden sowie das Schlaganfallrisiko mithilfe des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores zu beurteilen (26). Zudem liefert die Anamnese wichtige Hinweise auf bereits durchgemachte thromboembolische Ereignisse bzw. das Auftreten von Komplikationen. Zu diesen zählen z.B. eine Herzinsuffizienz, bedingt durch eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz aufgrund einer atrialen Annulus-Dilatation, bzw. eine LV-Funktionseinschränkung im Sinne einer Tachymyopathie (26).

Das 12-Kanal-EKG liefert wichtige Information über das Frequenzprofil während der Vorhofflimmern Phasen, atrio-ventrikuläre Überleitungsstörungen sowie Hinweise auf das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung (26).

Die Basisdiagnostik beinhaltet darüber hinaus Laboruntersuchungen zum Ausschluss einer Schilddrüsenüberfunktion, Nierenerkrankungen, Elektrolytstörungen bzw. Veränderung des Blutbildes.

Bei unspezifischen klinischen Beschwerden wird empfohlen, ein Langzeit-EKG durchzuführen, um eine Korrelation zwischen den angegebenen Beschwerden mit Vorhofflimmer-Phasen herzustellen. Darüber hinaus ermöglicht es, das Frequenzprofil bei Patienten mit einer frequenzkontrollierten Therapie im Tagesverlauf zu beurteilen (26).

Bei Patienten mit Vorhofflimmern und Anzeichen einer zerebralen Ischämie wird eine Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns empfohlen. Dies dient der Detektion von Schlaganfällen und beeinflusst damit entscheidend die weitere Therapie der Patienten (z.B. hinsichtlich einer lebenslangen Antikoagulation) (13)

Des Weiteren liefert eine transthorakale Echokardiographie wichtige Informationen über das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung. Parameter, die bei einer solchen

Untersuchung beurteilt werden, sind die Größe und Funktion des linken und rechten Herzens, die Größe der Vorhöfe und das Vorhandensein von Herzklappenerkrankungen. In der transösophagealen Echokardiografie können darüber hinaus intrakardiale Thromben, insbesondere im LAA ausgeschlossen und die Morphologie des linken Herzohres beurteilt werden (26).

## 4.8 Therapie

Therapeutisches Ziel ist zum einen eine Reduktion der klinischen Symptomatik, zum anderen die Verhinderung von Vorhofflimmer-assoziierten Komplikationen.

Die aktuellen Therapieempfehlungen zur Vorhofflimmer-Behandlung wurden in der 2020 veröffentlichten ESC-Leitlinie zusammengefasst.

### 4.8.1 Antikoagulation/Schlaganfallprävention

Abhängig von verschiedenen Risikofaktoren, welche durch den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score definiert sind, erhöht sich das Schlaganfallrisiko durch Vorhofflimmern. Im Vordergrund der Therapie steht zunächst die Minimierung dieses Risikos durch eine gezielte Antikoagulation.

#### 4.8.1.1 Pharmakologische Schlaganfallprävention

Für die pharmakologische Schlaganfallprävention stehen verschiedene Substanzklassen zur Verfügung.

Eine weit verbreitete Gruppe der gerinnungshemmenden Medikamente stellen die Vitamin-K-Antagonisten dar. Ein wichtiger Vertreter dieser Gruppe ist das Warfarin, welches Studien zufolge das Risiko von Schlaganfällen um 60% reduziert und sich als wesentlich effektiver als Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure erwiesen hat (25). Als weitere Substanzklasse sind die „direkten oralen Antikoagulantien“ (DOAK's) in den letzten Jahren zugelassen worden. Im Gegensatz zu den Vitamin-K-Antagonisten wird hier nicht die *Synthese* der Gerinnungsfaktoren gehemmt, sondern sie wirken direkt auf die Gerinnungsfaktoren ein. Hierbei unterscheidet man zwischen direkten Faktor Xa-Hemmern (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) und direkten Faktor II (Thrombin) - Inhibitoren (Dabigatran). Meta-Analysen zufolge zeigten direkte orale Antikoagulationen im Vergleich



zu Warfarin eine Verringerung der Schlaganfälle oder systemischen Embolien um 19%, was v.a. durch eine Verringerung der *hämorrhagischen* Schlaganfälle bedingt war. Darüber hinaus konnte eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität und lebensbedrohlicher intrakranieller Blutungen für die direkten oralen Antikoagulationen nachgewiesen werden bei erhöhter Rate an gastrointestinalen Blutungen (56).

#### 4.8.1.2 Nicht-pharmakologische Schlaganfallprävention

Eine weitere Möglichkeit, thromboembolische Ereignisse bei Vorhofflimmern zu verhindern, stellen der interventionelle oder chirurgische LAA-Verschluss dar. Da das linke Vorhofohr (LAA) Hauptort für die Entstehung von Thromboembolien darstellt, trägt sein Verschluss deutlich dazu bei, einer Thrombenbildung bei Patienten mit Vorhofflimmern entgegenzuwirken.

Bei dem interventionellen Vorhofohrverschluss kommen grundsätzlich 2 Implantationsmethoden zur Anwendung. Bei der ersten wird nach Sondierung des linken Vorhofohres mit einem Führungsdraht ein Verschlussystem in das linke Vorhofohr vorgeführt. Dieser wird so platziert, dass der Eingang zum Vorhofohr versperrt ist und somit eine Barriere für mögliche Blutgerinnsel auf dem Weg in den Vorhof bildet (z.B. Watchman<sup>®</sup>-Device bzw. Watchman-FLX<sup>®</sup>-System, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA).

Bei dem zweiten Verfahren handelt es sich um ein Verschlussystem (LARIAT<sup>®</sup>-System, SentreHEART, Redwood City, CA, USA), was über einen epikardialen Zugangsweg das linke Vorhofohr verschließt. Dabei wird ein Magnetdraht über einen transeptalen Zugangsweg im LAA platziert. Anschließend wird über einen perkutanen epikardialen Zugang ein zweiter Magnetdraht von außen eingebracht. Dieser zweite Draht trifft dann auf den ersten Magnetdraht im linken Vorhofohr. Anschließend wird über diese Magnetdrahtbrücke eine Naht über den Draht im Perikardraum eingebracht. Diese Naht, die als Schlinge über das linke Vorhofohr gelegt wird, verschließt anschließend nach Zuziehen das linke Vorhofohr. Der Vorteil dieser Methode ist, dass sich im Gegensatz zur ersten kein thrombogenes Material im Blutstrom anschließend befindet.

Eine weitere Möglichkeit stellt der chirurgische Verschluss bzw. Entfernung/Resektion des linken Vorhofohres dar. Dabei kommen verschiedene Techniken zur Anwendung. Neben einer chirurgischen Entfernung und Verschluss des LAA, eventuell auch mit Hilfe eines linearen Klammernahtgerätes (Stapler), kann ein funktioneller Verschluss mit intern

oder extern applizierten Nähten oder mit einem dafür zugelassenen chirurgischen Okklusions-System (z.B. das LAA-Okklusionssystem AtriClip der Firma Atricure, Mason, Ohio, USA) erreicht werden. In der 2021 publizierte multizentrischen, randomisierten LAAOS III-Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Vorhofflimmern, die sich einer Herzoperation unterzogen, ein signifikant niedrigeres Schlaganfallrisiko bei gleichzeitigem chirurgischen LAA-Verschluss/-Resektion im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen (4.8% vs. 7.0%;  $p=0.001$ ) (68).

#### 4.8.2 Frequenzkontrolle

Ein weiterer wichtiger Bestandteil bei der Behandlung von Vorhofflimmern stellt die Frequenzkontrolle dar. Pharmakologisch stehen hierfür verschiedene Medikamente zur Verfügung. Es wird dabei abhängig von den Patientencharakteristika, dem Ansprechen auf eine frequenzbremsende Therapie, den Symptomen und dem Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung entschieden, ob eine Monotherapie oder eine Kombinationstherapie durchgeführt wird. Eine adäquate Kontrolle der Herzfrequenz durch pharmakologische Wirkstoffe sollte entweder durch ein 24-Stunden-Holter-Monitoring oder einen submaximalen Belastungstest zur Bestimmung der Ruhe- und Belastungsherzfrequenz überprüft werden. Angestrebt wird hierbei eine Herzfrequenz in Ruhe um die 80 Schläge pro Minute bzw. zwischen 90 und 115 Schlägen pro Minute bei mäßiger Anstrengung. Sollten diese Werte trotz durchgeführter bradykardisierender Therapie nicht erreicht werden, sollte das Therapieregime um einen zweiten Wirkstoff erweitert werden (62).

Mittel der Wahl zur Frequenzkontrolle stellen dabei die Substanzgruppe der  $\beta$ -Blocker dar (26). Weitere Substanzgruppen, die bei der frequenzregulierenden Therapie zum Einsatz kommen, sind die Digitalisglykoside und die nicht-dihydropyridinhaltigen Kalziumkanalblocker (Verapamil und Diltiazem) (64).

Die geringste bradykardisierende Wirkung weist das Digoxin auf. Es stellt insbesondere bei körperlich inaktiven Patienten im Alter von  $\geq 80$  Jahren eine Therapieoption dar, wenn andere Behandlung unwirksam oder kontraindiziert sind (64).

Sollte es medikamentös nicht zu einer gewünschten Frequenznormalisierung kommen, kann eine nicht-pharmakologische Kontrolle durch Ablation des atrioventrikulären Knotens mit Einsetzen eines Herzschrittmachers erfolgen (26).

### 4.8.3 Rhythmuskontrolle

Ziel der Therapie ist es, den Sinusrhythmus wiederherzustellen und aufrechtzuerhalten.

Zu den Behandlungsansätzen zählen neben der medikamentösen und elektrischen Kardioversion die Katheterablation, eine Antikoagulationstherapie und eine Prophylaxe der kardiovaskulären Risikofaktoren.

Eine Kardioversion kann je nach Herz-Kreislauf-Stabilität des Patienten notfallmäßig oder als elektiver Eingriff durchgeführt werden. Die pharmakologische Kardioversion ist ein elektives Verfahren, welches hauptsächlich bei hämodynamisch stabilen Patienten indiziert ist. Abhängig von Art und Schweregrad der Herzerkrankung stehen dabei z.B. Flecainid und Propafenon (Patienten ohne signifikante LV-Hypertrophie, systolische LV-Dysfunktion oder ischämische Herzerkrankung), i.v. Amiodaron (v.a. bei HF-Patienten) sowie i.v. Vernakalant (auch für Patienten mit leichter HF und ischämischer Herzerkrankung) zur Verfügung (4, 9, 43).

Der pharmakologischen Kardioversion steht die elektrische Kardioversion gegenüber. Standard bei diesem Eingriff sind biphasische Defibrillatoren (45) sowie eine anterior-posteriore Elektrodenposition (33).

Eine weitere Therapieoption bei der Behandlung von Vorhofflimmern stellt die Katheterablation dar. Bei dieser Prozedur werden die Pulmonalvenen entweder durch eine Radiofrequenz-Ablation oder durch die Applikation von Kälte (Kryoablation) vom linksatrialen Myokard isoliert. Vor allem bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern erweist sich die Katheterablation als besonders wirksam und führt zur Verringerung der Arrhythmie-bedingten Symptome.

Eine antiarrhythmische Therapie weist demgegenüber eine geringere Wirksamkeit auf. Ein Problem stellen dabei die oft geringe therapeutische Breite dieser Substanzen und die häufigen Nebenwirkungen dar. Antiarrhythmika werden daher selten als first-line-Therapie eingesetzt, sondern dienen in erster Linie der Stabilisierung eines Sinusrhythmus nach Kardioversion und Ablation.

Amidaron stellt dabei das wirksamste und damit auch Nebenwirkung-reichste Antiarrhythmikum dar, gefolgt von Flecainid und Propafenon (35).

## 5 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, im ersten Schritt in einer großen real-world Kohorte klinische, echokardiografische und laborchemische Parameter zu identifizieren, die zu einer

Thromben-Entstehung im linken Vorhofohr beitragen. In einem zweiten Schritt soll dann überprüft werden, inwieweit die stattgefundenene Thrombenbildung reversibel ist und welche Faktoren darauf einen entscheidenden Einfluss haben. Abschließend soll geklärt werden, inwieweit die Bildung von Thromben im linken Vorhofohr ein Surrogatparameter für eine schlechte Prognose ist.

## 6 Material und Methoden

### 6.1 Patientenkohorte

Zwischen Januar 2010 und Dezember 2015 wurden 7759 Patienten mit der Diagnose symptomatisches Vorhofflimmern in der Klinik für Kardiologie am Campus Bad Neustadtaufgenommen. Die Einteilung des Vorhofflimmerns in paroxysmales, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern erfolgte gemäß den aktuell gültigen Leitlinien für die Behandlung von Vorhofflimmern aus dem Jahr 2012 (8). Zum Thrombenausschluss wurde bei allen Patienten eine transösophageale Echokardiographie (TOE) durchgeführt. Nur Patienten, die bei Vorstellung ein anhaltendes Vorhofflimmern aufwiesen, wurden in die Studie eingeschlossen (n=2.641). Bei 450/2.641 Patienten wurden LAA-Thromben gefunden, wobei keine Thromben außerhalb des linken Vorhofohrs (LAA) festgestellt werden konnten. Nach dem Zufallsprinzip wurden 481 Patienten ohne LAA-Thromben aus der Gesamtpopulation als Kontrollgruppe ausgewählt. Das Vorliegen von Vorhofflimmern wurde während des gesamten Beobachtungszeitraums durch wiederholte Elektrokardiogramme (EKG) dokumentiert.

Primäres therapeutisches Ziel war die Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Bei Patienten ohne Thrombus wurde der Sinusrhythmus mithilfe von Antiarrhythmika der Klasse III (Amiodaron), elektrischer Kardioversion (eCV) und/oder Pulmonalvenenisolation (PVI) wiederhergestellt.

Wurde beim ersten Krankenhausaufenthalt in der ersten transösophagealen Echokardiographie (TEE) ein Thrombus nachgewiesen, erfolgte nach 3-4 Monaten eine Kontrolluntersuchung. Im Rahmen dieser wurde überprüft, ob sich der LAA-Thrombus aufgelöst hatte. Im Falle einer Persistenz des LAA-Thrombus erfolgten weitere Kontrolluntersuchungen, die sich im Maximalfall auf bis zu vier beliefen. Alle Kontrolltermine beinhalteten eine TEE-Untersuchung.

Bei Patienten, die unter einer Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten einen LAA-Thrombus entwickelt hatten, wurde ein therapeutischer INR-Wert von 2,5-3,5 angestrebt. Direkte orale Antikoagulanzen (DOAKs) wurden, wenn möglich, in der höchsten empfohlenen Dosierung verabreicht. Die Behandlung umfasste herzfrequenzsenkende Medikamente, blutdrucksenkende Mittel, modernste Medikamente gegen Herzinsuffizienz und Medikamente zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren. Bei der Entlassung verließen alle Patienten das Krankenhaus mit einer kontrollierten Herzfrequenz, einem kontrollierten Blutdruck und, falls nötig, Medikamente zur Behandlung einer Herzinsuffizienz. Wenn sich unter der oben beschriebenen Therapie die LAA-Thromben nicht aufgelöst hatten oder die Patienten unter der Therapie asymptomatisch und somit das Vorhofflimmern als permanenter Rhythmus akzeptiert wurde, wurde das Vorhofflimmern als *permanent* klassifiziert. Vorhofflimmern wurde auch dann als *permanent* angesehen, wenn wiederholte eCVs und PVI einschließlich einer Vorbehandlung mit Amiodaron in ausreichender Dosierung den Sinusrhythmus nicht dauerhaft wiederherstellten.

Bei Patienten mit LAA-Thromben bei der Wiederaufnahme wurde die Compliance der Medikamenteneinnahme und die Wirksamkeit der oralen Antikoagulation bewertet. Die Kontroll-Untersuchungen mittels TEE wurden beendet ("letzter Krankenhausbesuch"), wenn sich der LAA-Thrombus aufgelöst hatte und damit eine Wiederherstellung eines Sinusrhythmus sicher durchgeführt werden konnten, oder wenn das Vorhofflimmern als *permanent* eingestuft wurde.

Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Infektionen wurden von dieser Studie ausgeschlossen.

Für alle invasiven Eingriffe wurde von allen Patienten eine schriftliche und für die telefonische Kontaktaufnahme eine Einwilligung nach Aufklärung eingeholt. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Medizin, genehmigt. Alle Methoden wurden nach den Richtlinien und Vorschriften der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

## 6.2 Ultraschalluntersuchung

Bei alle Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden nach der Aufnahme eine transthorakale (TTE) und transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt.

LAA-Sludge wurde definiert als eine statische, gallertartige und echodichte Struktur, die während des gesamten Herzzyklus vorhanden war. Das Fehlen eines Farbflusses innerhalb des LAA sowie eine solide echodichte Struktur wurden als LAA-Thrombus definiert.

Die LAA-Spitzenentleerungsgeschwindigkeiten wurden mit einem gepulsten Doppler (PW-Doppler) im ersten Drittel der LAA-Mündung gemessen und über mindestens 5 aufeinander folgende Herzzyklen gemittelt. Die E/e'-Verhältnisse wurden anhand der septalen Geschwindigkeiten für e' berechnet (28).

Die Bestimmung der Ventrikelfunktion und der Kammerdimensionen folgte anhand der Empfehlungen der American Society of Echocardiography (37).

Die planimetrische Größenbestimmung des linken und rechten Vorhofs wurde im apikalen Vier-Kammer-Blick durchgeführt. Eine Herzklappenerkrankung wurde als solche eingestuft, wenn der Schweregrad gemäß den Richtlinien mindestens moderat war (5,36).

### 6.3 Bestimmung der LAA-Morphologie

Die LAA-Morphologie wurde mittels Computertomographie (CT) bestimmt. Zur Beurteilung der Anatomie der Lungenvenen wurden für die Analyse CT-Scans verwendet. Die Kategorisierung der LAA-Morphologie erfolgte in 4 verschiedenen Formen: Cactus, chicken-wing, windsock, cauliflower (40).

### 6.4 Messungen des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP)

Der LVEDP wurde invasiv mit einem in der Mitte der linken Herzkammer platzierten Pigtail-Katheter am Ende der Diastole gemessen.

## 6.5 Statistische Analyse

Alle quantitativen Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben und mit dem Student's paired t-Test verglichen. Qualitative Daten (nominal oder ordinal skaliert) wurden als absolute Zahlen oder Prozentsätze angegeben und wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen.

Alle Tests waren zweiseitige Tests und ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

Ein multivariablen logistisches Regressionsmodell wurde verwendet, um den prädiktiven Wert unabhängiger Variablen zu bestimmen, die die Wahrscheinlichkeit der Bildung bzw. Auflösung eines LAA-Thrombus vorhersagen können. Es wurden nur Parameter verwendet, die bei über 90 % aller Patienten vorhanden waren. Das Risiko wurde als Odds Ratio (OR) mit einem 95 %igen Konfidenzintervall (KI) angegeben. Die Güte der multivariablen Modelle wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Test bestätigt. Die geschätzten Sterblichkeitsraten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert.

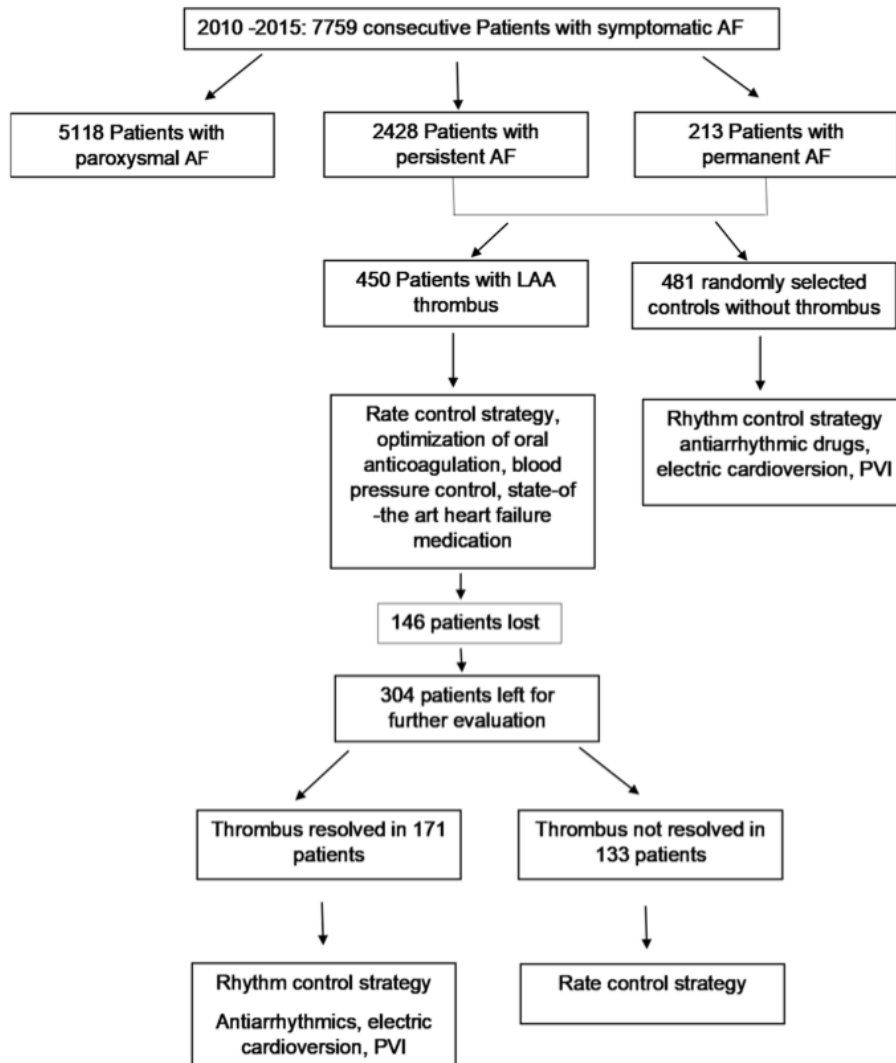
Alle Datenanalysen wurden mit IBM SPSS Statistics for Windows (v. 24.0; IBM Corporation, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

## 7 Ergebnisse

### 7.1 Studienpopulation

Zwischen Januar 2010 und Dezember 2015 wurden insgesamt 7759 konsekutive Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern in die Klinik für Kardiologie am Campus Bad Neustadt eingewiesen (Abb. 1). Von den 7759 konsekutiven Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern hatten 5118 Patienten bei der Aufnahme ein paroxysmales Vorhofflimmern (66,0%), 2428 Patienten ein persistierendes Vorhofflimmern (31,3%) und 213 ein permanentes Vorhofflimmern (2,7%). Bei der TEE-Untersuchung wurden insgesamt 450/7.759 (5,8%) Patienten mit LAA-Thromben identifiziert. Bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern wurde in 0,2 % der Fälle LAA-Thromben gefunden, die restlichen Thromben (99,8%) bei Patienten mit permanentem bzw. persistierendem Vorhofflimmern. Von den ursprünglich 450 Patienten mit LAA-Thrombus konnte bei 146 Patienten kein Follow-up durchgeführt werden. Von den verbleibenden 304 Patienten lösten sich bei 171 (56,3 %) die Thromben auf und diese Patienten erhielten eine Behandlung zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus. In den

meisten Fällen wurde die Auflösung des Thrombus nach 1-3 Follow-up-Untersuchungen erreicht. Bei 133/304 (43,7 %) Patienten lösten sich die LAA-Thromben nicht auf. Diese Patienten erhielten eine rein frequenzregulierende medikamentöse Therapie.



**Abbildung 1:** Rekrutierung und Follow-Up der Studienpopulation



## 7.2 Vergleich der Gruppen mit und ohne LAA-Thrombus

Tabelle 1 zeigt einen Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich klinischer, echokardiographischer und laborchemischer Parameter. Patienten mit LAA-Thromben waren signifikant älter ( $72,5 \pm 8,8$  vs.  $67,8 \pm 10,2$  Jahre,  $p < 0,001$ ), hatten mehr Schlaganfälle (19,3% vs. 11,2%,  $p < 0,001$ ), eine höhere Rate an strukturellen Herzerkrankungen einschließlich koronarer Herzkrankheit (53,6% vs. 36,2%,  $p < 0,001$ ), dilatativer Kardiomyopathie (DCM, 18,9% vs. 8,3%,  $p < 0,001$ ) und Herzklappenerkrankungen wie Mitral- und Aortenklappenstenose (6,7% vs. 1,9 %,  $p < 0,001$  und 12,2 % vs. 4 %,  $p < 0,001$ ) sowie Trikuspidalinsuffizienz (26,9% vs. 10,1%,  $p < 0,001$ ). Bei Patienten mit LAA-Thromben waren  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Scores  $\geq 5$  mehr als doppelt so häufig vorhanden wie bei Patienten ohne Thromben (45,4% vs. 20,3%,  $p < 0,001$ ). Der Prozentsatz der Patienten mit kombinierter koronarer und peripherer Arterienerkrankung als Hinweis auf eine fortgeschrittene Atherosklerose war in der Gruppe mit LAA-Thromben doppelt so hoch wie in der Gruppe ohne Thrombus (21% vs. 9,6%,  $p < 0,001$ ).

In der Gruppe mit LAA-Thrombus zeigte sich echokardiographisch im Vergleich zur Gruppe ohne Thrombus eine signifikant niedrigere LVEF ( $42,6 \pm 16,4$  % vs.  $54,7 \pm 12,9$  %;  $p < 0,001$ ), ein größerer Septumdurchmesser ( $\geq 14$  mm 25,7 % vs. 16,3 %;  $p < 0,001$ ), größere linke und rechte Vorhöfe ( $31,4 \pm 7,1$  vs.  $27,4 \pm 6,2$  und  $27,1 \pm 6,7$  vs.  $24,1 \pm 5,1$  cm<sup>2</sup>) und eine ausgeprägtere diastolische Dysfunktion ( $E/e' 19,1 \pm 6,9$  vs.  $14,1 \pm 4,5$ ;  $p < 0,001$ ). Im Vergleich zu Patienten ohne Thrombus wiesen Patienten mit einem LAA-Thrombus nur halb so große Flussgeschwindigkeiten im LAA auf ( $44,0 \pm 16,2$  vs.  $19,6$  cm/s  $\pm 5,6$ ;  $p < 0,001$ ).

Laborchemisch zeigte sich, dass Patienten mit Thromben signifikant höhere Werte von Troponin I ( $0,042 \pm 0,049$  vs.  $0,023 \pm 0,035$  ng/ml,  $p < 0,001$ ), NT-proBNP ( $5687,9 \pm 8596,9$  vs.  $2433,0 \pm 2864,9$  pg/ml,  $p < 0,001$ ), Fibrinogen ( $425,6 \pm 76,3$  vs.  $378,1 \pm 67,5$  mg/dl,  $p < 0,001$ ), CRP ( $0,98 \pm 2,01$  vs.  $0,37 \pm 0,48$  mg/dl,  $p < 0,001$ ) und D-Dimeren ( $0,31 \pm 0,3$  vs.  $0,19 \pm 0,2$  mg/l,  $p < 0,001$ ) aufwiesen. Ein vorhandener Diabetes erwies sich in der Gruppe mit LAA-Thrombus als weniger gut eingestellt ( $\text{HbA1c}$   $47,2 \pm 11,3$  vs.  $43,1 \pm 10,5$ ,  $p < 0,001$ ) und auch der Grad der Nierenfunktionsstörung war weiter fortgeschritten (GFR  $59,4 \pm 22,5$  vs.  $73,8 \pm 22,9$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ).

Mehr als die Hälfte der Patienten erhielten Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zur oralen Antikoagulation (52,6% der Patienten ohne LAA-Thromben und 59,1% mit LAA-Thromben). In der Gruppe mit LAA-Thrombus erhielten 26,7% der Patienten bei Aufnahme

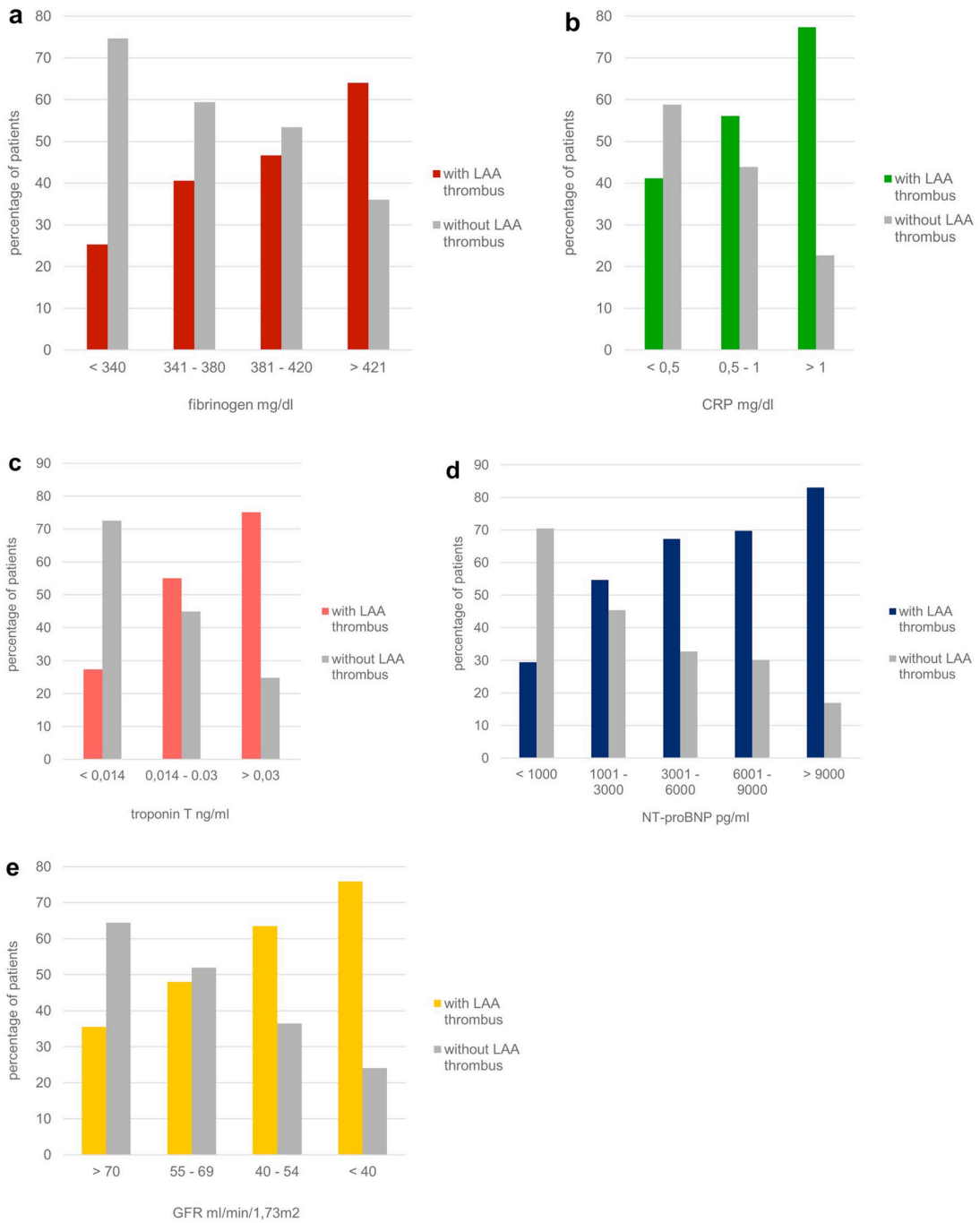
keine orale Antikoagulation, während es in der Gruppe ohne Thrombus 15% ( $p < 0,001$ ) waren. In der Gruppe mit LAA-Thrombus zeigten sich mehr Patienten mit Anzeichen einer Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Pleuraergüssen und Ödemen ohne eine bisher diagnostizierte Tachyarrhythmie als Ursache und daher ohne orale Antikoagulation.

In der Gruppe ohne Thrombus wurden mehr Patienten mit DOACs behandelt (22,9% vs. 10,6%). Die INR-Werte, der mit Vitamin-K-Antagonisten behandelten Patienten lagen in beiden Gruppen im therapeutischen Bereich.

In der Gruppe mit LAA-Thrombus war die non-chicken-Morphologie im Vergleich zur Gruppe ohne Thrombus statistisch nicht signifikant erhöht (62,7% vs. 54,6% in der Gruppe ohne Thrombus;  $p=0,107$ ).

### 7.3 Einfluss von Biomarkern, Entzündungsmarkern und Nierenfunktion auf die Bildung von LAA-Thromben

Abb. 2 a-e zeigt den Zusammenhang zwischen der Höhe der Fibrinogenspiegel, den Werten von C-reaktivem Protein (CRP), Troponin I und natriuretischem Hirnpeptid (NT-proBNP) sowie der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und dem Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein eines LAA Thrombus. Der Prozentsatz der Patienten mit LAA-Thromben stieg mit jedem Wert dieser Parameter an (weitere Einzelheiten siehe Abb. 2a-d). Mehr als die Hälfte der Patienten mit LAA-Thromben hatten Fibrinogenwerte von mehr als 340 mg/dl (64%) und 77,3% CRP-Konzentrationen von über 1 mg/dl (Abb 2a und b). Ebenso waren steigende Werte von Troponin I und NT-proBNP mit einem höheren Prozentsatz von Patienten mit LAA-Thromben verbunden. 83,1% der Patienten mit LAA-Thrombus wiesen NT-proBNP-Werte  $> 9000$  pg/ml und 73,8% eine Troponin I-Konzentration von  $> 0,030$  ng/ml auf. (Abb. 2c und d). Es zeigte sich eine inverse Beziehung zwischen glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und Patienten mit LAA-Thrombus. Je niedriger die GFR war, desto höher war der Prozentsatz der Patienten mit LAA-Thrombus. 75,9% der Patienten mit LAA-Thrombus zeigten eine GFR  $< 40$  ml/min/1,72m<sup>2</sup> (Abb. 2e).



**Abbildung 2:** Korrelation zwischen den verschiedenen Konzentrationen von Fibrinogen (a), C-reaktivem Protein (CRP) (b), Troponin T (c) und NT-proBNP (d) im Serum und dem Prozentsatz der Patienten mit und ohne LAA-Thrombus.

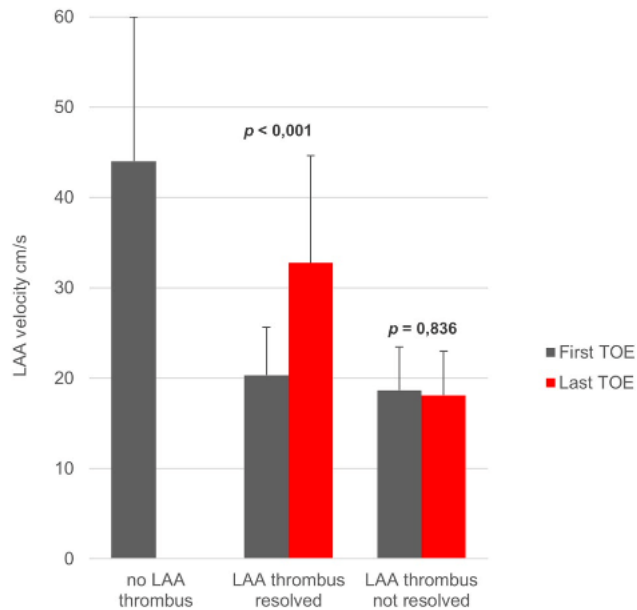
#### 7.4 Vergleich der Patientengruppen mit aufgelöstem vs. nicht aufgelöstem LAA-Thrombus

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt. Patienten mit persistierendem LAA-Thrombus waren signifikant älter ( $73,8 \pm 8,2$  vs.  $69,9 \pm 8,7$  Jahre;  $p < 0,001$ ), hatten mehr Schlaganfälle in ihrer Anamnese ( $27,8\%$  vs.  $15,2\%$ ,  $p=0,012$ ) und wiesen signifikant höhere CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores auf ( $> 5$   $51,9\%$  vs.  $33,9\%$ ,  $p=0,002$ ). In der Gruppe mit persistierendem LAA-Thrombus war die Prävalenz der Trikuspidalklappeninsuffizienz einschließlich Rekonstruktion höher ( $30,8\%$  vs.  $17,5\%$ ,  $p = 0,012$ ). Auch die Größe des rechten Vorhofs war in der Gruppe mit LAA-Thrombus signifikant höher ( $27,12 \pm 6,7$  vs.  $24,09 \pm 5,1$  cm<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ).

In der Gruppe, die den LAA-Thrombus aufgelöst hatten, waren die im letzten TEE gemessenen LAA-Flussgeschwindigkeiten im Vergleich zu denen im ersten TEE signifikant höher ( $32,7 \pm 11,9$  vs.  $20,3 \pm 5,3$ ,  $p < 0,001$ ). Im Gegensatz dazu waren die Flussgeschwindigkeiten in der Gruppe, die den LAA-Thrombus nicht aufgelöst hatten, in der Folge-TEE-Untersuchung unverändert ( $18,1 \pm 4,9$  cm/s vs.  $18,7 \pm 4,8$  cm/s,  $p = 0,836$ , Abb. 3).

Bei Patienten mit persistierenden LAA-Thromben zeigte sich laborchemisch eine schlechtere Nierenfunktion (GFR  $56,1 \pm 20,85$  vs.  $64,5 \pm 21,5$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), höhere Werte von Troponin I ( $0,046 \pm 0,03$  vs.  $0,028 \pm 0,02$  ng/ml,  $p < 0,001$ ) und Fibrinogen ( $433,8 \pm 71,1$  vs.  $412,3 \pm 74,2$  mg/dl,  $p < 0,001$ ) und ein weniger gut eingestellter Diabetes mellitus (HbA1c  $50,58 \pm 11,2$  vs.  $46,1 \pm 11,3$  mmol/mol,  $p = 0,028$ ).

In beiden Gruppen stiegen die INR-Werte während des Beobachtungszeitraums, wobei die INR-Werte in der Gruppe mit aufgelöstem LAA-Thrombus von  $2,13 \pm 0,63$  auf  $2,7 \pm 0,66$  und in der Gruppe mit persistierendem LAA-Thrombus von  $2,34 \pm 1,2$  auf  $2,8 \pm 0,97$  anstiegen. Der Prozentsatz der Patienten ohne wirksame Antikoagulation zum Zeitpunkt der letzten Aufnahme betrug  $12\%$  in der Gruppe mit persistierendem Thrombus und  $22,2\%$  in der Gruppe mit aufgelöstem LAA-Thrombus ( $p < 0,001$ ). In diesen Fällen wurde den Patienten von ihren Ärzten geraten, die orale Antikoagulation 2-3 Tage vor der Aufnahme abzusetzen, um das Blutungsrisiko für die zu erwartenden invasiven Eingriffe zu minimieren. Die Dauer der oralen Antikoagulation zwischen dem ersten und dem letzten Krankenhausbesuch unterschied sich statistisch nicht zwischen den Gruppen ( $145 \pm 215$  vs.  $184 \pm 222$  Tage,  $p = 0,139$ ).



**Abbildung 3:** Vergleich der LAA-Flussgeschwindigkeiten. Die LAA-Flussgeschwindigkeiten wurden bei Patienten ohne LAA-Thromben und bei Patienten mit LAA-Thromben gemessen. Die LAA-Flussgeschwindigkeiten von Patienten, deren LAA-Thromben sich unter intensiverer Behandlung aufgelöst oder nicht aufgelöst hatten, wurden beim ersten Kontakt (erstes TEE) und beim letzten Kontakt gemessen (letztes TEE).

## 7.5 Erfolgsraten bei der Wiederherstellung des Sinusrhythmus in der Gruppe ohne initial gesehen LAA-Thrombus und in der Gruppe mit aufgelöstem LAA-Thrombus

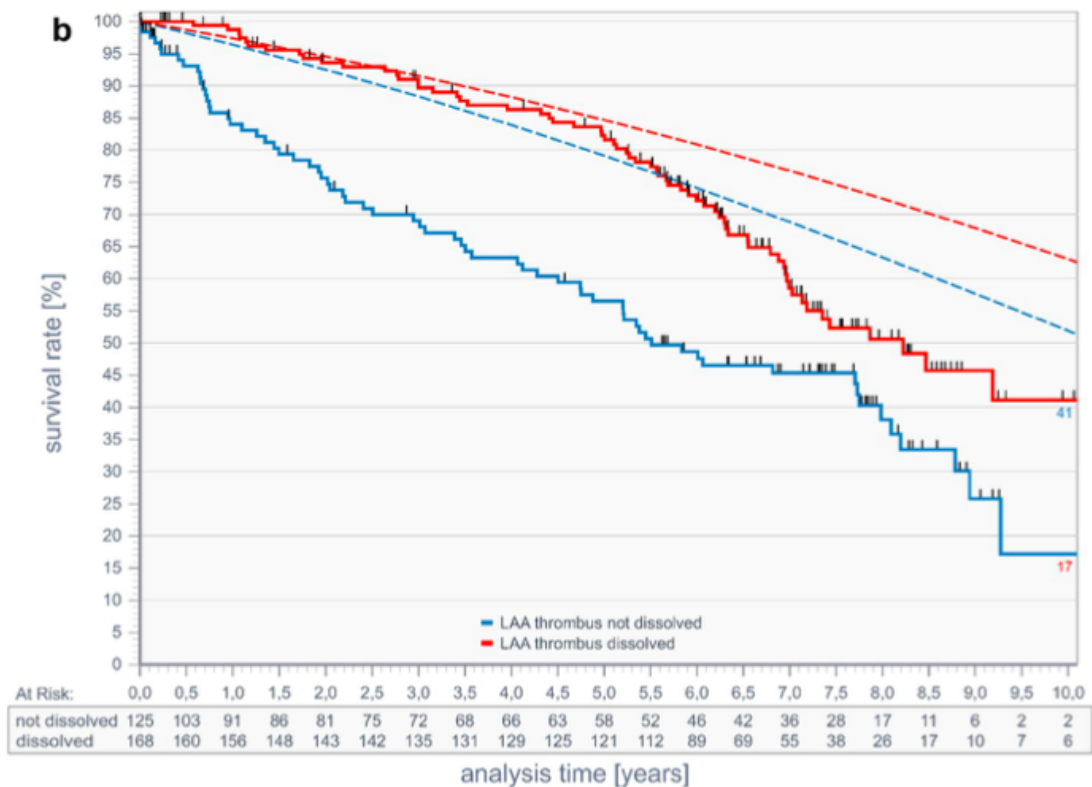
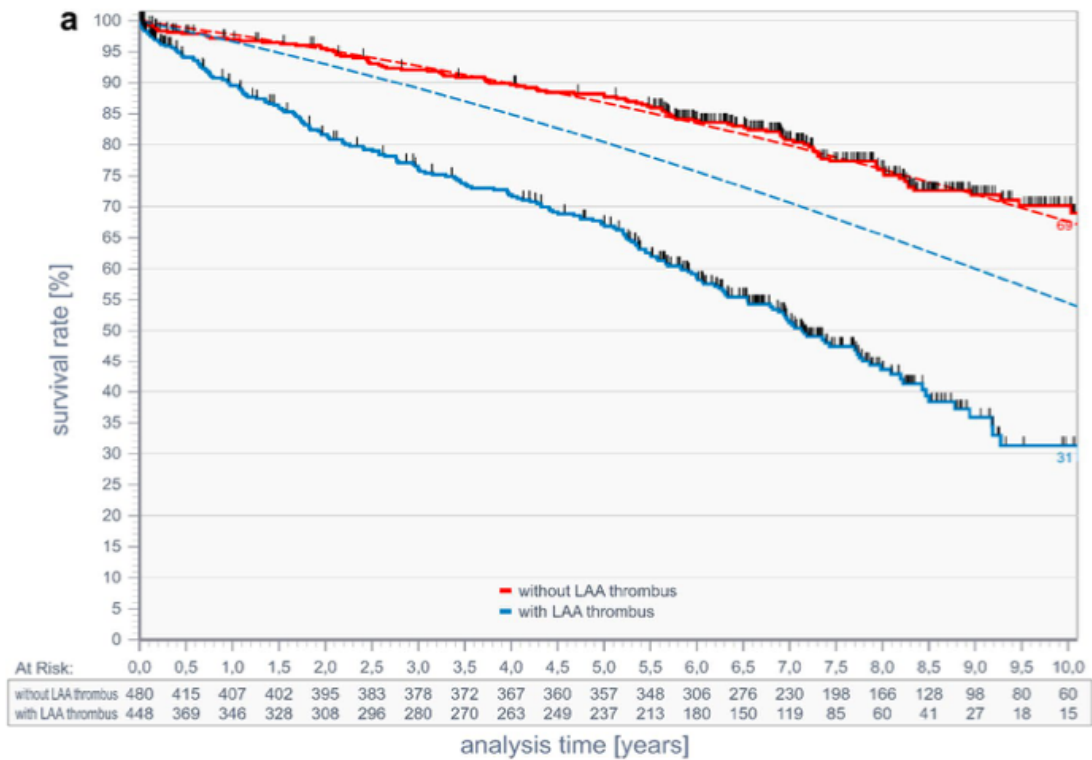
Tabelle 3 zeigt die unmittelbaren Erfolgsraten für die Wiederherstellung des Sinusrhythmus nach interventioneller Pulmonalvenenisolation (PVI) und/oder elektrischer Kardioversion (eCV) bei Patienten ohne LAA-Thrombus beziehungsweise bei Patienten, bei denen sich der LAA-Thrombus aufgelöst hat. Mit PVI allein konnte der Sinusrhythmus bei 95,6% der Patienten ohne LAA-Thromben und bei 66,6% der Patienten mit aufgelösten LAA-Thromben erreicht werden ( $p < 0,003$ ). Ähnliche Ergebnisse wurden beobachtet, wenn eine Elektrokardioversion in den entsprechenden Gruppen durchgeführt wurde (93,9% gegenüber 68,5%,  $p < 0,001$ ). Bei Anwendung einer kombinierten Strategie (PVI und eCV) lagen die Erfolgsraten für einen Sinusrhythmus bei 98,2% in der Gruppe ohne Thrombus und bei 83,6 % in der Gruppe mit aufgelöstem Thrombus ( $p < 0,001$ ).

## 7.6 Identifizierung unabhängiger Variablen, die die Bildung oder Auflösung eines LAA-Thrombus beeinflussen

Zur Identifikation unabhängiger Prädiktoren für die Auflösung eines LAA-Thrombus führten wir eine logistische Regressionsanalyse durch (Tabelle 4). Die unabhängigen Variablen Alter, Art des Vorhofflimmerns (permanent oder persistent) und LAA-Entleerungsflussgeschwindigkeiten erwiesen sich dabei als signifikant. Jedes zusätzliche Lebensjahr verringerte die Wahrscheinlichkeit, dass sich ein LAA-Thrombus auflöste, um das 0,95-fache. Bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern war die Wahrscheinlichkeit, dass sich der LAA-Thrombus auflöste, um das 0,95-fache geringer ( $p=0,001$ ). Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern war die Wahrscheinlichkeit, dass sich der LAA-Thrombus auflöste, 2,82-mal größer als bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern (Odds Ratio =0,354,  $p=0,001$ ). Jeder Anstieg der Geschwindigkeit um 1 cm/s erhöhte die Wahrscheinlichkeit der Auflösung des LAA-Thrombus um das 1,061-fache ( $p=0,022$ ).

## 7.7 Auswirkung eines LAA-Thrombus auf die Langzeit-Gesamtmortalität

Die 10-Jahres-Überlebensrate für Patienten ohne LAA-Thrombus betrug 69% und 31% in der Gruppe mit LAA-Thrombus (Abb. 4a). Patienten ohne LAA-Thromben hatten die gleiche Gesamtmortalitätsrate wie die alters- und geschlechtsgleiche Allgemeinbevölkerung (Statistisches Bundesamt, 2017/2019), während die Gesamtmortalität der Patienten mit LAA-Thromben höher war verglichen zur alters- und geschlechtsgleichen Allgemeinbevölkerung (31 % vs. 54%). Patienten mit aufgelösten LAA-Thromben hatten eine bessere 10-Jahres-Überlebensrate als Patienten, bei denen die LAA-Thromben nicht aufgelöst werden konnten (41% vs. 17%, Abb 4b). Die Überlebensraten von Patienten mit aufgelösten LAA-Thromben zeigten im Vergleich zur alters- und geschlechtsgleichen Gruppe eine geringere Überlebensrate nach 10 Jahren (41% vs. 63%), wobei die Kurven nach 4,8 Jahren divergierten. Deutlich schlechter als die alters- und geschlechtsgleiche Gruppe waren die Überlebensraten von Patienten mit persistierenden LAA-Thromben (17% vs. 52%).



**Abbildung 4:** Vergleich der Gesamtmortalität von Patienten ohne (rote Linie) und mit LAA-Thromben (blaue Linie). Die gestrichelten Linien stellen die geschätzte Gesamtmortalität einer alters- und geschlechtsgemachten Allgemeinbevölkerung in Deutschland dar, die den beiden Gruppen entspricht (a). Vergleich der Gesamtmortalität von Patienten, bei denen die LAA-Thromben nicht aufgelöst wurden (blaue Linie), und von Patienten, bei denen die LAA-Thromben aufgelöst wurden (rote Linie). Die gestrichelten Linien stellen die geschätzte Gesamtmortalität einer alters- und geschlechtsähnlichen Allgemeinbevölkerung in Deutschland dar, die jeder der beiden Gruppen entspricht (b).

## 8 Diskussion

Unsere Studienpopulation stellt die nach unserem Kenntnisstand bisher größte untersuchte Kohorte an Patienten mit LAA-Thrombus dar. Untersucht wurden eine große Anzahl von klinischen, echokardiographischen und laborchemischen Parametern, die zuvor in kleineren Studien (13-126 Patienten) als relevant für eine Thrombusbildung im linken Vorhof identifiziert wurden (15, 18, 22, 23, 24, 31, 32, 39, 40, 51, 63).

Darüber hinaus haben wir Faktoren identifiziert, die mutmaßlich für die Auflösung bzw. Persistenz von LAA-Thromben verantwortlich sind. Zudem konnten wir zeigen, dass Patienten mit LAA-Thromben ein deutlich schlechteres Langzeitüberleben hatten.

5,8% der Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern hatten LAA-Thromben. Eine ähnliche Zahl wurde bereits früher berichtet (31). Die Thrombenbildung trat vor allem bei Patienten mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern auf. Zwei neuere Studien (17, 60) zeigten, dass Patienten mit persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern ein höheres Schlaganfallrisiko hatten als Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern. Beim Vergleich von Patienten *mit* LAA-Thrombus zu Patienten *ohne* Thrombus hatten die Patienten *mit* Thrombus in unserer Studie ein höheres Alter, einen höheren CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score, häufiger bereits einen Schlaganfall erlitten und häufiger eine strukturelle Herzerkrankung. Zudem wiesen diese Patienten häufiger eine fortgeschrittene Atherosklerose auf.

Patienten mit LAA-Thromben wiesen eine höhere Anzahl von Herzklappenerkrankungen auf. Dazu gehörten eine Aortenstenose, Mitralklappenstenose und Trikuspidalklappeninsuffizienz. Palmer et al. hat gezeigt (55), dass sich bei einem Drittel der Patienten mit Vorhofflimmern und schwerer Aortenstenose, die mit TAVR behandelt wurden, ein LAA-Thrombus gebildet hat. Bei Patienten mit schwerer Mitralklappenstenose war die Inzidenz von LAA-Thromben höher als bei Patienten mit Mitralklappenregurgitation bzw. in der Kontrollgruppe (21). Zudem wiesen diese Patienten mit Mitralklappenstenose eine deutlich eingeschränkte LAA-Füllung aufgrund einer erheblich reduzierten Flussgeschwindigkeit im linken Vorhof auf (21).

Eine interstitielle Fibrose, die durch einen erhöhten linksseitigen Füllungsdruck begünstigt wird, führte nachweislich zu einer Versteifung des linken Vorhofes und einer Beeinträchtigung der LA-Kontraktilität (7). Infolgedessen erhöhen sich die pulmonal arteriellen Drücke, was in einer Rechtsherzdilatation und sekundären Trikuspidalregurgitation resultiert (12). In Analogie zu diesen pathophysiologischen



Befunden konnten auch wir zeigen, dass Patienten mit LAA-Thromben eine fortgeschrittenere systolische und diastolische LV-Dysfunktion, größere LA- und RA-Diameter, niedrige LAA-Entleerungsgeschwindigkeiten ( $\leq 20$  cm/s) und signifikant häufiger eine Trikuspidalregurgitation aufwiesen. Das Vorliegen einer kongestiven Herzinsuffizienz (EF  $< 56$  %) und einer diastolischen Dysfunktion, bestimmt durch  $E/e' > 15$ , erwiesen sich als unabhängiger Prädiktor für die Entstehung eines LAA-Thrombus (15, 18, 51).

Wir konnten zeigen, dass Marker wie das NT-pro BNP und hochsensitive Troponin I, die auf eine vermehrte Wandspannung bzw. einen Myokardschaden hindeuten, bei Patienten mit LAA-Thromben ebenfalls deutlich erhöht waren. Diese Beobachtung bestätigt Ergebnisse aus früheren Studien (24, 63). Darüber hinaus konnten wir eine Korrelation zwischen steigenden Troponin I- und NT-proBNP-Werten und einem steigenden Anteil an Patienten mit LAA-Thrombus nachweisen. Die gleiche Beziehung wurde für Fibrinogen und CRP gefunden, was darauf hindeutet, dass das Ausmaß der kardialen Belastung und Entzündung mit der Thrombusbildung und der Thrombuspersistenz assoziiert ist. Berg et al. (6) konnten zeigen, dass Troponin T, NT-proBNP, Alter und Schlaganfall in der Vorgeschichte die stärksten Prädiktoren für Schlaganfall und systemische Embolie waren. Darüber hinaus ist bekannt, dass erhöhte hs-Troponin- und BNP-Werte nicht nur mit niedrigen LAA-Flussgeschwindigkeiten und dem Auftreten von LAA-Thromben assoziiert sind, sondern auch mit einer schlechteren Prognose bei Patienten mit Vorhofflimmern einhergehen (24, 49, 63). Es hat sich gezeigt, dass die Addition einer Reihe dieser Faktoren zum CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score die Vorhersage von Schlaganfall und LAA-Thrombusbildung verbessert (32, 51).

In unserer Studie schienen ein schlecht eingestellter Diabetes und eine fortgeschrittene Nierenfunktionsstörung eine wichtige Rolle bei der Persistenz des LAA-Thrombus zu spielen. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass beide Erkrankungen mit vermehrter Inflammation, Gerinnungsstörungen und atrialer Fibrose einhergehen (34, 66). Fortgeschrittenes Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit sind bekannte Risikofaktoren für Vorhofflimmern und thromboembolische Ereignisse (52). In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen erwies sich eine GFR  $< 57$  (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) als wichtiger Prädiktor für die Entstehung eines LAA-Thrombus (31).

Bisher liegen keine publizierten Daten vor, die eine Assoziation von Fibrinogen mit der Bildung von LAA-Thromben aufzeigen. Bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer

Nierenerkrankung war der Fibrinogenspiegel ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität (20).

Auch bei Diabetikern kommt es zu nachweislich zu erhöhten Fibrinogenwerten (30). Vorhofflimmern sorgt über prothrombotische endotheliale Veränderungen, eine Thrombozytenaktivierung und Thrombinbildung für ein thrombogenes Milieu im linken Vorhof (38, 67). Es ist denkbar, dass sich die systemische Erhöhung prothrombotischer Faktoren wie Fibrinogen und die durch persistierendes Vorhofflimmern ausgelösten prothrombotischen Ereignisse im LA sich gegenseitig verstärken und die Thrombusbildung fördern.

Nur wenige Studien haben sich mit der Frage beschäftigt, in welchem Ausmaß sich LAA-Thromben auflösen und welche anderen Faktoren als orale Antikoagulanzen an diesem Prozess beteiligt sein könnten. In Übereinstimmung mit anderen Studien (48, 50) lösten sich bei mehr als der Hälfte unserer Patienten mit initialem LAA-Thrombus dieser wieder auf. Wir konnten zum ersten Mal zeigen, dass bei Patienten, die ihre Thromben auflösten, die durchschnittliche LAA-Flussgeschwindigkeit im Laufe der Zeit signifikant anstieg, obwohl sie weiterhin Vorhofflimmern hatten. Diese Beobachtung deutet auf eine "kontraktile Reserve" des LAA hin, die bei kontrollierter Herzfrequenz und unter blutdrucksenkender Therapie beobachtet wurde. In Analogie dazu berichteten Noda et al. (53), dass die LAA-Flussgeschwindigkeit während des Vorhofflimmerns durch die ventrikuläre Herzfrequenz moduliert werden. Längere Herzzyklen wurden mit höheren LAA-Flussgeschwindigkeiten in Verbindung gebracht (53). Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass der LA-Druck eine wichtige Determinante des LAA-Flusses ist. Eine Behandlung, die zu einem niedrigeren LA-Füllungsdruck führte, ging mit einer verbesserten LAA-Kontraktion einher (1). Beide Beobachtungen sprechen für eine strenge Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz bei Patienten mit LAA-Thromben. Obwohl noch nicht untersucht, könnte auch die Auflösung des LAA-Thrombus selbst zur Verbesserung der LAA-Geschwindigkeiten beitragen, da das Vorhandensein des Thrombus das verfügbare Volumen der LAA verringert und ihre Mechanik beeinflusst haben könnte. Höhere LAA-Flussgeschwindigkeiten während des Vorhofflimmerns weisen auf Patienten hin, bei denen die Wahrscheinlichkeit größer ist, dass sie ein Jahr nach erfolgreicher eCV, im Sinusrhythmus bleiben (3). Unsere Ergebnisse zeigten auch, dass Patienten ohne LAA-Thromben viel höhere LAA-Flussgeschwindigkeiten und eine höhere Erfolgsrate bei der Wiederherstellung des Sinusrhythmus aufwiesen als Patienten, bei denen ursprünglich LAA-Thromben vorlagen und diese aufgelöst wurden.

Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass Flussgeschwindigkeiten  $\leq 20$  cm/s mit der Bildung von LAA-Thromben und einer höheren Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen einhergehen (23, 29, 48). Zudem waren niedrige Flussgeschwindigkeiten assoziiert mit einer fortgeschrittenen atrialen Fibrose (Akoum et al.). Diese atriale Bindegewebsvermehrung ist nicht nur Ausdruck eines normalen Alterungsprozesses, sondern tritt auch bei fortgeschrittenen Herz- und Nierenerkrankungen sowie Diabetes mellitus auf (34, 66). Das anhaltende Vorhofflimmern führt dabei zu elektrischen und strukturellen Veränderungen im Bereich des Vorhofs („elektromechanisches Remodelling“), die das Vorhofflimmern selber unterhalten können und die Entstehung einer Fibrose begünstigen (47). Das Ausmaß von sogenannten „low voltage areas“ im linken Vorhof ist dabei assoziiert mit dem Auftreten von Schlaganfällen (41). Auch Marrouche et al. konnten in der DECAAF-Studie (44) nachweisen, dass der MR-tomographische Nachweis von linksatrialer Fibrose mit dem Vorhandensein von Spontankontrast bzw. einem Thrombus im linken Vorhof assoziiert war. In Übereinstimmung mit diesen Befunden fanden auch wir in unserer Studie bei Patienten mit einem initial gesehenen LAA-Thrombus einen höheren Anteil von atrialer Fibrose („low voltage areas“) im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchung (Tabelle 4). Die von uns durchgeführte multivariable Regressionsanalyse zeigte, dass die unabhängigen Variablen Alter, permanentes Vorhofflimmern und initiale LAA-Flussgeschwindigkeit Einfluss haben auf eine Thrombusauflösung. Diese war unwahrscheinlicher, wenn die Patienten älter waren, ein permanentes Vorhofflimmern hatten oder eine niedrige LAA-Flussgeschwindigkeit aufwiesen, die sich auch unter der begonnenen Therapie nicht verbesserte.

Bezüglich der Prognose konnten wir erstmals nachweisen, dass die 10-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit LAA-Thromben im Vergleich zu Patienten ohne Thromben stark reduziert war. Das 10-Jahres-Überleben von Patienten mit persistierendem LAA-Thrombus war ebenfalls schlechter als das von Patienten mit aufgelöstem Thrombus. Die Unterschiede in der Überlebensrate wurden auch deutlich, wenn man die Gruppen mit einer alters- und geschlechtsgleichen Allgemeinbevölkerung vergleicht. Patienten mit LAA-Thromben weisen eine höhere Belastung durch Komorbiditäten auf. Das Vorhandensein von LAA-Thromben kann durch thromboembolische Ereignisse dabei zusätzlich zur Sterblichkeit beitragen. Vorhofflimmern ist nachweislich mit einem erhöhten Risiko für Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, ischämische Schlaganfälle und Herzerkrankungen, plötzlichen Herztod, Herzinsuffizienz, chronische Nierenerkrankungen

und periphere Atherosklerose assoziiert (Oduyayo, Wong, Hsiao, Hopewell, & Altman, 2016). Ein LAA-Verschluss während einer Herzoperation bei Patienten mit Vorhofflimmern verringert das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie (68). Es wurde gezeigt, dass Patienten mit LAA-Thromben ein geringeres ereignisfreies Überleben mit kardiovaskulärem Tod haben als Patienten ohne Thromben (11). Die Castle-AF-Studie (57) zeigte, dass die Ablation von Patienten mit Vorhofflimmern und reduzierter LVEF zu einer Verbesserung der systolischen Pumpfunktion führte und gleichzeitig die Gesamtmortalität verringerte. Dieses Ergebnis gibt Rückschlüsse darauf, dass nicht nur die Belastung durch Krankheiten, welche Vorhofflimmern begünstigen, für den Tod verantwortlich sind, sondern auch das Vorhofflimmern selbst dabei eine wichtige Rolle spielt.

## 9 Schlussfolgerung

Die Bildung von LAA-Thromben ist ein multifaktorielles Geschehen, bei dem sich zahlreiche Einzelfaktoren in einem komplexen Zusammenspiel gegenseitig verstärken und im Laufe der Zeit zu irreversiblen strukturellen Veränderungen der Vorhofwand führen.

Folgende neue Erkenntnisse wurden gewonnen:

Die Prävalenz von LAA-Thromben ist mit steigenden Konzentrationen von Entzündungsparametern und Markern der kardialen Belastung sowie einer abnehmenden Nierenfunktion verbunden. Dies weist auf einen dynamischen Prozess der Verschlechterung von Organfunktion hin. Nicht nachgewiesen werden konnte ein Zusammenhang zwischen Fibrinogen und der Bildung und Persistenz von LAA-Thromben. Ein Vergleich zwischen Patienten, deren LAA-Thromben aufgelöst werden konnten mit denen, bei denen dies nicht gelang, wurde so bisher nicht durchgeführt.

Zu den Faktoren, die trotz wirksamer oraler Antikoagulation mit der Persistenz von LAA-Thromben in Verbindung gebracht werden konnten, gehören ein schlecht eingestellter Diabetes, fortgeschrittene Niereninsuffizienz, hohe Troponin-T- und Fibrinogenwerte sowie Indikatoren für eine rechtsventrikuläre Dysfunktion, welche höchstwahrscheinlich auf eine langanhaltende linksventrikuläre Dysfunktion und erhöhte pulmonale Drücke zurückzuführen ist. Die Auflösung des Thrombus ging mit einem signifikanten Anstieg der Flussgeschwindigkeiten im LAA einher, was auf eine kontraktile Reserve des LAA schließen lässt.

Der kurzfristige Erfolg bei der Wiederherstellung des Sinusrhythmus war bei Patienten mit aufgelöstem Thrombus im Vergleich zu Patienten ohne initialen LAA-Thrombus signifikant geringer, wenn PVI und eCV kombiniert wurden. Im Vergleich zu Patienten ohne LAA-Thromben sowie im Vergleich zur alters- und geschlechtsgleichen Gruppe war das Vorhandensein eines LAA-Thrombus mit einer deutlich erhöhten Gesamtmortalität verbunden. Patienten, die ihre LAA-Thromben aufgelöst hatten (>50%), wiesen eine bessere Langzeitprognose als Patienten mit persistierenden LAA-Thromben auf. Daraus lässt sich schließen, dass LAA-Thromben (v.a. persistierende) ein Indikator für eine schlechtere Prognose sind und oft mit fortgeschrittener Nieren- und Herzinsuffizienz einhergehen.

Daher ist es wichtig, kardiovaskuläre Risikofaktoren, die bei der Bildung von LAA-Thromben eine Rolle spielen, frühzeitig und aggressiv zu behandeln. Eine hochmoderne gerätetechnische und medikamentöse Therapie sollte durchgeführt werden, um eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz und der Nierenfunktionsstörung zu verhindern.

Abschließend lässt sich sagen, dass ein LAA-Thrombus bei einer Reihe von Patienten kein irreversibles Schicksal ist, sondern die Ärzte dazu motivieren sollte, alle verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten zu intensivieren.

Einschränkungen der Studie:

Die Daten beruhen auf einer retrospektiven Studie an einem einzigen Zentrum. Eine Reihe von Patienten aus der Gruppe, bei denen ein LAA-Thrombus diagnostiziert wurde, meldete sich nach dem ersten Kontakt nicht mehr in unserer Einrichtung und gingen für die Nachuntersuchung verloren. Dies könnte zu einer Verzerrung der Stichprobe führen.

Außerdem gab es mehrere Patienten mit LAA-Thromben ohne orale Antikoagulation bei Erstaufnahme, was ebenfalls zu einer Verzerrung beim Vergleich von Patienten *mit* und *ohne* LAA-Thromben geführt haben könnte. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie war eine Reihe der untersuchten Parameter nicht für alle Patienten verfügbar. Dies verhinderte eine Multiregressionsanalyse mit *allen* untersuchten Parametern. Außerdem war es nicht möglich, die Compliance der Patienten bei der Einnahme von Medikamenten zu bewerten. Die Tatsache, dass die INR-Werte innerhalb des therapeutischen Bereichs lagen und während des Beobachtungszeitraums anstiegen, kann jedoch indirekt auf die Compliance hinweisen. Eine Langzeitbeobachtung der Rhythmuskontrolle bei den Patienten der verschiedenen Gruppen fand nicht statt.

## 10 Zusammenfassung

Anhand dieser retrospektiven Studie mit 7759 Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern sollten primär klinische, echokardiografische und laborchemische Parameter identifiziert werden, welche zur Thrombenbildung im linken Vorhof beitragen. In einem nächsten Schritt sollte geklärt werden, inwieweit eine Thrombenbildung reversibel ist und ob dies ein Surrogatparameter für eine schlechtere Prognose ist. Aus unserer Testgruppe wurde bei 450 Patienten (5,8%) ein LAA-Thrombus diagnostiziert. Diese Patienten wurden mit einer Kontrollgruppe (Zufallsprinzip) von 481 Patienten ohne LAA-Thrombus verglichen. Zu den therapeutischen Zielen zählte die Wiederherstellung des Sinusrhythmus mittels Antiarrhythmika der Klasse I oder III (Amiodaron), Pulmonalvenenisolation (PVI) und/oder elektrische Kardioversion sowie die Auflösung des LAA-Thrombus.

Von den 450 Patienten mit LAA-Thrombus konnte bei 146 Patienten kein Follow-up durchgeführt werden. Bei den verbleibenden 304 Patienten lösten sich bei 56,3% die Thromben auf. Beim Vergleich beider Gruppen zeigte sich bei den Patienten *mit* LAA-Thrombus ein signifikant höheres Alter, mehr Schlaganfälle, eine höhere Rate an strukturellen Herzerkrankungen, höhere CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores, eine schlechtere Nierenfunktion, ein weniger gut eingestellter Diabetes, eine weiter fortgeschrittene Herzinsuffizienz, geringere LAA-Entleerungsgeschwindigkeiten und höhere Werte von Herz- und Entzündungsmarkern (alle  $p < 0,001$ ).

Zum ersten Mal konnte gezeigt werden, dass die Auflösung des Thrombus mit einem signifikanten Anstieg der Flussgeschwindigkeiten im LAA einherging, was auf eine kontraktile Reserve der LAA schließen lässt.

Ebenfalls wurden unterschiedliche Erfolgsraten bei der Wiederherstellung des Sinusrhythmus verglichen. Gegenübergestellt wurden eine alleinige PVI bzw. Elektrokardioversion und die kombinierte Strategie (PVI und eCV). Mit PVI allein konnte der Sinusrhythmus bei 95,6% der Patienten ohne LAA-Thromben und bei 66,6% der Patienten mit aufgelösten LAA-Thromben erreicht werden ( $p < 0,001$ ). Ähnlich verhielt es sich bei der eCV (93,2% gegenüber 63,3%). In Kombination beider Verfahren konnte der Sinusrhythmus bei 83,6 % der Patienten mit aufgelösten Thromben und bei 98,2 % der Patienten ohne Thromben wiederhergestellt werden ( $p < 0,001$ ). In Bezug auf die Langzeit-Gesamtmortalität zeigt sich, dass das Vorhandensein von LAA-Thromben mit einer

deutlich geringeren 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (31 %) im Vergleich zu Patienten ohne Thromben (69 %) verbunden war.

### **Summary**

The aim of our retrospective study of 7759 patients with symptomatic atrial fibrillation was to identify clinical, echocardiographic, and laboratory parameters that contribute to thrombus formation in the left atrial appendage. In the next step we tried to clarify the extent to which thrombus formation is reversible and whether this is a surrogate parameter for poor prognosis. 450 patients (5.8%) with LAA thrombus were identified. These patients were compared with a randomized control group of 481 patients without LAA thrombus. The primary therapeutic goals were to restore sinus rhythm using class I or III antiarrhythmic drugs (amiodarone), pulmonary vein isolation (PVI), and/or electrical cardioversion, and the resolution of LAA thrombus. Out of 450 patients with LAA thrombus, follow-up was not possible in 146 patients. In the remaining 304 patients, thrombus resolved in 56.3%.

Comparing both groups, patients with LAA thrombus showed significantly higher age, more strokes, higher rates of structural heart disease, higher CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores, worse renal function, less well-controlled diabetes, more advanced heart failure, lower LAA emptying rates, and higher levels of cardiac and inflammatory markers (all  $p < 0.001$ ).

For the first time, thrombus resolution was shown to be associated with a significant increase in LAA flow velocities, suggesting LAA contractile reserve.

We also compared different success rates in restoring sinus rhythm. PVI or electrocardioversion alone and the combined strategy (PVI and eCV) were contrasted. With PVI alone, sinus rhythm was achieved in 95.6% of patients without LAA thrombi and in 66.6% of patients with resolved LAA thrombi ( $p < 0.001$ ), similarly with eCV (93.2% versus 63.3%). In combination, sinus rhythm was restored in 83.6% of patients with resolved thrombi and in 98.2% of patients without thrombi ( $p < 0.001$ ). With respect to long-term all-cause mortality, the presence of LAA thrombi was associated with a significantly lower 10-year survival (31%) as compared to patients without thrombi (69%).

**Tabelle 1: Grundlegende Merkmale von Patienten ohne und mit LAA-Thromben**

	Ohne LAA-Thrombus insgesamt n=481	Mit LAA-Thrombus insgesamt n=450	<i>p-Wert</i>
Alter (Jahre)	67,8±10,2	72,5±8,8	<b>&lt;0,001</b>
Geschlecht	293 (60,9%)	292 (64,9%)	0,21
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30,9±6,0	30,2±5,9	0,07
<b>Zerebrale thrombotische Ereignisse</b>			
TIA	14 (2,9%)	20 (4,5%)	0,21
Schlaganfall	54 (11,2%)	87 (19,3%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Bluthochdruck</b>			
Bluthochdruck	442 (91,9%)	416/432 (96,3%)	<b>0,005</b>
Diabetes mellitus Type II	110 (22,9%)	159 (35,3%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Atherosklerotische Gefäßerkrankung</b>			
periphere arterielle Verschlusskrankheit	46/394 (11,7%)	90/374 (24,1%)	<b>&lt;0,001</b>
Koronare Herzerkrankung - Eingefäßerkrankung - Zweigefäßerkrankung - Dreigefäßerkrankung	166/459 (36,2%) - 70 (42,4%) - 42 (25,5%) - 53 (32,1%)	237/442 (53,6%) - 93 (38,8%) - 57 (23,8%) - 84 (35,0%)	<b>&lt;0,001</b>
Koronare Herzerkrankung und periphere arterielle Verschlusskrankung	37/387 (9,6%)	74/353 (21,0%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Strukturelle Herzkrankheiten</b>			
DCM	40 (8,3%)	85 (18,9%)	<b>&lt;0,001</b>
HOCM/HCM	7 (1,4%)	10 (2,2%)	0,055
Herzklappenerkrankungen (moderat und schwer) - Mitralklappenstenose - Mitralklappeninsuffizienz - frühere Mitralklappenoperation und intervenierendes Verfahren	9/473 (1,9%) 72/467 (15,4%) 33 (6,8%)	30 (6,7%) 89/441 (20,2%) 47/438 (10,7)	<b>&lt;0,001</b> 0,06 0,17
- Aortenklappenstenose Frühere Aortenklappenoperation/ Intervenierendes Verfahren	19 (4,0%) 23 (4,7%)	55 (12,2%) 32 (7,7%)	<b>&lt;0,001</b>
- Aortenklappeninsuffizienz	17 (3,5%)	27/428 (6,3%)	0,052
- Trikuspidalklappeninsuffizienz vorherige Rekonstruktion	47/467 (10,1%) 2/467 (0,4%)	121 (26,9%) 12 (2,7%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Echokardiographische Merkmale</b>			
Auswurfraction %	54,7±12,9	42,6±16,4	<b>&lt;0,001</b>



Septumdurchmesser (mm)			
- ≤ 13 mm	n=447 374 (83,6%)	n=431 320 (74,2%)	<0,001
- ≥ 14 mm	73 (16,3%)	111 (25,7%)	
LA-Durchmesser parasternale lange Achse (mm)	47,7±7,2 /143	50,2±6,6/138	0,003
LA -Bereich 4 Kammeransicht (cm <sup>2</sup> )	27,4±6,2/388	31,4±7,1/394	<0,001
RA -Bereich 4 Kammeransicht (cm <sup>2</sup> )	24,09±5,1/293	27,12±6,7/367	<0,001
LAA Flussgeschwindigkeit erste TEE (cm/s)	44,0±16,2/437	19,6±5,6/421	<0,001
E/e'	14,1±4,5/215	19,1±6,9/213	<0,001
LVEDP (invasive Messung, mmHg)	16,2±5,3/191	17,9±5,3/214	0,002
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> - VASc score ≤ 4	n=477 380 (79,6%)	n=448 244 (54,5%)	<0,001
≥ 5	97 (20,3%)	204 (45,5%)	
<b>Blutchemische Merkmale</b>			
INR erste Aufnahme	n=236 2,6±0,76	n=292 2,2±0,9	<0,001
hsTroponin ng/ml (<0,014 ng/ml)	0,023±0,035/204	0,042±0,049/225	<0,001
NT-proBNP pg/ml (<300 pg/ml)	2433,0±2864,9/261	5687,9±8596,9/325	<0,001
D- Dimer mg/l (<0,23 mg/l)	0,19±0,2/129	0,31±0,3/132	0,002
C-reaktives Protein (CRP) mg/dl (<0,5 mg/dl)	0,37±0,48/471	0,98±2,01/444	<0,001
Fibrinogen mg/dl (184-480 mg/dl)	378,1±67,5/427	425,6±76,3/381	<0,001
HbA <sub>1c</sub> mmol/mol (<42 mmol/mol)	43,1±10,5/211	47,2±11,3/209	<0,001
GFR ml/min/1,73m <sup>2</sup>	73,8±22,9	59,4±22,5/448	<0,001
<b>Orale Antikoagulation bei Aufnahme</b>			
None	72 (15,0%)	120 (26,7%)	
Vitamin- K- Antagonist	253 (52,6%)	266 (59,1%)	
Factor Xa Hemmer	97 (20,2%)	38 (8,4%)	
Thrombin Hemmer	13 (2,7%)	10 (2,2%)	
Heparin mit niedrigem Molekulargewicht	42 (8,7%)	12 (2,7%)	
Heparine unfraktioniert	4 (0,8%)	4 (0,9%)	
<b>LAA-Morphologie</b>	n=251	n=163	
Cactus	71 (28,3%)	64 (39,3%)	
Chicken wing	114 (45,4%)	61(37,4%)	
Windsock	50 (19,9%)	26 (16,0%)	
Califlower	16 (6,4%)	12 (7,4%)	

Tabelle 1: Ausgangscharakteristika von Patienten ohne und mit LAA-Thromben. Die Daten werden als n (%) oder Mittelwert  $\pm$  SD angegeben. Die tatsächliche Anzahl der Patienten, die von der Gesamtzahl der Studiengruppe abweicht, wird für jeden Parameter separat angegeben. Signifikante Werte sind fett gedruckt.

**Tabelle 2: Grundlegende Merkmale von Patienten mit aufgelöstem und persistierendem LAA**

	LAA Thrombus aufgelöst insgesamt n=171	LAA Thrombus persistierend insgesamt n=133	<i>p-Wert</i>
Alter (Jahre)	69,9 $\pm$ 8,7	73,8 $\pm$ 8,2	<b>&lt;0,001</b>
Geschlecht	117 (68,4%)	90 (67,7%)	0,120
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31,1 $\pm$ 6,9/163	30,0 $\pm$ 4,9/126	0,154
<b>Zerebrale thrombotische Ereignisse</b>			
TIA	5 (2,9%)	5 (3,8%)	0,218
Schlaganfall	26 (15,2%)	37 (27,8%)	<b>0,012</b>
Bluthochdruck	160/168 (95,2%)	127/130 (97,7%)	0,538
Diabetes mellitus Type II	48 (28,1%)	50 (37,6%)	<b>0,032</b>
<b>Atherosklerotische Gefäßerkrankungen</b>			
PAD	30/153 (19,6%)	30/112 (26,8%)	0,24
CAD	n=78/169	n=76	0,626
- one vessel	34 (43,5%)	27 (34,2%)	
- two vessels	20 (25,6%)	17 (21,5%)	
- three vessels	23 (29,4%)	34 (43,0%)	
CAD + PAD	24/145 (16,6%)	24/104 (23,1%)	0,222
<b>Strukturelle Herzkrankheiten</b>			
DCM	40 (23,4%)	21 (15,8%)	0,160
HOCM/HCM	2 (1,2%)	3 (2,3%)	0,398
Herzklappenerkrankungen (moderat und schwer)			
- Mitralklappenstenose	5 (2,9%)	6 (4,4%)	<b>&lt; 0,001</b>
- Mitralklappeninsuffizienz	28/166 (16,9%)	22/130 (16,9%)	0,05
- frühere Mitralklappenoperation und intervenierendes Verfahren	20/167 (11,9%)	12/128 (9,4%)	0,304
- Aortenklappenstenose			
Frühere	13 (7,6%)	11 (8,3%)	<b>0,015</b>
Aortenklappenoperation/ Intervenierendes Verfahren	12 (7,0%)	10 (7,5%)	
- Aortenklappeninsuffizienz	4/161 (2,5%)	10/127 (7,9%)	<b>0,037</b>
- Trikuspidalklappeninsuffizienz vorherige Rekonstruktion	30 (17,5%)	41 (30,8%)	<b>0,012</b>

<b>Echokardiographische Merkmale</b>			
Auswurf fraktion %	41,8±17,0	44,1±15,4	0,051
Septumdurchmesser (mm)			
- ≤ 13 mm - ≥ 14 mm	n=167 148 (88,6%) 19 (11,4%)	n=128 103 (80,5%) 25 (19,5%)	0,536
LA Durchmesser parasternale lange Achse (mm)	50,3±8,2/55	51,1±4,9 /36	0,601
LA Bereich 4 Kammeransicht(cm <sup>2</sup> )	30,5±7,6/158	31,8±6,9/120	0,129
RA Bereich 4 Kammeransicht (cm <sup>2</sup> )	25,8±5,5/142	27,6±6,0/114	<b>0,010</b>
LAA Entleerungsflussgeschwindigkeit (cm/s)		First TOE 18,7±4,8/129  Last TOE 18,1±4,9/117	0,836
LAA Entleerungsflussgeschwindigkeit (cm/s)	First TOE 20,3±5,3/161  Last TOE 32,7±11,9/159		<b>&lt;0,001</b>
E/e'	18,2±6,7/90	19,6±6,0/72	0,177
LVEDP (invasive Messung, mmHg)	18,5±5,3/84	17,9±5,6/61	0,517
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> - VASc score ≤ 4 ≥ 5	113 (66,1%) 58 (33,9%)	64 (48,1%) 69 (51,9%)	<b>0,002</b>
<b>Blutchemische Merkmale</b>			
INR erste Aufnahme	2,13±0,63/122	2,34±1,2/88	0,109
INR letzte Aufnahme	2,70±0,66/115	2,80±0,97/92	0,352
Dauer der oralen Antikoagulation (zwischen erster und letzter Aufnahme in Tagen)	145±215/169	184±222/124	0,139
hsTroponin ng/ml (<0,014 ng/ml)	0,028±0,02/87	0,046±0,03/63	<b>&lt;0,001</b>
NT-proBNP pg/ml (<300 pg/ml)	4284±4880/130	5737±9772/96	0,144
D- Dimer mg/l (<0,23 mg/l)	0,25±0,28/50	0,28±0,25/37	0,609
C-reaktives Protein mg/dl (<0,5 mg/dl)	0,57±0,74/169	0,74±0,77	0,068
Fibrinogen mg/dl (184-480 mg/dl)	412,3±74,2/150	433,8±71,1/126	<b>0,015</b>
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol) (<42 mmol/mol)	46,1±11,3/72	50,58±11,2/56	<b>0,028</b>
GFR ml/min/1,73m <sup>2</sup>	64,5±21,5	56,1±20,85	<b>0,001</b>
<b>Orale Antikoagulation bei letzter Aufnahme</b>			
Keine effective orale Antikoagulation	38 (22,2%)	16 (12%)	

Vitamin- K- Antagonist	115 (67,3%)	92 (69,2%)	
Factor Xa nhibitor	14 (8,2%)	11 (8,2%)	
Thrombin Inhibitor	2 (1,2%)	6 (4,5%)	
Heparine mit niedrigem Molekulargewicht	2 (1,2%)	7 (5,3%)	
Heparine unfraktioniert	0 (0,0%)	1 (0,8%)	

Tabelle 2: Ausgangscharakteristika von Patienten mit aufgelösten und persistierenden LAA-Thromben. Die Daten werden als n (%) oder Mittelwert ± SD angegeben. Die tatsächliche Anzahl der Patienten, die von der Gesamtzahl der Studiengruppe abweicht, wird für jeden Parameter separat angegeben. Signifikante Werte sind fett gedruckt.

	<b>Ohne LAA Thrombus</b>	<b>LAA thrombus aufgelöst</b>	<i>p</i> - Wert
Isolierte Pulmonalvenenisolation (PVI)	n=46	n=21	<i>p</i> <0,003
- erfolgreich wiederhergestellter SR	44 (95,6%)	14 (66,6%)	
- persistierendes Vorhofflimmern	2 (4,4%)	6 (28,6%)	
- atyptisches Vorhofflimmern	0 (0,0%)	1 (4,8%)	
Isolierte Elektrokardioversion (eCV)	n=132	n=83	<i>p</i> <0,001
- erfolgreich wiederhergestellter SR	124 (93,9%)	56 (68,5%)	
- persistierendes Vorhofflimmern	8 (6,1%)	26 (31,3%)	
- atyptisches Vorhofflimmern	0 (0,0%)	1 (1,2%)	
Kombination Pulmonalvenenisolation und Elektrokardioversion	n=224	n=67	<i>p</i> <0,001
- erfolgreich wiederhergestellter SR	220 (98,2%)	56 (83,6%)	
- persistierendes Vorhofflimmern	4 (1,8%)	10 (14,9%)	
- atyptisches Vorhofflimmern	0 (0,0%)	1 (1,5%)	

Tabelle 3: Erfolgsraten bei Wiederherstellung des Sinusrhythmus mit eCV und/oder PVI in der Gruppe ohne LAA-Thrombus und der Gruppe mit aufgelöstem Thrombus

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Wald-test	df	<i>p</i>	OR	95% CI
Alter pro Jahr	- 0,051	0,015	11,503	1	0,001	0,950	0,923-0,979
permanentes AF	-1,039	0,315	10,901	1	0,001	0,354	0,191-0,656
LAA Entleerungsfluss (cm/s)	0,06	0,026	5,253	1	0,022	1,061	1,009-1,117
konstant	2,940	1,21	5,95	1	0,015	18,918	

Tabelle 4: Logistische Regressionsanalyse der Prädiktoren für die Auflösung eines LAA-Thrombus.

## 11 Literaturverzeichnis

1. Agmon, Y., Khandheria, B., Gentile , F., & Seward , J. (1999). Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. *J Am Coll Cardiol* 34(7):1867-77. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00472-6.
2. Allessie, M., Boyden, P., Camm, A., Kleber , A., & Lab, M. (2001). Pathophysiology and Prevention of Atrial Fibrillation. *Circulation* 103:769-777.
3. Antonielli, E., Pizzuti, A., Palinkas, A., Tanga, M., & Gruber, N. (2002). Clinical value of left atrial appendage flow for prediction of long-term sinus rhythm maintenance in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2002 39(9):1443-9. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01800-4. PMID: 11985905.
4. Bash, L., Buono, J., Davies, G., Martin, A., & Fahrbach, K. (2012). Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cariovasc Drug Ther.* 26:167-79.
5. Baumgartner, H., Hung, J., Bermejo, J., Chambers, J., & Evangelista, A. (2009). Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiograf* 22:1-23, doi: 10.1016/j.echo.2008.11.029 Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 May; 22(5):442. PMID 19130998.
6. Berg, D., Ruff , C., Jarolim , P., Giugliano , R., & Nordio, F. (2019). Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation* 139: 760-771.
7. Burstein, B., & Nattel, S. (2007). Atrial fibrosis: mechanism and clincial relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 51: 802-9 .
8. Calkins, H., Kuck, K., Cappato, R., Shemin, R., & Tsao, H.-M. (2012). HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. *Heart rhythm* 9: 632-696.

9. Chevalier, P., Durand-Dubief, A., Burri, H., Cucherat, M., & Kirkorian, G. (2003). Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 41:255-62.
10. Colilla, S., Crow, A., Petkun, W., Singer, D., & Simon, T. (2013). Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol.* 2013 Oct 15;112(8):1142-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.063. Epub 2013 Jul 4.
11. Dawn, B., Verma, J., Singh, P., Longaker, R., & Stoddard, M. (2005). Cardiovascular death in patients with atrial fibrillation is better predicted by left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast as compared with clinical parameters. *J Am Soc Echocardiogr.* 18:199-205 doi: 10.1016/j.echo.2004.12.003. PMID: 15746706.
12. De Jong, A., Maass, A., Oberdorf-Maass, S., Van Veldhuisen, D., & Van Gilst, W. (2011). Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 89: 754-65.
13. Delgado, V., Biase, L., Leung, M., Romero, J., & Tops, L. (2017). Structure and Function of the Left Atrium and Left Atrial Appendage: AF and Stroke Implications. *J Am Coll Cardiol.* 70:3157-3172.
14. Dewland, T., Olgin, J., Vittinghoff, E., & Marcus, G. (2013). Incident Atrial Fibrillation Among Asians, Hispanics, Blacks, and Whites. *Circulation.* 2013 Dec 3;128(23):2470-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002449. Epub 2013 Oct 8.
15. Doukky, R., Garcia-Sayan, E., Patel, M., Pant, R., & Wassouf, M. (2016). Impact of Diastolic Function Parameters on the Risk for Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Prospective Study. *J Am Soc Echocardiogr* 29:545-53.

16. Freedman, B., Hindricks, G., Banerjee, A., Baranchuck, A., & Keong Chi, C. (2021). World Heart Federation Roadmap on Atrial Fibrillation - A 2020 Update. 16(1):41. doi: 10.5334/gh.1023.
17. Ganesan, A., Chew, D., Hartshorne, T., Selvanayagam, J., & Aylward, P. (2016). The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis . *Eur Heart J*. 37:1591-602.
18. Garcia-Sayan, E., Patel, M., Wassouf, M., Pant, R., & D'Silva, O. (2016). Derivation and validation of E/e' ratio as a parameter in the evaluation of left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging* 32(9):1349-1356.
19. Gleason, K., Nazarian, S., & Dennison Himmelfarb, C. (2018). Atrial Fibrillation Symptoms and Sex, Race, and Psychological Distress: A Literatur Review. *J Cardiovasc Nurs* 33:137-143.
20. Goicoechea, M., de Vinuesa, S., Gomez-Campdera, F., Aragoncillo, I., & Verdalles, U. (2008). Serum fibrinogen levels are an independent predictor of mortality in patients with chronic kidney disease (CKD) stages 3 and 4. *Kidney Int Suppl*. 111:S67-70.
21. Ha, J., Lee, B., Kim, H., Pyun, W., & Byun, K. (2001). Assessment of left atrial appendage filling pattern by using intravenous administration of microbubbles: comparison between mitral stenosis and mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*. 14: 1100-6 .
22. Habara, S., Dote, K., Kato, M., Sasaki, S., & Goto, K. (2007). Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 28:2217-22.
23. Handke, M., Harloff, A., Hetzel, A., Olschewski, M., & Bode, C. (2005). Left atrial appendage flow velocity as a quantitative surrogate parameter for thromboembolic risk: determinants and relationship to spontaneous echocontrast and thrombus formation--a transesophageal echocardiographic study in 500 patients with cerebral is. *J Am Soc Echocardiogr* 18:1366-1372.



24. Harada, M., Tabako, S., Fujii, Y., Takarda, Y., & Hayashi, K. (2017). Correlation between plasma brain natriuretic peptide levels and left atrial appendage flow velocity in patients with non-valvular atrial fibrillation and normal left ventricular systolic function. *J Echocardiogr.* 16:72-80.
25. Hart, R., Pearce, L., & Aguilar, M. (2007). Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 146:857-67.
26. Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., & Bax, J. (2020). ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).
27. January, C., Wann, L., Alpert, J., Calkins, H., & Cigarroa, J. (2014). AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation* 130:e199-e267.
28. Kadappu, K., & Thomas, L. (2015). Tissue Doppler imaging in echocardiography: value and limitations. *Heart Lung Circ* 24(3):224-233.
29. Kamp, O., Verhorst, P., Welling, R., & Visser, C. (1999). Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 20:979-985.
30. Kannel, W., D'Agostino, R., Wilson, P., Belanger, A., & Gagnon, D. (1990). Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J* 120:672-6.
31. Kaplon-Cieslicka, A., Budnik, M., Gawalko, M., Peller, M., & Gorczyca, I. (2019). Atrial fibrillation type and renal dysfunction as important predictors of left atrial thrombus. *Heart* 105:1310-1315.
32. Kim, M.-N., Kim, S.-A., Choi, J.-i., Park, S.-M., & Park, S. (2015). Improvement of Predictive Value for Thromboembolic Risk by Incorporating Left Atrial Functional Parameters in the CHADS2 and CHA2DS2-VASc Scores. *Int Heart J* 13;56(3):286-92 doi:

- 10.1536/ihj.14-380. Epub 2015 Apr 27. Erratum in: *Int Heart J.* 2015; 56 (5):582. PMID: 25912904.
33. Kirchhof, P., Eckardt, L., Loh, P., Weber, K., & Fischer, R.-J. (2002). Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 360:1275-9.
34. Kumar, S., Lim, E., Covic, A., Verhamme, P., & Gale, C. (2019). Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 74:2204-2215.
35. Lafuente-Lafuente, C., Valembois, L., Bergmann, J.-F., & Belmin, J. (2015). Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD005049. doi: 10.1002/14651858.CD005049.pub4.
36. Lancellotti, P., Moura, L., Pierard, L., Agricola, E., & Popescu, B. (2010). European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echo* 11:307-322.
37. Lang, R., Bierig, M., Devereux, R., Flachskampf, F., & Foster, E. (2005). Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiograph. *J Am Soc Echocardiograf.* 18:1440-63.
38. Lim, H., Willoughby, S., Schultz, C., Gan, C., & Alasady, M. (2013). Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol* 61:852-60 doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.046. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23333141 .
39. Lip, G., Patel, J., Hughes, E., & Hart, R. (2007). High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with

nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. *Strok* 38:1229-3.

40. Lupercio, F., Ruiz, J., Briceno, D., Romero, J., & Villablanca, P. (2016). Left atrial appendage morphology assessment for risk stratification of embolic stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis . *Heart Rhythm* 13:1402-9.
41. Müller, P., Makimoto, H., Dietrich, J., & Fochler, F. (2018). Association of left atrial low-voltage area and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation. *Europace* 20:f359-f365. doi: 10.1093/europace/eux172.
42. Mairesse, G., Moran, P., Van Gelder, I., Elsner, C., & Rosenqvist, M. (2017). Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiolog. *Europace* 19:1589-1623.
43. Markey, G., Salter, N., & Ryan, J. (2018). Intravenous Flecainide for Emergency Department Management of Acute Atrial Fibrillation. *J Emerg Med* 54:320-327.
44. Marrouche, N., Wilber, D., Hindricks, G., Jais, P., & Akoum, N. (2014). Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA* 311:498-506.
45. Mittal, S., Ayati, S., Stein, K., Schwartzman, D., & Cavlovich, D. (2000). Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 101:1282-7.
46. Naser , N., Kulic, M., Dilic, M., Alen, D., & Durak, A. (2017). The Cumulative Incidence of Stroke, Myocardial infarction, Heart Failure and Sudden Cardiac Death in Patients with Atrial Fibrillation. *Med Arch* 71:316-219.

47. Nattel, S., & Harada, M. (2014). Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*, 63(22):2335-45. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.555. Epub 2014 Mar 19.
48. Nelles , D., Lambers , M., Schafigh, M., Morais, P., & Schueler, R. (2021). Clinical outcomes and thrombus resolution in patients with solid left atrial appendage thrombi: results of a single-center real-world registry. *Clin Res Cardiol* 110:72-83 doi: 10.1007/s00392-020-01651-8. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32307589.
49. Niederdöckl, J., Simon, A., Schnaubelt, S., Schuetz, N., & Laggner , R. (2019). Cardiac biomarkers predict mortality in emergency patients presenting with atrial fibrillation. *Heart* 105:482-488.
50. Niku, A., Shiota, T., Siegel, R., & Rader , F. (2019). Prevalence and Resolution of Left Atrial Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Flutter With Oral Anticoagulation. *Am J Cardiol* 123(1):63-68 doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.027. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30360887.
51. Nishikii-Tachibana, M., Murakoshi, N., Seo, Y., Xu, D., & Yamamoto, M. (2015). Prevalence and Clinical Determinants of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Atrial Fibrillation Before Pulmonary Vein Isolation. *Am J Cardiol*. 116:1368-73.
52. Nishimura, M., Hashimoto, T., Kobayashi, H., Fukuda, T., & Okino, K. (2003). The high incidence of left atrial appendage thrombosis in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 18:2339-47.
53. Noda, T., Arakawa, M., Ito, Y., Kagawa, K., Nishigaki, K., Hirakawa , S., & Fujiwara, H. (1996). Effects of heart rate on flow velocity of the left atrial appendage in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 1996 19(4):295-300. doi: 10.1002/clc.4960190404. PMID: 8706369.

54. Odutayo, A., Wong, C., Hsiao, A., Hopewell, S., & Altman, D. (2016). Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 354: i4482 <https://doi.org/10.1136/bmj.i4482>.
55. Palmer, S., Child, N., de Belder, M., Muir, D., & Williams, P. (2017). Left Atrial Appendage Thrombus in Transcatheter Aortic Valve Replacement: Incidence, Clinical Impact, and the Role of Cardiac Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Interv.* 10:176-184.
56. Ruff, C., Giugliano, R., Braunwald, E., Hoffman, E., & Deenadayalu, N. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383:955-62.
57. Sohns, C., Zintl, K., Zhao, Y., Dagher, L., & Andresen, D. (2020). Impact of Left Ventricular Function and Heart Failure Symptoms on Outcomes Post Ablation of Atrial Fibrillation in Heart Failure: CASTLE-AF Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 13:1092-1101.
58. Statistisches Bundesamt. (2017/2019). [https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft\\_mods\\_00131505](https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00131505).
59. Steinberg, B., Hellkamp, A., Lokhnygina, Y., Patel, M., & Breithardt, G. (2015). Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* 36:288-296.
60. Steinberg, J., O'Connell, H., Li, S., & Ziegler, P. (2018). Thirty-Second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship With Subsequent Arrhythmia Patterns: Analysis of a Large Prospective Device Database. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 11:e006274.
61. Stone, G., Lindenfeld, J., Abraham, W., Kar, S., & Lim, D. (2018). Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 379: 2307-2318.

62. Tamariz, L., & Bass, E. (2004). Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 22:35-45 .
63. Tanaka, S., Hirai, T., Inao, K., Fukuda, N., & Nakagawa, K. (2018). High Cardiac Troponin I Is Associated With Transesophageal Echocardiographic Risk of Thromboembolism and Ischemic Stroke Events in Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients. *Circ J* 82(6):1699-1704 doi:10.1253/circi.CJ-17-1238. Epub 2018 Marc 31. PMID: 29607894.
64. Van Gelder, I., Rienstra, M., Crijns, H., & Olshansky, B. (2016). Rate control in atrial fibrillation . *Lancet* 388(10046):818-28. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31258-2.
65. Wakili, R., Voigt, N., Kääh, S., Dobrev, D., & Nattel, S. (2011). Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest* 121:2955-68.
66. Wang, A., Green, J., Halperin, J., & Piccini Sr, J. (2019). Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 74:1107-1115.
67. Watson, T., Shantsila, E., & Lip , G. (2009). Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 10; 373(9658):155-66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4. PMID: 19135613.
68. Whitlock, R., Belley-Cote, E., Paparella, D., Healey, J., & Brady, K. (2021). LAAOS III- Studie, Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke.

## 12 Anhang

### 12.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

- Dr. med. dent. Markus Klemmer
- Univ.-Prof. Dr. Dr. med dent. Walter Lückerath
- Priv.-Doz. Dr med. dent Ernst-Heinrich Helfgen
- Dr. med. dent. Domnik Kraus
- Univ.-Prof. Dr. Dr. Soren Jepsen, M.S.
- Prof. Dr. Andreas Jäger
- Univ. – Prof. Dr. Helmut Stark
- Dr. med. dent. Nikolaos Daratsianos
- Univ.-Prof. Dr. Anna-Christin Konermann
- Dr. med. dent. Damian Verma
- Dr. med. dent. Birgit Rath-Deschner
- Prof. Dr med. Werner Götz
- Prof. Dr. rer. Nat. Christoph Bourauel
- Dr. med dent Joachim Schroeder
- PD Dr. Pia-Merete Jervoe-Storm
- Prof. Dr. Dr. Franz-Josef Kramer
- Dr. med dent Holger Jungbluth

## 12.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen beteiligten Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herr PD Dr. med Sebastian Barth für die ausgezeichnete Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Ohne seine Ideen und seine Mithilfe wäre diese Promotionsarbeit niemals zustande gekommen. Bei allen möglichen Rückfragen stand er jederzeit mit Geduld und Verständnis zur Verfügung.

Ich bedanke mich bei Univ.-Prof. Dr. med. Schieffer für die Möglichkeit der Promotion in seiner Abteilung für Kardiologie und Angiologie der Philipps-Universität Marburg.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Sebastian Kerber bedanken, welcher das wissenschaftliche Arbeiten in der Klinik für Kardiologie I am Campus Bad Neustadt ermöglicht und unterstützt hat.

Bei Frau Dr. med. Martina Hautmann möchte ich mich für die hilfsbereite und wissenschaftliche Unterstützung bei der gemeinsamen Publikation bedanken. Ohne ihre Arbeit wäre die Veröffentlichung nicht möglich gewesen.

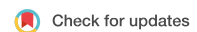
Herr Dr. med. Michael Zacher möchte ich für die statistischen Auswertungen dieser Arbeit danken. Dank seiner Hilfe konnten die komplexen Datensätze ausgewertet werden und die statistischen Ergebnisse gut dargestellt werden.

Besonders dankbar bin ich meinen Eltern und meiner Schwester für ihre Ermutigung während meines gesamten Studiums sowie danach. Meiner gesamten Familie und meinen Freunden bin ich sehr dankbar für die bedingungslose Unterstützung.





# OPEN Left atrial appendage thrombus formation, potential of resolution and association with prognosis in a large real-world cohort



Martina Hautmann <sup>1✉</sup>, Michael Zacher <sup>2</sup>, Sophia Fuchs <sup>1</sup>, Christian Muñoz Pérez <sup>1</sup>, Akram Ahmidou <sup>2</sup>, Sebastian Kerber <sup>1</sup> & Sebastian Barth <sup>1</sup>

**Comprehensive data on factors influencing left atrial appendage (LAA) thrombus formation, resolution and impact on survival are limited. In this single-center, retrospective study 7759 (2010–2015) patients with symptomatic ongoing atrial fibrillation (AF) on admission were screened for LAA thrombi. 450 patients had LAA thrombi. 481 patients without LAA thrombi were randomly selected as controls. We assessed clinical, echocardiographic, laboratory parameters and long-term survival of both groups. Patients with LAA thrombi compared to controls were older, had more strokes, higher CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC scores, worse renal function, less controlled diabetes, advanced heart failure, lower LAA emptying velocities, higher levels of cardiac and inflammatory markers (all  $p < 0.001$ ). 56.3% of followed-up patients (304) dissolved their LAA thrombi. Chances of thrombus resolution increased with rising LAA flow velocities (OR 1.061,  $p = 0.022$ ), whereas advanced age (OR 0.950,  $p < 0.001$ ) and presence of permanent AF (OR 0.354,  $p < 0.001$ ) decreased chances of thrombus resolution. Presence of LAA thrombi was associated with a markedly reduced 10-year survival probability (31% versus 69%). LAA thrombus formation is promoted by advanced structural heart disease, inflammation, diabetes and impaired renal function. Younger age, non-permanent AF and**

<sup>1</sup> Department of Cardiology, Rhön-Klinikum Campus Bad Neustadt, Von-Guttenberg-Str. 11, 97616 Bad Neustadt a.d.Saale, Germany. <sup>2</sup> Department of Medical Documentation, Rhön-Klinikum Campus Bad Neustadt, Bad Neustadt a.d.Saale, Germany. ✉email: martina.hautmann@campus-nes.de

**higher LAA flow velocities were predictors of thrombus resolution.  
Thrombus formation was associated with poor prognosis.**

The leading causes of morbidity and mortality in AF are thromboembolic events and heart failure<sup>1</sup>. The LAA is the main source of thromboembolism. Cresti et al. showed that only 0.07% of atrial clots are outside the LAA in non-valvular AF<sup>2</sup>. A number of studies with a small number of patients identified factors that were associated with LAA thrombus formation including type of AF, low emptying velocities assessed by Doppler echocardiography, non-chicken wing morphology, renal dysfunction, D-dimer levels, reduced left ventricular systolic function (LV EF) and enlarged left atrial size<sup>3-7</sup>. LAA thrombus formation does not only prevent restoring sinus rhythm (SR), but also interferes with interventional procedures like LAA closure, left atrium and ventricular radiofrequency ablations, interventional therapy of mitral and tricuspid valve regurgitation and closure of ASD or PFOs with occluders. As LAA thrombi occur more frequently in patients with advanced heart failure, their presence excludes these vulnerable patients from procedures that have been shown to improve symptoms and prognosis such as rhythm control or interventional valve repair<sup>8,9</sup>. Therefore, it is of great interest, not only to identify treatable causes that promote LAA thrombus formation, but also to investigate to what extent thrombus formation is reversible. There are few studies available, that address the latter issue. Also, little is known whether LAA thrombus formation is a surrogate parameter for worse prognosis.

## Methods

**Patient cohort.** Between January 2010 and December 2015, 7759 consecutive patients diagnosed with symptomatic AF were admitted to our heart center. Definition of the different types of AF (paroxysmal, persistent, permanent) followed the guidelines for treatment of AF 2012<sup>10</sup>. All patients received a transoesophageal echocardiography (TOE) to rule out thrombi. Only patients with ongoing AF at presentation were included. 450 patients with LAA thrombi were identified. No thrombi outside the LAA were reported. 481 (out of 2191) patients without LAA thrombi were randomly selected as controls. Out of the initial 450 patients with thrombi, 304 patients were available for follow-up. Presence of AF was documented by repeated electrocardiograms (ECG) throughout the observation period.

The primary therapeutic goal was to restore sinus rhythm. When no thrombus was present, sinus rhythm was restored with antiarrhythmic drugs (amiodarone, class I antiarrhythmics), electric cardioversion (e CV) and/or pulmonary vein isolation (PVI). There was no follow-up in patients without LAA thrombi and restored sinus rhythm. When a LAA thrombus was detected ("first hospital visit", "first TOE"), a revisit with another TOE examination was scheduled 3–4 month later. In case of LAA thrombus persistence at the first revisit, another appointment was arranged in 3–4 month. All revisits included TOE examination. This was repeated up to four times. The therapeutic goal for patients with LAA thrombi on vitamin K antagonists was increased to an international normalized ratio (INR) of 2.5–3.5 to promote thrombus resolution. New oral anticoagulants (NOAKs) were given at the highest recommended

dosages, if possible. Treatment included heart rate lowering medication, antihypertensive drugs, state-of-the-art heart failure medication and medication to treat cardiovascular risk factors. When LAA thrombi did not resolve or patients became asymptomatic under therapy and AF was accepted as permanent rhythm, AF was considered to be permanent. AF was also considered to be permanent, when repeated e CVs and PVI including pretreatment with amiodarone did not restore sinus rhythm. TOE reevaluation ended ("last hospital visit" or "last TOE") either when LAA thrombus had resolved and procedures to restore sinus rhythm were safe to perform or when AF was declared as "permanent". Patients with acute coronary syndromes and infections were excluded in this study.

Written informed consent was obtained from all patients for invasive procedures. Informed consent of patients was obtained to be contacted by phone. The study was approved by the ethics committee of the Philipps University of Marburg, Department of Medicine. All methods were performed in accordance with the relevant guidelines and regulations as outlined in the Declaration of Helsinki.

**Ultrasound examination.** All patients underwent transthoracic echocardiography (TTE) and TOE exam within 24 h of admission. LAA sludge, defined as a static gelatinous echo-density, present throughout the cardiac cycle and absence of color flow within the LAA was categorized as LAA thrombus, as well as formed echo-dense masses. The LAA peak emptying velocities were obtained by pulsed-wave Doppler placed within the first third of the LAA orifice and averaged over a minimum of 5 consecutive cardiac cycles. E/e' ratios were calculated using the septal velocities for e'<sup>11</sup>. Determination of left ventricular (LV) function and chamber dimensions followed recommendations of the American Society of Echocardiography<sup>12</sup>. Valvular heart disease was considered when severity was at least moderate according to guidelines<sup>13,14</sup>.

**Determination of LAA morphology.** LAA morphology was determined by computed tomography (CT) analysis. CT scans performed to assess pulmonary vein anatomy or for other reasons were used for analysis. Four different shapes were used to categorize LAA morphology: Cactus, chicken wing, windsock and cauliflower as described previously<sup>5</sup>.

**Measurement of left ventricular end diastolic pressure (LVEDP).** Heart catheterization was performed only in patients with a history of typical chest pains during exercise or at rest, signs of ischemia in ECG and/or dynamic changes in cardiac marker levels. In cases, when a ventriculography was performed, LVEDP was measured invasively with a pigtail catheter placed in the left ventricle.

**Statistical analysis.** All quantitative variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) and compared using Student's unpaired or paired t-test. Qualitative data (nominal or ordinal scale) are reported as absolute numbers or percentages and were compared using the chi-square test.

All tests were two-tailed, and  $p$  values  $< 0.05$  were considered to indicate statistical significance.

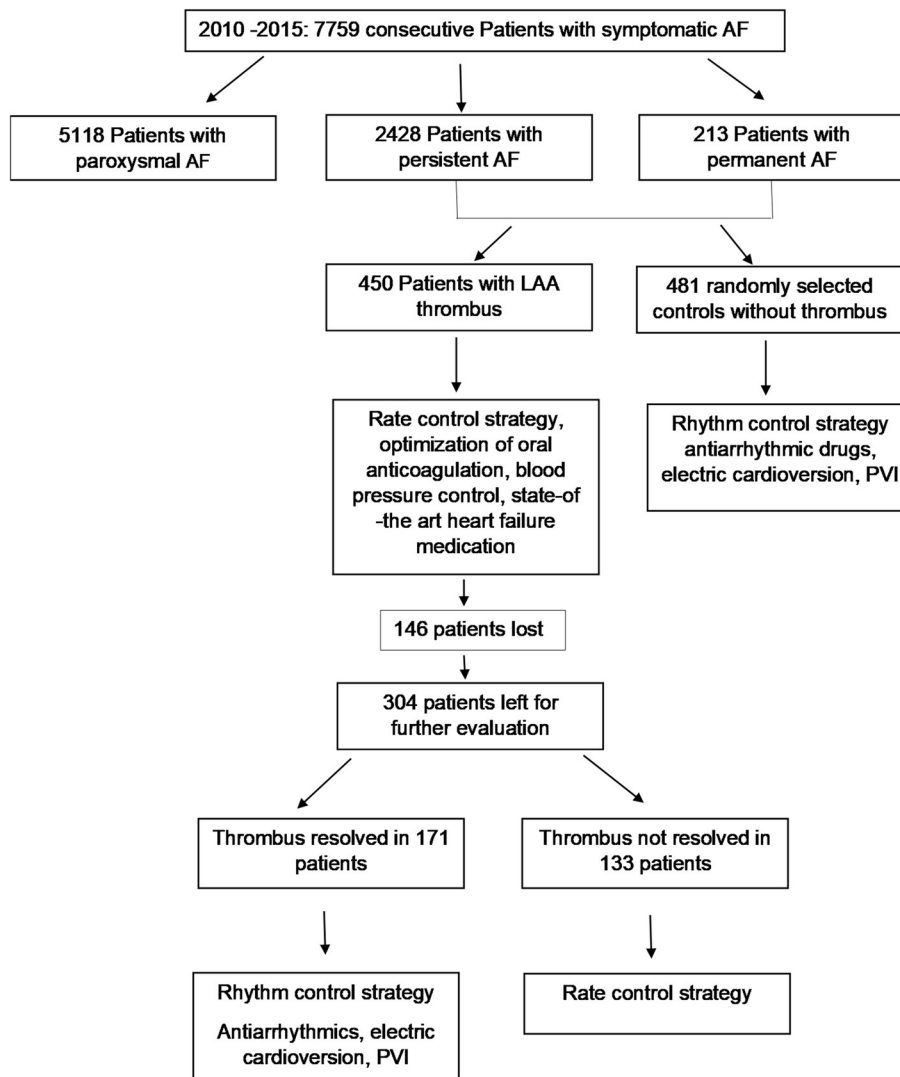
A multivariable logistic regression model was used in patients with LAA thrombi to determine independent variables that could predict probability of thrombus resolution. Only parameters that were available in over 90% in all patients with LAA thrombi were used. Risk was expressed as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs). Goodness of the multivariable models was confirmed using the Hosmer–Lemeshow test. The mortality rates were analyzed using the Kaplan–Meier method.

All data analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows (v. 27.0; IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

## Results

**Prevalence of LAA thrombus in study population.** Out of 7759 consecutive patients with symptomatic AF, 5118 patients suffered from paroxysmal AF (65.96%), 2428 patients from persistent AF (31.3%) and 213 from permanent AF (2.74%) on admission (Fig. 1). TOE examination identified a total of 450 (5.8%) LAA thrombi in patients with ongoing AF on admission. In patients with paroxysmal AF 0.2% LAA thrombi were found. Of the initial 450 patients with LAA thrombi, follow-up in 146 patients was not possible. Of the remaining 304 patients, 171 (56.3%) resolved their thrombi and received treatment to restore sinus rhythm. In most cases, thrombus resolution was achieved after 1–3 revisits. 133 (43.7%) patients did not dissolve their LAA thrombi and received medication to control heart rate.

**Comparison of groups with and without LAA thrombus.** Table 1 shows a comparison of clinical, echocardiographic and laboratory parameters between both groups. Patients with LAA thrombi were signifi-



**Figure** Enrollment and follow-up of study

cantly older ( $72.5 \pm 8.8$  vs.  $67.8 \pm 10.2$  years,  $p < 0.001$ ), had more strokes ( $19.3\%$  vs.  $11.2\%$ ,  $p < 0.001$ ), higher rates of structural heart disease like dilated cardiomyopathy (DCM) and valvular heart disease such as mitral and aortic valve stenosis (all  $p < 0.001$ ). In patients with LAA thrombi  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  scores  $\geq 5$  were present more than twice as often as compared to patients without thrombi ( $45.5\%$  vs.  $20.3\%$ ,  $p < 0.001$ ). The percentage of patients with combined coronary artery disease and peripheral artery disease was twice as high in the group with thrombus suggesting advanced atherosclerosis ( $21\%$  vs.  $9.6\%$ ,  $p < 0.001$ ).

Echocardiographic parameters revealed a significantly lower left ventricular ejection fraction (LVEF), higher septal diameters, larger left and right atrial sizes and more prominent diastolic dysfunction (all  $p < 0.001$ ) in the group with LAA thrombus as compared to the group without. Consistent with the latter, the group with LAA thrombus had higher left ventricular end-diastolic pressures. In particular, LAA emptying velocities in the group with LAA thrombus were less than half of those observed in the group without thrombus ( $44.0 \pm 16.2$  vs.  $19.6 \text{ cm/s} \pm 5.6$ ;  $p < 0.001$ ).

Blood work showed that patients with thrombi had significantly higher levels of troponin T, fibrinogen, C-reactive protein (CRP) and D-Dimers (all  $p < 0.001$ ). Diabetes was less well controlled in the group with LAA thrombus and the degree of renal dysfunction was more advanced (all  $p < 0.001$ ).

In the group with LAA thrombus 26.7% had no oral anticoagulants at first contact, whereas in the group without thrombus 15% had none. In the group with LAA thrombus, there were more patients who presented at first contact with signs of heart failure like dyspnea, pleural effusions and edema, unaware of tachyarrhythmia as underlying cause and therefore without oral anticoagulation. More patients in the group without thrombus were treated with NOACs (22.9% vs. 10.6%). INR values of patients treated with vitamin K antagonists were within therapeutic range in both groups.

Since LAA morphology was shown to be a risk factor for stroke and formation of LAA thrombus<sup>5</sup>, we also investigated whether LAA morphology contributed to LAA thrombus formation. Non—chicken wing morphology was associated with a higher prevalence of stroke<sup>5</sup>. Although, there was a tendency for a higher frequency

	Without LAA thrombus	With LAA thrombus	p value
	total n = 481	total n = 450	
Age (years)	67.8 ± 10.2	72.5 ± 8.8	< 0.001
Male	293 (60.9%)	292 (64.9%)	0.21
Body mass index (BMI) (kg/m <sup>2</sup> )	30.9 ± 6.0	30.2 ± 5.9	0.07
<b>Cerebral thrombotic events</b>			
Transient ischemic attack (TIA)	14 (2.9%)	20 (4.5%)	0.21
Stroke	54 (11.2%)	87 (19.3%)	< 0.001
		n = 432	0.005
Hypertension	442 (91.9%)	416 (96.3%)	
Diabetes mellitus Type II	110 (22.9%)	159 (35.3%)	< 0.001
<b>Atherosclerotic vessel disease</b>			
	n = 394	n = 374	< 0.001
Peripheral artery disease (PAD)	46 (11.7%)	90 (24.1%)	
	n = 459	n = 442	
Coronary artery disease (CAD)	166 (36.2%)	237 (53.6%)	< 0.001
One vessel	– 70 (42.4%)	– 93 (38.8%)	
Two vessels	– 42 (25.5%)	– 57 (23.8%)	
Three vessels	– 53 (32.1%)	– 84 (35.0%)	
	n = 387	n = 353	< 0.001
CAD + PAD	37 (9.6%)	74 (21.0%)	
<b>Structural heart disease</b>			

Dilated cardiomyopathy (DCM)	40 (8.3%)	85 (18.9%)	< <b>0.001</b>
Hypertrophic (obstructive) cardiomyopathy H(O)CM	7 (1.4%)	10 (2.2%)	0.055
<b>Valvular heart disease (moderate and severe)</b>			
	<i>n</i> = 473		
Mitral valve stenosis	9 (1.9%)	30 (6.7%)	< <b>0.001</b>
	<i>n</i> = 467	<i>n</i> = 441	
Mitral valve regurgitation	72 (15.4%)	89 (20.2%)	0.06
		<i>n</i> = 438	
Prior mitral valve surgery and interventional procedures	33 (6.8%)	47 (10.7)	0.17
Aortic valve stenosis	19 (4.0%)	55 (12.2%)	< <b>0.001</b>
Prior aortic valve surgery/ interventional procedures	23 (4.7%)	32 (7.7%)	< <b>0.001</b>
		<i>n</i> = 428	
Aortic valve regurgitation	17 (3.5%)	27 (6.3%)	0.052
	<i>n</i> = 467		
Tricuspid valve regurgitation	47 (10.1%)	121 (26.9%)	< <b>0.001</b>
	<i>n</i> = 467		
Prior reconstruction	2 (0.4%)	12 (2.7%)	< <b>0.001</b>
<b>Echocardiographic characteristics</b>			
Ejection fraction %	54.7 ± 12.9	42.6 ± 16.4	< <b>0.001</b>
Septum diameter (mm)			
	<i>n</i> = 447	<i>n</i> = 431	< <b>0.001</b>
≤ 13 mm	374 (83.6%)	320 (74.2%)	
≥ 14 mm	73 (16.3%)	111 (25.7%)	
	<i>n</i> = 143	<i>n</i> = 138	<b>0.003</b>
Left atrium (LA) diameter parasternal long axis (mm)	47.7 ± 7.2	50.2 ± 6.6	
	<i>n</i> = 388	<i>n</i> = 394	
LA area 4 chamber view (cm <sup>2</sup> )	27.4 ± 6.2	31.4 ± 7.1	< <b>0.001</b>
	<i>n</i> = 293	<i>n</i> = 367	
Right atrium (RA) area 4 chamber view (cm <sup>2</sup> )	24.09 ± 5.1	27.12 ± 6.7	< <b>0.001</b>
	<i>n</i> = 437	<i>n</i> = 421	
LAA flow velocity first TEE (cm/s)	44.0 ± 16.2	19.6 ± 5.6	< <b>0.001</b>
	<i>n</i> = 215	<i>n</i> = 213	
E/e'	14.1 ± 4.5	19.1 ± 6.9	< <b>0.001</b>
	<i>n</i> = 191	<i>n</i> = 214	
LVEDP (mmHg)	16.2 ± 5.3	17.9 ± 5.3	<b>0.002</b>



Continued			
	Without LAA thrombus	With LAA thrombus	p value
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> - VASc score	n = 477	n = 448	< <b>0.001</b>
≤ 4	380 (79.6%)	244 (54.5%)	
≥ 5	97 (20.3%)	204 (45.5%)	
<b>Blood chemistry characteristics</b>			
INR first admission	n = 236	n = 250	
	2.6 ± 0.76	2.38 ± 0.87	< <b>0.001</b>
high-sensitivity (hs) Troponin T ng/ml (< 0.014 ng/ml)	n = 204	n = 225	
	0.023 ± 0.035	0.042 ± 0.049	< <b>0.001</b>
NT-proBNP pg/ml (< 300 pg/ml)	n = 261	n = 325	
	2433.0 ± 2864.9	5687.9 ± 8596.9	< <b>0.001</b>
D-Dimer mg/l (< 0.23 mg/l)	n = 129	n = 132	
	0.19 ± 0.2	0.31 ± 0.3	<b>0.002</b>
C-reactive protein (CRP) mg/dl (< 0.5 mg/dl)	n = 471	n = 444	
	0.37 ± 0.48	0.98 ± 2.01	< <b>0.001</b>
Fibrinogen mg/dl (184–480 mg/dl)	n = 427	n = 381	
	378.1 ± 67.5	425.6 ± 76.3	< <b>0.001</b>
HbA <sub>1c</sub> mmol/mol (< 42 mmol/mol)	n = 211	n = 209	
	43.1 ± 10.5	47.2 ± 11.3	< <b>0.001</b>
Glomerular filtration rate (GFR) ml/min/1.73m <sup>2</sup>		n = 448	
	73.8 ± 22.9	59.4 ± 22.5	< <b>0.001</b>
<b>Oral anticoagulation on admission</b>			
None	72 (15.0%)	120 (26.7%)	
Vitamin K antagonist	253 (52.6%)	266 (59.1%)	
Factor Xa inhibitor	97 (20.2%)	38 (8.4%)	
Thrombin inhibitor	13 (2.7%)	10 (2.2%)	
Heparin low molecular weight	42 (8.7%)	12 (2.7%)	
<b>LAA morphology (CT)</b>			
	n = 251	n = 163	
Cactus	71 (28.3%)	64 (39.3%)	0.107
Chicken wing	114 (45.4%)	61 (37.4%)	
Windsock	50 (19.9%)	26 (16.0%)	
Califlower	16 (6.4%)	12 (7.4%)	

**Table 1.** Baseline characteristics of patients without and with LAA thrombi. Data are displayed as n (%) or mean ± SD. Actual numbers of patients differing from total number of study group are indicated separately for each parameter. Significant values are in bold.

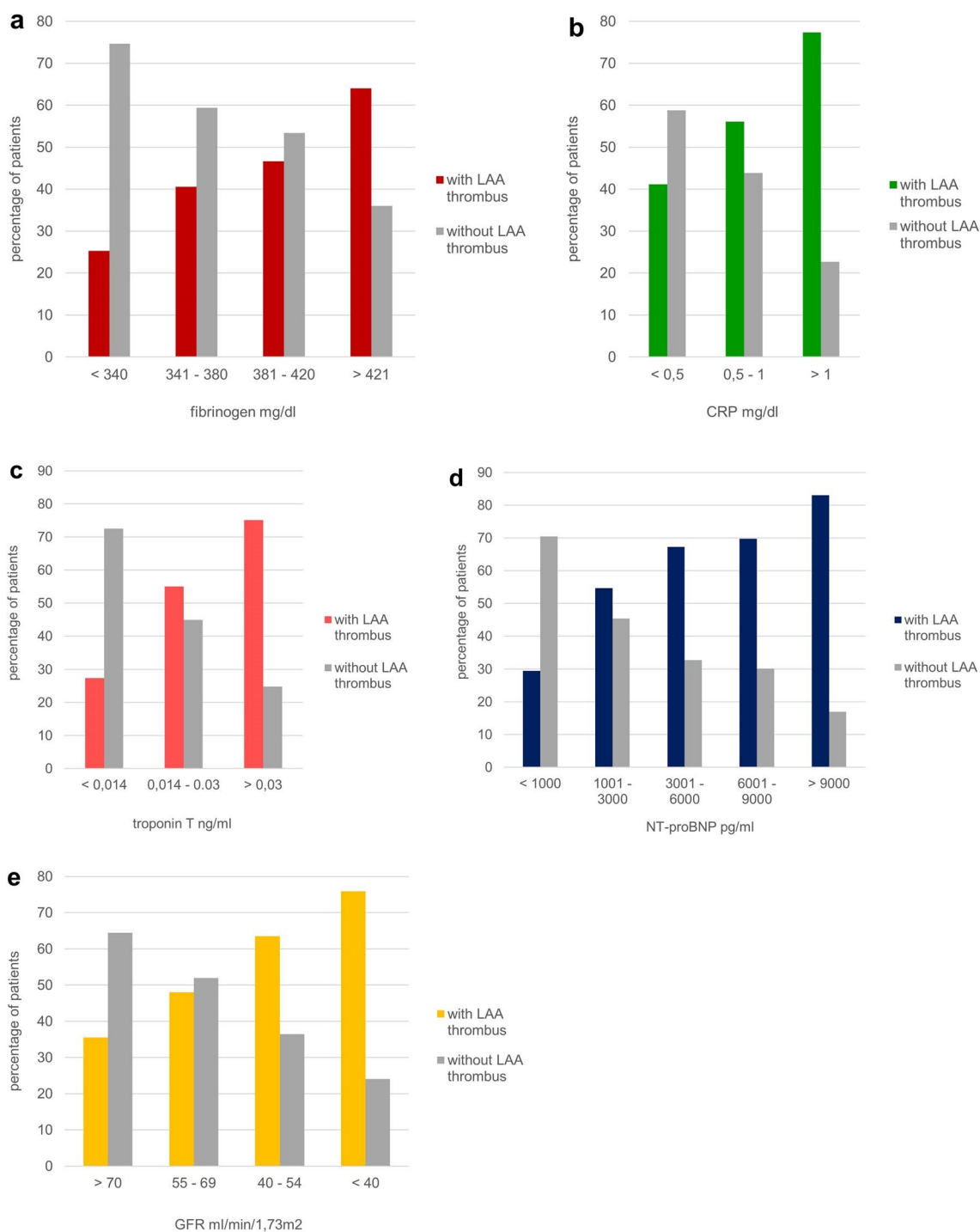
of non- chicken wing morphology in our study in the group with LAA thrombus (62.7% versus 54.6% in group without thrombus), the difference did not reach statistical significance ( $p = 0.107$ ).

**Correlation of biomarkers, markers of inflammation and renal function with LAA thrombus formation.** Figure 2 a–d illustrates different concentration ranges of fibrinogen, CRP, troponin T and NTproBNP in relation to percentages of patients with or without LAA thrombi. The percentage of patients with LAA thrombi rose with each level of these parameters (for further details see Fig. 2 a–d). More than half (64%) of patients with LAA thrombi had fibrinogen concentrations exceeding 421 mg/dl and 77.3% had CRP concentrations  $> 1$  mg/dl (Fig. 2 a and b). 83% of patients with LAA thrombi showed NT-proBNP levels  $> 9000$  pg/ml and 73.8% troponin T concentrations  $> 0.030$  ng/ml (Fig. 2 c and d). An inverse relationship was found between glomerular filtration rate (GFR) and patients with LAA thrombi. The lower the GFR, the higher the percentage of patients with LAA thrombi was. In 75.9% of patients with LAA thrombi, GFR was  $< 40$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> (Fig. 2e).

**Comparison of groups of patients that resolved versus did not resolve LAA thrombi.** Baseline characteristics are shown in Table 2. Patients with persistent LAA thrombi were significantly older ( $p < 0.001$ ), had more strokes ( $p = 0.012$ ) and had significantly higher CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores ( $p = 0.002$ ). In the group with persistent LAA thrombus, prevalence of tricuspid valve regurgitation including reconstruction was higher ( $p = 0.012$ ), and the sizes of the right atrium were larger ( $p < 0.01$ ).

In the group that dissolved the LAA thrombus, LAA flow velocities measured in the last TOE were significantly higher compared to those in the first TOE ( $32.7 \pm 11.9$  vs  $20.3 \pm 5.3$ ,  $p < 0.001$ ), whereas they did not change in the group that did not dissolve LAA thrombus ( $18.1 \pm 4.9$  cm/s vs  $18.7 \pm 4.8$  cm/s,  $p = 0.836$ , Fig. 3).

Blood chemistry revealed worse renal function, higher levels of troponin T and fibrinogen ( $p < 0.001$ ) and a less well controlled diabetes mellitus ( $p = 0.028$ ) in patients with persistent LAA thrombi. In both groups, INR



**Figure 2.** Correlation between different fibrinogen (a), C- reactive protein (CRP) (b), troponin T (c) and NT-proBNP (d) concentrations in serum and percentage of patients with and without LAA thrombus. Correlation between different Glomerular filtration rate (GFR) levels and percentage of patients with and without LAA thrombus (e).

values had increased during observation period. The percentage of patients without effective anticoagulation at the day of last admission was 12% in the group with persistent thrombus and 22.2% in the group with dissolved LAA thrombus. In these cases, patients were advised by their physicians to stop their oral anticoagulation 2–3 days before admission to minimize bleeding risk for

expected invasive procedures. Duration of oral anticoagulation between first and last hospital visit did not statistically differ between patients who dissolved their LAA thrombi and those, who did not ( $145 \pm 215$  vs.  $184 \pm 222$  days,  $p = 0.139$ ).

	LAA thrombus dissolved Total $n = 171$	LAA thrombus persistent Total $n = 133$	$p$ -value
Age (years)	$69.9 \pm 8.7$	$73.8 \pm 8.2$	< <b>0.001</b>
Male	117 (68.4%)	90 (67.7%)	0.12
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$n = 163$ $31.1 \pm 6.9$	$n = 126$ $30.0 \pm 4.9$	0.154
<b>Cerebral thrombotic events</b>			
TIA	5 (2.9%)	5 (3.8%)	0.218
Stroke	26 (15.2%)	37 (27.8%)	<b>0.012</b>
Hypertension	$n = 168$ 160 (95.2%)	$n = 130$ 127 (97.7%)	0.538
Diabetes mellitus Type II	48 (28.1%)	50 (37.6%)	<b>0.032</b>
<b>Atherosclerotic vessel disease</b>			
PAD	$n = 153$ 30 (19.6%)	$n = 112$ 30 (26.8%)	0.24
CAD	$n = 169$ 77 (45.5%)	$n = 130$ 78 (58.6%)	0.626
One vessel	34 (44.1%)	27 (34.6%)	
Two vessels	20 (26%)	17 (21.8%)	
Three vessels	23 (29.9%)	34 (43.6%)	
CAD + PAD	$n = 145$ 24 (16.6%)	$n = 104$ 24 (23.1%)	0.222
<b>Structural heart</b>			
DCM	40 (23.4%)	21 (15.8%)	0.16
HOCM/HCM	2 (1.2%)	3 (2.3%)	0.398
<b>Valvular heart disease (moderate and severe)</b>			
Mitral valve stenosis	5 (2.9%)	6 (4.4%)	< <b>0.001</b>
Mitral valve regurgitation	$n = 166$ 28 (16.9%)	$n = 130$ 22 (16.9%)	0.05
Prior mitral valve surgery and interventional procedures	$n = 167$ 20 (11.9%)	$n = 128$ 12 (9.4%)	0.304

Aortic valve stenosis and prior aortic valve surgery/interventional procedures	13 (7.6%)	11 (8.3%)	<b>0.015</b>
	12 (7.0%)	10 (7.5%)	
Aortic valve regurgitation	<i>n</i> = 161	<i>n</i> = 127	
	4 (2.5%)	10 (7.9%)	<b>0.037</b>
Tricuspid valve Regurgitation and prior reconstruction	30 (17.5%)	41 (30.8%)	<b>0.012</b>
<b>Echocardiographic characteristics</b>			
Ejection fraction %	41.8 ± 17.0	44.1 ± 15.4	0.051
Septum diameter (mm)			
	<i>n</i> = 167	<i>n</i> = 128	
≤ 13 mm	148 (88.6%)	103 (80.5%)	0.536
≥ 14 mm	19 (11.4%)	25 (19.5%)	
LA diameter parasternal long axis (mm)	<i>n</i> = 55	<i>n</i> = 36	
	50.3 ± 8.2	51.1 ± 4.9	0.601
LA area 4 chamber view (cm <sup>2</sup> )	<i>n</i> = 158	<i>n</i> = 120	0.129
	30.5 ± 7.6	31.8 ± 6.9	
RA area 4 chamber view (cm <sup>2</sup> )	<i>n</i> = 142	<i>n</i> = 114	
	25.8 ± 5.5	27.6 ± 6.0	<b>0.010</b>
LAA emptying flow velocity (cm/s)		First TOE	0.836
		<i>n</i> = 129	
		18.7 ± 4.8	
		Last TOE	
		<i>n</i> = 117	
		18.1 ± 4.9	
Continued			
	<b>LAA thrombus dissolved</b> Total <i>n</i> = 171	<b>LAA thrombus persistent</b> Total <i>n</i> = 133	<b><i>p</i>-value</b>
	First TOE		< <b>0.001</b>
	<i>n</i> = 161		
	20.3 ± 5.3		
	Last TOE		
LAA emptying flow velocity (cm/s)	<i>n</i> = 159 32.7 ± 11.9		
E/e'			

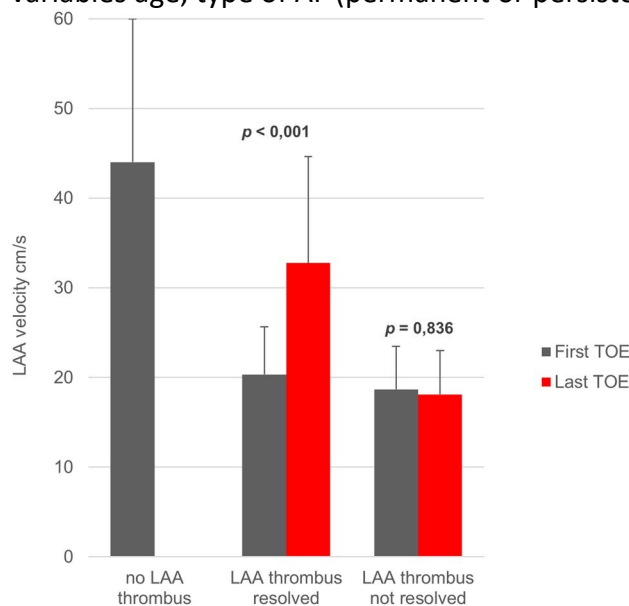
	<i>n</i> = 90	<i>n</i> = 72	
	18.2 ± 6.7	19.6 ± 6.0	0.177
LVEDP (invasive measurement. mmHg)	<i>n</i> = 84	<i>n</i> = 61	
	18.5 ± 5.3	17.9 ± 5.6	0.517
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> - VASc score			<b>0.002</b>
≤ 4	113 (66.1%)	64 (48.1%)	
≥ 5	58 (33.9%)	69 (51.9%)	
<b>Blood chemistry characteristics</b>			
INR first admission	<i>n</i> = 122	<i>n</i> = 88	
	2.13 ± 0.63	2.34 ± 1.2	0.109
INR last admission	<i>n</i> = 115	<i>n</i> = 92	
	2.70 ± 0.66	2.80 ± 0.97	0.352
Duration of oral anticoagulation (between first and last admission in days)	<i>n</i> = 169	<i>n</i> = 124	
	145 ± 215	184 ± 222	0.139
hsTroponin ng/ml (< 0.014 ng/ml)	<i>n</i> = 87	<i>n</i> = 63	
	0.028 ± 0.02	0.046 ± 0.03	< <b>0.001</b>
NT-proBNP pg/ml (< 300 pg/ml)	<i>n</i> = 130	<i>n</i> = 96	
	4284 ± 4880	5737 ± 9772	0.144
D- Dimer mg/l (< 0.23 mg/l)	<i>n</i> = 50	<i>n</i> = 37	
	0.25 ± 0.28	0.28 ± 0.25	0.609
C-reactive protein mg/dl (< 0.5 mg/dl)	<i>n</i> = 169		
	0.57 ± 0.74	0.74 ± 0.77	0.068
Fibrinogen mg/dl (184–480 mg/dl)	<i>n</i> = 150	<i>n</i> = 126	<b>0.015</b>
	412.3 ± 74.2	433.8 ± 71.1	
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol) (< 42 mmol/mol)	<i>n</i> = 72	<i>n</i> = 56	<b>0.028</b>
	46.1 ± 11.3	50.58 ± 11.2	
GFR ml/min/1.73m <sup>2</sup>	64.5 ± 21.5	56.1 ± 20.85	<b>0.001</b>
<b>Oral anticoagulation at last admission</b>			
No effective oral anticoagulation	38 (22.2%)	16 (12%)	
Vitamin K antagonist	115 (67.3%)	92 (69.2%)	
Factor Xa inhibitor	14 (8.2%)	11 (8.2%)	
Thrombin inhibitor	2 (1.2%)	6 (4.5%)	
Heparin low molecular weight	2 (1.2%)	7 (5.3%)	

Heparin unfractionated	0 (0.0%)	1 (0.8%)	
------------------------	----------	----------	--

**Table 2.** Baseline characteristics of patients with dissolved and persistent LAA thrombi. Data are displayed as n (%) or mean ± SD. Actual numbers of patients differing from total number of study group are indicated separately for each parameter. Significant values are in bold.

**Comparison of success in restoring sinus rhythm in group without LAA thrombus and group with dissolved thrombus.** Table 3 shows immediate success rates for restoring sinus rhythm when PVI and/or e CV were performed in different groups at the end of the last hospital stay. With PVI alone, sinus rhythm could be achieved in 95.6% of patients without LAA thrombi and in 66.6% of patients with dissolved LAA thrombi ( $p < 0.003$ ). Similar results were observed, when electric cardioversion in corresponding groups was performed (93.9% versus 68.5%,  $p < 0.001$ ). Success rates for sinus rhythm were higher, when a combined strategy (PVI and e CV) was applied (98.2% in the group without thrombus and 83.6% in the group with dissolved thrombus ( $p < 0.001$ )).

**Identification of independent variables influencing likelihood of LAA thrombus resolution.** A logistic regression analysis was performed in patients with LAA thrombi to identify predictors of LAA thrombus resolution (Table 4). The independent variables age, type of AF (permanent or persistent) and LAA emptying



**Figure 3.** Comparison of LAA flow velocities. LAA flow velocities were measured in patients without LAA thrombi and in patients with LAA thrombi. LAA flow velocities of patients who dissolved their LAA thrombi and of patients that did not dissolve their LAA thrombi were measured at first contact (first TOE) and last contact, when LAA thrombi had either resolved or not resolved under intensified treatment (last TOE).

	without LAA thrombus	LAA thrombus dissolved	<i>p</i> value
Isolated pulmonary vein isolation (PVI)	<i>n</i> = 46	<i>n</i> = 21	<b><i>p</i> &lt; 0.003</b>
Successfully restored SR	44 (95.6%)	14 (66.6%)	
Persistent atrial fibrillation	2 (4.4%)	6 (28.6%)	
Atypical atrial flutter	0 (0.0%)	1 (4.8%)	
Isolated electric cardioversion (e CV)	<i>n</i> = 132	<i>n</i> = 83	<b><i>p</i> &lt; 0.001</b>
Successfully restored SR	124 (93.9%)	56 (68.5%)	
- Persistent atrial fibrillation	8 (6.1%)	26 (31.3%)	
Atypical atrial flutter	0 (0.0%)	1 (1.2%)	
Combination of pulmonary vein isolation and electric cardioversion	<i>n</i> = 224	<i>n</i> = 67	<b><i>p</i> &lt; 0.001</b>
Successfully restored SR	220 (98.2%)	56 (83.6%)	
Persistent atrial fibrillation	4 (1.8%)	10 (14.9%)	
Atypical atrial flutter	0 (0.0%)	1 (1.5%)	

**Table 3.** Comparison of success rates in restoring sinus rhythm with e CV and/or PVI in the group without LAA thrombus and group with dissolved LAA thrombus. Significant values are in bold.

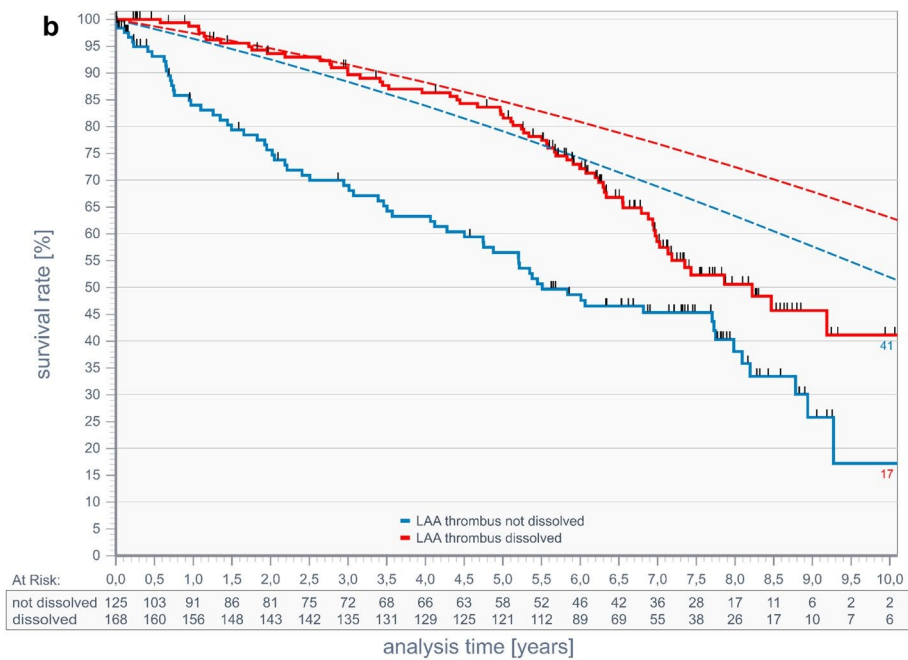
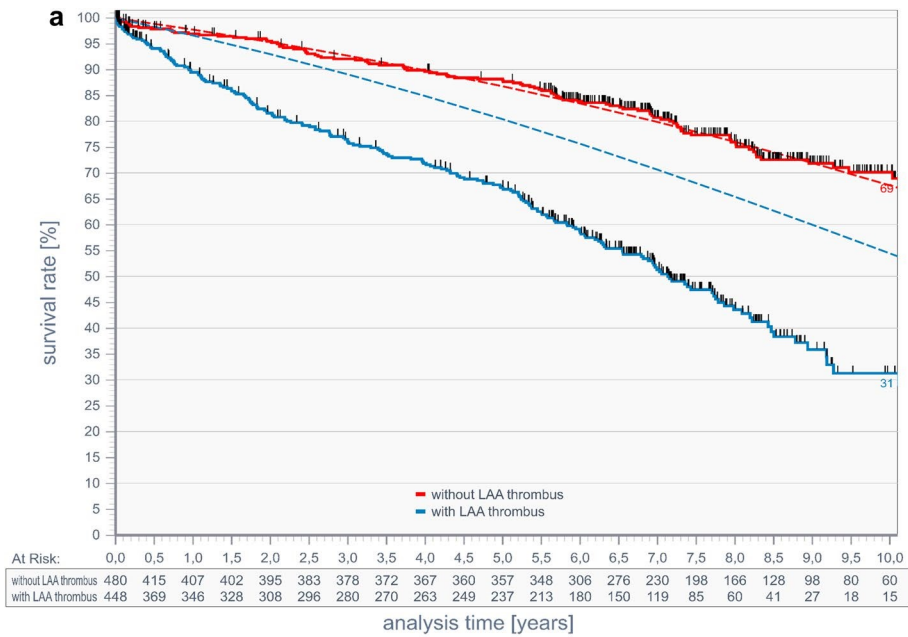
	Regression coefficient	Standard error	Wald-test	df	<i>p</i>	OR	95% CI
Age per year	- 0.051	0.015	11.503	1	0.001	0.950	0.923–0.979
Type of AF	- 1.039	0.315	10.901	1	0.001	0.354	0.191–0.656
LAA emptying flow (per cm/s)	0.06	0.026	5.253	1	0.022	1.061	1.009–1.117
Constant	2.940	1.21	5.95	1	0.015	18.918	

**Table 4.** Logistic regression analysis of predictors of LAA thrombus resolution.

flow velocities were found to be significant. Each additional year of life decreased the chance of dissolving LAA thrombus by 0.95-fold ( $p = 0.001$ ). Patients with persistent AF had a 2.82 times greater chance of dissolving their LAA thrombus than patients with permanent AF (odds ratio = 0.354,  $p = 0.001$ ). Each increase of velocity by 1 cm/s enhanced the chance of LAA thrombus dissolution by 1.061- fold ( $p = 0.022$ ).

**Association of LAA thrombus with long-term all-cause mortality.** The 10-year survival rate for patients without LAA thrombi was 69% and 31% in the group with LAA thrombi (Fig. 4a). Patients without LAA thrombi had the same all- cause mortality rate as an age- and sex-matched general population<sup>47</sup>, whereas all-cause mortality of patients with LAA thrombi was higher compared to an age- and sex-matched general population (31% vs 54%). Patients who dissolved their LAA thrombi had a better 10 year-survival compared to those, who did not (41% vs 17%, Fig. 4b). Survival rates of patients who dissolved LAA thrombi compared with the age- and sex-matched group showed reduced survival after 10 years (41% vs 63%) with curves diverging





**Figure 4.** Comparison of all-cause mortality of patients without (red line) and with LAA thrombi (blue line). Dotted lines represent estimated all-cause mortality of an age- and sex-matched general population in Germany corresponding to each of the two groups (a). Comparison of all-cause mortality of patients who did not dissolve LAA thrombi (blue line) and of patients who dissolved LAA thrombi (red line). Dotted lines represent estimated all-cause mortality of an age- and sex-matched general population in Germany corresponding to each of the two groups (b).

after 4.8 years. Survival rates of patients with persistent LAA thrombi were much worse than that of the age- and sex-matched group (17% vs 52%).

## Discussion

To our knowledge, we not only present the largest cohort of patients with LAA thrombi, but also provide a comprehensive assessment of a large number of clinical, echocardiographic and laboratory parameters, some of which previously shown in smaller studies (13–126 patients) to be involved in thrombus formation<sup>3–7,15–22</sup>. In addition, we identified factors associated with LAA thrombus resolution/persistence. A new finding was, that patients with LAA thrombi had a much worse long-term survival.

Thrombus formation occurred primarily in patients with persistent or permanent AF. Two studies<sup>23,24</sup> showed that patients with persistent or permanent AF had a higher risk of stroke than patients with paroxysmal AF. Clinical features of patients with LAA thrombi in our study compared to those without were an advanced age, higher CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores, a higher number of previous strokes, more severe atherosclerosis and a higher incidence of structural heart disease including valvular heart disease. Palmer et al. has shown<sup>25</sup> that LAA thrombus formation was present in one-third of patients with AF and severe aortic stenosis. In patients with severe mitral stenosis, incidence of LAA thrombus was higher than in patients with mitral regurgitation and controls<sup>26</sup>.

Interstitial fibrosis promoted by elevated left-sided filling pressures was shown to result in LA stiffness and impaired LA contractility<sup>27</sup>. As a result, pulmonary pressures increase and lead to right heart dilatation and tricuspid valve regurgitation<sup>28</sup>. In line with these pathophysiological events, we could show that patients with LAA thrombi had more advanced systolic and diastolic LV dysfunction, larger atrial sizes, very low LAA emptying velocities and significant tricuspid regurgitation. Presence of congestive heart failure and diastolic dysfunction were found to be independent predictors of LAA thrombus<sup>7,18,20</sup>.

We found that markers of cardiac strain and damage like NT-pro BNP and hs troponin T were markedly elevated in patients with LAA thrombi, an observation also reported by previous studies<sup>15,16</sup>. Moreover, we could demonstrate a stepwise increase of percentage of patients with LAA thrombi with increasing values of hs troponin T, NT-pro-BNP, fibrinogen and CRP (Fig. 2 a–d) suggesting that extent of cardiac strain and inflammation were associated with thrombus formation and thrombus persistence. Berg et al.<sup>29</sup> showed that troponin T, NT-proBNP, age and history of stroke were the strongest predictors of stroke and systemic embolism. In addition, elevated hs troponin and BNP levels were not only found to be associated with low LAA flow velocities and incidence of LAA thrombus but also linked to worse prognosis in patients with AF<sup>15,16,30</sup>. Addition of a number of these factors to the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score could improve prediction of stroke and LAA thrombus formation<sup>7,19</sup>.

In our study, a poorly controlled diabetes and advanced renal dysfunction were associated with LAA thrombus persistence. Numerous studies indicated that both conditions were associated with increased inflammation, coagulation pathologies and atrial fibrosis<sup>31,32</sup>. Advanced kidney failure and dialysis are known risk factors for AF and thromboembolic events<sup>33</sup>. A reduced GFR was found to be an important predictor of LAA thrombus<sup>3</sup>.

So far, fibrinogen has not been shown to be associated with LAA thrombus formation before. In patients with advanced chronic kidney disease, fibrinogen levels were an independent predictor of mortality<sup>34</sup>. In diabetics, fibrinogen levels were elevated<sup>35</sup>. AF was found to create a thrombogenic milieu by multiple cascades in the LA including prothrombic endothelial changes<sup>36,37</sup>, platelet activation and thrombin generation. It is conceivable that systemic elevation of prothrombotic factors like fibrinogen and prothrombotic events in the LA induced by persistent AF may reinforce each other to promote thrombus formation.

Few studies have addressed the question to what extent LAA thrombi dissolve and which factors other than oral anticoagulants might be involved in this process. Consistent with other studies<sup>21,38,39</sup>, more than half of our patients with initial LAA thrombus dissolved their LAA thrombi. We showed for the first time that patients who resolved their thrombi significantly increased average LAA flow velocities, while still in AF. LAA flow velocities during AF were shown to be modulated by ventricular heart rate<sup>40</sup>. Longer cardiac cycles were associated with higher mean LAA velocities<sup>40</sup>. Furthermore, there is evidence that LA pressure is an important determinant of LAA flow. Treatment resulting in lower LA filling pressures was accompanied by improved LAA contractions<sup>41</sup>. Both observations encourage strict control of blood pressure and heart rate in patients with LAA thrombi. Although not yet investigated, resolution of the LAA thrombus itself might also contribute to improved LAA velocities, since its presence could have reduced available volume of the LAA and affected its mechanics. Higher LAA flow velocities during AF identified patients with a greater likelihood to remain in sinus rhythm one year after successful e CV<sup>42</sup>. Our results also showed that patients without LAA thrombi had much higher LAA flow velocities and a higher success rate in restoring sinus rhythm as compared to those who initially presented with a LAA thrombi and dissolved them.

A number of studies showed that flow velocities  $\leq 20$  cm/s were associated with LAA thrombus formation and a higher incidence of thromboembolic events<sup>4,39,43</sup>. Our patients with low LAA flow velocities that did not increase in response to treatment were also less likely to resolve their LAA thrombi.

At last, we show for the first time that 10-year survival was greatly reduced in patients with LAA thrombi compared to those with no thrombi. 10-year survival in patients with persistent LAA thrombi was also worse compared to those with dissolved thrombi. Differences in survival were still apparent when groups were compared to an age- and sex-matched general population. Although, patients with LAA thrombi have a higher burden of comorbidities that could account for observed differences, presence of LAA thrombi may further contribute to mortality by thromboembolic events. AF was shown to be associated with an increased risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality, ischemic stroke and heart disease, sudden cardiac death, heart failure, chronic kidney disease and peripheral arterial disease<sup>44</sup>. LAA occlusion during cardiac surgery in patients with AF reduced the risk of ischemic stroke or systemic embolism<sup>45</sup>. Patients with LAA thrombi were shown to have a lower event-free survival from cardiovascular death than patients without thrombi<sup>46</sup> suggesting thrombus formation as an additional factor for death. The Castle-AF study<sup>8</sup> indicated that

ablation of patients with AF and reduced LV EF improved LVEF and reduced all-cause mortality. This result suggested that not only the burden of diseases that promote AF was responsible for death but AF itself played an important role. More studies are needed to resolve this issue.

## Conclusions

LAA thrombus formation is a multifactorial process with numerous factors amplifying each other in a complex interplay resulting over time in irreversible structural changes of the atrial wall. This study extended current knowledge by following new findings:

Prevalence of LAA thrombi is associated with increasing concentrations of inflammatory parameters and markers of cardiac strain as well as declining renal function, pointing to a dynamic process of worsening organ functions. Fibrinogen has not shown before to be associated with LAA thrombus formation and persistence.

Comparison of patients who dissolved their LAA thrombi versus those who did not, was not done before. Factors identified to be associated with LAA thrombus persistence despite effective oral anticoagulation were badly controlled diabetes, advanced renal failure, high levels of troponin T and fibrinogen, as well as indicators of right ventricular dysfunction most likely being a result of long lasting left ventricular dysfunction and elevated pulmonary pressures.

Increases of LAA flow velocities in patients with LAA thrombi while still in AF predicted LAA thrombus resolution.

Short term success in restoring sinus rhythm in patients with dissolved thrombi was high, but significantly lower as compared to patients with no LAA thrombi.

Presence of a LAA thrombus was associated with a markedly increased all-cause mortality compared to patients without LAA thrombi even when compared to age- and sex-matched groups of a general population. Patient who dissolved their LAA thrombi (over 50%) had a better long-term prognosis than those with persistent LAA thrombi.

These results have important clinical implications. LAA thrombi, especially when persisting, are indicators for worse prognosis and associated with advanced renal and heart failure. Cardiovascular risk factors identified to play a role in LAA thrombus formation should be treated early and aggressively. State-of-the-art device- and medical therapy needs to be applied to prevent heart failure and renal dysfunction from further deterioration. However, LAA thrombus is not an irreversible fate in a number of patients but should encourage physicians to intensify available treatment options.

**Study limitation.** Data are based on a single center, retrospective study. A number of patients in the group diagnosed with a LAA thrombus did not come back to our institution after first contact and were lost for follow up. This might result in a sampling bias. In addition, there were more patients with LAA thrombi without oral anticoagulation, when admitted for the first time. This could also result in a bias comparing patients with and without LAA thrombi. Due to the retrospective nature of the study, a number of parameters investigated were

not available for all patients preventing multi regression analysis with all of the parameters investigated. In addition, it was not possible to evaluate patient compliance with medication. However, the fact that INR values were within the therapeutic range and increased over the observation period may indirectly indicate compliance. There was no long-term follow up for rhythm control in patients of the different groups available.

## Data availability

All datasets used in the current study are available from the corresponding

author upon reasonable request. Received: 5 May 2022; Accepted: 4 January 2023

Published online: 17 January 2023

## References

1. Naser, N. *et al.* The cumulative incidence of stroke, myocardial infarction, heart failure and sudden cardiac death in patients with atrial fibrillation. *Med. Arch.* **71**, 316–319. <https://doi.org/10.5455/medarch.2017.71.316-319> (2017).
2. Cresti, A. *et al.* Prevalence of extra-appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation and atrial flutter in patients undergoing cardioversion: A large transoesophageal echo study. *EuroIntervention* **15**, e225–e230. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00128> (2019).
3. Kaplon-Cieślicka, A. *et al.* Atrial fibrillation type and renal dysfunction as important predictors of left atrial thrombus. *Heart* **105**, 1310–1315. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314492> (2019).
4. Handke, M. *et al.* Left atrial appendage flow velocity as a quantitative surrogate parameter for thromboembolic risk: Determinants and relationship to spontaneous echocontrast and thrombus formation—a transesophageal echocardiographic study in 500 patients with cerebral ischemia. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **18**, 1366–1372. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2005.05.006> (2005).
5. Lupercio, F. *et al.* Left atrial appendage morphology assessment for risk stratification of embolic stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Heart Rhythm* **13**, 1402–1409. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.03.042> (2016).
6. Habara, S. *et al.* Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* **28**, 2217–2222. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm356> (2007).
7. Nishikii-Tachibana, M. *et al.* Prevalence and clinical determinants of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation before pulmonary vein isolation. *Am. J. Cardiol.* **116**, 1368–1373. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.07.055> (2015).
8. Sohns, C. *et al.* Impact of left ventricular function and heart failure symptoms on outcomes post ablation of atrial fibrillation in heart failure: CASTLE-AF trial. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **13**, e008461. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008461> (2020).
9. Stone, G. W. *et al.* Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* **379**, 2307–2318. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640> (2018).
10. Calkins, H. *et al.* HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: A report of the heart rhythm society (HRS) task force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Developed in partnership with the European heart rhythm association (EHRA), a registered branch of the European society of cardiology (ESC) and the European cardiac arrhythmia society (ECAS); and in collaboration with the American college of cardiology (ACC), American heart association (AHA), the Asia pacific heart rhythm society (APHRS), and the society of thoracic surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American college of cardiology foundation, the American heart association, the European cardiac arrhythmia society, the European heart rhythm association, the society of thoracic surgeons, the Asia pacific heart rhythm society, and the heart rhythm society. *Heart Rhythm* **9**, 632–696.e21. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.12.016> (2012).
11. Kadappu, K. K. & Thomas, L. Tissue Doppler imaging in echocardiography: Value and limitations. *Heart Lung Circ.* **24**, 224–233. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.10.003> (2015).
12. Lang, R. M. *et al.* Recommendations for chamber quantification: A report from the American society of echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European association of echocardiography, a branch of the European society of cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **18**, 1440–1463. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2005.10.005> (2005).
13. Baumgartner, H. *et al.* Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **22**, 1–102. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.11.029> (2009).
14. Lancellotti, P. *et al.* European association of echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: Mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur. J. Echocardiogr.* **11**, 307–332. <https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/jeq031> (2010).
15. Tanaka, S. *et al.* High cardiac troponin I is associated with transesophageal echocardiographic risk of thromboembolism and ischemic stroke events in non-valvular atrial fibrillation patients. *Circ. J.* **82**, 1699–1704. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-1238> (2018).
16. Harada, M. *et al.* Correlation between plasma brain natriuretic peptide levels and left atrial appendage flow velocity in patients with non-valvular atrial fibrillation and normal left ventricular systolic function. *J. Echocardiogr.* **16**, 72–80. <https://doi.org/10.1007/s12574-017-0362-4> (2018).

17. Lip, G. Y., Patel, J. V., Hughes, E. & Hart, R. G. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation: Relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. *Stroke* **38**, 1229–1237. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000260090.90508.3e> (2007).
18. Doukky, R. *et al.* Impact of diastolic function parameters on the risk for left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A prospective study. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **29**, 545–553. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.014> (2016).
19. Kim, M. N. *et al.* Improvement of predictive value for thromboembolic risk by incorporating left atrial functional parameters in the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores. *Int. Heart J.* **56**, 286–292. <https://doi.org/10.1536/ihj.14-380> (2015).
20. Garcia-Sayan, E. *et al.* Derivation and validation of E/e' ratio as a parameter in the evaluation of left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* **32**, 1349–1356. <https://doi.org/10.1007/s10554-016-0916-y> (2016).
21. Marroquin, L. *et al.* Management and outcomes of patients with left atrial appendage thrombus prior to percutaneous closure. *Heart* **108**, 1098–1106. <https://doi.org/10.1136/heart-2021-319811> (2022).
22. Ayirala, S. *et al.* Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **24**, 499–505. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.02.010> (2011).
23. Steinberg, B. A. *et al.* Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: Results from the ROCKET-AF trial. *Eur. Heart J.* **36**, 288–296. <https://doi.org/10.1093/eurh/ehu359> (2015).
24. Ganesan, A. N. *et al.* The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* **37**, 1591–1602. <https://doi.org/10.1093/eurh/ehw007> (2016).
25. Palmer, S., Child, N., de Belder, M. A., Muir, D. F. & Williams, P. Left atrial appendage thrombus in transcatheter aortic valve replacement: incidence, clinical impact, and the role of cardiac computed tomography. *JACC Cardiovasc. Interv.* **10**, 176–184. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.10.043> (2017).
26. Ha, J. W. *et al.* Assessment of left atrial appendage filling pattern by using intravenous administration of microbubbles: Comparison between mitral stenosis and mitral regurgitation. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **14**, 1100–1106. <https://doi.org/10.1067/mje.2001.114395> (2001).
27. Burstein, B. & Nattel, S. Atrial fibrillation: Mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **51**, 802–809. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.064> (2008).
28. De Jong, A. M. *et al.* Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* **89**, 754–765. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq357> (2011).
29. Berg, D. D. *et al.* Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation* **139**, 760–771. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038312> (2019).
30. Niederdöckl, J. *et al.* Cardiac biomarkers predict mortality in emergency patients presenting with atrial fibrillation. *Heart* **105**, 482–488. <https://doi.org/10.1136/heart-2018-313145> (2019).
31. Wang, A., Green, J. B., Halperin, J. L. & Piccini, J. P. Sr. Atrial fibrillation and diabetes mellitus: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol.* **74**, 1107–1115. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.020> (2019).
32. Kumar, S. *et al.* Anticoagulation in concomitant chronic kidney disease and atrial fibrillation: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol.* **74**, 2204–2215. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1031> (2019).
33. Nishimura, M. *et al.* The high incidence of left atrial appendage thrombosis in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **18**, 2339–2347. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg399> (2003).
34. Goicoechea, M. *et al.* Serum fibrinogen levels are an independent predictor of mortality in patients with chronic kidney disease (CKD) stages 3 and 4. *Kidney Int. Suppl.* **111**, S67–S70. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.519> (2008).
35. Kannel, W. B., D'Agostino, R. B., Wilson, P. W., Belanger, A. J. & Gagnon, D. R. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: The Framingham experience. *Am. Heart J.* **120**, 672–676. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(90\)90026-t](https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90026-t) (1990).
36. Lim, H. S. *et al.* Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: Impact of rate and rhythm. *J. Am. Coll. Cardiol.* **61**, 852–860. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.046> (2013).
37. Watson, T., Shantsila, E. & Lip, G. Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* **373**, 155–166. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60040-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60040-4) (2009).
38. Niku, A. D., Shiota, T., Siegel, R. J. & Rader, F. Prevalence and resolution of left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation and flutter with oral anticoagulation. *Am. J. Cardiol.* **123**, 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.027> (2019).
39. Nelles, D. *et al.* Clinical outcomes and thrombus resolution in patients with solid left atrial appendage thrombi: Results of a single-center real-world registry. *Clin. Res. Cardiol.* **110**, 72–83. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01651-8> (2021).
40. Noda, T. *et al.* Effects of heart rate on flow velocity of the left atrial appendage in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin. Cardiol.* **19**, 295–300. <https://doi.org/10.1002/clc.4960190404> (1996).
41. Agmon, Y., Khandheria, B. K., Gentile, F. & Seward, J. B. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. *J. Am. Coll. Cardiol.* **34**(7), 1867–1877. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00472-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00472-6) (1999).
42. Antonielli, E. *et al.* Clinical value of left atrial appendage flow for prediction of long-term sinus rhythm maintenance in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **39**, 1443–1449. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01800-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01800-4) (2002).
43. Kamp, O., Verhorst, P. M., Welling, R. C. & Visser, C. A. Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* **20**, 979–985. <https://doi.org/10.1053/ehj.1998.1453> (1999).
44. Odutayo, A. *et al.* Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* **354**, i4482. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4482> (2016).
45. Whitlock, R. P. *et al.* Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *NEJM* **384**, 2081–2209. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2101897> (2021).
46. Dawn, B., Varma, J., Singh, P., Longaker, R. A. & Stoddard, M. F. Cardiovascular death in patients with atrial fibrillation is better predicted by left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast as compared with clinical parameters. *Am. Soc. Echocardiogr.* **18**, 199–205. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.12.003> (2005).
47. Statistisches Bundesamt. (2017/2019) [https://www.statistik.bund.de/mir/receive/DEHeft\\_mods\\_00131505](https://www.statistik.bund.de/mir/receive/DEHeft_mods_00131505)

## Author contributions

M. H. contributed to study design, data collection, data analysis, data interpretation, literature search, drawing and writing of the article. M.Z., A.A. contributed to data collection, data analysis and data interpretation. S. F., C. M. contributed to data collection. S.K., S.B. contributed to data collection and editing of the article.

## Competing interests

The authors declare no competing interests.

## Additional information

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to M.H.

**Reprints and permissions information** is available at [www.nature.com/reprints](http://www.nature.com/reprints).

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or

format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2023