Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Der Einfluss von Galectin-3 auf die Entstehung eines mittels transoesophagealer Echokardiographie festgestellten thromboembolischen Milieus bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern

Dissertation

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

vorgelegt von
Friederike Hauffe
2022

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

gez.:
Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter: Prof. Dr. med. Hisaki Makimoto
Zweitgutachter: Prof. Dr. med. vom Dahl

Zusammenfassung

Vorhofflimmern (VHF) ist die weltweit häufigste Herzrhythmusstörung und ist mit einem fünffach erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert. Dieses Risiko resultiert aus der Bildung eines thromboembolischen Milieus im linken Vorhof, insbesondere im linken Herzohr (*left artrial appendage* (LAA)) mit der Gefahr einer arteriellen Embolie. Die Entstehung von Vorhofthromben beruht auf einer strukturellen fibrotischen Gewebsumwandlung, sowie durch eine ineffektive Vorhofkontraktion mit einhergehender Blutstase im Bereich des linken Vorhofs (LA). Derzeit ist bekannt, dass kardiale Biomarker den Zustand des Herzens bzw. des Vorhofs im Hinblick auf Herzinsuffizienz, strukturelle Veränderungen, entzündliche und fibrotische Prozesse, wiedergeben können. Besonders hervorzuheben ist dabei das Enzym Galectin-3 (Gal-3). Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob bereits antikoagulierte Patienten mit nicht valvulär bedingtem VHF und einem, mittels transoesophagealer Echokardiographie (TEE) detektierten thromboembolischen Milieus höhere Serum Werte von Gal-3 aufweisen und sich anhand der Konzentration von Gal-3 zukünftige thromboembolische Ereignisse (Th-Ereignisse) vorhersagen lassen. In vier Kardiologie-Zentren wurden 189 Patienten (67,2 ± 11 Jahre, 126 Männer (67%), CHA_2DS_2-VASc-*Score* 2,6 ± 1,7) mit symptomatischem paroxysmalen (n = 88, 47%) oder persistierendem VHF eingeschlossen, bei denen jeweils eine TEE durchgeführt wurde. Der Befund der TEE im LAA wurde klassifiziert als (1) keine relevanten Veränderungen, (2) spontaner Echokontrast (SEC), oder (3) Thrombus vorhanden. Die Gal-3-Konzentrationen im Serum wurden mittels *enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) gemessen. Bei 14 Patienten (7,4 %) konnten mittels TEE LAA Thromben und bei 34 Patienten (17,9 %) SEC`s festgestellt werden. Die Gal-3 Konzentrationen zeigten sich bei den Patienten mit LA/LAA Thromben (28,8±26,7 ng/ml vs. 12,2±5,5 ng/ml, p<0,0001) und SEC (22,8±16,0 ng/ml vs. 12,2±5,5 ng/ml, p<0,0001) signifikant höher, als bei Patienten, die keine relevanten Veränderungen im LA/LAA aufwiesen. Ebenfalls zeigte sich in der multivariablen Regressionsanalyse, dass die LAA Strömungsgeschwindigkeit (OR 0,9, p<0,001), das persistierende VHF (OR 32,5, p<0,001) und die Gal-3 Werte (OR 1,06, p<0,01) unabhängig voneinander mit dem Auftreten und der Entstehung eines Th-Milieus assoziiert sind. Während eines medianen *Follow-Up* von 1386 Tagen [890-1474], entwickelten 18 Patienten (9,5%) Th-Ereignisse. Gal-3 ≥ 15 ng/ml (Hazard ratio = 4,17; p <0,01) war der einzige unabhängige Prädiktor für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen. Bei einem *Cut-off*-Wert für Gal-3 von 15 ng/ml betrugen die Sensitivität und Spezifität zur Vorhersage von Th-Ereignissen 78% bzw. 67% und die *Area under the curve* (AUC) 0,77.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass eine höhere Serumkonzentration des kardialen Biomarkers Gal-3 mit der Entstehung und dem Auftreten eines linksatrialen thromboembolischen Milieus bei antikoagulierten Patienten mit VHF assoziiert ist und sogar zukünftige Th-Ereignisse vorhersagen kann.

Abstract

Left atrial remodeling associated with atrial fibrillation (AF) leads to an increased risk of thromboembolic events. This risk results from the formation of a thromboembolic environment in the left atrial appendage (LAA) with the risk of arterial embolism. The thrombus formation can be influenced by left atrium (LA) structural fibrotic change additional to the left atrial blood congestion.

Currently, cardiac biomarkers are known to represent the condition of the heart or atrium in terms of heart failure, structural changes, inflammatory and fibrotic processes. Of particular note is the enzyme galectin-3 (Gal-3). Gal-3 is known for playing an important role in cardiac fibrosis and contributes to left atrial remodeling. Our objective was to examine the relation of serum Gal-3 levels with left atrial thromboembolic milieu on transoesophageal echocardiography (TEE) in anticoagulated patients with non-valvular AF. At four cardiology centers, 189 patients (67.2 ± 11 years, 126 men (67%), CHA_2DS_2-VASc-Score 2.6 ± 1.7) with symptomatic paroxysmal (n = 88, 47%) or persistent AF undergoing TEE were enrolled. The finding of TEE in the left atrial appendage (LAA) was classified as (1) normal, (2) spontaneous echocardiographic contrast (SEC) present or (3) thrombus present. Serum Gal-3 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). In 14 patients (7.4%) LAA thrombus was demonstrated, and SEC was identified in 34 patients (17.9%). Gal-3 levels were significantly higher in patients with SEC (22.8±16.0 ng/ml vs 12.2±5.5 ng/ml, $p<0.0001$) and LAA thrombus (28.8±26.7 ng/ml vs 12.2±5.5 ng/ml, $p<0.0001$) as compared to patients with normal TEE findings. Persistent AF was associated with incidence of SEC as well as LAA thrombus ($p<0.01$). Multivariable regression analysis revealed that LAA velocity (OR 0.9, $p<0.001$), persistent AF (OR 32.5, $p<0.001$) and Gal-3 levels (OR 1.06, $p<0.01$) were independently associated with the presence of LAA thrombus. During a median follow-up of 1386 days [890-1474], 18 patients (9.5%) developed thromboembolic events. Gal-3 ≥15 ng/ml (Hazard ratio = 4.17; $p<0.01$) was the only independent predictor for the occurrence of thromboembolic events. At a cut-off value for Gal-3 of 15 ng/ml, sensitivity and specificity to predict thromboembolic events were 78% and 67%, respectively, and the area under the curve (AUC) was 0.77.

Conclusion: Higher concentrations of serum Gal-3, a marker of left atrial remodeling, were associated with the LAA thromboembolic milieu in anticoagulated patients with non-valvular AF and may predict future thromboembolic events.

Abkürzungsverzeichnis

AF	*Atrial fibrillation*, Vorhofflimmern
AK	Antikörper
AUC	Area under the curve, Fläche unter der Kurve
CRB	Carboanhydrate recognition binding
EKG	Echokardiogramm
ELISA	*enzyme-linked immunosorbent assay, enzymgekoppelter Immunoassay*
ESUS	*embolic stroke of undetermined source,* Schlaganfall unklarer Genese
Gal-3	Galectin-3
GDF-15	*Growth/Differentiation factor-15*, Wachstums-/Differenzierungsfaktor-15
HRP	*Horseradish Peroxidase*, Meerrettichperoxidase
ICM	*Insertable Cardiac Monitors*, implantierbarer Herzmonitor
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	*Left atrium, linker Vorhof*
LAA	*Left atrial appendage, linkes Vorhofohr*
LAD	Durchmesser des linken Vorhofs
LV	Linksventrikulär
LVEF	Links ventrikuläre Ejektionsfraktion
MMP-9	Matrix metallopeptidase 9
MRT	Magnetresonanztherapie
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
OAK	Orale Antikoagulation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PIIINP	Prokollagen III N-terminales Propeptid
Rpm	Rotation per minute, Rotationen pro Minute
SEC	*Spontaneous echo contrast,* spontaner Echokontrast
TE	Thromboembolie
TEE	Transoesophageale Echokardiographie
TGF	Transformierender Wachstumsfaktor
Th	Thromboembolisch
TIA	Transischämische Attacke
TMB	Tetramethylbenzidin
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Allgemeine Aspekte des VHF 1

1.1.1 Definition und Mechanismus des VHF 1

1.1.2 Prävalenz des VHF 2

1.1.3 Ätiologie der VHF Entwicklung 3

1.1.4 Komplikation des VHF 3

1.2 Detektion des VHF 5

1.3 Klassifikation des VHF 6

1.4 Therapie des VHF 6

1.4.1 Allgemeines Patientenmanagement 6

1.4.2 Spezifisches Patientenmanagement bei VHF 7

1.4.3 „ABC pathway“: Die drei Säulen der Therapie 8

1.4.3.1 „A” (Antikoagulation/Avoid stroke) 8

1.4.3.2 „B” (Better symptom management) 11

1.4.3.3 „C” (Cardiovascular and Comorbidity optimization) 12

1.5 Aktuelle Forschungszweige in der VHF Therapie 14

1.5.1 Direkte Antikoagulation nach ESUS: Warum ist es nicht effektiv? 14

1.6 Linksatriale Thromben – Mechanismus & Komplikation 16

1.6.1 Neues Konzept: Atriale Kardiomyopathie 16

1.6.2 Fibrotische Umbauprozesse und der kardiale Biomarker Galectin-3 17

1.7 Ziel der Arbeit - Arbeitshypothese 20

2 Material und Methoden 22

2.1 Methodik: Patientenrekrutierung 22

2.1.1 Einschlusskriterien 22

2.1.2 Ausschlusskriterien 22

2.2 Biologische Probengewinnung 23

2.3 Methodik: Transoesophageale Echokardiographie 23

2.4 Benötigtes Material für die Analyse des Enzyms Human Galectin-3 Platinum ELISA 24

2.5 Methodik: ELISA 25

2.5.1 Prinzip des Sandwich-ELISA 26

2.6 Methodik: Vorbereitung zur Analyse des Enzyms Human Galectin-3 Platinum ELISA 28

2.6.1 Probenvorbereitung 28

2.6.2 Vorbereitung des Wasch-Puffer 28

2.6.3 Vorbereitung Assay Buffer 29
2.6.4 Vorbereitung der HRP-konjugierten Antikörper 29
2.6.5 Vorbereitung des Galectin-3 Standard (lypophylisiert) 29
2.6.6 Herstellung einer Verdünnungsreihe / Standardlösung 30
2.6.7 Erstellung eines Testprotokolls 30
2.6.8 Erstellen der Standardkurve 32
2.7 Berechnungsformel und Rechenweg 33
2.8 Endpunkte der Studie 36
2.8.1 Primärer Endpunkt – Follow Up 36
2.8.1.1 Datenerhebung - primärer Endpunkt 36
2.8.2 Sekundärer Endpunkt 36
2.8.2.1 Datenerhebung - sekundärer Endpunkt 37
2.9 Methodik: statistische Auswertung 37
3 Ergebnisse 39
3.1 Patientencharakteristika 39
3.2 Untersuchungsergebnisse der Index-TEE – sekundärer Endpunkt 40
3.3 Galectin-3 Konzentrationen 50
3.3.1 Gesamtergebnisse der Galectin-3 Analyse 50
3.3.2 Galectin-3 Konzentrationen bezogen auf die TEE Ergebnisse 50
3.3.3 Galectin-3 Konzentrationen bezogen auf die Patientencharakteristika 55
3.4 Follow-Up 57
3.4.1 primärer Endpunkt 57
3.4.2 Einfluss der Patientencharakteristika auf den primären Endpunkt 58
4 Diskussion 64
4.1 Darstellung der Hauptergebnisse dieser Arbeit und deren Bedeutung im klinischen Alltag 64
4.2 Interpretation einzelner Ergebnisse 65
4.2.1 Gal-3 Konzentrationen und primärer Endpunkt 65
4.2.2 Gal-3 Konzentrationen und sekundärer Endpunkt 67
4.2.3 Risikostratifizierung 69
4.3 Atriale Kardiomyopathie und thromboembolisches Risiko 71
4.4 Verbesserung der thromboembolischen Risikostratifizierung 74
4.5 Weitere Projektmöglichkeiten basierend auf den Ergebnissen 75
4.6 Limitierung der Studie 77
5 Schlussfolgerung 78

6 Literatur und Quellenverzeichnis _____ 79

7 Anhang_____ 87

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Aspekte des VHF

1.1.1 Definition und Mechanismus des VHF

Vorhofflimmern (VHF) ist die weltweit häufigste Form der Herzrhythmusstörungen, die im Rahmen von verschiedenen kardialen und extrakardialen Grunderkrankungen auftreten kann [1], [2]. Meistens sind dabei ältere Patienten ab dem 7. Dezennium betroffen [3].

Das VHF ist charakterisiert durch eine ungeordnete Erregungsfront im Bereich der Vorhöfe mit einer Frequenz von 350-600/min. Durch die ungeordnete Erregung kommt es zu einer hämodynamisch ineffektiven Vorhofkontraktion. Die ineffektive Vorhofkontraktion kommt dadurch zustande, dass die Aktivierung in den Vorhöfen chaotisch und zu schnell verläuft, so dass hierdurch keine mechanische Kontraktion möglich ist (Abb. 1) [4], [5].

Diagnostisch lässt sich das VHF im Echokardiogram (EKG) durch unregelmäßige RR-Intervalle („arrhythmia absoluta“) sowie fehlende P-Wellen feststellen (Abb. 2). Weitere EKG-Kriterien sind die Flimmerwellen, insbesondere in der Ableitung V_1 und Ableitung II [5], [6].

Oft bleibt das VHF symptomlos, bei einigen Patienten treten Palpitationen, Abgeschlagenheit, Dyspnoe oder Herzrasen auf.

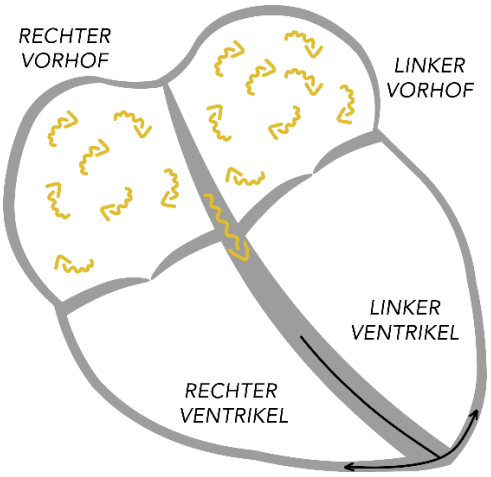


Abb. 1 Schematische Darstellung der pathophysiologischen Vorgänge bei Vorhofflimmern. Zu sehen ist eine chaotische Erregungsbildung (gelb) in den Vorhöfen. Durch den gelben gezackten Pfeil zwischen Vorhöfen und Kammern ist die unregelmäßige Überleitung auf die Kammern dargestellt.

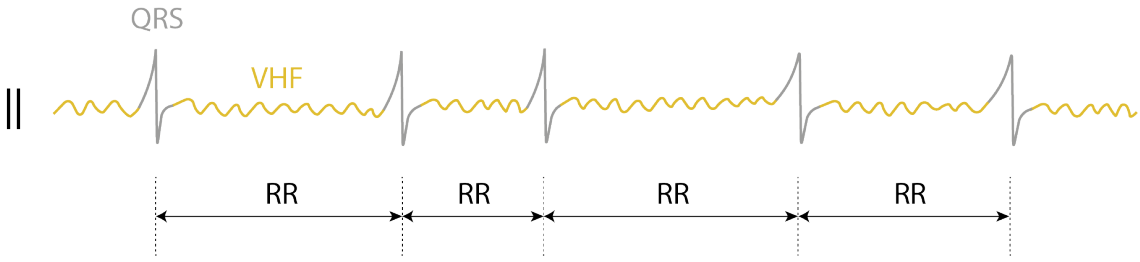


Abb. 2 Elektrokardiografische Befunde bei Vorhofflimmern ("absolute Arrhythmie"). Zu sehen sind die Flimmerwellen (gelb) in der EKG Ableitung II. In hellgrau sind die QRS-Komplexe mit unregelmäßigen RR-Abständen dargestellt. VHF = Vorhofflimmern

1.1.2 Prävalenz des VHF

VHF ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung in Deutschland. Es sind rund 1-2%, sprich ca. 800.000 Menschen in Deutschland davon betroffen [3]. Die Prävalenz des VHF nimmt dabei mit steigendem Alter stetig zu [7]. Während die Prävalenz bei den 35- bis 44-jährigen Männern bei 0,7% lag, betrug der entsprechende Wert für die der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen bereits 10,6% [3]. Auffällig ist dabei, dass die Patienten mehrheitlich männlichen Geschlechts sind, sowie über ein erhöhtes bzw. ungünstiges kardiovaskuläres Risikoprofil verfügen [3], [8]. Als ungünstiges kardiovaskuläres Risiko für die Entstehung eines VHF wird dabei das Vorhandensein von arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Adipositas, chronischer Niereninsuffizienz, sowie ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom angesehen [5]. Bereits in der Framingham Heart Study von 1992 wurde ein 1,5-fach höheres Risiko für Männer an Vorhofflimmern zu erkranken dargestellt [9].

Auch hier wurde eine Assoziation zwischen einem ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofil und dem Auftreten von VHF festgestellt.

Die allgemeine Zunahme der Prävalenz für Vorhofflimmern im steigenden Lebensalter ist nicht eindeutig geklärt. Mögliche Gründe für die steigende Prävalenz sind durch den demographischen Wandel, mit zunehmender alternder Bevölkerung, sowie durch bessere Detektionsmethoden zu erklären [10]. Ein weiterer Anstieg der Prävalenz wird über die nächsten Jahrzehnte weiter erwartet [11], [12].

1.1.3 Ätiologie der VHF Entwicklung

Die Ätiologie des VHF wird durch verschiedene kardiale und extrakardiale Ursachen begünstigt. Zur kardialen Genese gehören Herzklappenfehler, insbesondere der Mitralklappe, koronare Herzkrankheiten, Kardiomyopathien, Sinusknotensyndrome, bestehendes Vorhofflattern, hypertensive Herzkrankheiten und entzündliche Veränderungen wie z.B. die Myokarditis [5], [13], [14].

Zu den extrakardialen Ursachen zählen die Hyperthyreose, Elektrolytstörungen, das Schlafapnoe-Syndrom, Adipositas, die chronische Niereninsuffizienz sowie die Lungenarterienembolie [5], [15]. Auch gibt es medikamentös-toxische Ursachen, die einen Einfluss auf die Entstehung eines VHF haben. So ist z.B. ein Alkoholabusus (*Holiday-Heart-Syndrom*) mit dem Auftreten von VHF assoziiert [16]. Zudem haben direkte und indirekte Sympathomimetika Einfluss auf die Entstehung eines VHF.

Das VHF kann ebenso bei Herzgesunden und ohne weiteres Risikoprofil auftreten und ist damit idiopathischer Genese [4], [16]. Dieses ist bei circa 6-15% der Patienten der Fall [4], [16].

1.1.4 Komplikation des VHF

Durch die erhöhte Herzfrequenz und der unregelmäßigen atrioventrikulären Synchronität entwickeln ca. 20-30% der Patienten eine Herzinsuffizienz [5].

Einige Patienten fühlen sich in ihrer Lebensqualität eingeschränkt (über 60% der Patienten) und können dadurch, zusätzlich auch durch Medikamenten-

Nebenwirkungen, eine Depression entwickeln. Dieses gaben insgesamt 16-20% der Patienten mit VHF an [5].

Durch kleine Mikroembolien und Hypoperfusionen kann es zudem zu Läsionen im Bereich der weißen Hirnsubstanz kommen, welche kognitive Einschränkungen und/oder eine vaskuläre Demenz zur Folge haben können [17]. Eine durch VHF bedingte Demenz ist dabei mit einer schnelleren Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit beschrieben [18].

Die gefürchtetste Komplikation des VHF stellt jedoch der Schlaganfall dar [5], [11], [19], [20]. Durch die turbulenten Strömungen im linken Vorhof wird das Blut nicht vollständig in den Blutkreislauf gepumpt. Dadurch bleibt ein Anteil des Blutes im linken Vorhof zurück. Es entstehen Umbauprozesse im LA/LAA, die strukturelle und damit auch funktionelle Veränderungen beinhalten und ein thromboembolisches Milieu begünstigen. Ebenfalls spiegeln diese Umbauprozesse die Progression der Erkrankung wider.

Wie bereits einige Studien gezeigt haben, sind thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit VHF oft mit SECs und LAA Thromben assoziiert [21]–[23]. Diese Ereignisse lassen sich mittels TEE befunden. Da VHF bedingte Schlaganfälle im Gegensatz zu nicht VHF bedingten Schlaganfällen in der Regel eine schlechtere Prognose haben und häufig zum Tod führen, ist die Schlaganfallprophylaxe für die betroffenen Patienten von entscheidender Bedeutung [11], [24]–[28] (Tabelle 1).

Vorhofflimmern bezogene Komplikationen	Vorkommen	Mechanismus
Tod	1,5 bis 3,5-faches Risiko	Sterblichkeit steht in Verbindung mit: - Herzinsuffizienz, Komorbiditäten - Schlaganfällen
Schlaganfall	20-30% der ischämischen Schlaganfälle, 10% kryptogene Schlaganfälle	- Kardioembolie - Zusammenhang mit vaskulären Atheromen
LV Dysfunktion/ Herzinsuffizienz	20-30% aller VHF Patienten	- Überhöhte Herzfrequenz - Irreguläre ventrikuläre Kontraktion - Eine Hauptursache für die Entwicklung von VHF
Kognitive Defizite/ vaskuläre Demenz	1,4 bis 1,6-faches Risiko, (unabhängig von Schlaganfällen)	- Läsionen der weißen Hirnsubstanz, entzündliche Veränderungen - Hypoperfusion - Mikroembolien
Beeinträchtigung der Lebensqualität	>60% aller VHF Patienten	- schwere Symptome mit Einschränkung der Lebensqualität - Medikamenten-Nebenwirkung
Hospitalisierungen	10-40% jährliche Hospitalisierungsrate	- Behandlung von VHF in Verbindung mit Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, VHF bezogenen Symptomen - Behandlungsbedingte Komplikationen

Tabelle 1 Komplikationen des Vorhofflimmerns. LV= Linksventrikulär, VHF= Vorhofflimmern

1.2 Detektion des VHF

Der Goldstandard zur Detektion eines VHF ist ein 12-Kanal-EKG inklusive Erfassung eines Rhythmusstreifens. Die Aufzeichnungszeit zur Diagnosestellung eines VHF sollte dabei mindestens 30 Sekunden betragen [5]. Zur Detektion der Genese eines VHF sollte zusätzlich eine Laboruntersuchung im Hinblick auf mögliche Elektrolytstörungen, Schilddrüsen- und Nierenfunktionsstörungen sowie eine Echokardiographie zur allgemeinen Beurteilung der Herzaktion oder potentieller Klappenfehler erfolgen [5], [6]. Auskultatorisch und palpatorisch stellt sich der Puls irregulär dar. Falls ein VHF nicht während einer 12-Kanal-EKG Aufzeichnung erfasst werden kann, sollten weitere *Screening* Möglichkeiten genutzt werden. Eine Langzeit-EKG Messung oder die Implantation eines *Event Recorders* können hier bisher unentdeckte VHF Episoden erfassen.

Neueste Technologien können in Zukunft ebenfalls bei der Erkennung eines VHF in Betracht gezogen werden. Vor allem beim subklinischen/AHRE (*Atrial high-rate episode*) VHF könnten sie eine große Rolle spielen [5]. Das subklinische/AHRE VHF bezieht sich auf asymptomatische Personen, bei denen zuvor kein VHF diagnostiziert wurde. Hier sind Smartwatches sowie Applikationen für Smartphones zu erwähnen. Die Erfassung von Pulsunregelmäßigkeiten erfolgt hier über photoplethysmographische Signale sowie unter anderem auch per Beschleunigungsmesser und Gyroskop-Sensoren [5], [29]–[31]. Da diese Methoden jedoch noch nicht ausreichend validiert sind, geben diese bisher nur einen Hinweis auf das Vorliegen eines möglichen VHF und sollten bei festgehaltenen Pathologien via 12-Kanal-EKG kontrolliert werden [32].

1.3 Klassifikation des VHF

Die Klassifikation des VHF erfolgt anhand von Zeitpunkt und Dauer der hämodynamischen Beeinträchtigung. Unterteilt wird hierbei in erst-diagnostiziert, paroxysmal, persistierend, langanhaltend persistierend sowie permanent.
Das Erst-Diagnostizierte-VHF wird zum allerersten Mal, vorerst unabhängig von der Dauer der VHF Episoden sowie der VHF-bezogenen Symptome, erfasst. Beim paroxysmalen VHF erfolgt eine spontane Konversion in den Sinusrhythmus, oder eine Konversion in den Sinusrhythmus innerhalb von sieben Tagen nach einer Intervention. Das persistierende VHF hält länger als sieben Tage an, auch nach elektrischen/medikamentösen Kardioversionsversuchen. Als langanhaltend persistierend wird ein VHF beschrieben, das länger als zwölf Monate anhält. Ein permanentes VHF bezeichnet ein vom Patienten und behandelnden Arzt akzeptiertes VHF ohne weitere Versuche einen Sinusrhythmus wiederherzustellen [5].

1.4 Therapie des VHF

1.4.1 Allgemeines Patientenmanagement

Um eine optimale Behandlung festzulegen sollten die Behandlungen an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst werden. Dazu ist ein

koordiniertes multidisziplinäres Team, das nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten und den lokalen Ressourcen ausgerichtet ist, notwendig. Dieses beinhaltet neben den relevanten Fachärzten auch eine hausärztliche und familiäre Einbeziehung. Diese multidisziplinäre Einbeziehung ist maßgeblich für den Erfolg der VHF Therapie. Für die Festlegung eines Therapie- und Behandlungsplans sollten die individuellen Bedürfnisse und Wünsche des Patienten im Mittelpunkt stehen. Faktoren, die die *Compliance* des Patienten beeinflussen können, können in patientenbezogene, arztbezogene und gesundheitssystembezogene Faktoren unterteilt werden. Zu den patientenbezogenen Faktoren gehören unter anderem Komorbiditäten, kognitive Beeinträchtigungen, Polypharmazie, potentielle Nebenwirkungen der Behandlung, psychologische Gesundheit sowie das Verständnis des Patienten für das Behandlungsschema [5]. Zu den arztbezogenen Faktoren zählt das allgemeine Wissen/Fachwissen, die Kenntnisse der neusten Leitlinien, sowie der multidisziplinäre Teamansatz. Die gesundheitssystembezogenen Faktoren beziehen sich auf potentielle Therapiekosten, sowie dem Zugang von Behandlungsoptionen, die je nach lokalen Gegebenheiten variieren können [5].

1.4.2 Spezifisches Patientenmanagement bei VHF

Der wichtigste Aspekt des Patientenmanagements bei VHF ist das Sicherstellen der Schlaganfallprävention mittels oraler Antikoagulation [5]. Für eine optimale *Compliance* und Adhärenz ist es daher entscheidend, dass die Patienten angemessen über ihre Behandlungsoptionen, Nutzen/Risiken der Behandlung und über mögliche Konsequenzen bei Nichteinhaltung der Therapie informiert sind. Die eigenen Erwartungen der Patienten an die Behandlung sollten dabei stets berücksichtigt werden. Weitere wichtige Aspekte nach der Schlaganfallprävention sind die Rhythmus- und/oder Frequenzkontrolle sowie die Reduktion von weiteren Risikofaktoren und Komorbiditäten. Hierzu kann der Patient zum Selbst-Management und zur Lifestyle-Modifikation angeleitet und unterstützt werden.

Wichtig ist jedoch eine gemeinsame Entscheidungsfindung mit gemeinsamer Festlegung eines Behandlungsplans. Hierbei sollte die Bedeutung, die der Patient der Behandlung (Schlaganfallprävention, Rhythmuskontrolle) beimisst, sowie die Wahrnehmung der jeweiligen Risiken wie Tod, Schlaganfall und

schweren Blutungen durch OAKs gründlich bewertet und respektiert werden. Im multidisziplinären Team sollte die Adhärenz ständig überprüft und bei Nicht-Einhalten der Therapie Strategien zur Verbesserung dieser entwickelt werden. Zudem benötigen einige Patienten regelmäßige Kontrolltermine, in denen die *Compliance* geprüft wird und eine Anpassung der Therapie erfolgen kann [5].

1.4.3 „ABC pathway": Die drei Säulen der Therapie

Die Therapie des VHF wird, neben den individuellen Bedürfnissen des Patienten, in drei Säulen anhand des „ABC *pathway"* unterteilt. Das „A" steht dabei für die Antikoagulation mit der einhergehenden Schlaganfallprophylaxe. Das „B" steht für eine verbesserte Symptomkontrolle. Die letzte Säule „C" steht für die Optimierung von Komorbiditäten.

*1.4.3.1 „A" (***Antikoagulation/*Avoid stroke)*

Die aktuelle europäische Leitlinie empfiehlt die Erhebung des CHA_2DS_2-VASc-*Scores* zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit bekanntem VHF.

Dieser *Score* beinhaltet kardiovaskuläre Risikofaktoren (Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter >75 Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfälle in der Vorgeschichte, Gefäßkrankheiten, Alter >65 Jahre, weibliches Geschlecht), die das Schlaganfallrisiko besser einschätzen lassen (Tabelle 2). Je nach Anzahl der erreichten Punkte entscheidet sich, ob eine orale Antikoagulation zur Risikoreduktion sinnvoll ist.

Abkürzung	Bedeutung	Punkte
C	Herzinsuffizienz	1
H	Arterielle Hypertonie	1
A2	Alter >75 Jahre	2
D	Diabetes	1
S2	Schlaganfall in der Vorgeschichte	2
V	Gefäßerkrankung	1
A	Alter >65 Jahre	1
Sc	Weibliches Geschlecht	1

Tabelle 2 CHA_2DS_2-VASc-*Score*

Patienten, die im CHA_2DS_2-VASc-*Score* (Tabelle 2) null (männlich) oder einen Punkt (weiblich) erreichen, haben ein sehr geringes Schlaganfallrisiko und sollten keine OAK verordnet bekommen. Patienten mit ≥ einem Punkt (männlich) oder ≥ zwei Punkten (weiblich), haben ein moderates Schlaganfallrisiko. Hier kann unter Risiko-Nutzen-Abwägung anhand des HAS-BLED-*Score* (Tabelle 3), die Verordnung einer OAK diskutiert werden. Patienten mit zwei (männlich) oder mehr Punkten (weiblich) weisen ein erhöhtes Schlaganfallrisiko auf und sollten mittels Antikoagulation therapiert werden. Hierzu werden aktuell neue orale Antikoagulantien (NOAKs) oder Vitamin-K-Antagonisten verwendet [33].

Zu den NOAKs zählen Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban. NOAKs wirken selektiv und greifen über eine Thrombin-Hemmung (Dabigatran) oder Faktor-Xa-Hemmung (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) in die Gerinnungskaskade ein. Aufgrund kürzerer Halbwertszeit und weniger Interaktionen sind sie im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten deutlich besser steuerbar. Eine regelmäßige individuelle Anpassung der Dosierung entfällt hier. Bei zusätzlichem Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz mit einer GFR < 50 ml/min wird eine Dosisreduktion der NOAKs empfohlen. Ab einer GFR von 15-30 ml/min wird eine Dosisreduktion mit engmaschiger Überwachung der Retentionsparameter empfohlen.

Vitamin-K Antagonisten, wie Cumarine, wirken durch eine relativ unselektive Hemmung der Vitamin-K-abhängigen Synthese von Gerinnungsfaktoren in der Leber, die in der Regel mehrere Tage anhält. Bei verzögerter oder vergessener Einnahme steigt das Thromboembolierisiko daher nicht direkt an. Zu beachten ist hier, dass die Wirkung durch zahlreiche Interaktionen (diverse Nahrungsmittel, Medikamenteninteraktionen über Konkurrenz im CYP-System und Eiweißbindung im Plasma) beeinflusst wird. Zudem benötigen sie eine regelmäßige Gerinnungskontrolle mit stetiger individueller Anpassung und weisen im Vergleich zu den NOAKs ein höheres Blutungsrisiko auf.
Bei Patienten mit rheumatischer Mitralklappenerkrankung und/oder einer künstlichen Herzklappe sind Vitamin-K-Antagonisten als einzige orale Antikoagulation mit nachgewiesener Sicherheit vor Schlaganfällen bei VHF Patienten anzuwenden.

Zur Risiko-Nutzen-Abwägung bezüglich Schlaganfallprophylaxe versus Blutungsrisiko wird der HAS-BLED-*Score* eingesetzt. Dieser beinhaltet hypertensive Entgleisungen (systolische Blutdruck >160mmHg), Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Schlaganfälle in der Vorgeschichte, Blutungsanamnese oder Prädisposition (vorherige größere Blutung, Anämie oder schwere Thrombozytopenie), labiler INR bei Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten, Alter >65 Jahre sowie Medikamenten- und Alkoholabusus. Patienten mit <2 Punkten in diesem *Score*, haben ein niedriges bis moderates Blutungsrisiko, Patienten ≥2 Punkten, haben ein hohes Blutungsrisiko (Tabelle 3).

HAS-BLED	Kriterium	Punkte
H	Hypertonie	1
A	Abnorme Funktion der Niere (1 Punkt), oder der Leber (1 Punkt)	1-2
S	Schlaganfall	1
B	Blutungsneigung (z.B. bekannte Hämophilie)	1
L	Labiler INR bei VKA	1
E	Elderly, Alter >65 Jahre	1
D	Drugs: Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmer, NSAR (1 Punkt), oder Alkoholabusus (1 Punkt)	1-2

Tabelle 3 HAS-BLED-*Score*. VKA= Vitamin-K-Antagonisten; NSAR= Nicht-Steroidale-Anti-Rheumatika

1.4.3.2 „B" (Better symptom management)

Zur Verbesserung der Symptome stehen die Frequenz- sowie die Rhythmuskontrolle zur Verfügung. Die Frequenzkontrolle kann durch verschiedene Medikamente (Betablocker, Digoxin, Diltiazem, Verapamil), oder Kombinationstherapien dieser Medikamente erzielt werden [5], [34], [35]. Amiodaron sollte zur Frequenzkontrolle nur eingesetzt werden, wenn zuvor verabreichte Kombinationstherapien keinen Erfolg zeigten.

Die Rhythmuskontrolle bezieht sich auf das Ziel, einen Sinusrhythmus wiederherzustellen und zu erhalten. Diese Strategie beinhaltet eine Kombination aus verschiedenen Behandlungsansätzen. Behandlungsansätze sind hier die elektrische Kardioversion, eine Katheterablation, oder auch antiarrhythmische Medikamente sowie die Kombination der genannten Maßnahmen [5], [36]. Relevante antiarrhythmische Medikamente wären hier: Flecainid (auch als „*pill in the pocket*" bekannt), Amiodaron und Vernakalant [5], [37]. Eine Kombination mit einer optimalen Frequenzkontrolle, sowie einer Antikoagulation ist ebenfalls anzustreben.

Da die mit dem VHF verbundenen Symptome von keiner, bis massiver Beeinträchtigung im Alltag einhergehen können und häufig eine Diskrepanz zwischen den individuellen Symptomen des Patienten und der beobachteten Schwere des VHF durch den behandelnden Arzt entsteht, sollte zur

Entscheidungsfindung der optimalen Therapie der EHRA-*Score* mit einfließen (Tabelle 4). Bei einem asymptomatischen VHF oder nur bei milden Symptomen ist der Einsatz potentiell nebenwirkungsreicher antiarrhythmischen Medikamente unter Umständen nicht gerechtfertigt.

Zudem sollte grade bei relativ unspezifischen Symptomen wie Kurzatmigkeit, Müdigkeit oder Brustbeschwerden die Relation zu Vorhofflimmern geklärt werden, da diese Symptome auch aus nicht diagnostizierten oder suboptimal behandelten kardiovaskulären Risikofaktoren oder Komorbiditäten entstehen können [5], [38]. Auch dient der EHRA-*Score* als Verlaufskontrolle. So sollte dieser vor und nach einer Intervention eingesetzt werden, um den Behandlungseffekt beurteilen zu können.

Punkte	Symptome	Beschreibung
1	Keine Symptome	VHF verursacht keine Symptome
2a	Milde Symptome	Normale alltägliche Aktivität möglich, die nicht durch Symptome im Zusammenhang mit VHF beeinträchtigt wird
2b	Moderate Symptome	Normale alltägliche Aktivität nicht durch Symptome im Zusammenhang mit VHF beeinträchtigt, aber Patient durch Symptome beunruhigt
3	Schwere Symptome	Normale alltägliche Aktivität durch Symptome im Zusammenhang mit VHF beeinträchtigt
4	Massive Symptome	Unterbrechung der normalen täglichen Aktivität

Tabelle 4 EHRA-*Score* zur Einschätzung der Symptomschwere bei VHF. EHRA = *European Heart Rhythm Association*. VHF = Vorhofflimmern

1.4.3.3 „C" (Cardiovascular and Comorbidity optimization)

Die dritte Säule konzentriert sich auf die Optimierung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen. Die Kombination aus kardiovaskulären Risikofaktoren, Komorbiditäten und ungesundem Lebensstil kann zur Entwicklung von VHF sowie zum strukturellen Umbau im linken Vorhof, oder zur Bildung einer Kardiomyopathie beitragen. Daher ist das frühzeitige Erkennen sowie das Behandeln von Risikofaktoren/Begleiterkrankungen oder ungesunden Lebensstilen entscheidend [5]. Zu den ungesunden Lebensstilen, die verändert werden sollten, zählen das Übergewicht/Adipositas, der chronische und exzessive Alkoholabusus sowie eine mangelnde körperliche Aktivität. Eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen oder adipösen Patienten kann die

Symptomlast und -schwere von VHF verringern und führt neben weniger VHF Rezidiven auch zu einem günstigen kardialen *Remodeling* [39]–[41].
Regelmäßiger exzessiver Alkoholkonsum führt bei antikoagulierten Patienten mit VHF nicht nur zu einem erhöhten Blutungsrisiko (z.B. Varizenblutungen), sondern ist auch mit Thromboembolien und Tod assoziiert [42]. Eine Alkoholabstinenz bei chronischen Alkoholikern kann das Wiederauftreten von Arrhythmien deutlich senken [43].
Während eine moderate körperliche Betätigung einen positiven Effekt auf die Symptomlast und –schwere von VHF hat, hat eine intensive körperliche Betätigung wie beispielsweise beim Marathon, oder Triathlon einen negativen Einfluss auf die Entstehung von VHF [5], [44]–[46]. Dieses resultiert aus einem vergrößerten linksatrialen Durchmesser und einem vermehrten Volumen [45].

Zusätzlich zur Modifikation von ungesunden Lebensstilen sollte die optimale Einstellung bzw. Reduktion von Komorbiditäten/Begleiterkrankungen erfolgen. Patientin mit einer arteriellen Hypertonie haben ein 1,7-fach höheres Risiko ein VHF zu entwickeln sowie einen Schlaganfall bei bereits bestehenden VHF zu bekommen [5], [47], [48]. Ein Zielblutdruck von <130/80 mmHg sollte bei Hypertonikern angestrebt werden, um VHF Rezidive und das Schlaganfallrisiko zu minimieren [49]. Insbesondere bei jüngeren Patienten stellt ein Diabetes mellitus einen weiteren unabhängigen Risikofaktor für Vorhofflimmern dar. Die Inzidenz steigt dabei mit zunehmendem Schweregrad der mikrovaskulären Komplikationen (Retinopathie, Nierenerkrankung). Vorhofflimmern-Episoden werden hier oft nicht wahrgenommen, was eine Möglichkeit für ein Routine-Screening auf Vorhofflimmern bei Patienten mit Diabetes mellitus nahelegt [50]. Weitere Komorbiditäten stellen die Herzinsuffizienz und die koronare Herzkrankheit dar.
In einer Studie von Rienstra et al. wurde festgestellt, dass eine gezielte Therapie der Komorbiditäten die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern verbessert [51].
Das Management von Risikofaktoren und kardiovaskulären Erkrankungen ergänzt somit die Schlaganfallprävention, reduziert die Symptomschwere des VHF und stellt einen wichtigen Faktor der Therapie dar.

1.5 Aktuelle Forschungszweige in der VHF Therapie

1.5.1 Direkte Antikoagulation nach ESUS: Warum ist es nicht effektiv?

Beim *Embolic Stroke of Undetermined Source* (ESUS) handelt es sich um einen Schlaganfall, der auf einen embolischen Verschluss unbekannter Ursache zurückzuführen ist. Bei ca. 20-25 % der ischämischen Schlaganfälle ist die Ursache nicht bekannt [52]. Bislang wird vermutet, dass die Genese eines ESUS entweder von kardialen Strukturen oder großarteriellen Läsionen ausgeht. Als potenzieller ESUS-Risikofaktor wird das paroxysmale Vorhofflimmern/-flattern angesehen, welches bereits vor dem Schlaganfall bestand, aber bis nach dem Schlaganfall unerkannt blieb [53].
Dass VHF-Episoden oft unentdeckt bleiben, zeigte bereits die CRYSTAL-AF Studie. Diese belegte, dass sich durch die Implantation eines ICM (implantierbarer Herzmonitor), VHF-Episoden effektiver nachweisen lassen als durch konventionelle EKG Kontrollen [54]. Hier wurde bestätigt, dass eine relevante Anzahl von ESUS-Patienten signifikante subklinische/asymptomatische Vorhofflimmern-Episoden haben, die von konventionellen EKGs nicht erkannt werden.

Zur Sekundärprophylaxe eines ESUS wird aktuell laut AWMF S3 Leitlinie „Schlaganfall: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke“ eine medikamentöse Therapie mit ASS, alternativ Clopidogrel, empfohlen [55]. Mehrere Studien untersuchten bereits, ob eine OAK durch NOAKs zur Prophylaxe eines rezidivierenden Schlaganfalls einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern überlegen ist. Hierzu wurden zwei große randomisierte Studien durchgeführt. Zum einen die RE-SPECT-ESUS-Studie [56], die zur Schlaganfallprävention die Einnahme von Dabigatran und ASS verglichen hat und zum anderen die NAVIGATE-ESUS-Studie [57], [58], welche die Einnahme von Rivaroxaban im Vergleich zur ASS Einnahme untersuchte.
Beide Studien zeigten im ersten Jahr keinen Vorteil zugunsten der NOAKs. Die Einnahme von NOAKs war zudem mit einem höheren Blutungsrisiko verbunden [58]. Im zweiten Jahr zeigten jedoch die Kaplan-Meier-Kurven in der RE-SPECT-ESUS-Studie eine Tendenz zum Vorteil für Dabigatran [56]. Die NAVIGATE-

ESUS-Studie wurde leider nach elf Monaten abgebrochen, so dass hier nicht ersichtlich wurde, ob ein ähnliches Ergebnis erzielt worden wäre.

Aktuell laufen noch zwei weitere große Studien, die die Überlegenheit von NOAKs durch Apixaban gegenüber ASS untersuchen. Zum einen ist dies die ATTICUS-Studie [59], [60], die 500 Patienten mit ESUS einschließt und die ARCADIA-Studie [53], [60], die 1100 Patienten mit ESUS und zusätzlicher atrialer Kardiomyopathie einschließt. Die ATTICUS-Studie untersucht dabei die Überlegenheit von Apixaban im Vergleich zur ASS Einnahme mittels Magnetresonanztomographie. Hier erfolgt bei allen Patienten eine initiale Magnetresonanztomographie, welche nach 12 und 24 Monaten wiederholt wird. Ziel der Studie ist es, neue klinisch manifeste und klinisch stumme zerebrale Infarkte zu detektieren, um dann die Hypothese belegen zu können, dass Apixaban zu einer Reduktion neuer ischämischer Läsionen führt [59]. Zudem ist ein weiteres Einschlusskriterium dieser Studie das Vorhaben einer Implantation eines ICM oder das Vorhandensein eines ICM. Ähnlich der CRYSTAL-Studie soll hier die Assoziation zwischen ESUS und bisher unentdeckten VHF Episoden eruiert werden.
Ziel der ARCADIA-Studie ist es, die Hypothese zu testen, dass Apixaban in der Prävention von rezidivierenden Schlaganfällen bei Patienten mit ESUS und zusätzlicher atrialer Kardiomyopathie ASS überlegen ist [53].
Die vorläufigen Ergebnisse dieser beiden Studien zeigen jedoch bisher keinen Vorteil der NOAKs in der Sekundärprävention.

In der ARCADIA-Studie wird zudem vermutet, dass derselbe atriale fibrotische Umbau, der zu Vorhofflimmern führt, bereits vor der Manifestation von Vorhofflimmern zu Thromboembolien führen kann. Dieses unterstützt die Hypothese, dass ein ischämischer Schlaganfall auch ohne Detektion von Vorhofflimmern Episoden durch ein thrombogenes atriales Substrat entstehen kann und somit einen gewissen Anteil der ESUS-Fälle erklären könnte [53].
Auch Tandon et al. haben bereits herausgefunden, dass Patienten, die einen ESUS hatten, im Vergleich zu Patienten mit Vorhofflimmern einen ähnlichen atrialen fibrotischen Umbau aufweisen [61]. Dieser Umbau wurde hier mittels *Late-Gadolinium-Enhancement*-MRT diagnostiziert und zeigt, dass ein atrialer

fibrotischer Umbau unabhängig von Vorhofflimmern im Zusammenhang mit der Entstehung eines kardioembolischen Schlaganfalls liegt [61].

Es liegt somit nahe, dass neben einem subklinischen VHF noch andere Ursachen zur Entstehung eines ESUS führen. Dieses könnte auch ein Grund dafür sein, dass NOAKs bisher zur rezidivierenden ESUS-/Schlaganfallprophylaxe keinerlei Vorteile zeigen. Mögliche Erklärungen könnten hier die atriale Kardiomyopathie sowie die fibrotischen Umbauprozesse sein. Bisher sind die genauen Pathomechanismen und Risikofaktoren jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt.

1.6 Linksatriale Thromben – Mechanismus & Komplikation

1.6.1 Neues Konzept: Atriale Kardiomyopathie

Die atriale Kardiomyopathie ist definiert als eine strukturelle, architektonische, elektrophysiologische und funktionelle Manifestation eines Umbauprozesses, die der Progression von VHF zugrunde liegt [62].
Die Pathophysiologie der Thrombogenese bei Vorhofflimmern ist multifaktorieller Genese. Trotz des Nachweises eines deutlich erhöhten Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern, von dem angenommen wird, dass es durch die turbulenten Strömungen im Vorhof getriggert wird, zeigten neuere Daten nur eine schwache zeitliche Beziehung zwischen dem Vorhandensein von Vorhofflimmer-Episoden und dem Auftreten der thromboembolischen Ereignisse [63]. Das Auftreten von Schlaganfällen tritt somit auch nach Wiederherstellung eines Sinusrhythmus auf und gibt daher Hinweise, dass der CHA_2DS_2-VASc-*Score* das thromboembolische Risiko nur unvollständig berücksichtigt [64]. Der Übergang von paroxysmalem zu nicht-paroxysmalem Vorhofflimmern (oder von subklinischem zu klinischem Vorhofflimmern) ist beispielsweise oft durch einen fortschreitenden strukturellen Umbau des Vorhofs oder durch eine Verschlechterung der atrialen Kardiomyopathie gekennzeichnet [5].
Ein wichtiger Aspekt ist somit, dass Vorhofflimmern nicht nur ein Risikofaktor, sondern auch ein Marker für eine atriale Kardiomyopathie ist, was das Fehlen einer zeitlichen Beziehung zwischen nachgewiesenem Vorhofflimmern und Schlaganfall zusätzlich erklären könnte. Die Prävention thromboembolischer Komplikationen und das Fortschreiten von Vorhofflimmern werden durch den

Umbau des linken Vorhofs beeinflusst [5]. Kürzlich wurde gezeigt, dass der Schweregrad der atrialen Kardiomyopathie sowohl mit dem linksatrialen thromboembolischen Milieu als auch mit dem Risiko für Th-Ereignisse bei Vorhofflimmern zusammenhängt [65]–[67].
Marrouche und Mitarbeiter illustrierten ebenfalls, dass die linksatriale Fibrose, quantifiziert mittels *Delayed-Enhancement-Magnetresonanztomographie*, unabhängig mit dem linksatrialen thromboembolischen Milieu, der Vorgeschichte des Schlaganfalls und der zukünftigen Th-Ereignisse bei Patienten, mit Vorhofflimmern assoziiert ist [65], [66].
Auch die noch laufende ARCADIA Studie stellt die Hypothese auf, dass es einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines ESUS und dem linksatrialen fibrotischen Umbau sowie der atrialen Kardiomyopathie gibt. Hier wird unter anderem vermutet, dass VHF nicht als hauptsächlicher Risikofaktor für die Entstehung eines thromboembolischen Milieus und embolischen Schlaganfall anzusehen ist, sondern vielmehr durch einen linksatrialen fibrotischen Umbau und der atrialen Kardiomyopathie begünstigt wird [53]. Es wird daher vermutet, dass ein ischämischer Schlaganfall auch ohne Vorliegen eines (subklinischen) Vorhofflimmerns durch ein thrombogenes atriales Substrat, durch einen fibrotischen Umbau oder der atrialen Kardiomyopathie, entstehen kann.

Diese Denkweise unterstützt unsere These, dass die Objektivierung des linksatrialen fibrotischen Umbaus sowie die Identifizierung zusätzlicher Risikofaktoren/Biomarker zur Entstehung der atrialen Kardiomyopathie einen entscheidenden Einfluss auf die Risikostratifizierung, der Primärprävention und der Erstellung einer individuellen Therapie mittels OAK nehmen kann [53].

1.6.2 Fibrotische Umbauprozesse und der kardiale Biomarker Galectin-3

Es ist bekannt, dass Vorhofflimmern mit einer Dilatation des Vorhofs und einer atrialen Myokardhypertrophie einhergeht und dass es im Verlauf zu einem strukturellen fibrotischem Gewebeumbau kommt. Ob das strukturelle *Remodeling* der Entwicklung der Arrhythmie jedoch vorausgeht oder folgt, ist weiterhin unklar [68].
Es wird jedoch angenommen, dass die atriale Fibrose einer der wichtigsten Faktoren für die Entwicklung und das Fortschreiten von Vorhofflimmern ist [69].

Insgesamt zeigt sich das atriale Gewebe reaktiver für Fibrose als das ventrikuläre. Mehrere voneinander abhängige Signalwege können dabei zur Entstehung der kardialen Fibrose beitragen: oxidativer Stress, Entzündung über Chemokine und Zytokine, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, der transformierende Wachstumsfaktor (TGF-) Signalweg sowie mechanische Dehnung über die Expression von Matrix-Metalloproteinasen und deren Inhibitoren [69]. Ein weiterer Signalweg wurde von Clementy et al. identifiziert: „epikardiale Adipozyten induzieren die atriale Fibrose über die Sekretion von Adipo-Fibrokinen“ [68].
Im Bereich der Biochemie kann die Fibrose durch verschiedene Biomarker objektiviert werden. Diese Biomarker sind an der Bildung der extrazellulären Matrix beteiligt [35]. Unter diesen Markern erscheinen im Hinblick auf einen fibrotischen Umbau MMP-9, GDF-15, PIIINP und Galectin-3 (Gal-3) als am vielversprechendsten [69].

Gal-3 ist ein Protein, das im menschlichen Körper durch das Gen LGALS3 kodiert wird, dieses ist auf dem Chromosom 14 zu finden. Gal-3 gehört zur Familie der Lektine. Innerhalb der Lektine wurden bisher insgesamt 14 Galectine identifiziert. Es ist 30 kDA groß und besitzt eine *carbohydrate-recognition-binding domain* (CRB) mit über 130 Aminosäuren, die spezifische Bindung von beta-Galaktosiden ermöglichen (Abb. 3). Somit gehört Gal-3 zur Gruppe der beta-Galaktoside-bindenden Lektine. Gal-3 hat zudem die Fähigkeit, sich zu einem Pentamer zusammenzusetzen. Dadurch können sie Liganden vernetzen und bilden ein komplexes Gitter [71].

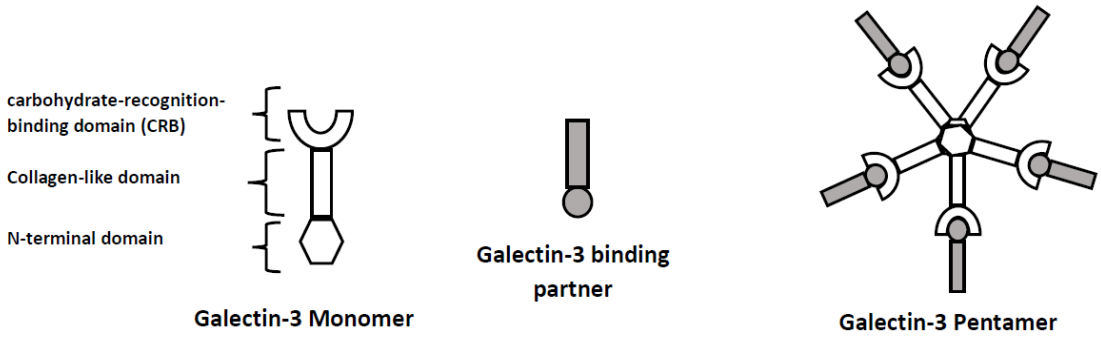


Abb. 3 Struktur des Galectin-3

Bisher ist bekannt, dass Gal-3 durch aktivierte Makrophagen, Mastzellen sowie neutrophile und eosinophile Granulozyten produziert wird und die Proliferation herzspezifischer Fibroblasten sowie die Produktion von Kollagen Typ I stimuliert [72], [73]. Im Herzen wird Gal-3 hauptsächlich in Fibroblasten exprimiert. Wie bereits einige Studien zeigten, spielt Gal-3 eine wichtige Rolle bei pathologischen Prozessen wie Entzündungen, Tumorwachstum und Fibrose [74]–[76].

Im extrazellulären Raum hat Gal-3 die Fähigkeit, an verschiedene Zelloberflächen und extrazelluläre Matrixglykane zu binden. Clementy et al. beschrieben bereits, dass die extrazelluläre pentamere Gal-3-Interaktion mit profibrotischen Effektoren wie TGF-/SMAD ein Teil des Weges sein könnte, der den fibrotischen Umbau initiiert [68]. Eine ihrer Hypothesen für die Aktivierung dieses Weges ist es, dass Gal-3 die Fähigkeit besitzt, Lektin-Saccharid-Gitter auf Zelloberflächen zu bilden. Der Einschluss von TGF-Rezeptoren innerhalb des Gitters könnte die profibrotische Signalübertragung verstärken. Es ist bekannt, dass der TGF-/SMAD-Signalweg die Aktivierung und den Übertritt von Makrophagen und Mastzellen sowie die Produktion von extrazellulärer Matrix durch Tubulusepithelzellen, Endothelzellen, Mesengialzellen, Podozyten, Fibroblasten und Myofibroblasten induziert.

Gal-3 kann die Wirkungen von TGF-1 und anderen Zytokinen regulieren, indem es die Bindung ihrer Rezeptoren an die Oberflächenmembran der atrialen Myofibroblasten fördert. Dieses führt über die Stimulation der Phosphorylierung und Kerntranslokation des SMAD-Komplexes zu einer erhöhten Transkription profibrotischer Moleküle und begünstigt damit einen fortlaufenden fibrotischen Umbauprozess [68]. Diesen Umbau des Gewebes sowie die Begünstigung der

Entstehung einer Fibrose durch Gal-3 haben auch bereits andere Studien gezeigt [74], [75], [77]–[80].
Im intrazellulären Raum reguliert Gal-3 den Zellzyklus, induziert Proliferation und anti-apoptotische Effekte [68], [73].
Kombinierte Wirkungen, die für Gal-3 in der Galectin-Familie spezifisch sind, sind an einer Vielzahl von pathophysiologischen Prozessen beteiligt, die ebenfalls an der Entstehung der atrialen Fibrose beteiligt sind: Apoptose, Angiogenese und Entzündung [68], [75], [81], [82]. Die jeweiligen Mechanismen, durch die Gal-3 fibrogene Aktivität ausübt (Fibroblastenproliferation und Kollagenablagerung), sind jedoch noch nicht vollständig geklärt.

Mehrere Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass Gal-3 speziell mit der Fibrose des linken Vorhofohrs bei VHF-Patienten, sowie mit der linksatrialen Kardiomyopathie assoziiert ist [79], [83]. Tang et al. identifizierten Gal-3 als unabhängigen Prädiktor für das Vorhandensein eines Thrombus im linken Vorhofanhang bei Vorhofflimmern und berichteten einen optimalen *Cut-off*-Wert für Gal-3 >18,95 ng/ml [84]. Es liegt somit nahe, dass das Vorliegen eines VHF nicht als alleiniger Risikofaktor zur Entstehung eines thromboembolischen Ereignisses angesehen werden kann, sondern weitere Faktoren zur Risikostratifizierung mit einbezogen werden sollten.

1.7 Ziel der Arbeit - Arbeitshypothese

Fibrotische Umbauprozesse haben wie zuvor erwähnt eine entscheidende Bedeutung in der Entstehung von Th-Ereignissen. Es liegt also nahe, dass bei Patienten mit VHF der CHA_2DS_2-VASc-*Score* zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos alleine nicht genügt. Mehrere Studien haben gezeigt, dass kardiale Biomarker den strukturellen Umbau im LAA widergeben [78], [85], [86] und somit eine objektivere Einschätzung des Schlaganfallrisikos geben könnten. Ein nennenswerter kardialer Biomarker ist hier das Galectin-3 (Gal-3).
Wir stellten daher die Hypothese auf, dass

(1) ein höherer Serumspiegel von Gal-3 mit dem linksatrialen thromboembolischen Milieu in der transoesophagealen Echokardiographie (TEE) assoziiert ist

und dass

(2) ein höherer Serumspiegel von Gal-3 sogar zukünftige thromboembolische Ereignisse bei antikoagulierten Patienten mit VHF vorhersagen kann.

2 Material und Methoden

2.1 Methodik: Patientenrekrutierung

Für die klinische Beobachtungsstudie wurde initial das Serum von 254 Patienten einbezogen, welches durch Blutabnahme und Zentrifugation gewonnen wurde. Ein Ethikantrag (Registrierungs-ID: 2015074100; Studiennummer: 5224R) wurde zu Beginn der Studie gestellt.
Zwischen Januar 2015 und Dezember 2015 wurden 37 Patientenproben aus der Uniklinik Düsseldorf gewonnen, 113 Patientenproben wurden von dem Kooperationspartner der Herz- und Gefäßklinik Bad-Neustadt an der Saale, 68 Patienten von dem Kooperationspartner des Uniklinikum Gießen, und 36 Patienten aus dem Kooperationspartner des Uniklinikum Bochum zur Verfügung gestellt.
Zuvor haben alle Patienten ihr schriftliches Einverständnis abgeben, sowie einem Aufklärungsbogen schriftlich zugestimmt.
Dabei wurden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

2.1.1 Einschlusskriterien

Patienten mit bekanntem paroxysmalen oder persistierenden VHF wurden in die Studie einbezogen. Dabei muss bei allen Patienten eine TEE vor elektrischer Kardioversion/Vorhofflimmerablation durchgeführt werden. Zudem werden nur Patienten einbezogen, bei denen eine effektive OAK von mehr als drei Monaten besteht.
Eine vorliegende schriftliche Einverständniserklärung wird ebenfalls als Einschlusskriterium vorausgesetzt.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit klappenbedingten VHF werden von der Studie ausgeschlossen. Zudem werden alle Patienten ausgeschlossen, die keine schriftliche Zustimmung gegeben haben.
Zusätzlich werden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen sich das Serum hämolytisch darstellt oder die Proben Präzipitate aufweisen.

2.2 Biologische Probengewinnung

Es wird das Serum aus Patienten-Vollblut benötigt. Den teilnehmenden Patienten wurden dazu jeweils drei Serum-Röhrchen (Vacutainer Serumröhrchen, 10ml) Vollblut abgenommen. Humanes Vollblut wurde dabei über eine venöse Punktionskanüle (Butterfly, BD Vacutainer Safety-Lok, 0.8mm Durchmesser) aus der gestauten Vena cubiti unter Vermeidung einer Hämolyse in jeweils drei Serumröhrchen entnommen.

Nach der Gewinnung des Vollblutes der teilnehmenden Patienten der Universität Düsseldorf wurde das Blut unmittelbar nach der Abnahme im Kardiologischen Labor der Klinik für Kardiologie zur Serumgewinnung zentrifugiert. Die Zentrifugierung der Serum-Röhrchen wurde jeweils zehn Minuten bei 2000 *rotation per minute (rpm)* durchgeführt. Anschließend wurde das Serum in 2ml *Safe-Lock-Tubes* pipettiert und bei -80°C bis zur weiteren Analyse gelagert. Die Proben der anderen teilnehmenden Kliniken wurden jeweils vor Ort nach gleicher Weise zentrifugiert und bei -80°C gelagert. Diese Proben wurden uns zur weiteren Analyse gefroren per Kurier zugesendet.

Um eine anonyme Behandlung der Patientendaten sicherzustellen, wurde eine Pseudomisierung der Patienten durchgeführt. Dabei wurden den Patienten zufällige Nummern zugeordnet. Für die entsprechende Klinik wurde ein Großbuchstabe vor der Nummerierung verwendet. Für das Uniklinik Düsseldorf wird somit ein „D“, für Herz- und Gefäßklinikum in Bad-Neustadt an der Saale ein „BN“, für das Uniklinikum Gießen ein „G“ und für das Klinikum Bochum ein „C“ vor der jeweiligen Patientennummer angegeben.

2.3 Methodik: Transoesophageale Echokardiographie

Die TEE ist eine Ultraschalluntersuchung des Herzens. Dabei wird die Ultraschallsonde über die Speiseröhre (Ösophagus) bis auf Herzhöhe vorgeschoben. Anders als bei der transthorakalen Echokardiographie wird der Schall hierbei nicht durch die Lunge und Rippen gedämpft. Somit lassen sich genauere Bilder erzielen.

Die transoesophageale Bilderfassung wurde mit den in den jeweiligen Zentren verfügbaren Standardgeräten der Echokardiographie gemäß den Standards der *American Society of Echocardiography* in allen vier Zentren durchgeführt [87].

Alle Untersuchungen wurden nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt, das eine lokale Hypopharyngeal-Anästhesie und überwachte Sedierung mit Midazolam oder Propofol voraussetzt. Der linke Vorhof und das linke Herzohr (LAA) wurden aus *Multiplane*-Bildern visualisiert. *Cine-Loops* wurden gespeichert, für die *Offline*-Betrachtung gespeichert und zur Verfügung gestellt. Das linksatriale thromboembolische Milieu wurde definiert als: das Vorhandensein eines spontanen Echokontrasts (SEC) und/oder eines Thrombus. SEC wurde definiert als dynamische, wirbelnde, rauchartige Echos innerhalb des linken Vorhofs und/oder der LAA-Kavität [88]. Ein Vorhofthrombus wurde, wie nach den aktuellen Richtlinien festgelegt, aus mehreren Bildebenen als eine gut umschriebene, stark reflektierende Masse mit einer von der Vorhofwand abweichenden Textur und gleichmäßiger Konsistenz beschrieben [88].

2.4 Benötigtes Material für die Analyse des Enzyms Human Galectin-3 Platinum ELISA

Für die Auswertung der ELISA Kits sind vorab einige Materialien bereit zu stellen. Eine Auflistung der benötigten Materialien ist in Tabelle 5 dargestellt.

Materialliste ELISA Kit
5 ml und 10 ml Stripetten
5 bis 1000 µl Spitzen und Pipetten
5 bis 300 µl Multikanal-Pipetten
Mikrotiterplatten-Schüttler
„Photometer Fluostar Omega“ auf 450 nm (620 nm Referenz)
Millipore Wasser
Aluminiumfolie
Rüttelplatte Rotamax 120 Heidolph
7 Safe-Lock-Tubes a 2ml
1 Liter Gefäß
100 ml Greiner
2x 50 ml Greiner
Dispenser Pipette
-80°C Kühlschrank zur Lagerung der Proben
ELISA Kit: Human Galectin-3 Platinum von affymetrix eBioscience
Serum-Vacutainer

Tabelle 5 Materialliste zur Auswertung der ELISA Kits.

2.5 Methodik: ELISA

Der *enzyme-linked immunosorbent assay*, kurz ELISA, bezeichnet ein antikörperbasierendes Nachweisverfahren. Dieses Verfahren kann unter anderem zum Nachweis für Proteine (Antikörper), Enzyme, Hormone und Toxine verwendet werden. Die Messung basiert dabei auf einem enzymatischen Farbumschlag. Daher gehört der ELISA zu der Gruppe der enzymatischen Immunabsorptionsverfahren (EIA).

Bei dieser Beobachtungsstudie wird die *Sandwich*-ELISA Technik oder auch die Antigen-ELISA Technik verwendet. Dieses bedeutet, dass zwei Antikörper spezifisch an das nachzuweisende Antigen binden.

2.5.1 Prinzip des Sandwich-ELISA

Alle *wells* in den verwendeten Mikrotiterplatten sind mit einem anti-Galectin-3 Antikörper beschichtet (Abb. 4). Im ersten Schritt bindet das hinzugegebene Galectin-3 an die Antikörper (Abb. 5).

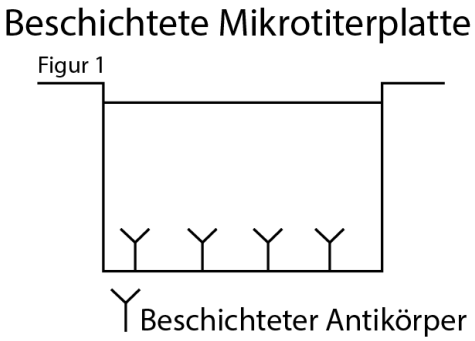


Abb. 4 Mikrotiterplatten mit anti-Galectin-3 Antikörper beschichtet. Figur 1 zeigt die Mikrotiterplatten die bereits mit einem anti-Galectin-3 Antikörper beschichtet sind. Y=anti-Galectin-3 Antikörper

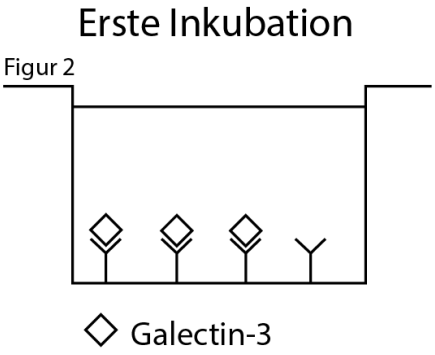


Abb. 5 Bindung des Galectin-3 an den AK. Dargestellt ist hier die Bindung des hinzugegebenen Enzym Galectin-3 (dargestellt mit ◇) an den anti-Galectin-3 AK (dargestellt mit Y). AK = Antikörper

Im Folgenden werden alle nicht gebundenen biologischen Komponenten rausgewaschen und ein HRP-konjugierter (*Horseradish Peroxidase*, deutsch: Meerrettichperoxidase) anti-Galectin-3-AK hinzugegeben. Dieser bindet nun an das bereits zuvor gebundene Gal-3 (Abb. 6).

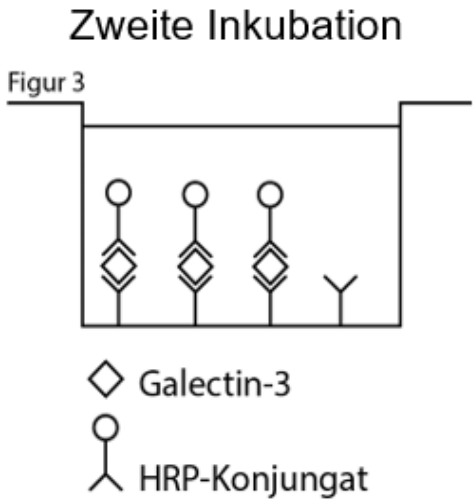


Abb. 6 Zugabe eines HRP-konjugierten anti-Galectin-3 AK. Y=anti-Galectin-3 Antikörper; ◇ = Enzym Galectin-3; ♀ = HRP (Horseradish Peroxidase, deutsch: Meerrettichperoxidase) konjugierter AK (Antikörper).

Wieder folgt ein Waschschritt, indem ungebundene HRP-konjugierte AK rausgewaschen werden (Abb. 7).

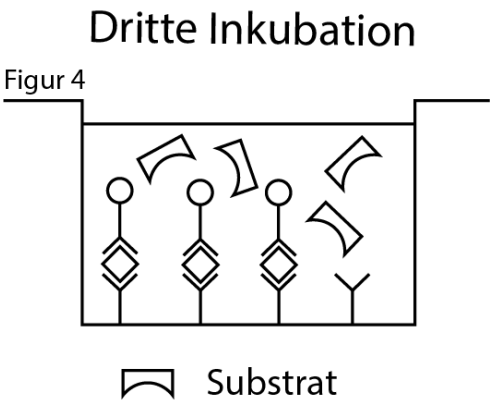


Abb. 7 Auswaschen ungebundener HRP-konjugierter AK. Nach dem Auswaschen wird eine Substrat-Lösung hinzugegeben, die mit dem HRP-konjugierten AK reagiert. Y=anti-Galectin-3 Antikörper; ◇ = Enzym Galectin-3; ♀ = HRP (*Horseradish Peroxidase*, deutsch: Meerrettichperoxidase) konjugierter AK (Antikörper); ⌓ Substrat-Lösung.

Nun wird eine Substrat-Lösung hinzugegeben, die mit dem gebundenen HRP-konjugierten AK reagiert. Diese Reaktion äußert sich in einem Farbumschlag (Abb. 8). Der sichtbare Farbumschlag wird mit einer Lösung gestoppt.

Nun kann das Ausmaß bzw. die Absorption des Farbumschlages in einem Photometer bei 450nm und somit die Konzentration des zu bestimmenden Enzyms ermittelt werden.

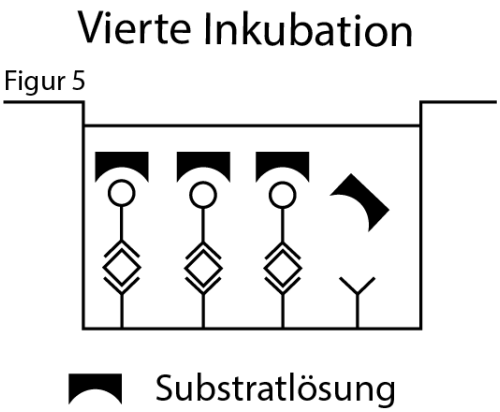


Abb. 8 Farbumschlag. Nach Zugabe der Substrat-Lösung ist ein Farbumschlag zu sehen, diese Reaktion ist mit ◠ dargestellt. Y=anti-Galectin-3 Antikörper; ◇= Enzym Galectin-3; ⚲ = HRP (*Horseradish Peroxidase*, deutsch: Meerrettichperoxidase) konjugierter AK (Antikörper).

2.6 Methodik: Vorbereitung zur Analyse des Enzyms Human Galectin-3 Platinum ELISA

Für die Analyse des Enzyms „Human Galectin-3 Platinum ELISA“ müssen zuerst verschiedene Puffer- und Substratlösungen angesetzt werden. Zudem muss vorweg eine Verdünnungsreihe angefertigt werden, um eine Standardkurve erstellen zu können. Anhand dieser Standardkurve können die Konzentrationen des Enzyms Galectin-3 abgelesen bzw. berechnet werden.

2.6.1 Probenvorbereitung

Die Proben werden aus der Truhe (-80°C) geholt und daraufhin langsam auf Eis aufgetaut bis diese wieder flüssig sind. Alle hämolytischen Proben sowie Proben mit Präzipitat werden dabei aussortiert, da diese einen Einfluss auf den ermittelten Wert der Konzentration des Human Galectin-3 nehmen können.

2.6.2 Vorbereitung des Wasch-Puffer

Hierzu wird ein 1 Liter Gefäß benötigt. Der Puffer wird dabei bis auf 1000 ml (bei 50 ml Waschpulver) aufgefüllt (Tabelle 6). Dabei gilt es zu beachten, dass der Wasch-Puffer langsam vermischt wird, damit eine Schaumbildung vermieden wird. Der Waschpuffer ist 30 Tage bei einer Lagerungstemperatur zwischen 2°C und 25°C haltbar.

Leistennummer	Waschpuffer Konzentration in ml	Destilliertes Wasser in ml
1 – 12	50	950

Tabelle 6 Herstellung des Wasch-Puffers. Die Waschpufferkonzentration in ml wird mit den angegebenen Mengen destillierten Wasser (in ml) aufgefüllt.

2.6.3 Vorbereitung Assay Buffer

Hierzu wird ein 100 ml Gefäß benötigt. 5 ml der *Assay-Buffer* (Testlösung) Konzentration wird in ein 100 ml gestaffelten Zylinder gefüllt. Dieses wird dann mit destilliertem Wasser bis 100 ml aufgefüllt (Tabelle 7). Der *Assay-Buffer* ist bei einer Lagerungstemperatur zwischen 2°C und 8°C, 30 Tage haltbar.

Leistennummer	Assay-Buffer Konzentration in ml	Destilliertes Wasser in ml
1 – 12	5,0	95,0

Tabelle 7 Vorbereitung des Assay Buffer. Der *Assay Buffer* (in ml) wird mit der angegebenen Menge an destilliertem Wasser (in ml) aufgefüllt.

2.6.4 Vorbereitung der HRP-konjugierten Antikörper

Hierzu wird ein 15 ml Greiner benötig. Aus dem HRP-Konjugat und dem *Assay Buffer* wird in einem sauberen Röhrchen eine 1:100 Verdünnung hergestellt (Tabelle 8). Wichtig ist hierbei, dass die Verdünnung innerhalb von 30 Minuten zu verwenden ist.

Leistennummer	HRP-Konjugat in ml	Assay-Buffer in ml
1 – 12	0,12	11,88

Tabelle 8 Vorbereitung des HRP-konjugierten Antikörper. Der HRP (*Horseradish Peroxidase*, deutsch: Meerrettichperoxidase) konjugierte AK (Antikörper) in ml wird mit der angegebenen Menge des *Assay Buffer* in ml verdünnt.

2.6.5 Vorbereitung des Galectin-3 Standard (lypophylisiert)

Die Herstellung des Galectin-3 Standard, erfolgt durch Zugabe von destilliertem Wasser.

Die Endkonzentration muss 60 ng/ml betragen. Nach Zugabe von destilliertem Wasser muss die Lösung gut vermischt werden und anschließend 10-30 Minuten ruhen. Wichtig ist hierbei, dass die Lösung direkt zu verwenden ist.

2.6.6 Herstellung einer Verdünnungsreihe / Standardlösung

Sieben *Safe-Lock-Tubes* à 2 ml in einer Reihe aufstellen und beschriften. Beginnend mit S1 bis S7. Nun werden 225 µl der Probenlösung in jeden *Tube* pipettiert. Danach werden 225 µl der hergestellten Standardlösung (Konzentration 60 ng/ml) in den ersten *Tube* (S1) pipettiert und vermischt. Die Konzentration von S1 beträgt somit 30 ng/ml. Nun werden 225 µl von S1 in S2 pipettiert und vermischt.

Die Schritte werden jeweils bis zu S7 wiederholt, so dass in *Tube* S7 nur noch eine Konzentration von 0,47 ng/ml herrscht. Diese Verdünnungsreihe dient als Standardreihe (Standard 1-7) für das Testprotokoll.

2.6.7 Erstellung eines Testprotokolls

Jede Mikrotiterplatte des ELISA Kits besteht aus acht Reihen und jeweils zwölf Spalten. Die Reihen werden durchgängig von A bis H und die Spalten von 1-12 gekennzeichnet. Somit existieren für jede Platte 96 *wells*. Da die ersten zwei Spalten pro Mikrotiterplatte für die Erstellung der Standardkurve benötigt werden und die weiteren Patientenproben jeweils als Duplikat angelegt werden, können in jeder Mikrotiterplatte insgesamt 40 Patientenproben ausgewertet werden. In der Tabelle 9 sind beispielhaft die ersten vier Spalten dargestellt.

	1	2	3	4
A	Standard 1 (30 ng/ml)	Standard 1 (30 ng/ml)	Sample 1	Sample 1
B	Standard 2 (15 ng/ml)	Standard 2 (15 ng/ml)	Sample 2	Sample 2
C	Standard 3 (7,50 ng/ml)	Standard 3 (7,50 ng/ml)	Sample 3	Sample 3
D	Standard 4 (3,75 ng/ml)	Standard 4 (3,75 ng/ml)	Sample 4	Sample 4
E	Standard 5 (1,88 ng/ml)	Standard 5 (1,88 ng/ml)	Sample 5	Sample 5
F	Standard 6 (0,94 ng/ml)	Standard 6 (0,94 ng/ml)	Sample 6	Sample 6
G	Standard 7 (0,47 ng/ml)	Standard 7 (0,47 ng/ml)	Sample 7	Sample 7
H	Blank	Blank	Sample 8	Sample 8

Tabelle 9 Probenverdünnung. Die ersten beiden Spalten sind für die Erstellung der Standardkurve. Hier wird die Verdünnungsreihe in ng/ml dargestellt. In den weiteren Spalten werden die Patientenproben als Duplikat angelegt.

Zuerst müssen alle benötigten Mikrotiter-Platten zweimal durch Zugabe von jeweils 400 µl Waschlösung aktiviert werden. Danach werden die Platten auf einem Papier vorsichtig trocken geklopft.

Nun werden 100 µl von der *sample diluent* jeweils in die *Blanks* (H1/H2) gefüllt.

50 µl der *sample diluent* werden jeweils in die *sample wells* gefüllt (in Duplikat).

50 µl von jedem „*sample*“ in die „*sample wells*“ füllen (in Duplikat).

Alles mit einem Klebestreifen abdecken und bei Raumtemperatur (18-25°C) eine Stunde auf der Rüttelplatte „Rotamax 120 Heidolph“ (400 rpm) stehen lassen.

Nach einer Stunde den Klebestreifen entfernen und die *wells* einmal leeren. Mikrotiter Streifen entfernen und alles vier Mal mit dem vorbereiteten Waschpuffer (je 400 µl Volumen) waschen.

Danach 100 µl der HRP-konjugierten Antikörper in jeden *well* pipettieren (auch in die *Blank wells*). Nun wird alles mit einem Klebestreifen bedeckt und erneut eine Stunde bei Raumtemperatur auf der Rüttelplatte (400 rpm) stehen gelassen. Der Klebestreifen wird entfernt und die *wells* erneut vier Mal mit dem Waschpuffer gewaschen.

Nachdem dieser Vorgang durchgeführt wurde, werden 100 µl einer TMB-Substrat-Lösung (Tetramethylbenzidin) in alle *well* pipettiert. Anschließend wird die Platte mit Aluminiumfolie umwickelt und maximal 15 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen.
Ein dunkelblauer Farbumschlag zeigt an, dass die höchste Konzentration erreicht ist. Dieser Farbumschlag sollte zwischendurch kontrolliert und für jede Platte individuell gestoppt werden. Wenn „Standard 1“ die optische Dichte von 0,9-0,95 erreicht hat (bei 620 nm zu beobachten – Farbumschlag blau), muss die Substrat Reaktion gestoppt werden. Das Stoppen der Reaktion erfolgt durch schnelles Hinzufügen von 100 µl Stopp-Lösung in jeden *well*. Wichtig hierbei ist, dass es gleichmäßig und komplett hinzugegeben wird, damit die Enzymaktivität gestoppt werden kann. Der Farbumschlag wird mit Zugabe der Stopp-Lösung gelb. Die Ergebnisse werden unmittelbar nach Zugabe der Stopp-Lösung im Photometer bei 450 nm abgelesen.

2.6.8 Erstellen der Standardkurve

Die Standardkurve wird durch Auswertung der durchschnittlichen Absorption jeder Standardkonzentration auf der Ordinate erstellt und muss für jede neu zu analysierende Platte erstellt werden. Die Abszisse spiegelt die Standardkonzentrationen wider.
Durch Hinzufügen einer „linearen Trendlinie“ und automatischer Angabe der Formel zur Berechnung der Gal-3 Konzentration werden die Konzentrationswerte ermittelt.
Am Schnittpunkt der Abszisse wird die Konzentration abgelesen oder durch Benutzung der angegebenen Formel (y=ax+b) und Einsetzen der jeweiligen Werte ermittelt (Abb. 9) (y= die optische Dichte; x= gesuchte Konzentration). Nach Umformung der Gleichung: (OD+b)/a=x, lässt sich die Konzentration berechnen.

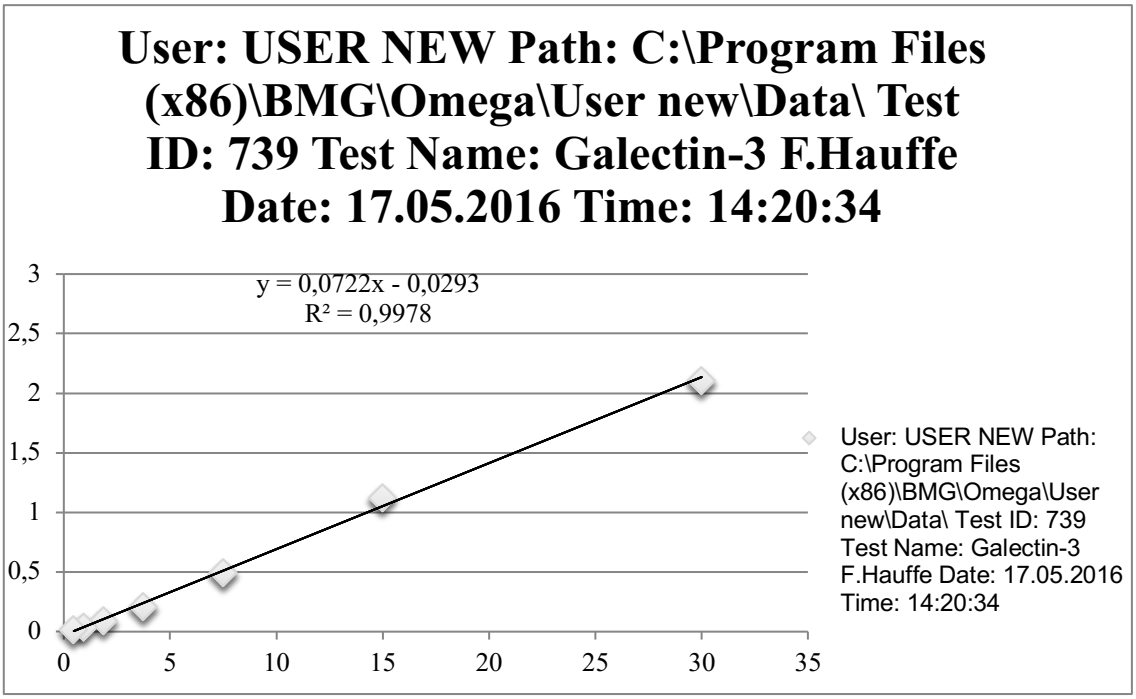


Abb. 9 zeigt die Standardkurve für Platte 1. Die Ordinate gibt die optische Dichte bei einer Absorption von 450nm und die Abszisse die Standardkonzentration in ng/ml an.

2.7 Berechnungsformel und Rechenweg

Anhand der Formel y=ax+b, lässt sich die Konzentration des Enzyms Gal-3 berechnen, wobei y = die optische Dichte, a = die Steigung der Geraden, x = die gesuchte Konzentration und b = den Ordinatenabschnitt widergibt.

Zur Berechnung wird die Gleichung nach der gesuchten Konzentration umgestellt, sodass folgende Formel entsteht: (y-b)/a=x.

Die Werte für die optische Dichte, die Steigung der Graden, sowie die Werte für den Ordinatenabschnitt lassen sich aus der Abb. 9 ermitteln. Die Konzentrationen lassen sich daran ablesen bzw. werden automatisch, nach Einsetzen der Formel, angegeben. Dieses ist in der Abb. 9 beispielhaft für die Standardkurve Platte 1 widergegeben.

Da im Vorfeld eine Verdünnung im Verhältnis 1:2 gewählt wurde, werden die Werte im Anschluss mit zwei multipliziert, um die genaue Konzentration für Human Gal-3 zu erhalten. Die Konzentration für „Sample X1“ wird somit wie folgt berechnet:

((0,5365+0,0293)/0,0722))*2 = 15,67313019

Alle anderen Werte werden nach der obigen Formel berechnet (Tabelle 10).

Da für jede Platte eine neue Standardkurve erstellt wird, ändern sich jeweils die einzusetzenden Werte für die optische Dichte, die Steigung der Graden und der Abschnitt auf der Ordinate.

Well Zeile	Well Spalte	Inhalt	Roh Daten (450 nm)	Standard Konzen-tration	Roh Daten korrigiert (450nm)	Durchschnitt basierend auf Korrektur (450nm)	berechnete Konzentration (ng/ml)
H	1	Blank B	0,0537				
H	2	Blank B	0,0487				
A	3	Sample X1	0,5876		0,5364	0,5365	15,67313019
B	3	Sample X1	0,5878		0,5366	0,5365	15,67313019
C	3	Sample X2	0,3862		0,335	0,34915	10,4833795
D	3	Sample X2	0,4145		0,3633	0,34915	10,4833795
E	3	Sample X3	0,302		0,2508	0,25765	7,948753463
F	3	Sample X3	0,3157		0,2645	0,25765	7,948753463
G	3	Sample X4	0,2348		0,1836	0,186	5,96398892
H	3	Sample X4	0,2396		0,1884	0,186	5,96398892
A	1	Standard S1	2,0989	30	2,0477	2,1085	59,21883657
A	2	Standard S1	2,2205	30	2,1693	2,1085	59,21883657
B	1	Standard S2	1,3047	15	1,2535	1,12685	32,02631579
B	2	Standard S2	1,0514	15	1,0002	1,12685	32,02631579
C	1	Standard S3	0,5704	7,5	0,5192	0,4963	14,55955679
C	2	Standard S3	0,5246	7,5	0,4734	0,4963	14,55955679
D	1	Standard S4	0,2499	3,75	0,1987	0,2092	6,606648199
D	2	Standard S4	0,2709	3,75	0,2197	0,2092	6,606648199
E	1	Standard S5	0,1488	1,88	0,0976	0,09355	3,403047091
E	2	Standard S5	0,1407	1,88	0,0895	0,09355	3,403047091
F	1	Standard S6	0,1034	0,94	0,0522	0,0405	1,933518006
F	2	Standard S6	0,08	0,94	0,0288	0,0405	1,933518006
G	1	Standard S7	0,0751	0,47	0,0239	0,0184	1,32132964
G	2	Standard S7	0,0641	0,47	0,0129	0,0184	1,32132964

Tabelle 10 Berechnung der Konzentration für Human Galectin-3.

2.8 Endpunkte der Studie

2.8.1 Primärer Endpunkt – Follow Up

Der primäre Endpunkt ist definiert als das Auftreten von Th-Ereignissen (TIA oder ischämischer Schlaganfall) nach der Index-TEE während eines *Follow-Up*.

2.8.1.1 Datenerhebung - primärer Endpunkt

Zur Datenerhebung des primären Endpunkts wurden alle Patienten innerhalb eines *Follow-Up* nach der Index-TEE in unserer Ambulanz oder in der Ambulanz der Allgemeinmediziner zu neu aufgetretenem ischämischem Schlaganfall/TIA befragt. Falls diese nicht über die Ambulanzen kontaktierbar waren, wurden sie routinemäßig per Telefon interviewt. Ein ischämischer Schlaganfall wurde dabei nach AWMF S3 Leitlinie „Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke“ wie folgt definiert: *„Ein ischämischer Schlaganfall ist eine Episode einer neurologischen Dysfunktion, die durch einen fokalen Infarkt des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina verursacht wird. Ein Infarkt des zentralen Nervensystems wird definiert als Zelltod des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina, der einer Ischämie zuzuordnen ist, basierend auf neuropathologischer, bildgebender oder klinischer Evidenz eines dauerhaften Schadens“* [55]. Dieses wurde dabei von einem Neurologen diagnostiziert und die Symptome wurden dabei nachweislich durch eine Ischämie verursacht. Eine TIA wurde nach AWMF S3 Leitlinie wie folgt definiert: „*Eine TIA ist eine transitorische Episode einer neurologischen Dysfunktion, die durch eine fokale Ischämie des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina ohne Anhalt für einen akuten Infarkt verursacht wird*“ [55]. Auch hier wurde die Diagnose durch einen Neurologen gestellt.
Des Weiteren wurden nur neurologische Symptome mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 14 Tagen zur Index-TEE erfasst, um untersuchungsbedingte Ereignisse herauszufiltern.

2.8.2 Sekundärer Endpunkt

Der sekundäre Endpunkt ist definiert als das Vorhandensein eines thromboembolischen Milieus in der Index-TEE.

2.8.2.1 Datenerhebung - sekundärer Endpunkt

Ein besonderes Hauptaugenmerk gilt bei dieser Datenerhebung der erhobenen Ergebnisse des Index-TEE. Hierbei ging es mittels TEE speziell um die Erfassung eines thromboembolischen Milieus im LA/LAA.
Im weiteren Schritt wurden für die Studie zusätzlich verschiedene Variablen der Patienten für die statistische Auswertung erhoben. Diese Variablen wurden anhand eines Fragebogens zusammen mit der Einverständniserklärung eingeholt. Neben allgemeinen Patientendaten wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Body-Maß-Index wurden zudem noch Daten zu kardiovaskuläre Vorerkrankungen, klinische Symptomatik, Laborwerte, vorhandene Anti-Arrhythmische-Therapie sowie bestehende orale Antikoagulation erhoben.

2.9 Methodik: statistische Auswertung

Zur Datenauswertung wird die Software JMP11.0 benutzt (SAS Institute, Inc, Cary, NC). Dabei werden die Ergebnisse mit der Standardabweichung ± angegeben. Der x^2 Test, der *Student's t test* und die einfache Varianzanalyse wurden verwendet, um statistische Vergleiche unter dem Einfluss einer oder mehrerer Einflussgrößen zu berechnen. $P<0,05$ wurde dabei als statistisch signifikant angesehen.
Eine *Post-hoc-Analyse* mit dem Tukey`s HSD-Test und/oder dem Bonferroni Test wurde durchgeführt, wenn ein multivariabler Test statistische Signifikanz ergab. Die logistische Regression wurde verwendet, um die Beziehung zwischen dem Vorhandensein von SECs und den klinischen Merkmalen zu erklären. Ereignisratenkurven wurden nach der Kaplan-Meier-Methode aufgetragen und mit dem Log-Rank-Test analysiert. Es wurden univariable und multivariable Cox-Regressionen durchgeführt, um die prädiktiven Werte der Faktoren für nachfolgende kardiale Ereignisse während der Nachbeobachtungsphase zu beurteilen.

Anhand einer Power-Analyse wurden die erforderlichen Patientenzahlen hypothetisch berechnet, da zum Zeitpunkt dieser Forschungsplanung noch keine Daten über den Zusammenhang zwischen der Gal-3-Konzentration und nachfolgenden ischämischen Schlaganfälle vorlagen. Die Inzidenz von

ischämischen Schlaganfällen/TIAs wurde wie bereits von Friberg et al. auf 18% während der dreijährigen Nachbeobachtungszeit geschätzt [89]. Bei den Patienten mit einer höheren Gal-3-Konzentration wurde die Inzidenz von ischämischen Schlaganfällen/TIA auf 27% und bei den übrigen Patienten mit einer niedrigeren Gal-3-Konzentration auf 9% geschätzt. Die Inzidenz in der letztgenannten Gruppe wurde auf der Grundlage des CHA_2DS_2-VASc-*Scores* unserer Patientenkohorte, die sich zuvor einer TEE unterzogen hatte (3 Punkte), angenommen. Bei einer *Drop-out*-Rate von 10% wurden insgesamt 156 Teilnehmer als notwendig erachtet (statistische Aussagekraft von 0,8).

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Für die klinische Beobachtungsstudie wurde initial das Serum von 254 Patienten einbezogen, welches durch Blutabnahme und Zentrifugation gewonnen wurde.
Zur Analyse wurden alle hämolytischen Proben sowie Proben mit Präzipitat aussortiert, da diese einen Einfluss auf den ermittelten Wert der Konzentration des Human Galectin-3 nehmen konnten. Aus dem Uniklinikum Düsseldorf wurden 37 Patientenproben gewonnen. Bei sieben der Proben handelte es sich um hämolytische Proben, so dass 30 verwendbare Proben zur Verfügung standen.
Von dem Kooperationspartner Uniklinikum Bochum wurden 36 Proben zur Verfügung gestellt. Bei vier der Proben handelte es sich ebenfalls um hämolytische Proben, so dass 32 verwendbare Proben zur Verfügung standen.
Aus dem Herz- und Gefäßklinikum Bad Neustadt an der Saale wurden 113 Proben zur Verfügung gestellt. Von diesen Proben wurden neun hämolytische Proben aussortiert, so dass hier noch 104 zur Auswertung blieben.
Vom Kooperationspartner Uniklinikum Gießen wurden 70 Proben zur Verfügung gestellt. Insgesamt blieben uns 190 zur Verfügung stehende *Wells* zur Auswertung mittels ELISA Kit. Daher wurden aus dem Uniklinikum Gießen 24 von 70 Proben randomisiert.
Ein weiterer Teilnehmer fiel heraus, da dieser keine effektive OAK eingenommen hatte. Insgesamt ergab dieses ein *drop out* von insgesamt 21 Teilnehmern (sieben aus Düsseldorf, vier aus Bochum, neun aus Bad Neustadt an der Saale, ein Proband ohne effektive OAK). Somit blieben für die Auswertung 189 Patientenproben.

Die erhobenen Patientencharakteristika sind in Tabelle 11 dargestellt. Die erste Spalte der Tabelle zeigt die erhobenen Charakteristika, die zweite Spalte gibt die ermittelten Resultate wieder.
Das Durchschnittsalter der Studienpopulation beträgt 67,2 ± 11,0 Jahre. Der überwiegende Anteil der Patienten ist mit 67% (n=126) männlich. Über die Hälfte

der Patienten (53%, n=101) geben persistierendes VHF an. Zudem leiden 138 Patienten, sprich 73%, an einem arteriellen Hypertonus. Rund 8% (n=16) geben einen Schlaganfall bzw. ein thromboembolisches Ereignis/TIA in der Vorgeschichte an. Der durchschnittliche Wert des CHA_2DS_2-VASc-*Score* der gesamten Studienpopulation liegt bei 2,6 ± 1,7 Punkte.

Parameter	**N = 189**
Alter	67,2 ± 11,0
Männlich	126 (67%)
Persistierendes VHF	101 (53%)
Arterielle Hypertonie	138 (73%)
Diabetes mellitus	49 (26%)
Chron. Niereninsuffizienz	62 (33%)
Koronare Herzkrankheit	54 (29%)
pAVK	3 (2%)
Schlaganfall in Vorgeschichte	16 (8%)
CHA_2DS_2-VASc *Score*	2,6 ± 1,7
Durchmesser des linken Vorhofs (mm)	44,3 ± 6,8
LVEF (%)	54,4 ± 11,3

Tabelle 11 Darstellung der Patientencharakteristika. VHF = Vorhofflimmern; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N = Patientenanzahl

3.2 Untersuchungsergebnisse der Index-TEE – sekundärer Endpunkt

In der Auswertung der erhobenen Befunde der TEE wurden drei Gruppen unterschieden. Die erste Gruppe weist Thromben im LA/LAA auf, die zweite Gruppe zeigt SECs bzw. ein thromboembolisches Milieu und in der dritten Gruppe sind keine relevanten Veränderungen im LA/LAA nachzuweisen. Tabelle 12 zeigt in der ersten Spalte die spezifischen Patientencharakteristika bezogen

auf die drei in der TEE ermittelten Gruppen, bestehend aus den Spalten zwei bis vier.

Bei 25,4% (n=48) Patienten konnte mittels TEE ein thromboembolisches Milieu dargestellt werden. Im Detail zeigen 7,4% (n=14) der Patienten einen LAA-Thrombus und 18% (n=34) der Patienten weisen ein SEC im LA/LAA auf. Die Mehrheit der Patienten bei denen mittels TEE ein thromboembolisches Milieu nachgewiesen wurde (SEC n=22; Thrombus n=10), sind männlichen Geschlechts. Insgesamt 93% der Patienten (n=13) der ersten Gruppe, mit nachgewiesenem Thrombus, weisen zusätzlich ein persistierendes VHF auf. Bei 86% der Patienten (n=12) wurde zudem ein arterieller Hypertonus verzeichnet. Auch in der zweiten Gruppe, mit nachgewiesenem SEC, weisen 62% der Patienten (n=21) vermehrt persistierendes VHF und einen arteriellen Hypertonus (82%; n=28) auf.
Die dritte und größte Gruppe, die keine relevanten Veränderungen aufzeigt, besteht aus 74,6% (n=141) der gesamten Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 65,8 Jahren (± 10,9 Jahre). Von dieser Gruppe gaben 48% der Patienten (n=67) persistierendes VHF an.

Diese Tabelle zeigt, dass die Probanden der Gruppe mit nachgewiesenem thromboembolischen Milieu vermehrt eine chronische Niereninsuffizienz aufweisen. In der ersten Gruppe weisen 57% der Patienten (n=8) und in der zweiten Gruppe weisen 53% der Patienten (n=18) eine chronische Niereninsuffizienz auf. Verglichen mit der dritten Gruppe, in der nur 26% der Patienten (n=36) eine chronische Niereninsuffizienz aufweisen, zeigt sich in den ersten beiden Gruppen ein signifikant höheres Auftreten (p=0,001). Unter Anwendung der Post-Hoc Analyse mittels Bonferroni-Korrektur zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „Thrombus“ und „keine relevanten Veränderungen“ (p=0,037) sowie zwischen den Gruppen „SEC“ und „keine relevanten Veränderungen“ (p=0,006) (Tabelle 13).

In den ersten beiden Gruppen wurden ebenfalls initial höhere Werte der CHA_2DS_2-VASc-*Score* ermittelt. Die erste Gruppe weist Werte von 3,4 ± 1,8 Punkten auf. Die zweite Gruppe weist Werte von 3,3 ± 1,6 Punkten auf.

Verglichen mit der dritten Gruppe, hier weisen die Patienten Werte von 2,3 ± 1,6 Punkten auf, zeigen sich die Werte der ersten beiden Gruppen erhöht.
Im Vergleich zu Patienten ohne thromboembolisches Milieu sind Patienten mit SEC oder Thrombus älter, haben häufiger persistierendes Vorhofflimmern, einen Schlaganfall in der Vorgeschichte, eine chronische Niereninsuffizienz, eine koronare Herzkrankheit (KHK) und weisen einen höheren CHA_2DS_2-VASc-*Score* auf.
Betrachtet man die Patientencharakteristika in Bezug zu den TEE Ergebnissen, weisen das Alter (p=0,014), das persistierende VHF (p=0,004), der CHA_2DS_2-VASc-*Score* (p=0,002) sowie die chronische Niereninsuffizienz (p=0,001) einen signifikanten Unterschied bzw. Einfluss auf.

	Thrombus (+) N = 14	SEC (+) N = 34	Keine Veränderungen N = 141	P Wert
Alter (Jahre)	71,5 ± 11,9	71,0 ± 10,3	65,8 ± 10,9	0,014
männlich (%)	10 (71%)	22 (65%)	94 (67%)	0,90
Persistierendes VHF	13 (93%)	21 (62%)	67 (48%)	0,0037
Art. Hypertonie	12 (86%)	28 (82%)	98 (70%)	0,17
Diabetes Mellitus	3 (21%)	7 (21%)	39 (28%)	0,65
Dyslipidämie	4 (29%)	17 (50%)	46 (33%)	0,14
Schlaganfälle in der Vorgeschichte	2 (14%)	6 (18%)	8 (6%)	0,057
Koronare Herzkrankheit	7 (50%)	13 (38%)	34 (24%)	0,048
pAVK	0 (0%)	2 (6%)	1 (1%)	0,058
CHA_2DS_2-VASC-*Score*	3,4 ± 1,8	3,3 ± 1,6	2,3 ± 1,6	0,0020
Chron. Niereninsuffizienz	8 (57%)	18 (53%)	36 (26%)	0,0012

Tabelle 12 Untersuchungsergebnisse der TEE in Bezug zu den Patientencharakteristika. Dargestellt sind die Ergebnisse der TEE (transoesophageale Echokardiographie) unterteilt in drei Gruppe: die Spalte 2-4 zeigt dabei die unterteilten Gruppen an. Erste Gruppe mit Thrombus Nachweis, zweite Gruppe mit SEC (spontanen Echokontrast) und dritte Gruppe mit keinerlei relevanten Veränderungen. Dabei werden die TEE Ergebnisse in Bezug zu den erhobenen Patientenparametern gesetzt (Zeile 2-12). VHF = Vorhofflimmern; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; N = Anzahl der Patienten

Unter Anwendung der Post-Hoc Analyse mittels Bonferroni-Korrektur zeigt sich der Anteil der Personen mit persistierenden VHF in der Gruppe „Thrombus“

(93%) signifikant höher in Bezug zur Gruppe mit „keinen relevanten Veränderungen“ (48%) (p=0,004) (Tabelle 13). Alle weiteren Patientencharakteristika, die zuvor einen signifikanten Einfluss zeigten, unterscheiden sich im Gruppenvergleich nicht signifikant.

	Thrombus (A)	SEC (B)	Keine Veränderungen (C)
Persistierendes VHF	p= 0,004	n.s.	n.s.
Chronische Niereninsuffizienz	p = 0,037	p = 0,006	n.s.
CHA_2DS_2-VASc *Score*	n.s.	n.s.	n.s.
Koronare Herzkrankheit	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 13 Post-Hoc Analyse mittels Bonferroni Korrektur. VHF = Vorhofflimmern; n.s. = nicht signifikant

Da es sich bei der Einnahme einer oralen Antikoagulation um ein weiteres Einschlusskriterium dieser Studie handelt, wurden im weiteren Verlauf die verwendeten Präparate der eingenommenen Antikoagulation in Bezug zu den in der TEE eingeteilten Gruppen gesetzt. Die Tabelle 14 zeigt dabei die Verteilung der eingenommen oralen Antikoagulation in Bezug zu den drei Gruppen. In Spalte eins sind die Präparate aufgelistet, diese unterteilen sich in Phenprocoumon, neue orale Antikoagulantien (NOAKs) (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) und Heparin. Spalte zwei stellt die erste Gruppe mit nachgewiesenem Thrombus dar, die darauffolgende Spalte drei zeigt die zweite Gruppe, Patienten mit nachgewiesenem SEC. Die vierte Spalte spiegelt die dritte Gruppe, die Patienten die einen unauffälligen TEE Befund haben, wider.

Von den 189 rekrutierten Patienten waren alle bereits antikoaguliert. 85 Patienten erhielten Vitamin-K Antagonisten, 94 Patienten erhielten NOAKs und zehn Patienten erhielten ausschließlich Heparin. Auffällig ist, dass 71% der Patienten (n=14) die einen Thrombus-Nachweis haben, Phenprocoumon eingenommen haben. Danach folgen 14% der Patienten (n=2) die Rivaroxaban eingenommen haben und jeweils 7% der Patienten mit Dabigatran (n=1) und Heparin (n=1) Einnahme.

Die zweite Gruppe (SEC Nachweis) zeigt mit 58% der Patienten (n=20) ebenfalls eine vermehrte Einnahme von Phenprocoumon. An zweiter Stelle steht mit 15%

der Patienten (n=7) die Einnahme von Rivaroxaban, an dritter Stelle steht mit jeweils 9% der Patienten die Einnahme von Dabigatran (n=3) und Apixaban (n=4).

Wenn wir die Anzahl der Patienten mit nachgewiesenem Thrombus oder SEC zusammenzählen, zeigt sich eine signifikant höhere Inzidenz im Bereich Thrombus/SEC bei den mit Phenprocoumon behandelten Patienten im Vergleich mit der Patientengruppe, die mit NOAKs oder Heparin behandelt wurden (30/85 Patienten [35%], 17/94 [18%], und 1/10 [10%], jeweils für Phenprocoumon, NOAK, und Heparin, p=0,016). NOAKs sowie die Heparin Einnahme zeigen keinen signifikanten Unterschied. Auch in der *Post-Hoc* Analyse zeigt sich für Phenprocoumon kein signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppen „Thrombus“, „SEC“ und „keine Veränderungen“.

	Thrombus (+)	**SEC (+)**	**Keine Veränderungen**	**P Wert**
	N = 14	N = 34	N = 141	
Phenprocoumon	10 (71%)	20 (59%)	55 (39%)	0,013
Dabigatran	1 (7%)	3 (9%)	6 (4%)	0,54
Rivaroxaban	2 (14%)	7 (21%)	42 (30%)	0,30
Apixaban	0 (0%)	4 (12%)	29 (21%)	0,10
Edoxaban	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	n.a.
Heparin	1 (7%)	0 (0%)	9 (6%)	0,31

Tabelle 14 orale Antikoagulation in Bezug zu den TEE Ergebnissen. N = Anzahl der Patienten

Zudem wurde bereits in Tabelle 12 deutlich, dass persistierendes VHF einen signifikanten Einfluss hat. Dieses bestätigte sich innerhalb der Gruppen in der *Post-Hoc* Analyse mittels Bonferroni-Korrektur (Tabelle 13). Insgesamt 93% der Patienten (n=14), die einen Thrombus aufweisen, haben persistierendes VHF. Bei 59% der Patienten (n=34) mit SEC Nachweis zeigt sich ebenfalls persistierendes VHF, wohingegen bei der dritten Gruppe nur 50% der Patienten (n=141) persistierendes VHF aufweisen (Abb. 10).

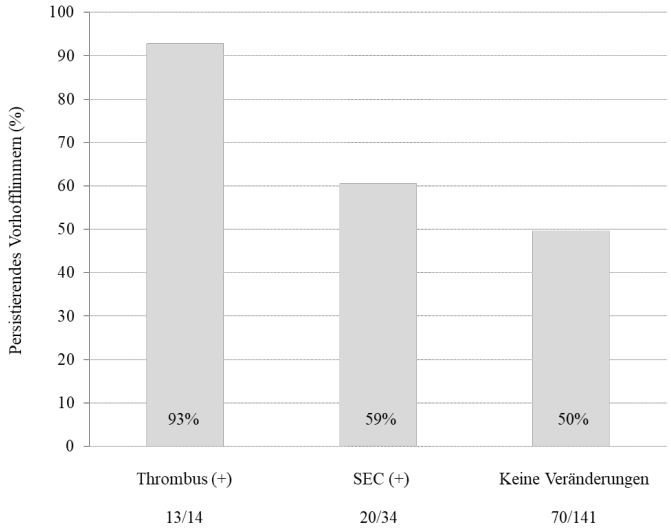


Abb. 10 Vorkommen von persistierendem Vorhofflimmern in % in Bezug zu den TEE Ergebnissen.

Auch der Bezug zum CHA_2DS_2-VASc-*Score* zeigt ein ähnliches Ergebnis. In Abb. 11 ist der Bezug der CHA_2DS_2-VASc-*Score* auf die drei Gruppen verteilt dargestellt. Patienten der Gruppe mit Thrombus Nachweis zeigen einen CHA_2DS_2-VASc-*Score* von 3,4±1,8 Punkten, Patienten mit SEC Nachweis zeigen 3,3±1,6 Punkte und Patienten ohne relevanten LA/LAA Veränderungen zeigen 2,3±1,6 Punkte. In der *one-way* ANOVA zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen (p=0,002). In der *Post-Hoc* Analyse mittels Tukey-Kramer HSD zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit SEC und denen, die keine relevanten Veränderungen im LA/LAA aufweisen (p=0,006). Zwischen Patienten mit Thrombus und denen, die keine relevanten Veränderungen im LA/LAA aufweisen, zeigt sich nur eine Tendenz zur Signifikanz (p=0,075).

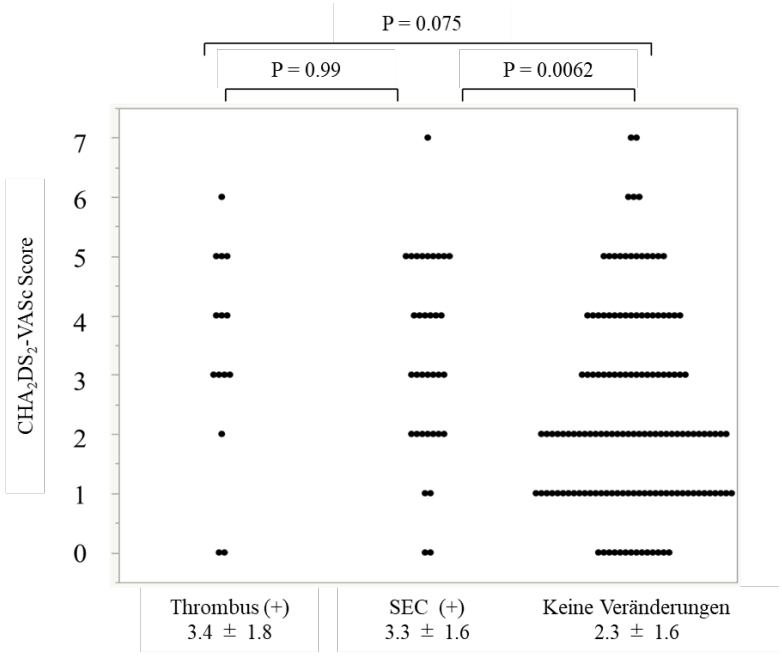


Abb. 11 CHA_2DS_2-VASc-*Score* in Bezug zu den TEE Ergebnissen.

Im Weiteren zeigt sich in der Abb. 12 der LA Durchmesser in Bezug zu den drei in der TEE ermittelten Gruppen. Der LA Durchmesser zeigt sich bei Patienten der ersten Gruppe (47,2 mm ± 4,8 mm) und der zweiten Gruppe (48,1 mm ± 7,6 mm) größer. In der *one-way* ANOVA zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen (p=0,002). In der *Post-Hoc* Analyse mittels Tukey-Kramer HSD zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten der Gruppe mit SEC Nachweis und der Gruppe, die keine relevanten Veränderungen im LA/LAA aufweisen (p<0,001). Zwischen Patienten mit Thrombus und denen, die keine relevanten Veränderungen im LA/LAA aufweisen, zeigt sich nur eine Tendenz zur Signifikanz (p=0,086).

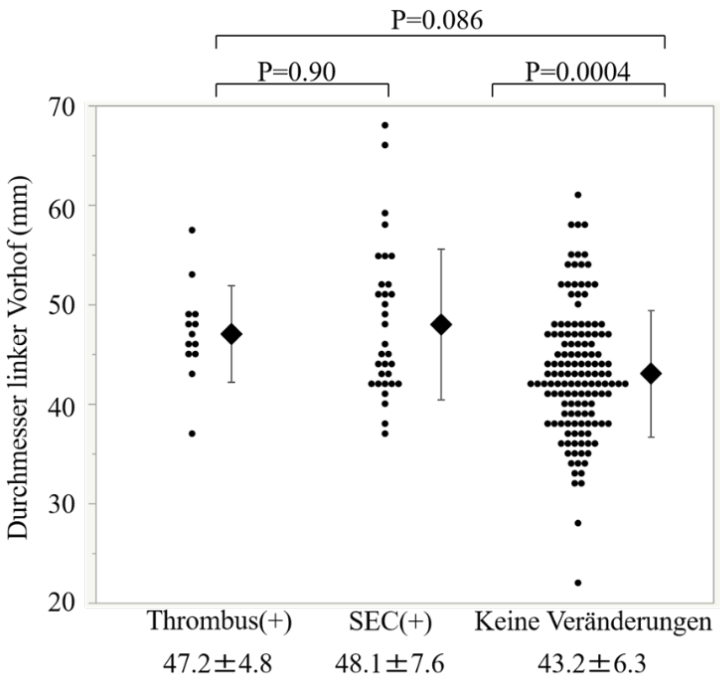


Abb. 12 Durchmesser des linken Vorhofs (mm) in Bezug zu den TEE Ergebnissen.

Neben dem LAD hat auch die LAA Strömungsgeschwindigkeit im Vergleich zu Patienten ohne thromboembolisches Milieu einen signifikanten Einfluss (Abb. 13). Die LAA Strömungsgeschwindigkeit zeigt sich in den ersten beiden Gruppen (22,2 cm/sek. ± 8,9 cm/sek. bzw. 30,7 cm/sek. ± 13,9 cm/sek.) im Vergleich zur dritten Gruppe (50,9 ± 17,8 cm/sek.) deutlich langsamer. In der *one-way* ANOVA zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p<0,001$). In der *Post-Hoc* Analyse mittels Tukey-Kramer HSD zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit SEC und denen, die keine relevanten Veränderungen im LA/LAA aufweisen ($p<0,001$). Zwischen Patienten der Gruppe mit Thrombus Nachweis und den Patienten, die keine relevanten Veränderungen im LA/LAA zeigten, zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$).

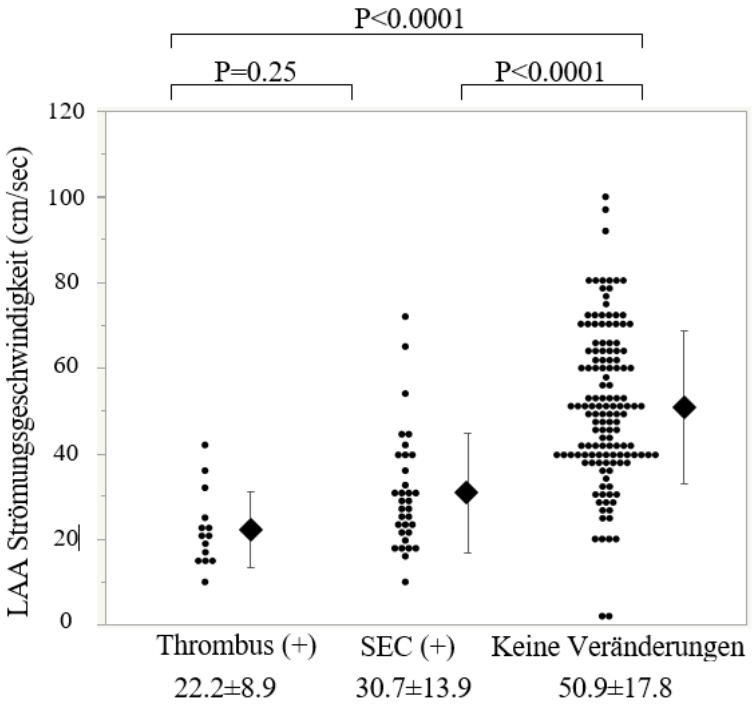


Abb. 13 LAA Strömungsgeschwindigkeit (cm/sec.) in Bezug zu den TEE Ergebnissen.

Dieses wird nochmals in Abb. 14 bzw. Abb. 15 gezeigt. Abb. 14 zeigt dabei den Einfluss der LAA Strömungsgeschwindigkeit im Hinblick auf die Entstehung eines Thrombus. Die AUC (*Area under the curve*) liegt mit einem Wert von 0,89 signifikant über dem Zufallsniveau einer AUC von 0,50. Weiterhin liegt die AUC im Hinblick auf eine Thrombus-Entstehung in Bezug zum CHA_2DS_2-VASc-*Score* mit einem Wert von 0,65 signifikant über dem Zufallsniveau einer AUC von 0,50, für Thrombus/SEC Entstehung beträgt sie hier 0,68.

In Bezug zum LA Diameter und der Entstehung eines Thrombus beträgt die AUC 0,69, bezogen auf Thrombus/SEC Entstehung beträgt die AUC 0,69 und liegt auch hier signifikant über dem Zufallsniveau von 0,50. Bei einem *Cut-off* Wert von 36,0 cm/sec liegen die Sensitivität und Spezifität für die Entstehung eines Thrombus bei 93% bzw. 73%.

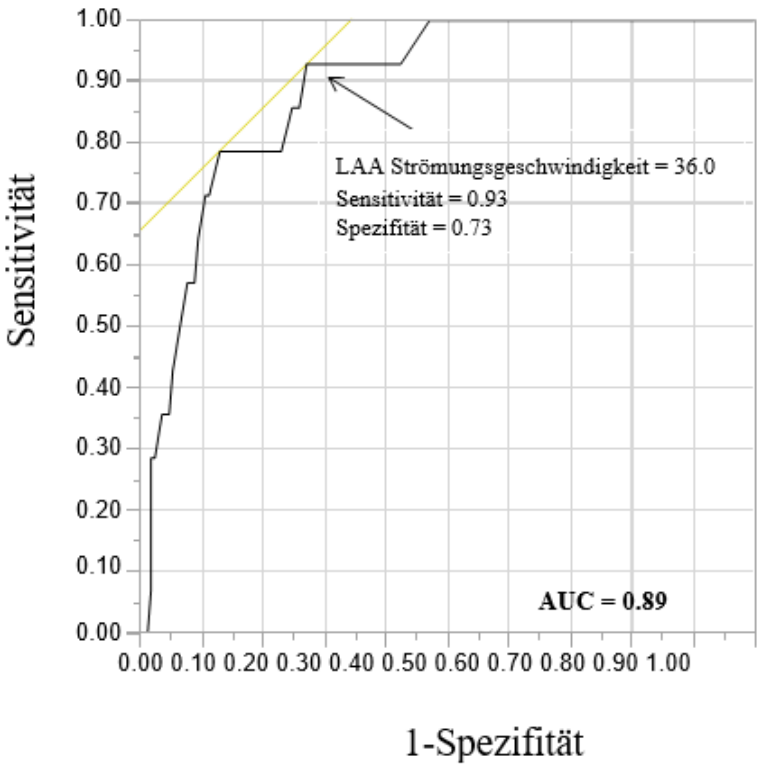


Abb. 14 ROC Analyse: Thrombus und LAA Strömungsgeschwindigkeit in cm/sek. LAA = linkes Vorhofohr; AUC = *Area under the curve*

Abb. 15 zeigt den Einfluss der LAA Strömungsgeschwindigkeit im Hinblick auf die Entstehung eines thromboembolischen Milieus (SEC) oder Thrombus. Die AUC liegt mit einem Wert von 0,86 signifikant über dem Zufallsniveau einer AUC von 0,50. Bei einem *Cut-off* Wert von 36,0 cm/sek. liegen die Sensitivitäten und Spezifitäten bei 79% bzw. 84%.

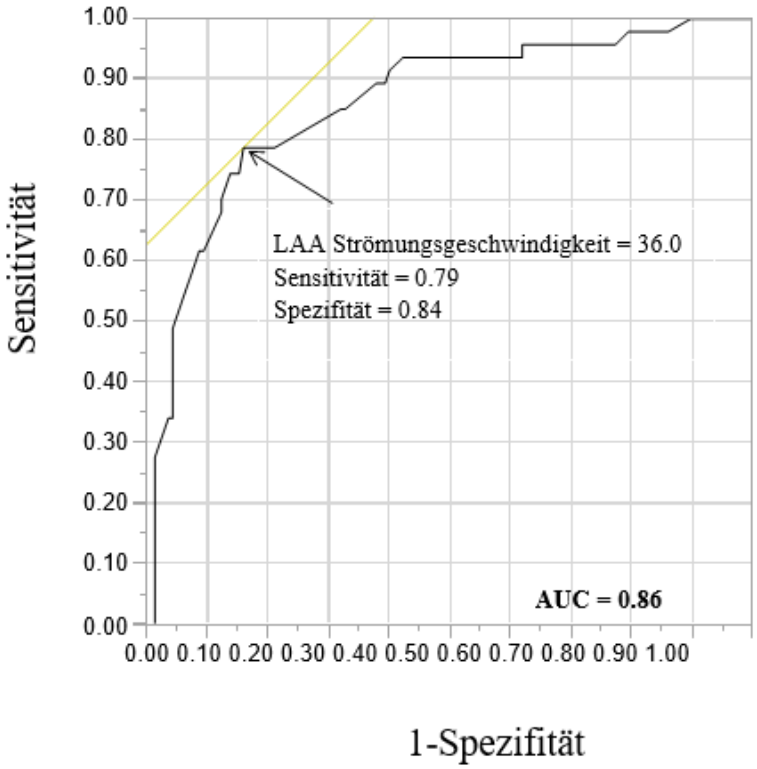


Abb. 15 ROC Analyse: SEC oder Thrombus und LAA Strömungsgeschwindigkeit in cm/sek. SEC = spontaner Echokontrast; LAA = linkes Vorhofohr; AUC = *Area under the curve*

3.3 Galectin-3 Konzentrationen

3.3.1 Gesamtergebnisse der Galectin-3 Analyse

Insgesamt erfolgte die Auswertung von 5 ELISA Kit Platten mit jeweils 40 Patientenproben. Anhand der dazugehörigen Standardkurve ließen sich die Konzentrationen für Gal-3 berechnen.

Der Mittelwert der Gal-3 Konzentration lag bei 15,3±12,2 ng/ml.

3.3.2 Galectin-3 Konzentrationen bezogen auf die TEE Ergebnisse

In Abb. 16 ist der Zusammenhang zwischen der Gal-3 Konzentration und den drei in der TEE ermittelten Gruppen dargestellt. Die senkrechte Achse zeigt die Höhe Gal-3 Konzentrationen in ng/ml. Auf der waagerechten Achse sind die drei bereits eingeteilten Gruppen dargestellt. Im Weiteren wurden die ermittelten Gal-3 Konzentrationen in einem Punktediagramm den jeweiligen Gruppen zugeordnet. Patienten mit nachgewiesenem SEC (22,8±16 ng/ml vs. 12,1±5,5 ng/ml) oder LAA Thrombus (28,8±26,7 ng/ml vs. 12,2±5,5 ng/ml) weisen dabei höhere Konzentrationen des Gal-3 im Vergleich zu Patienten ohne linksatriales

thromboembolisches Milieu (12,2 ng/ml ± 5,5 ng/ml) im Index-TEE auf. Der ermittelte p-Wert zeigt dabei für die Gruppe mit Thrombus Nachweis (p<0,001) und SEC Nachweis (p<0,001) einen signifikanten Einfluss.

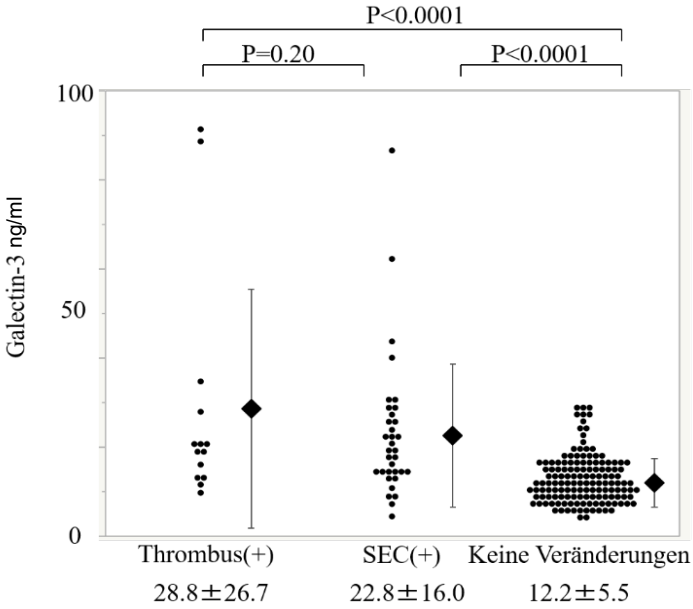


Abb. 16 Galectin-3 Konzentrationen (ng/ml) in Bezug zu den TEE Ergebnisse. SEC = spontaner Echokontrast

Die Abb. 17 zeigt die Sensitivität und die Spezifität im Hinblick auf ein thromboembolisches Milieu (SEC oder Thrombus) und der Gal-3 Konzentration. Die AUC liegt mit einem Wert von 0,79 signifikant über dem Zufallsniveau einer AUC von 0,50. Bei einem optimalen *Cut-off*-Wert von 18,2 ng/ml für Gal-3 liegen die Sensitivität und Spezifität bei der Identifizierung des thromboembolischen Milieus bei 56% bzw. 89%.

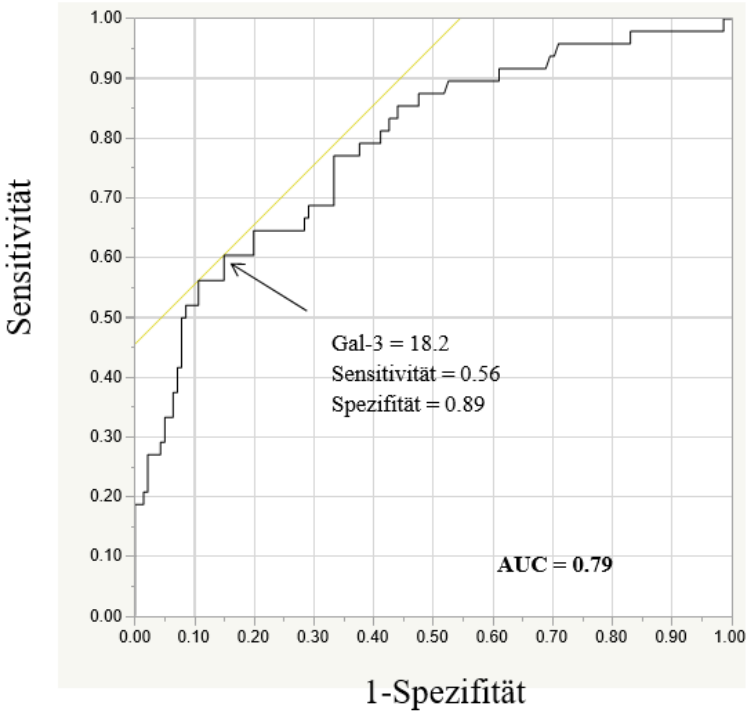


Abb. 17 ROC Analyse: Thromboembolisches Milieu (Thrombus oder SEC) in Bezug zur Galectin-3 Konzentration (ng/ml). SEC = spontaner Echokontrast; AUC = *Area under the curve*

Die Abb. 18 zeigt die Sensitivität und Spezifität im Hinblick auf die Entstehung eines Thrombus und der Gal-3 Konzentration. Die AUC liegt mit einem Wert von 0,76 signifikant über dem Zufallsniveau einer AUC von 0,50. Bei einem optimalen *Cut-off*-Wert von 18,2 ng/ml für Gal-3, lagen die Sensitivität und Spezifität bei der Identifizierung des Thrombus bei 64% bzw. 81%.

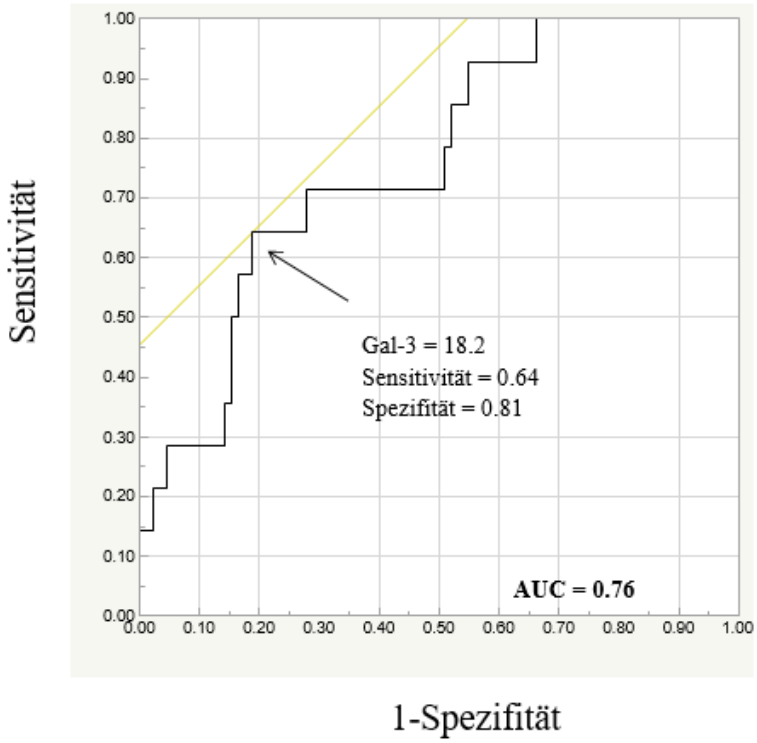


Abb. 18 ROC Analyse: Thrombus und Galectin-3 Konzentration (ng/ml). AUC = *Area under the curve*

Im Weiteren wurde eine Regressionsanalyse angewendet (Tabelle 15). Diese zeigt nochmals den Zusammenhang mit der Entstehung eines Thrombus/SEC bezogen auf die jeweiligen klinischen Charakteristika. In der univariablen Analyse zeigen die Gal-3 Konzentrationen ($p<0,001$), das persistierende VHF ($p<0,001$), der Durchmesser des linken Vorhofs ($p<0,001$), die chronische Niereninsuffizienz ($p<0,001$), der CHA_2DS_2-VASc-*Score* ($p<0,001$) sowie die LVEF ($p<0,001$) eine signifikante Korrelation zur Entstehung eines Thrombus/SEC. Anschließend folgte eine multivariable Regressionsanalyse. Einen Einfluss auf die Entstehung eines Thrombus/SEC zeigt sich nur bei der Gal-3 Konzentration ($p<0,001$), beim persistierenden VHF ($p<0,01$) und bei dem Durchmesser des linken Vorhofs ($p<0,05$). Diese drei Variablen stellen unabhängige Faktoren zur Entstehung eines thromboembolischen Milieus dar.

Parameter	Univariablen Analyse		Multivariablen Analyse	
	Odds Ratio [95% KI]	P Wert	Odds Ratio [95% KI]	P Wert
Galectin-3 (ng/ml)	1,16 [1,10-1,23]	<0,0001	1,13 [1,06-1,20]	<0,001
Persistierendes VHF	2,61 [1,29-5,29]	<0,001	3,50 [1,38-8,87]	<0,01
Durchmesser des linken Vorhofs (mm)	1,11 [1,05-1,18]	0,0001	1,09 [1,02-1,17]	0,013
chronische Niereninsuffizienz	3,45 [1,74-6,82]	0,0004	1,22 [0,47-3,16]	0,68
CHA_2DS_2-VASc-*Score*	1,42 [1,16-1,74]	0,0005	1,16 [0,87-1,55]	0,30
LVEF (%)	0,95 [0,92-0,97]	<0,0001	0,98 [0,94-1,01]	0,21

Tabelle 15 Regressionsanalyse der Galectin-3 Konzentrationen in Bezug zu den Patientencharakteristika und der Entstehung eines thromboembolischen Milieus. VHF = Vorhofflimmern; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Tabelle 16 zeigt dabei den Zusammenhang der erhobenen Parameter mit der Entstehung eines Thrombus. Hier zeigen in der univariablen Analyse die LAA Strömungsgeschwindigkeit (p<0,001), die Gal-3 Konzentration (p<0,001), die LVEF (p=0,006), die Einnahme von Phenprocoumon (p=0,049), die chronische Niereninsuffizienz (p=0,052), der CHA_2DS_2-VASc-*Score* (p=0,085) sowie das persistierende VHF (p<0,016) eine signifikante Korrelation. In der multivariablen Analyse zeigen nur noch die Gal-3 Konzentration (p=0,013), die LAA Strömungsgeschwindigkeit (p<0,001) sowie das persistierende VHF (p<0,001) eine signifikante Korrelation. Daher stellen diese drei Variablen unabhängige Faktoren zur Entstehung eines Thrombus dar.

Parameter	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	Odds Ratio [95% KI]	P Wert	Odds Ratio [95% KI]	P Wert
LAA Strömungsgeschwindigkeit (cm/s)	0,90 [0,85-0,95]	<0,0001	0,90 [0,85-0,95]	0,0001
Galectin-3	1,05 [1,02-1,08]	0,0013	1,06 [1,01-1,11]	0,013
LVEF (%)	0,95 [0,91-0,98]	0,0060	0,97 [0,92-1,03]	0,30
persistierendes VHF	12,6 [1,61-98,1]	0,016	32,5 [1,94-5,43]	0,0004
CHA_2DS_2-VASc-*Score*	1,32 [0,96-1,81]	0,085	0,96 [0,57-1,61]	0,88
Phenprocoumon	3,33 [1,01-11,0]	0,049	0,75 [0,15-3,84]	0,73
Chronische Niereninsuffizienz	2,99 [0,96-1,81]	0,052	1,59 [0,27-9,40]	0,61
Durchmesser des linken Vorhofs (mm)	1,07 [0,99-1,15]	0,12		

Tabelle 16 Regressionsanalyse für die Entstehung eines Thrombus. LAA= linkes Vorhofohr; VHF = Vorhofflimmern; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

3.3.3 Galectin-3 Konzentrationen bezogen auf die Patientencharakteristika

Anhand der ermittelten Konzentrationen wurden vier Gruppen eingeteilt (Q1-Q4). Die Tabelle 17 stellt die vier Gruppen, die Anzahl der Probanden, sowie deren klinisch erfassten Patientencharakteristika dar.

In der ersten Spalte der Tabelle 17 sind die klinisch erfassten Charakteristika dargestellt, die Spalten zwei bis fünf stellen die Auswertungen der *wells* bezogen auf die vier Gruppen (Q1-Q4) anhand der Gal-3 Konzentrationen dar. Die erste Gruppe Q1 umfasst 46 Patientenproben und weist Konzentrationen von bis zu maximal 8,82 ng/ml auf. In der zweiten Gruppe Q2 sind 48 Patientenproben mit Konzentrationen zwischen 8,82-12,7 ng/ml erfasst. Die dritte Gruppe Q3 mit ebenfalls 48 Patientenproben zeigt Konzentrationen zwischen 12,7-17,38 ng/ml an. Die vierte Gruppe Q4 beinhaltet 47 Patientenproben mit Gal-3 Konzentrationen von mindestens 17,38 ng/ml.

Zudem ist zu beachten, dass es sich bei der Altersangabe, der Angabe des CHA_2DS_2-VASc-*Score*, dem Durchmesser des linken Vorhofs und der linksventrikulären Ejektionsfraktion um einen ermittelten Durchschnittswert handelt. Bei den restlich erfassten Werten handelt es sich um absolute Werte. Die Spalte sechs stellt die Gal-3 Konzentration in Bezug zur jeweiligen erfassten

Patientencharakteristika dar. Hier wird über den ermittelten p-Wert die Signifikanz zur jeweiligen Patientencharakteristika widergegeben.

	Q1 Gal-3 8,82 ng/ml N=46	Q2 Gal-3 8,82-12,7 ng/ml N=48	Q3 Gal-3 12,7-17,38 ng/ml N=48	Q4 Gal-3 17,38 ng/ml N=47	P Wert
Alter (Jahre)	63,9±12,0	66,1±11,0	67,2±9,2	71,4±10,8	<0,01
männlich (%)	33 (72%)	34 (71%)	30 (64%)	30 (64%)	0,59
persistierendes VHF	20 (43%)	26 (55%)	27 (57%)	28 (60%)	0,41
art. Hypertonie	31 (67%)	31 (65%)	39 (81%)	37 (79%)	0,18
Diabetes mellitus	11 (24%)	11 (23%)	15 (31%)	12 (26%)	0,79
Dyslipidämie	16 (35%)	14 (29%)	17 (35%)	20 (43%)	0,60
Schlaganfälle in der Vorgeschichte	2 (4%)	4 (8%)	6 (13%)	4 (9%)	0,57
Koronare Herzkrankheit	9 (20%)	13 (27%)	12 (25%)	20 (43%)	0,083
pAVK	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	0,81
CHA_2DS_2-VASc *Score*	2,1±1,6	2,3±1,6	2,8±1,7	3,3±1,7	<0,01
Chron. Niereninsuffizienz	10 (22%)	9 (19%)	15 (31%)	28 (59%)	<0,0001
Durchmesser des linken Vorhofs (mm)	42,2±8	44,4±6,1	44,2±8,1	46,3±6,3	<0,05
LVEF (%)	56,9±10,0	56,9±7,2	54,4±11,1	49,5±14,4	<0,01

Tabelle 17 Darstellung der Patientencharakteristika in Abhängigkeit von der Galectin-3 Konzentration (ng/ml). VHF = Vorhofflimmern; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N = Anzahl der Patienten

Anhand der Tabelle 17 wird ersichtlich, dass die Patienten der Gruppe Q4 im Vergleich zu den Patienten der Gruppen Q1-Q3 ein höheres Alter (71,4 Jahre) aufweisen. Das Alter zeigt mit p<0,01 zudem einen signifikanten Einfluss. Des Weiteren zeigt sich im Vergleich zu den Gruppen Q1-Q3 in der Gruppe Q4 ein höherer Wert des CHA_2DS_2-VASc-*Score* (3,3 Punkte). Hier zeigt sich mit p<0,01 ein signifikanter Einfluss.

Bei 59% der Patienten (n=28) der Gruppe Q4 zeigt sich zudem eine chronische Niereninsuffizienz. In der Gruppe Q1 zeigen 22% der Patienten (n=10), in der

Gruppe Q2 zeigen 19% der Patienten (n=9) und in der Gruppe Q3 zeigen 31% der Patienten (n=19) eine chronische Niereninsuffizienz. Mit p<0,0001 zeigt sich auch hier ein signifikanter Einfluss. In der *Post-Hoc* Analyse zeigt sich nur zwischen den Gruppen Q1 und Q4 (p=0,001), Q2 und Q4 (p<0,001), sowie zwischen Q3 und Q4 (p=0,033) bei der Variable „chronische Niereninsuffizienz“ ein signifikanter Unterschied (Tabelle 18).

Der Durchmesser des linken Vorhofs ist in der Gruppe Q4 zudem mit 46,3 mm größer als in den Gruppen Q1-Q3. In der Gruppe Q1 wurde eine LAD von 42,2 mm, in Gruppe Q2 von 44,4 mm und in Gruppe Q3 von 44,2 mm ermittelt. Ein signifikanter Einfluss ist mit p<0,05 gegeben. Ein weiterer signifikanter Unterschied (p<0,01) zeigt sich bei dem erfassten Charakteristikum der LVEF. Die LVEF ist in der Gruppe Q4 mit 49,5% niedriger als in den Gruppen Q1 (LVEF von 56,9%), Q2 (LVEF von 56,9%) und Q3 (LVEF von 54,4%). In der *Post-Hoc* Analyse mittels Bonferroni Korrektur unterscheiden sich im Gruppenvergleich, außer der chronischen Niereninsuffizienz, keine weiteren Patientencharakteristika signifikant.

		Q1 (A)	Q2 (B)	Q3 (C)	Q4 (D)
Chronische Niereninsuffizienz	**Ja**				A (p=0,001) B (p=0,000) C (p=0,033)

Tabelle 18 Post-Hoc Analyse: chronische Niereninsuffizienz.

3.4 Follow-Up

3.4.1 primärer Endpunkt

Während eines medianen *Follow-Up* von 1386 [890-1474] bzw. 1466 [1273-1500] Tagen, wurde die Anzahl von neu aufgetretenen thromboembolischen Ereignissen seit Beendigung der ersten Datenerhebung erfasst. Insgesamt traten bei 18 Patienten (9,5%) thromboembolische Ereignisse auf. Im Einzelnen traten bei vier Patienten (2,1%) eine TIA und bei 14 Patienten (7,4%) ein ischämischer Schlaganfall auf.

Das durchschnittliche Alter lag bei 65,0 ±11,6 Jahren. Spalte drei zeigt, dass bei 171 Patienten kein neu aufgetretenes Ereignis erfasst wurde. Das durchschnittliche Alter lag hier bei 67,4 Jahren (Tabelle 19).

Parameter	Th-Ereignis (+) N=18	Th-Ereignis (-) N=171	P Wert
Alter	65±11,6	67,4±11,0	0,38
Follow-Up (Tage)	1386 [890-1474]	1466 [1273-1500]	0,18

Tabelle 19 Follow-Up - primärer Endpunkt. Th-Ereignis = thromboembolisches Ereignis (TIA/Schlaganfall); N = Anzahl der Patienten

3.4.2 Einfluss der Patientencharakteristika auf den primären Endpunkt

Die Tabelle 20 zeigt die erhobenen Daten in Bezug zu den Patientencharakteristika.

Die Spalte eins zeigt die bereits erhobenen Patientencharakteristika. Spalte zwei und drei zeigen hier die Daten aus der erneuten Datenerhebung. Erfasst wurde dabei die Anzahl von neu aufgetretenen thromboembolischen Ereignissen seit Beendigung der ersten Datenerhebung. Hier zeigte sich, dass bei 18 Probanden ein thromboembolisches Ereignis seit der ersten Datenerhebung erfasst wurde. Das durchschnittliche Alter bei diesen Probanden lag bei 65,0 ±11,6 Jahren. Insgesamt 72% der Patienten (n=13) sind männlichen Geschlechts. 67% der Patienten (n=12) weisen ein persistierendes VHF auf und 89% der Patienten (n=16) dieser Gruppe weisen zusätzlich eine arterielle Hypertonie auf.

Die Gruppe, bei denen kein Schlaganfall oder TIA erfasst wurden, zeigt ein durchschnittliches Alter von 67,4 Jahren ±11 Jahren. Insgesamt 66% der Patienten (n=113) sind hier männlichen Geschlechts. Persistierendes VHF weisen 53% der Patienten (n=89) auf. Bei 71% der Patienten (n=122) bestand ein arterieller Hypertonus. Die LVEF zeigt sich mit 54,8% (±11,3%) in der zweiten Gruppe im Vergleich zur ersten Gruppe mit einer LVEF von 51,3% (±10,7%) höher.

Die klinischen Ausgangscharakteristika zwischen Patienten mit thromboembolischem Ereignis und Patienten ohne thromboembolischem Ereignis zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Parameter	Th-Ereignis (+) N=18	Th-Ereignis (-) N=171	P Wert
Alter	65±11,6	67,4±11,0	0,38
Männlich	13 (72%)	113 (66%)	0,60
Persistierendes VHF	12 (67%)	89 (53%)	0,26
Art. Hypertonie	16 (89%)	122 (71%)	0,11
Diabetes mellitus	3 (17%)	46 (27%)	0,35
Chron. Niereninsuffizienz	8 (44%)	54 (32%)	0,27
Koronare Herzkrankheit	4 (22%)	50 (29%)	0,53
pAVK	0 (0%)	3 (2%)	0,57
Schlaganfälle in der Vorgeschichte	1 (6%)	15 (9%)	0,64
CHA_2DS_2-VASc-*Score*	2,3±1,4	2,6±1,7	0,40
Durchmesser des linken Vorhofs (mm)	45,7±5	44,2±6,9	0,37
LEVF (%)	51,3±10,7	54,8±11,3	0,21
Follow-Up (Tage)	1386 [890-1474]	1466 [1273-1500]	0,18

Tabelle 20 Darstellung der Patientencharakteristika in Bezug zum Follow-Up. Th-Ereignis = Thromboembolisches Ereignis; VHF = Vorhofflimmern; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; LEVF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N = Anzahl der Patienten

Im Weiteren werden die Patienten, bei denen ein Schlaganfall oder TIA auftrat, und die Patienten, bei denen keine relevanten Veränderungen auftraten, in Bezug zu den ermittelten Gal-3 Konzentrationen gezeigt. Die Abb. 19 zeigt dabei die Gal-3 Konzentration der bereits analysierten Patientenproben in Bezug zu den Ergebnissen der erneuten Datenerhebung des *Follow-Up*. Hier zeigt sich, dass die Gal-3 Konzentration bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA höher sind als bei Patienten, bei denen keine relevanten Ereignisse auftraten (30,1± 27,8 ng/ml vs. 13,7±7,8 ng/ml, $p<0,001$).

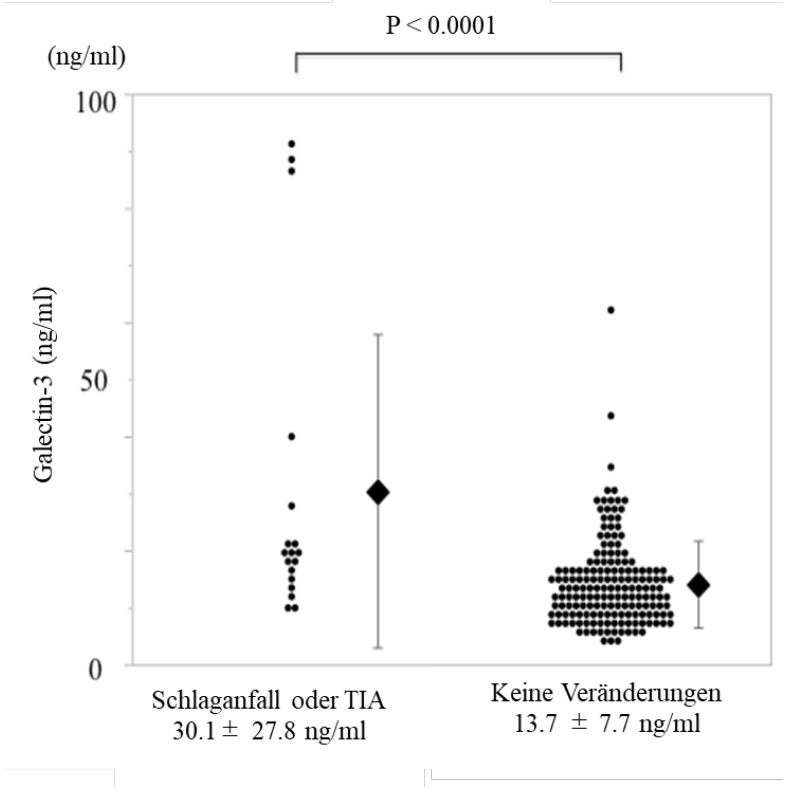


Abb. 19 Gal-3 Konzentration (ng/ml) bezogen auf die Inzidenz eines thromboembolischen Ereignis während Follow-Up.

Im Weiteren folgt eine Cox Regressions-Analyse. Dazu wird in Tabelle 21 die univariable und multivariable Regressionsanalyse zur Inzidenz eines Schlaganfalls oder TIA während des *Follow-Up* dargestellt. Die univariable Analyse zeigt bei der Gal-3 Konzentration (p=<0,05) und beim thromboembolischen Milieu (p=0,016) eine signifikante Korrelation bei der Entstehung eines Schlaganfalls oder TIA. Die multivariable Cox-Regressionsanalyse zeigt, dass die Serum Gal-3 Konzentration ≥15ng/ml (Hazard ratio = 4,17, p<0,01) dabei als einziger unabhängiger Prädiktor für die Entstehung eines Schlaganfalls oder TIA anzusehen ist.

Parameter	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	Hazard Ratio [95% KI]	**P Wert**	**Hazard Ratio [95% KI]**	**P Wert**
Galectin-3 ≥ 15.0 ng/ml	5,15 [1,83-14,5]	<0,05	4,17 [1,41-12,3]	<0,01
LA/LAA Thrombus/SEC	3,12 [1,23-7,86]	0,016	1,97 [0,75-5,20]	0,17
LVEF (%)	0,98 [0,95-1,02]	0,20		
Chron. Niereninsuffizienz	1,77 [0,70-4,49]	0,23		
CHA_2DS_2-VASc-*Score*	0,91 [0,67-1,20]	0,51		
Persistierendes VHF	1,73 [0,65-4,60]	0,27		
Durchmesser des linken Vorhofs (mm)	1,03 [0,97-1,10]	0,33		

Tabelle 21 COX Regressions-Analyse für die Inzidenz eines Schlaganfalls oder TIA während des *Follow-Up*. LA = linker Vorhof, LAA = linkes Vorhofohr; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; VHF = Vorhofflimmern

Die AUC liegt mit einem Wert von 0,77 signifikant über dem Zufallsniveau einer AUC von 0,50 (Abb. 20). Bei einem optimalen *Cut-off*-Wert von 15 ng/ml liegen die Sensitivität und Spezifität bei der Identifizierung von neu aufgetretenem Schlaganfall oder TIA für Gal-3 bei 78% bzw. 67%.

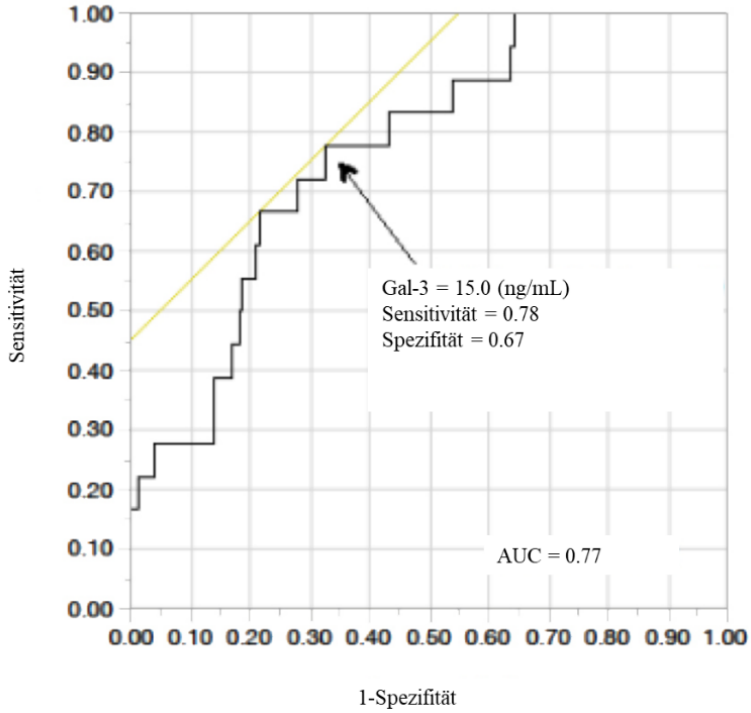


Abb. 20 ROC der Gal-3 Konzentrationen (ng/ml) im Hinblick auf die Inzidenz eines thromboembolischen Ereignis (Schlaganfall oder TIA) im Follow-Up. AUC = *Area under the curve*

Wenn man die Daten des *Follow-Up* mit den erhobenen Gal-3 Konzentrationen vergleicht, wird ersichtlich, dass die Patienten, die einen Schlaganfall oder TIA während des *Follow-Up* zeigten, höhere Konzentrationen von Gal-3 aufweisen. Dieses wird besonders in der Kaplan-Meier Kurve deutlich (Abb. 21, log-rank, P<0,001). Hier sind die Ereignisse (Schlaganfall oder TIA) auf der senkrechten Achse im Hinblick auf die *Follow-Up* Tage, waagerechte Achse, in Bezug zu den Gal-3 Konzentrationen dargestellt. Für Gal-3 wurde dabei ein *Cut-off*-Wert von 15 ng/ml festgehalten. 71 Patienten zeigen dabei Werte über 15 ng/ml der Gal-3 Konzentration, während 118 Patienten unterhalb der Konzentration von 15 ng/ml für Gal-3 bleiben. Patienten mit Konzentrationen über 15 ng/ml für Gal-3 weisen dabei häufiger thromboembolische Ereignisse auf, im Vergleich mit den Patienten, deren Konzentration für Gal-3 unter 15 ng/ml liegen.

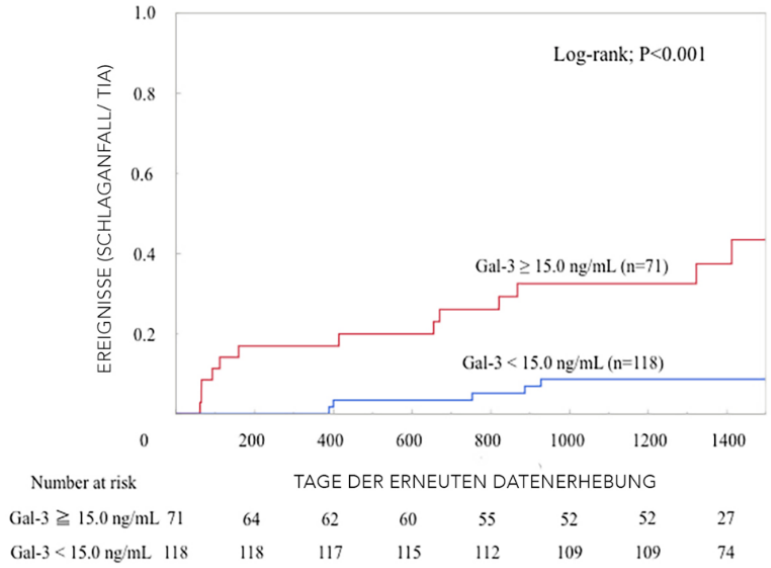


Abb. 21 Kaplan-Meier-Kurve: Neu aufgetretene thromboembolische-Ereignisse in Bezug zu den *Follow-Up* Tagen. Gal-3 = Galectin-3 Konzentration in ng/ml

4 Diskussion

4.1 Darstellung der Hauptergebnisse dieser Arbeit und deren Bedeutung im klinischen Alltag

Diese prospektive multizentrische Beobachtungsstudie zielte darauf ab, den Zusammenhang zwischen den Gal-3 Konzentrationen und der Entstehung eines linksatrialen thromboembolischen Milieus in der transoesophagealen Echokardiographie (TEE) darzustellen, sowie zukünftige thromboembolische Ereignisse bei antikoagulierten Patienten mit VHF anhand der Höhe der Gal-3 Serumspiegel vorhersagen zu können.

Die wichtigsten Ergebnisse sind:

(1) die Prävalenz von linksatrialem Th-Milieu bei VHF-Patienten unter Antikoagulation ist hoch (25,4%);

(2) die Höhe der Gal-3 Konzentration sagt das linksatriale Th-Milieu voraus; und

(3) dies ist die erste Studie, die zeigt, dass Gal-3 signifikante prognostische Informationen für die Vorhersage von Th-Ereignissen bei antikoagulierten Patienten mit VHF hinzufügt.

Insgesamt wurden 189 Probanden in diese Studie einbezogen. Dabei wurden zwei Endpunkte der Studie festgelegt.
Als primärer Endpunkt, während eines medianen *Follow-Up* von 1386 [890-1474] bzw. 1466 [1273-1500] Tagen, wurde die Anzahl von neu aufgetretenen thromboembolischen Ereignissen erfasst. Insgesamt traten bei 18 Patienten thromboembolische Ereignisse auf. Im Detail traten bei vier Patienten (2,1%) eine TIA und bei 14 Patienten (7,4%) ein ischämischer Schlaganfall auf.
Der sekundäre Endpunkt wurde definiert als die Erfassung eines thromboembolischen Milieus im LA/LAA während der Index-TEE. Hier zeigten insgesamt 48 Probanden ein thromboembolisches Milieu.

Nach unserem Kenntnisstand ist unsere Studie die Erste, die den Zusammenhang zwischen Gal-3 und dem zukünftigen Auftreten von Th-Ereignissen bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht hat.

Die Korrelation des primären Endpunktes mit den Gal-3 Konzentrationen zeigt, dass Patienten, die ein erneutes Th-Ereignis hatten, insgesamt höhere Gal-3 Konzentrationen aufweisen. Die Gal-3 Konzentration bei Patienten mit Schlaganfall oder TIA zeigen sich mit 30,1 ±27,8 ng/ml dabei signifikant höher ($p<0,001$) als bei Patienten, bei denen keine relevanten Ereignisse auftraten (13,7 ±7,8 ng/ml).
Die Korrelation des sekundären Endpunktes mit den Gal-3 Konzentrationen zeigt ebenfalls, dass Patienten mit nachgewiesenem SEC (22,8±16 ng/ml vs. 12,1 ±5,5 ng/ml) oder LAA Thrombus (28,8 ±26,7 ng/ml vs. 12,2 ±5,5 ng/ml) höhere Konzentrationen des Gal-3 im Vergleich zu Patienten ohne linksatriales thromboembolisches Milieu (12,2 ng/ml ±5,5 ng/ml) im Index-TEE haben.
Es besteht somit ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Gal-3 Konzentration und der Entstehung eines Th-Ereignisses bzw. dem Vorhandensein eines linksatrialen thromboembolischen Milieus.

Tang et al. identifizierten bereits Gal-3 als unabhängigen Prädiktor für das Vorhandensein eines Thrombus im linken Vorhofohr bei Patienten mit VHF und berichteten dabei über einen optimalen *Cut-off*-Punkt für Gal-3 >18,95 ng/ml [84]. Unsere Ergebnisse liegen auf einer Linie und zeigen einen fast ähnlichen Gal-3-*Cut-off*-Wert von 18,2 ng/ml für das Vorhandensein eines Th-Milieus.

Unser Projekt deutet auf einen möglichen Nutzen von Gal-3 als Prädiktor für Th-Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern hin, was zu einer individuellen Risikostratifizierung führt.

4.2 Interpretation einzelner Ergebnisse

4.2.1 Gal-3 Konzentrationen und primärer Endpunkt

Im primären Endpunkt zeigten insgesamt 18 Probanden ein thromboembolisches Ereignis nach der ersten Datenerhebung. Das durchschnittliche Alter bei diesen

Probanden lag bei 65,0 ±11,6 Jahren. Auffällig ist, dass 72% der Patienten (n=13) männlichen Geschlechts waren. Insgesamt zeigte die gesamte Studienpopulation eine Verschiebung hin zum männlichen Geschlecht. Von den 189 einbezogenen Patienten waren 67% (n=126) männlich, dieses könnte das vermehrte Auftreten im Rahmen der Detektion des thromboembolischen Milieus erklären. Jedoch zeigten bereits mehrere Studien, unter anderem die *Framingham Heart* Studie von 1994, dass ein erhöhtes Risiko für VHF für das männlichen Geschlecht speziell in den Altersklassen 65-74 Jahre besteht [3], [8], [9]. Dieses war in den genannten Studien, wie auch in unserer Studie, an ein ungünstiges kardiovaskuläres Risikoprofil geknüpft. Das Durchschnittsalter unserer Studienpopulation betrug 67,2 ±11,0 Jahre und bestätigt damit das Ergebnis der zuvor genannten Studien. Interessant ist jedoch, dass innerhalb des CHA_2DS_2-VASc-*Score* das weibliche Geschlecht mehr gewichtet wird.
Des Weiteren zeigte die Mehrheit, 67% der Patienten (n=12), ein persistierendes VHF und 89% der Patienten (n=16) dieser Gruppe zeigten zusätzlich eine arterielle Hypertonie.

Wenn man nun die Gal-3 Konzentrationen mit einbezieht, wie bereits im ersten Abschnitt erläutert, wird ersichtlich, dass die Gal-3 Konzentration bei Patienten mit neu aufgetretenem Schlaganfall oder TIA höher sind als bei Patienten, bei denen keine relevanten Ereignisse auftraten (30,1 ±27,8 ng/ml vs. 13,7 ±7,8 ng/ml, $p<0,001$).
In unserer Studie konnten wir dabei zur Vorhersage von Th-Ereignissen einen optimalen *Cut-off*-Wert von 15 ng/ml für Gal-3 festlegen.
Die multivariable Cox-Regressionsanalyse zeigte zudem, dass die Serum Gal-3 Konzentration ≥15 ng/ml (Hazard ratio = 4,17; $p<0,01$) dabei als einziger unabhängiger Prädiktor für die Entstehung eines Schlaganfalls oder TIA anzusehen ist.

Gal-3 wurde bisher als prognostischer Marker zur Detektion von Patienten mit hohem Risiko für Herzinsuffizienz eingesetzt. Die Studien von Ho et al. und de Boer et al. stellten dabei einen Zusammenhang zwischen höheren Gal-3 Konzentrationen und der Inzidenz von Herzinsuffizienzen, dem Schweregrad der

Herzinsuffizienz und einhergehender Vorhersagbarkeit der Sterblichkeit dar [75], [81].
Auch konnte bereits ein Zusammenhang zwischen erhöhten Gal-3 Konzentration und dem Auftreten von ischämischen Schlaganfällen bei Jüngeren (>64 Jahre) hergestellt werden [90]. Eine Korrelation der Gal-3 Konzentration im Hinblick auf Patienten mit VHF und der Entstehung auch zukünftiger Th-Ereignisse wurde bislang nicht, oder nur unzureichend untersucht.

4.2.2 Gal-3 Konzentrationen und sekundärer Endpunkt

Bei 25,4% (n=48) Patienten konnte im Index-TEE ein thromboembolisches Milieu dargestellt werden. Im Detail zeigten 7,4% (n=14) der Patienten einen LAA-Thrombus und 18% (n=34) der Patienten wiesen ein SEC im LA/LAA auf. Bereits die Studie von Leung et al. zeigte, dass die Prävalenz von SEC in einem Index-TEE bei Patienten mit nicht-valvulären VHF hoch ist (59%) [91].
Die Mehrheit unserer Patientenpopulation, bei denen mittels TEE ein thromboembolisches Milieu nachgewiesen wurde (SEC n=22; Thrombus n=10), waren dabei männlichen Geschlechts. Dieses Ergebnis könnte auch hier im Zusammenhang mit der allgemeinen Verschiebung der Studienpopulation hin zum männlichen Geschlecht entstanden sein. Die zuvor genannte Studie zeigt keine Korrelation zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten eines thromboembolischen Milieus.

Insgesamt 93% der Patienten (n=13) mit nachgewiesenem Thrombus, wiesen ein persistierendes VHF auf. Auch in der Gruppe mit nachgewiesenem SEC wiesen 62% der Patienten (n=21) vermehrt persistierendes VHF auf, während in der Gruppe, die keinerlei Veränderungen in der TEE zeigten, nur in 48% der Fälle ein persistierendes VHF bestand. In der *Post-Hoc* Analyse bestätigte sich ein signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppen (Thrombus und keine relevanten Veränderungen). Die Studie von Marrouche et al. bestätigte bereits, dass das persistierende VHF als signifikanter Parameter zur Entstehung von thromboembolischen Ereignissen/Milieus anzusehen ist [22]. Es erscheint daher sinnvoll, den CHA_2DS_2-VASc-*Score* auch um klinische Parameter (Subtypen des VHF) zu ergänzen.

Wenn man sich die Ergebnisse genauer anschaut wird ersichtlich, dass Patienten sowohl mit SEC (22,8 ±16 ng/ml vs. 12,1 ±5,5 ng/ml, p<0,0001) als auch mit LAA-Thrombus (28,8 ±26,7 ng/ml vs. 12,2 ±5,5 ng/ml, p<0,0001) signifikant höhere Gal-3-Werte im Vergleich zu Patienten ohne linksatriales Th-Milieu in der Index-TEE zeigen.
Bei einem optimalen *Cut-off*-Wert von 18,2 ng/ml lagen die Sensitivität und Spezifität bei der Identifizierung eines Th-Milieu über Gal-3 bei 56 % bzw. 89 %. Dieses Ergebnis zur Identifikation eines Th-Milieus zeigt sich fast nahezu identisch zu den Ergebnissen von Tang et al. [84].

Des Weiteren zeigen unsere Ergebnisse, dass Patienten mit höheren Gal-3-Werten generell älter waren, häufiger eine chronische Nierenerkrankung, einen höheren Wert im CHA_2DS_2-VASc-*Score*, einen größeren linken Vorhofdurchmesser sowie eine niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion hatten.
Dieses kann ein Hinweis darauf sein, dass andere Pathomechanismen ebenfalls einen entscheidenden Einfluss auf die Ausbildung eines thromboembolischen Milieu haben und dass das VHF an sich nicht als einziger Risikofaktor anzusehen ist.

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass das linksatriale Remodeling sowie die atriale Kardiomyopathie die Entstehung eines thromboembolischen Milieu begünstigen [53], [62]. Tandon et al. stellten dabei fest, dass ein atrialer fibrotischer Umbau unabhängig von Vorhofflimmern im Zusammenhang mit der Entstehung eines kardioembolischen Schlaganfalls liegt. Auch die noch laufende ARCADIA-Studie stellt die Hypothese auf, dass der atriale fibrotische Umbau, der einer Progression des VHF zugrunde liegt, bereits vor dem Auftreten eines VHF besteht und auch ohne das Vorhandensein von VHF-Episoden zu thromboembolischen Ereignissen führen kann. Daher erscheint es notwendig, die atriale Kardiomyopathie sowie den linksatrialen fibrotischen Umbau als einen weiteren Aspekt bei der Entstehung eines Th-Milieus zu betrachten [53], [61].

4.2.3 Risikostratifizierung

Das primäre Ziel in der Behandlung bei Patienten mit VHF ist die Schlaganfallprävention [1], [26], [92]. In den letzten Jahren wurden Scoringsysteme zur Risikostratifizierung des individuellen Schlaganfallrisikos, sowie neue orale Antikoagulanzien entwickelt. Die aktuelle ESC VHF Leitlinie 2020 empfiehlt den CHA_2DS_2-VASc-*Score* zur Beurteilung des individuellen thromboembolischen Risikos bei VHF [5]. Das Schlaganfallrisiko wird dabei anhand von verschiedenen Risikofaktoren (Tabelle 2) ermittelt. Je nach errechnetem *Score* wird eine OAK eingeleitet, um eine optimale Schlaganfallprävention gewährleisten zu können.

Unsere Studie zeigt jedoch, dass auch die Prävalenz für die Entstehung eines linksatrialen thromboembolischen Milieu unter bereits antikoagulierten Patienten mit VHF hoch ist. Bereits 25,4% (n=48) wiesen im Index-TEE ein thromboembolisches Milieu auf, obwohl eine dauerhafte OAK eingenommen wurde. Die erhöhte Prävalenz eines Th-Milieus oder SECs in der Index-TEE, zeigte sich auch in einer Studie von Leung et al. [91]. Hier wurde zudem eine jährliche Schlaganfallrate von 9% bei Patienten mit SEC Nachweis, im Vergleich zu nur 3% bei Patienten ohne SECs Nachweis im Index-TEE beschrieben. Eine weitere Studie stellt dabei den Zusammenhang von SEC Nachweisen und zukünftigen Th-Ereignissen dar [93]. Ob bei diesen beiden Studien jedoch eine Antikoagulation vor TEE bestand, ist nicht erwähnt.

Die erhöhte Prävalenz von Th-Milieus unter antikoagulierten Patienten könnte jedoch einerseits bedeuten, dass zusätzliche Risikofaktoren bei der Stratifizierung des Schlaganfallrisikos eine wichtige Rolle spielen.
Die Studie von Han et al. stellte zwei Variablen, die nicht im CHA_2DS_2-VASc-*Score* enthalten sind (Nierenfunktionsstörung, linksatriale Vergrößerung), als unabhängige Prädiktoren für linksatriale Thromben/SECs dar. Hier wird eine neue Skala zur Risikostratifizierung empfohlen, die klinische, echokardiographische und Laborprädiktoren kombiniert, um die thromboembolische Risikostratifizierung verbessern zu können [94].

In jüngerer Zeit berichten zudem Hijazi et al. über einen neuartigen biomarkerbasierten Risikoscore (ABC Schlaganfallrisikoscore) zur Vorhersage thromboembolischer Ergebnisse bei VHF [95]. Hier werden das Alter, Biomarker und thromboembolische Ereignisse (*Clinical history*) in Beziehung zueinander gesetzt. Bedeutend ist hier, dass Berg et al. eine Überlegenheit des ABC-Schlaganfallrisikoscores gegenüber dem CHA_2DS_2-VASc-*Score* für die Vorhersage von thromboembolischen Ereignissen bei Patienten mit VHF zeigten [96]. Daher erscheinen biomarkerbasierte Risikoscores von großer Bedeutung. Klinisch interessant ist hierzu, dass die Risiko-Nutzen-Bewertung von Patienten mit VHF unter Berücksichtigung der Antikoagulation verbessert werden kann.
Andererseits zeigte unsere Studie, dass häufig Th-Ereignisse bei Patienten auftraten, die Phenprocoumon einnahmen. In unserer Studie liegen jedoch keine Daten zur INR Kontrolle vor, so dass hier die Frage zu klären wäre, ob diese Patienten optimal im Ziel INR (INR 2-3) eingestellt wurden und/oder ob hier eine engmaschigere Überwachung des INR notwendig ist, um diesen dauerhaft im Zielbereich zu halten.
Hingegen zeigten Studien, dass die Inzidenz für SECs/Th-Ereignisse bei Patienten, die NOAKs einnahmen, deutlich geringer war. Hier sollte daher die Indikation zu VKA/NOAK-Einnahme eruiert werden. Denn basierend auf randomisierten klinischen Studien war die Verwendung von NOAKs im Vergleich zur Verwendung von VKAs mit positiveren Effekten verbunden: „*Im Vergleich zum Einsatz von VKAs war der Einsatz von NOAKs mit einer geringeren Rate an schweren Blutungen und intrakraniellen Blutungen bei VHF-Patienten mit oder ohne vorherigem Schlaganfall/TIA verbunden*“ [97]. Basierend auf Beobachtungsstudien zeigten NOAKs im Vergleich zu VKAs weitere Vorteile bei der Unterscheidung der NOAKS: „*Im Vergleich zu VKAs zeigte eine Subgruppenanalyse, dass Dabigatran und Rivaroxaban mit einem reduzierten Risiko eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie assoziiert waren, während Dabigatran und Apixaban mit einem verringerten Risiko für schwere Blutungen assoziiert waren. Insgesamt sind NOAKs in der sekundären Schlaganfallprävention bei VHF Patienten den VKAs zumindest nicht unterlegen*“ [97]. Auch ältere Patienten, für die eine vordefinierte Dosisreduktion für Apixaban oder Edoxaban in Frage kamen, hatten im Vergleich zu VKA ein geringeres Embolie- und Blutungsrisiko. Wenn sie die vordefinierten

Dosisreduktionskriterien für Apixaban oder Edoxaban nicht erfüllten, hatten sie auch bei der höheren Dosis von Apixaban einen klinischen Nettonutzen im Vergleich zur VKA Einnahme [98].

Des Weiteren empfiehlt die ESC Leitlinie 2020, sich während der Therapie anhand des „ABC *pathway“* zu orientieren. Das „A“ steht dabei für die Antikoagulation mit der Risikostratifizierung für Schlaganfälle anhand des zuvor erwähnten CHA_2DS_2-VASc-*Scores*. Das „B“ steht für eine Verbesserte Symptomkontrolle und das „C“ im Rahmen des „*ABC pathway*“ steht für die Optimierung von Komorbiditäten. Hier wäre zudem das Patientenmanagement genauer in Betracht zu nehmen. Entscheidend für eine optimale Therapie bei Patienten mit VHF ist die Adhärenz sowie die *Compliance* des Patienten. Zudem ist es aufgrund unterschiedlicher lokaler Ressourcen nicht immer möglich, ein optimales multidisziplinäres Team im Rahmen der Behandlung sicherzustellen. Im Rahmen einer Metaanalyse wurde ersichtlich, dass bis zu 30% der VHF Patienten nicht adhärent sind [99]. Dieses könnte auch im Zusammenhang mit unseren Ergebnissen der Prävalenz von Th-Ereignissen bei Patienten mit VKA stehen. VKA benötigen eine engmaschigere Kontrolle der Gerinnung, was wiederum für die Patienten einen zeitlichen Mehraufwand bedeutet. Eine weitere Studie zeigt hier jedoch keinen Unterschied in der Adhärenz im Bezug zur Einnahme von VKA oder NOAKs. Auch die lokalen Ressourcen und der damit einhergehenden Sicherstellung eines multidisziplinäres Behandlungsteams zeigten hier keinen signifikanten Einfluss auf die *Compliance* und/oder Adhärenz des Patienten [100].

4.3 Atriale Kardiomyopathie und thromboembolisches Risiko

Der wichtigste Aspekt der Therapie des VHF ist die Schlaganfallprävention. Diese beruht auf der Prävention von thromboembolischen Ereignissen, die im Rahmen von VHF Episoden entstehen können. Insgesamt ist die Pathophysiologie dieser Thrombogenese multifaktorieller Genese und bis heute noch nicht vollständig geklärt.

Bei Patienten, die beispielsweise einen ESUS hatten, wird vermutet, dass diesem in bis zu 25% der Fälle ein bisher nicht-diagnostiziertes VHF zugrunde liegt [54]. Die CRYSTAL-AF Studie beschäftigte sich mit dieser Hypothese. Hier wurden 441 Patienten nach einem ESUS in zwei Gruppen unterteilt. Die Nachsorge in der einen Gruppe wurde mittels konventionellen EKG Kontrollen durchgeführt, während die zweite Gruppe einen ICM implantiert bekam. Beim primären Endpunkt nach 6 Monaten zeigte sich bereits eine vermehrte Detektion von VHF Episoden in der ICM Gruppe im Vergleich zur konventionellen Gruppe: *„Nach 6 Monaten wurde Vorhofflimmern bei 8,9 % der Patienten in der ICM-Gruppe (19 Patienten) gegenüber 1,4 % der Patienten in der Kontrollgruppe (3 Patienten) festgestellt (Hazard Ratio, 6,4; 95 % Konfidenzintervall [KI], 1,9 bis 21,7; p<0,001)* [54]. Im sekundären Endpunkt nach 12 Monaten zeigte sich das Ergebnis noch eindeutiger: *„Nach 12 Monaten wurde Vorhofflimmern bei 12,4 % der Patienten in der ICM-Gruppe (29 Patienten) gegenüber 2,0 % der Patienten in der Kontrollgruppe (4 Patienten) festgestellt (Hazard Ratio, 7,3; 95 % Konfidenzintervall [KI], 2,6 bis 20,8; p<0,001)“* [54]. Es macht somit einerseits Sinn, den Fokus auf die frühzeitige Identifikation von asymptomatischen VHF-Episoden zu legen.

Andererseits bedeutet dieses, dass 75% der ESUS Fälle nicht auf ein VHF zurückzuführen sind und diesen Fällen andere Ursachen zugrunde liegen müssen. Hier zeigen weitere Studien, dass nicht das VHF an sich, sondern dass derselbe atriale fibrotische Umbau, der einer Progression von VHF zugrunde liegt, entscheidend bei der Entstehung eines ESUS oder Th-Ereignisses ist.
Tandon et al. haben mittels *Late-Gadolinium-Enhancement*-MRT herausgefunden, dass Patienten mit einem ESUS im Vergleich zu Patienten mit VHF einen ähnlichen atrialen fibrotischen Umbau aufweisen und dass dieser unabhängig vom VHF mit der Entstehung eines kardioembolischen Schlaganfalls assoziiert ist [61]. Auch in der noch laufenden ARCADIA Studie wird die Hypothese aufgestellt, dass der atriale fibrotische Umbau bereits vor dem Auftreten von VHF besteht und auch ohne VHF zu Th-Ereignissen führen kann [53].

Insgesamt ist die Remodellierung des linken Vorhofs für die Entwicklung und Progression des Vorhofflimmerns entscheidend. Die atriale Kardiomyopathie führt zum Verlust der effektiven atrialen kontraktilen Funktion und damit zu einem abnormalen atrialen Blutfluss. Zusätzlich induziert Vorhofflimmern beim Menschen eine endotheliale Dysfunktion und Entzündung, die die Neigung zur atrialen Thrombogenese erhöht [101]. Mehrere Studien legten einen Zusammenhang zwischen atrialer Kardiomyopathie und Thromboembolie bei Patienten mit und ohne Vorhofflimmern nahe. Marrouche und Mitarbeiter zeigten ebenfalls auf, dass die linksatriale Fibrose, quantifiziert mit Hilfe der Magnetresonanztomographie, unabhängig mit dem linksatrialen thromboembolischen Milieu, der Vorgeschichte des Schlaganfalls und der zukünftigen Th-Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern assoziiert ist [66], [67]. Darüber hinaus hat unsere Gruppe zuvor eine Assoziation zwischen dem linksatrialen Niederspannungsbereich und dem thromboembolischen Risiko bei Patienten mit Vorhofflimmern, die sich einer Pulmonalvenenisolation unterziehen, festgestellt [67]. Auch Tang et al. haben kürzlich gezeigt, dass die linksatriale Ejektionsfraktion in der kardialen Magnetresonanztomographie unabhängig von Vorhofflimmern mit ischämischen zerebrovaskulären Ereignissen assoziiert war [84].

Darüber hinaus zeigten mehrere Studien, dass Gal-3 mit einer linksatrialen Kardiomyopathie assoziiert ist und mit einer linksatrialen Fibrose bei Vorhofflimmern in Verbindung steht [79], [83].
Wie bereits erwähnt, identifizierten Tang et al. Gal-3 als unabhängigen Prädiktor für das Vorhandensein eines Thrombus im linken Vorhof bei Patienten mit Vorhofflimmern [84]. Unsere Ergebnisse zeigen ein nahezu identisches Ergebnis und geben anhand der Höhe der Konzentration des Gal-3 sogar noch einen Hinweis für zukünftige Th-Ereignisse.
Wie bereits neuere experimentelle Studien gezeigt haben, handelt es sich bei Gal-3 um einen bedeutenden Regulator bei der Lipogenese, der Hyperglykämie sowie bei Adipositas-bedingten Entzündungen. Daher ist anzunehmen, dass Gal-3 auch durch Auswirkungen auf kardiometabolische Signalwege das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen beeinflussen kann. Dieser Zusammenhang ist jedoch bisher noch nicht ausreichend untersucht [102].

Entscheidend ist jedoch, dass neue Serum-Biomarker, die den Prozess der atrialen Kardiomyopathie widerspiegeln, helfen könnten, die thromboembolische Risikostratifizierung von Patienten mit VHF zu verbessern. Diese könnten helfen, die Therapie der OAK zu steuern, insbesondere bei Patienten mit einem niedrigen bis mittleren thromboembolischen Risiko, wie es anhand von Standard-Routinerisiko-Scores wie dem CHA_2DS_2-VASc-*Score* beurteilt wird.

4.4 Verbesserung der thromboembolischen Risikostratifizierung

Bereits in der ESC VHF Leitlinie 2020 wird eine strukturiertere Charakterisierung des VHF empfohlen, da mehrere Einflussfaktoren die Prognose und Therapie beeinflussen können. Hier wird das 4S-AF Schema vorgestellt [5]. Dieses beinhaltet die Schlaganfallrisikostratifizierung (*stroke risk*) anhand des CHA_2DS_2-VASc-*Score*, die vom Patienten wahrgenommene und durch den EHRA *Score* eingestufte Symptomlast (*symptom severity*), die Klassifizierung des VHF mit Detektion der Länge von VHF Episoden (*Severity of AF burden*), sowie den Schweregrad von Komorbiditäten (*Substrate severity*). Interessant ist hier, dass im letzten Bereich „*Substrate severity“* neben den Komorbiditäten auch das Ausmaß der atrialen Kardiomyopathie und der atrialen Fibrose mit einbezogen wird. Hier wird bereits empfohlen, dieses unter anderem anhand von MRTs und kardialen Biomarkern zu objektivieren.
„Ein solches Schema würde die Beurteilung von VHF-Patienten auf jeder Ebene der Gesundheitsversorgung rationalisieren und so die Kommunikation zwischen Ärzten, die Entscheidungsfindung bei der Behandlung und das optimale Management von VHF-Patienten erleichtern und sollte in der klinischen Praxis zum Standard werden, wenn ein Vorhofflimmern-Fall diagnostiziert wird“ [5].

Auch unsere Studie hat bewiesen, dass man anhand von kardialen Biomarkern thromboembolische Ereignisse/Veränderungen objektivieren und sogar dadurch vorhersagen kann. Andere Studien bewiesen zusätzlich, dass man anhand von kardialen Biomarkern auch den Prozess der atrialen Kardiomyopathie und der atrialen Fibrose widerspiegeln kann. Ob das strukturelle *Remodeling* der Entwicklung der Arrhythmie und den thromboembolischen Prozessen jedoch

vorausgeht oder folgt, ist weiterhin unklar. Auch der gesamte Pathomechanismus von Gal-3 sowie der Zusammenhang von Gal-3 und der Entstehung der atrialen Fibrose ist nicht abschließend geklärt. Aktuell gibt es nur Hypothesen zum Mechanismus.

Zusätzlich erscheint es, wie in Abschnitt 4.2.3 bereits erwähnt, sinnvoll, den CHA_2DS_2-VASc-*Score* auch um klinische Parameter (Subtypen des VHF) zu ergänzen.
Auch die Nutzung neuer Detektionsmöglichkeiten wie Smartwatches oder Apps könnten helfen, subklinische/asymptomatische VHF-Episoden zu detektieren, um eine optimale Risikoreduktion für Schlaganfälle zu gewährleisten und ESUS-Fälle besser einordnen zu können. Dieses würde unter anderem eine Optimierung der OAK bedeuten.

4.5 Weitere Projektmöglichkeiten basierend auf den Ergebnissen

Aktuell laufen noch zwei große Studien, deren Ergebnisse weitere Aufschlüsse geben könnten. Zum einen ist dies die ATTICUS-Studie, die bei 500 ESUS Patienten die Überlegenheit zur Prophylaxe von rezidivierenden Schlaganfällen von Apixaban im Vergleich zu ASS Einnahme mittels MRT Kontrollen beweisen möchte [59], [60]. Interessant ist hier, dass ein weiteres Einschlusskriterium dieser Studie das Vorhandensein oder das Vorhaben einer Implantation eines ICM zur Detektion asymptomatischer VHF Episoden ist. Diese zusätzliche Arbeitshypothese unterstützt die Ergebnisse der CRYSTAL-AF Studie, die eine Assoziation zwischen ESUS Fällen und bisher unentdeckten VHF Episoden herausgefunden haben [54]. Hier könnten weitere Studien anknüpfen und beispielsweise neue Methoden (Smartwatches, Applikationen) zur Detektion asymptomatischer VHF Episoden untersuchen.

Zum anderen stehen die Ergebnisse der ARCADIA Studie noch aus, die bei 1100 Patienten mit ESUS und zusätzlicher atrialer Kardiomyopathie die Überlegenheit von Apixaban im Vergleich zur ASS Einnahme im Hinblick auf die Prophylaxe von rezidivierenden Schlaganfällen untersucht. Hier wird vermutet, dass ein

ischämischer Schlaganfall durch einen strukturellen atrialen Umbauprozess auch ohne Vorliegen von VHF entstehen kann: *„Diese Befunde unterstützen die Hypothese, dass ein ischämischer Schlaganfall auch ohne Vorhofflimmern durch ein thrombogenes atriales Substrat entstehen kann. Eine atriale Kardiopathie könnte einen gewissen Anteil der ESUS-Fälle erklären. Da Vorhofflimmern derzeit das einzige diagnostische Kriterium für ein atriales thrombogenes Potential ist, könnten Schlaganfälle, die durch linksatriale Thromben in Abwesenheit von Vorhofflimmern verursacht werden, als ESUS falsch klassifiziert werden“* [53].
Da bis heute noch nicht geklärt ist, ob das atriale *Remodeling* dem VHF vorausgeht, oder ob VHF ein atriales *Remodeling* begünstigt, wäre dies ein entscheidender Aspekt für zukünftige Projekte. Weitere Objektivierungs-/Identifizierungsmöglichkeiten der atrialen Fibrose könnte einen entscheidenden Einfluss auf die Risikostratifizierung nehmen.

Insgesamt wäre eine größer angelegte Studie, die den Zusammenhang der Gal-3 Konzentration und den Th-Ereignissen belegen soll, zu empfehlen.
Interessant wäre zudem auch ein Vergleich von Patienten mit ESUS und erhöhten Gal-3 Konzentrationen, als potentielles Risikokollektiv, im Hinblick auf die Wirksamkeit bzw. Überlegenheit von ASS oder NOAKs.

Da zudem in unserer Studie die Prävalenz für Th-Ereignisse unter bereits antikoagulierten Patienten hoch war, speziell bei Patienten, die VKA einnahmen, könnte auch hier eine weiterführende Studie anknüpfen. Interessant wäre hier, ob Patienten mit Einnahme von VKA tatsächlich eine signifikant höhere Anzahl an Th-Ereignissen aufweisen, oder ob andernfalls „nur“ eine engmaschigere Kontrolle des INRs notwendig ist.

Auch im Bereich Patientenmanagement könnten weitere Studien anknüpfen. Hier könnte untersucht werden, inwieweit ein optimales multidisziplinäres Team Einfluss auf die Adhärenz/*Compliance* haben und ob dieses im Endeffekt einen Einfluss auf zukünftige Th-Ereignisse hat.

4.6 Limitierung der Studie

Unsere Studie hat mehrere Einschränkungen.
Erstens wurde diese Studie durch ihr nicht randomisiertes Beobachtungsdesign eingeschränkt. Zweitens wurde in unserer Studie nur eine relativ kleine Anzahl von Patienten aufgenommen, wodurch die statistische Aussagekraft eingeschränkt wurde. Drittens untersucht diese Studie aufgrund der Einschlusskriterien ausschließlich Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern, die zur Rhythmuskontrolle überwiesen wurden. Viertens kann eine subakute, prozedurale Thromboembolie innerhalb von 14 Tagen nach der Index-TEE nicht ausgeschlossen werden.

5 Schlussfolgerung

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie war Gal-3 während der Langzeitnachbeobachtung bei antikoagulierten Patienten mit VHF sowohl mit dem thromboembolischen Milieu als auch mit dem Auftreten zukünftiger thromboembolischer Ereignisse assoziiert. Die Evaluierung von Gal-3 könnte hilfreich sein, um die thromboembolische Risikostratifizierung bei Patienten mit VHF zu optimieren.

Weitere prospektive Validierungsstudien sind erforderlich, um den Nutzen von Gal-3 für die thromboembolische Risikostratifizierung bei Patienten mit VHF zu bewerten.

6 Literatur und Quellenverzeichnis

[1] D. M. Lloyd-Jones *et al.*, “Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study,” *Circulation*, vol. 110, no. 9, pp. 1042–1046, Aug. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.

[2] Y. Miyasaka *et al.*, “Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence,” *Circulation*, vol. 114, no. 2, pp. 119–125, Jul. 2006, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140.

[3] “Atrial Fibrillation: Its Prevalence and Risk Factor Profile in the German General Population,” *Dtsch. Aerzteblatt Online*, Apr. 2012, doi: 10.3238/arztebl.2012.0293.

[4] Gerd Herold und Mitarbeiter, *Innere Medizin*. 2015.

[5] G. Hindricks *et al.*, “2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS),” *Eur. Heart J.*, vol. 42, no. 5, pp. 373–498, Feb. 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

[6] J. S. Steinberg, H. O’Connell, S. Li, and P. D. Ziegler, “Thirty-Second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship With Subsequent Arrhythmia Patterns: Analysis of a Large Prospective Device Database,” *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, vol. 11, no. 7, Jul. 2018, doi: 10.1161/CIRCEP.118.006274.

[7] H. Dormann, K. Diesch, T. Ganslandt, and E. G. Hahn, “Numerical Parameters and Quality Indicators in a Medical Emergency Department,” *Dtsch. Aerzteblatt Online*, Apr. 2010, doi: 10.3238/arztebl.2010.0261.

[8] D. H. Lau, S. Nattel, J. M. Kalman, and P. Sanders, “Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation,” *Circulation*, vol. 136, no. 6, pp. 583–596, Aug. 2017, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023163.

[9] E. J. Benjamin, “Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort: The Framingham Heart Study,” *JAMA*, vol. 271, no. 11, p. 840, Mar. 1994, doi: 10.1001/jama.1994.03510350050036.

[10] R. B. Schnabel *et al.*, “50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study,” *The Lancet*, vol. 386, no. 9989, pp. 154–162, Jul. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.

[11] F. Pistoia, S. Sacco, C. Tiseo, D. Degan, R. Ornello, and A. Carolei, “The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke,” *Cardiol. Clin.*, vol. 34, no. 2, pp. 255–268, May 2016, doi: 10.1016/j.ccl.2015.12.002.

[12] S. S. Chugh *et al.*, “Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study,” *Circulation*, vol. 129, no. 8, pp. 837–847, Feb. 2014, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.

[13] V. Allan *et al.*, “Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation?: A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants,” *Thromb. Haemost.*, vol. 117, no. 05, pp. 837–850, 2017, doi: 10.1160/TH16-11-0825.

[14] A. A. Ogunsua, A. Y. Shaikh, M. Ahmed, and D. D. McManus, “Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment

Parallels," *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.*, vol. 11, no. 4, pp. 228–234, Oct. 2015, doi: 10.14797/mdcj-11-4-228.
[15] J. C. Nielsen *et al.*, "European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population," *J. Arrhythmia*, vol. 36, no. 4, pp. 553–607, Aug. 2020, doi: 10.1002/joa3.12338.
[16] Duale Reihe, Ed., *Innere Medizin*, 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2018, p. b-005-145255. doi: 10.1055/b-005-145255.
[17] S. Aldrugh, M. Sardana, N. Henninger, J. S. Saczynski, and D. D. McManus, "Atrial fibrillation, cognition and dementia: A review: ALDRUGH ET AL.," *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 28, no. 8, pp. 958–965, Aug. 2017, doi: 10.1111/jce.13261.
[18] M. M. Mielke *et al.*, "Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease," *Neurology*, vol. 69, no. 19, pp. 1850–1858, Nov. 2007, doi: 10.1212/01.wnl.0000279520.59792.fe.
[19] M. Alkhouli and P. A. Friedman, "Ischemic Stroke Risk in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 74, no. 24, pp. 3050–3065, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.040.
[20] P. S. Jagadish and R. Kabra, "Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Beyond the CHA2DS2-VASc Score," *Curr. Cardiol. Rep.*, vol. 21, no. 9, p. 95, Sep. 2019, doi: 10.1007/s11886-019-1189-6.
[21] S. Nattel and M. Harada, "Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Recent Advances and Translational Perspectives," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 63, no. 22, pp. 2335–2345, Jun. 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.555.
[22] N. F. Marrouche *et al.*, "Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The DECAAF Study," *JAMA*, vol. 311, no. 5, p. 498, Feb. 2014, doi: 10.1001/jama.2014.3.
[23] K. Friedrichs, A. Klinke, and S. Baldus, "Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation," *Trends Mol. Med.*, vol. 17, no. 10, pp. 556–563, Oct. 2011, doi: 10.1016/j.molmed.2011.05.007.
[24] S. Ederhy *et al.*, "Should all patients with non-valvular atrial fibrillation be anticoagulated?," *Int. J. Cardiol.*, vol. 143, no. 1, pp. 8–15, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.ijcard.2010.01.004.
[25] S. Habara *et al.*, "Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation," *Eur. Heart J.*, vol. 28, no. 18, pp. 2217–2222, Aug. 2007, doi: 10.1093/eurheartj/ehm356.
[26] A. J. Camm and I. Savelieva, "Stroke Risk Stratification in Patients With Atrial Fibrillation," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 66, no. 17, pp. 1860–1863, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.032.
[27] E. J. Benjamin *et al.*, "Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association," *Circulation*, vol. 139, no. 10, Mar. 2019, doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
[28] A. D. Ceornodolea, R. Bal, and J. L. Severens, "Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries," *Stroke Res. Treat.*, vol. 2017, pp. 1–12, 2017, doi: 10.1155/2017/8593207.

[29] B. P. Yan *et al.*, “Contact-Free Screening of Atrial Fibrillation by a Smartphone Using Facial Pulsatile Photoplethysmographic Signals,” *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 7, no. 8, Apr. 2018, doi: 10.1161/JAHA.118.008585.
[30] O. Lahdenoja *et al.*, “Atrial Fibrillation Detection via Accelerometer and Gyroscope of a Smartphone,” *IEEE J. Biomed. Health Inform.*, vol. 22, no. 1, pp. 108–118, Jan. 2018, doi: 10.1109/JBHI.2017.2688473.
[31] S. Nemati *et al.*, “Monitoring and detecting atrial fibrillation using wearable technology,” in *2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Orlando, FL, USA, Aug. 2016, pp. 3394–3397. doi: 10.1109/EMBC.2016.7591456.
[32] M. P. Turakhia *et al.*, “Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: The Apple Heart Study,” *Am. Heart J.*, vol. 207, pp. 66–75, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.ahj.2018.09.002.
[33] P. Kirchhof *et al.*, “2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS,” *Eur. Heart J.*, vol. 37, no. 38, pp. 2893–2962, Oct. 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
[34] L. J. Tamariz and E. B. Bass, “Pharmacological rate control of atrial fibrillation,” *Cardiol. Clin.*, vol. 22, no. 1, pp. 35–45, Feb. 2004, doi: 10.1016/S0733-8651(03)00111-5.
[35] I. C. Van Gelder, M. Rienstra, H. J. G. M. Crijns, and B. Olshansky, “Rate control in atrial fibrillation,” *The Lancet*, vol. 388, no. 10046, pp. 818–828, Aug. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31258-2.
[36] A. Voskoboinik *et al.*, “A comparison of early versus delayed elective electrical cardioversion for recurrent episodes of persistent atrial fibrillation: A multi-center study,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 284, pp. 33–37, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.068.
[37] H. Pohjantähti-Maaroos, H. Hyppölä, M. Lekkala, E. Sinisalo, A. Heikkola, and J. Hartikainen, “Intravenous vernakalant in comparison with intravenous flecainide in the cardioversion of recent-onset atrial fibrillation,” *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*, vol. 8, no. 2, pp. 114–120, Mar. 2019, doi: 10.1177/2048872617728558.
[38] R. R. De With *et al.*, “Targeted therapy of underlying conditions improves quality of life in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 study,” *EP Eur.*, vol. 21, no. 4, pp. 563–571, Apr. 2019, doi: 10.1093/europace/euy311.
[39] H. S. Abed *et al.*, “Effect of Weight Reduction and Cardiometabolic Risk Factor Management on Symptom Burden and Severity in Patients With Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial,” *JAMA*, vol. 310, no. 19, p. 2050, Nov. 2013, doi: 10.1001/jama.2013.280521.
[40] R. K. Pathak *et al.*, “Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY),” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 65, no. 20, pp. 2159–2169, May 2015, doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.002.
[41] C. J. Lavie, A. Pandey, D. H. Lau, M. A. Alpert, and P. Sanders, “Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 70, no. 16, pp. 2022–2035, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.002.

[42] T. F. Overvad *et al.*, “Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation,” *Heart*, vol. 99, no. 15, pp. 1093–1099, Aug. 2013, doi: 10.1136/heartjnl-2013-304036.
[43] A. Voskoboinik *et al.*, “Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 1, pp. 20–28, Jan. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1817591.
[44] S. Baldesberger *et al.*, “Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists,” *Eur. Heart J.*, vol. 29, no. 1, pp. 71–78, Dec. 2007, doi: 10.1093/eurheartj/ehm555.
[45] L. Molina *et al.*, “Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study,” *EP Eur.*, vol. 10, no. 5, pp. 618–623, May 2008, doi: 10.1093/europace/eun071.
[46] J. R. Nielsen, K. Wachtell, and J. Abdulla, “The Relationship Between Physical Activity and Risk of Atrial Fibrillation-A Systematic Review and Meta-Analysis,” *J. Atr. Fibrillation*, vol. 5, no. 5, p. 789, Mar. 2013, doi: 10.4022/jafib.789.
[47] M. S. Kallistratos, L. E. Poulimenos, and A. J. Manolis, “Atrial fibrillation and arterial hypertension,” *Pharmacol. Res.*, vol. 128, pp. 322–326, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.phrs.2017.10.007.
[48] G. Y. H. Lip *et al.*, “Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE),” *EP Eur.*, vol. 19, no. 6, pp. 891–911, Jun. 2017, doi: 10.1093/europace/eux091.
[49] G. Y. H. Lip, L. Frison, M. Grind, and on behalf of the SPORTIF Investigators, “Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation,” *Eur. Heart J.*, vol. 28, no. 6, pp. 752–759, Feb. 2007, doi: 10.1093/eurheartj/ehl504.
[50] M. R. Rizzo *et al.*, “Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes,” *J. Diabetes Complications*, vol. 29, no. 1, pp. 88–92, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.09.002.
[51] M. Rienstra *et al.*, “Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial,” *Eur. Heart J.*, vol. 39, no. 32, pp. 2987–2996, Aug. 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehx739.
[52] R. G. Hart *et al.*, “Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct,” *Lancet Neurol.*, vol. 13, no. 4, pp. 429–438, Apr. 2014, doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
[53] H. Kamel *et al.*, “The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods,” *Int. J. Stroke*, vol. 14, no. 2, pp. 207–214, Feb. 2019, doi: 10.1177/1747493018799981.
[54] T. Sanna *et al.*, “Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 26, pp. 2478–2486, Jun. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1313600.
[55] “030-133l_S3_Sekunärprophylaxe_ischämischer_Schlaganfall_2015-02-abgelaufen.pdf.” Accessed: Jul. 04, 2021. [Online]. Available: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-

133l_S3_Sekun%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02-abgelaufen.pdf
[56] H.-C. Diener *et al.*, “Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, no. 20, pp. 1906–1917, May 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1813959.
[57] R. G. Hart *et al.*, “Rivaroxaban for secondary stroke prevention in patients with embolic strokes of undetermined source: Design of the NAVIGATE ESUS randomized trial,” *Eur. Stroke J.*, vol. 1, no. 3, pp. 146–154, Sep. 2016, doi: 10.1177/2396987316663049.
[58] R. G. Hart *et al.*, “Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, no. 23, pp. 2191–2201, Jun. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1802686.
[59] T. Geisler *et al.*, “Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): Rationale and study design,” *Int. J. Stroke*, vol. 12, no. 9, pp. 985–990, Dec. 2017, doi: 10.1177/1747493016681019.
[60] H.-C. Diener and M. Endres, “Vergangenheit und Zukunft des ESUS-Konzepts,” *Nervenarzt*, vol. 91, no. 6, pp. 511–517, Jun. 2020, doi: 10.1007/s00115-020-00893-1.
[61] K. Tandon, D. Tirschwell, W. T. Longstreth, B. Smith, and N. Akoum, “Embolic stroke of undetermined source correlates to atrial fibrosis without atrial fibrillation,” *Neurology*, vol. 93, no. 4, pp. e381–e387, Jul. 2019, doi: 10.1212/WNL.0000000000007827.
[62] A. Goette *et al.*, “EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication,” *Europace*, vol. 18, no. 10, pp. 1455–1490, Oct. 2016, doi: 10.1093/europace/euw161.
[63] M. Brambatti *et al.*, “Temporal Relationship Between Subclinical Atrial Fibrillation and Embolic Events,” *Circulation*, vol. 129, no. 21, pp. 2094–2099, May 2014, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825.
[64] B. J. Hirsh, R. S. Copeland-Halperin, and J. L. Halperin, “Fibrotic Atrial Cardiomyopathy, Atrial Fibrillation, and Thromboembolism: Mechanistic Links and Clinical Inferences,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 65, no. 20, pp. 2239–2251, May 2015, doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.557.
[65] N. Akoum, G. Fernandez, B. Wilson, C. Mcgann, and E. Kholmovski, “Association of Atrial Fibrosis Quantified Using LGE-MRI with Atrial Appendage Thrombus and Spontaneous Contrast on Transesophageal Echocardiography in Patients with Atrial Fibrillation: Atrial Fibrosis and Appendage Thrombus,” *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, pp. 1–6, Jul. 2013, doi: 10.1111/jce.12199.
[66] J. B. King *et al.*, “Left Atrial Fibrosis and Risk of Cerebrovascular and Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 70, no. 11, pp. 1311–1321, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.758.
[67] P. Müller *et al.*, “Association of left atrial low-voltage area and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation,” *EP Eur.*, vol. 20, no. FI_3, pp. f359–f365, Nov. 2018, doi: 10.1093/europace/eux172.
[68] N. Clementy *et al.*, “Galectin-3 in Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Implications,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, no. 4, p. 976, Mar. 2018, doi: 10.3390/ijms19040976.

[69] U. Schotten, S. Verheule, P. Kirchhof, and A. Goette, “Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal,” *Physiol. Rev.*, vol. 91, no. 1, pp. 265–325, Jan. 2011, doi: 10.1152/physrev.00031.2009.
[70] I. Szegedi, L. Szapáry, P. Csécsei, Z. Csanádi, and L. Csiba, “Potential Biological Markers of Atrial Fibrillation: A Chance to Prevent Cryptogenic Stroke,” *BioMed Res. Int.*, vol. 2017, pp. 1–10, 2017, doi: 10.1155/2017/8153024.
[71] I. R. Nabi, J. Shankar, and J. W. Dennis, “The galectin lattice at a glance,” *J. Cell Sci.*, vol. 128, no. 13, pp. 2213–2219, Jul. 2015, doi: 10.1242/jcs.151159.
[72] N. Venteclef *et al.*, “Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokines,” *Eur. Heart J.*, vol. 36, no. 13, pp. 795–805, Apr. 2015, doi: 10.1093/eurheartj/eht099.
[73] U. C. Sharma *et al.*, “Galectin-3 Marks Activated Macrophages in Failure-Prone Hypertrophied Hearts and Contributes to Cardiac Dysfunction,” *Circulation*, vol. 110, no. 19, pp. 3121–3128, Nov. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000147181.65298.4D.
[74] D. A. Morrow and M. L. O’Donoghue, “Galectin-3 in Cardiovascular Disease,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 60, no. 14, pp. 1257–1258, Oct. 2012, doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.032.
[75] J. E. Ho *et al.*, “Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 60, no. 14, pp. 1249–1256, Oct. 2012, doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.053.
[76] E. Barasch *et al.*, “The Association Between Elevated Fibrosis Markers and Heart Failure in the Elderly: The Cardiovascular Health Study,” *J. Am. Heart Assoc.*, 2009, [Online]. Available: http://circheartfailure.ahajournals.org/content/early/2009/05/14/CIRCHEARTFAILURE.108.828343
[77] E.A. Medvedeva, Y.V. Shchukin, E.I. Seleznev, I.I. Berezin, “Galectin-3 as indicator of oxidative stress and inflammation in patients with chronic heart failure,” *Eur. Heart J.*, pp. 11–12.
[78] E. S. Lepojärvi *et al.*, “Serum PINP, PIIINP, galectin-3, and ST2 as surrogates of myocardial fibrosis and echocardiographic left venticular diastolic filling properties,” *Front. Physiol.*, vol. 6, Jul. 2015, doi: 10.3389/fphys.2015.00200.
[79] M. U. Yalcin *et al.*, “The Association of Serum Galectin-3 Levels with Atrial Electrical and Structural Remodeling: Galectin-3 and Left Atrial Remodeling in AF,” *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 26, no. 6, pp. 635–640, Jun. 2015, doi: 10.1111/jce.12637.
[80] R. A. de Boer *et al.*, “The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population: Galectin-3 in the general population,” *J. Intern. Med.*, vol. 272, no. 1, pp. 55–64, Jul. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x.
[81] R. A. de Boer, A. A. Voors, P. Muntendam, W. H. van Gilst, and D. J. van Veldhuisen, “Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression,” *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 11, no. 9, pp. 811–817, Sep. 2009, doi: 10.1093/eurjhf/hfp097.
[82] M. Lalancette-Hebert *et al.*, “Galectin-3 Is Required for Resident Microglia Activation and Proliferation in Response to Ischemic Injury,” *J. Neurosci.*,

vol. 32, no. 30, pp. 10383–10395, Jul. 2012, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1498-12.2012.
[83] D. Hernández-Romero *et al.*, “Galectin-3 as a marker of interstitial atrial remodelling involved in atrial fibrillation,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, p. 40378, Feb. 2017, doi: 10.1038/srep40378.
[84] Z. Tang *et al.*, “Circulating Galectin-3 is Associated With Left Atrial Appendage Remodelling and Thrombus Formation in Patients With Atrial Fibrillation,” *Heart Lung Circ.*, vol. 28, no. 6, pp. 923–931, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.hlc.2018.05.094.
[85] I. Agarwal *et al.*, “Fibrosis-Related Biomarkers and Risk of Total and Cause-Specific Mortality: The Cardiovascular Health Study,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 179, no. 11, pp. 1331–1339, Jun. 2014, doi: 10.1093/aje/kwu067.
[86] Z. Hijazi, J. Oldgren, A. Siegbahn, C. B. Granger, and L. Wallentin, “Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review,” *Eur. Heart J.*, vol. 34, no. 20, pp. 1475–1480, May 2013, doi: 10.1093/eurheartj/eht024.
[87] “Corrigendum to: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS,” *Eur. Heart J.*, vol. 39, no. 13, pp. 1109–1109, Apr. 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehx039.
[88] R. T. Hahn *et al.*, “Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists,” *Anesth. Analg.*, vol. 118, no. 1, pp. 21–68, Jan. 2014, doi: 10.1213/ANE.0000000000000016.
[89] L. Friberg, N. Hammar, M. Ringh, H. Pettersson, and M. Rosenqvist, “Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not?,” *Eur. Heart J.*, vol. 27, no. 16, pp. 1954–1964, Aug. 2006, doi: 10.1093/eurheartj/ehl146.
[90] P. Arora *et al.*, “Galectin-3 and risk of ischaemic stroke: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke cohort,” *Eur. J. Neurol.*, vol. 24, no. 12, pp. 1464–1470, Dec. 2017, doi: 10.1111/ene.13440.
[91] D. Y. C. Leung, I. W. Black, G. B. Cranney, A. P. Hopkins, and W. F. Walsh, “Prognostic implications of left artial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 24, no. 3, pp. 755–762, Sep. 1994, doi: 10.1016/0735-1097(94)90025-6.
[92] P. A. Wolf, R. D. Abbott, and W. B. Kannel, “Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study,” *Stroke*, vol. 22, no. 8, pp. 983–988, Aug. 1991, doi: 10.1161/01.STR.22.8.983.
[93] Y. Zhao *et al.*, “Intensity of Left Atrial Spontaneous Echo Contrast as a Correlate for Stroke Risk Stratification in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation,” *Sci. Rep.*, vol. 6, no. 1, p. 27650, Jun. 2016, doi: 10.1038/srep27650.
[94] D. Han, Y. Chu, Y. Wu, and X. Wang, “Determinants of left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation,” *Thromb. Res.*, vol. 195, pp. 233–237, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.055.
[95] Z. Hijazi *et al.*, “The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation,” *Eur. Heart J.*, vol. 37, no. 20, pp. 1582–1590, May 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehw054.
[96] D. D. Berg *et al.*, “Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation

in ENGAGE AF-TIMI 48," *Circulation*, vol. 139, no. 6, pp. 760–771, Feb. 2019, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038312.
[97] X. Liu, Z.-X. Xu, P. Yu, P. Yuan, and W.-G. Zhu, "Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Secondary Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Patients: An Updated Analysis by Adding Observational Studies," *Cardiovasc. Drugs Ther.*, vol. 34, no. 4, pp. 569–578, Aug. 2020, doi: 10.1007/s10557-020-06961-7.
[98] A. Schäfer, U. Flierl, D. Berliner, and J. Bauersachs, "Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Elderly Patients," *Cardiovasc. Drugs Ther.*, vol. 34, no. 4, pp. 555–568, Aug. 2020, doi: 10.1007/s10557-020-06981-3.
[99] S. Salmasi, P. S. Loewen, R. Tandun, J. G. Andrade, and M. A. De Vera, "Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies," *BMJ Open*, vol. 10, no. 4, p. e034778, Apr. 2020, doi: 10.1136/bmjopen-2019-034778.
[100] C. Wu *et al.*, "Impact of Rural Residence on Warfarin Use and Clinical Events in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Canadian Population Based Study," *PLOS ONE*, vol. 10, no. 10, p. e0140607, Oct. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0140607.
[101] H. S. Lim *et al.*, "Effect of Atrial Fibrillation on Atrial Thrombogenesis in Humans: Impact of Rate and Rhythm," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 61, no. 8, pp. 852–860, Feb. 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.046.
[102] M. Nayor, N. Wang, M. G. Larson, R. S. Vasan, D. Levy, and J. E. Ho, "Circulating Galectin-3 Is Associated With Cardiometabolic Disease in the Community," *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 5, no. 1, Jan. 2016, doi: 10.1161/JAHA.115.002347.

7 Anhang

Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung

Universitätsklinikum
Düsseldorf

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie

Direktor der Klinik
Univ.-Prof. Dr. med. M. Kelm

INFORMATION ZUR VORBEREITUNG DER MÜNDLICHEN AUFKLÄRUNG ÜBER DIE TEILNAHME AN EINER STUDIE

Association of cardiac biomarkers based on structural atrial remodeling with left atrial thrombus milieu on transesophageal echocardiogragprahy in atrial fibrillation.

(Atrial Study)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr Arzt hat Sie aufgrund Ihrer medizinischen Vorgeschichte eingeladen, an einer Beobachtungsstudie teilzunehmen.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Ziel der Beobachtungsstudie

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein erhöhtes Schlaganfallrisiko.

Ziel dieser Beobachtungsstudie ist es die aktuellen Risikostratifizierungs-Scores Anhand neuer kardialer Biomarker zu optimieren.

In diese Studie werden an insgesamt 14 Kliniken 1000 Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen.

Es werden in der Beobachtungsstudie keine neuen Medikamente, Geräte oder Untersuchungsverfahren getestet. Alle Untersuchungen sind Standardverfahren. Das bedeutet, es werden im Rahmen dieser Studie keine belastenden Untersuchungen durchgeführt.

Zur Analyse der neuen kardialen Biomarker wird aus einer bereits liegenden Venenverweilkanüle eine zusätzliche Serummonovette gewonnen.

2. Verlauf der Beobachtungsstudie

Nachdem Sie über die Beobachtungsstudie informiert wurden und Sie Ihr schriftliches Einverständnis gegeben haben, werden Sie in die Studie eingeschlossen, wenn Sie die folgenden Kriterien erfüllen:

Einschlusskriterien:

- Patienten mit beschriebenem paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern
- Medizinisch begründete Indikation zur Durchführung eines TEE z.B. vor Kardioversion, Vorhofflimmer-Ablation
- Alter 18 – 90 Jahre
- Schriftliches Patienteneinverständnis

Ausschlusskriterien:

- Nachweis hochgradiger Vitien
- fehlende Einverständniserklärung

Wenn Sie Ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Beobachtungsstudie erteilt haben, werden demographische Daten, wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Körpergröße sowie Daten zu Ihrer medizinischen Vorgeschichte und Medikamenten dokumentiert.

Die geplante transösophageale Echokardiogprahie wird in der Routinediagnostik bei Patienten mit Vorhofflimmern vor geplanter Rhythmisierung (elektrische Kardioversion, Vorhofflimerablation) verwendet.

Zur Dokumentation und späteren Auswertung Ihrer Daten benötigen wir Ihre schriftliche Zustimmung, die Sie zu jedem Zeitpunkt vor und während der Untersuchungen zurückziehen können, ohne dass Ihnen dadurch irgendein Nachteil entsteht.

3. Abwägung von Nutzen und Risiko

Durch die Teilnahme an der Beobachtungsstudie ergibt sich für Sie kein erhöhtes Risiko für Komplikationen. Es handelt sich um Standardverfahren der klinischen Routine. Über die Risiken der Routinediagnostik wir Sie Ihr behandelnder Arzt separat aufklären.

Beim Auftreten von Komplikationen ist die Versorgung gesichert.

4. Datenverarbeitung und Datenschutz

Im Rahmen der Studie werden Ihre Daten/Krankheitsdaten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße pseudonymisiert ohne Namensnennung (d.h. verschlüsselt durch eine Patienten-Nr.) dokumentiert. Die erhobenen Daten und medizinischen Befunde werden von einem elektronischen Datensystem erfasst und statistisch ausgewertet. Nach Beendigung der Studie werden alle Daten für 10 Jahre entsprechend gespeichert und archiviert. Sie haben das Recht, Einsicht in Ihre Daten, die

während der Studie erhoben werden, zu nehmen. Sollten Sie dabei Fehler in Ihren Daten feststellen, so haben Sie das Recht, diese durch den Prüfarzt korrigieren zu lassen.

Im Falle der Veröffentlichung von Studienergebnissen bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls in vollem Umfang gewährleistet. Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist sichergestellt.

5. Versicherung

Es wurde keine gesonderte Patientenversicherung für diese Beobachtungsstudie abgeschlossen, da es sich bei allen Untersuchungen um Standardverfahren handelt, welche keine erhöhten und zusätzlichen Risiken bergen. Weiterhin werden keine neuen Medikamente oder Geräte getestet. Das bedeutet, es werden im Rahmen dieser Studie keine zusätzlichen belastenden Untersuchungen durchgeführt.

6. Rechte der Studienteilnehmer

Ihre Teilnahme an dieser Beobachtungsstudie ist freiwillig. Sie haben jederzeit das Recht, die Studie ohne Angabe von Gründen vorzeitig zu beenden. Sollten Sie sich entscheiden, nicht teilzunehmen oder die Studie vorzeitig abzubrechen, führt dies zu keiner nachteiligen Behandlung. Im Falle eines Widerrufs werden Ihre für die Beobachtungsstudie gewonnenen Daten gelöscht.

7. Zu erwartende Ausgaben/Aufwandsentschädigung

Ihre Teilnahme an der Beobachtungsstudie ist freiwillig. Sie erhalten für Ihre Teilnahme keine Vergütung. Es entstehen Ihnen keine zusätzlichen Kosten.

8. Haben Sie weitere Fragen?

Sollten Sie noch weitere Fragen zu der Behandlung, zum Studienverlauf, zu Ihren Rechten, zum Datenschutz oder zum Versicherungsschutz haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfarzt.

9. Adresse und Telefonnummer des Prüfzentrum

Dr. med. Patrick Müller
OA Dr. med. Hiskai Makimoto
Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Tel: 0049-211-81-18800 (kardiologische Leitstelle)

Einwilligungserklärung

ATRIAL Study

PATIENTEN NR.:_____

.....

Name des Patienten/der Patientin in Druckbuchstaben

geb. am .....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....

Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Beobachtungsstudie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Studienteilnehmers oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Beobachtungsstudie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen. Im Falle eines Widerrufs werden meine für die Studie gewonnen Daten gelöscht.

Ich erkläre mich bereit,

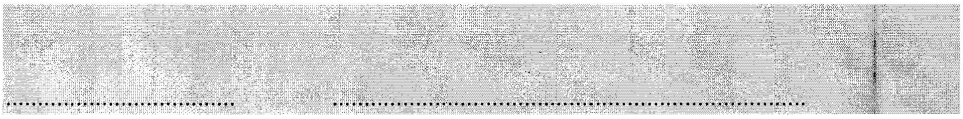
an der oben genannten Studie

freiwillig teilzunehmen.

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....

Name des Patienten/der Patientin in Druckbuchstaben



Datum Unterschrift **des Patienten/der Patientin**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Studienteilnehmers eingeholt.

.....

Name des Prüfarztes/der Prüfärztin in Druckbuchstaben

....

Datum Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüfärztin**

Datenschutzerklärung

Datenschutzerklärung:

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Beobachtungsstudie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen wissenschaftlicher Auswertungen innerhalb der klinischen Studien personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit und meine ethnische Herkunft, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Universitätsklinik Düsseldorf, Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie sowie Neurologie und Radiologie aufgezeichnet werden.

2. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Beobachtungsstudie beenden kann. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung meiner Daten jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden meine Daten unverzüglich gelöscht.

3. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

.....

Ort und Datum | Name | Unterschrift

Patienten-Fragebogen

Studienauswertungsoberfläche: ***ATRIAL Study***

Einschließendes Zentrum:

KLINIKBUCHSTABE:
PATIENTENNUMMER:

Patientenangaben

Patientenalter: ☐ Jahre Geschlecht: weiblich ☐ männlich ☐

Pat.-Größe ☐ cm Pat.-Gewicht ☐ kg BM☐

Kardiovaskuläre Erkrankungen:

Vorhofflimmern: Paroxysmal ☐ Persistierend ☐

AF-Dauer: ☐ Monate

KHK: ja ☐ nein ☐ unbekannt ☐

Myokardinfarkt: Ja ☐ Nein ☐

Diabetes mellitus: Nicht vorhanden ☐ Typ 1 ☐ Typ 2 ☐

Hypertonie: Ja ☐ Nein ☐

Niereninsuffizienz: Ja ☐ Nein ☐ Stadium ☐

HLP: Ja ☐ ☐in

pAVK: Ja ☐ ☐in

Z.n. Schlaganfall: Ja ☐ Nein ☐ Z.n. Hirnblutung: Ja ☐ Nein ☐

CHADS2- Score: ☐ R2-CHA2DS2-Score: ☐ CHA2DS2-Vasc-Score: ☐

HASBLED-Score: ☐

Klinische Symptomatik:

Palpitationen: Ja ☐ Nein ☐ wenn ja, wie häufig pro Woche: ☐

Patienten-Labor:

BNP ☐ oder NT-Pro-BNP ☐ D-Dimer ☐

Trop-I ☐ PIIINP ☐ PICP ☐ Fas ☐

anti-M2-R ☐ Galectin-3 ☐

GFR ☐ ml/min Kreatinin ☐ mg/dl HbA1c ☐ %

TSH ☐ fT3 ☐ fT4 ☐

INR ☐ PTT ☐ sek.

Vorhandene Anti-Arrhythmische Therapie:

ß-Blocker: Ja ☐ Nein ☐ Kalziumantagonisten: Ja ☐ Nein ☐

Amiodaron: Ja ☐ Nein ☐ Dronedarone: Ja ☐ ☐ Nein

Flecainid: Ja ☐ Nein ☐ Soltalol: Ja ☐ ☐ Nein

ACE-Hemmer: Ja ☐ Nein ☐ CSE-Hemmer: Ja ☐ Nein ☐

Antikoagulation:

Marcumar: ☐ Dabigatran: ☐ Rivaroxaban: ☐

Apixaban: ☐ Edoxaban: ☐ Heparin: ☐

Keine: ☐

Wenn Marcumar: INR im Zielbereich (INR 2.0-3.0): ☐ %

Transoesophageale Echokardiographie:

PA-TDI Intervall ☐ ms (falls möglich, nur im Sinusrhythmus messbar)

max- LA-Diameter: ☐ mm

max. LA-Volumen: ☐ ml (falls möglich)

min. LA-Volumen: ☐ ml (falls möglich)

LV-EF: ☐ %

Vitien: ☐

LAA velocity (cm/s): ☐

Spontaneous echo contrast (SEC): Ja ☐ Nein ☐

LA-Thrombus: Ja ☐ Nein ☐

LAA-Thrombus: Ja ☐ Nein ☐

Art der geplanten Rhythmisierung:

Vorhofflimmerablation ☐ elektrische Kardioversion ☐

medikamentöse Kardioversion ☐

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen mich bei denjenigen zu bedanken die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt und deren Zustandekommen erst ermöglicht haben.

Ein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Hisaki Makimoto, der mich trotz unerwartetem Wegfall des eigentlichen Betreuers, auf meinem gesamten Weg zur Erstellung dieser Dissertation begleitet und unterstützt hat. Nur dadurch, dass er sich den Korrekturen und somit der Betreuung angenommen hat, konnte diese Dissertation fertiggestellt werden. Ein weiterer Dank geht an Anita Meißner, die mich bei der Auswertung und Analyse der ELISA Kits im Labor stets unterstützt hat und mir jederzeit hilfreich zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei allen mitwirkenden Kliniken und vor allem Studienteilnehmer, die ihre Proben zur Auswertung zur Verfügung gestellt haben.

Abschließend geht ein besonderer Dank an meine Mutter und an meinen Ehemann, auf deren Unterstützung ich mich jederzeit verlassen konnte.