

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
Direktor der Klinik: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Die Bedeutung der transösophagealen 3D-Echokardiographie in der Beurteilung der Morphologie des linken Vorhofohrs

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Adalbert Röhrich

2018

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Tobias Zeus

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Udo Boeken

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

1. Margot Sommer, Adalbert Roehrich, Florian Bönner, Joel Aissa, Patric Kröpil, Gerald Antoch, Pablo Verde, Christian Ohmann, Jan Balzer, Dong-In Shin, Christian Meyer, Malte Kelm, Eva S. Kehmeier, *Value of 3D TEE for LAA Morphology*. JACC Cardiovasc Imaging, 2015. **8**(9): Seite 1107-10.
2. Margot Petersen, Adalbert Roehrich, Jan Balzer, Dong-In Shin, Christian Meyer, Malte Kelm, Eva S. Kehmeier, *Left atrial appendage morphology is closely associated with specific echocardiographic flow pattern in patients with atrial fibrillation*. Europace, 2015. **17**(4): Seite 539-45.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Schlaganfall stellte im Jahr 2008 die dritthäufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland dar. 15-25 % aller ischämischen Schlaganfälle werden durch Embolien kardialen Ursprungs verursacht. Dabei stellt das linke Vorhofohr (engl. *left atrial appendage*, LAA) den häufigsten Ursprungsort für intrakardiale Thromben bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) dar. 2010 beschrieb Wang et al. mittels CT (Computertomographie) vier Morphologie Typen des LAA, namentlich *Chicken Wing* (engl. Hühnerflügel), *Windsock* (engl. Windhose), *Cactus* (engl. Kaktus) und *Cauliflower* (engl. Blumenkohl). 2012 zeigte Di Biase et al. erstmalig anhand von CT und CMR (*cardiovascular magnetic resonance*, engl. kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie) Datensätzen, dass VHF-Patienten mit einer *Chicken Wing* LAA Morphologie eine um 79 % niedrigere Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls oder einer transitorische ischämische Attacke (TIA) hatten als jene mit einer *Non-Chicken Wing* Morphologie. Mit der transösophagealen 3D-Echokardiographie (3D-TEE) steht nun eine weitere moderne bildgebende Methode zur Verfügung, mit welcher sich derartige kardiale Strukturen detailliert dreidimensional darstellen lassen.

In dieser Arbeit wurde erstmalig eine Bestimmung von LAA-Typen (Klassifikation nach Wang et al.), sowie Anzahl an LAA Lobuli mittels 3D-TEE vorgenommen und mit dem Goldstandard CT bzw. CMR verglichen. Zudem wurde die Assoziation zwischen LAA Morphologie bzw. Anzahl an LAA Lobuli und etablierten echokardiographischen Risikofaktoren eines thromboembolischen Ereignisses (*spontaneous echo contrast* (SEC, engl. Spontankontrast), Thrombus, maximale Blutflussgeschwindigkeit (V_{max}) im LAA) untersucht. Datensätze von 197 Patienten, die aus einer klinischen Indikation eine TEE Untersuchung des Herzens erhalten hatten, wurden gescreent. Wegen unzureichender Bildqualität der 3D-TEE Aufnahmen wurden 17 Patienten ausgeschlossen. Von den verbleibenden 180 Patienten hatten je 33 neben der 3D-TEE ein CT bzw. CMR erhalten. Diese Datensätze dienten der Validierung der 3D-TEE. Zur Bestimmung der Inter- bzw. Intraobservervariabilität wurden alle 180 Datensätze von zwei Untersuchern jeweils zweifach ohne Kenntnis der Beurteilung des jeweils anderen bzw. Information über Patientencharakteristika durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit ließen sich LAA Morphologie, sowie Anzahl an LAA Lobuli mittels 3D-TEE valide und vergleichbar der CT bzw. CMR erfassen. Hierbei waren die Übereinstimmungswerte des ersten Untersuchers (Autor) im Vergleich der bildgebenden Methoden moderat. Die zweite, erfahrenere Untersucherin erreichte gute bis sehr gute Übereinstimmungswerte. VHF-Patienten mit einer *Chicken Wing* LAA Morphologie hatten signifikant seltener einen SEC, sowie eine höhere V_{max} , als jene mit einer *Non-Chicken Wing* Morphologie. Die Unterschiede zeigten sich sowohl bei Patienten mit paroxysmalen, permanenten, als auch persistierenden VHF. Mittels multivariater linearer Regressionsanalyse konnte die LAA Morphologie als unabhängiger Prädiktor der V_{max} bei VHF-Patienten identifiziert werden. Demgegenüber hatten Alter, Geschlecht, *body mass index* (engl. Körpermasseindex, BMI), Herzfrequenz, linksventrikulärer Ejektionsfraktion, Art des VHF (paroxysmal, permanent, persistierend), sowie *CHA₂DS₂ Vasc Score* (von den europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften empfohlenes Einstufungs-Schema zur Beurteilung des Risikos eines Schlaganfalls bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF) keinen signifikanten Einfluss.

Die vorliegende Arbeit zeigt folglich, dass die 3D-TEE in der Bestimmung der LAA Morphologie der CT und CMR nicht unterlegen ist. Ein fundierter echokardiographischer Erfahrungsschatz ist allerdings nötig, um valide Aussagen treffen zu können. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit machen ferner deutlich, dass VHF-Patienten mit einer *Non-Chicken Wing* LAA Morphologie signifikant häufiger echokardiographische Risikofaktoren eines thromboembolischen Ereignisses aufweisen als *Chicken Wing* Patienten. Somit könnte die 3D-TEE als gut verfügbare, röntgenstrahlungsfreie und kostengünstige Methode alternativ zur CT bzw. CMR in der Beurteilung des LAA eingesetzt werden. Nützlich wäre dies beispielsweise in der Planung und Steuerung interventioneller Eingriffe. Zudem könnte das 3D-TEE einen zusätzlichen Beitrag zur individuellen Beurteilung eines thromboembolischen Ereignisses bei VHF-Patienten leisten, und zwar durch Bestimmung der LAA Morphologie.

In 2008, stroke was the third-leading cause of death in Germany. In general, 15-25 % of all ischaemic strokes are caused by embolism originating from the heart. The left atrial appendage (LAA) is the most common site for thrombus formation in patients with atrial fibrillation (AF). In 2010, Wang et al. described four morphological types of the LAA on the basis of CT (computertomography) scans, namely Chicken Wing, Windsock, Cactus and Cauliflower. In 2012, Di Biase et al. showed for the first time by means of CT and CMR (cardiovascular magnetic resonance) that patients with AF and Chicken Wing LAA morphology had a 79 % lower probability of a history of stroke or transient ischemic attack (TIA) than those with a Non-Chicken Wing morphology.

Meanwhile, with the development of 3D transesophageal echocardiography (3D-TEE), there is a novel imaging tool available with the capability to depict complex cardiac structures like the LAA in detail.

The objective of this study was to determine LAA morphology and the number of LAA lobes for the first time via 3D-TEE in the clinical setting and to compare 3D-TEE with the gold standard CT and CMR.

Furthermore, the relation between LAA morphology/number of LAA lobes and established echocardiographic risk factors of thromboembolism (LAA spontaneous echo contrast (SEC), LAA thrombus, LAA flow velocity (V_{max})) was evaluated.

Datasets of 197 patients with clinically indicated TEE examinations were screened. 17 patients were excluded due to insufficient 3D-TEE image quality. Of the remaining 180 patients, 66 were additionally studied by CT or CMR (33 each). These datasets were used to validate 3D-TEE. In order to determine inter- and intraobserver agreement, all 180 datasets were evaluated by two examiners twice. The evaluations were performed independently without any knowledge of the patient's clinical parameters.

The major finding of this study is that assessment of LAA morphology and number of LAA lobes by means of 3D-TEE is valid and comparable to CT and CMR. Intermodality agreement of the first examiner (author) was moderate, whereas the second, experienced examiner attained good or very good intermodality agreement.

In the second part of this study, AF patients with Chicken Wing morphology had a reduced prevalence of SEC and a higher V_{max} than Non-Chicken Wing patients. These differences were confirmed in patients with paroxysmal, permanent and persistent AF. By multivariate linear regression analysis, LAA morphology was identified as an independent predictor of V_{max} in AF patients. Furthermore, no significant association could be determined between age, gender, body mass index, heart rate, left ventricular ejection fraction, AF type (paroxysmal, permanent, persistent), CHA₂DS₂ Vasc Score (recommended stroke risk assessment scheme for patients with non-valvular AF) and LAA morphology.

In conclusion, this study shows that 3D-TEE is not inferior to CT and CMR in assessing LAA morphology. However, profound echocardiographic expertise is needed to make valid statements. In this study, AF patients with a Non-Chicken Wing LAA morphology exhibit a higher prevalence of echocardiographic risk factors of thromboembolism than Chicken Wing patients.

Hence, being readily available, x-ray free and inexpensive, 3D-TEE could be used alternatively to CT and CMR to assess LAA morphology. This could be useful in planning and guiding interventions. Moreover, 3D-TEE could contribute to the individual assessment of stroke risk of patients with AF by the evaluation of LAA morphology.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

¹H	Wasserstoffatom
2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
art.	arteriell(e)
ASD	Atriumseptumdefekt
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	<i>body mass index</i> (engl. Körpermasseindex)
mAs	Milliamperesekunde
CMR	<i>cardiovascular magnetic resonance</i> (engl. kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie)
CT	Computertomographie
CTA	computertomographische Angiographie
dB(A)	A-bewerteter Schalldruckpegel
EAE	<i>European Association of Echocardiography</i>
eGFR	<i>estimated glomerular filtration rate</i> (engl. geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EWS	Extended MR WorkSpace eXplore (erweiterter Computerarbeitsplatz zur Bearbeitung von CMR Datensätzen)
geb.	geboren
GoÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HF	Hochfrequenz
Hz	Hertz
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
κ	Cohen's Kappa

kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
kV	Kilovolt
LA	Linkes Atrium (Vorhof)
LAA	<i>left atrial appendage</i> (engl. linkes Vorhofohr)
LV	linksventrikulär
m²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MI	Mitralklappeninsuffizienz
Min.	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm³	Kubikmillimeter
n	Anzahl
MPR	multiplane Rekonstruktionsebene
MS	Mitralklappenstenose
mSv	Millisievert
OAK	Orale Antikoagulation
OR	<i>odds ratio</i> (engl. Quotenverhältnis)
PACS	<i>picture archiving and communication system</i> (engl. Bildablage- und Kommunikationssystem)
PFO	persistierendes Foramen ovale
PVI	Pulmonalvenenisolation
PW	<i>pulsed wave</i> (engl. gepulste Welle)
r	Pearson Korrelationskoeffizient
RT	<i>real time</i> (engl. Echtzeit)
s	Sekunde

SEC	<i>spontaneous echo contrast</i> (engl. Spontankontrast)
Sig.	Signifikanz
SOP	<i>standard operation procedure</i> (engl. Standardvorgehensweise)
SR	Sinusrhythmus
SSD	<i>surface rendering</i> (engl. Oberflächenrendering)
STD	Standardabweichung
T	Tesla
TAVI	<i>transcatheter aortic valve implantation</i> (engl. Transkatheteraortenklappenimplantation)
TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TE	<i>time to echo</i> (engl. Echozeit)
TR	<i>time to repeat</i> (engl. Repetitionszeit)
TTE	transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
Vmax	maximale Flussgeschwindigkeit
VR	<i>volume rendering</i> (engl. Volumenrendering)

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Der ischämische Schlaganfall	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Epidemiologie	1
1.1.3	Ätiologie	1
1.2	Vorhofflimmern	2
1.3	Das linke Vorhofohr (LAA)	5
1.3.1	Anatomie, Morphologie und Entwicklung	5
1.3.2	LAA als Ursprungsort für kardiale Thromboembolien	6
1.4	Risikostratifizierung thromboembolischer Ereignisse	7
1.4.1	Klinische Risikostratifizierung; <i>CHA₂DS₂ VASc Score</i>	7
1.4.2	Etablierte echokardiographische Parameter zur Beurteilung des Risikos thromboembolischer Ereignisse	9
1.4.2.1	Maximale Flussgeschwindigkeit im LAA	9
1.4.2.2	Spontankontrast	12
1.4.3	Neue Ansätze in der Risikostratifizierung eines thromboembolischen Ereignisses	13
1.4.3.1	Zusammenhang zwischen LAA Morphologie und dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse	13
1.4.3.2	Zusammenhang zwischen LAA Größe und dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse	17
1.5	Kardiale Bildgebung	18
1.5.1	TEE	18
1.5.2	Die transösophageale 3D-Echokardiographie	19
1.5.3	Computertomographie	22
1.5.4	<i>Cardiovascular Magnetic Resonance</i>	24
2	HYPOTHESEN UND ZIELE	27
3	METHODIK	28
3.1	Beschreibung der Studie	28
3.1.1	Teilstudie 1: Vergleich der Bildgebungsmethoden 3D-TEE, CT und CMR	28
3.1.2	Teilstudie 2: Relation zwischen LAA Morphologie und etablierten echokardiographischen Parametern zur Beurteilung des Risikos thromboembolischer Ereignisse	30

3.2	Patientenkollektiv	31
3.3	Ein- und Ausschlusskriterien	31
3.3.1	Teilstudie 1	31
3.3.2	Teilstudie 2	32
3.4	3D-TEE	32
3.4.1	Durchführung der 3D-TEE	32
3.4.2	Bildverarbeitung und Datenspeicherung	33
3.4.3	Beurteilung von maximaler Flussgeschwindigkeit, Spontankontrast und Thromben	35
3.5	CT	36
3.5.1	Durchführung der CT Untersuchung inklusive CT Angiographie	36
3.5.2	Bildverarbeitung und Datenspeicherung	36
3.6	CMR	37
3.6.1	Durchführung der CMR Untersuchung inklusive Angiographie	37
3.6.2	Bildverarbeitung und Datenspeicherung	38
3.7	Statistik	39
4	ERGEBNISSE	41
4.1	Studienpopulation	41
4.1.1	Patientenidentifizierung	41
4.1.2	Basischarakteristika der Studienpopulation	42
4.1.3	Basischarakteristika der Subpopulationen	44
4.1.3.1	Patienten mit stabilen SR	44
4.1.3.2	Patienten mit diagnostizierten VHF	45
4.2	Sicherheit der 3D-TEE Untersuchung	45
4.3	Teilstudie 1: Vergleich der Bildgebungsmethoden 3D-TEE, CT und CMR	45
4.3.1	Testkollektiv	45
4.3.2	Studienkollektiv	49
4.3.2.1	Intraobservervariabilität	49
4.3.2.2	Interobservervariabilität	49
4.3.2.3	Prävalenz der LAA Morphologie und der LAA Lobuli des Studienkollektivs im 3D- TEE	50
4.3.2.4	Bildgebungsmodalitätenvergleich	51
4.3.2.4.1	3D-TEE vs. CT	51
4.3.2.4.2	3D-TEE vs. CMR	53
4.3.2.4.3	Sensitivität und Spezifität in der Unterscheidung <i>Chicken Wing</i> vs. <i>Non- Chicken Wing</i>	55

4.4	Teilstudie 2: Relation zwischen LAA Morphologie und echokardiographischen Risikoparametern einer Thromboembolie	55
4.4.1	Echokardiographische Risikoparameter eines thromboembolischen Ereignisses	56
4.4.1.1	Maximale Flussgeschwindigkeit im LAA	56
4.4.1.2	Reduzierte LAA Flussgeschwindigkeit < 25 cm/s im LAA.....	57
4.4.1.3	Spontankontrast im LAA.....	59
4.4.1.4	Thrombusnachweis im LAA.....	61
4.4.2	Untersuchung des Assoziation zwischen LAA Morphologie bzw. Anzahl der LAA Lobuli und Vmax, Vmax < 25cm/s, SEC bzw. Thrombus im LAA	61
4.4.2.1	Patienten mit stabilen SR.....	62
4.4.2.1.1	Assoziation zwischen LAA Morphologie und echokardiographischen Risikoparametern einer Thromboembolie	62
4.4.2.1.2	Assoziation zwischen der Anzahl an LAA Lobuli und echokardiographischen Risikoparametern einer Thromboembolie	63
4.4.2.2	Patienten mit diagnostizierten VHF	63
4.4.2.2.1	Vmax und LAA Morphologie	63
4.4.2.2.2	Vmax < 25 cm/s und LAA Morphologie	66
4.4.2.2.3	SEC im LAA und LAA Morphologie	69
4.4.2.2.4	Thrombus im LAA und LAA Morphologie	72
4.4.2.2.5	Assoziation zwischen Anzahl an LAA Lobuli und echokardiographischen Risikoparametern einer Thromboembolie	73
4.4.3	Assoziation zwischen LAA Morphologie bzw. Anzahl an LAA Lobuli und der Prävalenz thromboembolischer Ereignisse	73
4.4.3.1	Prädiktoren der Vmax.....	74
5	DISKUSSION.....	76
5.1	Sicherheit der 3D-TEE	76
5.2	Ausgeschlossene Datensätze	76
5.3	Bildgebungsmodalitätenvergleich.....	76
5.4	Prävalenz echokardiographischer Risikofaktoren einer Thromboembolie sowie eines thromboembolischen Ereignisses	78
5.5	Prävalenz der LAA Morphologietypen und der LAA Lobuli	79
5.6	Assoziationen zwischen LAA Morphologie und echokardiographischen Risikofaktoren einer Thromboembolie	82
5.6.1	Patienten mit VHF	82
5.6.1.1	LAA Morphologie und Vmax.....	82

5.6.1.2	LAA Morphologie und Spontankontrast.....	83
5.6.1.3	LAA Morphologie und LAA-Thrombus.....	84
5.6.2	LAA Morphologie und echokardiographischen Risikofaktoren einer Thromboembolie bei Patienten mit SR.....	84
5.7	Assoziationen zwischen der Anzahl an LAA Lobuli und echokardiographischen Risikofaktoren einer Thromboembolie.....	84
5.8	Assoziationen zwischen der LAA Morphologie und Prävalenz eines thromboembolischen Ereignisses.....	85
5.9	Assoziationen zwischen der Anzahl der LAA Lobuli und Prävalenz eines thromboembolischen Ereignisses	87
5.10	Limitationen	88
5.11	Schlussfolgerung.....	89
6	LITERATURVERZEICHNIS	91
7	DANKSAGUNG	

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1	Aufsicht auf ein anatomisches Präparat eines linken Vorhofohres [29]	5
Abb. 2:	LAA Flussmuster gemessen mittels PW-Doppler [38]	11
Abb. 3:	Spontankontrast (SEC) im LAA dargestellt mittels 2D-TEE [60]	12
Abb. 4:	LAA Morphologien dargestellt anhand von 3D-Rekonstruktionen, modifiziert nach di Biase et al. [67].....	16
Abb. 5:	Prävalenz eines Schlaganfalls/einer TIA in der Patientenvorgeschichte bei VHF- Patienten mit CHA_2DS_2 -Score 0 und 1, abhängig vom LAA Typ [67]	17
Abb. 6:	Grundlagen der RT3D Echokardiographie, modifiziert nach Houck et al. [79].....	20
Abb. 7:	Multiplane Rekonstruktionsebenen im 3D-TEE, modifiziert nach Houck et al. [79]	21
Abb. 8:	Flussdiagramm der ersten Teilstudie	29
Abb. 9:	Flussdiagramm der zweiten Teilstudie	31
Abb. 10:	Schematische Untersuchung des LAA mittels QLAB Software zur Beurteilung der LAA Morphologie und Bestimmung der LAA Lobuli im 3D-TEE.....	34
Abb. 11:	Erstellung der 3D-TEE 3D-Rekonstruktionen mittels QLAB.....	35
Abb. 12:	Erstellung des 3D-Models des LAA anhand des CTA Datensatzes.....	37
Abb. 13:	Erstellung des 3D-Models des LAA anhand des MRA Datensatzes.....	39
Abb. 14	CONSORT Flussdiagramm der Studie	42
Abb. 15:	Auswertungsmethodik zur Beurteilung der LAA Morphologie	47
Abb. 16:	Ausmessung eines Lobulus in Qlab	48
Abb. 17:	Gegenüberstellung der vier LAA Morphologie Typen, abgebildet jeweils in CT und 3D-TEE.....	52
Abb. 18:	Gegenüberstellung der vier LAA Morphologie Typen, abgebildet jeweils in CMR und 3D-TEE.....	54
Abb. 19:	Vmax im LAA abhängig vom diagnostizierten Herzrhythmus	56
Abb. 20:	Vmax im LAA abhängig vom Herzrhythmus während der TEE Untersuchung bei Patienten mit diagnostizierten VHF	57
Abb. 21:	Prävalenz Vmax < 25 cm/s im LAA abhängig vom diagnostizierten Herzrhythmus.....	58
Abb. 22:	Prävalenz Vmax < 25 cm/s im LAA abhängig vom Herzrhythmus während der TEE Untersuchung bei Patienten mit diagnostizierten VHF	59

Abb. 23:	Prävalenz SEC im LAA abhängig vom diagnostizierten Herzrhythmus	60
Abb. 24:	Prävalenz SEC im LAA abhängig vom Herzrhythmus während der TEE Untersuchung	61
Abb. 25:	Vmax im LAA abhängig vom LAA Typ bei Patienten mit diagnostizierten VHF	64
Abb. 26:	Vmax im LAA dargestellt für die <i>Chicken Wing</i> und <i>Non-Chicken Wing</i> Subgruppe, bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern	65
Abb. 27:	Vmax im LAA abhängig vom Vorhofflimmertyp bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern	66
Abb. 28:	Prävalenz Vmax < 25 cm/s abhängig vom LAA Typ bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern	67
Abb. 29:	Prävalenz Vmax < 25 cm/s dargestellt für die <i>Chicken Wing</i> und <i>Non-Chicken Wing</i> Subgruppe bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern	68
Abb. 30:	Prävalenz Vmax < 25 cm/s abhängig vom Vorhofflimmertyp bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern	69
Abb. 31:	Prävalenz SEC abhängig vom LAA Typ bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern	70
Abb. 32:	Prävalenz SEC im LAA dargestellt für die <i>Chicken Wing</i> und <i>Non-Chicken Wing</i> Subgruppe bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern	71
Abb. 33:	Prävalenz SEC abhängig vom Vorhofflimmertyp bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern	72

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Klassifikation des Vorhofflimmerns entsprechend der aktuellen Richtlinien der <i>European Society of Cardiology</i> [16].....	4
Tabelle 2: <i>CHA₂DS₂ VASc Score</i> , Risikofaktoren [45]	8
Tabelle 3: Jährliche Schlaganfallrate abhängig vom <i>CHA₂DS₂ VASc Score</i> [44].....	8
Tabelle 4: LAA Morphologien nach Wang et al. [33].....	15
Tabelle 5: Inzidenz TEE bezogener Komplikationen bei ambulant durchgeführten TEE Untersuchungen [83].....	19
Tabelle 6: Interpretation des Kappa-Wertes nach Landis und Koch [158].....	40
Tabelle 7: Basischarakteristika der Gesamtpopulation	44
Tabelle 8: Vortests: Interobservervariabilität der einzelnen Bildgebungsmodalitäten vor Anpassung der Auswertungsmethodik.....	46
Tabelle 9: Vortests: Interobservervariabilität der einzelnen Bildgebungsmodalitäten nach Optimierung der Auswertung.....	48
Tabelle 10: Intraobservervariabilität der einzelnen Bildgebungsmodalitäten.....	49
Tabelle 11: Interobservervariabilität der einzelnen Bildgebungsmodalitäten.....	50
Tabelle 12: Prävalenz der LAA Morphologie im gesamten Studienkollektiv (3D-TEE).....	50
Tabelle 13: Prävalenz der LAA Lobuli im gesamten Studienkollektiv (3D-TEE).....	51
Tabelle 14: Vergleich der Bildgebungsmodalitäten 3D-TEE vs. CT (n = 33).....	51
Tabelle 15: Vergleich der Bildgebungsmodalitäten 3D-TEE vs. CMR (n = 33).....	53
Tabelle 16: Vierfeldertafel zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität der 3D-TEE im Vergleich zu CT/CMR in der Unterscheidung <i>Chicken Wing</i> vs. <i>Non-Chicken Wing</i> (Untersucher 1)	55
Tabelle 17: V _{max} im LAA, Prävalenz V _{max} < 25 cm/s, SEC bzw. Thrombus im LAA abhängig vom LAA Typ bei Patienten mit stabilen SR.....	62
Tabelle 18: V _{max} im LAA, Prävalenz V _{max} < 25 cm/s, SEC bzw. Thrombus im LAA für die <i>Chicken Wing</i> und <i>Non-Chicken Wing</i> Subgruppe bei Patienten mit stabilen SR	63
Tabelle 19: V _{max} im LAA, Prävalenz V _{max} < 25 cm/s, SEC bzw. Thrombus im LAA abhängig von der Anzahl der LAA Lobuli bei Patienten mit stabilen SR.....	63
Tabelle 20: V _{max} im LAA, Prävalenz V _{max} < 25 cm/s, SEC bzw. Thrombus im LAA abhängig vom LAA Typ bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern	73

Tabelle 21: Vmax im LAA, Prävalenz Vmax < 25 cm/s, SEC bzw. Thrombus im LAA abhängig von der Anzahl der LAA Lobuli bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern	73
Tabelle 22: Prävalenz eines stattgehabten thromboembolischen Ereignisses abhängig vom LAA Typ und Herzrhythmus	74
Tabelle 23: Prävalenz eines thromboembolischen Ereignisses für die <i>Chicken Wing</i> und <i>Non-Chicken Wing</i> Subgruppe abhängig vom Herzrhythmus.....	74
Tabelle 24: Prävalenz eines thromboembolischen Ereignisses in abhängig von der Anzahl der LAA Lobuli und des Herzrhythmus.....	74
Tabelle 25: Multivariate lineare Regressionsanalyse zur Bestimmung von Prädiktoren der LAA Flussgeschwindigkeit bei Patienten mit diagnostizierten VHF	75
Tabelle 26: Binär logistischen Regressionsanalyse zur Bestimmung von Prädiktoren der LAA Morphologie (<i>Chicken Wing</i> vs. <i>Non-Chicken Wing</i>) bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern	75
Tabelle 27: Metaanalyse zur in der Literatur publizierten Prävalenz der LAA Morphologie (<i>Chicken Wing, Windsock, Cactus, Cauliflower</i>)	80
Tabelle 28: LAA Lobuli Prävalenz dieser Studie im Vergleich zu Veinot und Li et al. [29, 195]	81

1 EINLEITUNG

1.1 Der ischämische Schlaganfall

1.1.1 Definition

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird der ischämischen Schlaganfall als ein „akutes fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns bezeichnet. Synonym wird der Begriff ischämischer „Hirnsult“ (engl. *ischemic stroke*) verwendet“ [1]. Der ischämische Schlaganfall muss vom hämorrhagischen abgegrenzt werden, bei welchem die Ursache in einer intrazerebralen oder subarachnoidalen Hämorrhagie liegt [2].

Eine Sonderstellung nimmt die transitorische ischämische Attacke (TIA) ein. Dabei handelt es sich um eine weniger als eine Stunde anhaltende Episode einer neurologischen Dysfunktion. Diese wird bedingt durch eine fokale zerebrale oder retinale Ischämie, ohne Evidenz eines akuten Hirninfarkts [3].

1.1.2 Epidemiologie

Laut Heuschmann et al. stellte der Schlaganfall im Jahr 2008 die dritthäufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland dar. Er berechnete gemäß Erlanger Schlaganfallregister für das Jahr 2008 folgende jährliche Inzidenzrate in Deutschland: demnach ereigneten sich bei ca. 196 000 Patienten erstmalige und bei etwa 66 000 weiteren Patienten wiederholte Schlaganfälle [4]. Zudem wird die Anzahl der Schlaganfallpatienten bis zum Jahr 2025 kontinuierlich steigen [5]. Mit einem Anteil von 87 % bildet der ischämische Schlaganfall die größte Gruppe an allen Schlaganfällen [6]. Der Schlaganfall ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters [4]. Seine höchste Inzidenz liegt dabei in der Altersgruppe der 75-84jährigen Patienten [4]. Auf das Alter standardisiert, erleiden Männer um 20 % häufiger einen Schlaganfall als Frauen. Aufgrund der höheren Lebenserwartung ist die Absolutzahl an Schlaganfällen bei Frauen allerdings größer als bei Männern (Verhältnis der Absolutzahl an Schlaganfällen zwischen Frauen und Männern: 1,23:1) [4, 7].

1.1.3 Ätiologie

Entsprechend der *TOAST* (Abkürzung für *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) Klassifikation lassen sich fünf Ursachen für den ischämischen Schlaganfall abgrenzen (Bei Org 10172 handelt es sich um Danaparoid, ein niedermolekulares Heparinoid [8]) [9]:

1. Makroangiopathie
2. Kardiale Embolie
3. Mikroangiopathie
4. Andere Ursache (ischämischer Schlaganfall mit einer seltenen Ursache: nicht atherosklerotische Vaskulopathie, Gerinnungsstörung, hämatologische Erkrankung, Dissektion)

5. Unklare Ätiologie, wenn eine Zuordnung zu den ersten vier genannten Ätiologien nicht möglich ist [9, 10]

Dabei bildet die kardiale Embolie die häufigste Ursache für einen akuten ischämischen Schlaganfall in der europäischen Bevölkerung (Inzidenz: Kardiale Embolie: 30,2/100 000 Einwohner; Mikroangiopathie: 25,8/100 000 Einwohner; Makroangiopathie: 15,3/100 000 Einwohner) [11]. 15-25 % der ischämischen Schlaganfälle werden durch Embolien kardialen Ursprungs verursacht. Die Emboliequelle ist dabei meistens im linken Vorhofohr (engl. *left atrial appendage*, LAA) lokalisiert (vgl. 1.3.2, Seite 6) [12, 13]. Betroffene Patienten leiden häufig an einem sog. Vorhofflimmern (VHF) [14]. VHF und das LAA sind entscheidend in der Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls. Daher soll im Folgenden auf beides eingegangen werden (siehe 1.2, Seite 2 und 1.3, Seite 5).

1.2 Vorhofflimmern

Das VHF ist der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen [15]. Zudem stellt das VHF die häufigste anhaltende Rhythmusstörung des Herzens dar [16]. Schnabel et al. untersuchte 2012 die Prävalenz des VHF in der deutschen Gesamtbevölkerung anhand der Gutenberg-Gesundheitsstudie: Die gesamtdeutsche Prävalenz lag dabei bei 2,5 % (Altersgruppe: 35 bis 74 Jahre). Männer wiesen häufiger ein VHF auf als Frauen (Frauen: 1,9 %, Männer: 4,6 %). Mit steigendem Patientenalter stieg die Prävalenz des VHF kontinuierlich. Während die Prävalenz in der Altersgruppe der Patienten zwischen 35 und 44 Jahren bei 0,3 % (Frauen) bzw. 0,7 % (Männer) lag, wiesen Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren eine Prävalenz von 4,9 % (Frauen) bzw. 10,6 % (Männer) auf [17].

Beim VHF kommt es zu ungeordneten Kontraktionen der Vorhöfe (Atrien) [18]. Elektrophysiologisch werden zwei Mechanismen für die Entstehung von VHF verantwortlich gemacht [19]. Fokale Mechanismen führen über Nachdepolarisation zur ektopen Impulsinitiation (sog. „*triggered activity*“, engl. ausgelöste Aktivität) [20]. Singuläre oder multiple *re-entry* (engl. Wiedereintritt) Kreise führen ebenfalls zur Initiation einer ektopen Erregung bzw. unterhalten diese. Als Prädilektionsstelle gilt hierfür die Region der Mündung der Pulmonalvenen in den linken Vorhof [19]. Zudem besagt die *multiple wavelet* (engl. multiple kleine Wellen) Hypothese, dass VHF durch viele, kleine, chaotische Entladungswellen der Atrien aufrechterhalten wird. Diese Entladungswellen beeinflussen einander, wodurch neue Wellen entstehen oder auch bestehende Wellen ausgelöscht werden können. So lange die Anzahl der Erregungsfronten nicht einen Schwellenwert unterschreitet, halten die Erregungswellen das VHF aufrecht. Ein strukturelles *remodeling* (engl. Umbau) innerhalb der Atrien, gekennzeichnet durch Proliferation und Differenzierung von Fibroblasten in Myofibroblasten, sowie eine vermehrte Fibrose des Bindegewebes führt pathophysiologisch zu einer elektrischen Dissoziation zwischen den

einzelnen Muskelbündeln. Gemeinsam mit unterschiedlichen Erregungsleitungseigenschaften bildet es das elektroanatomische Substrat des VHF. Zudem kommt es nach Einsetzen des VHF zu einer veränderten Expression atrialer Ionenkanäle. Diese elektrophysiologischen *remodeling* Prozesse begünstigen das Fortbestehen des VHF. Per definitionem wird von einem VHF gesprochen, wenn die Kontraktionsfrequenz der Vorhöfe bei über 300 Kontraktionen pro Sekunde liegt [16].

Es gibt eine Vielzahl von Risikofaktoren, die zu einem VHF führen können. Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen hohes Lebensalter, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathien, Herzklappenvitien, die koronare Herzerkrankung, der Herzinfarkt, Schilddrüsenfunktionsstörungen, chronische Niereninsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Schlafapnoe-Syndrom, Übergewicht und Diabetes mellitus [16].

Es lässt sich ein valvuläres von einem nicht-valvulären VHF abgrenzen. Die ESC-Leitlinien definieren ein valvuläre VHF als ein Vorhofflimmern, welches mit einer rheumatischen Herzklappenerkrankung z. B. einer Mitralklappenstenose vergesellschaftet ist. Entsprechend wird ein nicht-valvuläres VHF als ein Vorhofflimmern definiert ohne derartige Assoziation [21]. Ferner wird das VHF in fünf Untergruppen eingeteilt: erstdiagnostiziertes, paroxysmales, persistierendes, langanhaltend persistierendes und permanentes Vorhofflimmern (vgl. Tabelle 1, Seite 4) [16]. Vorgeschlagen wurde diese Einteilung erstmalig 2006 in den gemeinsamen Leitlinien der beiden amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaften (*American College of Cardiology, ACC* und *American Heart Association, AHA*), sowie der *European Society of Cardiology (ESC)* zum Management von Patienten mit VHF. Ziel dieser Einteilung war es, eine im klinischen Alltag einfach anzuwendende Klassifikation des VHF entsprechend der Dauer der VHF-Episode und der klinischen Relevanz zu schaffen. Zudem sollten die vielen bisherigen VHF-Klassifikationen vereinheitlicht werden [22].

Tabelle 1: Klassifikation des Vorhofflimmerns entsprechend der aktuellen Richtlinien der *European Society of Cardiology* [16]

<p>1. Erstdiagnose Vorhofflimmern</p> <p>Jedes Vorhofflimmern, welches erstmals diagnostiziert wurde, unabhängig von der Dauer oder dem Vorhandensein von Symptomen bzw. der Symptomschwere.</p>
<p>2. Paroxysmales Vorhofflimmern</p> <p>Vorhofflimmern, dass sich gewöhnlich innerhalb von 48 Stunden spontan selbst terminiert. In Ausnahmefällen kann es bis maximal 7 Tagen andauern.</p>
<p>3. Persistierendes Vorhofflimmern</p> <p>Vorhofflimmern, bei dem eine Vorhofflimmerepisode länger als 7 Tage andauert oder bei welchem zwecks Beendigung eine Kardioversion benötigt wird.</p>
<p>4. Langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern</p> <p>Vorhofflimmern, welches bei Beginn der ersten Therapie zur Herzrhythmuskontrolle seit mindestens einem Jahr vorliegt.</p>
<p>5. Permanentes Vorhofflimmern</p> <p>Vorhofflimmern, welches vom Patienten und behandelnden Arzt akzeptiert wurde. Es werden keine Schritte zur Rhythmuskontrolle unternommen. Im Falle eines Therapieversuches ändert sich die Klassifikation in ein langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern.</p>

Das relative Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, steigt beim Vorliegen eines VHF um das Fünffache im Vergleich zu Patienten ohne diese Herzrhythmusstörung [16, 23]. Annäherungsweise einer von fünf Schlaganfällen wird durch ein VHF bedingt [16]. Dabei haben Patienten mit einem paroxysmalen VHF ein vergleichbares Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, wie Patienten mit einem permanenten VHF [16, 24]. Zudem zeigen Schlaganfälle bei VHF Patienten einen schwereren Verlauf und haben ein schlechteres klinisches *Outcome* (engl. Prognose) als Patienten mit Sinusrhythmus (SR) [16, 25]. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Mitralklappenstenose (MS) (Herzklappenerkrankung, welche meist Folge eines rheumatischen Fiebes ist und mit einer Einengung der Mitralklappe einhergeht [26]) und eines VHF steigt das Schlaganfallrisiko eines Patienten sogar um das 17-fache [27, 28].

1.3 Das linke Vorhofohr (LAA)

Im Folgenden wird zunächst die Anatomie, Morphologie und embryologische Entwicklung des LAA beschrieben (siehe 1.3.1, Seite 5). Anschließend wird auf die Bedeutung des LAA in der Pathogenese thromboembolischer Ereignisse eingegangen (siehe 1.3.2, Seite 6).

1.3.1 Anatomie, Morphologie und Entwicklung

Das linke Vorhofohr ist eine anatomisch komplexe muskuläre Aussackung des linken Vorhofes (linken Atriums, LA), welche große Variationen in seiner Morphologie und Größe aufweist [29, 30]. Das LAA liegt innerhalb des Herzbeutels zwischen linkem Ventrikel und pulmonalem Ausflusstrakt (vgl. Abb. 1, Seite 5). Seine räumliche Ausrichtung kann dabei stark variieren. So kann die LAA Spitze oberhalb des pulmonalen Stammes und der linken anterioren deszendierenden Koronararterie liegen, nach posterior zeigen oder auch nach medial in Richtung der Aortenrückwand weisen. Den Korpus des LAA bildet eine lange tubuläre Struktur, welche eine oder mehrere Biegungen aufweist [31]. In Variationen können vom Korpus Ausstülpungen (sog. Lobuli) abzweigen [29].

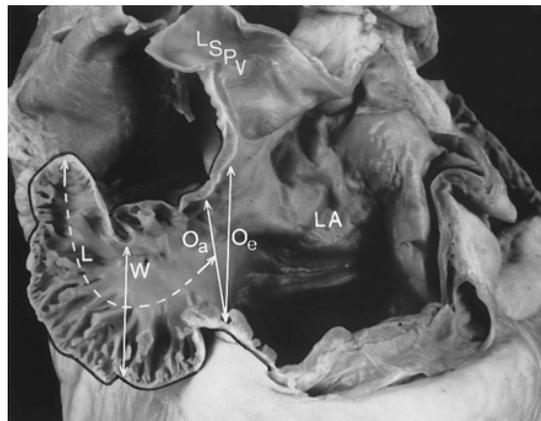


Abb. 1 Aufsicht auf ein anatomisches Präparat eines linken Vorhofohres [29]

Aufsicht auf ein der Länge nach aufgeschnittenes LAA

L: Länge des LAA, LA: linkes Atrium, LSPV: linke superiore Pulmonalvene, O_a: Durchmesser des anatomischen LAA Ostiums, O_e: Durchmesser des echokardiographischen LAA Ostiums, W: Breite des LAA

LAA: Linkes Vorhofohr

Übernommen mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc..

Das LAA Ostium mündet in das linke Atrium und verläuft schräg in direkter lateraler Nachbarschaft zur Mitralklappe und linken oberen Pulmonalvene (vgl. Abb. 1, Seite 5) [32]. Es besitzt einen Durchmesser von etwa 10 bis 17 mm. Wie auch der Durchmesser variiert die Form des LAA Ostiums und kann oval, fußförmig, triangulär, wassertropfenförmig bzw. rund sein [31, 33]. Bezüglich der Morphologie des linken Vorhofohres gibt es in der Literatur zwei große Autopsiestudien:

Veinot et al. untersuchte die morphologischen LAA Charakteristika und die Prävalenz von LAA Lobuli anhand von 500 Autopsiepräparaten. Die untersuchten LAA wiesen mit Längen zwischen 1,2 und

4,5 cm und Breiten zwischen 0,7 und 3,5 cm eine erhebliche Größenvariabilität auf. Männer hatten dabei durchschnittlich längere und breitere LAA als Frauen, die Ostien zeigten bei Männern zudem einen größeren Durchmesser als bei Frauen. Dabei zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Körpergewicht, Körpergröße bzw. Körperoberfläche (KOF) und der Länge oder dem Durchmesser des LAA. Bis zum 20. Lebensjahr fand sich eine altersabhängige Größenzunahme des LAA. Ab diesem Alter gab es jedoch keine relevante Zu- oder Abnahme. Zwecks Untersuchung der LAA Lobuli definierte Veinot et al. einen Lobulus wie folgt: Ein Lobulus gilt als eine sichtbare Ausstülpung aus dem LAA Corpus, welche für gewöhnlich durch eine äußere Falte abgegrenzt wird und in die sich eine 2 mm messende Sonde einführen lässt. Gelegentlich, aber nicht zwingend, ist der Lobulus begleitet von einem Richtungswechsel des LAA Corpus und kann in einer anderen anatomischen Ebene liegen als die Hauptstruktur des LAA. Per definitionem hat ein LAA mindestens einen Lobulus. Die LAA waren im Kollektiv von Veinot et al. in mehr als der Hälfte der Fälle bilobulär angelegt (54 % bilobulär, 27 % multilobulär, 20 % unilobulär). Dabei war die Anzahl der Lobuli unabhängig von Geschlecht und Alter [29, 31]. Ernst et al. untersuchten 220 *post-mortem* Ausgußpräparate des LAA und bestimmten neben den von Veinot et al. erhobenen LAA Größenparametern zusätzlich noch die Verzweigung, sowie das Volumen des LAA [34]. Letzteres betrug zwischen 0,77 und 19,27 ml und wies somit ebenfalls erhebliche Variationen auf. Präparate, die von Patienten mit VHF stammten (55 von 220 *post-mortem* Präparaten), wiesen dabei ein größeres LAA Volumen, einen größeren Diameter des LAA Ostiums, sowie ein geringer verzweigtes LAA auf als diejenigen von Patienten mit einem Sinusrhythmus des Herzens [28, 34]. Volumen und Ostiumdiameter wurden hierbei nicht mit Körpergröße, Körpergewicht, oder KOF der Verstorbenen abgeglichen.

Im Gegensatz zum glattwandigen linken Atrium wird das LAA von parallel verlaufenden Musculi pectinati trabekuliert, wodurch seine Innenoberfläche reliefartig aufgeworfen wird (vgl. Abb. 1, Seite 5). Diese unterschiedliche Innenoberflächenbeschaffenheit ist auf den unterschiedlichen embryologischen Ursprung des LAA und des LA zurückzuführen. Während sich das LAA aus dem embryologischen linken Atrium in der dritten Woche der Gestation entwickelt, entsteht der linke Vorhof aus der Pulmonalvenenanlage zu einem späteren Zeitpunkt der Embryogenese [28, 35].

1.3.2 LAA als Ursprungsort für kardiale Thromboembolien

Bei Patienten mit VHF wird dem linken Vorhof in der Pathogenese kardialer thromboembolischer Ereignisse eine zentrale Rolle zugesprochen [28, 36]. Auf Grund einer verminderten Flussgeschwindigkeit im linken Vorhof und LAA (siehe 1.4.2.1, Seite 9), kommt es im anatomisch komplexen und äußerst verwinkelten LAA zu einer relativen Stase des Blutflusses. Als Folge bilden sich dort Blutgerinnsel (Thromben), welche im Falle einer zerebralen Embolie einen ischämischen Schlaganfall bzw. eine TIA oder einen peripheren arteriellen Gefäßverschluss bzw. Organinfarkt

verursachen können [28, 37-39]. Diese Embolien treten meist spontan auf, iatrogen verursachte Thromboembolien beobachtet man seltener, beispielsweise im Zuge einer Kardioversion [40]. Zwei Mechanismen spielen bei der Thromboembolie verursacht durch eine Kardioversion eine Rolle: Zum einen können sich bestehende intrakardiale Thromben lösen; Zum anderen kommt es nach einer Kardioversion zu einer temporären mechanischen Dysfunktion des linken Vorhofs und LAA, trotz Wiederkehr zum SR. Dieser Prozess wird *Stunning* (engl. betäubend, überwältigend) genannt. Die mechanische Dysfunktion führt zu einer Stase des Blutflusses, die wiederum eine Thrombenbildung begünstigt, wodurch es ebenfalls zu thromboembolischen Ereignissen kommen kann [41, 42]. Es ist belegt, dass das LAA der häufigste Ursprungsort für intrakardiale Thromben bei Patienten mit VHF ist: Blackshear und Odel erstellten eine Metaanalyse zur genauen Lokalisation von intrakardialen Thromben bei Patienten mit valvulärem und nicht-valvulärem VHF. In den insgesamt 23 Publikationen, die in die Metaanalyse eingingen, wurde die Lokalisation eines intrakardialen Thrombus mittels Autopsie, durch intraoperative Beobachtung, sowie anhand von transösophagealer Echokardiographie (TEE) bestimmt. Von 3504 Patienten mit valvulärem VHF hatten 446 (13,0 %) Patienten einen intraatrialen Thrombus, welcher in 57 % der Fälle innerhalb des LAA lokalisiert war. Bei den insgesamt 1288 Patienten mit nicht-valvulärem VHF lag bei 17,2 % ein intraatrialer Thrombus vor, der sogar in 91 % der Fälle im LAA lokalisiert war [13, 39]. Selten finden sich intrakardiale Thromben im linken bzw. rechten Ventrikel, im rechten Atrium oder in der Vena cava superior [43].

1.4 Risikostratifizierung thromboembolischer Ereignisse

Um das Risiko eines zukünftigen thromboembolischen Ereignisses abzuschätzen, wurden diverse klinische, als auch echokardiographische Risikoparameter bzw. Risikoscores entwickelt und etabliert. Zunächst soll in diesem Abschnitt auf die Stratifikation anhand klinischer Risikofaktoren eingegangen werden (1.4.1, Seite 7). Anschließend werden sowohl bereits etablierte echokardiographische Risikofaktoren (1.4.2, Seite 9), als auch neue Ansätze der Risikostratifizierung dargestellt (1.4.3, Seite 13).

1.4.1 Klinische Risikostratifizierung; *CHA₂DS₂ VASc Score*

Um anhand von klinischen Angaben abschätzen zu können, welche VHF-Patienten ein erhöhtes thromboembolisches Risiko haben, wurden diverse Schemata und Klassifikationen entwickelt [44]. Der *CHA₂DS₂ Vasc Score* ist das derzeit empfohlene Einstufungs-Schema der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften und dient der Beurteilung des Risikos eines Schlaganfalls bei Vorliegen eines nicht-valvulären Vorhofflimmerns [21, 45]. Bei seinem Namen handelt es sich um ein Akronym, welches sich aus den einfließenden Faktoren ableitet (*congestive heart failure* (engl.

strukturelle Herzerkrankung), *hypertension* (engl. Bluthochdruck), *age* (engl. Alter) ≥ 75 Jahre, *Diabetes mellitus*, *stroke* (engl. Schlaganfall) / TIA / thromboembolisches Ereignis in der Vergangenheit, *vascular disease* (engl. Gefäßerkrankung), *age* (engl. Alter) 65-74, *sex category* (engl. Geschlecht)) (siehe Tabelle 2, Seite 8). Diese stellen die häufigsten klinischen Risikofaktoren für das Auftreten eines Schlaganfalls dar [16, 21, 46]. Jedem dieser klinischen Risikofaktoren wird ein bestimmter Punktwert zugeordnet. So werden für einen stattgehabten Schlaganfall/eine TIA oder bei einem Alter ≥ 75 jeweils 2 Punkte vergeben. Ein Punkt wird zugeteilt bei einem Patientenalter zwischen 65 und 74 Jahren, bei Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer strukturellen Herzerkrankung, einer Gefäßerkrankung, eines Hypertonus oder falls der Patient weiblichen Geschlechts ist. Die einzelnen Punktzahlen werden addiert, die sich daraus ergebende Gesamtpunktzahl gibt Auskunft über das individuelle thromboembolische Risiko (siehe Tabelle 2, Seite 8) [16]. Lip et al. untersuchten den prädiktiven Wert für ein thromboembolisches Ereignis des *CHA₂DS₂ Vasc Score* anhand einer Population von 7329 Patienten, die an einem VHF litten und mittels antikoagulativer Therapie behandelt wurden, d.h. Phenprocoumon/Warfarin erhielten. 98,4 % (181 von 184) der Patienten mit stattgehabtem thromboembolischem Ereignis wurden mittels *CHA₂DS₂ Vasc Score* als Hochrisikopatienten (*CHA₂DS₂ Vasc Score* ≥ 2) identifiziert. Die Studie belegte zudem, dass mit steigendem *CHA₂DS₂ Vasc Score* die jährliche Rate thromboembolischer Ereignisse steigt (siehe Tabelle 3, Seite 8) [16, 44].

Tabelle 2: *CHA₂DS₂ VASc Score*, Risikofaktoren [45]

Risiko Faktor	Score
Schlaganfall/TIA/thromboembolisches Ereignis in der Vergangenheit	2
Alter ≥ 75 Jahr	2
Bluthochdruck	1
Strukturelle Herzerkrankung	1
Diabetes mellitus	1
Gefäßerkrankung	1
Alter 65 - 74 Jahre	1
Weibliches Geschlecht	1
Maximaler Score	9

TIA: transitorische ischämische Attacke

Tabelle 3: Jährliche Schlaganfallrate abhängig vom *CHA₂DS₂ VASc Score* [44]

<i>CHA₂DS₂ VASc Score</i>	Schlaganfallrate (%/Jahr)
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

Der *CHA₂DS₂ Vasc Score* stellt ein wichtiges Werkzeug in der Entscheidung über die Einleitung einer antithrombotischen Therapie bzw. in der Behandlung mit oralen Antikoagulantien dar. So empfehlen die

aktuellen ESC-Leitlinien, dass Patienten mit einem nicht-valvulären VHF und einem CHA_2DS_2 Vasc Score ≥ 2 oral antikoaguliert werden. Bei einem CHA_2DS_2 Vasc Score von 1 wird alternativ eine orale Antikoagulation oder eine Thrombozytenaggregationshemmung mittels Acetylsalicylsäure (ASS) angeraten. Liegt der CHA_2DS_2 Vasc Score bei 0, empfehlen die Leitlinien entweder ASS zu verabreichen oder auf eine antithrombotische Therapie zu verzichten [16].

1.4.2 Etablierte echokardiographische Parameter zur Beurteilung des Risikos thromboembolischer Ereignisse

Die *European Association of Echocardiography* (Europäische Vereinigung für Echokardiographie, EAE) empfiehlt die Hinzunahme folgender echokardiographischer Parameter zur Risikostratifizierung hinsichtlich thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit VHF:

- Linksventrikuläre Dysfunktion: Ejektionsfraktion (EF) $< 35\%$
- Komplexe aortale Plaques
- Thrombus oder Spontankontrast (engl. *spontaneous echo contrast*, im weiteren Verlauf als SEC abgekürzt) im LAA
- LAA Dysfunktion: Reduzierte Blutflussgeschwindigkeit im LAA und/oder reduzierte LAA Kontraktion im M-Modus (Darstellungsmodus, bei dem die Reflektion eines einzigen Schallstrahls über die Zeit dargestellt wird [47]) [48]

Im Folgenden soll auf die maximale Flussgeschwindigkeit im LAA (1.4.2.1, Seite 9), als auch auf das echokardiographische Phänomen des Spontankontrasts im LAA eingegangen werden (1.4.2.2, Seite 12).

1.4.2.1 Maximale Flussgeschwindigkeit im LAA

Die maximale Flussgeschwindigkeit im LAA (im Weiteren mit V_{max} abgekürzt) ist einer der wichtigsten echokardiographischen Parameter zur Beurteilung des Risikos für das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses.

Agmon et al. liefert in seiner Übersichtsarbeit einen sehr detaillierten Überblick über die kontraktile Funktion des LAA und die V_{max} , die während einer TEE Untersuchung gemessen werden kann [38]: Während sich das Herz innerhalb des Herzzyklus kontrahiert und wieder entspannt, durchläuft auch das LAA einen Kontraktionszyklus. Die dadurch entstehenden Blutflussgeschwindigkeiten können mittels *pulsed wave* (engl. gepulste Welle, PW)-Doppler während einer echokardiographischen Untersuchung im LAA erfasst werden. Nach Übereinkunft werden die Flussraten im proximalen Drittel des LAA, am Ort mit der höchsten LAA Flussgeschwindigkeit, gemessen [38].

Das für einen SR typische Flussprofil zeigt Abb. 2A (Seite 11). Durch die spätdiastolische Kontraktion von LA und LAA kommt es zu Beginn eines LAA-Kontraktionszyklus zunächst zu einem positiven

Ausflusssignal (1, A-Welle durch die atriale Kontraktion). Gefolgt wird dieses von einem negativen frühsystolischen Signal, welches Ausdruck der LAA Füllung ist (2, B-Welle), sowie einigen systolischen Reflektionswellen (3, C- und D-Welle). Abgeschlossen wird der Zyklus durch ein frühdiaistolisches Ausflusssignal (4, E-Welle). Ursächlich hierfür ist die passive Leerung des LAA aufgrund einer schnellen diastolischen Ventrikelfüllung (siehe Abb. 3A, Seite 11). Zur Bestimmung der V_{max} des Vorhofohrs bei Patienten mit SR wird die höchste Flussgeschwindigkeit der spätdiaistolischen LAA Kontraktion (A-Welle) gemessen [38].

Das Flussgeschwindigkeitsprofil und die V_{max} im LAA sind ein Spiegelbild der kontraktiven Funktion des LAA und variieren in Abhängigkeit vom Herzrhythmus der Patienten. Bei VHF kontrahiert das LAA entsprechend der Kontraktion des Vorhofes schneller als bei SR. Die Flussrate im LAA sinkt dabei. Das LAA Flussgeschwindigkeitsprofil von Patienten, die ein VHF aufweisen, zeigt eine sägezahnartige Konfiguration mit variablen Amplituden und wechselnder Frequenz. Ein positives Ausflusssignal, bedingt durch die Kontraktion des LAA, sowie ein negatives Einflusssignal, bedingt durch die LAA Füllung, sind auch hier abgrenzbar (siehe Abb. 2B, Seite 11). Das Maximum der Ausflusssignale variiert abhängig davon, ob die LAA Kontraktion während der ventrikulären Systole oder Diastole erfolgt (siehe Abb. 2B, Seite 11) [38]. Erfolgt die Kontraktion des LAA während der ventrikulären Systole, ist die Mitralklappe geschlossen und das sich kontrahierende LAA pumpt gegen diese an. Folglich sinkt die LAA Flussgeschwindigkeit. Kontrahiert sich das LAA hingegen während der ventrikulären Diastole, ist die Mitralklappe geöffnet und das Blut kann vergleichsweise ungehindert herausströmen [49]. Der LAA *Peak-Flow* (engl. Spitzenwert des Flusses) ist dementsprechend höher. Auf Grund der hohen Variabilität der Amplituden haben durchschnittliche maximale Flussgeschwindigkeiten eine höhere physiologische Signifikanz als einzelne *Peaks* [38]. Daher sollten in der Praxis die Ausfluss-*Peaks* von 5-10 LAA Kontraktionen gemessen und anschließend gemittelt werden, um die V_{max} des LAA bei VHF zu bestimmen [50].

Patienten mit einem Herzschrittmacher weisen ebenfalls veränderte Flussmuster auf. Je nach Schrittmacherart und Stimulationsmuster kontrahiert das LAA, wie schon zuvor für Patienten mit VHF beschrieben, gegen eine geöffnete oder geschlossene Mitralklappe und der LAA Fluss variiert entsprechend [38].

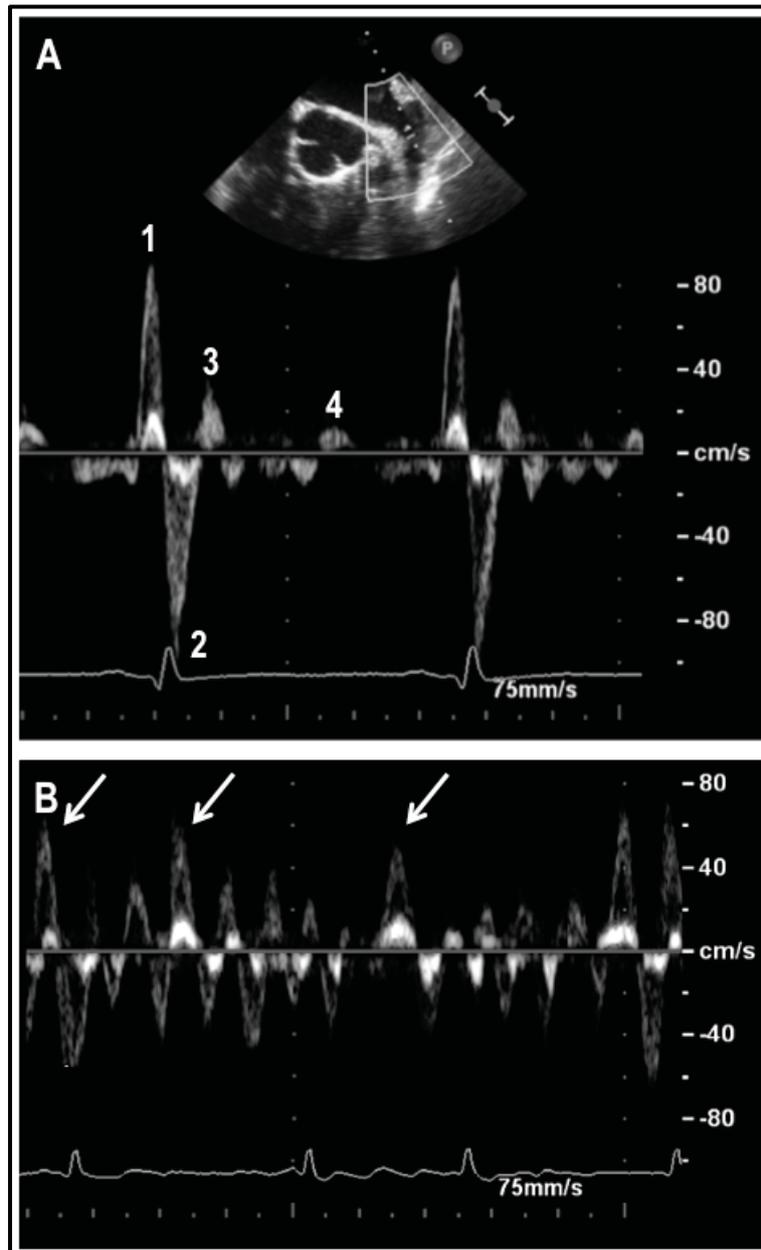


Abb. 2: LAA Flussmuster gemessen mittels PW-Doppler [38]

A: PW-Doppler Flussprofil bei Sinusrhythmus 1: A-Welle, LAA Kontraktion, 2: B-Welle, LAA Füllung, 3: C- und D- Welle, systolische Reflektionswellen (positiv und negativ) 4: E-Welle, frühdiaistolischer Ausfluss, **B:** PW-Doppler Flussprofil bei Vorhofflimmern, Pfeil: Amplituden der Flusssignale variieren je nach zeitl. Zusammenfallen der Kontraktion des linken Herzohrs mit ventrikulärer Systole oder Diastole. Vgl. Erläuterungen im Text (1.4.2.1, Seite 9)

LAA: linkes Vorhofohr, PW: gepulste Welle

Die LAA Flussgeschwindigkeit ist wie oben beschrieben bei Patienten mit VHF signifikant niedriger als bei Patienten mit SR [38]. In einer Studie von Handke et al., in der 500 Patienten mit vorangegangenem Schlaganfall untersucht wurden, lag die mittlere Vmax im SR bei 71 ± 16 cm/s, bei Patienten mit paroxysmalem VHF und SR während der TEE Untersuchung bei 46 ± 13 cm/s und bei jenen mit einem VHF während der Untersuchung bei 32 ± 12 cm/s. Zudem fand Handke et al. in seiner Studie, dass unabhängig vom Herzrhythmus das Risiko für das Auftreten eines LAA Thrombus bei einem LAA Fluss < 55 cm/s signifikant stieg. Die Vmax stellte in einer multivariaten Analyse den stärksten Prädiktor für

das Auftreten eines LAA Thrombus dar ($p < 0,001$) [51, 52]. Mehrere weitere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten LAA Flussgeschwindigkeit und dem Auftreten von LAA Thromben bzw. einem Schlaganfall auf [36, 38, 53-55]. Goldman et al. untersuchte hierzu ein Kollektiv von 721 Patienten mit nicht-valvulärem VHF. Er konnte zeigen, dass bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF und einer $V_{max} < 20$ cm/s die Prävalenz von LAA Thromben signifikant höher war, als bei Patienten mit einer V_{max} zwischen 20-30 cm/s bzw. > 30 cm/s (17 % vs. 6 % vs. 6 %, $p = 0,01$). Die Rate thromboembolischer Ereignisse stieg mit sinkendem LAA Fluss. Zudem war bei Patienten mit einer $V_{max} < 20$ cm/s das relative Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, 2,6-fach höher als bei Patienten mit höheren Flüssen [36, 38]. Mügge et al. zeigte, dass Patienten mit einem nicht-valvulären VHF und einer LAA Flussgeschwindigkeit < 25 cm/s signifikant häufiger einen Thrombus im LAA aufwiesen bzw. ein kardioembolisches Ereignis erlitten als jene mit einer höheren V_{max} . Zudem zeigten seine Daten, dass VHF Patienten mit einer $V_{max} < 25$ cm/s signifikant häufiger einen Spontankontrast im LAA hatten als jene mit höheren LAA Flussgeschwindigkeiten [38, 56]. Konkordante Ergebnisse liefern Takada et al. sowie Verhorst et al.: In beiden Studien wiesen Patienten mit nicht-valvulärem VHF und Schlaganfall in der Vorgeschichte eine signifikant niedrigere V_{max} im LAA auf als jene mit nicht-valvulärem VHF ohne Schlaganfall [54, 55].

1.4.2.2 Spontankontrast

Der Spontankontrast ist ein echokardiographisches Phänomen, welches regelmäßig bei Untersuchungen mittels TEE bzw. mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) zu beobachten ist [57]. Es beschreibt dynamische ehoreiche rauchartige Wolken, welche innerhalb des LAA, des rechten bzw. linken Vorhofes, im linken Ventrikel oder der Aorta auftreten können (siehe Abb. 3, Seite 12) [57-59].

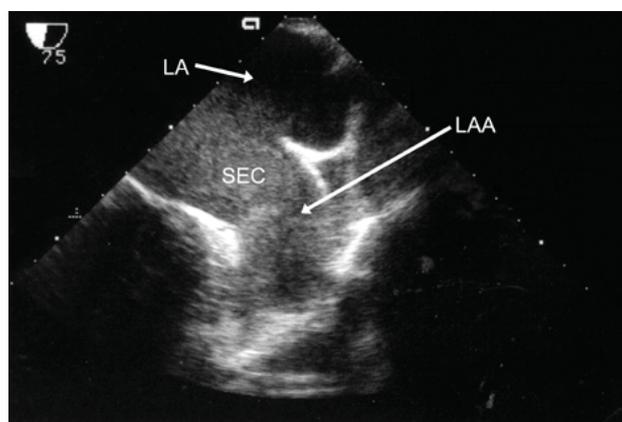


Abb. 3: Spontankontrast (SEC) im LAA dargestellt mittels 2D-TEE [60]

Dynamische, ehoreiche, rauchartige Wolken (sog. SEC) zeigen die geldrollenähnliche Aggregation von Erythrozyten an [57, 61].

LA: linkes Atrium, LAA: linkes Vorhofohr, TEE: transösophageale Echokardiographie
Übernommen mit freundlicher Genehmigung des *Korean journal of anesthesiology*.

Ursächlich ist eine geldrollenähnliche Aggregation von Erythrozyten, die zu gesteigerter Echogenität innerhalb des Herzens und der Gefäße führt [57, 61]. Hauptursache für die Aggregation ist eine reduzierte Flussgeschwindigkeit und reduzierte Scherkräfte [62]. Zudem tragen ein gesteigerter Hämatokrit, ein erhöhtes Fibrinogen oder das vermehrte Auftreten anderer Makromoleküle im Blut zu dem Phänomen bei. Folglich spiegelt das Auftreten eines SEC thrombosefördernde Veränderungen zweier Schenkel der Virchowschen Trias wider [57]. Sigel et al. zeigte *in vitro*, dass bei niedrigen Scherraten eine gesteigerte Echogenität des Blutes, hervorgerufen durch Erythrozyten-Aggregation, einer Blutgerinnung vorausgeht [57, 63]. Ein SEC ist ein Indikator für ein thrombogenes Milieu und wird zur Risikobeurteilung für die Entstehung von LAA Thromben herangezogen [57].

Die meisten Patienten mit einem SEC im LA bzw. LAA haben ein VHF oder eine Mitralklappenerkrankung. In einer Studie von Mitusch et al. hatten mehr als die Hälfte (62,6 %) der eingeschlossenen Patienten mit einem nicht-valvulären VHF SEC im LA. Auch zwischen einer systolischen Dysfunktion und dem Auftreten von LA SEC konnte ein Zusammenhang beschrieben werden [57].

Fatkin et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Vmax und der Prävalenz bzw. Schwere eines SEC im LAA. Der SEC wurde dabei visuell anhand seiner Echogenität in vier Kategorien eingeteilt. Mit sinkender Vmax stieg der Schweregrad des SEC im LAA. Zudem hatten Patienten mit einem SEC eine signifikant niedrigere Vmax im LAA als Patienten ohne SEC im LAA [64].

Nach Ergebnisse von Black et al. war ein SEC im LA sowohl mit LA Thromben als auch mit Thromboembolien assoziiert bei Patienten mit nicht-valvulären VHF. In selbiger Studie stellte ein LA SEC in multivariater Analyse einen unabhängigen Prädiktor für diese Thromboembolien dar [57, 65]. Bei Patienten mit VHF bzw. Mitralklappenstenose und gleichzeitig nachzuweisendem SEC im linken Vorhof zeigte sich das relative Risiko, einen Schlaganfall bzw. eine periphere Embolie zu erleiden, um das 10,6-fache gesteigert gegenüber jenen ohne SEC [66].

1.4.3 Neue Ansätze in der Risikostratifizierung eines thromboembolischen Ereignisses

1.4.3.1 Zusammenhang zwischen LAA Morphologie und dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse

Aufgrund seiner zuvor beschriebenen anatomischen Struktur und den vorherrschenden Flussverhältnissen gilt das LAA als Prädilektionsstelle für die Entstehung von Thromben, welche durch Ablösung zu einem thromboembolischen Ereignis führen können (vgl. 1.3.1, Seite 5 und 1.3.2, Seite 6). Bis zum Jahr 2012 konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen LAA Morphologie und dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse nachgewiesen werden [67]. Im Jahr 2010 erfasste Wang et al. eine Vielzahl morphologischer Parameter des LAA mittels Computertomographie (CT) zur besseren präinterventionellen Planung einer LAA Okklusion [33]. LAA Verschlüsse stellen eine

neuartige Methode zur Vermeidung kardialer Embolien bei Patienten mit VHF dar. Hierbei wird das LAA als Prädilektionsstelle der Thrombusentstehung durch einen Schirmchenverschluss ausgeschaltet. Der Nutzen liegt im Verzicht der andernfalls notwendig werdenden Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien bei VHF-Patienten, welche ein Blutungsrisiko darstellen [16, 21, 68]. In genannter Studie teilte Wang et al. die untersuchten LAA in vier morphologische Klassen ein, namentlich *Chicken Wing* (Hühnerflügel), *Windsock* (Windhose), *Cactus* (Kaktus) und *Cauliflower* (Blumenkohl). Er definierte jede Klasse anhand der in Tabelle 4 (Seite 15) beschriebenen Kriterien.

Tabelle 4: LAA Morphologien nach Wang et al. [33]

LAA mit einer deutlichen Biegung:	
1.	<p><i>Chicken Wing</i> (engl. Hühnerflügel)</p> <p>Die <i>Chicken Wing</i> LAA Morphologie ist charakterisiert durch eine eindeutige Biegung im proximalen Drittel oder Mittelteil des dominanten Lobus. Ein Zurückklappen des Hauptlobus in einigem Abstand zum LAA Ostium ist ebenfalls möglich. Sekundäre Lobuli können in wechselnder Anzahl, in variierender Distanz zum Ostium und in unterschiedlicher räumlicher Orientierung (anterior, posterior, superior, inferior) vom dominanten Lobus abzweigen.</p>
LAA ohne eine deutliche Biegung:	
2.	<p><i>Windsock</i> (engl. Windhose)</p> <p>Charakteristisch für die <i>Windsock</i> LAA Morphologie ist ein dominanter Lobus, von welchem sekundäre Lobuli in inferiorer Richtung abzweigen können. Diese können in variierender Anzahl und Distanz zum Ostium vorliegen.</p>
3.	<p><i>Cactus</i> (engl. Kaktus)</p> <p>Die <i>Cactus</i> LAA Morphologie wird dominiert durch einen Hauptlobus, von welchem sekundäre Lobuli in sowohl superiorer als auch inferiorer Richtung abzweigen. Dabei kann sowohl die Anzahl der Sekundärlobuli, als auch deren Distanz zum Ostium variieren.</p>
4.	<p><i>Cauliflower</i> (engl. Blumenkohl)</p> <p>Die <i>Cauliflower</i> LAA Morphologie wird charakterisiert durch einen Hauptlobus begrenzter Länge, der eine komplexe räumliche Struktur aufweist. Teils ist ein eindeutiger Hauptlobus nicht abgrenzbar, vielmehr nur eine frühe ostiumsnahe Aufspaltung in einige Lobuli. Ist ein Hauptlobus vorhanden, kann die Anzahl sekundärer Lobuli variieren.</p>

LAA: linkes Vorhofohr

Di Biase et al. wendete die von Wang et al. etablierte Klassifikation 2012 in einer retrospektiven Studie an einem Patientenkollektiv von 932 Patienten mit VHF an. Er untersuchte den Zusammenhang zwischen der Morphologie des LAA und der Prävalenz eines Schlaganfalls bzw. einer TIA in der Patientenvorgeschichte. Die LAA Morphologie wurde dabei anhand von 3D-Rekonstruktionen des LAA aus CT- bzw. MR-Angiographien (CTA, MRA) bestimmt (siehe Abb. 4, Seite 16) [67].

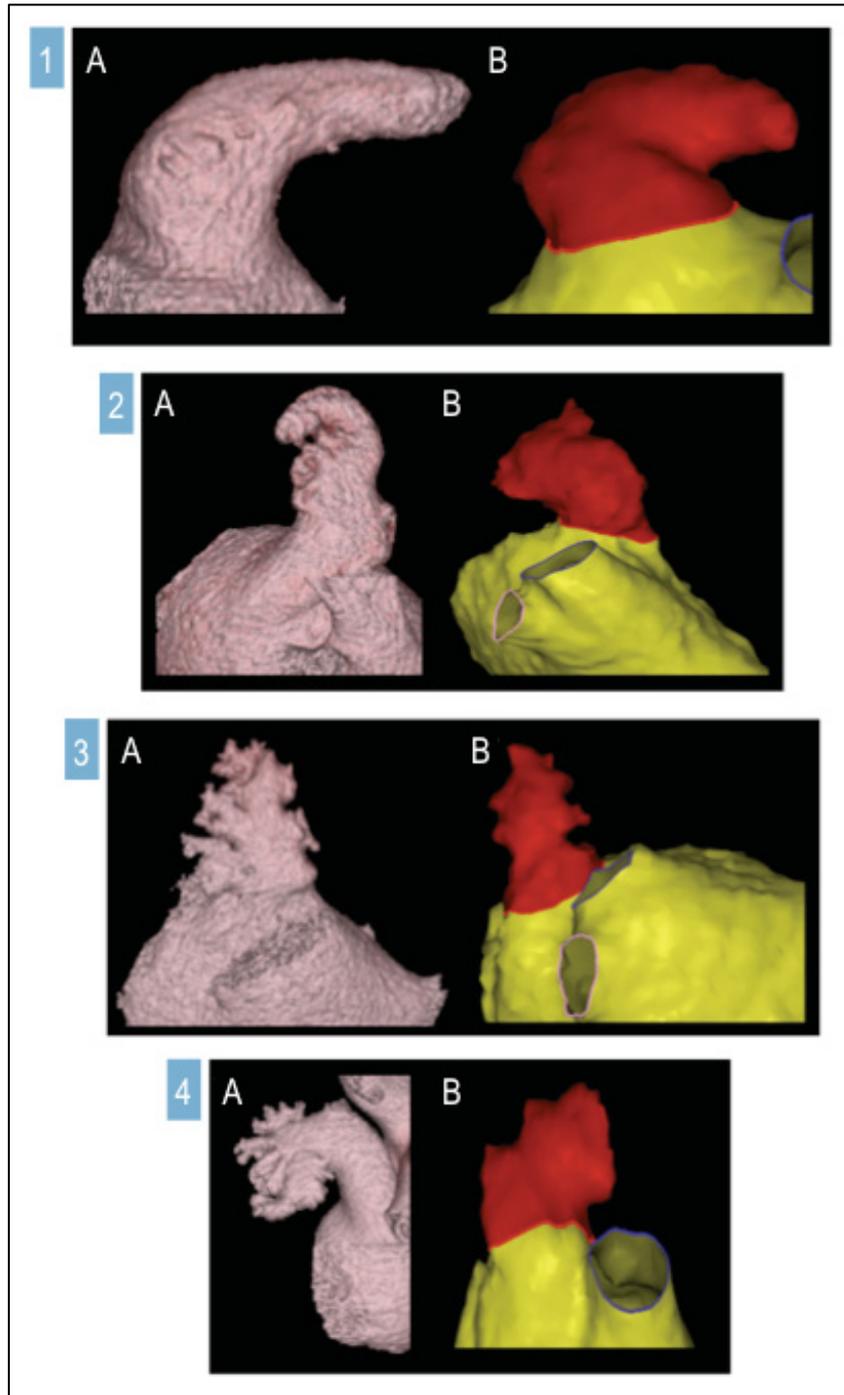


Abb. 4: LAA Morphologien dargestellt anhand von 3D-Rekonstruktionen, modifiziert nach di Biase et al. [67]

Dargestellt sind die vier von Wang et al. festgelegten Morphologietypen (siehe Tabelle 4, Seite 15), jeweils als 3D-Rekonstruktion aus CT- (A) bzw. CMR-Datensätzen (B)

1: *Chicken Wing*, 2: *Windsock*, 3: *Cactus*, 4: *Cauliflower*

CT: Computertomographie, LAA: linkes Vorhofohr, CMR: Magnetresonanztomographie

Übernommen mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

In dem von Di Biase et al. untersuchten Studienkollektiv hatten VHF-Patienten mit einer *Chicken Wing* Morphologie des LAA eine um 79 % niedrigere Wahrscheinlichkeit, einen Schlaganfall oder eine TIA zu erleiden, als Patienten mit einer *Non-Chicken Wing* Morphologie (*Windsock*, *Cactus* oder *Cauliflower*). Insbesondere bei VHF-Patienten mit einem niedrigen CHA_2DS_2 -Score (0-1), also einer „Grauzone“, in

welcher eine Therapie mit oralen Antikoagulanzen gegen eine mit Thrombozytenaggregationshemmern abzuwägen ist [16], ging die Prävalenz eines Schlaganfalls oder einer TIA in der *Chicken Wing* vs. *Non-Chicken Wing* Gruppe stark auseinander (*Chicken Wing*: 0,7 % vs. *Non-Chicken Wing*: 4,6 %). Das Risiko, dass *Chicken Wing* Patienten ein thromboembolisches Ereignis erlitten, war um das 6-fache niedriger als bei den *Non-Chicken Wing* Patienten (vgl. Abb. 5, Seite 17) [67].

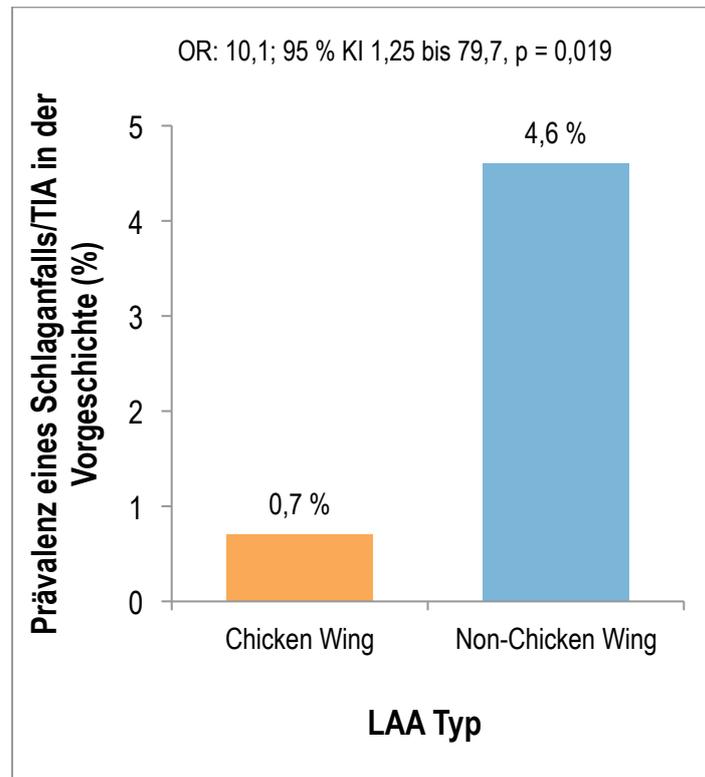


Abb. 5: Prävalenz eines Schlaganfalls/einer TIA in der Patientenvorgeschichte bei VHF-Patienten mit CHA_2DS_2 -Score 0 und 1, abhängig vom LAA Typ [67]

KI: Konfidenzintervall, LAA: Linkes Vorhofohr, OR: *odds ratio*, TIA: transitorische ischämische Attacke, VHF: Vorhofflimmern

Vor der morphologischen Klassifikation des LAA nach Wang et al. gab es schon Versuche, die komplexe LAA Anatomie zu gruppieren [30, 69, 70]. Allerdings ist die Klassifikation nach Wang et al. die erste, für die eine klinische Bedeutung evident zu sein scheint [67]. Die Ergebnisse von Di Biase et al. legen nahe, dass die LAA Morphologie neben bereits etablierten Parametern (siehe 1.4.1, Seite 7 und 1.4.2, Seite 9) zur Risikostratifizierung hinsichtlich des individuellen thromboembolischen Risikos herangezogen werden könnte bei Patienten mit VHF.

1.4.3.2 Zusammenhang zwischen LAA Größe und dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse

Frühere Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen LAA Größe und thromboembolischen Ereignissen. Dabei zeigt sich die Datenlage kontrovers [28, 71, 72]. Einige Studien fanden eine Assoziation zwischen einem größeren LAA und einer höheren Prävalenz thromboembolischer

Ereignisse [28, 73-75]. Beispielsweise zeigte Pollick et al., dass die via 2D-TEE Planimetrie bestimmte LAA Fläche bei Patienten mit einem SEC oder Thrombus des LAA signifikant größer war als bei Patienten, die keines der beiden Merkmale aufwiesen [28, 76]. In einer Studie von Beinart et al. hatten Patienten mit nicht-valvulärem VHF, die einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten, ein signifikant größeres LAA Volumen, sowie ein signifikant längeres LAA (gemessen wurde die direkte Strecke zwischen der Öffnung und der tiefsten Stelle des LAA) als jene ohne thromboembolisches Ereignis in der Vergangenheit [73]. Die Messungen dieser Parameter sind zeitintensiv, so dass sie für die klinische Routine weniger geeignet erscheinen. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit auf eine Erhebung derselben verzichtet.

1.5 Kardiale Bildgebung

Die in der vorliegenden Arbeit genutzten bildgebenden Verfahren TEE, kardiale CT und kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (engl. *cardiovascular magnetic resonance*, CMR) werden im Folgenden näher erläutert.

1.5.1 TEE

Die transösophagealen Echokardiographie ist eine semiinvasive bildgebende Methode, mit der sich kardiale Strukturen in hoher Bildqualität, sowie einer sehr guten räumlichen und zeitlichen Auflösung darstellen lassen [77, 78]. Mittels neuartiger 3D-Ultraschallsonden werden die kardialen Strukturen zusätzlich zur klassischen 2D-TEE dreidimensional abgebildet [79] (siehe 1.5.2, Seite 19).

Bei der TEE Untersuchung wird unter Sedation eine Ultraschallsonde in den Ösophagus bzw. den Magen geführt und das Herz aus retro- und infrakardialer Position untersucht [80]. Dies ist aufgrund der engen anatomischen Nachbarschaft zwischen Ösophagus bzw. Magen und Herz möglich [81, 82]. Hilberath et al. untersuchte in einer Übersichtsarbeit die im Zeitraum 1966 bis 2010 publizierten TEE bezogenen Komplikationen. Seine Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt (Seite 19). Insgesamt ist die TEE mit einer Gesamtkomplikationsrate von 0,18 - 2,8 % als eine sehr sichere Untersuchung einzustufen [83].

Tabelle 5: Inzidenz TEE bezogener Komplikationen bei ambulant durchgeführten TEE Untersuchungen [83]

Komplikation	Inzidenz
dentales Trauma	0,1 %
Verletzung der Lippen	13 %
Heiserkeit	12 %
leichte pharyngeale Blutung	0,01 - 0,2 %
Dysphagie	1,8 %
Bronchospasmus	0,06 - 0,07 %
Laryngospasmus	0,14 %
tracheale Intubation	0,02 %
Arrhythmie	0,06 - 0,3 %
Herzinsuffizienz	0,05 %
Perforation	< 0,01 %
schwere Blutung	< 0,01 %
Mortalität	< 0,01 - 0,02 %
Gesamtkomplikationsrate	0,18 - 2,8 %

TEE: transösophageale Echokardiographie

1.5.2 Die transösophageale 3D-Echokardiographie

Die 3D-Echokardiographie stellt eine der bedeutendsten Innovationen in der kardialen Bildgebung der letzten Jahrzehnte dar [84, 85]. Zunächst wurde die 3D-Echokardiographie für die TTE entwickelt und erst später sukzessiv in die TEE implementiert [86].

Beginnend in den 1970er Jahren basierten die frühen Ansätze der 3D-Echokardiographie des Herzens auf der Rekonstruktion mehrerer echokardiographischer 2D-Bilder zu einer 3D-Darstellung. Bei dieser Methode wurden mehrere einzelne 2D-Bilder entweder durch freihändiges transthorakales Schallen oder mittels einer Maschine, die den Schallkopf in vordefinierten Abständen versetzte, erfasst und anschließend offline am Computer zu einem 3D-Datensatz zusammengefügt [79, 87]. Diese Methode war kompliziert und zeitaufwändig. Die Bildqualität der 3D-Aufnahmen war zudem schlecht, diagnostische Aussagen anhand dieser Bilder waren kaum möglich [79]. 1990 entwickelte van Ramm et al. den ersten transthorakalen Echokardiographie-Schallkopf, mit welchem ein volumetrischer Datensatz aufgenommen und aus diesem in Echtzeit ein 3D-Bild generiert werden konnte. Er begründete damit die Echtzeit-3D-Echokardiographie (engl. *real time* 3D Echokardiographie, RT3D Echokardiographie) [87]. Weiterentwicklungen in der Schallkopftechnologie, höhere Rechenleistungen der bildverarbeitenden Hardware und verbesserte Bildverarbeitungssoftware haben zu einer höheren Bildqualität geführt. Diese Entwicklungen haben die RT3D Echokardiographie vorangetrieben und eine Anwendung der Methoden im klinischen Alltag ermöglicht [79, 84]. 2008 kam die RT3D-TEE erstmals im klinischen Setting zum Einsatz: Sugeng et al. berichtete in seiner Studie von ersten Erfahrungen mit

der RT3D-TEE hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit und Darstellungsqualität kardialer Strukturen in der klinischen Routine [88].

Aktuelle, sog. *matrix array* (engl. Matrixanordnung) Echokardiographie-Schallköpfe besitzen bis zu 3000, in einer Ebene angeordnete piezoelektrische Elemente. Diese senden zu einer Pyramide angeordnete Ultraschallwellen aus und nehmen so einen pyramidalen volumetrischen Datensatz mit einer Bildrate von bis zu 40 Hz auf (siehe Abb. 6, Seite 20) [79, 89].

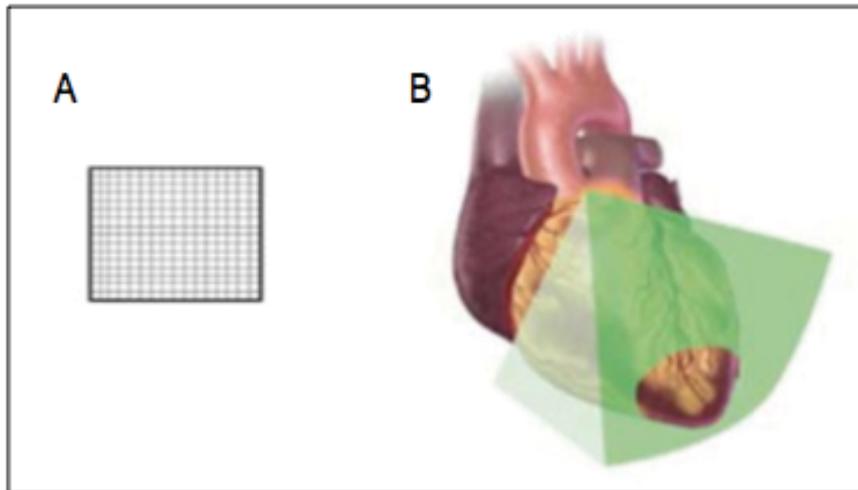


Abb. 6: Grundlagen der RT3D Echokardiographie, modifiziert nach Houck et al. [79]

A: Rasterartige Anordnung der Ultraschallelemente im *matrix array* Schallkopf, **B:** Pyramidale Aussendung der Ultraschallwellen vom *matrix array* Schallkopf

RT3D: Echtzeit-3D

Übernommen mit freundlicher Genehmigung von *medmovie.com*.

Neben der Echtzeitdarstellung der untersuchten Struktur besitzen moderne Schallköpfe noch zwei weitere Aufnahmemodi. So kann im Zoom Modus ein vergrößerter Ausschnitt des pyramidalen volumetrischen Datensatzes in einer höheren Auflösung aufgenommen werden (ebenfalls in Echtzeit); Im sog. 3D *Full Volume* (engl. komplettes Volumen) Modus wird durch Zusammenfügen mehrerer schmaler pyramidenförmiger Datensätze - aufgenommen über mehrere Herzzyklen hintereinander - ein größerer pyramidaler Datensatz generiert, welcher ein größeres Volumen abbildet. Auch eine 3D *Full Volume* Abbildung mit eingeblendetem Farbdopplersignal kann generiert werden [79, 89-91].

Die Datensätze können als rekonstruierte 3D-Struktur dargestellt werden, zwecks offline Bearbeitung und Zuschnitt. Alternativ kann aus dem Datensatz ein beliebig ausgerichteter 2D-Schnitt erstellt werden, der als multiplane Rekonstruktionsebene (MPR) bezeichnet wird. Dieser kann frei wählbar im volumetrischen Datensatz verschoben und orientiert werden (siehe Abb. 7, Seite 21) [79]. Mittels MPR-Technik lassen sich 2D-Schnittbilder erstellen, die mittels konventioneller 2D-TEE nicht möglich wären. Dies ermöglicht eine präzisere Evaluation spezifischer kardialer Strukturen .

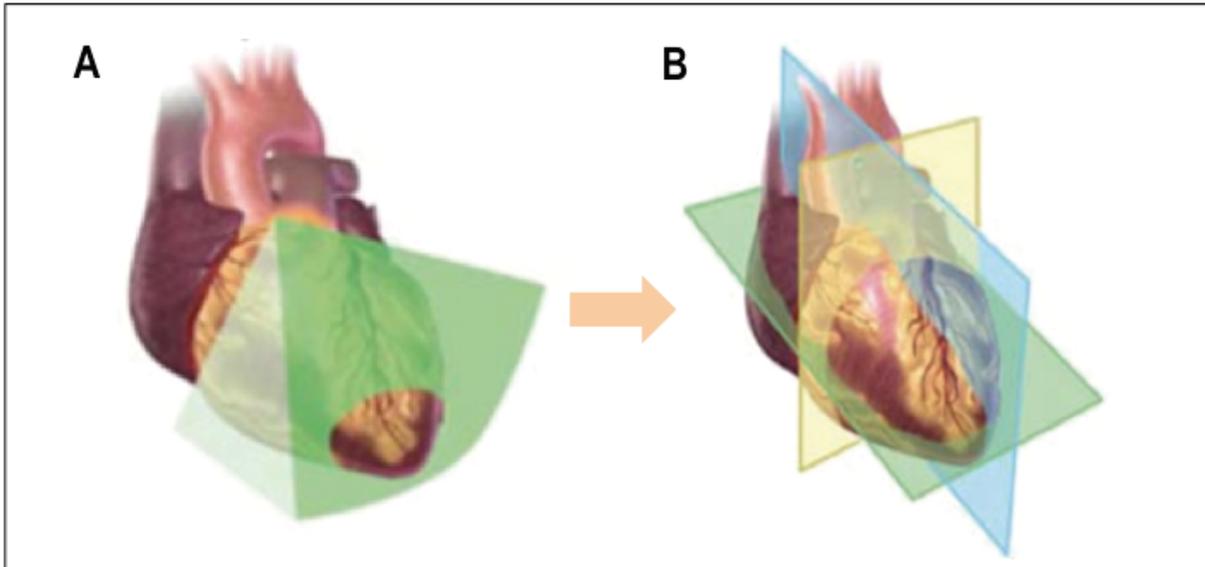


Abb. 7: Multiplane Rekonstruktionsebenen im 3D-TEE, modifiziert nach Houck et al. [79]

A: Aufnahme des pyramidalen Datensatzes, **B:** Multiplane Rekonstruktionsebenen (hier grün: transversal, blau: sagittal und gelb: koronar) deren Orientierung frei einstellbar ist

TEE: transösophageale Echokardiographie

Übernommen mit freundlicher Genehmigung von *medmovie.com*.

Die 3D-TEE hat gegenüber der klassischen transösophagealen 2D Echokardiographie viele Vorteile: Sie ermöglicht es, komplexe kardiale Strukturen und intrakardiale Verhältnisse in einer einfach und schnell erfassbaren Aufnahme abzubilden [84, 86]. Bei der Darstellung der Herzklappen und Evaluation von Herzklappendefekten trägt die 3D-TEE zu einem besseren anatomischen Verständnis bei und macht Strukturfehler sichtbar, die mittels der 2D-TEE nicht erfassbar sind [90, 92, 93]. Heutzutage ist die 3D-TEE der Goldstandard in der Überwachung und Steuerung einer Vielzahl katheterbasierter nicht-koronarer Interventionen. Mit der 3D-TEE lassen sich Katheter, die mittels Katheter intrakardial eingebrachte *devices* (engl. Geräte), kardiale Strukturen, sowie deren räumliche Beziehung zueinander innerhalb der Herzhöhlen während der Intervention gleichzeitig darstellen. Dies vereinfacht interventionelle Eingriffe und reduziert deren Röntgenstrahlenbelastung [86, 94]. So wird die 3D-TEE inzwischen routinemäßig bei hochkomplexen Klappeninterventionen, wie z.B. bei der MitraClip® Prozedur eingesetzt. Dabei handelt es sich um eine kathetergestützte Methode zur Behandlung einer Mitralklappeninsuffizienz, bei der die Mitralklappensegel mittels einer Klemme (sog. MitraClip®) aneinander fixiert werden, wodurch die Insuffizienz abnimmt [95]. Bei dieser Prozedur vereinfacht die 3D-TEE die transseptale Punktion zur Einbringung des MitraClip® Transportsystems in den linken Vorhof, sowie die anschließende Positionierung des Systems über der Mitralklappe [96]. Mittels klassischer 2D-TEE musste hierbei bisher zwischen vielen 2D Schnitten gewechselt werden, um das Transportsystem mittig über der Mitralklappe zu positionieren. Mit Hilfe der 3D-TEE lässt sich dieser Schritt in nur einer Aufnahme sehr gut darstellen [94]. Swaans et al. schildert in einem Fallbericht, wie

mittels 3D-TEE eine Komplikation bei der transeptalen Punktion zur Einbringung des MitraClip® Transportsystems in den linken Vorhof detektiert wurde, welche mittels 2D-TEE nicht identifizierbar war. Somit kann die 3D-TEE zu einer höheren Sicherheit bei der Prozedur beitragen [97].

Die Möglichkeiten der Beurteilung des LAA mittels 3D-TEE wurden in den letzten Jahren nur spärlich erforscht: Nakajima et al. belegte im Tierexperiment, dass die *in vivo* mittels 3D-TEE erhobenen Abmessungen des LAA bzw. der LAA Öffnung sehr gut mit den im anatomischen Schweinepräparat bestimmten Werten übereinstimmten. Die Korrelation für die LAA Tiefe, das LAA Volumen, die LAA Öffnungsfläche und den Diameter lagen bei r^2 : 0,77-0,91. In selbiger Publikation zeigten die Autoren zudem, dass die unter Laborbedingungen bestimmten tierexperimentellen LAA Parameter auch sicher in einer Studienpopulation erhebbare waren [98]. Shah et al. zeigte an einem Studienkollektiv von 66 Patienten, dass die mittels 3D-TEE bestimmte LAA Öffnungsfläche gut mit dem in der CT bestimmten Wert korreliert ($r = 0,98$). In gleicher Studie wurde darauf hingewiesen, dass mittels 3D-TEE einzigartige Aufsichten auf die LAA Öffnung ermöglicht wurden, welche mittels 2D-TEE oder CT nicht einzustellen waren [99]. Nach Daten von Nucifora et al. ließen sich die Abmessungen des LAA in der 3D-TEE besser als in der bis dato etablierten 2D-TEE bestimmen. In dieser Arbeit wurden die Abmessungen der LAA Öffnung mittels 2D bzw. 3D-TEE ermittelt und mit den im CT gewonnenen Abmessungen verglichen. Es zeigte sich, dass die 3D-TEE genauer in der Bestimmung der LAA Fläche war als das klassische 2D-TEE, gemessen am Goldstandard CT (3D-TEE: $r = 0,92$; 2D-TEE: $r = 0,72$) [100].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die 3D-TEE eine wertvolle Ergänzung zur 2D-TEE darstellt, indem sie während der TEE Untersuchung bzw. durch nachgeschaltete Analyse zusätzliche anatomische Informationen liefert. Ihr vollständiges (komplementäres) Potential wurde dabei bisher noch nicht ausgeschöpft und ist weiterhin Gegenstand der kardiologischen Forschung [101].

1.5.3 Computertomographie

Die CT ermöglicht die Darstellung der kardialen Morphologie mit einer hohen Ortsauflösung. Heute stehen Computertomographen mit bis zu 320 Detektorzeilen (Multidetektor CT) und zwei Röntgenquellen (*dual source* (engl. Dualquellen) CT) zur Verfügung. Dabei lassen sich bis zu 320 Aufnahmeschichten pro Halbumdrehung der Röntgenröhre innerhalb von 75-250 ms mit einer Ortsauflösung zwischen 0,4-0,6 mm erstellen. CT-Aufnahmen des Herzens können dabei abhängig von der Indikation ohne oder mit jodhaltigem Kontrastmittel vorgenommen werden. Um Bewegungsartefakte des schlagenden Herzens zu reduzieren, werden die Aufnahmen Elektrokardiogramm (EKG)-getriggert aquiriert. Dies kann sowohl prospektiv als auch retrospektiv erfolgen. Bei der prospektiven EKG-Triggerung werden die Daten zu einem im voraus festgelegten Zeitpunkt des Herzzyklus aufgenommen. Bei der retrospektiven Triggerung werden kardiale Bilddaten zunächst über den gesamten Herzzyklus gesammelt, anschließend wird ein Zeitpunkt des Herzzyklus gewählt, zu welchem die Bilder

rekonstruiert werden sollen [102-104]. Die gesammelten Bilddaten lassen sich auf vielfältige Art und Weise darstellen. So können sowohl Schichtaufnahmen in beliebiger räumlicher Orientierung erstellt (multiplane Rekonstruktionen), als auch 3D-Modelle generiert werden [105].

Die klinischen Einsatzgebiete der kardialen Computertomographie sind vielfältig: mittels nativer Kalklastmessung in den Koronargefäßen des Herzens lässt sich der Kalziumscore nach Agatston berechnen, welcher als prognostischer Marker hinsichtlich des Auftretens zukünftiger Koronarereignisse gilt [103, 106, 107]. Laut aktuellen ESC-Richtlinien ist die Hinzunahme des Kalziumscores zur Erwägung des kardiovaskulären Risiko vor allem bei asymptomatischen Patienten mit moderatem kardiovaskulären Risiko geeignet [108]. Ferner wird die koronare CT-Angiographie zum Ausschluss von Koronararterienstenosen eingesetzt, wobei sie dem Goldstandard, der Angiographie mittels Herzkatheter in Sensitivität und Spezifität unterlegen ist [109]. Während der Nutzen der kardialen CT in der Darstellung von Veränderungen der Morphologie des Herzens, der herznahen Strukturen und Herzklappen schon lange bekannt ist, wird heutzutage die CTA des Herzens zunehmend zur Planung interventioneller Eingriffe genutzt [103, 110, 111]. So wird die kardiale CT zur genauen Beurteilung der Morphologie von Aortenklappe und Aortenwurzel vor der Durchführung eines interventionellen kathetergestützten Aortenklappenersatzes (engl. *transcatheter aortic valve implantation*, TAVI) eingesetzt [103, 111]. Dabei handelt es sich um eine minimalinvasive, zur Operation vergleichsweise schonende Prozedur, die denjenigen Patienten vorbehalten ist, die auf Grund von Alter und Komorbiditäten für einen operativen Aortenklappenersatz nicht in Frage kommen [112].

Der klinische Nutzen der CT in der Untersuchung des LAA zeigt sich darin, dass sich dort lokalisierte Thromben abgrenzen lassen. Romero et al. konnte in einer Metaanalyse von 19 Studien zeigen, dass das Auffinden eines Thrombus mittels CT mit einer ähnlich guten Sensitivität und Spezifität möglich ist wie mittels TEE, welche den Goldstandard in dieser Disziplin darstellt [113]. Zudem wurde in den letzten Jahren die LAA Morphologie vermehrt mittels CT zur genauen Planung kathetergestützter LAA Verschlüsse untersucht [33, 114, 115].

Nachteil der computertomographischen Untersuchung des Herzens war in der Vergangenheit eine relativ hohe Röntgenstrahlenexposition. Diese variiert abhängig vom Untersuchungsprotokoll und eingesetztem Computertomographenmodell [103, 116]. Inzwischen ist es durch technische Innovationen und neue Werkzeuge zur Strahlendosisreduktion gelungen, die durchschnittliche effektive Dosis einer kardialen CTA an einem modernen CT-Gerät auf < 5 mSv zu reduzieren [117, 118]. Die durchschnittliche Strahlenbelastung für eine native CT Untersuchung des Herzens zur Bestimmung des Kalziumscores liegt bei 3 mSv [119]. Zum Vergleich liegt die Strahlenbelastung bei einer diagnostischen Koronarangiographie mittels Herzkatheter bei durchschnittlich 7 mSv und bei einer Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax bei durchschnittlich 0,02 mSv [103, 116, 119].

1.5.4 *Cardiovascular magnetic resonance*

Die CMR ermöglicht eine kombinierte Abbildung von Anatomie und Funktion des Herzens und der herznahen Gefäße in definierten Schichten [120, 121]. Die räumliche als auch zeitliche Auflösung der Aufnahmen ist dabei hoch [121].

Dabei basiert die CMR auf dem folgenden Prinzip:

48,5 ± 8,6 % des weiblichen und 58,3 ± 6,7 % des männliche Körpers bestehen aus Wasser [122]. Die Wasserstoffatome (^1H) sind Substrat der CMR. ^1H besteht aus einem Proton und einem Elektron. Der ^1H Atomkern hat folgende fundamentale Eigenschaften: Masse, Ladung und Spin (Eigendrehimpuls). Die Kombination aus Ladung und Spin erzeugt ein elektromagnetisches Feld um den Atomkern (Elementarmagnet-Theorie). Diese Elementarmagneten rotieren nach Ladung, Masse und äußeren Bedingungen in der sog. Lamorfrequenz. Wird nun durch einen MR-Tomographen ein starkes äußeres Magnetfeld angelegt, ändert sich die Rotationsachse der Kernspins, und es kommt zu einer Ausrichtung der Elementarmagneten gemäß des vom Tomographen angelegten Magnetfeld. Durch Einstrahlung von Radiowellen mit der entsprechenden Lamorfrequenz (Anregungspuls) wird Energie auf die Protonen übertragen (Resonanz). Diese Energieabsorption führt zur Störung der Ausrichtung der Kernspins am äußeren Magnetfeld. Der neue Winkel der Rotationsachse der Kernspins wird dabei als Flipwinkel bezeichnet. Nach Abschaltung des Impulses relaxiert der Kernspin der Protonen wieder in die durch das externe Magnetfeld vorgegebene Richtung (Relaxation). Dies geschieht auf zwei räumlichen Achsen (der longitudinalen und transversalen Achse) unabhängig voneinander. Die Dauer der Relaxation auf beiden Achsen ist messbar und lässt sich mittels Zeitkonstanten beschreiben. Dabei wird die longitudinale Relaxation mit der Konstante T_1 (Spin-Gitter Relaxationszeit) und die transversale Relaxation mit der Konstante T_2 (Spin-Spin Relaxationszeit) beschrieben. Bei Einstrahlung von mehreren Anregungspulsen wird mit der *time to repetition* (engl. Repetitionszeit, TR) die Zeit zwischen zwei Pulsen angegeben. Die *time to echo* (engl. Echozeit, TE) hingegen beschreibt die Zeit zwischen Puls und dem Maximum der Kernspinanregung. Während der Relaxation kommt es zur Energieabgabe in Form einer Welle. Diese Welle induziert Strom in einer Empfangsspule. Die Relaxationsdauer ist abhängig von der Umgebung der ^1H Protonen (Fett, Wasser). Dadurch ist eine Information über die Zusammensetzung und Art des Gewebes, in welchem sich die Protonen befinden, abbildbar. Durch mathematische Transformationen (Fourier Transformation) lässt sich die Information anschließend in Schnittbildern bzw. 3D-Rekonstruktionen grafisch darstellen [123, 124].

Aktuell kommen in der Klinik Magnetresonanztomographen zum Einsatz, die eine Feldstärke von 1,5 bzw. 3 Tesla erzeugen und kardiale Schnittbilder im Millimeterbereich liefern können [125, 126]. Je nach Indikation werden bei CMR-Untersuchungen unterschiedliche Meßprotokolle (Sequenzen) angewandt. Eine Sequenz bezeichnet dabei eine vorprogrammierte Abfolge von

Hochfrequenzanregungen und Gradientenschaltungen, die im MR-Tomographen während der Bild- bzw. Datenaquirierung ablaufen [127]. Um zusätzliche diagnostische Informationen zu gewinnen, kommen im allgemeinen folgende Kontrastmittel zum Einsatz: Lanthanoide (Gadolinium), welche die Spin-Gitter Relaxation verkürzen und eisenhaltige Kontrastmittel, die vor allem die Spin-Spin Relaxation verkürzen [128]. Bewegungsartefakte des schlagenden Herzen werden in Analogie zum CT mittels EKG-getriggter Aufnahmen kompensiert [125]. Wie auch bei der CT und 3D-TEE lassen sich die gesammelten Bilddaten als Schichtbilder in freiwählbarer Orientierung (multiplane Rekonstruktionsebenen) oder als 3D-Modell darstellen [125, 129].

Die CMR ist der Goldstandard in der Quantifizierung von Volumen und in der Beurteilung des rechten Ventrikels [125, 130-132]. Häufige klinische Einsatzgebiete liegen weiterhin in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung, Beurteilung der myokardialen Funktion, der Differentialdiagnose von Kardiomyopathien und der Abklärung einer Myokarditis [125]. Die CMR stellt ferner eine weit verbreitete Methode in der präprozeduralen Planung von Pulmonalvenenisolationen (PVI) bei Patienten mit therapieresistentem VHF dar [30]. Bei dieser kathetergestützten Methode wird durch elektrische Ablation die elektrische Weiterleitung zwischen Pulmonalvenen und linkem Vorhof unterbunden. Die Pulmonalvenen können Entstehungsregion von elektrischen Triggern sein, die ein VHF auslösen (vgl. 1.2, Seite 2). Durch die Pulmonalvenenisolation wird diese Region vom linken Vorhof isoliert und VHF unterbunden [133, 134]. Im Zuge der präinterventionellen Planung der PVI wurde die LAA Morphologie ebenfalls mittels CMR studiert [135]. Zudem wurden das postinterventionelle Ergebnis der LAA Okklusion sowie Veränderungen des LAA nach erfolgreicher PVI evaluiert [136-138]. CMR wurde ebenfalls auf ihre Wertigkeit in der Auffindung von LAA-Thromben bzw. eines LAA-SEC und der Vorhersage von thromboembolischen Ereignissen untersucht [30, 74, 139]. Laut Mohrs et al. ist sie allerdings in der Detektion von LAA-Thromben deutlich weniger sensitiv bzw. spezifisch als die TEE: die Sensitivität bzw. Spezifität lagen bei 35-47 % bzw. 50-67 % im Vergleich zur TEE [140].

Die Vorteile der CMR sind, dass sie ohne radioaktive Strahlung als auch ohne iodhaltige oder radioaktive Isotope-beinhalten Kontrastmittel auskommt [121]. Allerdings können die bei der CMR genutzten gadoliniumhaltigen Kontrastmittel bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz eine nephrogene systemische Sklerose hervorrufen. Daher sollten diese laut der ESC bei Patienten mit einer eGFR (*estimated glomerular filtration rate*, engl. geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) von 30 bis 60 ml/min/1,73 m² nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² sind gadoliniumhaltige Kontrastmittel mit einer linearen Struktur (Magnevist, MultiHance, Promovist, Vasovist, Omniscan und OptiMARK) kontraindiziert [141].

Ein weiterer Nachteil ist, dass ferromagnetische Implantate durch das starke magnetische Feld des Tomographen disloziert werden können. Elektrische Implantate, wie Schrittmacher, implantierbare

Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) oder Kochleaimplantate, können in ihrer Funktion beeinträchtigt werden. Zudem kann es zu einer lokalen Erhitzung metallischer Implantate kommen [142]. Abhängig vom Tomographenmodell und von der Untersuchungssequenz können Schalldruckpegel von über 110 dB(A) erreicht werden [143, 144]. Die Enge der *Gantry* (Ringtunnel mit Scan- und Detektor-Einheit) sowie die notwendige Regungslosigkeit des Patienten führen dazu, dass die CMR Untersuchung unter Umständen nur unter Sedierung toleriert wird [145].

Ferner ist die Magnetresonanztomographie eine sehr kostenintensive Untersuchung. Laut der Gebührenordnung für Ärzte (GoÄ, Stand: August 2013) beträgt der einfache Gebührensatz für eine CMR mit Angiographie und 3D-Bildrekonstruktion 349,72 Euro. Zum Vergleich: der einfache Gebührensatz für eine TEE Untersuchung mit farbkodierter Doppler- und CW-Doppleruntersuchung und anschließender Bilddokumentation liegt hingegen bei 93,26 Euro. Für eine kardiale CT Untersuchung liegt der einfache Gebührensatz bei 209,83 Euro [146].

2 HYPOTHESEN UND ZIELE

2012 konnte in einer Arbeit von Di Biase et al. erstmals gezeigt werden, dass einen Zusammenhang zwischen in CT und CMR erfasster LAA Morphologie und dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit VHF besteht (siehe 1.4.3.1, Seite 13) [67]. Beide bildgebenden Methoden weisen jedoch Nachteile auf: die CT-Untersuchung geht mit einer Strahlenbelastung einher, die kardiale CMR ist bei Patienten mit ferromagnetischen oder elektrischen Implantaten nur bedingt einsetzbar und kostenintensiv (siehe 1.5.3 und 1.5.4, Seite 22 und 24) [103, 147]. Mittels 3D-TEE lassen sich viele kardiale Strukturen ebenfalls sehr gut darstellen, so dass die 3D-TEE Einzug in die klinische Praxis gefunden hat. In der Evaluation von Herzklappenvitien gehört die 3D-TEE zum etablierten Untersuchungsspektrum (siehe 1.5.1, Seite 18) [79, 148].

Tierexperimentelle Studien von Nakajima et al. weisen auf eine gute Übereinstimmung in den Abmessungen des LAA bzw. der LAA Öffnung zwischen 3D-TEE *in vivo* und dem anatomischen Präparat hin [98]. Zu Beginn der vorliegenden Arbeit gab es hinsichtlich der Darstellbarkeit der LAA Morphologie (im einzelnen: LAA Typ und Lobuli) mittels 3D-TEE im klinischen Setting keine Daten. Daher war das vorrangige Ziel dieser Studie, die Beurteilbarkeit der LAA Morphologie mittels 3D-TEE im Vergleich zum Goldstandard CT bzw. CMR zu analysieren.

Di Biase et al. hatte bisher nur eine Assoziation zwischen LAA Morphologie und dem Auftreten von thromboembolischen Ereignissen bei VHF Patienten nachgewiesen. Gleichzeitig wurden diverse Risikoparameter für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen etabliert, welche mittels TEE bestimmt werden (reduzierte Vmax, SEC, Thrombus im LAA) (siehe 1.4, Seite 7) [48]. Eine Assoziation zwischen LAA Morphologie und diesen Risikofaktoren wurde bisher nicht untersucht. Daher sollte in dieser Arbeit als zweites Ziel die Assoziation zwischen LAA Morphologie und bereits in der Risikobeurteilung etablierten echokardiographischen Parametern (Vmax, SEC, Thrombus im LAA) untersucht werden.

Es wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Die Beurteilung der LAA Morphologie mittels 3D-TEE ist valide durchführbar und der Beurteilung mittels CT und CMR nicht unterlegen.
2. Es besteht eine Assoziation zwischen LAA Morphologie und bereits etablierten echokardiographischen Parametern in der Beurteilung des Risikos thromboembolischer Ereignisse.

3 METHODIK

3.1 Beschreibung der Studie

Bei der vorliegenden Arbeit handelt sich um eine monozentrische retrospektive Querschnittsstudie, die aus zwei Teilstudien besteht. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf erteilte am 25.02.2014 die Genehmigung zur Durchführung der Studie (Studennummer: 4496). Alle in die Studie einbezogenen Patienten haben eine Einverständniserklärung unterzeichnet zur anonymen Verwendung ihrer klinischen Daten.

3.1.1 Teilstudie 1: Vergleich der Bildgebungsmethoden 3D-TEE, CT und CMR

In der ersten Teilstudie wurde die Beurteilbarkeit der LAA Morphologie mittels 3D-TEE analysiert und mit dem Goldstandard CT bzw. CMR verglichen. Ziel war eine Validierung der Methode gegenüber dem Goldstandard. Dazu wurden zwei Patientensubpopulationen gebildet. Die erste Subgruppe umfasste Patienten mit 3D-TEE und CT-, die zweite Subgruppe umfasste Patienten mit 3D-TEE und CMR-Angiographie. In der ersten Subgruppe wurde die 3D-TEE mit der CT in Hinblick auf die Abgrenzbarkeit der LAA Morphologie und der Bestimmung der Anzahl der Lobuli verglichen. In der zweiten Subgruppe erfolgte analog der Vergleich zwischen 3D-TEE und CMR. Die Bildaufarbeitung aller Bildgebungsmodalitäten (3D-TEE, CT, CMR) erfolgte wie in 3.4.2, 3.5.2 und 3.6.2 (vgl. Seite 33, 36 und 38) beschrieben. Um die Untersucherabhängigkeit (Inter- und Intraobservervariabilität) der Auswertung zu erfassen, wurden alle Bilddaten von zwei Untersuchern (Untersucher 1: Autor; Untersucherin 2: Dr. med. Margot Sommer geb. Petersen, Assistenzärztin der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie) jeweils zweimal ausgewertet. Bei der Auswertung hatten die Untersucher keinen Einblick in die Beurteilung des jeweils anderen. Sie erhielten ferner keine Informationen über Patientencharakteristika. Vor Beginn der Studie wurde die Auswertetechnik in allen drei Bildgebungsmodalitäten an einem Testkollektiv (3D-TEE: n = 30, CT: n = 14, CMR: n = 13) entwickelt (vgl. 4.3.1, Seite 45). Erst nach Erzielen reproduzierbarer Resultate wurde das Studienkollektiv ausgewertet. Es folgte die statistische Auswertung (siehe Abb. 8, Seite 29).

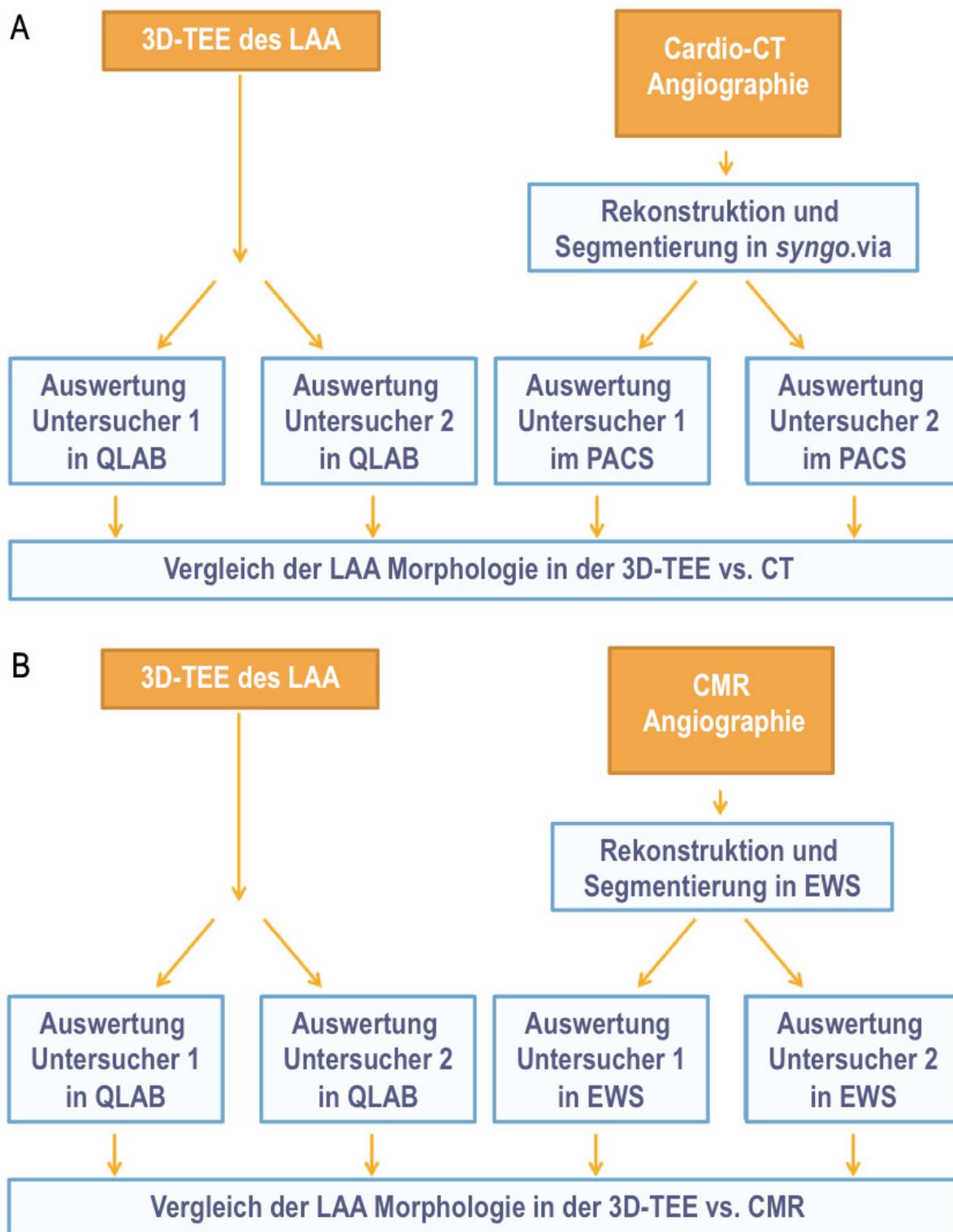


Abb. 8: Flussdiagramm der ersten Teilstudie

Dargestellt ist der Ablauf der ersten Teilstudie. Aus den CT bzw. MR Angiografien wurden zunächst 3D Rekonstruktionen erstellt. Die 3D-TEE Aufnahmen sowie CT- bzw. MR-Rekonstruktionen wurden von zwei Untersuchern ausgewertet. Die Auswertungen beider Untersucher wurden miteinander verglichen. Zudem wurden die Auswertungen der 3D-TEE Aufnahmen des LAA mit den CT bzw. MR Rekonstruktionen verglichen (siehe 3.1.1, Seite 28, 3.4.2, Seite 33, 3.5.2, Seite 36 und 3.6.2, Seite 38).

A: Vergleich 3D-TEE vs. CT, B: Vergleich 3D-TEE vs. CMR, CMR: *cardiovascular magnetic resonance*, CT: Computertomographie, EWS: Extended MR WorkSpace eXplore, LAA: linkes Vorhofohr, TEE: transösophageale Echokardiographie

3.1.2 Teilstudie 2: Relation zwischen LAA Morphologie und etablierten echokardiographischen Parametern zur Beurteilung des Risikos thromboembolischer Ereignisse

In der zweiten Teilstudie wurde die Assoziation zwischen LAA Morphologie bzw. Anzahl der LAA Lobuli und bereits etablierten echokardiographischen Parametern zur Risikobeurteilung thromboembolischer Ereignisse untersucht (Vmax, SEC, Thrombus im LAA; vgl. 1.4.2, Seite 9). Zudem wurde die Assoziation zwischen LAA Morphologie und der Prävalenz eines thromboembolischen Ereignisses analysiert. Diese letztgenannte Analyse erfolgte als Zusatz zu den zuvor genannten Analysen der Studie. Die Studie wurde allerdings nicht zur Untersuchung dieses Zusammenhangs konzipiert.

Wegen unterschiedlicher LAA Flussprofile (vgl. 1.2.1.1, Seite 9) wurden Patienten mit VHF bzw. SR gesondert untersucht. Hierbei wurde zwischen Patienten mit bekannten VHF/SR und VHF/SR während der TEE Untersuchung unterschieden. Patienten mit paroxysmalem VHF wurden naturgemäß d.h. sowohl während als auch außerhalb einer VHF-Episode untersucht.

Hinsichtlich der LAA Morphologie wurde zum Einen zwischen den vier LAA Typen (*Chicken Wing*, *Windsock*, *Cactus*, *Cauliflower*) nach Wang et al. (vgl. Tabelle 4, Seite 15) unterschieden, wegen der unterschiedlichen Prävalenz eines Schlaganfalls bzw. einer TIA bei Patienten mit einer *Chicken Wing* und *Non-Chicken Wing* LAA Morphologie wurden diese beiden Gruppen gesondert gegenüber gestellt (siehe 1.4.3.1, Seite 13) [67].

Die erste Subgruppe umfasste 92 Patienten, die sich während der TEE Untersuchung im SR befanden, die zweite Subpopulation 88 Patienten, die während der TEE Untersuchung ein VHF aufwiesen.

Wie in der ersten Teilstudie wurden die 3D-TEE Bilddatensätze von zwei Untersuchern ausgewertet (Untersucher 1: Autor; Untersucherin 2: Dr. med. Margot Sommer geb. Petersen, Assistenzärztin der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie). Auch hier hatten die Untersucher keinen Einblick in die Auswertung des jeweils anderen, als auch keine Informationen bezüglich der Patientendaten.

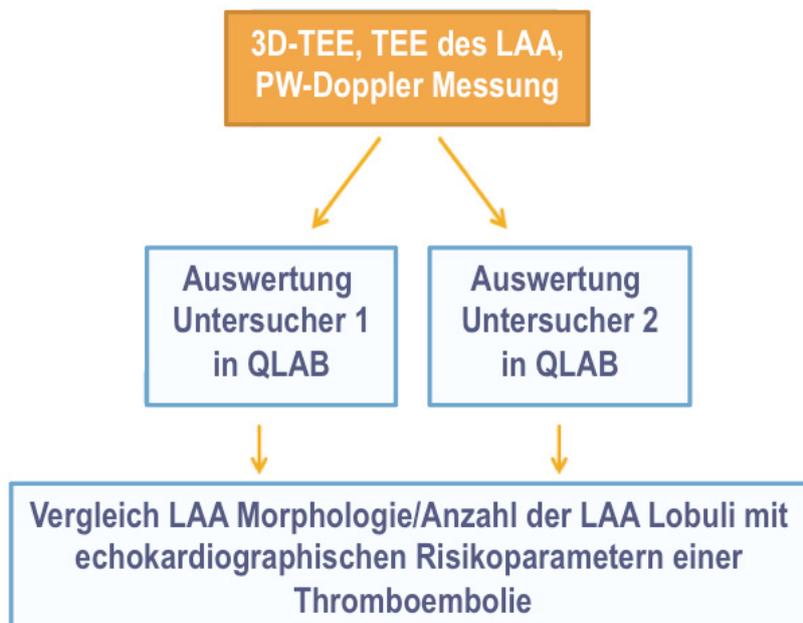


Abb. 9. Flussdiagramm der zweiten Teilstudie

Dargestellt ist der Ablauf der zweiten Teilstudie. Die 3D-TEE Aufnahmen des LAA wurden von zwei Untersuchern mittels der Auswertungssoftware QLAB ausgewertet. Die ermittelte LAA Morphologie bzw. die Anzahl der LAA Lobuli wurde dabei mit den echokardiographischen Parametern einer Thrombusformation und der Prävalenz eines thromboembolischen Ereignisses verglichen (siehe 3.1.2, Seite 30 und 3.4, Seite 32).

3.2 Patientenkollektiv

197 Patienten, die zwischen Mai und Oktober 2013 in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden und sich aus klinischer Indikation einer TEE Untersuchung unterzogen hatten, wurden retrospektiv hinsichtlich ihrer Eignung zum Studieneinschluss für beide Teilstudien geprüft. Die Patienten wurden mittels der Bild- und Befunddokumentationssoftware Clinic WinData Version 8 (E&L medical systems GmbH, Erlangen, Deutschland) identifiziert. Mittels dieses Computerprogramms lassen sich Patientenlisten erstellen, bei denen in einem bestimmten Zeitraum TEE Untersuchungen durchgeführt wurden. Von den 197 geprüften Patienten hatten je 33 zusätzlich aus klinischer Indikation eine CT- oder CMR-Angiographie des Herzens erhalten.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

3.3.1 Teilstudie 1

Die Einschlusskriterien für die erste Teilstudie, welche die Abgrenzbarkeit der LAA Morphologie mittels 3D-TEE mit dem Goldstandard CT bzw. CMR verglich, waren das Vorliegen einer 3D-TEE Untersuchung in ausreichender Bildqualität und eine zusätzlich durchgeführte CTA oder MRA des Herzens, welche ebenfalls von ausreichender Bildqualität sein musste. Eine ausreichende Bildqualität wurde wie folgt definiert: Das LAA musste in der Aufnahme (3D-TEE, CT, CMR) vollständig erfasst sein.

Zudem musste es von der Umgebung exakt abgrenzbar sein. Die erste Biegung des LAA Corpus, sowie die LAA Lobuli mussten klar zur Darstellung kommen. Um die 3D-TEE mit der CT vergleichen zu können, wurde auf Patienten zurückgegriffen, die im Rahmen der präinterventionellen Planung ihrer TAVI Prozedur zusätzlich zur 3D-TEE eine CTA erhalten hatten. Analog wurde beim Vergleich zwischen 3D-TEE und CMR vorgegangen: Hierbei wurde auf Patienten zurückgegriffen, die vor geplanter PVI sowohl eine 3D-TEE als auch eine CMR Untersuchung erhalten hatten. Patienten, deren TEE, CT oder CMR Untersuchung des Herzens eine unzulängliche Bildqualität aufwies, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

3.3.2 Teilstudie 2

In die zweite Teilstudie, welche sich mit dem Zusammenhang zwischen der LAA Morphologie und etablierten echokardiographischen Parametern zur Risikobeurteilung thromboembolischer Ereignisse befasste, wurden Patienten eingeschlossen, bei denen eine TEE Untersuchung des Herzens durchgeführt worden war. Diese musste sowohl eine Messung des LAA-Flusses mittels PW-Doppler, als auch einen 3D-Zoom Datensatz des LAA umfassen. Es wurden Patienten eingeschlossen, die sowohl ein VHF als auch einen SR während der TEE Untersuchung aufwiesen. Aufgrund der bekannten Veränderung der LAA-Flussmuster wurden alle Patienten mit Schrittmacherstimulation während der Untersuchung aus der Studie ausgeschlossen (vgl. 1.4.2.1, Seite 9) [38].

3.4 3D-TEE

3.4.1 Durchführung der 3D-TEE

Die TEE Untersuchungen wurden von speziell ausgebildeten Ärztinnen und Ärzten in Weiterbildung zum Kardiologen bzw. Fachärzten für Kardiologie der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Dabei wurde ein iE33 Echokardiographiegerät mit X7-2t 3D-TEE Ultraschallkopf (Philips Medical System, Best, Niederlande) verwendet.

Am Vortag der Untersuchung wurden die Patienten über diese aufgeklärt. Vor der TEE Untersuchung verblieben die Patienten für mindestens sechs Stunden nüchtern. Die TEE Untersuchungen wurden in linkslateraler Patientenposition unter milder Sedation mit Midazolam bzw. Propofol (Propofol 10 mg/ml, Propofol 1 % MCT Fresenius, Fresenius Kabi Deutschland, Bad Homburg, Deutschland; Midazolam 5 mg/ml, Midazolam-ratiopharm, ratiopharm, Ulm, Deutschland) durchgeführt. Die Menge der Sedativa wurde dabei an das Körpergewicht angepasst. Der behandelnde Arzt dosierte die Sedativa nach Wirkung. Ziel war, dass der Patient die TEE Sonde tolerierte und gleichzeitig suffizient spontan atmete. Die verabreichten Mengen lagen zwischen 2,5 und 10 mg Midazolam bzw. 25 bis 100 mg Propofol pro

Untersuchung. Während der Untersuchung wurden Herzfrequenz, Blutdruck, periphere Sauerstoffsättigung und eine EKG Ableitung kontinuierlich erfasst.

Die 2D-TEE Untersuchungen wurden gemäß den ESC-Empfehlungen durchgeführt [80, 149]. Das LAA wurde im *x-plane* (engl. x-Ebene) Modus (Modus, welcher die gleichzeitige Darstellung einer Struktur in zwei Ebenen erlaubt [150]) in 0-20°, 45-60°, 90° und 120-135° aufgenommen. Die Flussgeschwindigkeit im LAA wurde mittels PW-Doppler gemäß Konvention im proximalen Drittel des LAA am Ort der maximalen Flussgeschwindigkeit abgeleitet [38]. Zur Aufnahme des pyramidalen 3D-Datensatzes des LAA wurde zunächst die *gain*-Einstellung visuell optimiert. Der *gain* (engl. Verstärkung) stellt die Verstärkung der reflektierten Schallwellen dar. Mit einer höheren Verstärkung werden alle schallreflektierenden kardialen Strukturen besser erkennbar. Gleichzeitig steigt aber auch das Bildrauschen und führt zu einer schlechteren Abgrenzbarkeit der Strukturen untereinander [151, 152]. Zunächst wurde mit einem hohen *gain* begonnen. Anschließend wurde dieser graduell zurückgenommen, bis das LAA mit einer ausreichende Auflösung ohne Strukturverluste optimal zur Darstellung kam. Anschließend wurde die Größe des Schallfensters optimiert. Diese wurde so gewählt, dass das gesamte LAA sicher erfasst war. Zudem wurde ein pyramidenförmiger 3D-Zoom Datensatz aufgenommen, welcher ebenfalls die vollständige Anatomie des LAA abbildete.

3.4.2 Bildverarbeitung und Datenspeicherung

Die 3D-Datensätze des LAA wurden offline, dh. im Nachgang der Untersuchung, mit Hilfe des Programmes QLAB Version 8 (Philips Medical Systems, Best, Niederlande) ausgewertet. Zunächst wurden der *gain* (s.o., die Verstärkung lässt sich ebenfalls offline nachbearbeiten) und die Helligkeit nachjustiert. Anschließend wurden die frontale und sagittale MPR entlang der longitudinalen Achse des LAA orthogonal zueinander ausgerichtet. Die transversale MPR wurde quer zum LAA Ostium eingestellt. Daraufhin wurden die frontale und sagittale MPR einzeln entlang der LAA Längsachse rotiert, die transversale MPR wurde parallel zum Ostium in distaler und proximaler Richtung verschoben (siehe Abb. 13, Seite 34). Dieses schematische Vorgehen diente dazu, einen optimalen Überblick über die gesamte LAA-Morphologie zu erhalten, die Qualität des 3D-Aufnahme zu untersuchen (siehe 3.3.1, Seite 31) und die LAA-Morphologie, sowie die Anzahl der Lobuli zu bestimmen.

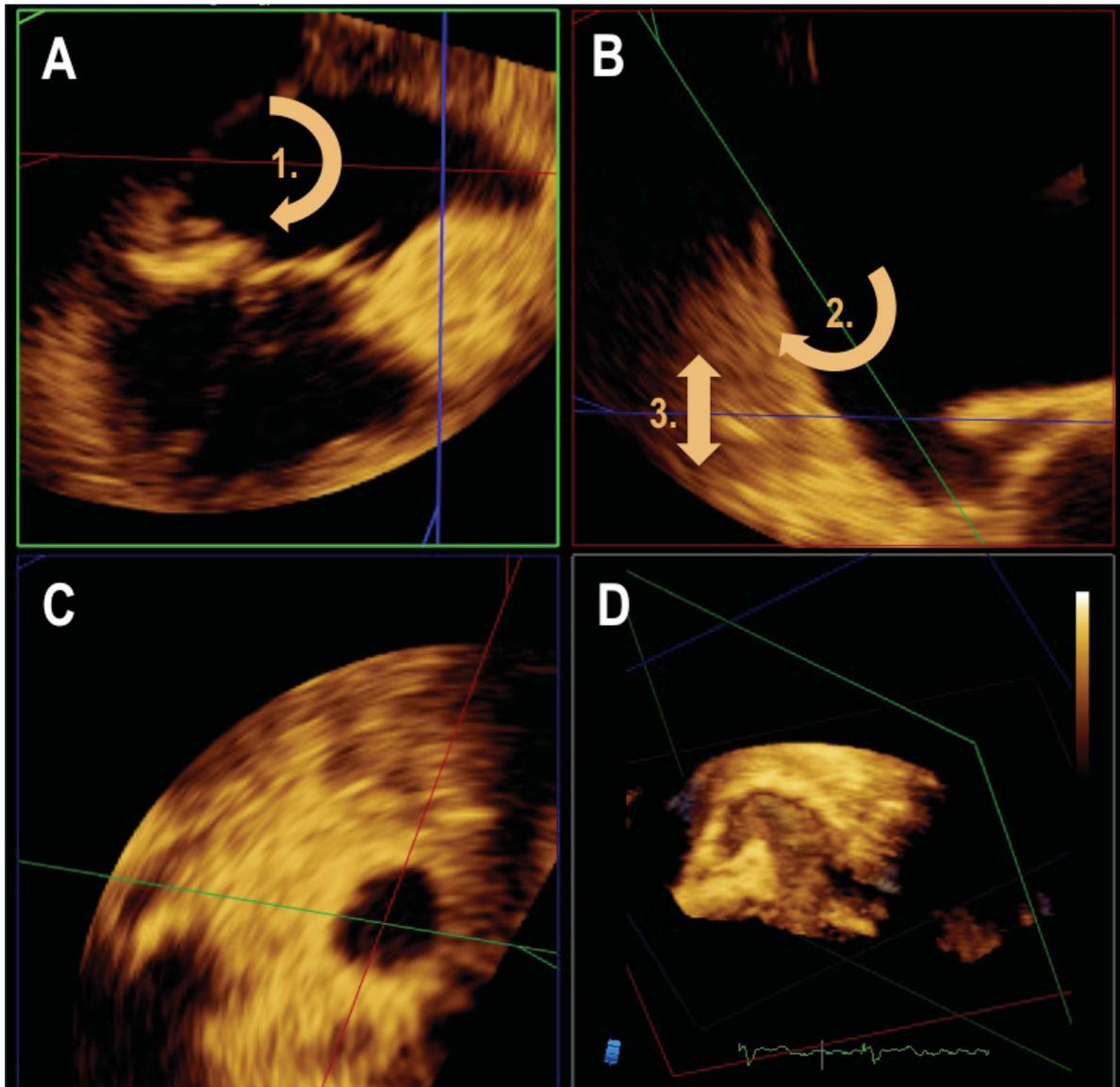


Abb. 10: Schematische Untersuchung des LAA mittels QLAB Software zur Beurteilung der LAA Morphologie und Bestimmung der LAA Lobuli im 3D-TEE

Durch Rotation der frontalen (1.) und sagittalen (2.) MPR entlang der LAA Längsachse und Verschiebung der horizontalen MPR (3.) parallel zum Ostium wurde die LAA-Morphologie und die Anzahl der Lobuli bestimmt.

A: frontale MPR, frontale Ansicht des LAA, **B:** sagittale MPR, laterale Ansicht des LAA **C:** transversale MPR, Aufsicht auf das LAA Ostium **D:** 3D-Rekonstruktion des LAA, laterale Ansicht.

LAA: linkes Vorhofohr, MPR: multiplane Rekonstruktionsebene

Zur Erstellung der 3D-Rekonstruktion wurde zunächst ein automatisches 3D-Modell des pyramidalen TEE Datensatzes mittels QLAB generiert. Das Modell wurde virtuell auf die maximal von QLAB darstellbare Größe vergrößert. Dann wurde das Modell rotiert, um eine Aufsicht auf das LAA Ostium zu erhalten. Im nächsten Schritt wurde das Modell quer durch das LAA Ostium entlang der Längsachse des LAA virtuell zerschnitten. Anschließend wurde das Modell erneut rotiert, um eine Ansicht der Schnittfläche zu erhalten, welche einen Längsschnitt durch das LAA darstellte. Im letzten Schritt wurde der *gain*, die Helligkeit und die Farbakzentuierung optimiert (siehe Abb. 11, Seite 35).

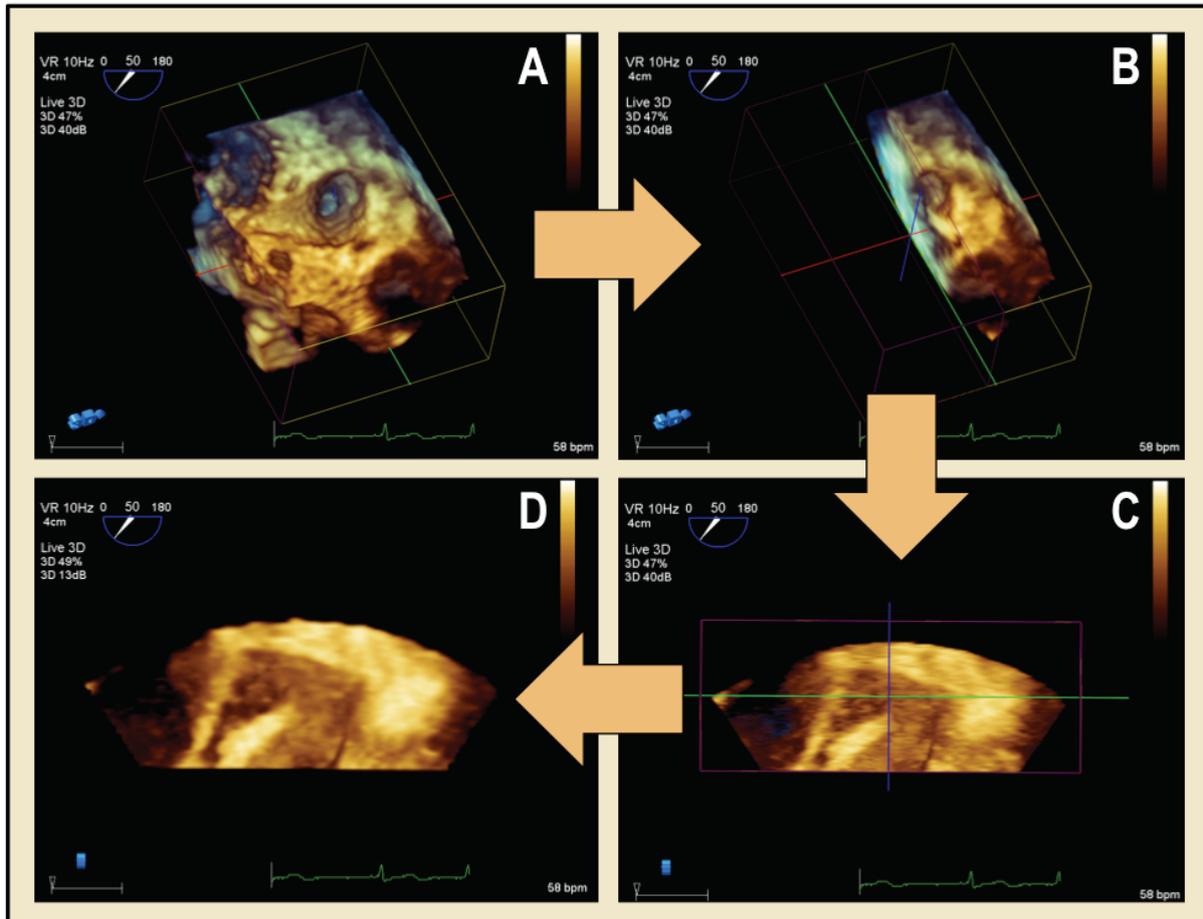


Abb. 11: Erstellung der 3D-TEE 3D-Rekonstruktionen mittels QLAB

Zunächst wurde eine Aufsicht auf das LAA Ostium gewählt (A). Daraufhin wurde das Model quer durch das LAA Ostium, entlang der LAA Längsachse zerschnitten (B). Anschließend wurde das Model erneut rotiert (C) und die Bildarstellungsoptionen optimiert (D).

LAA: linkes Vorhofohr, TEE: transösophageale Echokardiographie

3.4.3 Beurteilung von maximaler Flussgeschwindigkeit, Spontankontrast und Thromben

Die Bestimmung der maximalen Flussgeschwindigkeit im LAA (V_{max}) und die Beurteilung des LAA hinsichtlich Spontankontrast (SEC) oder dort lokalisierter Thromben wurden im 2D Bild während der TEE Untersuchung von den jeweils untersuchenden Ärztinnen und Ärzten der Abteilung für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie durchgeführt.

Die maximale Entleerungsgeschwindigkeit im linken Vorhofohr wurde bei Patienten mit SR während der TEE Untersuchung anhand der höchsten Spitze der A-Welle des LAA Flusses im PW-Doppler bestimmt [38]. Lag ein VHF während der TEE Untersuchung vor, wurden die Ausflusspeaks von 5-10 LAA-Kontraktionen gemessen und der Mittelwert errechnet (siehe 1.4.2.1, Seite 9) [50, 153]. Das Vorhandensein eines SEC oder Thromben (in 2D und 3D) wurde visuell beurteilt (vorhanden/nicht vorhanden).

3.5 CT

3.5.1 Durchführung der CT Untersuchung inklusive CT Angiographie

Die CT Untersuchungen des Herzens inklusive CT Angiographie wurden an einem 128 Schicht CT Gerät (SOMATOM Definition AS+, Siemens, Forchheim, Deutschland) von den Ärztinnen und Ärzten am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Bei allen Untersuchungen erfolgte eine EKG Triggerung, um Herzbewegungsartefakte zu minimieren. Dabei wurden die Untersuchungen mit den folgenden Parametern durchgeführt: Röhrenspannung 80-120 kV (an die Kathode der Röntgenröhre angelegter Strom [154]), effektives Röhrenstrom-Zeit-Produkt 38–166 mAs (Produkt aus Röhrenstrom und Rotationszeit normiert auf die einzelne Schicht [154]), *Pitch* 0,2 (Tischvorschub, bei einer kompletten Umdrehung der *Gantry* [154]), Untersuchungsdauer 5–15 Min.. Das CT Protokoll begann mit einem anterior-posterioren Topogramm, um die darauffolgenden Untersuchungsschritte zu planen und den Untersuchungsbereich festzulegen, der gescannt werden sollte. Es folgte eine native Aufnahme, um den Kalziumscore zu bestimmen. Anschließend folgte eine sog. *Timing Bolus* (engl. Zeitmessungsbolus) Aufnahme, um die optimale Aufnahmezeitverzögerung zwischen Kontrastmittel-Bolusgabe und Aufnahmestart der Bilderserie zu ermitteln [155]. Diese wurde mit 20 ml Kontrastmittel (Iomeprol 400 mg/ml, Imeron 400 MCT, Bracco Imaging, Mailand, Italien) und 40 ml Kochsalzlösung durchgeführt. Das Kontrastmittel wurde dabei mit einer Flussrate von 4 ml/s appliziert. Nach Gabe von 75 ml Kontrastmittel, gefolgt von 40 ml Kochsalzlösung, welche mit derselben Flussrate injiziert wurden, wurden die CTA Bilder aufgenommen.

3.5.2 Bildverarbeitung und Datenspeicherung

Die axialen Aufnahmen wurden mit einer Schichtdicke von 0,6 mm und einem Inkrement (Schichtabstand für die generierten Einzelbilder aus dem erhobenen Datensatz [154]) von 0,3 rekonstruiert und im PACS (*picture archiving and communication system* (engl. Computersystem zur Bildablage und Bildkommunikation)) (IDS7 Version 15, Sectra, Linköping, Schweden) gespeichert. Zwecks 3D-Rekonstruktion wurden die Aufnahmen automatisch an einen Computerarbeitsplatz (*syngo.via* Version 11, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) gesendet und an diesem mittels *volume rendering* Technik (engl. Volumenrendering Technik, VR) nachbearbeitet. Bei dieser Technik wird jedem Voxel (3D-Bildpunkt) eines Volumens eine Farbe und Opazität (Trübung, Lichtundurchlässigkeit) abhängig von dem CT-Dichtewertbereich des Voxels zugeordnet [154]. Nach virtueller Entfernung von umliegendem Gewebe und Gefäßen wurde ein 3D-Modell des LAA generiert (siehe Abb. 12, Seite 37). Es folgte die Qualitätskontrolle der 3D Rekonstruktion des LAA (siehe 3.3.1, Seite 31). Anschließend wurde das LAA Modell im PACS gespeichert, LAA Typ und Anzahl der Lobuli analysiert (siehe 4.3.1., Seite 45).

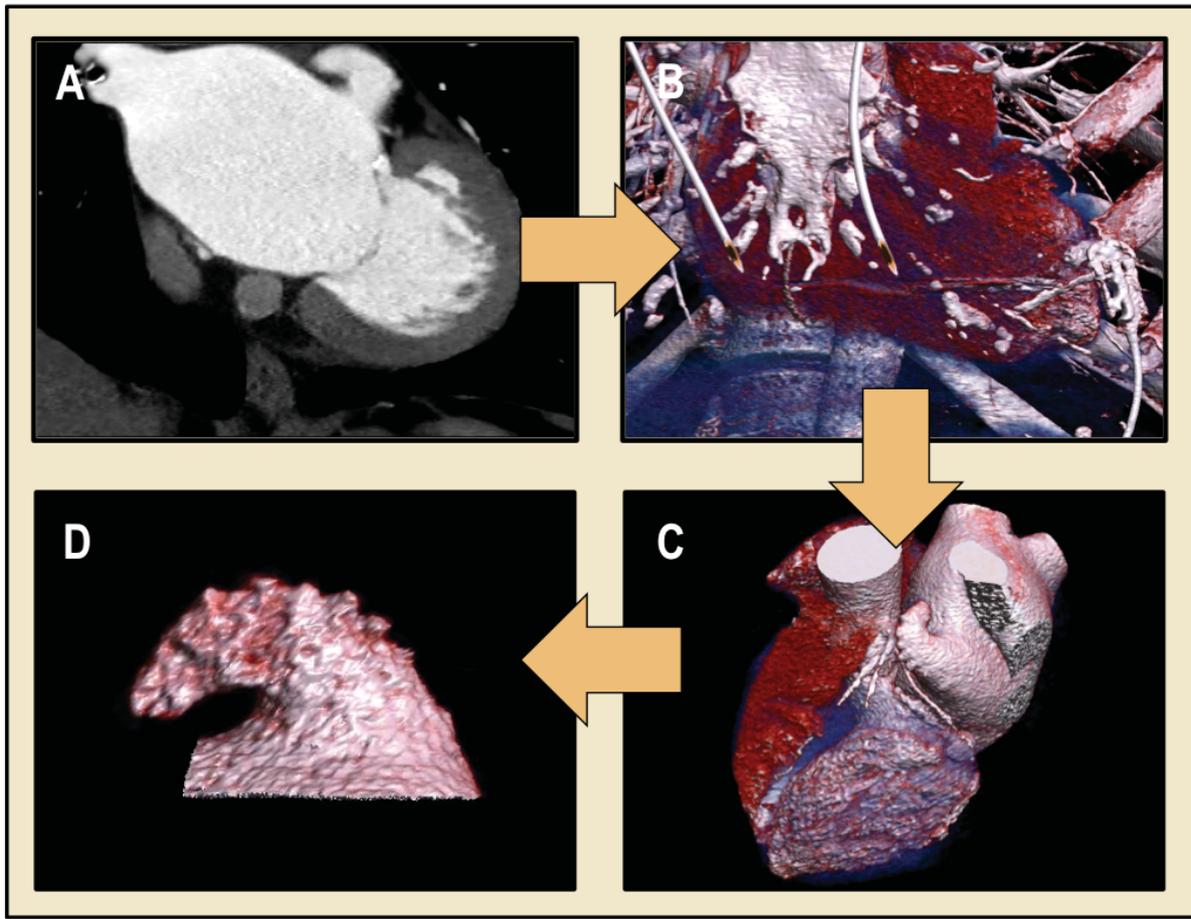


Abb. 12: Erstellung des 3D-Modells des LAA anhand des CTA Datensatzes

Anhand des CTA Datensatzes wurde eine 3D-Rekonstruktion des Thorax erstellt. Durch Segmentierung und Entfernung von umliegendem Gewebe wurde das LAA virtuell isoliert.

A: Sagittale CT Aufnahme des Herzens mit LAA-Anschnitt, **B:** 3D-CT-Rekonstruktion des gesamten Thorax, **C:** 3D-Rekonstruktion des Herzens mit Sicht auf das LAA nach Entfernung von Knochen, Gefäßen und umliegendem Gewebe **D:** 3D-Rekonstruktion des LAA nach Entfernung kardialer Strukturen

CT: Computertomographie, CTA: computertomographische Angiographie LAA: linkes Vorhofohr

3.6 CMR

3.6.1 Durchführung der CMR Untersuchung inklusive Angiographie

Die CMR inklusive Angiographie wurden mit einem 1,5 T Scanner (Archieva, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) mit einer phasengesteuerten 32-Kanal Spule von den Ärztinnen und Ärzten der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Das Protokoll umfasste dabei folgende Punkte: Zunächst wurden Übersichtsaufnahmen des Thorax angefertigt, um die nachfolgenden CMR Untersuchungen zu planen. Unter Berücksichtigung der Übersichtsaufnahmen wurden *cine-loops* (Aufnahmefunktion, bei der eine Bilderfolge gespeichert und anschließend in Echtzeit wiedergegeben werden kann [156]) in Richtung der kurzen Achse und in Vierkammerausrichtung aufgenommen. Als kurze Achse wird in der Bildgebung der Durchmesser eines Gefäßes/einer kardialen Struktur bezeichnet. Bei der Vierkammerausrichtung bzw. beim Vierkammerblick handelt es sich um eine standardisierte Aufnahmeebene, bei der sowohl die beiden

Vorhöfe, als auch Kammern zur Darstellung kommen [47]. Die *cine-loop* Aufnahmen wurden dabei mit folgenden Parametern durchgeführt: RE/TE = 2,9/1,5 ms, Flipwinkel = 60°, Auflösung = 8 x 1,5 x 1,5 mm³, 35 Phasen, bei Atemruhelage. Für die kardiale Angiographie wurde eine *fast field echo* Sequenz (Sequenz mit kurzen Messzeiten, die 3D Messungen ermöglicht. Hausintern wurde diese als S3-Angio Sequenz bezeichnet.) in strikter transversaler Orientierung unter Einbeziehung des gesamten Thorax und des Aortenbogens durchgeführt. Die Sequenz wurde mit folgenden Parametern durchgeführt: RE/TE = 4,1/1,13, Flipwinkel = 35°, Auflösung = 1 x 1 x 1,5 cm³. Zum Beginn der Sequenz wurde ein gewichtsadaptierter Bolus von 25-30 ml Kontrastmittel (Gadotersäure, DOTAREM, Guerbet, Sulzbach, Deutschland) intravenös verabreicht. Beendet wurde das CMR Protokoll mit einer Gadolinium-verstärkten Dünnschichtsequenz in Vierkammerausrichtung, um in Hinblick auf eine Ablationstherapie bei VHF eine ursächliche Vorhoffibrose abzugrenzen.

3.6.2 Bildverarbeitung und Datenspeicherung

Zwecks 3D-Rekonstruktion des LAA wurden die CMR Datensätze automatisch an einen speziellen Computerarbeitsplatz (Extended MR Workspace eXplore Version 2 (EWS), Philips Medical Systems, Best, Niederlande) gesendet. Aus den Aufnahmen der S3-Angio Sequenz wurden automatisch intensitätsabhängige 3D-Rekonstruktionen erstellt. Der 3D-Datensatz bestand zunächst aus mehreren Rekonstruktionen zu unterschiedlichen Kontrastmittelphasen. In diesen kamen zunächst alle mittels Kontrastmittel perfundierten Strukturen zur Darstellung. In den Rekonstruktionen wurde das LAA identifiziert und jene Aufnahme ausgewählt, in welcher das LAA vollständig mit Kontrastmittel gefüllt war. Anschließend wurde virtuell das dem LAA anliegende Gewebe (Thoraxgefäße, Herz samt linkem Vorhof) mittels Ausschneidewerkzeug entfernt und so das LAA herausgearbeitet (siehe Abb. 13, Seite 39). Dann folgte die Qualitätskontrolle der 3D Rekonstruktion des LAA (siehe 3.3.1, Seite 31). Abschließend wurden ein bis drei Rotationsansichten des LAA im AVI-Format am Computerarbeitsplatz erstellt und gespeichert, die LAA Morphologie anhand dieser beurteilt.

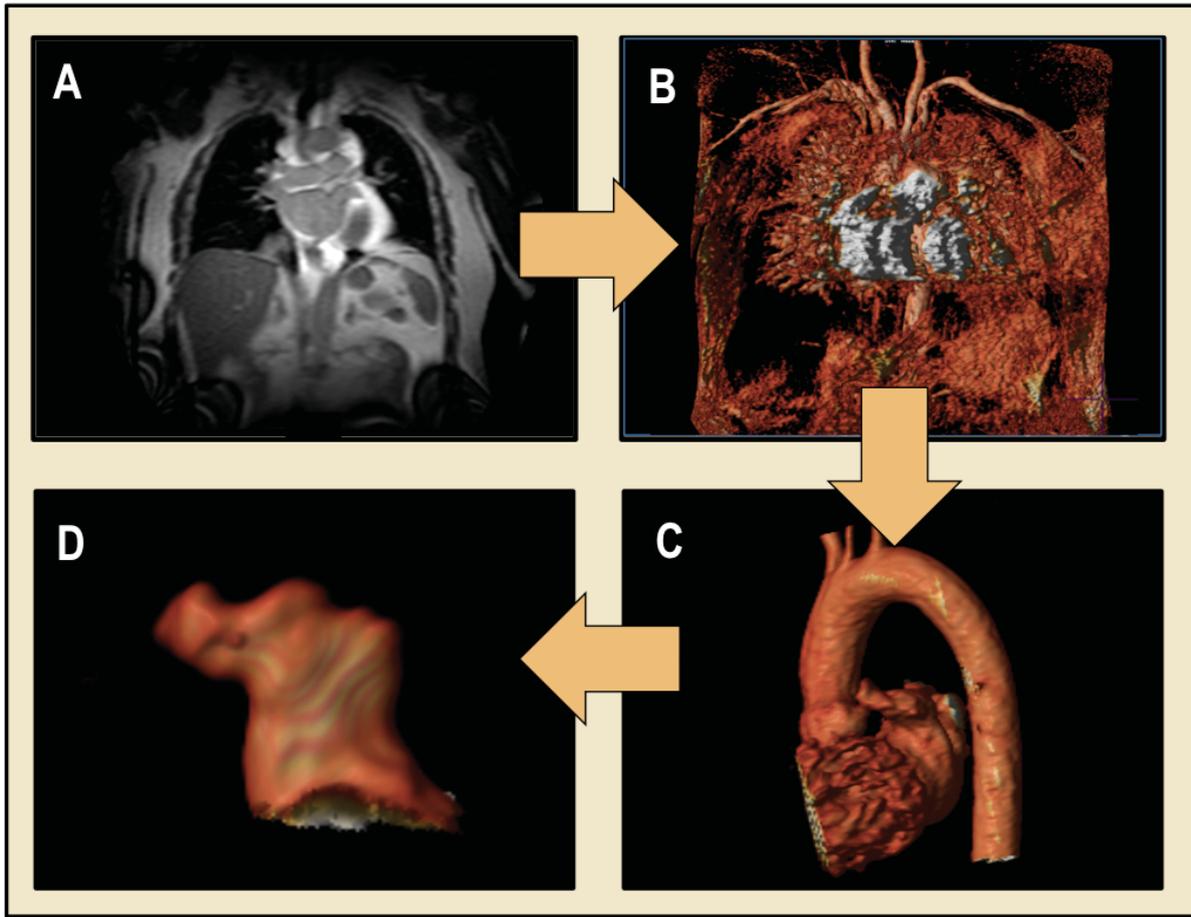


Abb. 13: Erstellung des 3D-Modells des LAA anhand des MRA Datensatzes

Anhand des CMR Angiographie Datensatzes wurde eine 3D-Rekonstruktion des Thorax erstellt. Durch Segmentierung und Entfernung von umliegendem Gewebe wurde das LAA virtuell isoliert.

A: Koronarschnitt des Thorax im CMR mit Anschnitt des LAA, **B:** 3D-Rekonstruktion des gesamten Thorax, **C:** 3D-Rekonstruktion des LAA mit linkem Vorhof, Kammer und Arcus aortae, nach Entfernung von umliegenden Gefäßen und Gewebe **D:** 3D-Rekonstruktion des LAA nach weiterer Segmentierung

LAA: linkes Vorhofohr, CMR: *cardiovascular magnetic resonance*

3.7 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit fachlicher Unterstützung durch die Arbeitsgruppe Biometrie des Koordinationszentrums für klinische Studien des Universitätsklinikums Düsseldorf (Ansprechpartner Herr PD Dr. rer. nat. Pablo E. Verde) durchgeführt.

Zur Beurteilung der Konkordanz zwischen den Bildgebungsmodalitäten in Hinblick auf den LAA Typ wurde die Kappa-Statistik berechnet [157]. Dabei wurde abhängig vom ermittelten Kappa-Wert (κ) von der in Tabelle 6 (Seite 40) beschriebenen Übereinstimmung ausgegangen [157, 158]. Die Übereinstimmung zwischen den Bildgebungsmodalitäten in Hinblick auf die Anzahl der Lobuli wurde mit Hilfe der Pearson Korrelation beurteilt [159]. Zur Bestimmung der Intra- und Interobservervariabilität wurde ebenfalls die Kappa-Statistik bzw. die Pearson-Korrelation bestimmt.

Tabelle 6: Interpretation des Kappa-Wertes nach Landis und Koch [158]

Cohen's Kappa	Interpretation der Übereinstimmung
< 0	keine
0,0 – 0,20	leicht
0,21 – 0,40	mittelmäßig
0,41 – 0,60	moderat
0,61 – 0,80	substantiell
0,81 – 1,0	fast perfekt

Die Sensitivität und Spezifität der 3D-TEE Untersuchung in der Unterscheidung *Chicken Wing* vs. *Non-Chicken Wing* im Vergleich zu den 2D-Schnittbildverfahren wurden auf Basis einer Vierfeldertafel geschätzt [157].

Für Subgruppenvergleiche (Vergleich der 4 LAA Typen, sowie *Chicken Wing* vs. *Non-Chicken Wing*) wurde bei verhältnisskalierten Daten eine ANOVA bzw. der Student's t-Test und bei ordinal skalierten Daten der Mann-Whitney U-Test angewendet. Nominal skalierte Datensätze wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Waren die Stichprobenvoraussetzungen für den Chi-Quadrat-Test nicht erfüllt (erwartete Häufigkeit ≤ 5 in einem der Felder), wurde bei einer Vierfeldertafel der exakte Test nach Fischer und bei einer Tafel mit mehr als vier Feldern der exakte Test nach Fisher-Freeman-Halton angewandt [157, 160]. Die Mittelwerte metrisch skalierten Daten wurden mittels einer Varianzanalyse miteinander verglichen [160]. Bei Subgruppen, in denen keine Varianzhomogenität vorlag, wurde der Welch Test angewandt. Unabhängige Prädiktoren des LAA Flusses wurden mittels multivariater linearer Regression untersucht [161]. Zur Untersuchung der LAA Morphologie auf unabhängige Einflussfaktoren wurde eine binäre logistische Regression angewandt [161]. Alle Tests wurden zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ durchgeführt. Bei allen Berechnungen wurde SPSS Version 22 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) verwendet. Poweranalysen wurden mittels nQuery Advisor + nTerim Version 7.0 (Statistical Solutions Ltd, Cork, Irland) durchgeführt.

4 ERGEBNISSE

Zunächst werden die Patientenidentifizierung und die Basischarakteristika der Studienpopulation beschrieben (siehe 4.1, Seite 41). Anschließend wird auf die Sicherheit der 3D-TEE Untersuchung eingegangen (siehe 4.1.3, Seite 44). Es folgen die Ergebnisse der ersten Teilstudie. In dieser wurde die Abgrenzbarkeit der LAA Morphologie und die Bestimmung der Anzahl der LAA Lobuli mittels 3D-TEE im Vergleich zur CT bzw. CMR untersucht (siehe 4.3, Seite 45). Schließlich werden die Ergebnisse der zweiten Teilstudie dargestellt. Hier wurde die Assoziation zwischen LAA Morphologie bzw. Anzahl der LAA Lobuli und etablierten echokardiographischen Parametern zur Risikobeurteilung thromboembolischer Ereignisse (Vmax, SEC, Thrombus im LAA) geprüft (siehe 4.4, Seite 55). Zudem wurde in dieser Teilstudie die Assoziation zwischen LAA Morphologie bzw. der Anzahl der LAA Lobuli und dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse betrachtet (siehe 4.4.3, Seite 73).

Da mehrere Wissenschaftler an der Studie beteiligt waren, werden nicht vom Autor stammende Ergebnisse entsprechend gekennzeichnet, sofern diese in die Auswertung eingegangen sind.

4.1 Studienpopulation

4.1.1 Patientenidentifizierung

197 Patienten, welche aus einer klinischen Indikation heraus eine 3D-TEE Untersuchung mit Abbildung des LAA erhalten hatten, wurden retrospektiv auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft.

Die klinische Indikation zur TEE bestand in der Abklärung eines kryptogenen Schlaganfalls (n = 18, 9,1 %) bzw. eines Endokarditisverdacht (n = 9, 4,6 %), oder die Untersuchung erfolgte vor einer elektrischen Kardioversion (n = 35, 17,8 %) bzw. einer PVI auf Grund eines VHF (n = 49, 24 %), zwecks Ausschluss von LAA Thromben. Deren Vorhandensein hätte die geplante Prozedur wegen des Risikos einer Thromboembolie verboten. Weitere 37 Patienten (18,8 %) litten an einem strukturellen Herzfehler (Atriumseptumdefekt, ASD; persistierenden Foramen ovale, PFO; Herzklappenvitium), welcher einer weiteren echokardiographische Diagnostik bedurfte. In 49 Fällen (29,9 %) handelte es sich um eine präinterventionelle Diagnostik vor TAVI (n = 43, 21,8 %), MitraClip (n = 4, 2 %) und ASD/PFO Verschluss (n = 2, 1 %).

Von den 197 initial betrachteten Bilddatensätzen wurden 17 (8,6 %) auf Grund unzureichender Bildqualität in der 3D-TEE aus der Studie ausgeschlossen. Eine unzureichende Bildqualität bedeutete entweder eine 3D-Zoom Aufnahme, welche das LAA nicht vollständig abbildete, oder das LAA war innerhalb des 3D-Datensatzes nicht klar abgrenzbar. 180 Datensätze verfügten über eine 3D-Aufnahme des LAA mit hinreichender Beurteilbarkeit und wurden in die Studie eingeschlossen.

33 der eingeschlossenen Patienten hatten aus klinischer Indikation zusätzlich zur 3D-TEE eine CTA Untersuchung des Herzens zur Planung einer TAVI bei Vorliegen einer hochgradigen

Aortenklappenstenose erhalten. Bei weiteren 33 Patienten mit einem therapieresistenten VHF war vor geplanter PVI neben der 3D-TEE Untersuchung eine MRA des Herzens durchgeführt worden (siehe Abb. 14, Seite 42).

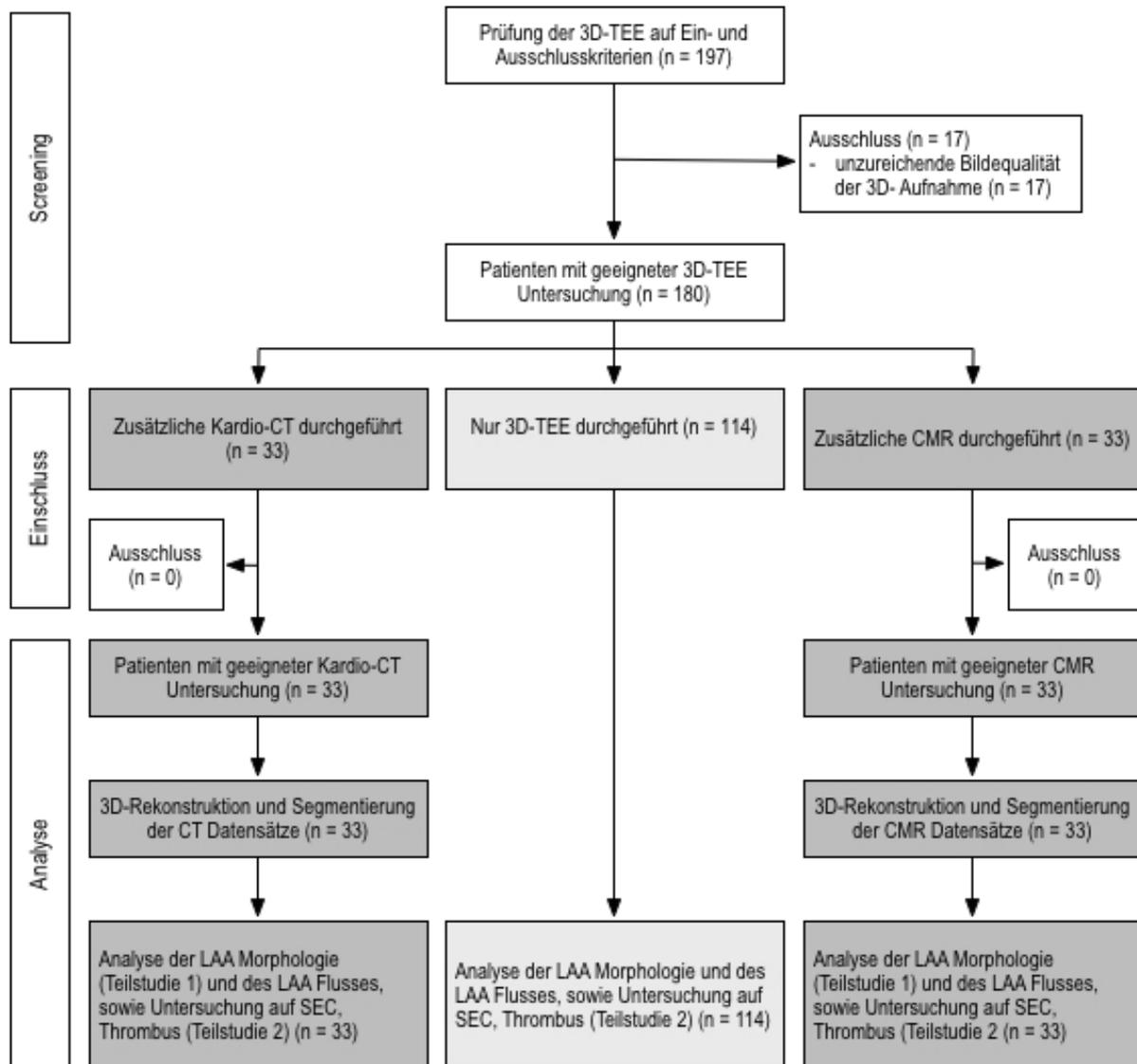


Abb. 14 CONSORT Flussdiagramm der Studie

Für Details vergleiche Absatz 4.1.1, Seite 41.

CMR: cardiovascular magnetic resonance CT: Computertomographie, LAA: linkes Vorhofohr, SEC: Spontankontrast

4.1.2 Basischarakteristika der Studienpopulation

180 Patienten mit einem Durchschnittsalter von $67,6 \pm 13,7$ Jahren wurden in die Studie eingeschlossen. 119 (66,1 %) Patienten waren männlich und 61 (33,9 %) weiblich. 44 (24,4 %) Patienten hatten einen durchgehenden SR, bei 136 (75,6 %) war ein VHF bekannt. Von den VHF-Patienten wiesen 68 (50 %) ein paroxysmales, 49 (36 %) ein persistierendes und 19 (14 %) ein permanentes VHF auf. Aus Gründen der Praktikabilität und gemäß den verfügbaren Daten wurde zwischen diesen drei VHF-Gruppen unterschieden, es wurden nicht alle fünf von der ESC definierten

VHF Typen (Erstdiagnose VHF, paroxysmales, persistierendes, langanhaltend persistierendes, permanentes VHF; vgl. Tabelle 1, Seite 4) separat erfasst.

111 (81,6 %) der VHF-Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Studie eine effektive orale Antikoagulation. Der durchschnittliche *CHA₂DS₂ Vasc Score* der Patienten mit bekanntem VHF betrug $2,2 \pm 1,7$. Dieser wurde in Analogie zur Studie von Di Biase et al. vor dem thromboembolischen Ereignis berechnet [67]. Dies bedeutet, hatte ein Patient einen Schlaganfall oder eine TIA, so wurden die entsprechenden 2 Punkte nicht zum *CHA₂DS₂ Vasc Score* des Patienten addiert.

27 Patienten des Studienkollektivs (15 %) hatten einen Schlaganfall bzw. eine TIA in der Vorgeschichte. Von diesen wiesen 10 Patienten (37 %) einen SR ohne bis dato dokumentierte Episoden eines VHF auf. 9 Patienten (33,3 %) hatten ein paroxysmales, 3 Patienten (11,1 %) ein permanentes und 5 Patienten (18,5 %) ein persistierendes VHF. In Hinblick auf die Prävalenz eines Schlaganfalls oder einer TIA in der Patientenvorgeschichte zeigte sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einem diagnostizierten VHF (Patienten bei denen bereits in der Anamnese ein VHF vermerkt wurde) bzw. SR (VHF: 12,5 %, n = 17; SR: 22,7 %, n = 10; p = 0,142). Unter den Patienten mit einem Schlaganfall und der Diagnose VHF waren 10 (58,8%) Patienten während des Ereignisses nicht oral antikoaguliert, bei 5 Patienten (29,4 %) war der antikoagulative Status zum Ereigniszeitpunkt nicht bekannt. Bei 5 Patienten (50%) mit SR wurde eine andere Erkrankung für den stattgehabten Schlaganfall verantwortlich gemacht (struktureller Herzfehler: 3 (30 %), Faktor V Leiden Mutation: 1 (10 %), zerebrale Arteriosklerose: 1 (10 %)). Bei den verbliebenen 5 Patienten (50 %) war die Ursache unbekannt.

Hinsichtlich der Dauer des VHF und des *body mass index* (Körpermasseindex, BMI) waren die klinischen Daten unvollständig. So wurde nur bei 156 von 180 (86,7 %) bzw. 110 von 180 Patienten (61,1 %) der BMI bzw. die Dauer des VHF in den Patientenakten aufgezeichnet. Bei 22,2 % der Patienten mit stattgehabten Schlaganfall war der Status der Antikoagulation während des Ereignisses unbekannt. Eine detaillierte Darstellung der Basischarakteristika folgt in Tabelle 7 (Seite 44).

Tabelle 7: Basischarakteristika der Gesamtpopulation

Merkmal	Häufigkeit n (%) / Mittelwert ± STD
Alter, Jahre	67,6 ± 13,7
Geschlecht, männlich	119 (66,1 %)
BMI, kg/m ²	26,9 ± 4,7
Sinusrhythmus	44 (24,4 %)
Vorhofflimmern	136 (75,6 %)
paroxysmal	68 (50 %)
persistierend	49 (36 %)
permanent	19 (14 %)
Vorhofflimmern Dauer, Monate	31 (0 -168)
arterielle Hypertonie	87 (48,3 %)
Ejektionsfraktion < 45%	12 (6,7 %)
Diabetes mellitus	29 (16,1 %)
Gefäßerkrankung	59 (32,8 %)
Schlaganfall/TIA in der Vorgeschichte	27 (15 %)
Andere Ursache für Schlaganfall/TIA bekannt †	6 (22,2 %)
CHA ₂ DS ₂ Vasc Score ‡	2,2 ± 1,7
CHA ₂ DS ₂ Vasc Score 0 ‡	23 (16,7 %)
CHA ₂ DS ₂ Vasc Score 1 ‡	29 (21,3 %)
CHA ₂ DS ₂ Vasc Score ≥ 2 ‡	74 (54,4 %)
ASS und/oder Clopidogrel	42 (23,3 %)
OAK	111 (61,7 %)
	Ja 2 (7,4 %),
OAK während des Ereignisses †	Unbekannt 6 (22,2 %)
	Nein 19 (70,4%)

‡ Der CHA₂DS₂ Vasc Score wurde vor dem thromboembolischen Ereignis berechnet, † Nur für Patienten mit vorherigem Schlaganfall/TIA berechnet, ASS: Acetylsalicylsäure, BMI: Körpermasseindex, OAK: orale Antikoagulation, STD: Standardabweichung, TIA: transitorische ischämische Attacke

4.1.3 Basischarakteristika der Subpopulationen

Die beiden in Teilstudie 2 (siehe 4.4, Seite 55) separat analysierten Patientensubpopulationen (Patienten mit stabilen SR bzw. diagnostizierten VHF) werden im Folgenden bezüglich ihrer Basischarakteristika beschrieben.

4.1.3.1 Patienten mit stabilen SR

Bei Patienten mit einer *Cactus* LAA Morphologie und stabilen SR lag signifikant häufiger eine Mitralklappenstenose > II° vor, als bei jenen mit einer *Chicken Wing*, *Windsock* oder *Cauliflower* LAA Morphologie (*Chicken Wing*: 6,7 %, n = 1; *Windsock*: 0, *Cactus*: 50 %, n = 1; *Cauliflower*: 14,3 %, n = 1; p = 0,041). Darüber hinaus unterschieden sich die vier morphologischen LAA Typen (*Chicken Wing*,

Windsock, Cactus, Cauliflower), als auch die *Chicken Wing* und *Non-Chicken Wing* Gruppe nicht signifikant hinsichtlich der in Tabelle 7 (Seite 44) aufgeführten Basischarakteristika.

4.1.3.2 Patienten mit diagnostizierten VHF

Diejenigen Patienten mit diagnostiziertem VHF unterschieden sich hinsichtlich der in Tabelle 7 (Seite 44) aufgeführten Basischarakteristika nicht signifikant voneinander, sowohl in der Betrachtung der vier morphologischen LAA Typen untereinander (*Chicken Wing, Windsock, Cactus, Cauliflower*), als auch in der Betrachtung der *Chicken Wing* gegenüber der *Non-Chicken Wing* Gruppe.

4.2 Sicherheit der 3D-TEE Untersuchung

Es wurden bei den hier untersuchten Patienten keine TEE bezogenen Komplikationen bzw. Infektionen festgestellt (in der Literatur beschriebene Komplikationen siehe 1.5.1 Seite 18). Bei drei Patienten (1,7 %) fehlten Angaben zu TEE bezogenen Komplikationen.

4.3 Teilstudie 1: Vergleich der Bildgebungsmethoden 3D-TEE, CT und CMR

Zunächst wird in diesem Abschnitt auf die Ergebnisse der Vortests eingegangen (siehe 4.3.1, Seite 45). Anschließend werden die Ergebnisse des Studienkollektivs dargestellt (siehe 4.3.2, Seite 49).

4.3.1 Testkollektiv

Zu Beginn der Studie wurde die Auswertungsmethodik zur Bestimmung der LAA Morphologie und der Anzahl von LAA Lobuli an einem Testkollektiv in jeder Bildgebungsmodalität entwickelt (3D-TEE: n = 33; CT: n = 15; CMR: n = 15). Es wurde zunächst die in der Arbeit von di Biase et al. beschriebene Klassifizierung der LAA Morphologie verwendet (siehe Tabelle 4, Seite 15) [67]. Ein LAA Lobulus wurde als eine sichtbare Ausstülpung aus dem LAA Lumen festgelegt, ohne konkrete Größenangabe. Bei dieser initialen Auswertung ergaben sich Schwierigkeiten sowohl in der Abgrenzbarkeit der vier LAA Typen, als auch in der Bestimmung der Anzahl von LAA Lobuli. Grund hierfür war die zu geringe Trennschärfe der Methodik. Daher war bei der ersten Auswertung die Interobserverübereinstimmung in allen drei Bildgebungsmodalitäten nur mittelmäßig bis moderat. Die Ergebnisse der initialen Auswertung sind in Tabelle 8 dargestellt (Seite 46).

Tabelle 8: Vortests: Interobservervariabilität der einzelnen Bildgebungsmodalitäten vor Anpassung der Auswertungsmethodik

Modalität	Übereinstimmung: 4 LAA Typen	Übereinstimmung: Anzahl der Lobuli
3D-TEE (n = 33)	$\kappa = 0,55^{**}$	$r = 0,62^{**}$
CT (n = 15)	$\kappa = 0,68^{**}$	$r = 0,89^{**}$
CMR (n = 15)	$\kappa = 0,38^*$	$r = 0,51^*$

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, CMR: *cardiovascular magnetic resonance*, CT: Computertomographie, LAA: linkes Vorhofohr, TEE: transösophageale Echokardiographie

Um diese Schwäche zu korrigieren und damit die Interobservervariabilität zu minimieren, wurde ein Entscheidungsdiagramm zur Beurteilung der LAA Morphologie entwickelt (siehe Abb. 15, Seite 47). Dabei wurde auf die ursprüngliche Klassifikation der LAA Morphologie von Wang et al. zurückgegriffen (siehe Tabelle 4, Seite 15). Di Biase et al. sowie Wang et al. beschrieben die *Chicken Wing* LAA Morphologie als eine Morphologie, die durch eine „offensichtliche“ Biegung im proximalen bzw. mittleren Drittel des LAA Hauptlobus charakterisiert ist. Die drei übrigen Morphologien (*Windsock*, *Cactus*, *Cauliflower*) wiesen diese nicht auf [33, 67]. Der Begriff des „offensichtlichen“ Biegungswinkels bietet einen großen Interpretationsspielraum. Um diesen zu minimieren, wurde ein „offensichtlicher“ Biegungswinkel des Hauptlobus als ein Winkel kleiner 110° festgelegt. Basis hierfür waren die Daten von Wang et al.. In seiner Arbeit lag der durchschnittliche Winkel der Biegung des Hauptlobus bei $97,6^\circ \pm 20,3^\circ$ (612 Patienten) [33]. Daher wurde definiert, dass ein Biegungswinkel unterhalb dieses Durchschnittswinkels von $97,6^\circ$ „offensichtlich“ ist und somit für eine *Chicken Wing* Morphologie spricht. Um kleinere Fehler bei der Bestimmung dieses Winkels vorwegzunehmen und somit den Ausschluss eigentlicher *Chicken Wing* Morphologien zu vermeiden, wurde dieser Winkel eine halbe Standardabweichung ($10,15^\circ$) höher angesetzt und zudem aus Gründen der Praktikabilität auf 110° aufgerundet.

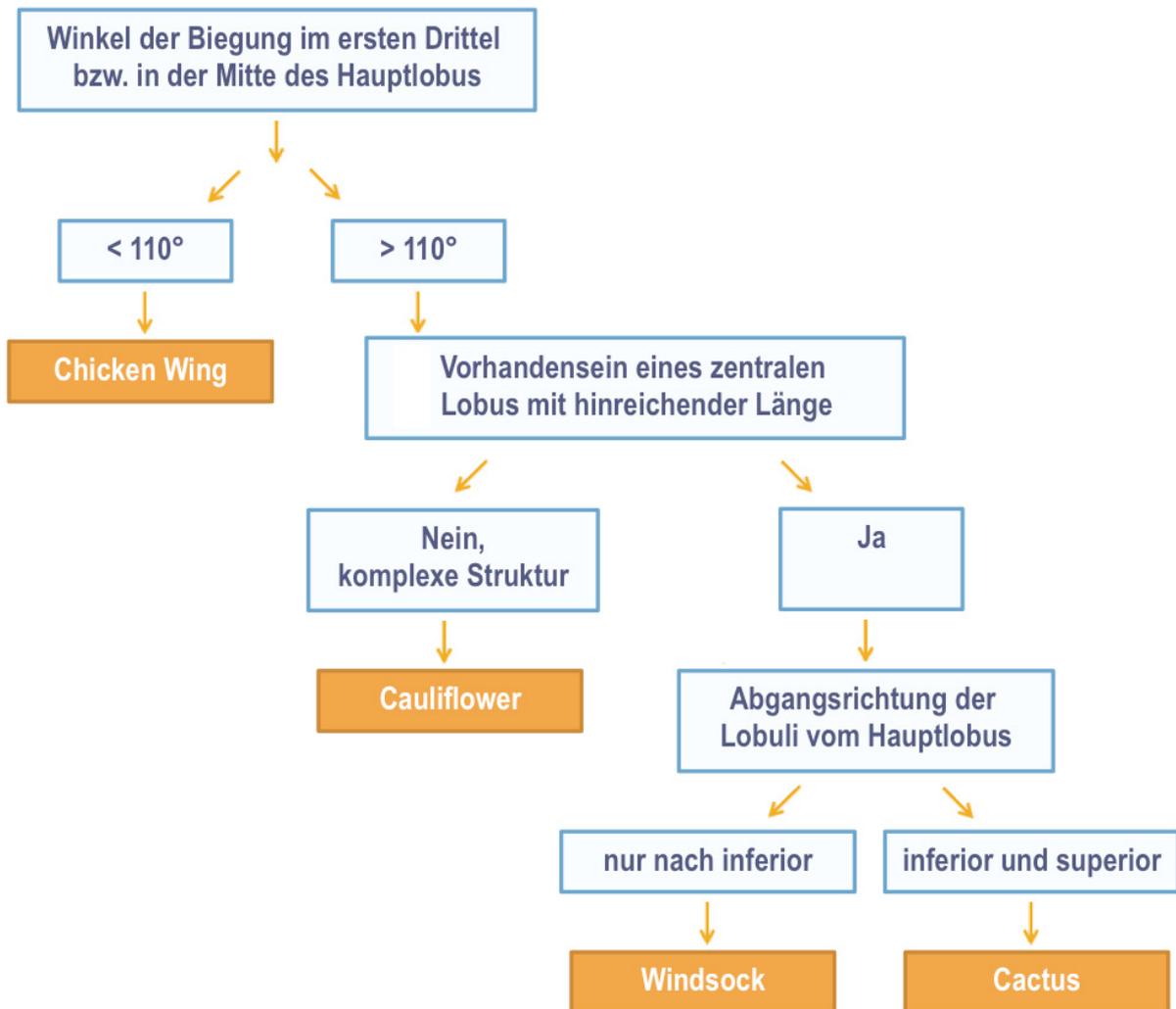


Abb. 15: Auswertungsmethodik zur Beurteilung der LAA Morphologie

Dargestellt ist die entwickelte Auswertungsmethodik, anhand welcher die LAA Morphologie in allen drei Modalitäten (Computertomographie, *cardiovascular magnetic resonance*, transösophageale Echokardiographie) beurteilt wurde (vgl. 4.3.1, Seite 45).

Bei der zweiten Auswertung wurde nun wie folgt vorgegangen: Zunächst wurde der Biegungswinkel der Biegung im ersten Drittel bzw. in der Mitte des Hauptlobulus bestimmt. Lag dieser unter 110°, wurde das LAA als *Chicken Wing* klassifiziert. Lag der Biegungswinkel oberhalb von 110°, wurde untersucht, ob ein zentraler Lobulus vorhanden war. War dies nicht der Fall bzw. lag eine komplexe Struktur vor, so wurde das LAA als *Cauliflower* klassifiziert. Gab es einen zentralen Lobulus, wurde die Abgangsrichtung der Lobuli vom Hauptlobulus betrachtet. Gingen die Lobuli nur in inferiorer Richtung vom Hauptlobulus ab, so wurde das LAA als *Windsock* klassifiziert. War der Abgang der Lobuli sowohl in inferiorer als auch superiorer Richtung ausgerichtet, so wurde das LAA als *Cactus* beschrieben (siehe Abb. 15, Seite 47).

Ein Lobulus wurde anhand den von Veinot et al. beschriebenen Kriterien definiert (siehe 1.3.1, Seite 5) [29]. Da sich seine für das anatomische Präparat festgelegte Mindestgröße eines Lobulus (eine 2 mm messende Sonde muss im Lobulus Platz finden [29]) in der Bildgebung nicht umsetzen lässt, wurde

ebenfalls die Definition nach Budge et al. in einer modifizierten Form hinzugezogen. Laut seiner für die CT entwickelten LAA Definition, muss ein LAA mindestens 1 cm in seiner Länge und Breite aufweisen [162]. Zwecks sicherer Erfassung wurde festgelegt, dass das LAA in der Länge und Breite mindestens 0,5 cm betragen muss. Als Lobuluslänge wurde der Abstand zwischen Lobulus Spitze und Basis definiert. Die Breite der Lobulusbasis wurde als Lobulusbreite festgelegt (siehe Abb. 16, Seite 48).

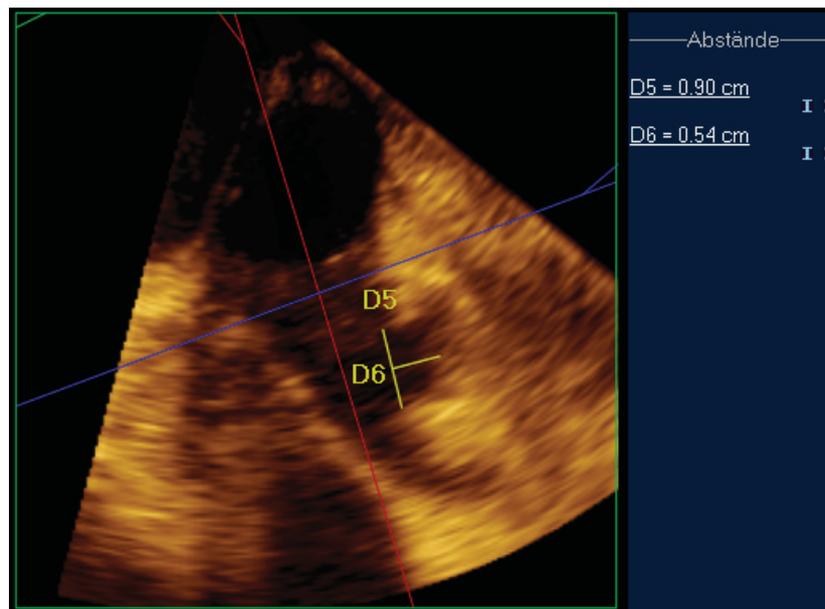


Abb. 16: Ausmessung eines Lobulus in Qlab
D5: Breite des Lobulus, D6: Länge des Lobulus

Mit dieser weiterentwickelten Auswertungsmethodik wurde das Testkollektiv erneut ausgewertet. Es ergaben sich sehr gute bis perfekte Interobservervariabilitäten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt (Seite 48). Ferner wurden Intra- als auch Interobservervariabilität anhand des Studienkollektivs bestimmt (siehe 4.3.2.1, Seite 49 und 4.3.2.2, Seite 49).

Tabelle 9: Vortests: Interobservervariabilität der einzelnen Bildgebungsmodalitäten nach Optimierung der Auswertung

	Übereinstimmung: 4 LAA Typen	Übereinstimmung: Anzahl der Lobuli
3D-TEE (n = 33)	$\kappa = 0,95^{**}$	$r = 0,99^*$
CT (n = 15)	$\kappa = 0,89^{**}$	$r = 0,97^{**}$
CMR (n = 15)	$\kappa = 0,89^{**}$	$r = 0,93^{**}$

****p < 0,01, CMR: cardiovascular magnetic resonance, CT: Computertomographie, LAA: linkes Vorhofohr, TEE: transösophageale Echokardiographie**

4.3.2 Studienkollektiv

Nach abgeschlossenen Vortests wurde die Abgrenzbarkeit der LAA Morphologie und die Bestimmung der LAA Lobuli mittels 3D-TEE, CT und CMR am Studienkollektiv (3D-TEE: n = 33, CT: n = 33, CMR: n = 33) untersucht. Das Studienkollektiv wurde mit dem in Abschnitt 4.3.1 und Abb. 15 beschriebenen Auswertungsschema ausgewertet (siehe Seite 45 bzw. 47). Zunächst soll die Intra-, als auch Interobservervariabilität der Auswertung des Studienkollektivs in allen Modalitäten dargestellt werden (siehe 4.3.2.1 und 4.3.2.2, Seite 49). Daraufhin wird die Prävalenz der LAA Morphologie bzw. der LAA Lobuli des Studienkollektivs im 3D-TEE beschrieben (siehe 4.3.2.3, Seite 50). Schließlich folgt der Modalitätenvergleich (3D-TEE vs. Goldstandard CT bzw. CMR) (siehe 4.3.2.4, Seite 51).

4.3.2.1 Intraobservervariabilität

Die Ergebnisse der Intraobserveranalyse bezüglich der Unterscheidung *Chicken Wing* vs. *Non-Chicken Wing*, der Unterscheidung aller 4 LAA Typen (*Chicken Wing*, *Windsock*, *Cactus*, *Cauliflower*), sowie der Bestimmung der Anzahl der Lobuli finden sich in Tabelle 10 (Seite 49). Die Intraobserverübereinstimmung war bei der Auswertung mittels CMR moderat bis substantiell. Bei der Auswertung mittels CT war diese substantiell bis fast perfekt.

Tabelle 10: Intraobservervariabilität der einzelnen Bildgebungsmodalitäten

Übereinstimmung	<i>Chicken Wing</i> / <i>Non-Chicken Wing</i>	4 LAA Typen	Anzahl der Lobuli
3D-TEE (n = 33)	$\kappa = 0,78^*$	$\kappa = 0,62^{**}$	$r = 0,59^{**}$
CT (n = 33)	$\kappa = 0,69^{**}$	$\kappa = 0,78^{**}$	$r = 0,89^{**}$
CMR (n = 33)	$\kappa = 0,65^{**}$	$\kappa = 0,67^{**}$	$r = 0,50^{**}$

**p < 0,01, CMR: *cardiovascular magnetic resonance*, CT: Computertomographie, LAA: linkes Vorhofohr, TEE: transösophageale Echokardiographie

4.3.2.2 Interobservervariabilität

Bei der Interobserveranalyse bezüglich der Unterscheidung *Chicken Wing* vs. *Non-Chicken Wing*, der Unterscheidung der 4 LAA Typen (*Chicken Wing*, *Windsock*, *Cactus*, *Cauliflower*) sowie der Bestimmung der Anzahl der Lobuli ergaben sich die in Tabelle 11 dargestellten Werte (Seite 50). Die Interobserverübereinstimmungen waren dabei substantiell bis fast perfekt.

Tabelle 11: Interobservervariabilität der einzelnen Bildgebungsmodalitäten

Übereinstimmung	<i>Chicken Wing / Non-Chicken Wing</i>	4 LAA Typen	Anzahl der Lobuli
3D-TEE (n = 180)	$\kappa = 0,86^{**}$	$\kappa = 0,81^{**}$	$r = 0,76^{**}$
CT (n = 33)	$\kappa = 0,93^{**}$	$\kappa = 0,87^{**}$	$r = 0,73^{**}$
CMR (n = 33)	$\kappa = 0,93^{**}$	$\kappa = 0,95^{**}$	$r = 0,88^{**}$

**p < 0,01, CMR: *cardiovascular magnetic resonance*, CT: Computertomographie, LAA: linkes Vorhofohr, TEE: transösophageale Echokardiographie

4.3.2.3 Prävalenz der LAA Morphologie und der LAA Lobuli des Studienkollektivs im 3D-TEE

Innerhalb des gesamten Patientenkollektivs fanden sich 68 Patienten (37,8 %) mit *Chicken Wing* und 112 (62,2 %) mit *Non-Chicken Wing* LAA Morphologie. Die genauen Prävalenzen der vier LAA Morphologie Typen sind in Tabelle 12 dargestellt (Seite 50). Die in Teilstudie 2 (siehe 4.4, Seite 55) gebildeten Subkollektive unterschieden sich nicht signifikant in Hinblick auf die Prävalenz der vier LAA Typen, als auch einer *Chicken Wing* bzw. *Non-Chicken Wing* Morphologie.

Tabelle 12: Prävalenz der LAA Morphologie im gesamten Studienkollektiv (3D-TEE)

LAA Morphologie	Anzahl der Patienten (Prävalenz)
<i>Chicken Wing</i>	68 (37,8 %)
<i>Windsock</i>	70 (38,9 %)
<i>Cactus</i>	20 (11,1 %)
<i>Cauliflower</i>	22 (12,2 %)

LAA: linkes Vorhofohr, TEE: transösophageale Echokardiographie

Die Verteilung der LAA Lobulianzahl im gesamten Studienkollektiv ist in Tabelle 13 dargestellt (Seite 51). Die in Teilstudie 2 (siehe 4.4, Seite 55) gebildeten Subkollektive unterschieden sich nicht signifikant in Hinblick auf die Anzahl der LAA Lobuli.

Tabelle 13: Prävalenz der LAA Lobuli im gesamten Studienkollektiv (3D-TEE)

Anzahl der LAA Lobuli	Anzahl der Patienten (Prävalenz)
1	74 (41,4 %)
2	46 (25,6 %)
3	41 (22,8 %)
4	17 (9,4 %)
5	1 (0,6 %)
6	1 (0,6 %)

LAA: linkes Vorhofohr, TEE: transösophageale Echokardiographie

4.3.2.4 Bildgebungsmodalitätenvergleich

4.3.2.4.1 3D-TEE vs. CT

Für den Vergleich der 3D-TEE mit der CT im Hinblick auf die Abgrenzung einer *Chicken Wing* von einer *Non-Chicken Wing* Morphologie, der Bestimmung der einzelnen 4 LAA Typen, als auch der Bestimmung der Anzahl der Lobuli ergaben sich die in Tabelle 14 (Seite 51) dargestellten Übereinstimmungswerte. Diese waren abhängig vom Untersucher unterschiedlich. Die Ergebnisse des Autors (Untersucher 1) lagen bei einer mittelmäßigen bis moderaten, die der 2. Untersucherin bei einer fast perfekten Übereinstimmung (siehe Tabelle 14, Seite 51).

Tabelle 14: Vergleich der Bildgebungsmodalitäten 3D-TEE vs. CT (n = 33)

	Übereinstimmung Untersucher 1	Übereinstimmung Untersucherin 2
<i>Chicken Wing vs. Non-Chicken Wing</i>	$\kappa = 0,60^{**}$	$\kappa = 0,86^{**}$
4 LAA Typen	$\kappa = 0,64^{**}$	$\kappa = 0,83^{**}$
Anzahl der Lobuli	$r = 0,38^*$	$r = 0,88^{**}$

*p < 0,05, **p < 0,01, CT: Computertomographie, LAA: linkes Vorhofohr, TEE: transösophageale Echokardiographie

Abb. 17 (Seite 52) zeigt exemplarische die vier LAA Morphologien (*Chicken Wing*, *Windsock*, *Cactus*, *Cauliflower*). Eine CTA-basierte 3D Rekonstruktion jeder LAA Morphologie ist jeweils der entsprechenden 3D-TEE Aufnahme gegenübergestellt.

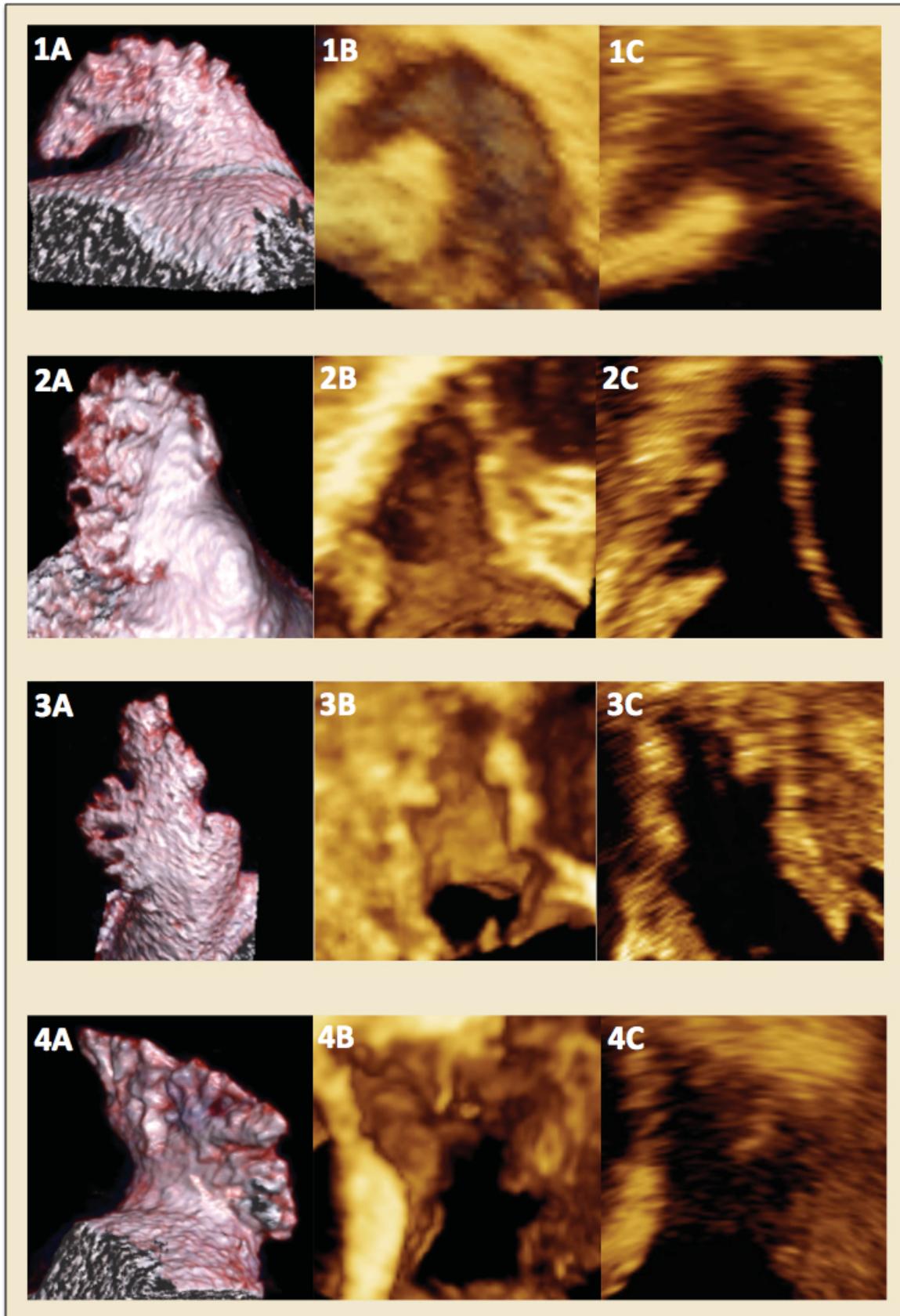


Abb. 17: Gegenüberstellung der vier LAA Morphologie Typen, abgebildet jeweils in CT und 3D-TEE

In jeder Zeile ist der LAA Typ jeweils als 3D-Rekonstruktion basierend auf einer CT Angiographie (A) sowie als 3D-TEE Rekonstruktion (B) und 3D-TEE multiplanar Rekonstruktionsebene (C) dargestellt.

1: *Chicken Wing*, 2: *Windsock*, 3: *Cactus*, 4: *Cauliflower*, CT: Computertomographie, LAA: linkes Vorhofohr, TEE: transösophageale Echokardiographie

4.3.2.4.2 3D-TEE vs. CMR

Für den Modalitätenvergleich 3D-TEE vs. MRT ergaben sich ebenfalls untersucherabhängig unterschiedliche Übereinstimmungswerte. Die Übereinstimmung war dabei mittelmäßig bis fast perfekt (Untersucher 1). Die zweite Untersucherin erzielte substantielle bis fast perfekte Übereinstimmungswerte (siehe Tabelle 15, Seite 53).

Tabelle 15: Vergleich der Bildgebungsmodalitäten 3D-TEE vs. CMR (n = 33)

	Übereinstimmung Untersucher 1	Übereinstimmung Untersucherin 2
Chicken Wing vs. Non-Chicken Wing	$\kappa = 0,93^{**}$	$\kappa = 1^{**}$
4 LAA Typen	$\kappa = 0,6^{**}$	$\kappa = 0,75^{**}$
Anzahl der Lobuli	$r = 0,35^*$	$r = 0,91^{**}$

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, CMR: *cardiovascular magnetic resonance*, LAA: linkes Vorhofohr, TEE: transösophageale Echokardiographie

Abb. 18 zeigt exemplarisch die vier LAA Morphologien (*Chicken Wing*, *Windsock*, *Cactus*, *Cauliflower*) (Seite 54). Eine MRA-basierte 3D Rekonstruktion jeder LAA Morphologie ist jeweils einer 3D-TEE Aufnahme gegenübergestellt.

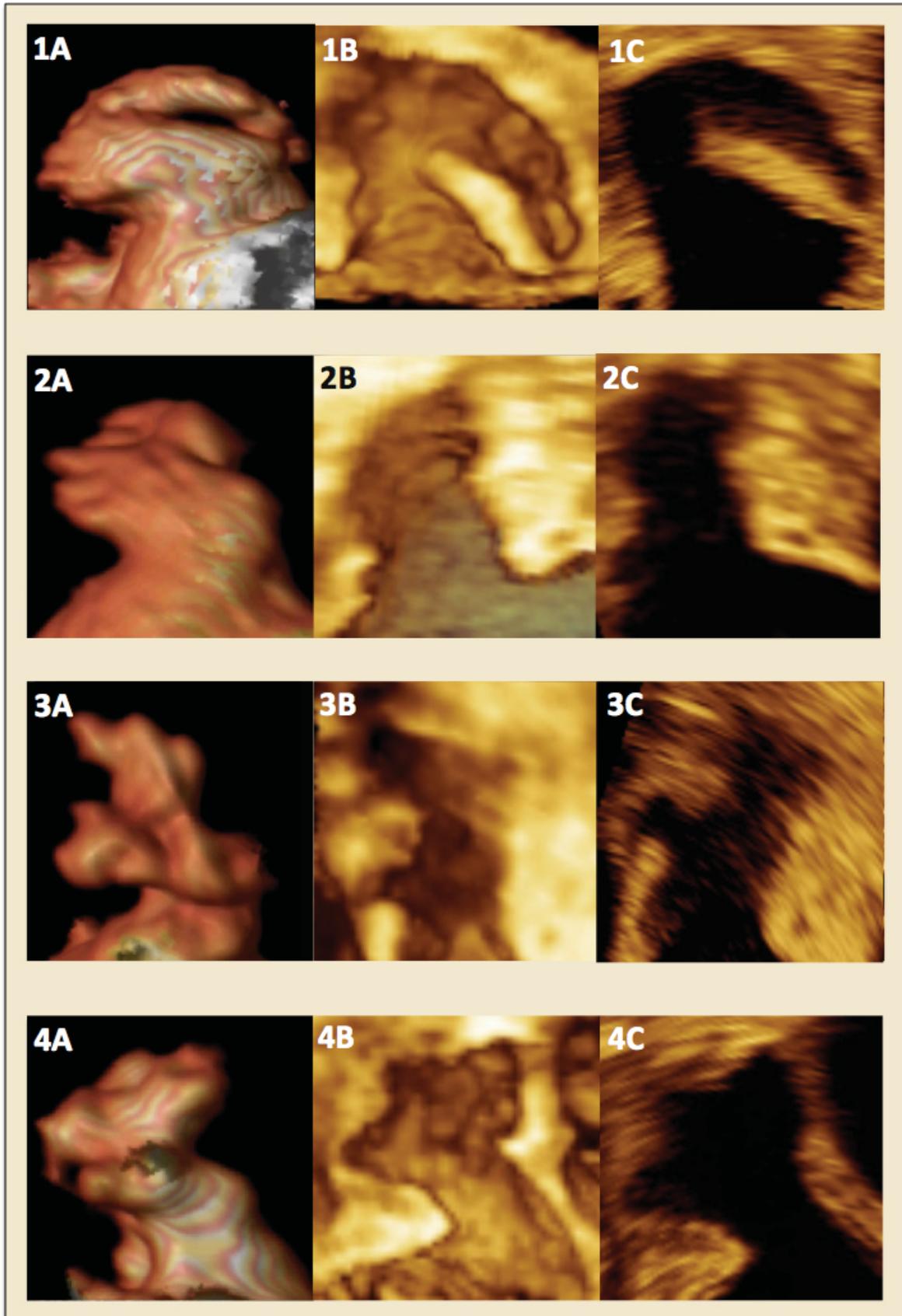


Abb. 18: Gegenüberstellung der vier LAA Morphologie Typen, abgebildet jeweils in CMR und 3D-TEE

In jeder Zeile ist der LAA Typ jeweils als 3D-Rekonstruktion basierend auf einer CMR Angiographie (A) sowie als 3D-TEE Rekonstruktion (B) und 3D-TEE multiplaner Rekonstruktionsebene (C) dargestellt.

1: *Chicken Wing*, 2: *Windsock*, 3: *Cactus*, 4: *Cauliflower*, LAA: linkes Vorhofohr, CMR: *cardiovascular magnetic resonance*, TEE: *transösophageale Echokardiographie*

4.3.2.4.3 Sensitivität und Spezifität in der Unterscheidung *Chicken Wing* vs. *Non-Chicken Wing*

Die CT und CMR stellen den Goldstandard in der Darstellung der LAA Morphologie dar. Daher wurde die Sensitivität und Spezifität der 3D-TEE in der Unterscheidung einer *Chicken Wing* von einer *Non-Chicken Wing* Morphologie im Vergleich zur CT und CMR bestimmt. Hintergrund hierfür ist die Arbeit von Di Biase et al. aus dem Jahr 2012 [67]. Dieser hatte gezeigt, dass hierin die klinisch relevante Unterscheidung liegt, da in dem von ihm untersuchten Studienkollektiv Patienten mit einer *Chicken Wing* LAA Morphologie seltener ein thromboembolisches Ereignis erlitten hatten, als jene mit einer *Non-Chicken Wing* LAA Morphologie (siehe 1.4.3.1, Seite 13).

Zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität wurde eine Vierfeldertafel erstellt. In dieser wurden die Ergebnisse der Unterscheidung *Chicken Wing* vs. *Non-Chicken Wing* mittels 3D-TEE und CT/CMR zusammengetragen. Die einzelnen Felder der Tafel geben die absoluten Häufigkeiten der *Chicken Wing* bzw. *Non-Chicken Wing* Morphologien an, die in der 3D-TEE und CT/CMR gleich bzw. abweichend erkannt wurden (siehe Tabelle 16, Seite 55).

Tabelle 16: Vierfeldertafel zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität der 3D-TEE im Vergleich zu CT/CMR in der Unterscheidung *Chicken Wing* vs. *Non-Chicken Wing* (Untersucher 1)

LAA Morphologie in 3D-TEE	LAA Morphologie in CT und CMR			Summe
	<i>Chicken Wing</i>	<i>Non-Chicken Wing</i>		
<i>Chicken Wing</i>	17	4		21
<i>Non-Chicken Wing</i>	8	37		45
Summe	25	41		66

CMR: *cardiovascular magnetic resonance*, CT: Computertomographie, LAA: linkes Vorhofohr, TEE: transösophageale Echokardiographie

Die Sensitivität der 3D-TEE Untersuchung in der Unterscheidung *Chicken Wing* vs. *Non-Chicken Wing* im Vergleich zum Goldstandard (CT bzw. CMR) betrug 68 % in der Auswertung des Autors; die Spezifität betrug 90,2 % (siehe Tabelle 16, Seite 55).

4.4 Teilstudie 2: Relation zwischen LAA Morphologie und echokardiographischen Risikoparametern einer Thromboembolie

Zunächst soll in diesem Abschnitt die Verteilung der echokardiographischen Risikoparameter (V_{max} , SEC, Thrombus im LAA) in der Studienpopulation ($n = 180$) dargestellt werden (siehe 4.4.1, Seite 56). Anschließend folgt der Vergleich zwischen der LAA Morphologie / Anzahl der Lobuli und diesen Parametern (siehe 4.4.2, Seite 61). Zudem soll gesondert der Zusammenhang zwischen LAA

Morphologie bzw. Anzahl der LAA Lobuli und der Prävalenz thromboembolischer Ereignisse dargestellt werden (siehe 4.4.3, Seite 73).

4.4.1 Echokardiographische Risikoparameter eines thromboembolischen Ereignisses

4.4.1.1 Maximale Flussgeschwindigkeit im LAA

Die Vmax im LAA des Studienkollektivs betrug $48,4 \pm 22,3$ cm/s. Betrachtet man isoliert Patienten mit einem diagnostizierten VHF (n = 136), so zeigte sich, dass die Vmax mit zunehmender Dauer und schwerwiegenderer Manifestation des Vorhofflimmerns (paroxysmal, persistierend, permanent) signifikant abnahm. Patienten mit einem persistierenden VHF hatten die niedrigste Vmax ($29,7 \pm 15$ cm/s) (siehe Abb. 19, Seite 56).

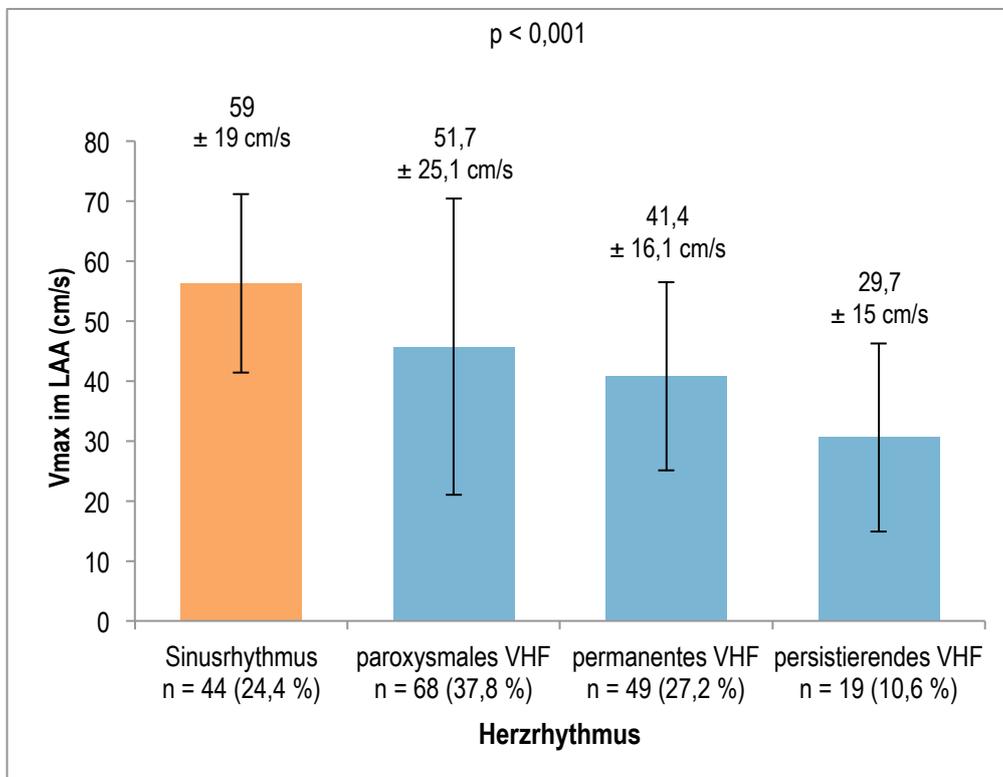


Abb. 19: Vmax im LAA abhängig vom diagnostizierten Herzrhythmus

LAA: linkes Vorhofohr, Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit, VHF: Vorhofflimmern

Betrachtet man isoliert den zum Zeitpunkt der TEE Untersuchung vorherrschenden Herzrhythmus, so hatten VHF-Patienten mit VHF während der TEE Untersuchung eine signifikant niedrigere Vmax als jene mit einem SR zum Zeitpunkt der TEE Untersuchung (siehe Abb. 20, Seite 57).

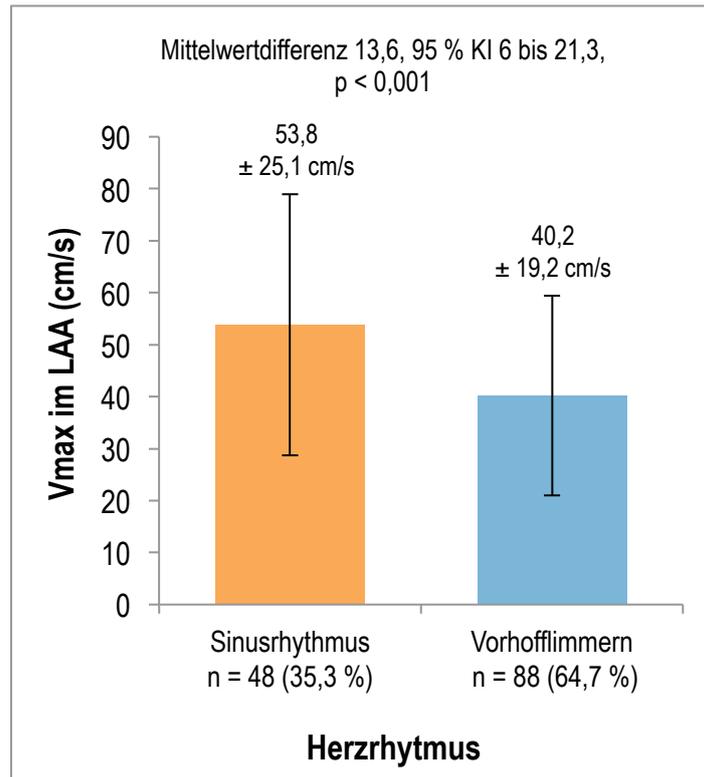


Abb. 20: Vmax im LAA abhängig vom Herzrhythmus während der TEE Untersuchung bei Patienten mit diagnostizierten VHF
 KI: Konfidenzintervall, LAA: linkes Vorhofohr, Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit, TEE: transösophageale Echokardiographie

4.4.1.2 Reduzierte LAA Flussgeschwindigkeit < 25 cm/s im LAA

In der vorliegenden Studie wiesen 25 Patienten (13,9 %) eine LAA Flussgeschwindigkeit < 25 cm/s auf. Alle litten an einem VHF: 7 Patienten (28 %) hatten ein paroxysmales, 9 Patienten (36 %) ein persistierendes und weitere 9 Patienten (36 %) ein permanentes VHF. Mit schwerwiegenderer Manifestation des VHF (paroxysmal, permanent, persistierend) stieg signifikant die Prävalenz einer reduzierten Vmax < 25 cm/s. Patienten mit einem persistierenden VHF wiesen mit 47,4 % (n = 9) die höchste Prävalenz auf. Kein Patient mit einem stabilen SR wies eine Vmax < 25 cm/s auf (siehe Abb. 21, Seite 58). Die minimale LAA Flussgeschwindigkeit bei Patienten mit stabilem SR lag bei 27,1 cm/s.

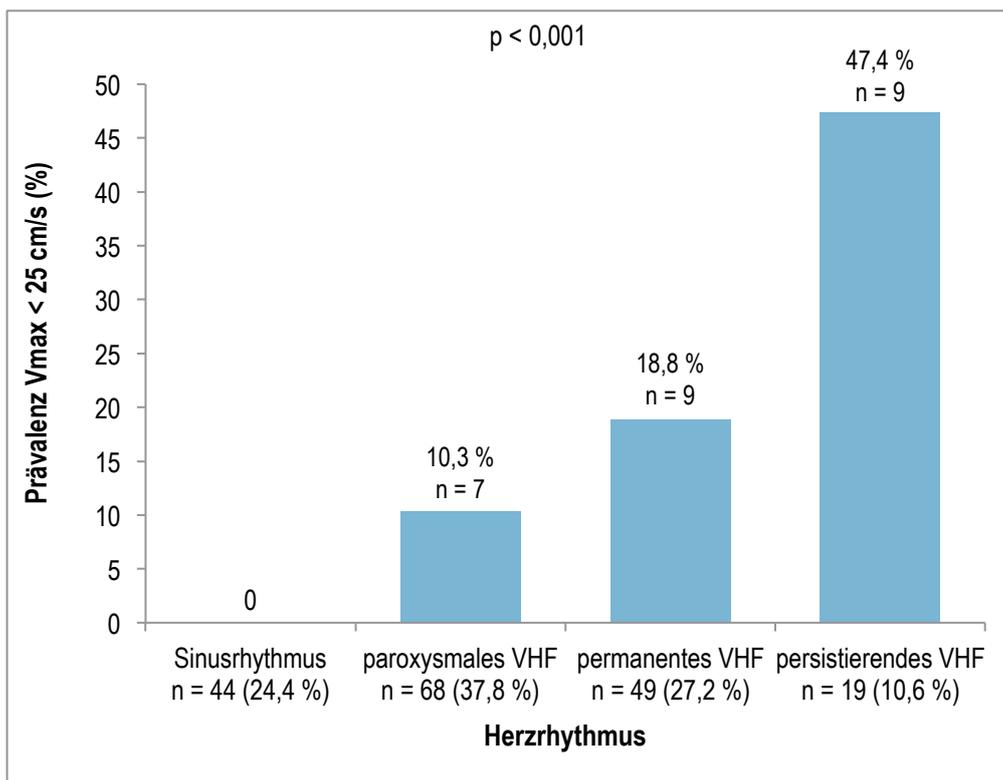


Abb. 21: Prävalenz Vmax < 25 cm/s im LAA abhängig vom diagnostizierten Herzrhythmus
LAA: linkes Vorhofohr, VHF: Vorhofflimmern

Betrachtet man die VHF-Patienten mit VHF während der TEE Untersuchung, so hatten diese eine signifikant höhere Prävalenz einer reduzierten Vmax < 25 cm/s als Patienten mit SR während der TEE Untersuchung (siehe Abb. 22, Seite 59).

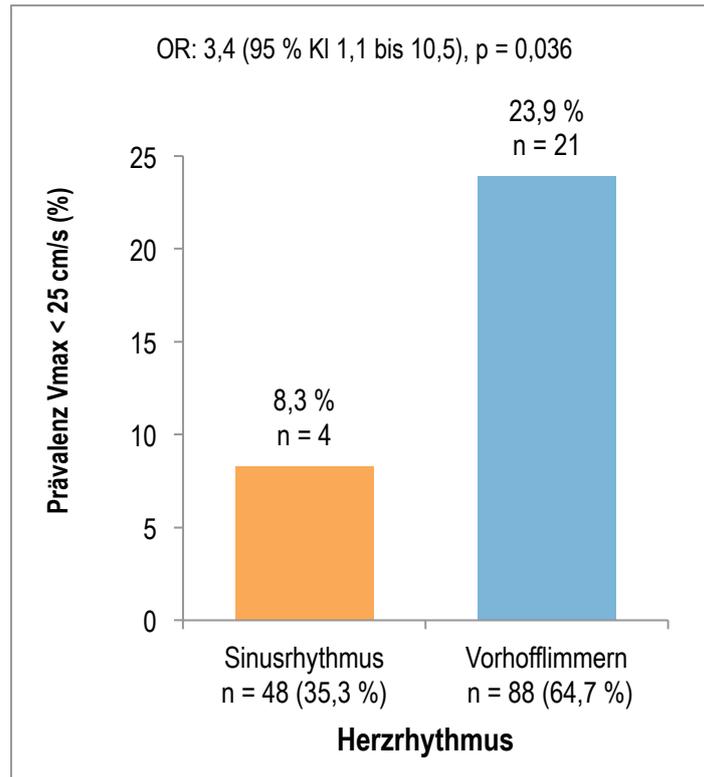


Abb. 22: Prävalenz $V_{max} < 25$ cm/s im LAA abhängig vom Herzrhythmus während der TEE Untersuchung bei Patienten mit diagnostizierten VHF

KI: Konfidenzintervall, LAA: linkes Vorhofohr, OR: *odds ratio*, TEE: transösophageale Echokardiographie

4.4.1.3 Spontankontrast im LAA

Bei 25 Patienten des Studienkollektivs (13,9 %) war ein SEC im LAA zu beobachten. Abgesehen von einem Patienten litten alle an einem VHF. Mit schwerwiegenderer Manifestation des VHF nahm die Prävalenz eines SEC im LAA zu ($p < 0,001$). So hatten Patienten mit einem persistierenden Vorhofflimmern die höchste Prävalenz eines SEC im LAA (42,1 %, $n = 8$, $p < 0,001$) (siehe Abb. 23, Seite 60).

Patienten mit diagnostizierten VHF und ohne OAK hatten tendenziell eine höhere Prävalenz eines SEC im Vergleich zu jenen mit OAK. Hierbei wurde allerdings keine statistische Signifikanz erreicht (ohne OAK: 20 %, $n = 5$; mit OAK: 17,1 %, $n = 19$; $p = 0,733$).

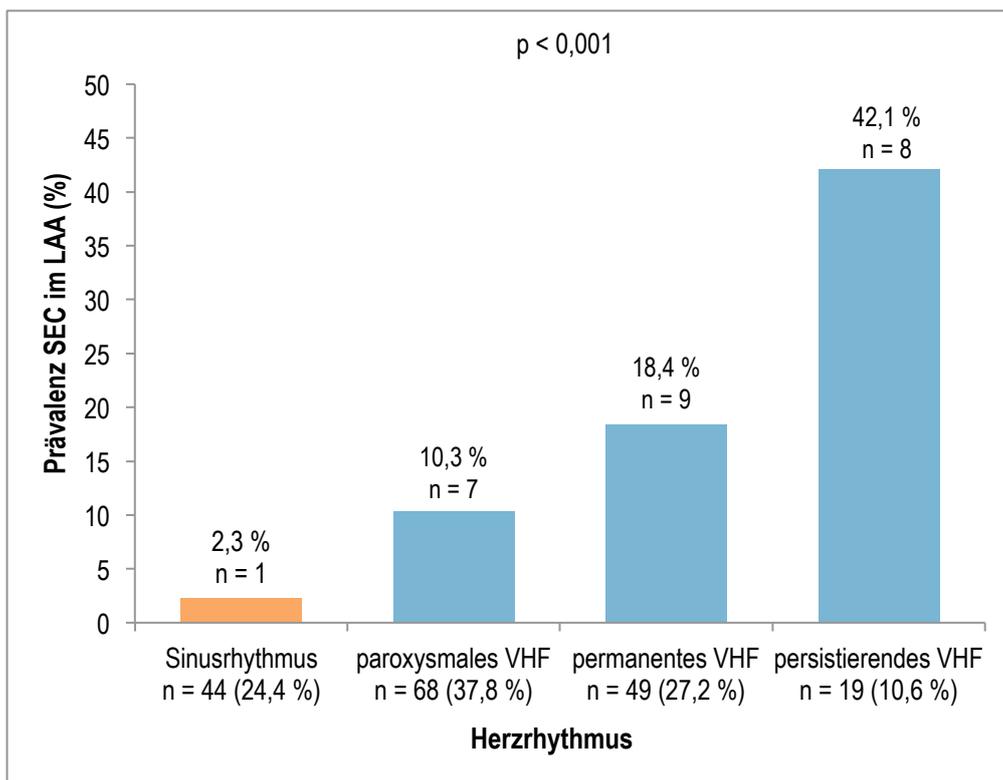


Abb. 23: Prävalenz SEC im LAA abhängig vom diagnostizierten Herzrhythmus

LAA: linkes Vorhofohr, SEC: Spontankontrast, VHF: Vorhofflimmern

VHF-Patienten mit VHF während der TEE Untersuchung hatten eine signifikant höhere Prävalenz eines SEC im LAA als diejenigen mit einem SR während der TEE Untersuchung (siehe Abb. 24, Seite 61).

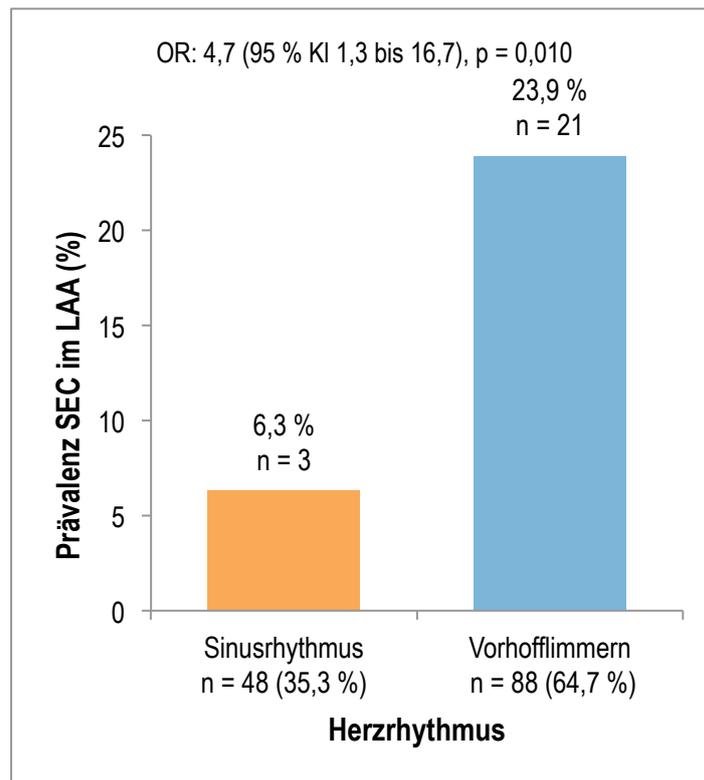


Abb. 24: Prävalenz SEC im LAA abhängig vom Herzrhythmus während der TEE Untersuchung

KI: Konfidenzintervall, LAA: linkes Vorhofohr, OR: *odds ratio*, SEC: Spontankontrast, TEE: transösophageale Echokardiographie

4.4.1.4 Thrombusnachweis im LAA

7 der 180 Patienten (3,9 %) des Studienkollektivs wiesen einen Thrombus im LAA auf. Von diesen hatte ein Patient einen stabilen SR ohne bis dato dokumentierte VHF Episoden, 4 Patienten ein paroxysmales, ein Patient ein persistierendes und ein weiterer Patient ein permanentes VHF. Die Prävalenz eines Thrombus im LAA lag bei VHF-Patienten mit SR während der TEE Untersuchung bei 2,1 % (n = 1) und bei Patienten mit VHF während der TEE Untersuchung bei 5,6 % (n = 5) (p = 0,424). Patienten mit diagnostizierten VHF und ohne orale Antikoagulation hatten eine signifikant höhere Prävalenz eines Thrombus im LAA im Vergleich zu jenen mit oraler Antikoagulation (ohne OAK: 12 %, n= 3; mit OAK: 2,7 %, n = 3; p = 0,041).

4.4.2 Untersuchung des Assoziation zwischen LAA Morphologie bzw. Anzahl der LAA Lobuli und Vmax, Vmax < 25cm/s, SEC bzw. Thrombus im LAA

In diesem Abschnitt sollen folgende Ergebnisse dargestellt werden:

1. Die Ergebnisse der Assoziation zwischen der LAA Morphologie und Vmax, Vmax < 25cm/s, SEC und Thrombus im LAA
2. Die Ergebnisse der Assoziation zwischen der Anzahl an LAA Lobuli und den in 1. aufgezählten echokardiographischen Parametern

Die Ergebnisse werden dabei für folgende Herzrhythmen separat dargestellt:

- stabiler SR (4.4.2.1, Seite 62)
- diagnostiziertes VHF (4.4.2.2, Seite 63)

Bei (1.) wird jeweils zwischen den vier LAA Typen nach Wang et al. unterschieden (siehe Abb. 15 Seite 47). Zudem wird gesondert zwischen dem Vorliegen einer *Chicken Wing* bzw. *Non-Chicken Wing* Morphologie unterschieden. Grund hierfür sind die Ergebnisse von Di Biase et al.. Dieser hat gezeigt, dass die Prävalenz eines stattgehabten thromboembolischen Ereignisses bei VHF-Patienten mit einer *Non-Chicken Wing* LAA Morphologie signifikant höher war, als bei jenen mit einer *Chicken Wing* Morphologie (vgl. 1.4.3.1, Seite 13).

4.4.2.1 Patienten mit stabilen SR

4.4.2.1.1 Assoziation zwischen LAA Morphologie und echokardiographischen Risikoparametern einer Thromboembolie

Bei der Assoziation zwischen LAA Typ und den echokardiographischen Risikoparametern einer Thromboembolie bei Patienten mit stabilen SR (n = 44) ergaben sich die in Tabelle 17 dargestellten Ergebnisse (Seite 62). Die Vmax unterschied sich signifikant abhängig vom LAA Typ.

Tabelle 17: Vmax im LAA, Prävalenz Vmax < 25 cm/s, SEC bzw. Thrombus im LAA abhängig vom LAA Typ bei Patienten mit stabilen SR

	<i>Chicken Wing</i> 34,1 % n = 15	<i>Windsock</i> 45,5 % n = 20	<i>Cactus</i> 4,5 % n = 2	<i>Cauliflower</i> 15,9 % n = 7	Signifikanz p
Vmax im LAA	56,7 cm/s ± 22,3 cm/s	64,5 cm/s ± 15 cm/s	77,6 cm/s ± 15,2 cm/s	43,2 cm/s ± 12,4 cm/s	0,028
Prävalenz Vmax < 25 cm/s	0	0	0	0	-
Prävalenz SEC im LAA	6,7 %, n = 1	0	0	0	0,545
Prävalenz Thrombus im LAA	0	0	0	14,3 %, n = 1	0,205

LAA: linkes Vorhofohr, SEC: Spontankontrast, SR: Sinusrhythmus, Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit

In der Unterscheidung *Chicken Wing* vs. *Non-Chicken Wing* zeigten sich die in Tabelle 18 dargestellten Ergebnisse (Seite 63). Diese waren nicht signifikant.

Tabelle 18: Vmax im LAA, Prävalenz Vmax < 25 cm/s, SEC bzw. Thrombus im LAA für die *Chicken Wing* und *Non-Chicken Wing* Subgruppe bei Patienten mit stabilen SR

	Chicken Wing 34,1 % n = 15	Non-Chicken Wing 65,9 % n = 29	Signifikanz p
Vmax im LAA	56,7 cm/s ± 22,3 cm/s	60,3 cm/s ± 17,3 cm/s	0,559
Prävalenz Vmax < 25 cm/s	0	0	-
Prävalenz SEC im LAA	6,7 %, n = 1	0	0,546
Prävalenz Thrombus im LAA	0	3,4 %, n = 1	1

LAA: linkes Vorhofohr, SEC: Spontankontrast, SR: Sinusrhythmus, Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit

4.4.2.1.2 Assoziation zwischen der Anzahl an LAA Lobuli und echokardiographischen Risikoparametern einer Thromboembolie

Bei der Assoziation zwischen der Anzahl an LAA Lobuli und den echokardiographischen Risikoparametern einer Thromboembolie bei Patienten mit stabilen SR ergaben sich die in Tabelle 19 dargestellten Ergebnisse (Seite 63). Diese waren nicht signifikant.

Tabelle 19: Vmax im LAA, Prävalenz Vmax < 25 cm/s, SEC bzw. Thrombus im LAA abhängig von der Anzahl der LAA Lobuli bei Patienten mit stabilen SR

	1 Lobulus 43,2 % n = 19	2 Lobuli 22,7 % n = 10	3 Lobuli 20,5 % n = 9	≥ 4 Lobuli 13,6 % n = 6	Signifikanz p
Vmax im LAA	57,7 cm/s ± 17,1 cm/s	68,9 cm/s ± 21,8 cm/s	57,5 cm/s ± 21,9 cm/s	49,3 cm/s ± 10,5 cm/s	0,220
Prävalenz Vmax < 25 cm/s im LAA	0	0	0	0	-
Prävalenz SEC im LAA	0	0	11,1 %, n = 1	0	0,344
Prävalenz Thrombus im LAA	5,3 %, n = 1	0	0	0	1

LAA: linkes Vorhofohr, SEC: Spontankontrast, SR: Sinusrhythmus, Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit

4.4.2.2 Patienten mit diagnostizierten VHF

4.4.2.2.1 Vmax und LAA Morphologie

In der Gruppe der Patienten mit diagnostizierten VHF wiesen Patienten mit einer *Chicken Wing* LAA Morphologie tendenziell die höchste (50,2 cm/s ± 23,4 cm/s), *Cactus* Patienten die niedrigste Vmax im LAA auf (34,5 cm/s ± 17,2 cm/s). Der Unterschied in der Vmax zwischen den vier LAA Typen war allerdings nicht signifikant (*Power*: 63 %) (siehe Abb. 25, Seite 64 und Tabelle 20, Seite 73).

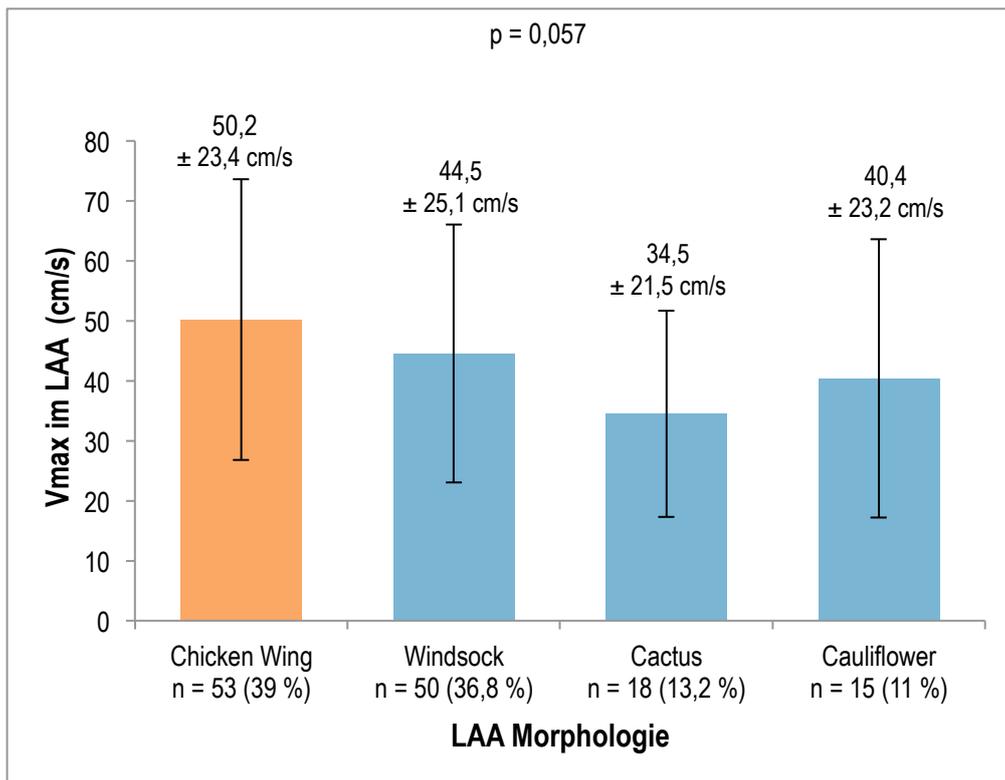


Abb. 25 Vmax im LAA abhängig vom LAA Typ bei Patienten mit diagnostizierten VHF
 LAA: linkes Vorhofohr, Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit

Fasst man alle *Non-Chicken Wing* Morphologien (*Windsock*, *Cactus*, *Cauliflower*) zusammen, fand sich bei diesen Patienten eine Vmax von 41,6 cm/s ± 21,1 cm/s. Diese *Non-Chicken Wing* Subgruppe unterschied sich wiederum mit einer Vmax von 50,2 ± 23,4 cm/s signifikant von der *Chicken Wing* Subgruppe ($p < 0,05$, *Power*: 57 %) (siehe Abb. 26, Seite 65).

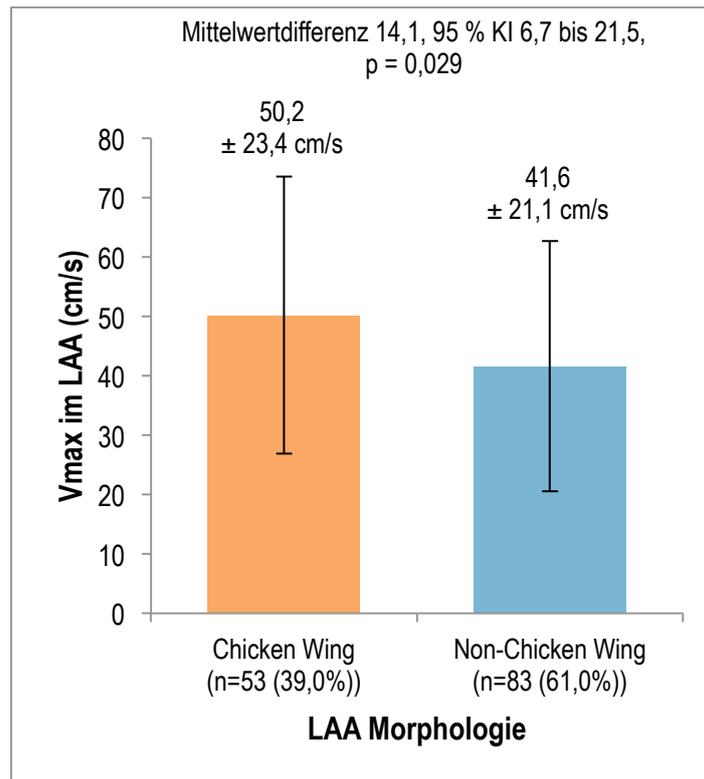


Abb. 26: Vmax im LAA dargestellt für die *Chicken Wing* und *Non-Chicken Wing* Subgruppe, bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern

KI: Konfidenzintervall, LAA: linkes Vorhofohr, Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit

Mit schwerwiegenderer Manifestation des VHF (paroxysmal, permanent, persistierend) sank die Vmax im LAA signifikant sowohl in der *Chicken Wing* als auch in der *Non-Chicken Wing* Gruppe. *Chicken Wing* Patienten hatten stets eine höhere Vmax als *Non-Chicken Wing* Patienten. Dieser Unterschied war bei Patienten mit paroxysmalen VHF signifikant ($p = 0,026$), bei Patienten mit permanenten bzw. persistierenden VHF jedoch nicht (siehe Abb. 27, Seite 66).

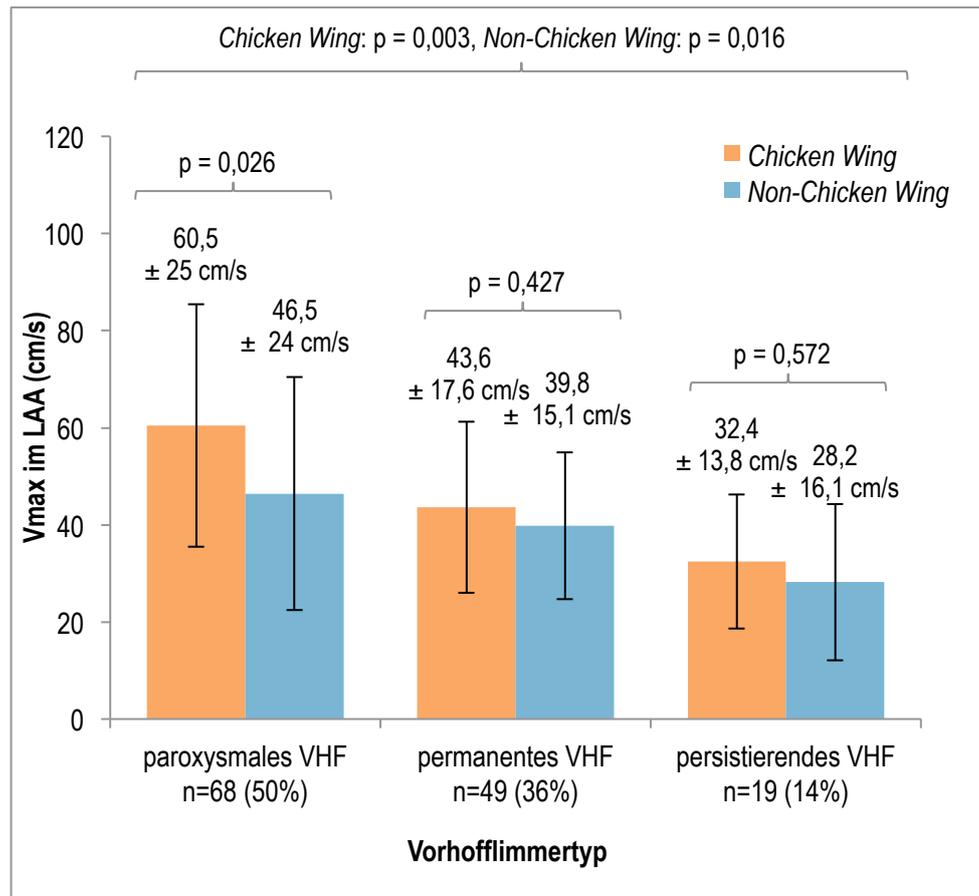


Abb. 27: Vmax im LAA abhängig vom Vorhofflimmertyp bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern

LAA: linkes Vorhofohr, VHF: Vorhofflimmern, Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit

4.4.2.2.2 Vmax < 25 cm/s und LAA Morphologie

In der Subgruppe der Patienten mit diagnostizierten VHF wiesen Patienten mit einer *Chicken Wing* LAA Morphologie tendenziell die niedrigste (11,5 %, n = 6), Patienten mit einer *Cactus* bzw. *Cauliflower* Morphologie die höchste Prävalenz einer Vmax < 25 cm/s auf (*Cactus*: 33,3 %, n = 6; *Cauliflower*: 33,3 %, n = 5). Der Unterschied in der Prävalenz einer Vmax < 25 cm/s zwischen den einzelnen LAA Typen war allerdings nicht signifikant (siehe Abb. 28, Seite 67 und Tabelle 20, Seite 73).

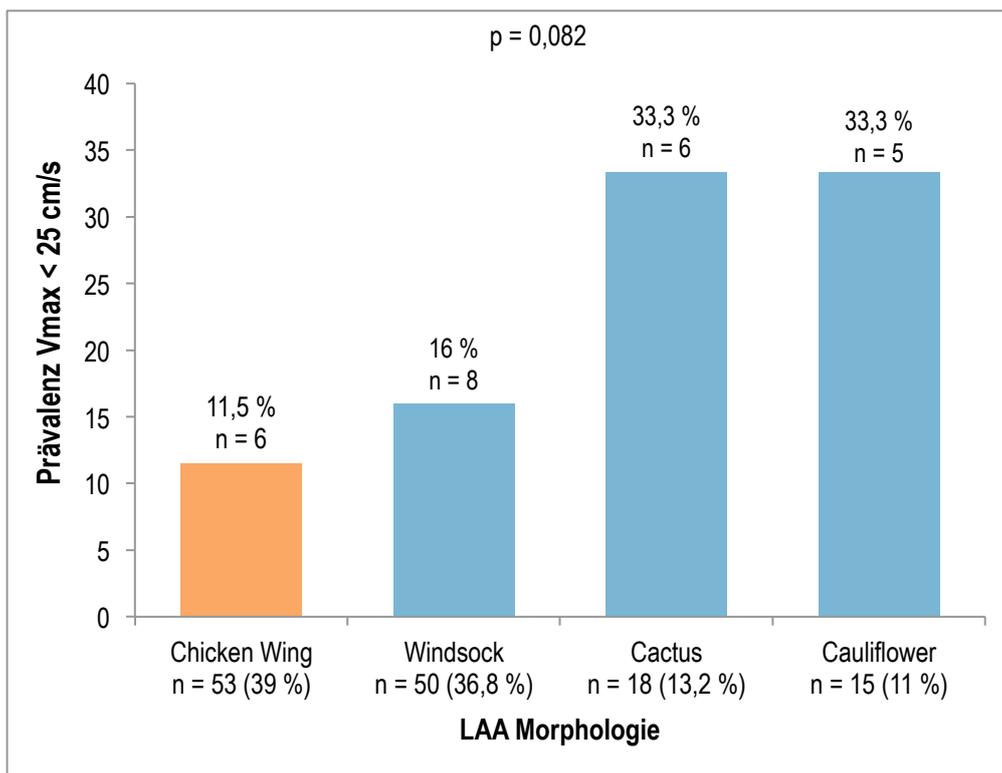


Abb. 28: Prävalenz Vmax < 25 cm/s abhängig vom LAA Typ bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern

LAA: linkes Vorhofohr, Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit

Im Vergleich *Chicken Wing* vs. *Non-Chicken Wing* wiesen Patienten mit einem diagnostiziertem VHF und einer *Non-Chicken Wing* Morphologie eine 2-fach höhere Prävalenz einer Vmax < 25 cm/s im Vergleich zur *Chicken Wing* Gruppe auf (siehe Abb. 29, Seite 68).

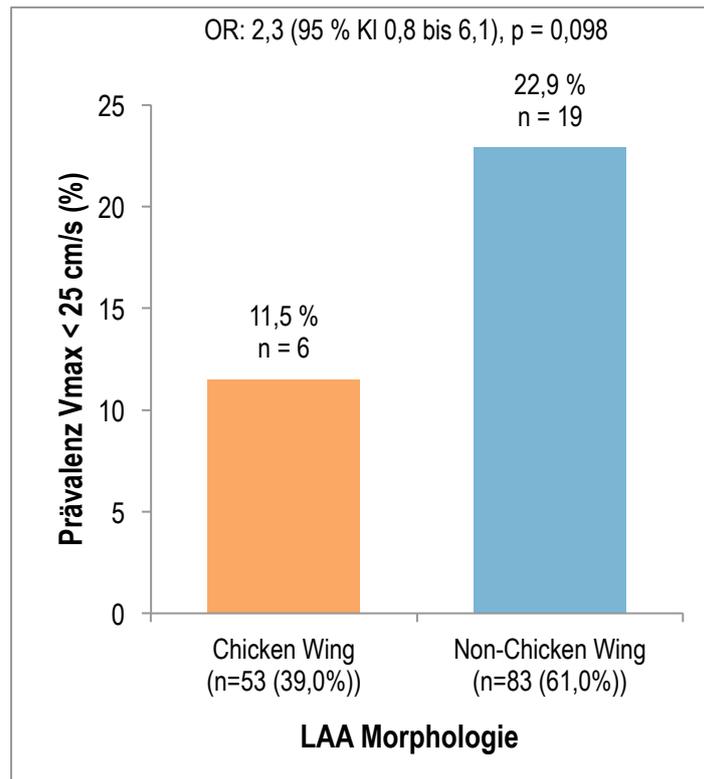


Abb. 29: Prävalenz Vmax < 25 cm/s dargestellt für die *Chicken Wing* und *Non-Chicken Wing* Subgruppe bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern

KI: Konfidenzintervall, LAA: linkes Vorhofohr, OR: odds ratio, Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit

Mit schwerwiegenderer Manifestation des VHF (paroxysmal, permanent, persistierend) stieg die Prävalenzen einer Vmax < 25 cm/s signifikant sowohl in der *Chicken Wing* als auch in der *Non-Chicken Wing* Gruppe (siehe Abb. 30, Seite 69). Kein Patient mit einer *Chicken Wing* LAA Morphologie und einem paroxysmalen VHF wies eine Vmax < 25 cm/s auf. Im Vergleich lag die Prävalenz bei *Non-Chicken Wing* Patienten mit einem paroxysmalen VHF bei 16,3 % (n = 7) (p < 0,05). Bei Patienten mit permanenten bzw. persistierenden VHF waren die Unterschiede nicht signifikant.

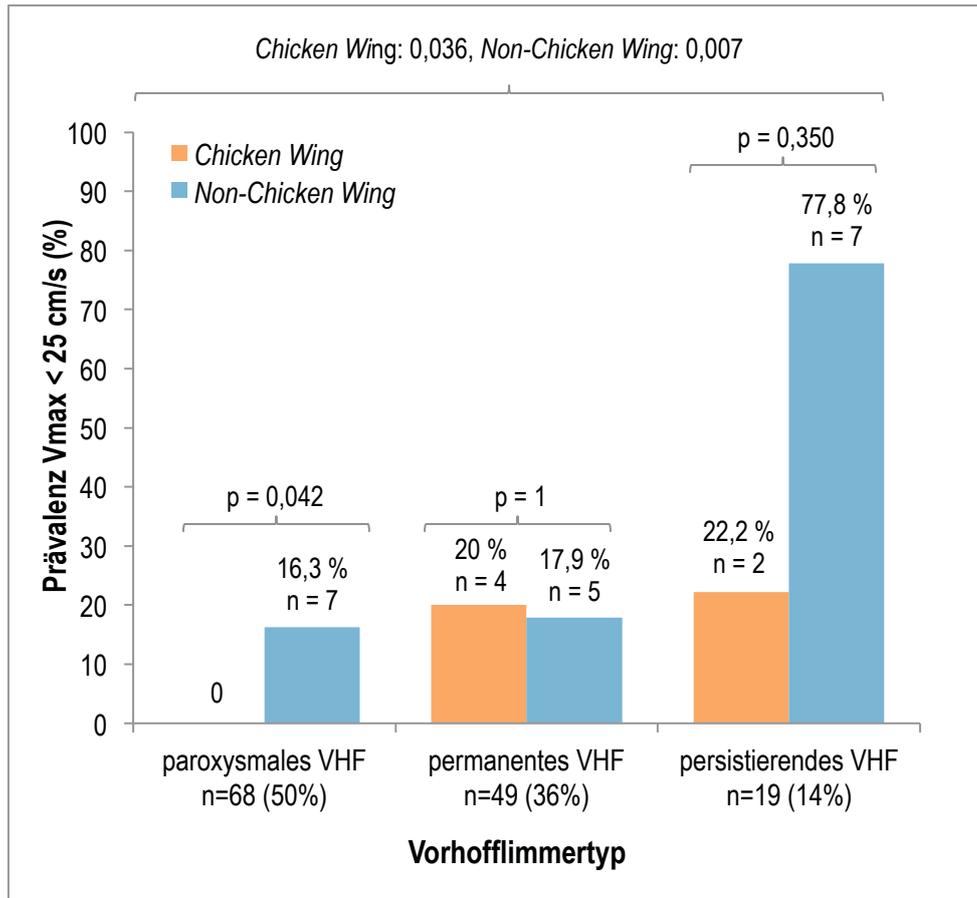


Abb. 30: Prävalenz Vmax < 25 cm/s abhängig vom Vorhofflimmertyp bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern
VHF: Vorhofflimmern, Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit

4.4.2.2.3 SEC im LAA und LAA Morphologie

Die Prävalenz eines SEC im LAA war bei Patienten mit diagnostizierten VHF und einer *Chicken Wing* LAA Morphologie tendenziell am niedrigsten (9,4 %, n = 5). *Cactus* Patienten mit diagnostiziertem VHF wiesen tendenziell die höchste Prävalenz auf (27,8 %, n = 5). Der Unterschied in der Prävalenz eines SEC zwischen den einzelnen LAA Typen war allerdings nicht signifikant (siehe Abb. 31, Seite 70 Tabelle 20, Seite 73).

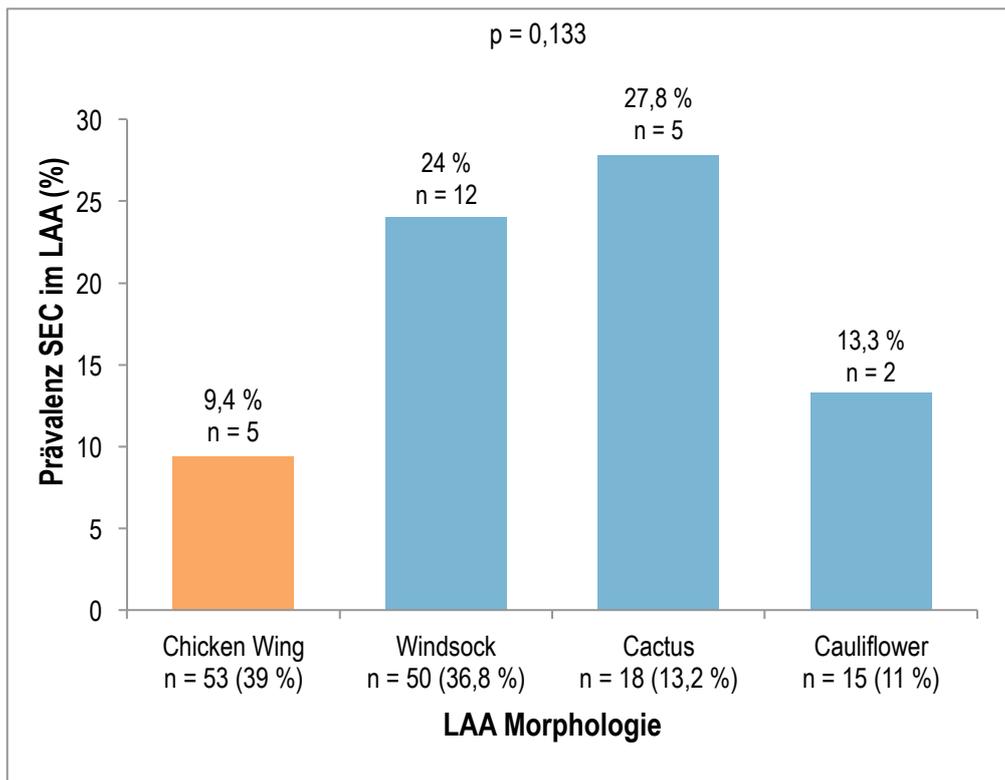


Abb. 31: Prävalenz SEC abhängig vom LAA Typ bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern

LAA: linkes Vorhofohr, SEC: Spontankontrast

Vergleicht man die Subpopulationen der Patienten mit einer *Chicken Wing* und einer *Non-Chicken Wing* LAA Morphologie, zeigt sich, dass *Chicken Wing* LAA Patienten mit einem diagnostizierten VHF 2,4-fach seltener einen SEC aufwiesen als jene mit einer *Non-Chicken Wing* Morphologie (siehe Abb. 32, Seite 71).

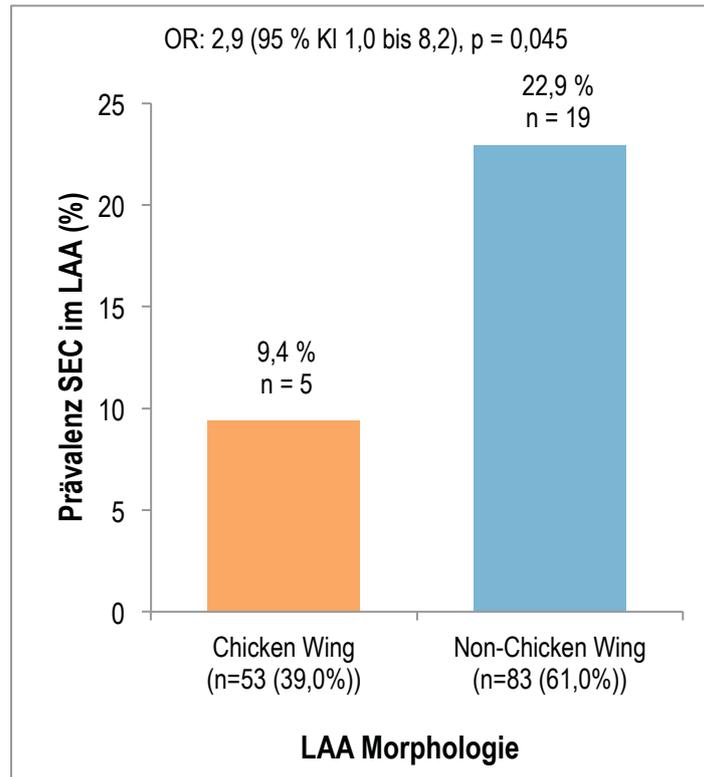


Abb. 32: Prävalenz SEC im LAA dargestellt für die *Chicken Wing* und *Non-Chicken Wing* Subgruppe bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern

KI: Konfidenzintervall, LAA: linkes Vorhofohr, OR: *odds ratio*, SEC: Spontankontrast, VHF: Vorhofflimmern

Mit schwerwiegenderer Manifestation des VHF (paroxysmal, permanent, persistierend) stieg die Prävalenz eines LAA SEC signifikant in der *Non-Chicken Wing* Gruppe. In der *Chicken Wing* Gruppe ließ sich eine Tendenz ablesen ($p > 0,05$). Allerdings hatten Patienten mit einer *Chicken Wing* LAA Morphologie und einem permanenten VHF eine niedrigere Prävalenz eines SEC, als jene mit einem paroxysmalen VHF. Bei jedem VHF Typ hatten *Non-Chicken Wing* Patienten eine tendenziell höhere Prävalenz eines SEC als *Chicken Wing* Patienten ($p > 0,05$) (siehe Abb. 33, Seite 72).

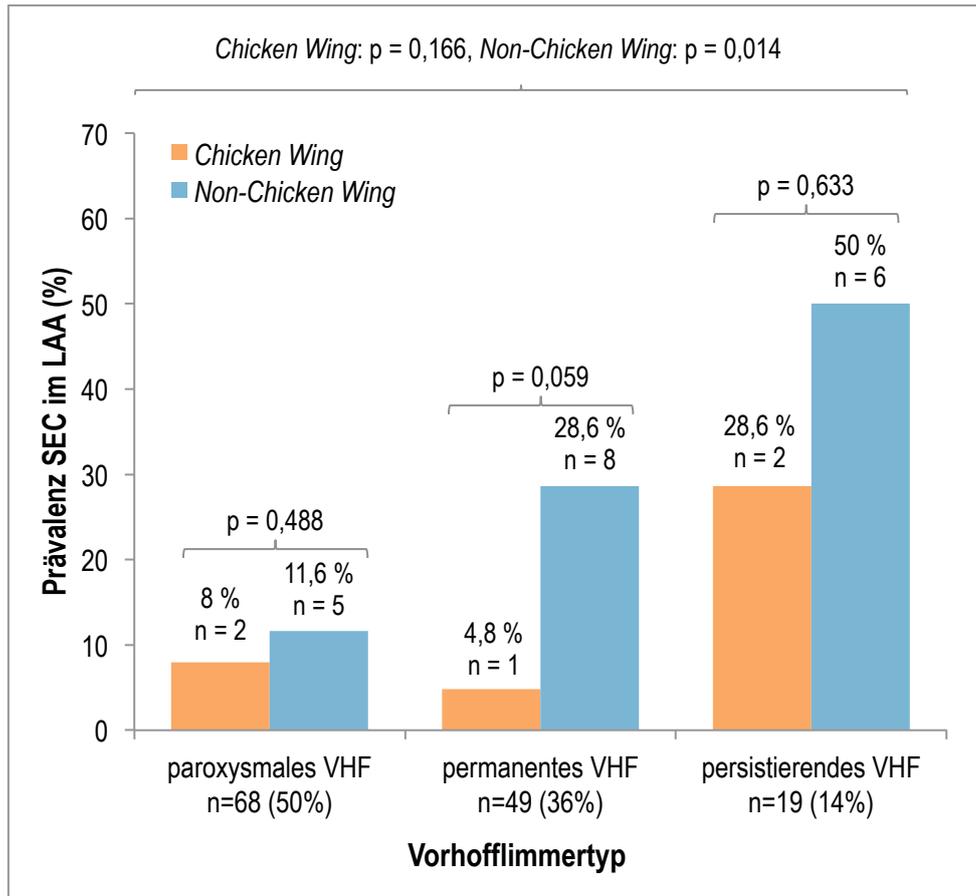


Abb. 33: Prävalenz SEC abhängig vom Vorhofflimmertyp bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern

LAA: linkes Vorhofohr, SEC: Spontankontrast, VHF: Vorhofflimmern

4.4.2.2.4 Thrombus im LAA und LAA Morphologie

Kein Patienten mit diagnostizierten VHF und einer *Chicken Wing* Morphologie wies einen LAA Thrombus auf. Unter den Patienten mit *Non-Chicken Wing* LAA Morphologie und diagnostizierten VHF zeigten Patienten mit einer *Windsock* Morphologie tendenziell die höchste Prävalenz eines LAA-Thrombus (8 %, n = 4) (vgl. Tabelle 20, Seite 73). Insgesamt lag die Prävalenz eines LAA Thrombus in der *Non-Chicken Wing* Gruppe bei 7,2 % (6 Patienten). Der Unterschied in der Prävalenz eines Thrombus zwischen den einzelnen LAA Typen als auch der *Chicken Wing/Non-Chicken Wing* Gruppe war allerdings nicht signifikant.

Tabelle 20: Vmax im LAA, Prävalenz Vmax < 25 cm/s, SEC bzw. Thrombus im LAA abhängig vom LAA Typ bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern

	Chicken Wing 39 % n = 53	Windsock 36,8 % n = 50	Cactus 13,2 % n = 18	Cauliflower 11 % n = 15	Signifikanz p
Vmax im LAA	50,2 cm/s ± 23,4 cm/s	44,5 cm/s ± 21,5 cm/s	34,5 cm/s ± 17,2 cm/s	40,4 cm/s ± 23,2 cm/s	0,057
Prävalenz Vmax < 25cm/s	11,5 %, n = 6	16 %, n = 8	33,3 %, n = 6	33,3 %, n = 5	0,082
Prävalenz SEC im LAA	9,4 %, n = 5	24 %, n = 12	27,8 %, n = 5	13,3 %, n = 2	0,133
Prävalenz Thrombus im LAA	0	8 %, n = 4	5,6 %, n = 1	6,7 %, n = 1	0,135

LAA: linkes Vorhofrohr, SEC: Spontankontrast, Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit

4.4.2.2.5 Assoziation zwischen Anzahl an LAA Lobuli und echokardiographischen Risikoparametern einer Thromboembolie

Die Ergebnisse der Assoziation zwischen der Anzahl an LAA Lobuli und echokardiographischen Risikoparametern einer Thromboembolie bei Patienten mit diagnostizierten VHF sind in Tabelle 21 dargestellt (Seite 73). Keines der Ergebnisse war signifikant.

Tabelle 21: Vmax im LAA, Prävalenz Vmax < 25 cm/s, SEC bzw. Thrombus im LAA abhängig von der Anzahl der LAA Lobuli bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern

	1 Lobulus 40,4 % n = 55	2 Lobuli 26,5 % n = 36	3 Lobuli 23,5 % n = 32	≥ 4 Lobuli 9,6 % n = 13	Signifikanz p
Vmax im LAA	45 cm/s ± 23,9 cm/s	48,5 cm/s ± 22,2 cm/s	44,7 cm/s ± 21 cm/s	34,9 cm/s ± 17,5 cm/s	0,312
Prävalenz Vmax < 25 cm/s im LAA	20,4 %, n = 11	13,9 %, n = 5	12,5 %, n = 4	38,5 %, n = 5	0,185
Prävalenz SEC im LAA	21,8 %, n = 12	13,9 %, n = 5	15,6 %, n = 5	15,4 %, n = 2	0,803
Prävalenz Thrombus im LAA	3,6 %, n = 2	8,3 %, n = 3	3,1 %, n = 1	0	0,621

LAA: linkes Vorhofrohr, SEC: Spontankontrast, Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit

4.4.3 Assoziation zwischen LAA Morphologie bzw. Anzahl an LAA Lobuli und der Prävalenz thromboembolischer Ereignisse

Die Ergebnisse der Assoziation zwischen der LAA Morphologie und der Prävalenz eines thromboembolischen Ereignisses sind in Tabelle 22 dargestellt (Seite 74). Keines der Ergebnisse war signifikant.

Tabelle 22: Prävalenz eines stattgehabten thromboembolischen Ereignisses abhängig vom LAA Typ und Herzrhythmus

Herzrhythmus	<i>Chicken Wing</i>	<i>Windsock</i>	<i>Cactus</i>	<i>Cauliflower</i>	Signifikanz p
Stabiler SR	26,7 %, n = 4	25 %, n = 5	50 %, n = 1	0	0,323
Diagnostiziertes VHF	11,3 %, n = 6	18 %, n = 9	11,1 %, n = 2	0	0,366

LAA: linkes Vorhofohr, SR: Sinusrhythmus, TEE: transösophageale Echokardiographie, VHF: Vorhofflimmern

In der Unterscheidung *Chicken Wing* vs. *Non-Chicken Wing* zeigten sich die in Tabelle 23 dargestellten Ergebnisse (Seite 74). Keines der Ergebnisse war signifikant.

Tabelle 23: Prävalenz eines thromboembolischen Ereignisses für die *Chicken Wing* und *Non-Chicken Wing* Subgruppe abhängig vom Herzrhythmus

Herzrhythmus	<i>Chicken Wing</i>	<i>Non-Chicken Wing</i>	Signifikanz p
Stabiler SR	26,7 %, n = 4	20,7 %, n = 6	0,714
Diagnostiziertes VHF	11,3 %, n = 6	13,3 %, n = 11	0,780

LAA: linkes Vorhofohr, SR: Sinusrhythmus, TEE: transösophageale Echokardiographie, VHF: Vorhofflimmern

Die Ergebnisse der Assoziation zwischen der Anzahl an Lobuli und der Prävalenz eines thromboembolischen Ereignisses sind in Tabelle 24 dargestellt (Seite 74). Keines der Ergebnisse war signifikant.

Tabelle 24: Prävalenz eines thromboembolischen Ereignisses in abhängig von der Anzahl der LAA Lobuli und des Herzrhythmus

Herzrhythmus	1 Lobulus	2 Lobuli	3 Lobuli	≥ 4 Lobuli	Signifikanz p
Stabiler SR	26,3 %, n = 5	20 %, n = 2	33,3 %, n = 3	0	0,552
Diagnostiziertes VHF	10,9 %, n = 6	13,9 %, n = 5	12,5 %, n = 4	15,4 %, n = 2	0,930

LAA: linkes Vorhofohr, SR: Sinusrhythmus, TEE: transösophageale Echokardiographie, VHF: Vorhofflimmern

4.4.3.1 Prädiktoren der Vmax

Mittels einer multivariaten linearer Regressionsanalyse wurden Prädiktoren der LAA Flussgeschwindigkeit bestimmt. Bei Patienten mit diagnostizierten VHF konnten als Prädiktoren die Art des VHF (paroxysmal, permanent, persistierend), der *CHA₂DS₂ Vasc Score*, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die LAA Morphologie (in der Unterscheidung *Chicken Wing* vs. *Non-Chicken Wing*) identifiziert werden. Der Herzrhythmus während der TEE Untersuchung, eine Antikoagulation (Ja/Nein) und die Anzahl der LAA Lobuli hatten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die LAA Flussgeschwindigkeit (siehe Tabelle 25, Seite 75).

Tabelle 25: Multivariate lineare Regressionsanalyse zur Bestimmung von Prädiktoren der LAA Flussgeschwindigkeit bei Patienten mit diagnostizierten VHF

Variable	B	Standardfehler	Beta	t	Signifikanz p
Konstante	90,424	9,516	-	9,503	0
Herzrhythmus während der TEE Untersuchung	-3,799	4,116	-0,081	-0,923	0,358
VHF-Typ (paroxysmal, persistierend, permanent)	-8,915	2,751	-0,287	-3,241	0,002
Antikoagulation (Ja/Nein)	6,800	4,259	0,119	1,597	0,113
CHA ₂ DS ₂ Vasc Score	-3,377	1,108	-0,246	-3,046	0,003
LV Ejektionsfraktion	-5,166	2,178	-0,189	-2,372	0,019
LAA Morphologie (<i>Chicken Wing</i> vs. <i>Non-Chicken Wing</i>)	-8,175	3,517	-0,179	-2,324	0,022
Anzahl der Lobuli	-1,247	1,620	-0,059	-0,770	0,443
R	0,567				
R ²	0,321				
Signifikanz p des Modells	< 0,001				

LAA: linkes Vorhofohr, LV: linksventrikuläre, TEE: transösophageale Echokardiographie, VHF: Vorhofflimmern

In einer binär logistischen Regressionsanalyse zeigte sich, dass im gesamten Studienkollektiv die Faktoren Alter, Geschlecht, BMI, Herzfrequenz, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Art des Vorhofflimmerns und CHA₂DS₂ Vasc Score keinen signifikanten Einfluss auf die LAA Morphologie bei Patienten mit diagnostizierten VHF hatten (siehe Tabelle 26, Seite 75).

Tabelle 26: Binär logistischen Regressionsanalyse zur Bestimmung von Prädiktoren der LAA Morphologie (*Chicken Wing* vs. *Non-Chicken Wing*) bei Patienten mit diagnostizierten Vorhofflimmern

Variable	B	Standardfehler	Wald	df	Signifikanz	Exponent (B)
Alter	-0,007	0,031	0,056	1	0,813	0,993
Geschlecht	-0,137	0,589	0,054	1	0,816	0,872
BMI	-	-	6,206	20	0,999	-
Herzfrequenz während der TEE Untersuchung	-0,019	0,011	2,626	1	0,105	0,982
LV Ejektionsfraktion	0,082	0,346	0,056	1	0,813	1,085
VHF-Typ (paroxysmal, permanent, persistierend)	-	-	0,527	2	0,768	-
CHA ₂ DS ₂ Vasc Score	-	-	2,787	7	0,904	-
R ²	0,277					
Signifikanz p des Modells	0,252					

BMI: Körpermasseindex, LAA: linkes Vorhofohr, TEE: transösophageale Echokardiographie, VHF: Vorhofflimmern

5 DISKUSSION

5.1 Sicherheit der 3D-TEE

In der Literatur werden TEE Komplikationsraten von 0,18 % bis 4 % beschrieben. Die Mortalität liegt unterhalb von 0,02 % (vgl. Tabelle 5, Seite 19) [83]. Somit handelt es sich bei der TEE um eine sichere Untersuchung. Bei keinem der Studienpatienten kam es zu TEE bezogenen Komplikationen. Dieses Ergebnis lässt sich mit dem Umstand erklären, dass für die Durchführung der TEE Untersuchungen im Echokardiographielabor der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf Standardvorgehensweisen (engl. *standard operation procedure*, SOP) festgelegt wurden. Diese wurden anhand aktueller Empfehlungen bzw. Vorgaben kardiologischer Fachgesellschaften erstellt und werden entsprechend neuer Erkenntnisse bzw. Empfehlungen stetig aktualisiert [80, 149, 163-167].

5.2 Ausgeschlossene Datensätze

Von den insgesamt 197 untersuchten 3D-TEE Datensätzen mussten 8,6 % (n = 17) auf Grund von unzureichender Bildqualität ausgeschlossen werden. Von den jeweils 33 untersuchten CT bzw. CMR Datensätzen konnten sämtliche valide ausgewertet werden. Zu Beginn der Studie wurden die Echokardiographen der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf speziell in die 3D-TEE Untersuchung des LAA eingewiesen. Zuvor wurde die Methodik 3D-TEE am Standort zwar regelhaft eingesetzt, jedoch nicht speziell zur Beurteilung der LAA Morphologie. Somit sind der relative hohe Anteil an mangelhaften 3D-Aufnahmen des LAA mit der initialen Unerfahrenheit und der *learning curve* (engl. Lernkurve) der Untersucher in der Anwendung der Methode zu erklären. Von einer entsprechenden *learning curve* wird in der Literatur mehrfach berichtet [87, 168-170]. Somit ist prinzipiell bei einem höheren Erfahrungsschatz der Echokardiographen mit einem Rückgang der Datensätze unzureichender Bildqualität zu rechnen.

5.3 Bildgebungsmodalitätenvergleich

Die Intraobservervariabilität war, separat für die drei Bildgebungsmodalitäten betrachtet, sowohl in der Bestimmung der vier LAA Typen, als auch in der Unterscheidung einer *Chicken Wing* von einer *Non-Chicken Wing* Morphologie bzw. in der Bestimmung der LAA Lobuli moderat bis fast perfekt. Die Interobservervariabilität war besser, sprich gut bis fast perfekt. Einzige Ausnahme bildete die Interobservervariabilität in der Bestimmung der LAA Lobuli im 3D-TEE. Diese war substantiell (vgl. 4.3.2.1 und 4.3.2.2, Seite 49). Vergleicht man diese Ergebnisse mit den in der Literatur beschriebenen Werten der Inter- bzw. Intraobservervariabilität in der Beurteilung der LAA Morphologie bzw.

Unterscheidung einer *Chicken Wing* von einer *Non-Chicken Wing* Morphologie in den bislang etablierten Methoden CT und CMR, so zeigt sich, dass die in dieser Arbeit erreichten Werte genauso gut, bzw. teilweise besser als die beschriebenen Werte sind (CT: κ : 0,24 – 0,936; CMR: κ : 0,67 – 0,96) [67, 171-180]. Die Inter- bzw. Intraobservervariabilität in der Bestimmung der LAA Lobuli wurde bisher in zwei Studien untersucht [98, 179]: In der Studie von Nakajima et al. wurden von 101 eingeschlossenen Studienpatienten 20 ausgewählt, um die Interobservervariabilität zu bestimmen. Bei allen ausgewählten Patienten wurde die Anzahl an LAA Lobuli von beiden Untersuchern gleich bestimmt, was einer perfekten Übereinstimmung entspricht [98]. Taina et al. untersuchte unter anderem die Interobservervariabilität in der Bestimmung der Anzahl an LAA Lobuli in der kardialen CT anhand von 149 Datensätzen. Bei einem $\kappa = 0,16$ war die Übereinstimmung nur leichtgradig [179]. In der vorliegenden Arbeit ergab sich in der Berechnung der Interobservervariabilität für die Anzahl an LAA Lobuli in der 3D-TEE ein Pearson-Korrelationskoeffizient von $r = 0,76$ (vgl. Tabelle 11, Seite 50). Somit lässt sich die Verlässlichkeit der Bestimmungen der Anzahl an LAA Lobuli in der vorliegenden Arbeit zwischen den bereits in der Literatur beschriebenen Resultaten einordnen.

Im Vergleich 3D-TEE vs. CT bzw. CMR waren die Übereinstimmungen hinsichtlich der Zuordnung der vier LAA Typen, in der Unterscheidung einer *Chicken Wing* von einer *Non-Chicken Wing* LAA Morphologie, sowie in der Bestimmung der LAA Lobuli des Autors überwiegend mittelmäßig bis substantiell. Die zweite Untersucherin erreichte in allen Domänen deutlich bessere Ergebnisse. Ihre Übereinstimmungswerte waren sehr gut bis fast perfekt. In der Unterscheidung einer *Chicken Wing* von einer *Non-Chicken Wing* Morphologie mittels 3D-TEE konnten vom Autor gute Ergebnisse für die Spezifität und annehmbare Ergebnisse für die Sensitivität erreicht werden. Die im Vergleich zur zweiten Untersucherin schlechteren Übereinstimmungswerte zwischen den Modalitäten lassen sich mit dem deutlich höheren Erfahrungsschatz der zweiten Untersucherin im Bereich der Echokardiographie, sowie der Nutzung der Auswertungssoftware erklären. Diese hatte vor Beginn der Studie bereits ein Jahr in der echokardiographischen Abteilung der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf sowohl mit der TEE, als auch TTE gearbeitet.

Die Ergebnisse des Modalitätenvergleichs legen nahe, dass die 3D-TEE sowohl in der Klassifikation der LAA Morphologie nach Wang et al. [33], wie auch in der klinisch wichtigen Unterscheidung einer *Chicken Wing* von einer *Non-Chicken Wing* Morphologie, sowie in der Bestimmung der Anzahl der Lobuli den Modalitäten CT und CMR (Goldstandard) nicht unterlegen ist. Allerdings ist, wie bei allen echokardiographischen Disziplinen, ein fundierter Erfahrungsschatz im Umgang mit der Methode essentiell, um sichere diagnostische Aussagen treffen zu können [170, 181]. Gleiches zeigte sich auch in der Arbeit von Stoddard et al.. Dieser bestimmte die Aortenklappenöffnungsfläche mittels 2D-TEE / Doppler Echokardiographie unter Einsatz der Kontinuitätsgleichung und verglich diese mit den mittels

Planimetrie bestimmten Werten bei Patienten mit Aortenklappenstenose. Es zeigte sich, dass mit einer höheren Anzahl an durchgeführten Untersuchungen und somit einer größeren Erfahrung im Umgang mit der Methode die Anzahl valider Flächenbestimmungen stieg. Während bei den ersten 43 untersuchten Studienpatienten nur bei 56 % die Aortenklappenöffnungsfläche mittels 2D-TEE Doppler bestimmt werden konnte, ließ sich bei der anschließenden zweiten Hälfte des Studienkollektivs (n = 43) die Fläche mittels dieser Methode schon bei 88 % der Patienten erheben [170].

5.4 Prävalenz echokardiographischer Risikofaktoren einer Thromboembolie sowie eines thromboembolischen Ereignisses

Die in der vorliegenden Studienpopulation vorgefundene Vmax, sowie die Prävalenz eines SEC bzw. Thrombus im LAA bei VHF bzw. SR ist konkordant zu den in der Literatur beschriebenen Werten.

So ist auch in einer Arbeit von Handke et al. (Studienpopulation: n = 500) die Vmax bei VHF Patienten niedriger als bei Patienten mit SR. In seiner, als auch in dieser Arbeit, sinkt die Vmax mit schwerwiegenderer Manifestation des VHF (Handke et al.: SR: 71 ± 16 cm/s, paroxysmales VHF und SR während der TEE Untersuchung: 42 ± 14 cm/s, paroxysmales VHF und VHF während der TEE Untersuchung: 32 ± 12 cm/s, permanentes VHF: 27 ± 9 cm/s, $p < 0,001$) [51]. Ebenso wird in der Literatur beschrieben, dass bei VHF die Prävalenz eines SEC bzw. Thrombus im LAA höher ist als bei SR [53]. Die Prävalenz eines LAA SEC bei VHF wird mit 5,2 bis 90 % angegeben [37, 53, 64, 176, 182-184], die eines LAA Thrombus beträgt bei Patienten mit VHF laut Literatur 2 bis 25 % [113]. In der vorliegenden Studienpopulation lag die Prävalenz eines SEC bzw. Thrombus im LAA bei Patienten mit VHF bei 17,9 bzw. 4,4 % und ist somit mit den in der Literatur beschriebenen Daten gut vereinbar. Ein einziger Patient des Studienkollektivs mit stabilen SR wies einen SEC im LAA auf. Dieser Befund lässt sich durch seine Mitralklappenstenose Grad III erklären. Ein gehäuftes Auftreten von SEC bei Patienten mit einer MS wird vielfach in der Literatur beschrieben [57, 66, 185, 186]. Die verkleinerte Mitralklappenöffnungsfläche behindert den Blutfluss aus dem linken Vorhof in den linken Ventrikel während der Diastole. Dadurch kommt es zu einer verminderten LA- und LAA-Flussgeschwindigkeit, die wiederum zu einem SEC im LAA führt (siehe 1.4.2.2, Seite 12). Passend hierzu hatte genannter Patient eine verminderte LAA Flussgeschwindigkeit von 30,4 cm/s. Ein weiterer Patient mit stabilen SR wies einen Thrombus im LAA auf. Neben einem leichtgradigen kombinierten Mitralklappenvitium wies dieser Patient eine erniedrigte LAA-Flussgeschwindigkeit von 28 cm/s auf. Es ist bekannt, dass eine verminderte LAA Flussgeschwindigkeit eine Thrombusentstehung im LAA begünstigt (siehe 1.4.2.1, Seite 9). Die Genese dieser reduzierten LAA-Flussgeschwindigkeit ließ sich anhand der klinischen Daten allerdings nicht erklären.

Insgesamt bestätigen diese Ergebnisse, dass die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Stichprobe repräsentativ für die erhobenen echokardiographischen Charakteristika ist.

Anders verhält es sich hinsichtlich der Prävalenz eines Schlaganfalls bzw. einer TIA abhängig vom bestehenden Herzrhythmus. In der hier untersuchten Stichprobe ist die Prävalenz eines thromboembolischen Ereignisses bei Patienten mit SR fast doppelt so hoch wie bei jenen mit VHF (SR: 22,7 %, n = 10; VHF: 12,5 %, n = 17; p = 0,142) (vgl. 4.1.2, Seite 42). Dieses Ergebnis ist zwar nicht signifikant, jedoch nichtsdestotrotz diskordant zu beschriebenen Daten. Die Framingham Studie (Studienpopulation: n = 5070) hat klar belegt, dass Patienten mit VHF ein signifikant höheres Risiko aufweisen, ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden als jene mit SR [23]. Die in der vorliegenden Studienpopulation vorgefundenen Prävalenzen können mit der hohen Rate an VHF-Patienten unter effektiver Antikoagulation (81,6 % der Patienten mit bekanntem VHF) erklärt werden. So hatten in der BAATAF-Studie (*Boston area antikoagulation trial for atrial fibrillation investigators*) Patienten mit VHF und OAK seltener ein Schlaganfall erlitten als VHF-Patienten, die mit einem Placebo behandelt wurden (Inzidenz: OAK: 0,41 % pro Jahr, Placebo: 2,98 % pro Jahr) [187]. In der vorliegenden Studie ist davon auszugehen, dass die antikoagulative Therapie das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses bei Patienten mit VHF gemindert hat, was schlussendlich die Rationale zur antikoagulativen Therapie darstellt.

5.5 Prävalenz der LAA Morphologietypen und der LAA Lobuli

Bisher wurde die Prävalenz der von Wang et al. beschriebenen LAA Typen in 18 weiteren Studienpopulationen untersucht [33, 52, 67, 72, 171, 173-175, 177, 178, 180, 188-194]. Zusammengefasst ergaben sich folgende Prävalenzen der vier LAA Morphologie Typen: *Chicken Wing* 11,8 - 75,5 %, *Windsock* 6,8 - 49,2 %, *Cactus* 0 - 34,1 %, *Cauliflower* 3 - 45,5 %. In Tabelle 27 sind die ermittelten Werte dieser Studien separat aufgelistet (Seite 80). Es lässt sich eine deutliche Spannbreite der Prävalenzen erkennen. Zum Einen lässt sich dies mit einer jeweils unterschiedlich gewählten Stichprobe erklären. Zum Anderen könnte die LAA Definition nach Wang et al. eine Rolle spielen. Eine schlechte Reproduzierbarkeit der Klassifikation wird in einigen Publikationen beanstandet, so dass diese in einigen Arbeiten modifiziert wurde [171, 172, 179, 180]. Auch in der vorliegenden Studie hat sich gezeigt, dass die Klassifizierung in ihrer ursprünglichen Fassung eine geringe Trennschärfe bietet. Erst nach Entwicklung eines Entscheidungsdiagramms war die LAA Klassifikation in der vorliegenden Arbeit ausreichend reproduzierbar (siehe 4.3.1, Seite 49). Die in der vorliegenden Studienpopulation ermittelten Prävalenzen der LAA Morphologie liegen im Bereich der bisher publizierten Werte, so dass man nach bisheriger Datenlage von einer validen Erhebung der LAA Morphologie ausgehen kann.

Tabelle 27: Metaanalyse zur in der Literatur publizierten Prävalenz der LAA Morphologie (*Chicken Wing*, *Windsock*, *Cactus*, *Cauliflower*)

Studie	Verwendete Methode zur Bestimmung der LAA Morphologie	In die Studie eingeschlossene Patientenzahl	Prävalenz einer <i>Chicken Wing</i> Morphologie	Prävalenz einer <i>Windsock</i> Morphologie	Prävalenz einer <i>Cactus</i> Morphologie	Prävalenz einer <i>Cauliflower</i> Morphologie
Ucerler et al. [188]	Autopsie	56	12 % n = 7	38 % n = 21	24 % n = 13	26 % n = 15
Di Biase et al. [67]	CT und CMR	932	48 % n = 451	19% n = 179	30 % n = 278	3 % n = 24
Anselmino et al. [189]	CT und CMR	348	50,9 % n = 177	29 % n = 101	14,9 % n = 52	5,2 % n = 18
Wang et al. [33]	CT	612	18,3 % n = 112	46,7% n = 286	5,9 % n = 36	29,1 % n = 178
Khurram et al. [171]	CT	678	45,1 % n = 306	26,4 % n = 179	18,4 % n = 125	10,3 % n = 68
Kong et al. [178]	CT	219	52,2 % n = 114	23,9 % n = 52	10,9 % n = 24	13 % n = 29
Kosiuk et al. [173]	CT	85	29 % n = 25	13 % n = 11	22 % n = 19	35 % n = 30
Kishima et al. [193]	CT	102	75,5 % n = 77	6,8 % n = 7	5,9 % n = 6	11,8 % n = 12
Lee et al. [52]	CT	218	50,4 % n = 110	28,4 % n = 62	11 % n = 24	10,2 % n = 22
Nedios et al. [175]	CT	130	20 % n = 26	19 % n = 25	23 % n = 30	38 % n = 49
Lee et al. [72]	CT	360	30 % n = 108	43,1 % n = 155	13,1 % n = 47	13,8 % n = 50
Chung et al. [190]	CT	22	45,5 % n = 10	9 % n = 2	0	45,5 % n = 10
Kreidieh et al. [191]	CT	31	32 % n = 10	29 % n = 9	13 % n = 4	26 % n = 8
Nedios et al. [174]	CT	100	32 % n = 32	10 % n = 10	18 % n = 18	40 % n = 40
Zhao et al. [194]	CT	323	11,8 % n = 39	22,6 % n = 73	34,1 % n = 110	34,1 % n = 102
Gesamt	Autopsie, CT, CMR	4014	11,8 - 75,5 % n = 1488	6,8 - 46,7 % n = 1092	0 – 34,1 % n = 670	3 - 45,5 % n = 541
Eigene	3D-TEE	180	37,8 % n = 68	38,9 % n = 70	11,1 % n = 20	12,2 % n = 22

CT: Computertomographie, LAA: linkes Vorhofohr, CMR: *cardiovascular magnetic resonance*, TEE: transösophageale Echokardiographie

Die Anzahl der LAA Lobuli wurde in diversen Studien mit unterschiedlichen bildgebenden Methoden (TEE, 3D-TEE, CT, CMR), sowie am anatomischen Präparat untersucht [29, 33, 73, 98, 162, 179, 189,

195-200]. Bisher gibt es allerdings keine einheitliche Definition eines Lobulus, so dass eine tabellarische Darstellung aller bisher erhobenen Prävalenzen an LAA Lobuli nicht sinnvoll erscheint. In der Literatur wird entweder die Definition nach Veinot oder nach Budge et al. verwendet [29, 162]. Bei einer Vielzahl der Studien wird sogar auf die Definition eines LAA Lobulus gänzlich verzichtet [73, 179, 197-200]. Veinot et al. definierte einen Lobulus als eine sichtbare Ausstülpung aus dem LAA Corpus, welche für gewöhnlich durch eine äußere Falte abgegrenzt wird und in die sich eine 2 mm messende Sonde einführen lässt (vgl. 1.3.1, Seite 5) [29]. Laut der Definition nach Budge et al. muss ein Lobulus eine Breite und Tiefe von mindestens 1 cm aufweisen [162]. Bei der Auswertung des Studienkollektivs dieser Arbeit wurde eine Kompromiss der LAA Lobulus Definitionen nach Veinot und Budge et al. verwendet: Da die nach Veinot et al. für das anatomische Präparat festgelegte Mindestgröße eines LAA (eine 2 mm messende Sonde muss im LAA Platz finden [29]) in der Bildgebung nicht sinnvoll anwendbar ist, wurde die LAA Mindestgröße bzw. -breite etwas größer gewählt, jedoch kleiner als von Budge et al. definiert (Mindestbreite bzw. -tiefe 1 cm [162]). Ein LAA Lobulus musste folglich in der vorliegenden Studie mindestens 0,5 cm in seiner Breite und Tiefe aufweisen. Mit dieser Abänderung sollte erreicht werden, dass kleinere LAA Lobuli nicht fälschlicherweise ausgeschlossen werden. In Tabelle 28 sind die in der vorliegenden Studie erhobenen Prävalenzen an LAA Lobuli den Ergebnissen von Veinot sowie Li et al. gegenübergestellt (Seite 81). Zweitgenannter führte die bislang größte Studie unter Anwendung der Lobuli Definition nach Budge et al. durch.

Tabelle 28: LAA Lobuli Prävalenz dieser Studie im Vergleich zu Veinot und Li et al. [29, 195]

Studie	Verwendete Methode zur Bestimmung der LAA Morphologie	In die Studie eingeschlossene Patientenzahl	Prävalenz 1 LAA Lobulus	Prävalenz 2 LAA Lobuli	Prävalenz 3 LAA Lobuli	Prävalenz 4 LAA Lobuli	Prävalenz 5 LAA Lobuli	Prävalenz 6 LAA Lobuli
Veinot et al. [29]	Autopsie	500	20 % n = 100	54 % n = 270	23 % n = 115	3 % n = 15	0	0
Li et al. [195]	CT	670	50,8 % n = 341	41,1 % n = 275	8,1 % n = 54	0	0	0
Eigene	3D-TEE	180	41,5 % n = 74	25,6 % n = 46	22,8 % n = 41	9,4 % n = 17	0,6 % n = 1	0,6 % n = 1

CT: Computertomographie, LAA: linkes Vorhofohr, TEE: transösophageale Echokardiographie

Es zeigt sich, dass die in der vorliegenden Studie erhobenen Prävalenzen von denjenigen der zuvor genannten Studien abweichen. Grundsätzlich liegen sie aber eher im Bereich der Ergebnisse von Li et al.. Im Gegensatz zu Li et al., in dessen Studie die LAA nur bis zu 3 Lobuli aufwiesen, lag in der vorliegenden Arbeit der Anteil an LAA mit mehr als 3 Lobuli bei 10,6 %. Grund hierfür wird die kleiner

gewählte Mindestbreite bzw. -länge des Lobulus sein. In allen bisherigen Studien, in denen die Prävalenz der LAA Lobuli erhoben wurde, zeigt sich eine große Variation derselben. Somit bildet die vorliegende Studie keine Ausnahme. Eine anders gewählte Stichprobe oder der Mangel an einer einheitlichen Lobulus Definition könnte hierfür ursächlich sein. In der Literatur wird zudem auch die Schwierigkeit in der Abgrenzung eines Lobulus von einer LAA Trabekulation beschrieben [198].

5.6 Assoziationen zwischen LAA Morphologie und echokardiographischen Risikofaktoren einer Thromboembolie

Die vorliegende Arbeit war unseres Wissens nach die erste, welche eine Assoziation zwischen LAA Morphologie und etablierten echokardiographischen Risikoparametern eines thromboembolischen Ereignisses untersucht hat. Seit Beginn der vorliegenden Studie wurde diese Assoziation allerdings in weiteren Studien untersucht (siehe unten). Nachfolgend wird die Assoziation jedes untersuchten echokardiographischen Parameters einzeln diskutiert. Zunächst wird auf das Kollektiv der Patienten mit VHF eingegangen (5.6.1, Seite 82). Anschließend folgen die Patienten mit SR (5.6.2, Seite 84).

5.6.1 Patienten mit VHF

5.6.1.1 LAA Morphologie und Vmax

VHF-Patienten mit einer *Chicken Wing* Morphologie hatten eine um 17,1 % höhere Vmax als *Non-Chicken Wing* Patienten ($p < 0,05$). Zudem hatten sie eine tendenziell niedrigere Prävalenz einer Vmax < 25 cm/s (3,5-fach) als die *Non-Chicken Wing* Gruppe. In einer multivariaten linearen Regressionsanalyse zeigte sich, dass bei Patienten mit VHF die LAA Morphologie in der Unterscheidung *Chicken Wing* vs. *Non-Chicken Wing* neben anderen Faktoren einen unabhängigen Prädiktor der LAA Flussgeschwindigkeit darstellte, welcher unabhängig vom Alter, Geschlecht, BMI, der Art des Vorhofflimmerns, der LV-Funktion und dem CHA_2DS_2 Vasc Score war.

Diese Ergebnisse sind konkordant zur Literatur [72, 176, 201]. Auch Lee et al. beobachtete, dass Patienten mit nicht-valvulärem VHF und einer *Chicken Wing* LAA Morphologie eine signifikant höhere Vmax hatten, als jene mit einem *Non-Chicken Wing* LAA (*Chicken Wing*: 55 ± 19 cm/s, *Non-Chicken Wing*: 41 ± 20 cm/s, $p < 0,001$) [72]. Makino et al. zeigte mittels univariater Analyse, dass VHF-Patienten mit einem LAA-Fluss > 30 cm/s signifikant häufiger eine *Chicken Wing* Morphologie aufwiesen, als Patienten mit einer niedrigeren Vmax. Zudem stellte die *Chicken Wing* Morphologie einen unabhängigen Prädiktor einer LAA Flussgeschwindigkeit > 30 cm/s dar [201]. Fukushima et al. berichtet von einer unterschiedlichen Vmax zwischen den einzelnen LAA Morphologie Typen bei Patienten mit paroxysmalen VHF. Dabei hatten *Chicken Wing* Patienten die höchste, und *Cauliflower* Patienten die niedrigste Vmax (*Chicken Wing*: $73,7 \pm 21,9$ cm/s, *Windsock*: $61,9 \pm 19,6$ cm/s, *Cactus*:

55,3 ± 14,1 cm/s, *Cauliflower*: 52,7 ± 18,1 cm/s, $p = 0,008$). In einer multiplen linearen Regressionsanalyse stellte die LAA Morphologie einen unabhängigen Prädiktor der Vmax dar [176]. In der vorliegenden Arbeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Vmax zwischen den vier LAA Typen bei Patienten mit diagnostizierten VHF. Allerdings waren die Unterschiede bei VHF-Patienten nahe des 5 % Signifikanzniveaus ($p = 0,057$). Wie auch bei Fukushima et al. hatten unter den Patienten mit diagnostizierten VHF jene mit einer *Chicken Wing* LAA Morphologie die höchste Vmax. Die niedrigste Vmax hatten in der vorliegenden Arbeit allerdings *Cactus* Patienten. Dies könnte mit der Tatsache erklärt werden, dass Fukushima et al. eine abgewandelte Version der LAA Definition nach Wang et al. verwendet hatte. Zudem hatte Fukushima et al. nur Patienten mit paroxysmalen VHF eingeschlossen. In der vorliegenden Studie hingegen wurden auch Patienten mit permanenten bzw. persistierenden VHF betrachtet.

In drei Studien konnte demgegenüber kein Zusammenhang zwischen LAA Morphologie und Vmax nachgewiesen werden [67, 173, 175]. Di Biase et al. stellte in seiner Arbeit, mit der er zum ersten Mal einen Zusammenhang zwischen LAA Morphologie und dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit VHF aufzeigte (siehe 1.4.3.1, Seite 13) [67], ebenfalls die Vmax abhängig vom LAA Typ dar. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,257$) [67]. Auch Nedios et al. fand keinen signifikanten Unterschied in der Vmax zwischen den 4 LAA Typen bei VHF-Patienten [175]. In seiner Studienpopulation war der Anteil an *Chicken Wing* Patienten vergleichsweise niedrig (20 %, vorliegende Arbeit: 37,8 %), der Anteil an *Cauliflower* Patienten hingegen hoch (38 %, vorliegende Arbeit: 12,2 %), so dass sein Ergebnis mit einer anders gewählten Stichprobe erklärbar wäre. In der Arbeit von Kosiuk et al., auf die später genauer eingegangen wird (5.8, Seite 85), war die Vmax in der *Chicken Wing* bzw. *Non-Chicken Wing* Gruppe gleich (*Chicken Wing*, *Non-Chicken Wing*: $0,5 \pm 0,2$ m/s, $p = 0,952$) [173].

5.6.1.2 LAA Morphologie und Spontankontrast

In dieser Arbeit hatten VHF-Patienten mit einer *Chicken Wing* LAA Morphologie 2,4-fach seltener einen SEC im LAA als die *Non-Chicken Wing* Gruppe ($p < 0,05$). Es zeigten sich allerdings keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz eines SEC zwischen den vier LAA Typen.

Abgesehen von dieser Studie wurde die Assoziation zwischen der LAA Morphologie und eines SEC im LAA nur in einer weiteren Arbeit untersucht: Bei der Untersuchung von Fukushima et al. wurde der Zusammenhang zwischen Vmax und der LAA Morphologie bei Patienten mit paroxysmalen VHF analysiert. Dabei zeichnete Fukushima et al. auch das Vorhandensein eines SEC auf. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz eines SEC zwischen den 4 LAA Typen. Allerdings wiesen in der von ihm untersuchten Studienpopulation nur fünf Patienten (5,2 %) einen SEC auf, so dass die Fallzahl zu gering war, um valide bzw. signifikante Ergebnisse zu liefern [176].

5.6.1.3 LAA Morphologie und LAA-Thrombus

Die Gesamtanzahl an Patienten mit LAA Thromben war in der untersuchten Studienpopulation mit 7 (3,9 %) zu niedrig, um signifikante Ergebnisse zu liefern. Nichtsdestotrotz lässt sich eine Tendenz ablesen. Kein Patienten mit einer *Chicken Wing* Morphologie und VHF wies einen LAA-Thrombus auf. In der *Non-Chicken Wing* Gruppe mit VHF lag die Prävalenz bei 7,2 % (6 Patienten) ($p > 0,05$). Lee et al. bestätigt diesen Trend. In seiner Arbeit wiesen VHF-Patienten mit einer *Chicken Wing* LAA Morphologie tendenziell seltener einen LAA-Thrombus auf, als *Non-Chicken Wing* Patienten (*Chicken Wing*: 3,9 %, *Non-Chicken Wing*: 7,3 %, $p = 0,167$) [72]. Die Daten von Zhao et al. zeigen hingegen eine signifikante Assoziation zwischen LAA Morphologie und der Prävalenz eines LAA Thrombus. In seiner Arbeit wiesen VHF-Patienten mit einem LAA Thrombus signifikant häufiger eine Cauliflower Morphologie (welche zu den *Non-Chicken Wing* Morphologien gehört) auf, als jene ohne Thrombus [194].

5.6.2 LAA Morphologie und echokardiographischen Risikofaktoren einer Thromboembolie bei Patienten mit SR

Bei Patienten mit stabilen SR zeigten sich signifikante Unterschiede in der V_{max} zwischen den vier LAA Typen. Dabei hatten Cactus Patienten die höchste V_{max} . Dieses Ergebnis ist interessant, da wie schon zuvor beschrieben, unter den Patienten mit diagnostizierten VHF *Cactus* Patienten *vice versa* die niedrigste V_{max} hatten. Ansonsten konnte bei Patienten mit SR keine Assoziation zwischen der LAA Morphologie und der Prävalenz eines SEC, Thrombus oder einer $V_{max} < 25$ cm/s nachgewiesen werden. Bekannt ist, dass SR Patienten im Vergleich zu jenen mit VHF ein niedriges Risiko einer Thromboembolie haben [23]. Dies geht mit einer geringeren Prävalenz echokardiographischer Risikofaktoren einher [202, 203]. In der vorliegenden Studie wies konkordant zur Literatur nur je ein Patienten (2,3 %) mit stabilen SR eine $V_{max} < 25$ cm/s, einen SEC bzw. Thrombus im LAA auf.

5.7 Assoziationen zwischen der Anzahl an LAA Lobuli und echokardiographischen Risikofaktoren einer Thromboembolie

Die Bestimmung der Anzahl an LAA Lobuli zeigte im Vergleich zur Bestimmung der LAA Morphologie bzw. Unterscheidung einer *Chicken Wing* von einer *Non-Chicken Wing* LAA Morphologie die größte Inter- als auch Intraobservervariabilität (vgl. 4.3.2.1 und 4.3.2.2, Seite 49). Daher zeigten sich auch abhängig vom Untersucher eine unterschiedliche Assoziation zwischen der Anzahl an LAA Lobuli und den untersuchten echokardiographischen Risikoparametern eines thromboembolischen Ereignisses: In der Auswertung der zweiten Untersucherin zeigte sich, dass im VHF-Kollektiv Patienten mit 3 oder mehr LAA Lobuli eine signifikant niedrigere V_{max} hatten als jene mit weniger LAA Lobuli (Mittelwertdifferenz:

9,3 cm/s, 95 % KI: 1,2 – 17,5, $p = 0,025$). In der Auswertung des Autors waren die Unterschiede nicht signifikant (Mittelwertdifferenz: 4,6 cm/s, 95 % KI: -3,5 – 12,6, $p = 0,263$). Mit steigender Lobuli Anzahl nahm die Vmax bei VHF-Patienten tendenziell ab (Auswertung des Autors). So hatten Patienten mit diagnostizierten VHF und der höchsten in dieser Studie vorgefundenen LAA Lobuli Anzahl (vier oder mehr LAA Lobuli) die niedrigste, Patienten mit drei LAA Lobuli die zweitniedrigste und Patienten mit zwei LAA Lobuli die höchste Vmax (1 Lobulus: $45 \pm 23,9$ cm/s, 2 Lobuli: $48,5 \pm 22,2$ cm/s, 3 Lobuli: $44,7 \pm 21$ cm/s, ≥ 4 Lobuli: $34,9 \pm 17,5$ cm/s, $p = 0,312$). Darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten Assoziationen zwischen der Anzahl an LAA Lobuli und den übrigen echokardiographischen Risikoparametern einer Thromboembolie, sowohl in der Auswertung der zweiten Untersucherin, als auch des Autors. Yamamoto et al. konnte anhand einer Population von 564 VHF-Patienten zeigen, dass mit einer steigenden Anzahl an LAA Lobuli die Vmax ab- und der Schweregrad eines SEC tendenziell zunahm. Wie auch bei der Auswertung der 2. Untersucherin hatten VHF-Patienten mit ≥ 3 LAA Lobuli eine signifikant niedrigere Vmax, als jene mit weniger LAA Lobuli. Zudem hatten sie einen signifikant höheren Schweregrad eines SEC [196]. Im Gegensatz zu Yamamoto et al. hatten in der vorliegenden Studienpopulation Patienten mit ≥ 3 LAA Lobuli seltener einen SEC bzw. Thrombus im LAA als Patienten mit weniger als 3 LAA Lobuli. Dieses Ergebnis war allerdings nicht signifikant (SEC: < 3 LAA Lobuli: 15,5 %, $n = 7$, ≥ 3 LAA Lobuli: 18,7 %, $n = 17$, $p = 0,202$; Thrombus: < 3 LAA Lobuli: 2,2 %, $n = 1$, ≥ 3 LAA Lobuli: 5,4 %, $n = 5$, $p = 0,663$). Die fehlende Konkordanz der Ergebnisse dieser Studie im Vergleich zu der Arbeit von Yamamoto et al. lässt sich mit einer unterschiedlich Definition eines LAA Lobulus bzw. einer unterschiedlich gewählten Stichprobe erklären. Yamamoto et al. verwendete die LAA Definition nach Veinot et al. (siehe 1.3.1, Seite 5). In der vorliegenden Studie wurde ein Kompromiss der Definitionen von Veinot sowie Budge et al. verwendet (siehe 5.5, Seite 79). So war die Verteilung an LAA Lobuli in der vorliegenden Arbeit nicht konkordant zu der Studie von Yamamoto et al.. Zudem betrachtete dieser ein größeres VHF-Kollektiv (564 VHF-Patienten). In der vorliegenden Studie wurden lediglich 136 Patienten mit diagnostizierten VHF eingeschlossen. Dies könnte die fehlenden Signifikanzen der vorliegenden Arbeit erklären.

5.8 Assoziationen zwischen der LAA Morphologie und Prävalenz eines thromboembolischen Ereignisses

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der *Chicken Wing/Non-Chicken Wing* Gruppe bzw. den vier morphologischen Typen in Hinblick auf die Prävalenz thromboembolischer Ereignisse. Diese Ergebnisse sind diskordant zu einem Großteil der Literatur. In mehreren Publikationen konnte eine Assoziation zwischen LAA Morphologie und dem

Auftreten thromboembolischer Ereignisse beobachtet werden. Wie schon in 1.4.3.1 (Seite 13) dargestellt, war Di Biase et al. der erste, welcher zeigen konnte, dass unter Patienten mit VHF jene mit einer *Chicken Wing* Morphologie eine um 79 % niedrigere Wahrscheinlichkeit hatten, einen Schlaganfall oder eine TIA zu erleiden als jene Patienten mit einer *Non-Chicken Wing* Morphologie. Zudem unterschieden sich in seiner Arbeit die vier LAA Typen signifikant voneinander im Hinblick auf das Auftreten thromboembolischer Ereignisse, wobei *Cauliflower* Patienten die höchste und *Chicken Wing* Patienten die niedrigste Prävalenz eines thromboembolischen Ereignisses hatten (*Chicken Wing*: 4 %, *Windsock*: 10 %, *Cactus*: 12 %, *Cauliflower*: 18 %, $p < 0,001$) [67]. Dazu passende Ergebnisse lieferten Kimura, Lee, Kong sowie Kosiuk et al. [72, 172, 173, 178]. Kimura et al. zeigte, dass unter VHF-Patienten mit einem niedrigen CHA_2DS_2 Vasc Score ($1,1 \pm 1,1$) diejenigen mit einem Schlaganfall signifikant häufiger eine *Cauliflower* Morphologie des LAA aufwiesen als Patienten ohne Schlaganfall [172]. Lee et al. machte dieselbe Beobachtung bei Patienten mit nicht-valvulären VHF. Zudem hatten in seiner Studie Patienten mit nicht-valvulären VHF und *Stroke* signifikant seltener eine *Chicken Wing* Morphologie des LAA als jene ohne *Stroke*. *Chicken Wing* Patienten hatten ein niedrigeres und *Cauliflower* Patienten ein höheres Risiko für einen Schlaganfall gegenüber Patienten mit einer der jeweils drei anderen LAA Morphologien [72]. Auch in der Arbeit von Kong et al. hatten Patienten mit paroxysmalen bzw. persistierenden VHF und stattgehabten Schlaganfall signifikant seltener eine *Chicken Wing* bzw. signifikant häufiger eine *Cauliflower* LAA Morphologie als Patienten ohne Schlaganfall. Zudem stellte die *Non-Chicken Wing* Morphologie in einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse einen unabhängigen Prädiktor eines *Stroke* dar [178]. Lupercio et al. fasste alle bisher publizierten Arbeiten, in denen das Auftreten thromboembolischer Ereignisse in Abhängigkeit von der LAA Morphologie angegeben bzw. untersucht wurde, in einer Metaanalyse zusammen. Diese umfasste insgesamt 8 Studien mit 2596 Patienten. Patienten mit *Chicken Wing* LAA Morphologie hatten gemäß seiner Analyse ein niedrigeres Risiko für ein thromboembolisches Ereignis gegenüber Patienten mit einer *Non-Chicken Wing* LAA Morphologie (OR 0,46; 95 % KI 0,36 – 0,58) bzw. gegenüber Patienten mit einer der anderen drei LAA Morphologien (*Chicken Wing* vs. *Windsock*: OR 0,48; 95 % KI 0,31 – 0,73; *Chicken Wing* vs. *Cactus*: OR 0,49; 95 % KI 0,36 – 0,66; *Chicken Wing* vs. *Cauliflower*: OR 0,38; 95 % KI 0,26 – 0,56) [204]. Kosiuk et al. untersuchte das periinterventionelle thromboembolische Risiko bei Katheterablationen von VHF-Patienten, abhängig vom LAA Typ. Patienten mit einer *Chicken Wing* Morphologie hatten ein 7-fach höheres Risiko einer periinterventionellen thromboembolischen Komplikation im Vergleich zu jenen mit einer der anderen LAA Morphologien (OR: 7,071; 95 % KI: 2,227 – 22,454; $p < 0,001$). Laut Kosiuk et al. könnte die elongierte, gestreckte und gebogene *Chicken Wing* Morphologie, die nach seiner Auffassung einen protektiven Faktor in der spontanen Entstehung und Lösung von LAA Thromben darstellt, während des periinterventionellen

Settings eine genau gegensätzliche Wirkung aufweisen: Sie könnte ein Reservoir für Mikrothromben darstellen, die sich während der Intervention an der Katheterspitze absetzen und anschließend durch die Spülung der Katheterspitze ins LAA fortgeleitet werden [173]. Anselmino et al. untersuchte anhand von kranialen MRT Untersuchungen das Auftreten von stummen Hirninfarkten bei Patienten mit VHF, abhängig von der LAA Morphologie. Bei jedem Studienpatient wurde die Anzahl an stummen Hirninfarkten bestimmt und anschließend einer der vier folgenden Quartilen zugeteilt (< 6, 7-23, 24-43, sowie > 44 stumme Hirninfarkte). *Cactus* Patienten bildeten den höchsten Prozentsatz in der 1. Quartile (geringste Zahl an Hirninfarkten), dicht gefolgt von *Chicken Wing* Patienten (1. Quartile: *Cactus*: 30,8 %, *Chicken Wing*: 30,5 %). *Cauliflower* Patienten hingegen machten den größten Anteil in der 4. Quartile mit > 44 stumme Hirninfarkten aus (38,9 %). Diese Daten legen nahe, dass die LAA Morphologie auch mit dem Auftreten von stummen Hirninfarkten assoziiert ist [189].

In zwei Studien konnte kein Zusammenhang zwischen der LAA Morphologie und der Prävalenz thromboembolischer Ereignisse gefunden werden. Die Arbeitsgruppe von Khurram et al. fand in einer Studienpopulation von 678 VHF-Patienten keinen Zusammenhang zwischen der LAA Morphologie, klassifiziert nach Wang et al., und dem Auftreten von Schlaganfällen. Allerdings wurde von den Autoren beschrieben, dass es Schwierigkeiten bei der Anwendung der Klassifikation gab, was sich auch in der moderaten Interobservervariabilität ($\kappa = 0,427$) widerspiegelte [171]. Bei Nedios et al, der Patienten mit VHF und eine *CHA₂DS₂ Vasc Score* ≤ 1 untersuchte, gab es zwischen Patienten mit bzw. ohne Schlaganfall keinen Unterschied in Hinblick auf die Prävalenz der LAA Morphologie [174]. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Beobachtungen von Kimura et al. (siehe oben).

Die fehlende Assoziation zwischen LAA Morphologie und der Prävalenz eines thromboembolischen Ereignisses der vorliegenden Arbeit lässt sich möglicherweise mit dem hohen Anteil an Patienten mit oraler Antikoagulation erklären. 81,6 % der eingeschlossenen VHF-Patienten waren oral antikoaguliert, so dass man von einer Reduktion an thromboembolischen Ereignissen durch die antikoagulative Therapie ausgehen kann. Zudem war diese Arbeit nicht konzipiert worden, um zwischen den morphologischen Gruppen einen Unterschied in der Prävalenz eines thromboembolischen Ereignisses nachzuweisen, vielmehr wurde dieser Sachverhalt additiv analysiert.

5.9 Assoziationen zwischen der Anzahl der LAA Lobuli und Prävalenz eines thromboembolischen Ereignisses

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen der Anzahl an LAA Lobuli und der Prävalenz einer Thromboembolie. Die Daten der Literatur sind hierzu kontrovers. In einer Arbeit von Park et al. hatten Patienten mit paroxysmalen VHF sowie einem *Stroke* bzw. einer TIA durchschnittlich eine höhere Anzahl an LAA Lobuli als jene ohne ein thromboembolisches Ereignis

(*Stroke/TIA*: $2,0 \pm 1,1$, kein *Stroke/TIA*: $1,6 \pm 0,8$). Dieses Ergebnis war zwar nicht signifikant, jedoch mit einem $p = 0,059$ nahe des 5 %-Signifikanzniveaus [205]. Beinert et al. untersuchten denselben Sachverhalt bei Patienten mit nicht-valvulären VHF, die vor einer Katheterablation standen. In seiner Studie war die durchschnittliche Anzahl an LAA Lobuli in beiden Gruppen annähernd gleich (*Stroke/TIA*: $1,4 \pm 0,7$, kein *Stroke/TIA*: $1,5 \pm 1,0$, $p = 0,75$) [73]. Wie auch bei Beinart et al. war in der vorliegenden Arbeit bei Patienten mit diagnostizierten VHF mit bzw. ohne Thromboembolie in der Vorgeschichte die durchschnittliche Lobulianzahl fast identisch (Schlaganfall/TIA: $2,12 \pm 1,1$, kein Schlaganfall/TIA: $2,03 \pm 1,1$, $p = 0,737$).

Wie schon in Abschnitt 5.8 (Seite 85) beschrieben, ergibt sich auch hier das Problem des hohen Anteils an Studienpatienten mit einer oralen Antikoagulation. Dieser könnte die fehlende Assoziation zwischen der Anzahl an LAA Lobuli und der Prävalenz eines thromboembolischen Ereignisses erklären.

5.10 Limitationen

In dem vorliegenden Studienkollektiv war ein Großteil der Patienten mit VHF oral antikoaguliert (81,6 %), wodurch die Prävalenz eines thromboembolischen Ereignisses in der Vergangenheit, als auch eines Thrombus im LAA zum Zeitpunkt der 3D-TEE Untersuchung reduziert sein könnte. Zudem war das Risikoprofil des untersuchten Kollektivs mit einem durchschnittlichen *CHA₂DS₂ Vasc Score* von $2,4 \pm 1,7$ relativ niedrig, was ebenfalls geringere Prävalenzen erwarten lässt. Schlussendlich bedeutet dies, dass sich die hier gewonnen Erkenntnisse nicht ohne Weiteres auf eine Hochrisikogruppe übertragen lassen.

Ergänzend ist aufzuführen, dass hinsichtlich der Dauer des Vorhofflimmerns, des BMI und des Antikoagulationsstatus während eines thromboembolischen Ereignisses die klinischen Daten unvollständig waren.

Zudem war der Frauenanteil in der untersuchten Population verhältnismäßig gering (33,9 %). Daher lassen sich die hier beschriebenen Ergebnisse nicht direkt verallgemeinern.

Die *Power* des Hauptergebnisses der zweiten Teilstudie, sprich des Unterschiedes in der *Vmax* zwischen *Chicken Wing* bzw. *Non-Chicken Wing* Gruppe, war mit 57 % moderat. Weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven sind nötig, um eine höhere *Power* zu erreichen. Innerhalb der einzelnen VHF Subgruppen (paroxysmal, permanent, persistierend) waren die Gruppenstärken nicht groß genug, um die Ausprägung von echokardiographischen Risikoparametern einer Thromboembolie, abhängig von der LAA Morphologie, abschließend zu untersuchen. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen sind auch hier nötig, um diese Gruppenunterschiede zu bestätigen.

Aus Gründen der Praktikabilität und gemäß den verfügbaren Daten wurden in dieser Arbeit nicht alle fünf von der ESC vorgeschlagenen VHF Typen (Erstdiagnose VHF, paroxysmales, persistierendes,

langanhaltend persistierendes, permanentes VHF; vgl. Tabelle 1, Seite 4) separat erfasst. Es wurde nur zwischen einem paroxysmalen, persistierenden bzw. permanenten VHF unterschieden.

Weder das LAA Volumen, noch die LAA Öffnungsfläche wurde in dieser Arbeit bestimmt. Hintergrund ist, dass die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse zum Einfluss beider Faktoren auf das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses kontrovers sind (vgl. 1.4.3.2, Seite 17). Zudem sind die Messungen zeitintensiv, so dass sie für die klinische Routine weniger geeignet erscheinen. Daher wurde auf die Erhebung beider Parameter in dieser Studie bewusst verzichtet.

5.11 Schlussfolgerung

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Beurteilung der LAA Morphologie mittels 3D-TEE der CT, als auch der CMR, welche den Goldstandard in dieser Disziplin darstellen, nicht unterlegen ist. Ein fundierter echokardiographischer Erfahrungsschatz ist allerdings nötig, um valide Aussagen treffen zu können. Die 3D-TEE Untersuchung des LAA inklusive der Beurteilung der LAA Morphologie lässt sich schnell und sicher durchführen und gut in die klinische Routine integrieren. Das in dieser Arbeit erarbeitete Entscheidungsdiagramm ist simpel. Der 3D-Zoom Aufnahmemodus, in welchem die 3D-TEE Datensätze erhoben wurden, ist weitestgehend resistent gegenüber der Herzfrequenz, dem Herzrhythmus und der Atmung. Die Erstellung kardialer Aufnahmen mittels CT und CMR bei Patienten mit einem irregulären Herzrhythmus oder einem VHF ist hingegen auf Grund von Bildartefakten anspruchsvoll [196, 206, 207]. Zudem ist die bislang häufig genutzte CT-Untersuchung mit einer wesentlichen Strahlenbelastung verbunden, die CMR-Untersuchungen bei Patienten mit ferromagnetischen bzw. elektrischen Implantaten nur begrenzt einsetzbar. Zusätzlich nutzen beide Methoden Kontrastmittel zur Darstellung des LAA, dessen Einsatz bei Patienten mit renaler Dysfunktion eingeschränkt ist (1.5.3 bzw. 1.5.4, Seite 22 bzw. 24). Schlussendlich ist die 3D-TEE deutlich kostengünstiger als eine kardiale CT bzw. CMR Untersuchung (1.5.4, Seite 24). Somit könnte die 3D-TEE als Alternative zur CT bzw. CMR in der Beurteilung des LAA etabliert werden. Nützlich wäre diese Methodik ferner in der Planung und Steuerung interventioneller Eingriffe. Beispielsweise wäre die 3D-TEE bei interventionellen LAA Verschlüssen geeignet, um das passende Occludermodell auszuwählen und mögliche Schwierigkeiten bei der Implantation zu minimieren. So hat Chung et al. bereits gezeigt, dass Patienten mit einer undichten LAA Occlusion häufiger eine *Cauliflower* LAA Morphologie aufwiesen, als jene mit einem dichten LAA Verschluss [190].

Des Weiteren konnte in dieser Arbeit bei VHF-Patienten eine Assoziation zwischen LAA Morphologie [33] und der maximaler Flussgeschwindigkeit bzw. der Prävalenz eines Spontankontrasts im LAA beobachtet werden. Diese Ergebnisse liefern einen möglichen Erklärungsansatz zu den Beobachtungen von Di Biase et al. und anderen Arbeitsgruppen, nach denen eine Assoziation zwischen der LAA

Morphologie und dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse besteht (siehe 5.8, Seite 85). Die Daten der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass die LAA Morphologie die Flussgeschwindigkeit im LAA beeinflusst, welche ihrerseits einen der wichtigsten Einflussfaktoren in der Entstehung von LAA Thromben bzw. eines LAA SEC darstellt und so möglicherweise das thromboembolische Risiko moduliert. Da es sich bei dieser Arbeit allerdings um eine Beobachtungsstudie handelt, lassen sich aus diesen Ergebnissen keine kausalen Zusammenhänge ableiten. Experimentelle Ansätze sind nötig, um eine Kausalität zu prüfen. Fasst man die im zweiten Teil dieser Arbeit gewonnen Erkenntnisse zusammen, so könnte die 3D-TEE möglicherweise einen zusätzlichen Beitrag zur individuellen Beurteilung des Risikos eines thromboembolischen Ereignisses bei Patienten mit VHF leisten, und zwar durch Bestimmung der LAA Morphologie.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Veltkamp R., *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 2012, Thieme: Stuttgart. Seite 307.
2. Albers J.M., Dittrich R., Ritter M.A. and Ringelstein E.B., *Aktuelle Diagnostik und Therapie des Schlaganfalls*. *Intensivmedizin up2date*, 2011. **7**(04): Seite 289-311.
3. Easton J.D., Saver J.L., Albers G.W., Albers M.J., Chaturvedi S., Feldmann E., Hatsukami T.S., Higashida R.T., Johnston S.C., Kidwell C.S., Lutsep H.L., Miller E. and Sacco R.L., *Definition and evaluation of transient ischemic attack - A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease*. *Stroke*, 2009. **40**(6): Seite 2276-2293.
4. Heuschmann P.U., Busse O., Wagner M., Endres M., Villringer A., Röther J., Kolominsky-Rabas P.J. and Berger K., *Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland*. *Aktuelle Neurologie*, 2010. **37**(7): Seite 333-340.
5. Kolominsky-Rabas P.L., Heuschmann P.U., Marschall D., Emmert M., Baltzer N., Neundörfer B., Schöffski O. and Krobot K.J., *Lifetime cost of ischemic stroke in germany: Results and national projections from a population-based stroke registry - The Erlangen Stroke Project*. *Stroke*, 2006. **37**(5): Seite 1179-1183.
6. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., de Ferranti S., Després J.P., Fullerton H.J., Howard V.J., Huffman M.D., Judd S.E., Kissela B.M., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Liu S., Mackey R.H., Matchar D.B., McGuire D.K., Mohler E.R., Moy C.S., Muntner P., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Nichol G., Palaniappan L., Pandey D.K., Reeves M.J., Rodriguez C.J., Sorlie P.D., Stein J., Towfighi A., Turan T.N., Virani S.S., Willey J.Z., Woo D., Yeh R.W. and Turner M.B., *Heart disease and stroke statistics--2015 update - A report from the American Heart Association*. *Circulation*, 2015. **131**(4): Seite e1-294.
7. Appelros P., Stegmayr B. and Terént A., *Sex differences in stroke epidemiology - A systematic review*. *Stroke*, 2009. **40**(4): Seite 1082-1090.

8. The publications committee for the trial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST) investigators, *Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (Danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke*. JAMA, 1998. **279**(16): Seite 1265-1272.
9. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L. and Marsh E.E., *Classification of subtype of acute ischemic stroke - Definitions for use in a multicenter clinical trial*. Stroke, 1993. **24**(1): Seite 35-41.
10. Grau A.J., Weimar C., Buggle F., Heinrich A., Goertler M., Neumaier S., Glahn J., Brandt T., Hacke W. and Diener H.C., *Risk factors outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke - The German Stroke Data Bank*. Stroke, 2001. **32**(11): Seite 2559-2566.
11. Kolominsky-Rabas P.L., Weber M., Gefeller O., Neundoerfer B. and Heuschmann P.U., *Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria - Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: A population-based study*. Stroke, 2001. **32**(12): Seite 2735-2740.
12. Hart R.G., *Cardiogenic embolism to the brain*. The Lancet, 1992. **339**(8793): Seite 589-594.
13. Blackshear J.L. and Odell J.A., *Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation*. The Annals of Thoracic Surgery, 1996. **61**(2): Seite 755-759.
14. Friberg L., Rosenqvist M., Lindgren A., Terént A., Norrving B. and Asplund K., *High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke*. Stroke, 2014. **45**(9): Seite 2599-2605.
15. Arboix A., *Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke*. World Journal of Clinical Cases, 2015. **3**(5): Seite 418-429.
16. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H., Schotten U., Savelieva I., Ernst S., Van Gelder I.C., Al-Attar N., Hindricks G., Prendergast B., Heidbuchel H., Alfieri O., Angelini A., Atar D., Colonna P., De Caterina R., De Sutter J., Goette A., Gorenek B., Heldal M., Hohloser S.H., Kolh P., Le Heuzey J.Y., Ponikowski P. and Rutten F.H., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal, 2010. **31**(19): Seite 2369-2429.
17. Schnabel R.B., Wilde S., Wild P.S., Munzel T. and Blankenberg S., *Atrial fibrillation: Its prevalence and risk factor profile in the German general population*. Deutsches Ärzteblatt International, 2012. **109**(16): Seite 293-299.

18. Calkins H., Brugada J., Packer D.L., Cappato R., Chen S.A., Crijns H.J.G., Damiano R.J., Davies D.W., Haines D.E., Haissaguerre M., Iesaka Y., Jackman W., Jais P., Kottkamp H., Kuck K.H., Lindsay B.D., Marchlinski F.E., McCarthy P.M., Mont J.L., Morady F., Nademanee K., Natale A., Pappone C., Prystowsky E., Raviele A., Ruskin J.N. and Shemin R.J., *HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up*. *Europace*, 2007. **9**(6): Seite 335-379.
19. Iwasaki Y.K., Nishida K., Kato T. and Nattel S., *Atrial fibrillation pathophysiology - Implications for management*. *Circulation*, 2011. **124**(20): Seite 2264-2274.
20. Wit A.L. and Boyden P.A., *Triggered activity and atrial fibrillation*. *Heart Rhythm*, 2007. **4**(3): Seite 17-23.
21. Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S.H., Hindricks G. and Kirchhof P., *2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation - An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation - Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association*. *European Heart Journal*, 2012. **33**(21): Seite 2719-2747.
22. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S., Crijns H.J., Curtis A.B., Ellenbogen K.A., Halperin J.L., Le Heuzey J.Y., Kay G.N., Lowe J.E., Olsson S.B., Prystowsky E.N., Tamargo J.L., Wann S., Smith S.C., Jacobs A.K., Adams C.D., Anderson J.L., Antman E.M., Halperin J.L., Hunt S.A., Nishimura R., Ornato J.P., Page R.L., Riegel B., Priori S.G., Blanc J.J., Budaj A., Camm A.J., Dean V., Deckers J.W., Despres C., Dickstein K., Lekakis J., McGregor K., Metra M., Morais J., Osterspey A., Tamargo J.L. and Zamorano J.L., *ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation*. *Circulation*, 2006. **114**(7): Seite e257-e354.
23. Wolf P.A., Abbott R.D. and Kannel W.B., *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study*. *Stroke*, 1991. **22**(8): Seite 983-988.
24. Friberg L., Hammar N. and Rosenqvist M., *Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation*. *European Heart Journal*, 2010. **31**(8): Seite 967-975.
25. Jorgensen H.S., Nakayama H., Reith J., Raaschou H.O. and Olsen T.S., *Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study*. *Stroke*, 1996. **27**(10): Seite 1765-1769.

26. Carabello B.A., *Modern management of mitral stenosis*. Circulation, 2005. **112**(3): Seite 432-437.
27. Wolf P.A., Dawber T.R., Thomas H.E. and Kannel W.B., *Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham Study*. Neurology, 1978. **28**(10): Seite 973-977.
28. Al-Saady N.M., Obel O.A. and Camm A.J., *Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism*. Heart, 1999. **82**(5): Seite 547-554.
29. Veinot J.P., Harrity P.J., Gentile F., Khandheria B.K., Bailey K.R., Eickholt J.T., Seward J.B., Tajik A.J. and Edwards W.D., *Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination*. Circulation, 1997. **96**(9): Seite 3112-3115.
30. Romero J., Cao J.J., Garcia M.J. and Taub C.C., *Cardiac imaging for assessment of left atrial appendage stasis and thrombosis*. Nature Reviews Cardiology, 2014. **11**(8): Seite 470-80.
31. Cabrera J.A., Saremi F. and Sánchez-Quintana D., *Left atrial appendage: anatomy and imaging landmarks pertinent to percutaneous transcatheter occlusion*. Heart, 2014. **0**: Seite 1-15.
32. Stöllberger C., Ernst G., Bonner E., Finsterer J. and Slany J., *Left atrial appendage morphology: comparison of transesophageal images and postmortem casts*. Zeitschrift für Kardiologie, 2003. **92**(4): Seite 303-308.
33. Wang Y., Di Biase L., Horton R.P., Nguyen T., Morhanty P. and Natale A., *Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement*. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2010. **21**(9): Seite 973-982.
34. Ernst G., Stöllberger C., Abzieher F., Veit-Dirscherl W., Bonner E., Bibus B., Schneider B. and Slany J., *Morphology of the left atrial appendage*. The Anatomical Record, 1995. **242**(4): Seite 553-561.
35. Stöllberger C., Schneider B. and Finsterer J., *Elimination of the left atrial appendage to prevent stroke or embolism?**. CHEST Journal, 2003. **124**(6): Seite 2356-2362.
36. Goldman M.E., Pearce L.A., Hart R.G., Zabalgoitia M., Asinger R.W., Safford R. and Halperin J.L., *Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*

- [SPAF-III] study). Journal of the American Society of Echocardiography, 1999. **12**(12): Seite 1080-1087.
37. Santiago D., Warshofsky M., Li Mandri G., Di Tullio M., Coromilas J., Reiffel J. and Homma S., *Left atrial appendage function and thrombus formation in atrial fibrillation-flutter: A transesophageal echocardiographic study*. Journal of the American College of Cardiology, 1994. **24**(1): Seite 159-164.
38. Agmon Y., Khandheria B.K., Gentile F. and Seward J.B., *Echocardiographic assessment of the left atrial appendage*. Journal of the American College of Cardiology, 1999. **34**(7): Seite 1867-1877.
39. Johnson W., *The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2000. **17**(6): Seite 718-722.
40. Oram S. and Davies J.P.H., *Further experience of electrical conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: analysis of 100 patients*. The Lancet, 1964. **283**(7346): Seite 1294-1298.
41. Khan I.A., *Atrial stunning: basics and clinical considerations*. International Journal of Cardiology, 2003. **92**(2-3): Seite 113-128.
42. Black I.W., Fatkin D., Sagar K.B., Khandheria B.K., Leung D.Y., Galloway J.M., Feneley M.P., Walsh W.F., Grimm R.A., Stöllberger C., Verhorst P.M.J. and Klein A.L., *Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation*. Circulation, 1994. **89**(6): Seite 2509-2513.
43. Mügge A., Daniel W.G., Haverich A. and Lichtlen P.R., *Diagnosis of noninfective cardiac mass lesions by two-dimensional echocardiography*. Circulation, 1991. **83**(1): Seite 70-78.
44. Lip G.Y.H., Frison L., Halperin J.L. and Lane D.A., *Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort*. Stroke, 2010. **41**(12): Seite 2731-2738.
45. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cleveland J.C., Cigarroa J.E., Conti J.B., Ellinor P.T., Ezekowitz M.D., Field M.E., Murray K.T., Sacco R.L., Stevenson W.G., Tchou P.J., Tracy C.M. and Yancy C.W., *2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation*. Journal of the American College of Cardiology, 2014.

46. Lip G.Y.H., Nieuwlaat R., Pisters R., Lane D.A. and Crijns H.J.G.M., *Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach*. CHEST 2010. **137**(2): Seite 263-272.
47. Flachskampf F.A., *Kursbuch Echokardiographie*. 2012, Thieme: Stuttgart. Seite 15, 48, 65.
48. Pepi M., Evangelista A., Nihoyannopoulos P., Flachskampf F.A., Athanassopoulos G., Colonna P., Habib G., Ringelstein E.B., Sicari R., Zamorano J.L., Sitges M. and Caso P., *Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism*. European Journal of Echocardiography, 2010. **11**(6): Seite 461-476.
49. Beigel R., Wunderlich N.C., Ho S.Y., Arsanjani R. and Siegel R.J., *The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation*. Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging, 2014. **7**(12): Seite 1251-1265.
50. Bansal M. and Kasliwal R.R., *Echocardiography for left atrial appendage structure and function*. Indian Heart Journal, 2012. **64**(5): Seite 469-475.
51. Handke M., Harloff A., Hetzel A., Olschewski M., Bode C. and Geibel A., *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*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2005. **18**(12): Seite 1366-1372.
52. Lee J.M., Shim J., Uhm J.S., Kim Y.J., Lee H.J., Pak H.N., Lee M.H. and Joung B., *Impact of increased orifice size and decreased flow velocity of left atrial appendage on stroke in nonvalvular atrial fibrillation*. American Journal of Cardiology, 2014. **113**(6): Seite 963-969.
53. Li Y.H., Lai L.P., Shyu K.G., Hwang J.J., Ma H.M., Ko Y.L., Kuan P. and Lien W.P., *Clinical implications of left atrial appendage function: its influence on thrombus formation*. International Journal of Cardiology, 1994. **43**(1): Seite 61-66.
54. Takada T., Yasaka M., Nagatsuka K., Minematsu K. and Yamaguchi T., *Blood flow in the left atrial appendage and embolic stroke in nonvalvular atrial fibrillation*. European Neurology, 2001. **46**(3): Seite 148-152.

55. Verhorst P.M.J., Kamp O., Visser C.A. and Verheugt F.W.A., *Left atrial appendage flow velocity assessment using transesophageal echocardiography in nonrheumatic atrial fibrillation and systemic embolism*. The American Journal of Cardiology, 1993. **71**(2): Seite 192-196.
56. Mügge A., Kühn H., Nikutta P., Grote J., G. Lopez J.A. and Daniel W.G., *Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: Identification of a subgroup of patients at increased embolic risk*. Journal of the American College of Cardiology, 1994. **23**(3): Seite 599-607.
57. Black I.W., *Spontaneous echo contrast: Where there's smoke there's fire*. Echocardiography, 2000. **17**(4): Seite 373-382.
58. Sukernik M.R., West O., Lawal O., Chittivelu B., Henderson R., Sherzoy A.A., Vanderbush E.J. and Francis C.K., *Hemodynamic correlates of spontaneous echo contrast in the descending aorta*. The American Journal of Cardiology, 1996. **77**(2): Seite 184-186.
59. Bashir M., Asher C.R., Garcia M.J., Abdalla I., Jasper S.E., Murray R.D., Grimm R.A., Thomas J.D. and Klein A.L., *Right atrial spontaneous echo contrast and thrombi in atrial fibrillation: A transesophageal echocardiography study*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2001. **14**(2): Seite 122-127.
60. Kim S.Y., Song J.W., Jang Y.S. and Kwak Y.L., *Formation of intracardiac thrombus during cardiopulmonary bypass despite full heparinization and adequate activated clotting time - A case report*. Korean Journal of Anesthesiology, 2012. **62**(6): Seite 571-574.
61. Mitusch R., Lange V., Stierle U., Maurer B. and Sheikhzadeh A., *Transesophageal echocardiographic determinants of embolism in nonrheumatic atrial fibrillation*. The International Journal of Cardiovascular Imaging, 1995. **11**(1): Seite 27-34.
62. Merino A., Hauptman P., Badimon L., Badimon J.J., Cohen M., Fuster V. and Goldman M., *Echocardiographic "smoke" is produced by an interaction of erythrocytes and plasma proteins modulated by shear forces*. Journal of the American College of Cardiology, 1992. **20**(7): Seite 1661-1668.
63. Sigel B., Machi J., Beitler J.C., Ramos J.R., Justin J.R. and Feinberg H., *Ultrasonic detection of red cell aggregation immediately preceding blood clotting*. Investigative Radiology, 1984. **19**(5): Seite 458-461.

64. Fatkin D., Kelly R.P. and Feneley M.P., *Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo*. Journal of the American College of Cardiology, 1994. **23**(4): Seite 961-969.
65. Black I.W., Chesterman C.N., Hopkins A.P., Lee L.C.L., Chong B.H. and Walsh W.F., *Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation*. Journal of the American College of Cardiology, 1993. **21**(2): Seite 451-457.
66. Chimowitz M.I., DeGeorgia M.A., Poole R.M., Hepner A. and Armstrong W.M., *Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis*. Stroke, 1993. **24**(7): Seite 1015-1019.
67. Di Biase L., Santangeli P., Anselmino M., Mohanty P., Salvetti I., Gili S., Horton R., Sanchez J.E., Bai R., Mohanty S., Pump A., Cereceda Brantes M., Gallinghouse G.J., Burkhardt J.D., Cesarani F., Scaglione M., Natale A. and Gaita F., *Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation?* Journal of the American College of Cardiology, 2012. **60**(6): Seite 531-538.
68. Sievert H., Lesh M.D., Trepels T., Omran H., Bartorelli A., Della Bella P., Nakai T., Reisman M., Di Mario C., Block P., Kramer P., Fleschenberg D., Krumdordf U. and Scherer D., *Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: Early clinical experience*. Circulation, 2002. **105**(16): Seite 1887-1889.
69. Shi A.W., Chen M.L., Yang B., Cao K.J. and Kong X.Q., *A morphological study of the left atrial appendage in chinese patients with atrial fibrillation*. Journal of International Medical Research, 2012. **40**(4): Seite 1560-1567.
70. Lacomis J.M., Goitein O., Deible C., Moran P.L., Mamone G., Madan S. and Schwartzman D., *Dynamic multidimensional imaging of the human left atrial appendage*. Europace, 2007. **9**(12): Seite 1134-1140.
71. Kamp O., Verhorst P.M.J., Welling R.C. and Visser C.A., *Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation*. European Heart Journal, 1999. **20**(13): Seite 979-985.
72. Lee J.M., Seo J., Uhm J.S., Kim Y.J., Lee H.J., Kim J.Y., Sung J.H., Pak H.N., Lee M.H. and Joung B., *Why is left atrial appendage morphology related to strokes? An analysis of the flow*

- velocity and orifice size of the left atrial appendage*. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2015. **26**: Seite 922-927.
73. Beinart R., Heist E.K., Newell J.B., Holmvang G., Ruskin J.N. and Mansour M., *Left atrial appendage dimensions predict the risk of stroke/TIA in patients with atrial fibrillation*. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2011. **22**(1): Seite 10-15.
74. Burrell L.D., Horne B.D., Anderson J.L., Muhlestein J.B. and Whisenant B.K., *Usefulness of left atrial appendage volume as a predictor of embolic stroke in patients with atrial fibrillation*. American Journal of Cardiology, 2013. **112**(8): Seite 1148-1152.
75. Neilson G.H., Galea E.G. and Hossack K.F., *Thromboembolic complications of mitral valve disease*. Australian and New Zealand Journal of Medicine, 1978. **8**(4): Seite 372-376.
76. Pollick C. and Taylor D., *Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus*. Circulation, 1991. **84**(1): Seite 223-231.
77. Mügge A., *Transösophageale Echokardiographie (TEE)*. Zeitschrift für Kardiologie, 2000. **89**(13): Seite 110-118.
78. Niedeggen A. and Kuhl H.P., *Stellenwert der transösophagealen Echokardiographie in der klinischen Praxis*. Medizinische Klinik, 2004. **99**(12): Seite 727-733.
79. Houck R.C., Cooke J.E. and Gill E.A., *Live 3D echocardiography: A replacement for traditional 2D echocardiography?* AJR. American journal of roentgenology, 2006. **187**(4): Seite 1092-1106.
80. Flachskampf F., Decoodt P., Fraser A.G., Daniel W.G. and Roelandt J.R.T.C., *Recommendations for Performing Transoesophageal Echocardiography*. European Journal of Echocardiography, 2001. **2**(1): Seite 8-21.
81. Lethen H., Tries H.P., Michel R. and Lambertz H., *Transösophageale Echokardiographie Durchführung und diagnostische Möglichkeiten*. Der Internist, 2014. **43**(8): Seite 972-988.
82. Schünke M., Schulte E., Schumacher U., Voll M. and Wesker K., *Prometheus Lernatlas der Anatomie - Hals und innere Organe*. 2005, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. Seite 145.

83. Hilberath J.N., Oakes D.A., Shernan S.K., Bulwer B.E., D'Ambra M.N. and Eltzschig H.K., *Safety of transesophageal echocardiography*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2010. **23**(11): Seite 1115-1127.
84. Lang R.M., Mor-Avi V., Sugeng L., Nieman P.S. and Sahn D.J., *Three-dimensional echocardiography - The benefits of the additional dimension*. Journal of the American College of Cardiology, 2006. **48**(10): Seite 2053-2069.
85. Mor-Avi V., Sugeng L. and Lang R.M., *Real-time 3-dimensional echocardiography: an integral component of the routine echocardiographic examination in adult patients?* Circulation, 2009. **119**(2): Seite 314-29.
86. Agricola E., Badano L., Mele D., Galderisi M., Slavich M., Sciomer S., Nistri S., Ballo P., D'Andrea A. and Mondillo S., *Real-time three dimensional transesophageal echocardiography: technical aspects and clinical applications*. Heart International, 2010. **5**(1): Seite 22-26.
87. Hung J., Lang R., Flachskampf F., Shernan S.K., McCulloch M.L., Adams D.B., Thomas J., Vannan M. and Ryan T., *3D echocardiography: a review of the current status and future directions*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2007. **20**(3): Seite 213-233.
88. Sugeng L., Shernan S.K., Salgo I.S., Weinert L., Shook D., Raman J., Jeevanandam V., Dupont F., Settlemier S., Savord B., Fox J., Mor-Avi V. and Lang R.M., *Live 3-dimensional transesophageal echocardiography - Initial experience using the fully-sampled matrix array probe*. Journal of the American College of Cardiology, 2008. **52**(6): Seite 446-449.
89. Vegas A. and Meineri M., *Three-dimensional transesophageal echocardiography is a major advance for intraoperative clinical management of patients undergoing cardiac surgery: A core review*. Anesthesia & Analgesia, 2010. **110**(6): Seite 1548-1573.
90. Kwak J., Andrawes M., Garvin S. and D'Ambra M.N., *3D transesophageal echocardiography: a review of recent literature 2007-2009*. Current Opinion in Anesthesiology, 2010. **23**(1): Seite 80-88.
91. Vegas A., *Three-dimensional transesophageal echocardiography: Principles and clinical applications*. Annals of Cardiac Anaesthesia, 2016. **19**: Seite 35-43.

92. van Noord P.T., Scohy T.V., McGhie J. and Bogers A.J.J.C., *Three-dimensional transesophageal echocardiography in Ebstein's anomaly*. *Interact Cardiovascular Thoracic Surgery*, 2010. **10**(5): Seite 836-837.
93. Hahn R.T., Abraham T., Adams M.S., Bruce C.J., Glas K.E., Lang R.M., Reeves S.T., Shanewise J.S., Siu S.C., Stewart W. and Picard M.H., *Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists*. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2013. **26**(9): Seite 921-964.
94. Faletra F.F., Pedrazzini G., Pasotti E., Muzzarelli S., Dequarti M.C., Murzilli R., Schlossbauer S.A., Slater I.P. and Moccetti T., *3D TEE during catheter-based interventions*. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*, 2014. **7**(3): Seite 292-308.
95. Feldman T., Wasserman H.S., Herrmann H.C., Gray W., Block P.C., Whitlow P., St Goar F., Rodriguez L., Silvestry F., Schwartz A., Sanborn T.A., Condado J.A. and Foster E., *Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique - Six-month results of the EVEREST Phase I clinical trial*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005. **46**(11): Seite 2134-2140.
96. Swaans M.J., Van den Branden B.J.L., Van der Heyden J.A.S., Post M.C., Rensing B.J.W.M., Eefting F.D., Plokker H.W.M. and Jaarsma W., *Three-dimensional transoesophageal echocardiography in a patient undergoing percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge clip technique*. *European Journal of Echocardiography*, 2009. **10**(8): Seite 982-983.
97. Swaans M.J., Post M.C., Van den Branden B.J. and Van der Heyden J.A.S., *A complicated transseptal puncture during Mitraclip procedure: saved by 3D-TEE*. *European Journal of Echocardiography*, 2011. **12**(12): Seite E45.
98. Nakajima H., Seo Y., Ishizu T., Yamamoto M., Machino T., Harimura Y., Kawamura R., Sekiguchi Y., Tada H. and Aonuma K., *Analysis of the left atrial appendage by three-dimensional transesophageal echocardiography*. *American Journal of Cardiology*, 2010. **106**(6): Seite 885-892.
99. Shah S.J., Bardo D.M., Sugeng L., Weinert L., Lodato J.A., Knight B.P., Lopez J.J. and Lang R.M., *Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography of the left atrial*

- appendage: initial experience in the clinical setting.* Journal of the American Society of Echocardiography, 2008. **21**(12): Seite 1362-1368.
100. Nucifora G., Faletra F.F., Regoli F., Pasotti E., Pedrazzini G., Moccetti T. and Auricchio A., *Evaluation of the left atrial appendage with real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography: Implications for catheter-based left atrial appendage closure.* Circulation Cardiovascular Imaging, 2011. **4**(5): Seite 514-523.
101. Lang R.M., Badano L.P., Tsang W., Adams D.H., Agricola E., Buck T., Faletra F.F., Franke A., Hung J., de Isla L.P., Kamp O., Kasprzak J.D., Lancellotti P., Marwick T.H., McCulloch M.L., Monaghan M.J., Nihoyannopoulos P., Pandian N.G., Pellikka P.A., Pepi M., Roberson D.A., Shernan S.K., Shirali G.S., Sugeng L., Ten Cate F.J., Vannan M.A., Zamorano J.L. and Zoghbi W.A., *EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography.* European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2012. **13**(1): Seite 1-46.
102. Ebersberger U., Schoepf U.J., Hoffmann E. and Leber W.A., *Aktueller Stellenwert von CT und MRT in der Koronardiagnostik.* Der Kardiologe, 2012. **6**(2): Seite 163-175.
103. Achenbach S., *Die Rolle der Kardio-CT im klinischen Alltag - Update 2010.* Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2010. **135**(39): Seite 1918-1922.
104. Soon K. and Wong C., *Coronary computed tomography angiography: a new wave of cardiac imaging.* Intern Med J, 2012. **42 Suppl 5**: Seite 22-9.
105. Wang D.D., Eng M., Kupsy D., Myers E., Forbes M., Rahman M., Zaidan M., Parikh S., Wyman J., Pantelic M., Song T., Nadig J., Karabon P., Greenbaum A. and O'Neill W., *Application of 3-Dimensional Computed Tomographic Image Guidance to WATCHMAN Implantation and Impact on Early Operator Learning Curve: Single-Center Experience.* Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Intervention, 2016. **9**(22): Seite 2329-2340.
106. Arad Y., Spadaro L.A., Goodman K., Newstein D. and Guerci A.D., *Prediction of coronary events with electron beam computed tomography.* Journal of the American College of Cardiology, 2000. **36**(4): Seite 1253-1260.
107. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., Zusmer N.R., Viamonte M. and Detrano R., *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography.* Journal of the American College of Cardiology, 1990. **15**(4): Seite 827-832.

108. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren W.M.M., Albus C., Benlian P., Boysen G., Cifkova R., Deaton C., Ebrahim S., Fisher M., Germano G., Hobbs R., Hoes A., Karadeniz S., Mezzani A., Prescott E., Ryden L., Scherer M., Syväne M., Scholte Op Reimer W.J.M., Vrints C., Wood D., Zamorano J.L. and Zannad F., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)*. European Heart Journal, 2012. **33**(13): Seite 1635-1701.
109. Mark D.B., Berman D.S., Budoff M.J., Carr J.J., Gerber T.C., Hecht H.S., Hlatky M.A., Hodgson J.M., Lauer M.S., Miller J.M., Morin R.L., Mukherjee D., Poon M., Rubin G.D. and Schwartz R.S., *ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography*. Journal of the American College of Cardiology, 2010. **55**(23): Seite 2663-2699.
110. Schroeder S., Achenbach S., Bengel F., Burgstahler C., Cademartiri F., de Feyter P., George R., Kaufmann P., Kopp A.F., Knuuti J., Ropers D., Schuijf J., Tops L.F. and Bax J.J., *Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements*. European Heart Journal, 2008. **29**(4): Seite 531-556.
111. Delgado V., Ng A.C., van de Veire N.R., van der Kley F., Schuijf J.D., Tops L.F., de Weger A., Tavilla G., de Roos A., Kroft L.J., Schalij M.J. and Bax J.J., *Transcatheter aortic valve implantation: role of multi-detector row computed tomography to evaluate prosthesis positioning and deployment in relation to valve function*. European Heart Journal, 2010. **31**(9): Seite 1114-1123.
112. Cribier A., *Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description*. Circulation, 2002. **106**(24): Seite 3006-3008.
113. Romero J., Husain S.A., Kelesidis I., Sanz J., Medina H.M. and Garcia M.J., *Detection of left atrial appendage thrombus by cardiac computed tomography in patients with atrial fibrillation - A meta-analysis*. Circulation Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(2): Seite 185-194.
114. van Rosendaal P.J., Katsanos S., van den Brink O.W.V., Scholte A.J.H.A., Trines S.A., Bax J.J., Schalij M.J., Marsan N.A. and Delgado V., *Geometry of left atrial appendage assessed with multidetector-row computed tomography: Implications for transcatheter closure devices*. EuroIntervention, 2014. **10**(3): Seite 364-371.

115. Walker D.T., Humphries J.A. and Phillips K.P., *Anatomical analysis of the left atrial appendage using segmented, three-dimensional cardiac CT: A comparison of patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation*. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology, 2012. **34**(2): Seite 173-179.
116. Einstein A.J., Moser K.W., Thompson R.C., Cerqueira M.D. and Henzlova M.J., *Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging*. Circulation, 2007. **116**(11): Seite 1290-1305.
117. Flohr T.G., De Cecco C.N., Schmidt B., Wang R., Schoepf U.J. and Meinel F.G., *Computed tomographic assessment of coronary artery disease - State-of-the-art imaging techniques*. Radiologic Clinics of North America, 2015. **53**(2): Seite 271-285.
118. Den Harder A.M., Willeminck M.J., De Ruiter Q.M.B., De Jong P.A., Schilham A.M.R., Krestin G.P., Leiner T. and Budde R.P.J., *Dose reduction with iterative reconstruction for coronary CT angiography: a systematic review and meta-analysis*. The British Journal of Radiology, 2016. **89**(1058): Seite 1-9.
119. Mettler F.A., Jr., Huda W., Yoshizumi T.T. and Mahesh M., *Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: A catalog*. Radiology, 2008. **248**(1): Seite 254-263.
120. Hergan K., Globits S., Schuchlenz H., Kaiser B., Fiegl N., Artmann A., Hawlisch K., Newrkla S., Gessner M., Bernt R., Schuler J., Friedrich G., Trieb T., Wolf F., Reiter G., Sorantin E., Loewe C. and Gamillscheg A., *Klinischer Stellenwert und Indikationen zur Magnetresonanztomografie des Herzens 2013: Ein interdisziplinäres Expertenstatement*. RöFo: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und bildgebenden Verfahren, 2013. **185**(3): Seite 209-218.
121. Hundley W.G., Bluemke D.A., Finn J.P., Flamm S.D., Fogel M.A., Friedrich M.G., Ho V.B., Jerosch-Herold M., Kramer C.M., Manning W.J., Patel M., Pohost G.M., Stillman A.E., White R.D. and Woodard P.K., *ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance* Journal of the American College of Cardiology, 2010. **55**(23): Seite 2614-2662.
122. Watson P.E., Watson I.D. and Batt R.D., *Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements*. The American Journal of Clinical Nutrition, 1980. **33**(1): Seite 27-39.
123. Schild H.H., *MRI made easy*. 1990, Schering AG: Berlin. Seite 6-38.

124. Schick F., *Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)*. Radiologe, 2005. **45**(1): Seite 69-86.
125. Gutberlet M., *Kardiale Magnetresonanztomographie - Vom Bild zur Diagnose*. Radiologe, 2013. **53**(11): Seite 1033-1052.
126. Kramer C.M., Barkhausen J., Flamm S.D., Kim R.J. and Nagel E., *Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2013. **15**: Seite 91.
127. Schick F., *Sequenzen in der MRT - Teil 1*. Radiologe, 2006. **46**(7): Seite 615-627.
128. Schulte B., Boldt A. and Beyer D., *MRT des Herzens und der Gefäße*, in *MRT des Herzens und der Gefäße*. 2005, Springer: Berlin. Seite 34.
129. Gotschy A., Wissmann L., Goolaub D.S., Niemann M., Hamada S., Kozerke S. and Manka R., *First fusion and combined evaluation of 3D-CMR perfusion with 3D-MR coronary angiography*. International Journal of Cardiology, 2016. **202**: Seite 62-63.
130. Galea N., Carbone I., Cannata D., Cannavale G., Conti B., Galea R., Frustaci A., Catalano C. and Francone M., *Right ventricular cardiovascular magnetic resonance imaging: normal anatomy and spectrum of pathological findings*. Insights Imaging, 2013. **4**(2): Seite 213-223.
131. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M.A., Jaarsma T., Kober L., Lip G.Y.H., Maggioni A.P., Parkhomenko A., Pieske B.M., Popescu B.A., Ronnevik P.K., Rutten F.H., Schwitter J., Seferovic P., Stepinska J., Trindade P.T., Voors A.A., Zannad F. and Zeiher A., *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012*. European Heart Journal, 2012. **33**(14): Seite 1787-1847.
132. Ghosn M.G. and Shah D.J., *Important advances in technology and unique applications related to cardiac magnetic resonance imaging*. Methodist DeBakey Cardiovascular Journal, 2014. **10**(3): Seite 159-162.
133. Pappone C., Rosanio S., Oreto G., Tocchi M., Gugliotta F., Vicedomini G., Salvati A., Dicandia C., Mazzone P., Santinelli V., Gulletta S. and Chierchia S., *Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new Anatomic approach for curing atrial fibrillation*. Circulation, 2000. **102**(21): Seite 2619-2628.

134. Mathew S., Kuck K.H. and Tilz R., *Vorhofflimmern: Interventionelle Therapien - In den Rhythmus bringen*. Deutsches Ärzteblatt, 2014. **111**(24-26).
135. Anselmino M., Blandino A., Beninati S., Rovera C., Boffano C., Belletti M., Caponi D., Scaglione M., Cesarani F. and Gaita F., *Morphologic analysis of left atrial anatomy by magnetic resonance angiography in patients with atrial fibrillation: a large single center experience*. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2011. **22**(1): Seite 1-7.
136. Mohrs O.K., Wunderlich N., Petersen S.E., Pottmeyer A. and Kauczor H.U., *Contrast-enhanced CMR in patients after percutaneous closure of the left atrial appendage: A pilot study*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2011. **13**: Seite 1-7.
137. Salzberg S.P., Gillinov A.M., Anyanwu A., Castillo J., Filsoufi F. and Adams D.H., *Surgical left atrial appendage occlusion: evaluation of a novel device with magnetic resonance imaging*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2008. **34**(4): Seite 766-770.
138. Chang S.H., Tsao H.M., Wu M.H., Tai C.T., Chang S.L., Wongcharoen W., Lin Y.J., Lo L.W., Hsieh M.H., Sheu M.H., Chang C.Y., Hou C.J.Y. and Chen S.A.E., *Morphological changes of the left atrial appendage after catheter ablation of atrial fibrillation*. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2007. **18**(1): Seite 47-52.
139. Ohyama H., Hosomi N., Takahashi T., Mizushige K., Osaka K., Kohno M. and Koziol J.A., *Comparison of magnetic resonance imaging and transesophageal echocardiography in detection of thrombus in the left atrial appendage*. Stroke, 2003. **34**(10): Seite 2436-2439.
140. Mohrs O.K., Nowak B., Petersen S.E., Welsner M., Rubel C., Magedanz A., Kauczor H.U. and Voigtlaender T., *Thrombus detection in the left atrial appendage using contrast-enhanced MRI: A pilot study*. AJR. American journal of roentgenology, 2006. **186**(1): Seite 198-205.
141. Herzog B., Greenwood J. and Plein S., *Cardiovascular Magnetic Resonance Pocket Guide*. 2013.
142. Dill T., *Contraindications to magnetic resonance imaging*. Heart, 2008. **94**(7): Seite 943-948.
143. Scheef L., Landsberg M.W. and Boecker H., *Methodische Aspekte der funktionellen Neurobildung im MRT-Hochfeldbereich: eine kritische Übersicht*. RöFo: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und bildgebenden Verfahren, 2007. **179**(9): Seite 925-931.

144. Heismann B., Ott M. and Grodzki D., *Sequence-based acoustic noise reduction of clinical MRI scans*. Magnetic Resonance in Medicine, 2015. **73**(3): Seite 1104-1109.
145. Murphy K.J. and Brunberg J.A., *Adult claustrophobia, anxiety and sedation in MRI*. Magnetic Resonance Imaging, 1997. **15**(1): Seite 51-54.
146. Verband der Privaten Krankenversicherung, *Die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) mit verkürzten Leistungsbezeichnungen - Kurz-GOÄ -*. 2013.
147. Hausleiter J., Meyer T., Hermann F., Hadamitzky M., Krebs M., Gerber T.C., McCollough C., Martinoff S., Kastrati A., Schömig A. and Achenbach S., *Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography*. JAMA, 2009. **301**(5): Seite 500-507.
148. Buck T., Breithardt O.A., Faber L., Fehske W., Flachskampf F.A., Franke A., Hagendorff A., Hoffmann R., Kruck I., Kücherer H., Menzel T., Pethig K., Tiemann K., Voigt J.U., Weidemann F. and Nixdorff U., *Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie*. Clinical Research in Cardiology Supplements, 2009. **4**(S1): Seite 3-51.
149. Flachskampf F.A., Badano L., Daniel W.G., Feneck R.O., Fox K.F., Fraser A.G., Pasquet A., Pepi M., Perez de Isla L., Zamorano J.L., Roelandt J.R.T.C. and Pierard L., *Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010*. European Journal of Echocardiography, 2010. **11**(7): Seite 557-576.
150. Franke A., *Three-dimensional Echocardiography*. 2014, Springer: Berlin. Seite 81.
151. Kunert M. and Ulbricht L.J., *Praktische Echokardiographie*. 2006, Deutscher Ärzte-Verlag: Köln. Seite 22.
152. Dyal H.W., Frith M.D. and Reeves S.T., *A Practical Approach to Transesophageal Echocardiography*. 2008, Lippincott Williams & Wilkins. Seite 435.
153. Donal E., Yamada H., Leclercq C. and Herpin D., *The left atrial appendage, a small, blind-ended structure - A review of its echocardiographic evaluation and its clinical role*. Chest, 2005. **128**(3): Seite 1853-1862.
154. Stolzmann P., Götti R. and Fornaro J., *Wie funktioniert CT?* 2011, Springer: Berlin. Seite 24-25, 45.
155. Baumüller S., *Praxisbuch Herz-CT*. 2009, Springer: Heidelberg. Seite 55.

156. *Facharztprüfung Radiologie*, Albes G., Editor. 2013, Thieme: Stuttgart. Seite 541.
157. Barskova T., Leitner K. and Oesterreich R., *Kurzgefasste Statistik für die Klinische Forschung*. 2008, Springer: Heidelberg. Seite 84, 88-93, 94-98, 99-112, 140-144, 310-314.
158. Landis J.R. and Koch G.G., *The measurement of observer agreement for categorical data*. Biometrics, 1977. **33**(1): Seite 159-174.
159. Hilgers R.D., Scheiber V. and Bauer P., *Einführung in die Medizinische Statistik*. 2007, Springer: Berlin. Seite 31, 83.
160. du Prel J.B., Rohrig B., Hommel G. and Blettner M., *Auswahl statistischer Testverfahren*. Deutsches Ärzteblatt International, 2010. **107**(19): Seite 343-348.
161. Altman D.G., *Practical statistics for medical research*. 1999, Chapman & Hall/CRC: Boca Raton. Seite 336-351, 351-358.
162. Budge L.P., Shaffer K.M., Moorman J.R., Lake D.E., Ferguson J.D. and Mangrum J.M., *Analysis of in vivo left atrial appendage morphology in patients with atrial fibrillation: a direct comparison of transesophageal echocardiography, planar cardiac CT, and segmented three-dimensional cardiac CT*. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology, 2008. **23**(2): Seite 87-93.
163. Hoffmann R., *Positionspapier zu Qualitätsstandards in der Echokardiographie*. Zeitschrift für Kardiologie, 2004. **93**(12): Seite 975-986.
164. Nihoyannopoulos P., Fox K., Fraser A. and Pinto F., *EAE laboratory standards and accreditation*. European Journal of Echocardiography, 2007. **8**(1): Seite 80-87.
165. Popescu B.A., Stefanidis A., Nihoyannopoulos P., Fox K.F., Ray S., Cardim N., Rigo F., Badano L.P., Fraser A.G., Pinto F., Zamorano J.L., Habib G., Maurer G. and Lancellotti P., *Updated standards and processes for accreditation of echocardiographic laboratories from the European Association of Cardiovascular Imaging: an executive summary*. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2014. **15**(11): Seite 1188-1193.
166. Popescu B.A., Andrade M.J., Badano L.P., Fox K.F., Flachskampf F.A., Lancellotti P., Varga A., Sicari R., Evangelista A., Nihoyannopoulos P., Zamorano J.L., Derumeaux G., Kasprzak J.D. and Roelandt J.R.T.C., *European Association of Echocardiography recommendations for*

- training, competence, and quality improvement in echocardiography*. European Journal of Echocardiography, 2009. **10**(8): Seite 893-905.
167. Flachskampf F.A., Wouters P.F., Edvardsen T., Evangelista A., Habib G., Hoffman P., Hoffmann R., Lancellotti P., Pepi M., Erwan D. and Fausto R., *Recommendations for transoesophageal echocardiography: EACVI update 2014*. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2014. **15**(4): Seite 353-365.
168. Weiner R.B., Wang F., Hutter A.M., Jr., Wood M.J., Berkstresser B., McClanahan C., Neary J., Marshall J.E., Picard M.H. and Baggish A.L., *The feasibility, diagnostic yield, and learning curve of portable echocardiography for out-of-hospital cardiovascular disease screening*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2012. **25**(5): Seite 568-575.
169. Vignon P., Rambaud G., François B., Cornu E. and Gastinne H., *Échocardiographie transœsophagienne pour le diagnostic des lésions traumatiques des grands vaisseaux intrathoraciques chez 150 patients: Influence de la courbe d'apprentissage*. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 1998. **17**(10): Seite 1206-1216.
170. Stoddard M.F., Hammons R.T. and Longaker R.A., *Doppler transesophageal echocardiographic determination of aortic valve area in adults with aortic stenosis*. American Heart Journal, 1996. **132**(2): Seite 337-342.
171. Khurram I.M., Dewire J., Mager M., Maqbool F., Zimmerman S.L., Zipunnikov V., Beinart R., Marine J.E., Spragg D.D., Berger R.D., Ashikaga H., Nazarian S. and Calkins H., *Relationship between left atrial appendage morphology and stroke in patients with atrial fibrillation*. Heart Rhythm, 2013. **10**(12): Seite 1843-1849.
172. Kimura T., Takatsuki S., Inagawa K., Katsumata Y., Nishiyama T., Nishiyama N., Fukumoto K., Aizawa Y., Tanimoto Y., Tanimoto K., Jinzaki M. and Fukuda K., *Anatomical characteristics of the left atrial appendage in cardiogenic stroke with low CHADS2 scores*. Heart Rhythm, 2013. **10**(6): Seite 921-925.
173. Kosiuk J., Nedios S., Kornej J., Koutalas E., Bertagnolli L., Rolf S., Arya A., Sommer P., Husser D., Hindricks G. and Bollmann A., *Impact of left atrial appendage morphology on peri-interventional thromboembolic risk during catheter ablation of atrial fibrillation*. Heart Rhythm, 2014. **0**(0): Seite 1-6.

174. Nedios S., Koutalas E., Kornej J., Rolf S., Arya A., Sommer P., Husser D., Hindricks G. and Bollmann A., *Cardiogenic stroke despite low CHA2DS2-VASc Score: Assessing stroke risk by left atrial appendage anatomy (ASK LAA)*. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2015. **26**: Seite 915-921.
175. Nedios S., Kornej J., Koutalas E., Bertagnolli L., Kosiuk J., Rolf S., Arya A., Sommer P., Husser D., Hindricks G. and Bollmann A., *Left atrial appendage morphology and thromboembolic risk after catheter ablation for atrial fibrillation*. Heart Rhythm, 2014. **11**(12): Seite 2239-2246.
176. Fukushima K., Fukushima N., Kato K., Ejima K., Sato H., Fukushima K., Saito C., Hayashi K., Arai K., Manaka T., Ashihara K., Shoda M. and Hagiwara N., *Correlation between left atrial appendage morphology and flow velocity in patients with paroxysmal atrial fibrillation*. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2016. **17**(1): Seite 59-66.
177. Korhonen M., Muuronen A., Arponen O., Mustonen P., Hedman M., Jäkälä P., Vanninen R. and Taina M., *Left atrial appendage morphology in patients with suspected cardiogenic stroke without known atrial fibrillation*. PLoS One, 2015. **10**(3): Seite e0118822.
178. Kong B., Liu Y., Hu H., Wang L., Fan Y., Mei Y., Liu W., Liao J., Liu D., Xing D. and Huang H., *Left atrial appendage morphology in patients with atrial fibrillation in China: implications for stroke risk assessment from a single center study*. Chinese Medical Journal, 2014. **127**(24): Seite 4210-4214.
179. Taina M., Korhonen M., Haataja M., Muuronen A., Arponen O., Hedman M., Jäkälä P., Sipola P., Mustonen P. and Vanninen R., *Morphological and volumetric analysis of left atrial appendage and left atrium: cardiac computed tomography-based reproducibility assessment*. PLoS One, 2014. **9**(7): Seite 1-8.
180. Jeong W.K., Choi J.H., Son J.P., Lee S., Lee M.J., Choe Y.H. and Bang O.Y., *Volume and morphology of left atrial appendage as determinants of stroke subtype in patients with atrial fibrillation*. Heart Rhythm, 2015. **13**: Seite 820-827.
181. Akinboboye O., Sumner J., Gopal A., King D., Shen Z., Bardfeld P., Blanz L. and Brown E.J., *Visual estimation of ejection fraction by two-dimensional echocardiography: the learning curve*. Clinical Cardiology, 1995. **18**(12): Seite 726-729.

182. Ilercil A., Kondapaneni J., Hla A. and Shirani J., *Influence of age on left atrial appendage function in patients with nonvalvular atrial fibrillation*. *Clinical Cardiology*, 2001. **24**(1): Seite 39-44.
183. Bashir M., Asher C.R., Schaffer K., Murray R.D., Apperson-Hansen C., Jasper S.E., Thomas J.D. and Klein A.L., *Left atrial appendage spontaneous echo contrast in patients with atrial arrhythmias using integrated backscatter and transesophageal echocardiography*. *The American Journal of Cardiology*, 2001. **88**(8): Seite 923-927.
184. Ozer N., Kiliç H., Arslan U., Atalar E., Aksöyek S., Övünç K., Ay H., Ozturk E., Karaagaoglu E., Tokgozoglu L. and Kes S.S., *Echocardiographic predictors of left atrial appendage spontaneous echocontrast in patients with stroke and atrial fibrillation*. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2005. **18**(12): Seite 1362-1365.
185. Vincelj J., Sokol I. and Jaksic O., *Prevalence and clinical significance of left atrial spontaneous echo contrast detected by transesophageal echocardiography*. *Echocardiography*, 2002. **19**(4): Seite 319-324.
186. Black I.W., Hopkins A.P., Lee L.C.L. and Walsh W.F., *Left atrial spontaneous echo contrast: A clinical and echocardiographic analysis*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1991. **18**(2): Seite 398-404.
187. *The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators*. *N Engl J Med*, 1990. **323**(22): Seite 1505-11.
188. Uçerler H., Ikiz Z.A. and Özgür T., *Human left atrial appendage anatomy and overview of its clinical significance*. *The Anatolian Journal of Cardiology*, 2013. **13**(6): Seite 566-572.
189. Anselmino M., Scaglione M., Di Biase L., Gili S., Santangeli P., Corsinovi L., Pianelli M., Cesarani F., Faletti R., Righi D., Natale A. and Gaita F., *Left atrial appendage morphology and silent cerebral ischemia in patients with atrial fibrillation*. *Heart Rhythm*, 2014. **11**(1): Seite 2-7.
190. Chung H., Jeon B., Chang H.J., Han D., Shim H., Cho I.J., Shim C.Y., Hong G.R., Kim J.S., Jang Y. and Chung N., *Predicting peri-device leakage of left atrial appendage device closure using novel three-dimensional geometric CT analysis*. *Journal of Cardiovascular Ultrasound*, 2015. **23**(4): Seite 211-218.

191. Kreidieh B., Rojas F., Schurmann P., Dave A.S., Kashani A., Rodríguez-Mañero M. and Valderrábano M., *Left atrial appendage remodeling after lariat left atrial appendage ligation*. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, 2015. **8**(6): Seite 1351-1358.
192. Lazoura O., Ismail T.F., Pavitt C., Lindsay A., Sriharan M., Rubens M., Padley S., Duncan A., Wong T. and Nicol E., *A low-dose, dual-phase cardiovascular CT protocol to assess left atrial appendage anatomy and exclude thrombus prior to left atrial intervention*. The International Journal of Cardiovasc Imaging, 2016. **32**(2): Seite 347-54.
193. Kishima H., Mine T., Ashida K., Sugahara M., Kodani T. and Masuyama T., *Does left atrial appendage morphology influence left atrial appendage flow velocity?* Circulation Journal, 2015. **79**(8): Seite 1706-1711.
194. Zhao Y., Zhang P.P., Xu Q.F., Yu L.W., Yu Y. and Li Y.G., *Relationship between left atrial appendage morphology and thrombus formation in patients with atrial fibrillation*. International Journal of Cardiology, 2015. **188**: Seite 86-88.
195. Li C.Y., Gao B.L., Liu X.W., Fan Q.Y., Zhang X.J., Liu G.C., Yang H.Q., Feng P.Y., Wang Y. and Song P., *Quantitative evaluation of the substantially variable morphology and function of the left atrial appendage and its relation with adjacent structures*. PLoS One, 2015. **10**(7): Seite 1-19.
196. Yamamoto M., Seo Y., Kawamatsu N., Sato K., Sugano A., Machino-Ohtsuka T., Kawamura R., Nakajima H., Igarashi M., Sekiguchi Y., Ishizu T. and Aonuma K., *Complex left atrial appendage morphology and left atrial appendage thrombus formation in patients with atrial fibrillation*. Circulation: Cardiovascular Imaging, 2014. **7**(2): Seite 337-343.
197. Gorani D., Dilic M., Kulic M., Gojak R., Zvizdic F., Gorani N., Mekic M. and Miseljic S., *Comparison of two and three dimensional transthoracic versus transesophageal echocardiography in evaluation of anatomy and pathology of left atrial appendage*. Medical Archives, 2013. **67**(5): Seite 318-321.
198. Boucebci S., Pambrun T., Velasco S., Duboe P.O., Ingrand P. and Tasu J.P., *Assessment of normal left atrial appendage anatomy and function over gender and ages by dynamic cardiac CT*. European Radiology, 2015. **26**(5): Seite 1512-1520.
199. Fastner C., Behnes M., Sartorius B., Yildiz M., Mashayekhi K., El-Battrawy I., Lehmann R., Baumann S., Becher T., Borggrefe M. and Akin I., *Left atrial appendage morphology,*

- echocardiographic characterization, procedural data and in-hospital outcome of patients receiving left atrial appendage occlusion device implantation: a prospective observational study.* BMC Cardiovascular Disorders, 2016. **16**(1): Seite 1-9.
200. Heist E.K., Refaat M., Danik S.B., Holmvang G., Ruskin J.N. and Mansour M., *Analysis of the left atrial appendage by magnetic resonance angiography in patients with atrial fibrillation.* Heart Rhythm, 2006. **3**(11): Seite 1313-1318.
201. Makino N., Nishino M., Ishiyama A., Tanaka A., Okamoto N., Mori N., Lee Y., Yoshimura T., Nakamura D., Taniike M., Kato H., Egami Y., Shutta R., Morita H., Tanouchi J. and Yamada Y., *Left atrial appendage morphologic pattern determined by computed tomography is a novel predictor of high risk patient for embolism with atrial fibrillation.* Journal of the American College of Cardiology, 2013. **61**(10): Seite E272.
202. Agmon Y., Khandheria B.K., Gentile F. and Seward J.B., *Clinical and echocardiographic characteristics of patients with left atrial thrombus and sinus rhythm - Experience in 20 643 consecutive transesophageal echocardiographic examinations.* Circulation, 2002. **105**(1): Seite 27-31.
203. Sadanandan S. and Sherrid N.V., *Clinical and echocardiographic characteristics of left atrial spontaneous echo contrast in sinus rhythm.* Journal of the American College of Cardiology, 2000. **35**(7): Seite 1932-1938.
204. Lupercio F., Carlos Ruiz J., Briceno D.F., Romero J., Villablanca P.A., Berardi C., Faillace R., Krumerman A., Fisher J.D., Ferrick K., Garcia M., Natale A. and Di Biase L., *Left atrial appendage morphology assessment for risk stratification of embolic stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis.* Heart Rhythm, 2016. **13**(7): Seite 1402-1409.
205. Park H.C., Shin J., Ban J.E., Choi J.I., Park S.W. and Kim Y.H., *Left atrial appendage: morphology and function in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation.* The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2013. **29**(4): Seite 935-944.
206. Tsiflikas I., Drosch T., Brodoefel H., Thomas C., Reimann A., Till A., Nittka D., Kopp A.F., Schroeder S., Heuschmid M. and Burgstahler C., *Diagnostic accuracy and image quality of cardiac dual-source computed tomography in patients with arrhythmia.* International Journal of Cardiology, 2010. **143**(1): Seite 79-85.

207. Rosendahl L., Ahlander B.M., Björklund P.G., Blomstrand P., Brudin L. and Engvall J.E., *Image quality and myocardial scar size determined with magnetic resonance imaging in patients with permanent atrial fibrillation: a comparison of two imaging protocols*. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 2010. **30**(2): Seite 122-129.

7 DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm für die Anregung des Themas, die Übernahme der Doktorvaterschaft sowie für die fachlichen Impulse.

Besonders möchte ich Frau Dr. med. Eva Susanne Kehmeier für die Betreuung der Doktorarbeit danken. Mit größter Motivation hat sie diese Arbeit auf hervorragende Weise betreut und stand stets mir Rat und Tat zur Seite. Ebenfalls möchte ich mich herzlich bei Frau Dr. med. Margot Sommer geb. Petersen für die ausgezeichnete Zusammenarbeit bedanken. Erst durch ihr überragendes Engagement ist die Arbeit zu dem geworden, was sie ist.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. med. Florian Bönner für die Unterstützung beim CMR Teil der Arbeit. Herrn PD Dr. med. Patric Kröpil sowie Herrn Dr. med. Joel Aissa möchte ich für die Zusammenarbeit im Bereich CT danken. Herrn PD Dr. rer. nat. Pablo E. Verde sowie Frau Anika Rottmann, M.Sc. danke ich für die statistische Unterstützung.

Den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Bildgebung/EMAH danke ich für den netten sowie kooperativen Austausch.