

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin, der Klinik für Innere Medizin – Kardiologie

DISSERTATION

Prognostischer Wert der linksatrialen Größe nach ablativer Behandlung bei
Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)
vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jan-Niclas Kersebaum aus Eckernförde, Deutschland

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Abstract Englisch

Abstract Deutsch

1. Einleitung	8
1.1 Vorhofflimmern	8
1.1.1 Definition	8
1.1.2 Klassifikation	8
1.1.3 Epidemiologie	9
1.1.4 Ätiologie	10
1.1.5 Elektrophysiologischer Mechanismus	11
1.1.6 Pathophysiologie	12
1.2 Symptomatik	13
1.3 Klinischer Verlauf	14
1.4. Therapie	15
1.4.1 Upstream-Therapie	15
1.4.2 Antithrombotische Therapie	16
1.4.3 Frequenzlimitierende und rhythmuserhaltende Therapie	17
1.4.4 Chirurgische Behandlung	18
1.4.5 Katheterablation	19
1.5 Prognostische Faktoren	21
2. Fragestellungen der Arbeit	22
3. Methoden und Patienten	23
3.1. Übersicht	23
3.2. Patientenkollektiv	24
3.3. Präoperative Echokardiographie	24
3.3.1 Transthorakale Echokardiographie	24
3.3.2 Transösophageale Echokardiographie	24
3.4. Ablationsverfahren	25
3.5. Follow-Up	26

3.6. Echokardiographische Bestimmung des linksatrialen Volumens und der Fläche	26
3.7. Statistische Auswertung	28
4. Ergebnisse	29
4.1. Patientencharakteristika	29
4.2. Auswertung	30
4.1.1. Ergebnisse der Uni- und Multivariantenanalyse	30
4.2.2. Korrelation zwischen dem LA-Durchmesser, der LA-Fläche und des LA-Volumens	31
4.2.3. Vergleich zwischen LA-Durchmesser, LA-Fläche und LA-Volumen als Prädiktoren des langfristigen Therapieerfolgs einer Ablation	37
4.2.4. Optimale cut-off Werte für die LA-Fläche bzw. das LA-Volumen	42
5. Diskussion	45
5.1. Mittleres linksatriales Volumen als Erfolgsprädiktor der PVI	45
5.2. Methodenkritik	46
5.3. Neue Perspektiven	47
6. Zusammenfassung	48
7. Tabellenverzeichnis	50
8. Abbildungsverzeichnis	51
9. Literaturverzeichnis	52
Eidesstattliche Versicherung	
Lebenslauf	
Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AUC	Area under the curve
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
CHA ₂ DS ₂ VASc	Risiko-Punkt-System für die Einschätzung von Schlaganfallrisiko [Congestive heart failure, H ypertension, A ge ≥ 75 (doubled), D iabetes, S troke (doubled), V ascular disease, A ge 65–74 and female S ex]
DCC	direct current conversion
EF	Ejektionsfraktion
ESC	European Society of Cardiology
HAS-BLED	Blutungsrisiko-Score entsprechend: Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly >65, Drugs/alcohol
IVSD	Interventrikuläre Septumdicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Linksatrialer Durchmesser
LAS	Linksatriale Fläche
LASP	linksatriale Sphärizität
LAV	Linksatriales Volumen
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

[*ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS*]

LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
PV	Pulmonalvenen
PVI	Pulmonalvenenisolation
SBAS	Schlafbezogene Apnoestörung
TTE	Transthorakale Echokardiographie
US	Ultraschall
VHF	Vorhofflimmern

Titel: Prognostischer Wert der linksatrialen Größe nach ablativer Behandlung bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern

Jan-Niclas Kersebaum

Introduction: Pulmonary vein isolation (PVI) is an effective interventional treatment for paroxysmal atrial fibrillation (AF). The role of PVI as single interventional treatment of persistent AF remains unclear. The purpose of this study was to test the predictive value of left atrial volume (LAV) and left atrial surface (LAS) as determined by cardiac echocardiography in patients with persistent atrial fibrillation undergoing PVI without additional ablation lesions.

Methods: One hundred and four consecutive patients (67 men, mean age: 59 ± 11 years) with drug-refractory persistent AF and a normal systolic LV-function were included. An echocardiographic examination was performed one day before the scheduled PVI and the different left atrial size parameters were determined: left atrial diameter (LAD), left atrial surface in 4-chamber view (LAS) and left atrial volume (LAV). All these parameters were also related to the body surface area (LAD_index, LAS_index and LAV_index). The ablation procedure included PVI without additional ablation lesions. If a second procedure was needed this included only re-isolation of the reconnected PVs.

Results: During a mean follow-up of 28 ± 14 months. AF recurred in 35 out of 104 (33.7%) patients. A cut-off value of 101 ml for LAV was the strongest predictor of outcome, closely followed by the LAS, where the cut-off was determined as 26cm^2 .

Conclusions: In patients with persistent AF and normal systolic function, the strongest predictor of outcome is the LAV, closely followed by the LAS, both measured via cardiac echocardiography. The cut-off values were determined as 101ml and 26cm^2 respectively.

Titel: Prognostischer Wert der linksatrialen Größe nach ablativer Behandlung bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern.

Jan-Niclas Kersebaum

Einleitung: Die Pulmonarvenenisolation (PVI) ist die effektivste Behandlung eines paroxysmalen Vorhofflimmerns (VHF), aber ihr Stellenwert als einzige interventionelle Therapie bei persistierendem Vorhofflimmern ist immer noch unklar. Die Fragestellung dieser Arbeit bezog sich auf den prognostischen Wert der linksatrialen Größe, gemessen mittels transthorakalem Ultraschalls (TTE) als linksatriales Volumen (LAV) sowie der linksatrialen Fläche (LAS), bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach alleiniger PVI.

Methodik: Es wurden 104 Patienten (67 männlich, Durchschnittsalter: 59 ± 11 Jahre) mit persistierendem VHF und einer normalen systolischen linksventrikulären Pumpfunktion wurden eingeschlossen. Am Tag vor der PVI wurden mittels TTE der linksatriale Durchmesser(LAD), die linksatriale Fläche im 4-Kammerblick (LAS) und das linksatriale Volumen (LAV) bestimmt. Zusätzlich wurden alle diese Parameter noch in Zusammenhang mit der Körperoberfläche gesetzt (LAD_index, LAS_index und LAV_index). Die Ablation beinhaltete nur eine PVI ohne zusätzliche Ablationslinien. Bei einem Wiederauftritt des VHF wurde auch nur eine Re-Isolation der Pulvomarvenen durchgeführt.

Ergebnisse: Innerhalb einer durchschnittlichen Follow-Up Zeit von 28 ± 1 Monaten kam es bei xx von 104 (33.7%) zu einer Wiederauftritt von VHF. Der cut-off Wert mit der höchsten prognostischen Aussagekraft wurde als $LAV \leq 101$ ml identifiziert. Im Vergleich war die Anzahl an Ablationen bei Patienten mit $LAD \leq 101$ ml geringer als bei Patienten mit $LAD > 101$ ml. (1.3 vs. 1.7, $p \leq 0,01$)

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit persistierendem VHF und normaler systolischer Pumpfunktion bietet das per TTE bestimmte linksatriale Volumen den besten prognostischen Wert im Bezug auf die Erfolgsrate einer PVI. Der bestimmte. Die größten Erfolgsaussichten haben Patienten mit einem $LAV \leq 101$ ml.

1. Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Definition

Das Vorhofflimmern (VHF) zählt zu den supraventrikulären Herzrhythmusstörungen, die durch völlig unregelmäßige atriale Impulse (300 – 600/min), unkoordinierte atriale Kontraktion und fehlende P-Wellen im Elektrokardiogramm (EKG) gekennzeichnet ist [1, 2]. Die Filterfunktion des AV-Knotens, das vegetative Nervensystem und Medikamente sind maßgebliche Faktoren, von denen die Herzfrequenz und die ventrikulären Kontraktionen abhängen. Die QRS-Komplexe variieren nicht, aber regelmäßige RR-Intervalle sind beim AV-Block III° und bei ventrikulären Tachykardien möglich. Die dadurch ausgelöste Reduktion der mechanischen Funktion und der unregelmäßige Puls führen zu der Symptomatik der Patienten, die bis Anfang des 20. Jahrhunderts als „delirium cordis“ (Herzdelirium) bezeichnet wurde [3]. 1906 erstellte W. Einhoven (Leiden, NL) die erste EKG-Dokumentation vom VHF [4]. Seit dieser Zeit hat sich das Verständnis vom Vorhofflimmern grundlegend geändert.

1.1.2 Klassifikation

Das Vorhofflimmern wird gemäß der Leitlinien der American Heart Association (AHA), des American College of Cardiology (ACC) und der European Society of Cardiology (ESC) [1, 2] in drei Gruppen eingeteilt:

- a) Paroxysmales Vorhofflimmern endet meistens innerhalb 48 Stunden von selbst. Obwohl das paroxysmale VHF bis zu 7 Tage dauern kann, so ist die 48 Stunden-Grenze klinisch entscheidend. Ab diesem Zeitpunkt nimmt die Wahrscheinlichkeit der spontanen Konversion stark ab und Antikoagulation sollte angedacht werden.
- b) Persistierendes Vorhofflimmern liegt vor, wenn die Dauer 7 Tage übersteigt oder eine Kardioversion nötig ist (entweder medikamentös oder durch elektrische Kardioversion (direct current conversion, DCC)).
- c) Permanentes Vorhofflimmern liegt vor, wenn eine Episode länger als 1 Jahr besteht, eine Kardioversion erfolglos blieb oder nicht erfolgreich scheint und keine weiteren

[EINLEITUNG]

rhythmuswiederherstellenden Strategien verfolgt werden.

Bei jungen Menschen mit VHF ohne begleitende Herzerkrankungen (einschließlich Bluthochdruck) wird noch der Begriff „lone AF“ benutzt, da diese eine deutlich bessere Prognose haben [5]. Die Leitlinien der ESC von 2010 [2] haben zusätzlich zwei weitere Gruppen zur Einteilung des VHF:

- a) die Erstdiagnose des VHF, unabhängig von der Länge und dem Symptomausmaß dieser Episode.
- b) lang persistierendes VHF, mit Episodenlängen von >1 Jahr, wobei die Versuche der Rhythmus-Wiederherstellung noch nicht eingestellt wurden.

Diese Klassifikation betrifft das primäre oder auch idiopathische VHF ohne reversible Gründe. Das sekundäre VHF als Folge eines vorangegangenen Ereignisses, so wie eines Myokardinfarkt, einer Kardiomyopathie oder einer Hyperthyreose ist separat zu betrachten. Durch sachgerechte Behandlung der Grunderkrankung sowie des VHF kann die Arrhythmie in den meisten Fällen rezidiv frei behandelt werden.

1.1.3 Epidemiologie

Das Vorhofflimmern ist eine der häufigsten Ursachen für ambulante Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte und sogar die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Nach aktuellen Schätzungen betrifft diese Erkrankung über 2,6 Millionen Menschen in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) und 4,4 Millionen Menschen in Europa, davon 800.000 Menschen allein in Deutschland [1]. Die Prävalenz von Vorhofflimmern beträgt circa 1-2% der Gesamtbevölkerung und steigt von <0,5% zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, bis zu 8-15% nach dem 80. Lebensjahr [6-8]. Das lebenslange Risiko für einen vierzigjährigen Kaukasier beträgt 25% [9], wobei das Risiko für einen Nicht-Kaukasier weniger als 12% beträgt [10].

Die Inzidenz von VHF ist bei Klappenvitien und Herzinsuffizienz höher [11] und nimmt kontinuierlich weiter zu. In den letzten 20 Jahren haben die Krankenhauseinweisungen aufgrund von VHF um 66% zugenommen [12-14]. Die Ursachen entstehen durch eine Kombination von Faktoren, wie z.B. die Alterung der Bevölkerung, die Zunahme von chronischen Herzkrankheiten und die häufigere Diagnose durch die verbesserte ambulante Kontrolle. In den nächsten 50 Jahren ist eine Verdoppelung der Betroffenen zu erwarten [8, 15].

[EINLEITUNG]

Vorhofflimmern ist mit enormen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. Dazu zählen hauptsächlich die Hospitalisations- (52%), die Medikamenten- (23%), die Beratungs- (9%), Untersuchungs- (8%) und Interventionskosten (2%). Weltweit betragen die Kosten pro Patient rund €3.000 pro Jahr, welche einer Leistung von €13.5 Milliarden in Europa und rund \$15.7 Milliarden in den Vereinigten Staaten von Amerika entsprechen [16]. Diese Kosten nehmen ständig zu [17] und beinhalten nicht die Kosten der VHF-bedingten Schlaganfälle. Vorhofflimmern stellt also ein bedeutendes Problem im Gesundheitswesen dar und nimmt immer weiter an Bedeutung zu.

1.1.4 Ätiologie

Das VHF ist mit einer Reihe von Erkrankungen vergesellschaftet, welche das Fortschreiten des VHF begünstigen können. Bei fast 70% der Patienten mit VHF kann mindestens ein begleitender kardiovaskulärer Risikofaktor nachgewiesen werden. Am häufigsten vertreten ist die Hypertonie (bei ca. 50% der Patienten), gefolgt von Herzklappenvitien (>30%), Herzinsuffizienz (30%), Adipositas (25%) und Koronarherzerkrankung (20%) [11, 18, 19]. Weitere gefundene Risikofaktoren sind Diabetes mellitus (20%) [20], Hyperthyreose [21, 22], männliches Geschlecht, Schlafbezogenes Atemstörung (SBAS), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) [23], supraventrikuläre Tachykardien (z.B. WPW, AVNRT, Vorhofflattern) [24-26], Niereninsuffizienz und hohes Alter [27]. Das postoperativ auftretende VHF nach Herz- oder Thorax-Operationen trägt ebenfalls eine große klinische Bedeutung [28-30]. Zusätzlich ist die Verbindung zwischen Alkoholkonsum, vegetativer Reaktionen und VHF bekannt, welche als „holiday heart“ bezeichnet wird, da diese Kombination gehäuft im Urlaub auftritt [31, 32]. Auch eine genetische Komponente als Ursache des VHF ist bekannt, welche zu einer familiären Häufung führt. Die Ursache lässt sich auf einen Gen-Lokus (KCNQ1) mit autosomal-dominanten Vererbungsmodus oder auf RAAS Gen Polymorphismen zurückführen [33, 34]. Bei fast 30% der Patienten tritt das Vorhofflimmern ohne feststellbare Ursachen auf und wird dann als idiopathisch („lone AF“) bezeichnet [5].

[EINLEITUNG]

Erhöhter LA Druck	Mitral- oder Trikuspidalklappenvitien, Herzinsuffizienz, Hypertonie (systemisch/ pulmonal), Intrakardiale Tumoren/Thromben
Entzündung/Infiltration	Fibrose (altersbedingt), Myo-/Perikarditis, Amyloidose
Genussmittel	Alkohol, Koffein
Endokrine Erkrankungen	Hyperthyreose, Phäochromozytom
Neurogen	Subarachnoidalblutung, schwerer Schlaganfall
Elektrophysiologische Veränderungen	Erhöhte Automatie/ reentries, heterogene Leitungseigenschaften
Andere	Instabilität des autonomen Tonus, Kongenitale Herzerkrankungen, Familiär, Vorhoftumoren, Idiopathisch (lone AF)

Tabelle 1: Risikofaktoren und Ursachen von Vorhofflimmern (Aufzählung ohne Wertung)

1.1.5 Elektrophysiologischer Mechanismus

Auslöser führen zur Entstehung des VHF und das Vorhandensein von Substrat führt zu seiner Aufrechterhaltung. Zu den Auslösern zählen atriale ektope Foci, deren spontane Aktivität schneller als die des Sinus-Knotens ist. Im Jahre 1998 konnte Haissaguerre in seiner wegweisenden Arbeit zum ersten Mal den Zusammenhang zwischen paroxysmalem Vorhofflimmern und häufigen supraventrikulären Extrasystolen nachweisen. Der Ursprung dieser ektopen Erregungen war reproduzierbar in Foci, die in den proximalen Abschnitten der Pulmonalvenen (PV) lokalisiert sind [35]. Diese Foci haben ihren Ursprung an den einstrahlenden myokardialen Faserbündeln der Pulmonalvenen. Diese Aktivität konnte am häufigsten in den superioren Pulmonalvenen nachgewiesen werden, kann aber auch in den oberen Hohlvenen, dem Ligamentum Marshallis, der hinteren linken freien Wand, der Christa terminalis und dem Koronarsinus vorkommen [34, 36-38]. Eine Ablation und eine damit einhergehende elektrische Entkoppelung dieser Stellen vom restlichen Vorhof könnte das Auftreten von Vorhofflimmern unterdrücken [39]. Die Theorie zur

[EINLEITUNG]

Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern gründet sich auf die Arbeiten von Garrey et al. [40] und wurde erst im Jahr 1959 als “multiple wavelet reentry” Hypothese von Moe et al. etabliert [41]. Basierend auf dieser Hypothese besteht das Vorhofflimmern aus multiplen, unabhängigen, mobilen Erregungswellen, die um refraktäre Gewebsareale kreisen. Einmal initiiert, werden die Bewegungsmuster dieser Erregungswellen durch die lokalen Leitungseigenschaften des Gewebes manipuliert. Diese unabhängigen chaotischen Wellen können bei richtiger zufälliger Positionierung zueinander fusionieren, in mehrere Erregungsfronten zerfallen und sich durch Wellenabbruch vermehren oder verringern. Das Vorhofflimmern hält solange an, bis die Anzahl dieser chaotischen Wellen eine kritische Menge nicht unterschreitet.

1.1.6 Pathophysiologie

Das Auftreten von Vorhofflimmern führt zu dem sog. „atrialen Remodelling“. Dieser Prozess wiederum führt auf der makroskopischen Ebene zu Fibrosen, Myokardverlust und Vorhofdilatation, welche dann die Initiierung und das Wiederauftreten von Vorhofflimmern begünstigen. Da sich das Myokard der Vorhöfe an die extrem hohe elektrische Aktivität adaptieren muss, verkürzen sich dadurch auch die Aktionspotentialdauer und die effektive Refraktärzeit [43-45]. Auf zellulärer Ebene führt die erhöhte Kalziumhomöostase dazu, dass der L-Typ Ca^{+} Einstrom vermindert und der gleichgerichtete K^{+} Einstrom hochreguliert wird [46]. Auf mikroskopischer Ebene kommt es bei den Myozyten während des Adaptionsprozesses zu Hypertrophien, Apoptosen, De-differenzierungen und Zell-Zell-Kanal-Umverteilungen. Dieser Adaptionsprozess in Kombination mit dem strukturellen Umbau (Vorhofdilatation, interstitielle Fibrose) führt zur elektrischen Dissoziation zwischen Muskelbündeln und zur Heterogenität der lokalen Leitungseigenschaften. Dieser Umbau führt zu funktionellen oder anatomischen Hindernissen, die die Ausbreitung einer ektopen Erregung in mehreren kreisenden Wegen dauerhaft unterhält [47,48]. Erst 1995 zeigen Wijffels et al. in ihrer Studie, dass alleine schon 48 Stunden Vorhofflimmern ausreichen würden, um die elektrophysiologischen Eigenschaften des Myokards derart zu verändern, dass die Arrhythmie sich selbst unterhalten kann („AF begets Af“) [49]. Dies bedeutet, je länger ein VHF vorherrscht, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit für eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Diese Entdeckung hatte eine große Auswirkung auf die Behandlungsweise von VHF, da sie eine frühzeitige Rhythmusbehandlung der Arrhythmie nahelegt.

Das Hauptproblem, welches durch das Vorhofflimmern ausgelöst wird, ist die Einschränkung der

[EINLEITUNG]

Herzfunktion durch die fehlende gleichgerichtete Vorhofkontraktion. Die kompromittierte prästolische Füllung der Ventrikel und die Irregularität der Kontraktionen führt neben der Reduktion des Herzzeitvolumens von bis zu 15-30% auch zu einer Abnahme der Füllungszeit, des Füllungsvolumens, der myokardialen Vordehnung und der Auswurffraktion (EF). Der pulmonalarterielle Druck und der Füllungsdruck können ansteigen und der systolische Blutdruck kann signifikant abfallen. Die Diastolendauer kann sich bei schneller Überleitung stark verkürzen und somit die Koronardurchblutung einschränken, was besonders bei einem vorgeschädigten Herzen oder extremen Herzfrequenzen eine pectangiösen Symptomatik oder sogar eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz zur Folge haben kann [50-52].

Schließlich ergibt sich aufgrund des veränderten Blutflusses und der endothelialen Schäden im Endokard durch veränderte Scherkräfte ein erhöhtes Risiko für Embolien [53]. Blutgerinnsel können sich in den Vorhöfen (bevorzugt im linken Herzhohr) bilden, sich lösen, und dann im Körper Gefäßverschlüsse verursachen. Am häufigsten werden Schlaganfälle durch Hirnembolien verursacht [54]. Seltener, aber möglich, sind andere Gefäßverschlüsse, die z.B. zu Nieren-, Mesenterial- oder Herzinfarkten führen können [55].

1.2 Symptomatik

Das Spektrum der Symptomatik des Vorhofflimmerns ist sehr breit gefächert. So kann es neben Palpitationen auch zu Schwindelgefühl, Synkopen und Dyspnoe bei Tachyarrhythmie mit sinkendem HMV kommen. Weitere Symptome sind Angstgefühl, Polyurie (induziert durch die ANP-Wirkung) und unregelmäßiger Puls mit Pulsdefizit, welches die Differenz zwischen auskultatorisch bestimmter Herzfrequenz und peripherem Puls bei Tachyarrhythmie ist.

Einige Episoden vom Vorhofflimmern können aber auch gänzlich asymptomatisch verlaufen, sodass die Patienten diese gar nicht bemerken [56]. Daher wird die Diagnose VHF in einigen Fällen erst nach einem Schlaganfall, einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) oder eine Synkope gestellt.

Diese variable Darstellung der Symptome erschwert folglich die Früherkennung von VHF und die Schätzung der tatsächlichen Zeit in VHF, der sogenannten VHF-Last [1].

Im Gegensatz dazu lässt sich ein sekundäres Vorhofflimmern durch das frühzeitige Auftreten von Symptomen der primären Erkrankung schneller diagnostizieren.

1.3 Klinischer Verlauf

Bei dem VHF ist eine Progredienz von kurzen, selten auftretenden Episoden hin zu längeren und häufigeren Anfällen erkennbar. Im Laufe der Erkrankung entwickelt sich bei einem Großteil der Patienten aus dem paroxysmalen ein persistierendes Erkrankungsbild. Nur ein kleiner Teil (2-3%) der Patienten verbleibt über Jahrzehnte in der paroxysmalen Vorhofflimmerform [57].

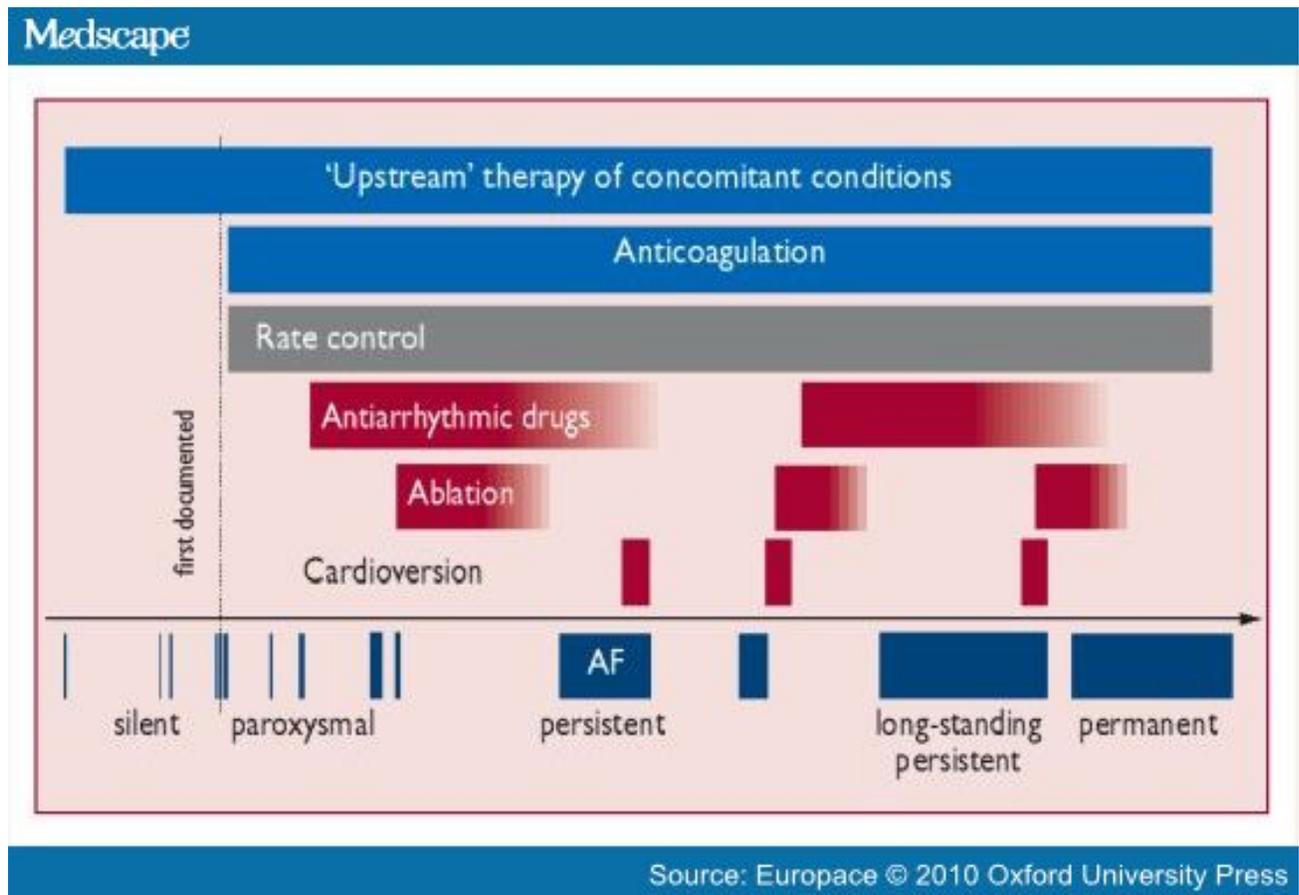


Abbildung 1: Klinische Progression und therapeutische Ansätze des Vorhofflimmerns. Behandlung der Nebenerkrankungen (oberer Balken, blau), Antikoagulation (zweiter Balken von oben, blau), Frequenzkontrolle (grau) und Rhythmuskontrolle (untere Balken, rot). Nach Jahangir A et al. 2007

Das Vorhofflimmern selbst ist nicht lebensbedrohlich, doch die daraus resultierenden Komplikationen führen zu einem dramatischen Anstieg der Letalität.

So erhöht das VHF das Risiko für einen Schlaganfall um das fünffache (5% p.a.) und sogar 20% der Schlaganfälle sind auf diese Arrhythmie zurückzuführen.

Die Folgen von einem durch VHF ausgelösten Schlaganfall sind verheerend. So sind die

[EINLEITUNG]

körperlichen Beeinträchtigungen und das Risiko für erneute Episoden beim VHF höher als bei anderen Ursachen für einen Schlaganfall. Überdies verdoppelt sich die Letalität und die Kosten für Pflege erhöhen sich um das 1.5-fache [54, 58-60].

Selbst die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit verschlechtert sich drastisch bei Patienten mit VHF im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen oder Patienten mit KHK im Sinusrhythmus [61]. Daraus resultierend wird bei Patienten mit VHF eine effiziente und akute, aber auch eine Langzeittherapie erforderlich.

1.4. Therapie

Das Ziel der VHF-Therapie beinhaltet die Verhinderung von VHF-Episoden, VHF-Komplikationen und natürlich die Linderung der Symptome. Die Therapie zusammengefasst in vier Punkten:

1. Basistherapie von Begleiterkrankungen („Upstream-Therapie“),
2. Vorbeugung von Embolien,
3. Kontrolle der Herzfrequenz oder
4. Erhaltung des Sinusrhythmus.

Die Grundsteine der Therapie sind die adäquate Behandlung von Begleiterkrankungen und die Prävention von Embolien. Die Symptome können entweder mit einer Frequenzkontrolle, oder auch in Kombination mit einer Rhythmuskontrolle, bestehend aus Kardioversion oder Pulmonalvenenisolation, gelindert werden. Die Therapie hängt natürlich von Typ und Dauer des VHF, Nebendiagnosen, Alter, Ausprägung der Symptome und nicht zuletzt von den Präferenzen des Patienten ab.

1.4.1 Upstream-Therapie

Die Upstream-Therapie zielt darauf ab, das Remodelling medikamentös zu stoppen und so die damit assoziierten Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Herzinsuffizienz, Ischämie und Inflammation gänzlich zu verhindern. Somit wird primär das VHF selbst, aber auch sekundär das Wiederauftreten von VHF unterdrückt. Das Angiotensin II, welches die atriale Fibrose, die Hypertrophie und die Veränderung von Gap-Junctions und Ionenkanälen vorantreibt, fördert somit das VHF [62]. Daher verringern Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms und Angiotensin-Rezeptor-

[EINLEITUNG]

Blockers die Wahrscheinlichkeit des erneuten Auftretens von VHF [63-65]. Zusätzlich sind Statine im Einsatz, deren präventive Wirkung auf deren antioxidative Eigenschaft zurückzuführen ist, die insgesamt zur Verbesserung des Fettstoffwechsels, der Membran und der Ionenkanalfunktion führen. Daraus resultiert eine Abnahme von VHF-Last und Remodelling [66]. Die Wirkung von polyungesättigten Ω -3 Fettsäuren bleibt dagegen kontrovers [66, 67] und ihre regelmäßige Einnahme wird aktuell nicht empfohlen.

1.4.2 Antithrombotische Therapie

Die antithrombotische Therapie ist nach Einschätzung der Risikofaktoren grundlegend erforderlich. Die Schlaganfallrisikofaktoren bei VHF sind durch viele Studien untersucht worden [68, 69]. Basierend auf den Ergebnissen der SPAF-Studie wurde ein einfaches Risiko-Punkt-System entwickelt [70]. Nach aktueller Definition heißt es: CHA₂DS₂-VASc [Congestive heart failure, Hypertension, Age \geq 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, female Sex]. Zwei Punkte sind für je einen Schlaganfall, TIA oder Alter \geq 75 zugeordnet und je ein Punkt für Alter 65-74 Jahre, weibliches Geschlecht oder Anamnese von Bluthochdruck, Diabetes, Herz-Insuffizienz oder Gefäßerkrankungen. Jeder Patient mit mehr als einem Punkt sollte dauerhaft mit Dicumarol-Derivaten (Marcumar, Falithrom) behandelt und auf eine international normalisierte Ratio (INR) von 2-3 antikoaguliert werden. Bei einem Score von Null überwiegt das Risiko einer Blutung dem Nutzen der Schlaganfallprophylaxe, weshalb maximal eine Antikoagulation mit Acetylsalicylsäure (100-300 mg/Tag) erfolgen sollte [2, 71, 72].

Die Hemmung der Blutgerinnung geht andererseits jedoch mit einem erhöhten Risiko für spontane und lebensbedrohliche Blutungen einher. Die Euro Heart Survey hat hierzu einen neuen, einfachen Blutungsrisiko-Score entwickelt: HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly->-65, drugs/alcohol) [73]. Mit je einem Punkt für jeden Risikofaktor sollte bei mehr als zwei Punkten eine Alternative zur Antikoagulation überlegt werden. Hierzu stehen neue Medikamente (z.B. Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban) oder LAA Verschlussysteme zur Verfügung, deren Effektivität und Sicherheit nach aktuellen Studien der OAK nicht zu belegen sind [74-78]. Der Vorteil der neuen oralen Antikoagulantien liegt darin, dass diese Vitamin-K unabhängig sind, was dazu führt, dass die Patienten weniger in ihrer Lebensqualität eingeschränkt werden. Die Nachteile dieser direkten Thrombin- oder Faktor Xa-Hemmern besteht darin, dass es bis dato keine Antidote gibt, um deren Effekte bei z.B.

[EINLEITUNG]

Notfalleingriffen zu antagonisieren. Des Weiteren gibt es auch noch keine laborchemischen Untersuchungen, um den Effekt auf die Blutgerinnung zu quantifizieren oder aber Vorgaben zum Verhalten in Bezug auf das Bridging vor elektiven Eingriffen. Diese Vitamin-K unabhängigen Antikoagulantien sind ein erster Schritt auf dem Weg zu einer höheren Lebensqualität von Patienten, die auf eine Antikoagulation angewiesen sind. Jedoch bedarf es weiterer Studien und verbesserter Leitlinien, damit der Einsatz in der Klinik noch unbedenklicher vonstattengehen kann [79].

1.4.3 Frequenzlimitierende und rhythmuserhaltende Therapie

Nach der Antikoagulation wird die medikamentöse Frequenzlimitierung zur Unterdrückung der VHF-Symptomatik als erster therapeutischer Schritt genutzt. Die hierbei genutzten Medikamente sind Betablocker, Kalziumkanal-Antagonisten oder Herzglykoside. Dieser erste Therapieansatz führt aber nur selten zu einer Rückkehr in den stabilen Sinusrhythmus [1]. Eine Konversion in einen Sinusrhythmus ist nur durch Antiarrhythmika oder einem elektrischen Schock (Kardioversion) in Kurzzeinnarkose möglich. Das Ziel der Therapie ist primär die Unterbrechung des Circulus vitiosus, welcher durch das Vorhofflimmern zu elektrischem Remodelling führt, welches dann wiederum eine Aufrechterhaltung der kreisenden Erregungen herbeiführt. Bei jeder Kardioversion muss vorher per Ultraschall (US) ein Thrombus im linken Vorhof ausgeschlossen werden, da dieser bei einem wiederhergestellten Sinusrhythmus das Herz verlassen und zu einem Schlaganfall führen könnte. Je länger das VHF bei einem Patienten besteht, desto geringer sind die Erfolgsaussichten der Wiederherstellung des Sinusrhythmus [80]. Deswegen ist eine frühe Kardioversion anzustreben.

Die Effektivität der im Klinik-Alltag gebräuchlichen Antiarrhythmika variiert sehr stark. Bei der Klasse IC (Propafenon oder Flecainid als einfache „pill-in-the-pocket“-Therapie) variiert die Effektivität zwischen 67% und 92% und bei Medikamenten der Klasse III (Amiodaron, Ibutilid) zwischen 80% und 90% [81]. Auch hier kommt die Aussage „Die Dosis macht das Gift“ wieder zum Tragen. Höhere Dosen sind zwar effektiver, bringen aber verstärkte unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie z.B. verlängerte QT-Zeiten, Schilddrüsendysfunktionen, Bradykardien oder ventrikuläre Arrhythmien mit sich. Die elektrische Kardioversion ist daher bei ausgeprägter Symptomatik vorzuziehen, da diese höhere Erfolgsraten hat [82, 83]. Die langfristige Erhaltung des Sinusrhythmus erfordert eine dauerhafte antiarrhythmische Therapie, die aber mit einem höheren Risiko für Toxizität und proarrhythmischen Eigenschaften behaftet ist. Die medikamentöse Therapie

[EINLEITUNG]

zur Rhythmuserhaltung wird nach einem Stufenschema eingeleitet. Dies bedeutet, man beginnt mit einem sicheren, niedrigpotenten Medikament und kombiniert dieses bei Versagen mit oder ersetzt es durch wirksamere, aber weniger sichere Substanzen [2]. Die Basistherapie besteht aus Betablockern und Calciumkanal-Antagonisten. Flecainid und Propafenon (Klasse IC) verdoppeln die Wahrscheinlichkeit den Sinusrhythmus zu erhalten, sind aber bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder eingeschränkter LVEF kontraindiziert [84, 85]. Sotalol und Amiodaron aus der Klasse III unterscheiden sich in ihrer Wirksamkeit. Sotalol ist weniger wirksam als Amiodaron [86, 87]. Beide können zwar bei herzkranken Patienten eingesetzt werden, sollten aber bei QT-Verlängerung abgesetzt oder reduziert werden [88]. Trotz der sehr hohen Effektivität von Amiodaron wird dessen Einsatz erheblich durch die zum Teil schweren und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), wie z.B. Schilddrüsenfunktionsstörung, Lichtempfindlichkeit, Polyneuropathie oder interstitielle Lungenfibrose eingeschränkt. Dronedarone (Klasse III) ist ein neues Antiarrhythmikum mit zwar geringerer Effizienz, dafür aber mit weniger Nebenwirkungen. Eine medikamentöse, rhythmuserhaltende Strategie hat sich in mehreren Studien (AFCHF, PIAF, AFFIRM, RACE, STAF) als prognostisch gleichwertig gegenüber einer frequenzlimitierenden Therapie herausgestellt [89-94]. Bei unbefriedigendem Verlauf, insbesondere bei symptomatischen Patienten, besteht jedoch noch die Möglichkeit einer rhythmuserhaltenden ablativen Behandlung. Post-hoc-Analysen deuten darauf hin, dass ein länger anhaltender Sinusrhythmus mit einem verbesserten Überleben und einer besseren Lebensqualität einhergeht [90, 95].

1.4.4 Chirurgische Behandlung

Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen eine Herzoperation von Nöten ist, können parallel zum eigentlichen Eingriff ein Myokard-Narbenlabyrinth erhalten, welches die Erregungsausbreitung kanalisiert und somit nur noch einen gerichteten und koordinierten Erregungsablauf vom Sinus- bis zum AV-Knoten ermöglicht. Diese Prozedur wird MAZE („Irrgarten“) genannt und basiert auf einer erweiterten Schnitt- und Nahttechnik der Vorhöfe. Diese verhindert, wie auch Wellenbrecher am Meer, die Ausbreitung der reentry-Wellen durch transmurale Narben. Erst im Jahr 1996 wurden die chirurgischen Schnitte durch Verödungslinien ersetzt, welche als minimal-invasiver Eingriff komplikationsärmer, schneller und leichter sowie unabhängig von offenen Herzoperationen durchführbar wurden. Diese neue Art des Eingriffs wurde Mini-Maze genannt. Die Erfolgsraten variieren von 67% bis 91% [98-102]. Das Risiko all dieser Verfahren ist trotz Weiterentwicklung

der Medizintechnik immer noch höher als bei einer Katheterablation, was dementsprechend den Einsatz im Klinik-Alltag stark reduziert [103].

1.4.5 Katheterablation

Der Goldstandard der interventionellen Rhythmustherapie am Endokard des linken Vorhofs ist die Katheterablation [103]. Hierbei werden spezielle Katheter durch periphere Venen bis zum Herzen vorgeschoben und treten nach einer transeptalen Punktion in den linken Vorhof ein. Dann werden die in die Pulmonalvenen einstrahlenden myokardialen Muskelbündel mit verschiedenen Energieformen (Kryo- oder Radiofrequenzablation) ablatiert, so dass Isolationslinien entstehen. Um die Entstehung von Pulmonalstenosen durch Narbengewebe zu verhindern, werden diese Linien antral, um jede Pulmonalvenenmündung einzeln (ostial) [104] oder um beide ipsilateralen Pulmonalvenen herum (zirkumferenziell) [105] angesetzt. Die genaue Positionierung erfolgt mit Hilfe eines zirkumferenziellen (Lasso-)Mapping-Katheters, welcher die lokalen Bursts der scharf begrenzten lokalen PV-Potentiale parallel zu den lokalen atrialen Elektrokardiogrammen registriert [103]. Die Limitation der "Punkt für Punkt"-Methode Radiofrequenzablation ist das Risiko der unvollständigen Isolationslinien. Um dieses Risiko zu reduzieren, wurden mehrere Einzelschuss ("single-shot")-Katheter entwickelt. Diese Katheter haben eine größere Kontaktfläche mit dem Myokard, können erweiterte Isolationslinien schaffen und eine Pulmonalvenenisolation mit einer oder wenigen Anwendungen pro Pulmonalvene erreichen. Hierzu zählt z.B. der MESH-Katheter (C. R. Bard Inc., Murray Hill, N.J., USA), welcher einem Regenschirm mit mehreren Ablationsdrähten ähnelt, die sich zusammenfallen oder aufspannen lassen. Der PVAC-Katheter (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) ist zirkulär und ermöglicht die gleichzeitige Ablation über 10 Pole, anstatt der konventionellen Ablation nur über die Spitze des Katheters. Der Kryo-Ballonkatheter (Arctic Front CryoCath, Medtronic, Kirkland, QC, Canada) erreicht umlaufende Vereisungslinien mit tiefer Abkühlung bis zu -90° C durch Freigabe und Expansion von komprimiertem Stickstoff oder Argon. Weitere Einzelschussgeräte mit Laser- (experimentell) oder Ultraschallenergie [106] (HIFU-Ballon, ProRhythm Inc., Ronkonkoma, NY, USA) sind im Entwicklungsstadium. Obwohl ihre Überlegenheit gegenüber der konventionellen Ablation noch nicht nachgewiesen wurde, sind diese Einzelschussgeräte wegen ihrer Anwenderfreundlichkeit bereits weit verbreitet. Unabhängig von der verwendeten Methode bleibt das Ziel des Eingriffs dasselbe: die gesamte elektrische Isolation der Pulmonalvenen gegenüber dem linken Vorhof. Die meisten Patienten mit persistierendem VHF

[EINLEITUNG]

benötigen jedoch eine erweiterte Ablation. Neben der Pulmonalvenenisolation werden bei diesen Patienten zusätzlich lineare Läsionen innerhalb des Vorhofs hinzugefügt, um kreisende Erregungen zu verhindern. Obwohl schon eine Vielzahl von verschiedenen linearen Konfigurationen ausprobiert wurde, konnte noch nicht eindeutig definiert werden, welche Patienten von welcher Linien-Kombination profitieren [107]. Als Zusatztherapie wurde die Ablation von Arealen mit komplexen fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAEs: entsprechend langsame Leitung, Kollision von Wellenfronten, Ankerpunkte für Wellenbrechungen oder Reentry Kreise und fibrillatorische Leitung) [108] oder von ganglionären epikardialen Plexus (Modulation des autonomen Tonus) [109] versucht. Die Relevanz dieser Zusatzablationen konnte aber noch nicht bestimmt werden [110-113]. Punktionshämatome, Pulmonalvenenstenosen (1%), Thromboembolien (1%), atriale Tachykardien und Tamponaden (1%) treten am Häufigsten auf, gefolgt von Aneurysmen, atrio-ösophagealen oder arterio-venösen Fisteln (<1%). Dementsprechend wird die Indikation nur bei fehlgeschlagener Antiarrhythmikatherapie gestellt. Ausgewählte Patienten werden aber früh behandelt, da PV-Ablation in Kombination mit einer umfassenden Rhythmus-Therapie die am wirksamste und nebenwirkungsärmste Behandlungsmethode im Anfangsstadium der Erkrankung ist, zumal zu diesem Zeitpunkt die Veränderungen des Myokards durch das Remodelling noch reversibel sind [114]. Der klinische Nutzen dieser Strategie und die eigentliche Auswirkung von PVI auf die Mortalität sind noch nicht nachgewiesen und werden voraussichtlich erst im Jahr 2015 mit den Berichten von zwei großen Studien (EAST, CABANA) benannt werden können. Viele randomisierte klinische Studien und Meta-Analysen haben aber eine signifikante Überlegenheit der Katheterablation gegenüber der Antiarrhythmika für die SR-Erhaltung gezeigt (ca. 77% vs. 52%) [113, 115-119]. Die Langzeitergebnisse zeigten, dass Spät-Rezidive nicht ungewöhnlich sind [120] und häufig eine Re-Ablation (Re-PVI) nötig ist, um bessere Ergebnisse zu erreichen [121]. Die Rezidivfreiheit liegt bei ca. 70% ohne Antiarrhythmika und bei bis zu 80% mit früher fehlgeschlagener Antiarrhythmika-Therapie. Die entsprechenden Werte für Patienten mit lang persistierendem Vorhofflimmern sind um ca. 10% geringer mit 60% Rezidivfreiheit ohne und 70% mit Antiarrhythmikatherapie [110, 111, 122]. Für die therapierefraktären Patienten stellt letztendlich die Ablation des AV-Knotens unter Einsatz eines Schrittmachers eine folgerichtige Behandlungsoption dar, welche die Lebensqualität verbessern kann [123].

1.5 Prognostische Faktoren

Mehrere groß angelegte Studien haben gezeigt, dass zwei Hauptfaktoren eine große prognostische Aussagekraft im Bezug auf das Langzeitergebnis der Ablation haben. So konnte dargelegt werden, dass der Typ des VHF eine entscheidende Rolle für das Langzeitergebnis spielt. Patienten mit paroxysmalem VHF hatten eine 1-Jahr Erfolgsrate der Ablation von 88% [124,125]. Zusätzlich zum Typen des VHF ist auch die Größe des linken Vorhofs entscheidend. So konnten McCready et al. in ihrer Studie zeigen, dass bei dem persistierenden VHF das Risiko eines Spätrezidivs drastisch reduziert ist, wenn der linksatriale Durchmesser (LAD) $<43\text{mm}$ ist. Die Größe des linken Vorhofs sollte aber generell nicht als prognostischer Hauptfaktor zur Identifizierung der Erfolgchancen einer PVI bei allen Patienten genommen werden, da diese bei Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern nur eine untergeordnete Rolle spielt. Bei diesen Patienten mit einem LAV $< 95\text{ ml}$ sollte aber trotzdem so zügig wie möglich eine PVI stattfinden, um einer weiteren Vergrößerung des Vorhofs entgegenzuwirken, da eine LAV $>95\text{ ml}$ die Wahrscheinlichkeit stark erhöht, dass das paroxysmale in ein permanentes VHF übergeht [126].

Die Größe des linken Vorhofs wird typischerweise per Ultraschall im parasternalen Längsschnitt gemessen. Die Vorteile des US liegen klar auf der Hand, denn er ist schnell einsetzbar, mobil, kosten- und zeiteffektiv. Doch die große Schwäche ist die schlechte Korrelation zwischen gemessenem Durchmesser des Vorhofs und des wirklichen Volumens, besonders bei vergrößerten Vorhöfen. Eine genauere Bestimmung der Größe des Vorhofs bietet die biplane Ultraschallmethode nach Simpson [127]. Bispal et al. hingegen gehen einen anderen Weg. In ihrer Arbeit beschreiben sie, dass man das VHF nicht nach dem Zustand des atrialen Remodelings (AR) des linken Vorhofs einteilen sollte (paroxysmal wenig bis geringeres AR vs. persistierendes VHF mit starkem AR), so wie es zur Zeit Standard ist, sondern nach der Sphärizität. So wurden vor der eigentlichen Ablation der Patienten per kontrastmittelunterstützter Magnetresonanztomographie die genaue Größe des linken Vorhofs ausgemessen und die links-atriale Sphärizität durch ein eigens dafür erstelltes Programm (LASP) bestimmt. Danach wurden die Patienten in 3 Gruppen (G1: runder Typ, G2: Zwischen-Typ, G3: sphärischer Typ) eingeteilt. Nach einer multivariaten Analyse der Daten konnten zum einen Bluthochdruck und zum anderen Sphärizität als Risikofaktor des späten Wiederauftretens von VHF determiniert werden [128].

2. Fragestellungen der Arbeit

Da es rein wirtschaftlich unmöglich wäre, bei jedem Patienten mit VHF ein MRT mit Kontrastmittel zu machen, um die exakte Vorhofgröße zu bestimmen, man jedoch trotzdem gerne im Voraus bestimmen würde, ob die Patienten eine einfache oder eine erweiterte Ablation bekommen sollten, ist eine andere Herangehensweise an die Quantifizierung der Vorhofgröße vonnöten. Deshalb wurden in dieser Arbeit retrospektiv die Daten ausgewählter Patienten ausgewertet, um folgende Fragestellungen zu beantworten:

1. Wie stark ist die Korrelation zwischen der biplan bestimmten Fläche des Vorhofs, des Volumens und der monoplanen Messung des Durchmessers (LAD)?
2. Wie eng korreliert das Volumen des linken Vorhofs mit dem langfristigen Erfolg einer ablativen Behandlung des Vorhofflimmers (Isolation der Pulmonalvenen)?
3. Gibt es eine obere Grenze des LA-Volumens, über der die Pulmonalvenenisolation bei persistierendem Vorhofflimmern mit so geringen Erfolgsraten einhergeht, dass diese nicht mehr sinnvoll erscheint bzw. eine erweiterte Ablation (zusätzlich zu der Pulmonalvenenisolation) erforderlich macht?

3. Methoden und Patienten

3.1. Übersicht

Für diese retrospektive Arbeit wurden die Daten von 104 konsekutiven Patienten mit therapierefraktärem persistierendem und langzeit-persistierendem Vorhofflimmern sowie einer leitliniengerechten Ablation aus den Jahren 2011 bis 2012 analysiert. Alle Patienten wurden vor dem ersten Eingriff ausführlich über ihre Therapieoptionen und mögliche Komplikationen der Prozedur sowie der bildgebenden Verfahren aufgeklärt und zusätzlich angehalten, der Behandlung mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff schriftlich zuzustimmen, wobei die Einverständniserklärung jederzeit zurückgenommen werden konnte. Bei allen Patienten wurde eine intraoperative Rotationsangiographie (RTA) als Basis der Pulmonalvenenisolation (PVI) durchgeführt. Bei diesem Verfahren wird für die RTA ein 6F-Pigtail-Katheter in den linken Vorhof eingeführt, der mit einer automatisierten Kontrastmittelpumpe (Angio Power Injector, Angiomat Illumena, Cincinnati, OH, USA) verbunden ist. Der Untersuchungstisch wurde angepasst, um den linken Vorhof und die Pulmonalvenen ins Isozentrum des Röntgenfeldes zu bringen. Das Röntgenfeld ist in vier Quadrate aufgeteilt worden, worauf das distale Ende des Pigtail-Katheters in das obere rechte Quadrat nahe des Bildzentrums (etwa ein Drittel des Abstandes zwischen Mitte und rechtem oberen Winkel des Röntgen-Bildschirms) platziert wurde. Die Lage des Pigtail-Katheters wurde in drei Projektionen bestätigt: 55° RAO- (rechtsanteriore Schräg-), AP- (antero-posteriore-) und 55° LAO- (linksanteriore Schräg-) Projektion.

Während der Injektion eines jodhaltigen Kontrastmittels (Menge: 60 ml, 20 ml/sec, Ultravist, Bayer-Schering, Berlin, Deutschland) und einer Röhrenrotation des C-Bogens von RAO 120° bis LAO 120°, erfolgte die Datenaufnahme mit einer Rate von 30 Röntgenbildern pro Sekunde für eine Gesamtdauer von 4 Sekunden. Um die Opazität der darstellenden Strukturen zu verbessern und die Kontrastmitteldosis zu limitieren, wurden zwei verschiedene Techniken entwickelt. Zum einen wurde unter korrekter Lage einer Pacer-Elektrode im Apex des rechten Ventrikels Adenosin appliziert, das zu einem kurzzeitigen AV-Block führte. Die andere Methode beinhaltet die Überstimulation des rechten Ventrikels auf über 200 Schläge/Min, was zu einer fast kompletten Reduktion der Pumpfähigkeit führt. Beide Methoden verhindern den Blutfluss durch die Herzkammer, die Auswaschung von Kontrastmittel aus den Pulmonalvenen und erzeugen demnach

einen künstlichen Herzstillstand. Außerdem erhöhen sie den linksventrikulären Druck, so dass mehr Kontrastmittel im linken Vorhof stehen bleibt, die Röntgen-Undurchsichtigkeit verstärkt und eine klare Bildgebung erreicht wird.

3.2. Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden Patienten mit dokumentiertem persistierendem symptomatischem Vorhofflimmern (Dauer >7 Tage) und mindestens einem fehlgeschlagenen Antiarrhythmikum (Klasse I oder III).

Ausschlusskriterien waren ein linksatrialer Durchmesser >60mm, eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) <60% und ein schwer einstellbarer arterieller Hypertonus (arterielle Blutdruckwerte über 150/90 mmHg trotz einer dreifachen antihypertensiven Medikation).

3.3. Präoperative Echokardiographie

3.3.1 Transthorakale Echokardiographie

Um die Herzstrukturen, die biventrikuläre Funktion sowie mögliche Klappenvitien darzustellen, wurde eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt. Hierbei wurden, nach parasternalen Anlotung im M-Modus, der antero-posteriore systolische Durchmesser des linken Vorhofs, der enddiastolische (LEDD) und endsystolische (LESD) Durchmesser des linken Ventrikels und die endsystolische Wanddicke des interventrikulären Septums (IVSD) ausgemessen. Im 2d-Modus wurde die planimetrische Fläche des linken Vorhofs (LAS) sowohl im Vier- als auch im Zweikammerblick bei maximaler Ausdehnung in der ventrikulären Endsystole erfasst. Aus diesen beiden Flächen wurde das LA-Volumen nach Simpsons berechnet sowie die Form, Größe, Kontraktilität und volumetrische Ejektionsfraktion (EF) der linken Kammer bewertet. Zum Abschluss wurden im Farbdoppler die diastolische Funktion und das Vorhandensein von Klappenvitien, welche in drei entsprechende Schweregrade eingeteilt wurde (leicht, mittelschwer und schwer), überprüft.

3.3.2 Transösophageale Echokardiographie

Zusätzlich wurde zum Ausschluss von intrakardialen Thromben bei jedem Patienten eine transösophageale Echokardiographie unter Rachenanästhesie durchgeführt. Die bessere

Ortsauflösung (5.10MHZ) der transösophagealen Echokardiographie im Vergleich zur transthorakalen Echokardiographie erlaubte eine genauere Beurteilung der Flusseigenschaften in den Vorhöfen (insbesondere den Ausschluss von Thromben im linken Herzohr vor geplanter linksatrialer Prozedur), Vorhofseptumdefekten, Lungenvenen, Klappenvitien, Prothesen sowie Herzkammern auf Schnittbildern von verschiedenen Ebenen.

3.4. Ablationsverfahren

3-7 Tage vor der geplanten Ablation wurde die orale Antikoagulation bei den Patienten abgesetzt und bei einem INR von unter 1,8 wurden diese bis einen Tag vor dem Eingriff auf ein subkutanes, niedermolekulares Heparin umgestellt.

Zu Beginn der Prozedur wurden unter lokaler Analgesie mit Lidocain (Xylocaine 4%-Lösung, Astrazeneca, Deutschland) fünf venöse Zugänge in die Femoralvenen eingebracht. Während einer kontinuierlichen Überwachung des Herzkreislaufs, erfolgte parallel dazu die Einbringung von Sonden und die Sedierung des Patienten mittels Propofol (Propofol-Lipuro 5mg/ml Emulsion, B. Braun, Melsungen, Deutschland).

Zuerst wurde ein vierpoliger Katheter (Josephson-Typ, Bard, Lowell, MA, USA) über die V. femoralis im rechten Ventrikel platziert, sodass eine stabile Stelle mit einer Reizschwelle von mindestens 1,5 mA/1,0 ms erreicht wurde. Danach folgte die Positionierung eines diagnostischen zehnpoligen Katheters (Inquiry, St Jude Medical, St Paul, MN, USA) im Koronarsinus. Zwei transseptale Punktionen wurden durchgeführt, um einen Ablationskatheter und einen zweiten zehnpoligen Mapping-Katheter (Lasso, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) über zwei SL1-Schleusen (8.5 F, St Jude Medical) in den linken Vorhof einzubringen. Heparin wurde danach intravenös über einen Perfusor verabreicht, sodass die aktivierte Koagulationszeit (ACT) mit regelmäßiger Kontrolle zwischen 250 und 350 Sekunden aufrechterhalten werden konnte.

Die 12-Kanal-Oberflächen-Elektrokardiogramme und die intrakardialen Elektrokardiogramme zwischen den Polen der Katheter wurden mit einem spezifischen elektrophysiologischen System (Ep Medsystem, St Jude Medical Inc, West Berlin, NJ, USA) bildgebend dargestellt. Der primäre Endpunkt des Eingriffs war die elektrische Isolation aller Pulmonalvenen, die als Eingangsblock der elektrischen Erregung in den Pulmonalvenen (Beseitigung der PV-Potentiale auf dem zehnpoligen

Lasso-Katheter) bestimmt wurde.

3.5. Follow-Up

Die Patienten wurden 4 Wochen, 3 Monate, 6 Monate und danach alle 6 Monate nach ihrer Ablation in unsere Ambulanz einbestellt. Alle Patienten wurden gebeten ein Tagebuch über etwaiges Auftreten von Symptomen und deren Länge und Frequenz zu führen. Während jeder Follow-Up Untersuchungen wurde ein 24h-EKG und ein Angio-MRT (zum Ausschluss von asymptomatischen PV-Stenosen) angefertigt. Die antiarrhythmische Therapie wurde bei allen Patienten für weitere 3 Monate weitergeführt. Der Wiederauftritt von VHF wurde definiert als jede dokumentierte VHF-Episode, die länger als 30s anhielt. Im Falle einer möglichen VHF-Episode außerhalb des 24h EKGs (bei subjektiven Beschwerden des Patienten wie Palpitationen, Unwohlsein etc.) wurden die Patienten angehalten, sich direkt an uns oder ihren Hausarzt zu wenden, um diese mit einem EKG zu dokumentieren. Bei einem VHF-Wiederauftritt innerhalb der ersten 3 Monate nach der Ablation wurden diese Patienten elektrisch kardiovertiert. Bei jedem weiteren Wiederauftritt nach der Kardioversion bzw. einem Wiederauftritt nach den ersten 3 Monaten wurde den Patienten geraten, sich einer weiteren Ablation zu unterziehen. Diese re-Ablation bestand genauso wie die initiale Ablation aus einer ostialen Ablation mit dem Ziel der elektrischen Re-Isolation aller rekonnektierten Pulmonalvenen. Es wurden keine zusätzlichen Ablationen im Sinne einer Substratmodifikation durchgeführt. Falls es zu einer zweiten Ablation kam, wurden wiederum für 3 Monate nach der zweiten Ablation Antiarrhythmika verschrieben und der Follow Up-Zeitplan wurde auf der Basis des Termins des zweiten Eingriffs neu berechnet.

Bei Nichteinwilligung von Seiten des Patienten in Bezug auf einen zweiten Eingriff wurde diesem geraten, sich wieder mit Antiarrhythmika einstellen zu lassen.

3.6. Echokardiographische Bestimmung des linksatrialen Volumens und der Fläche

Für die Messung des linksatrialen Volumens bzw. der Fläche wurde nach den Empfehlungen der Leitlinien der European Society of Cardiology die nach Simpson modifizierte biplane Volumenbestimmung genutzt. Die Vorteile dieser Methode beinhalten die Reduktion von Extrapolation und gleichen durch die biplane Bestimmung die Ungenauigkeiten von

Formabweichungen des Vorhofs aus.

Hierfür wurden die letzten transthorakalen Echokardiographieaufnahmen direkt vor der Ablation herangezogen. Zur Bestimmung der Fläche und somit -durch die Methode von Simpsons des Volumens wurden der Zeitpunkt bestimmt, an dem das linksatriale Volumen am größten ist. Dieser Zeitpunkt war bei der Endsystole des linken Ventrikels kurz vor der Öffnung der Mitralklappe. Nach Auffinden der maximalen Größe des Vorhofs wurde der Umfang der Herzkammer, wie auf der Abbildung 2 gezeigt, markiert. Die Fläche und das Volumen wurden durch das Programm berechnet, abgelesen und notiert [129].

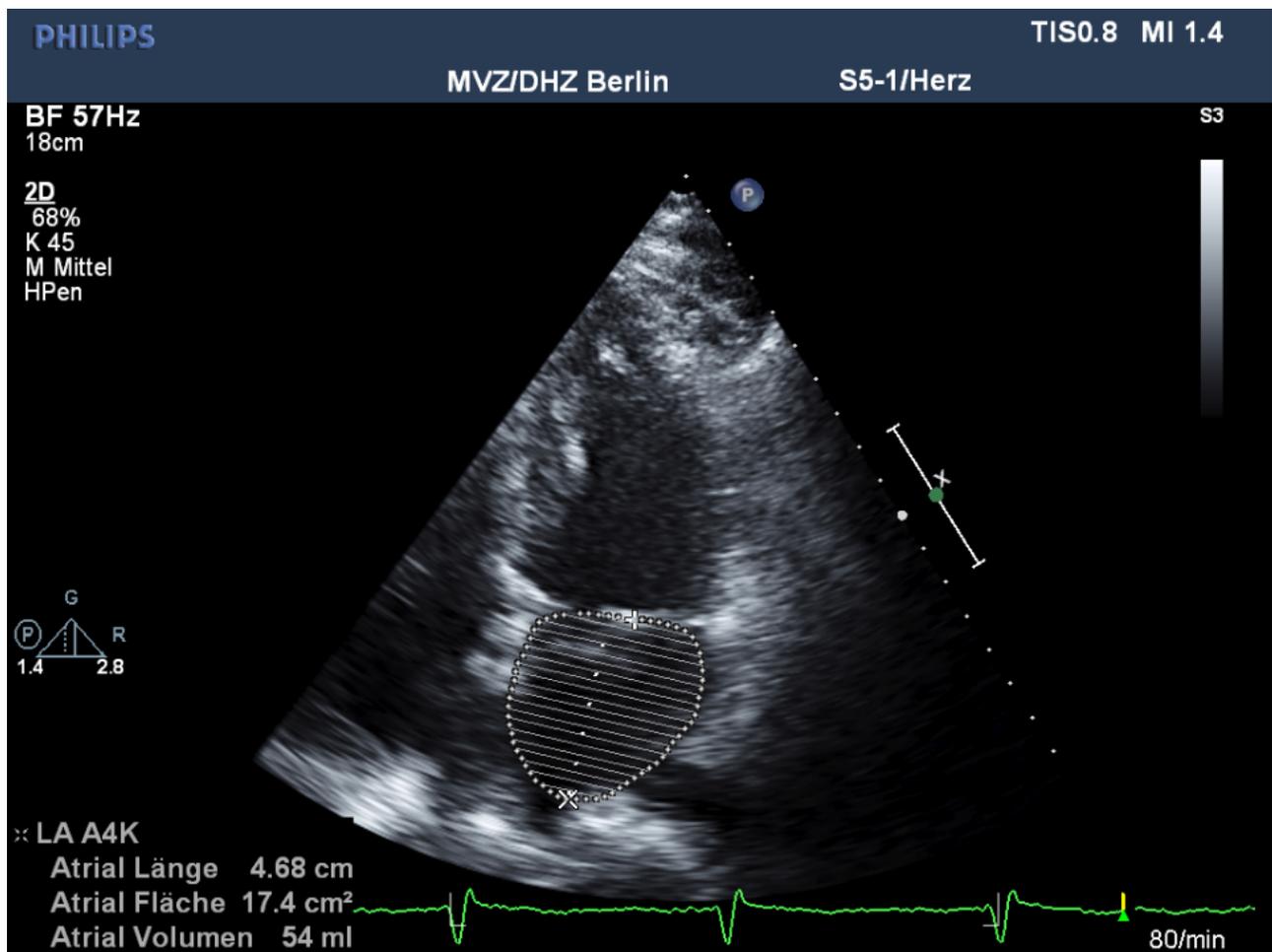


Abbildung 2: Vermessung des linken Vorhofs

3.7. Statistische Auswertung

Es wurde der Studentent-Test durchgeführt, um Zufallsvariablen der Kohorte zu vergleichen (die Ergebnisse werden dargestellt in Mittelwert \pm Standardabweichung mit einem 95%-Konfidenzintervall). Die Rank-sum Methode sowie der Kolmogorov Z Test wurden angewandt, um den unabhängigen t-Test zu Validieren sowie die Streuung der nicht-parametrischen Variablen zu bestimmen. Für den Vergleich von kategorischen Variablen wurde der exakte Fischer Test (Chi-Quadrat-Test) eingesetzt. Signifikanz wurde definiert als ein zweiseitiger P-Wert von <0.05 . Klinische Variablen wie Geschlecht, Alter, Dauer des VHF, Anzahl an kardiologischen Nebenerkrankungen, der anterioposteriore LA-Durchmesser und das mittlere linksatriale Volumen (LAV) wurden mit Hilfe einer univariaten Analyse bewertet, um einen möglichst signifikanten Zusammenhang zu der abhängigen Variable (Rezidiv von Vorhofflimmern) herzustellen. Die durch die Univariaten-Analyse ausgewählten Variablen wurden in einer multivariaten Regressionsanalyse zusammengefasst und schrittweise durch eine Selektion angepasst (Wahrscheinlichkeit des Ein- bzw. Ausschlusses 0.05 bzw. 0.10). Zur Bestimmung wie gut der LA-Durchmesser bzw. das LA Volumen eine Differenzierung von Patienten mit einem Wiederauftreten des VHF bzw. von Patienten ohne Wiederauftritt ermöglichen, wurde die Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve (ROC-Kurve) herangezogen. Diese besitzt einen Bereich von 0 bis 1, wobei der Wert 0.5 mit keiner Diskriminierung einhergeht (zufällige Verteilung) und ein Wert von 1 eine perfekte Diskriminierung aufzeigt. Alle statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Insgesamt konnten 104 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Davon hatten 51% (n=53) einen Eingriff, 44.2% (n=46) zwei und die restlichen 4.8% (n=5) drei Eingriffe. Die Nachbeobachtungszeit des ersten Eingriffs betrug im Mittel 838 Tage, was ca. 28 Monate sind. Die letzte Ablation war in 66.3% (n=69) der Fälle erfolgreich, so dass innerhalb der Nachbeobachtungszeit keine Rezidive auftraten. 35.6% (n=37) der Patienten nahmen auch über die ersten drei Monate hinaus ihre Antiarrhythmika ein. 57,7% (n=60) taten dies nicht und bei 6.7% (n=7) fehlten die Daten hierzu.

Geschlecht: männlich/weiblich	67/37 (64,4 %/ 35,6%)
Alter (Jahre)	59 ± 11
Größe (cm)	177 ± 10
Gewicht (kg)	88 ± 16
BMI	28 ± 4
Anzahl der Eingriffe	
1	53 (51%)
2	46 (44.2%)
3	5 (4.8%)
Echokardiographie	
Linksatrialer Durchmesser [mm]	46 ± 6
Linksatriale Fläche [cm²]	25 ± 6
Linksatriales Volumen nach Simpson im 4-Kammerblick [ml]	99 ± 35
Linksatriales Volumen im 2-Kammerblick [ml]	89 ± 39
Mittleres linksatriales Volumen [ml]	93 ± 35
Interventrikuläre Septumdicke end-diastolisch	12 ± 2
Linksventrikulärer Durchmesser end-diastolisch [mm]	50 ± 5
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion [Prozent]	64 ± 7
Patienten unter antiarrhythmischer Medikation nach Ablation	37 (45,6%)

Tabelle 2: Patientencharakteristika

4.2. Auswertung

4.1.1. Ergebnisse der Uni- und Multivariantenanalyse

Zunächst wurden klinische Variablen wie Geschlecht, Alter, Dauer des VHF, Anzahl an kardiologischen Nebenerkrankungen, der anterioposteriore LA-Durchmesser und das mittlere linksatriale Volumen (LAV) mit Hilfe einer univarianten Analyse bewertet, um einen möglichen signifikanten Zusammenhang zu der abhängigen Variable zu identifizieren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Variabel	SR (n= 69)	Vorhofflimmer-Rezidiv (n=35)	P
Alter [Jahre]	57 ± 11	63 ± 9	0,007
Geschlecht M/W	24/45	11/24	0,35
BMI	28 ± 4	29 ± 4	0,22
IVSd	11 ± 2	12 ± 2	0,37
LAD [mm]	44 ± 6	50 ± 6	<0,001
LAS [cm ²]	22 ± 4	30 ± 5	<0,001
LAV [ml]	77 ± 19	128 ± 39	<0,001
LAD-index [mm/m ²]	22 ± 3	24 ± 4	0,012
LAS-index [cm ² /m ²]	11 ± 2	14 ± 3	<0,001
LAV-index [ml/m ²]	38 ± 10	60 ± 18	<0,001
LVEDD [mm]	50 ± 5	51 ± 5	0,82
LVEF [Prozent]	64 ± 8	63 ± 10	0,71

Tabelle 3: Univariantenanalyse. BMI: Body Mass Index, LAD: Linksatrialer Durchmesser, LAS: Linksatriale Fläche, LAV: Linksatriales Volumen, LAD-index: LAD/m² Körperoberfläche, LAS-index: LAS/m² Körperoberfläche, LAV-index: LAV/m² Körperoberfläche, LVEDD: Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Als abhängige Variable wurde das Vorhofflimmer-Rezidiv definiert und ein signifikanter Zusammenhang wurde bei einem zweiseitigen P-Wert von <0,05 definiert. Daraus resultierte ein signifikanter Zusammenhang des Alters, des LAD, des LAS, des LAV aber auch des LAS- sowie des LAV-Indexes und einer VHF-Rezidivs. Je größer diese Werte waren, desto häufiger war ein Vorhofflimmer-Rezidiv.

Im zweiten Schritt wurden nun diese durch die Univariatenanalyse ausgewählten Variablen einer Multivariatenanalyse zugeführt. Diese wird in Tabelle 4 gezeigt.

Variable	HR	(95% CI)	p Value
Alter [Jahre]	0.99	(0.97 - 1.01)	0.47
LAD [mm]	0.98	0.90 - 1.06	0.68
LAS [cm²]	1.15	1.08 - 1.23	<0.001
LAV [ml]	1.28	1.25 - 1.38	<0.001
LAD - Index [mm/m²]	1.01	0.88 - 1.16	0.85
LAS - Index [mm²/m²]	1.30	1.14 - 1.47	<0.001
LAV - Index [dl/m²]	1.69	1.35- 2.13	<0.001

Tabelle 4: Ergebnisse der Multivariatenanalyse LAD: Linkatrialer Durchmesser in mm, LAS: Linkatriale Fläche in cm², LAV: Linkatriales Volumen in ml, LAD-index: LAD/m² Körperoberfläche, LAS-index: LAS/m² Körperoberfläche, LAV-index: LAV in dl/m² Körperoberfläche

Die Multivariatenanalyse zeigt, dass eine erhöhte Hazard Ratio für die LAS, das LAV und die Indices der LAS und des LAV besteht. Dies bedeutet, dass je größer die Fläche oder das Volumen des Vorhofs ist, desto größer ist auch das Risiko für ein VHF Rezidiv. Zwischen dem Durchmesser des linken Vorhofs und einem erhöhten Risiko für ein VHF Rezidiv konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

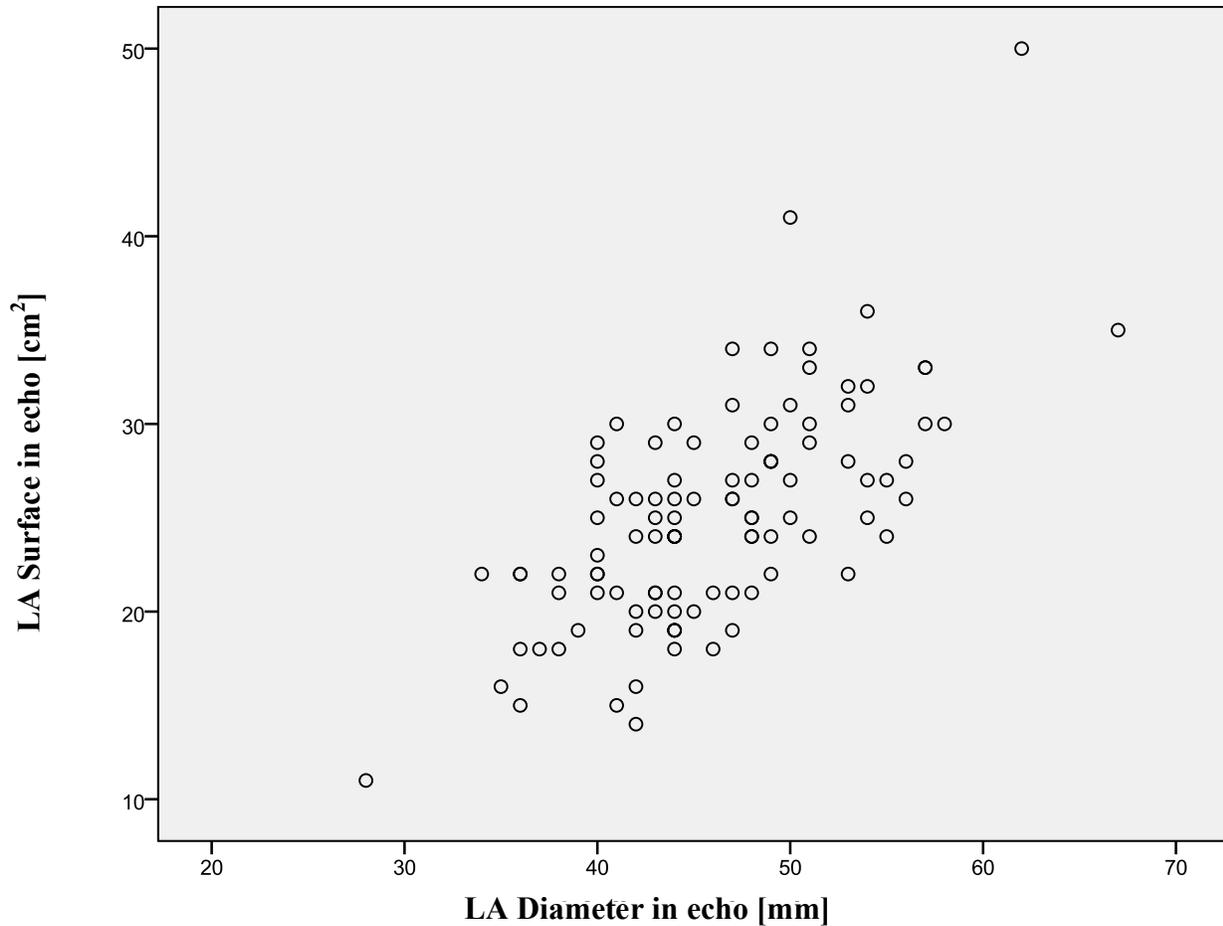
4.2.2. Korrelation zwischen dem LA-Durchmesser, der LA-Fläche und des LA-Volumens

Zur Bestimmung einer möglichen Korrelation zwischen den verschiedenen Messgrößen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson von zwei Messgrößen bestimmt.

Der Korrelationseffizient kann Werte von -1 bis +1 annehmen. Bei Werten >0 besteht eine positive Korrelation, bei Werten <0 besteht eine negative Korrelation. Je näher der Wert an -1 bzw. +1 liegt, desto stärker ist die Korrelation und je näher der Wert an 0 liegt, desto schwächer ist diese. Eine Korrelation sagt aber nichts über eine Ursachen-Wirkungs-Beziehung der untersuchten Merkmale aus.

Untersucht wurden die Korrelation zwischen dem LA-Diameter und der LA-Fläche (4-Kammerblick), dem LA-Diameter und dem medialen LA-Volumen, der LA-Fläche und dem medialen LA-Volumen, der LA-Fläche und dem LA-Volumen (4-Kammerblick) sowie der LA-

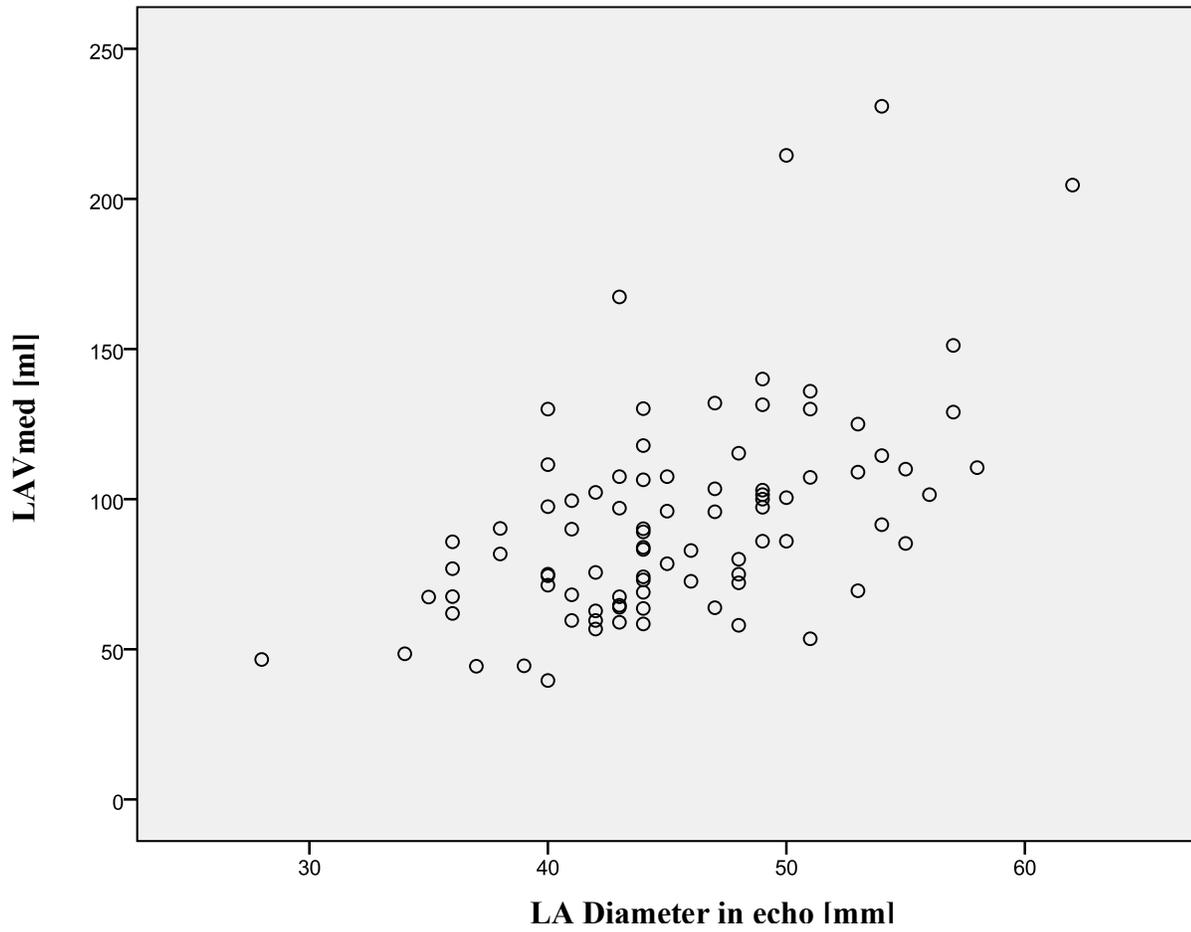
Fläche und dem LA-Volumen (2-Kammerblick). Die Ergebnisse werden in den folgenden Abbildungen gezeigt.



Korrelationen

		LA diameter in echo [mm]	LA surface in echo [cm ²]
LA diameter in echo [mm]	Korrelation nach Pearson	1	0,671
	Signifikanz (2-seitig)		0
	N	104	104
LA surface in echo [cm ²]	Korrelation nach Pearson	0,671	1
	Signifikanz (2-seitig)	0	
	N	104	104

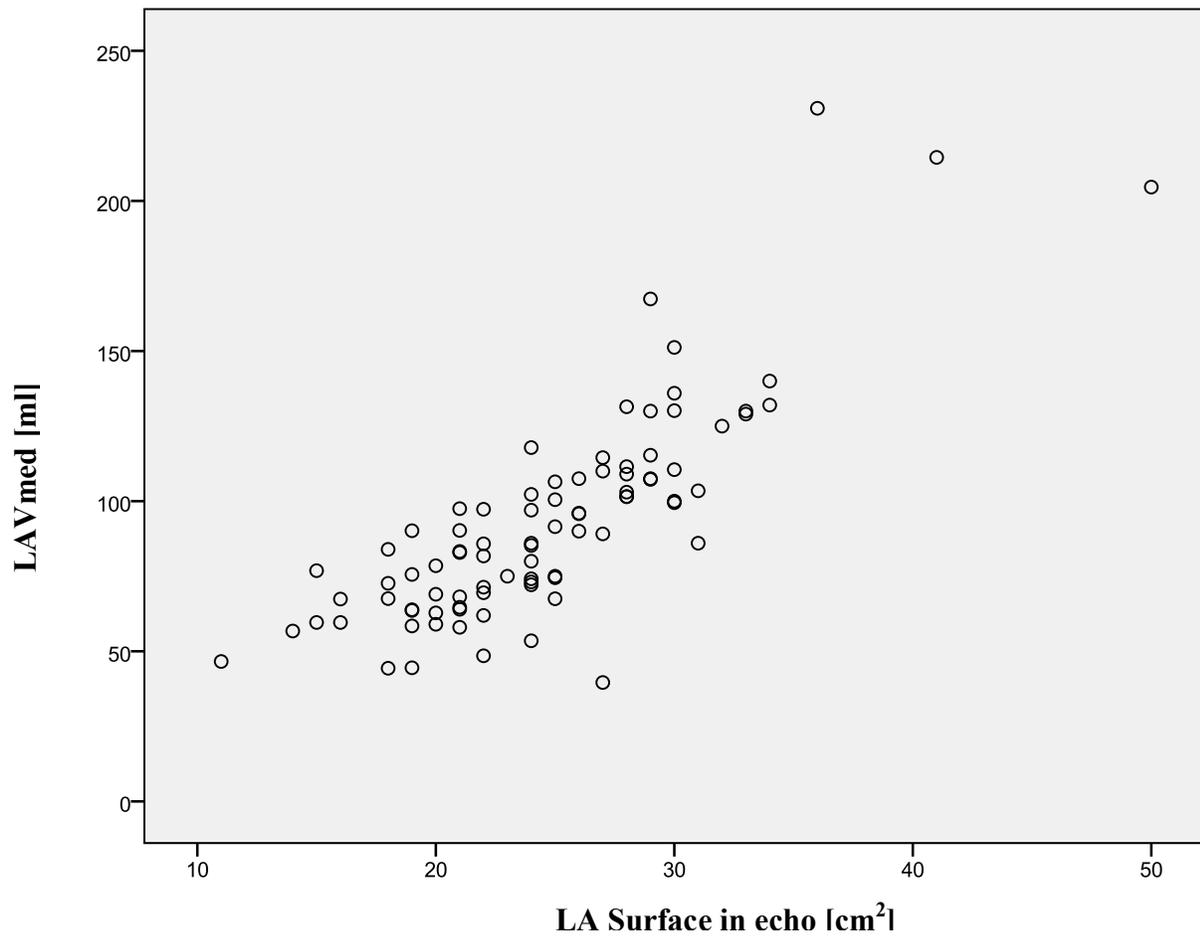
Abbildung 3: Korrelation zwischen LA Surface in echo [cm²] und LA Diameter [mm]



Korrelationen

		LA diameter in echo[mm]	LAVmed [ml]
LA diameter in echo [mm]	Korrelation nach Pearson	1	0,548
	Signifikanz (2-seitig)		0
	N	104	87
LAVmed [ml]	Korrelation nach Pearson	0,548	1
	Signifikanz (2-seitig)	0	
	N	87	87

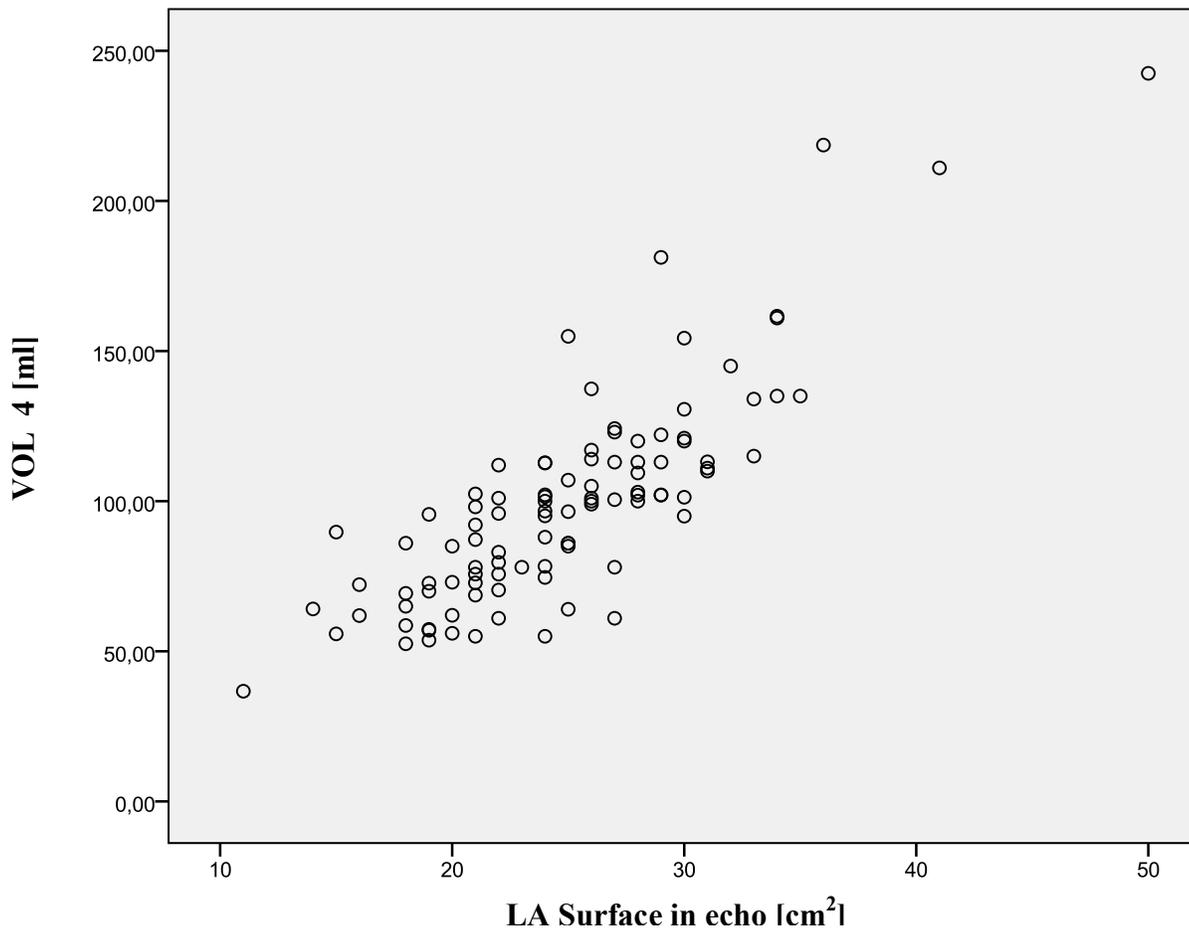
Abbildung 4: Korrelation zwischen LA-Diameter und medialem LA-Volumen



LA Surface in echo [cm²]
Korrelationen

		LAVmed [ml]	LA surface in echo [cm ²]
LAVmed [ml]	Korrelation nach Pearson	1	0,823
	Signifikanz (2-seitig)		0
	N	87	87
LA surface in echo [cm ²]	Korrelation nach Pearson	0,823	1
	Signifikanz (2-seitig)	0	
	N	87	104

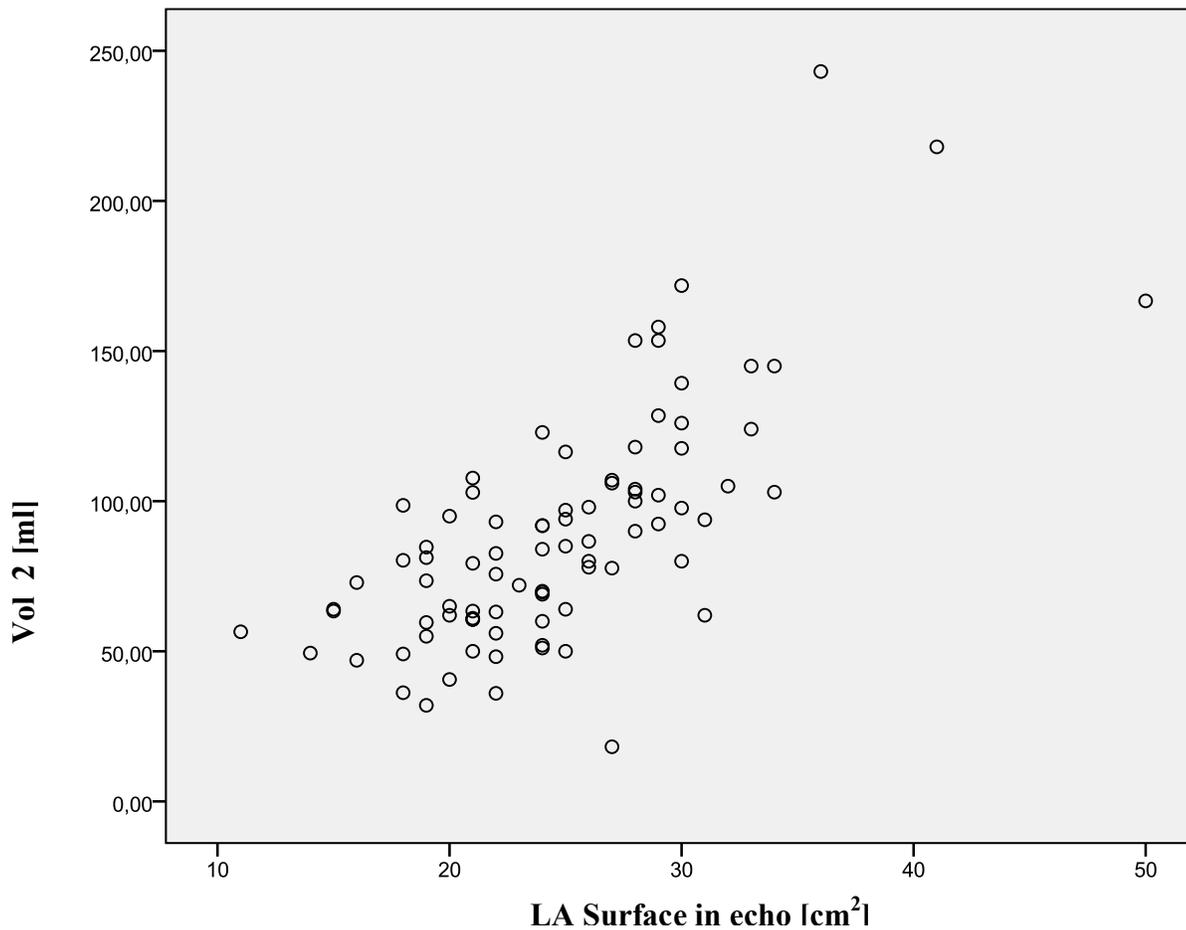
Abbildung 5: Korrelation zwischen LA-Fläche und medialem LA-Volumen



Korrelationen

		LA surface in echo [cm ²]	Vol_4 [ml]
LA surface in echo [cm ²]	Korrelation nach Pearson	1	0,835
	Signifikanz (2-seitig)		0
	N	104	100
Vol_4 [ml]	Korrelation nach Pearson	0,835	1
	Signifikanz (2-seitig)	0	
	N	100	100

Abbildung 6: Korrelation LA-Fläche mit Volumen (4-Kammerblick)



Korrelationen

		LA surface in echo [cm ²]	Vol_2 [ml]
LA surface in echo [cm ²]	Korrelation nach Pearson	1	0,706
	Signifikanz (2-seitig)		0
	N	104	87
Vol_2 [ml]	Korrelation nach Pearson	0,706	1
	Signifikanz (2-seitig)	0	
	N	87	87

Abbildung 7: Korrelation zwischen LA-Fläche und Volumen (2-Kammerblick)

Die größte Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0.835 zeigt die LA-Fläche mit dem LA-Volumen im 4-Kammerblick, was nicht verwunderlich ist, da diese beiden Messgrößen aus der selben Umfahrung des Vorhofs berechnet worden sind. Für diese Arbeit interessant ist aber die Korrelation zwischen der LA-Fläche und dem medialen LA-Volumen (Korrelationskoeffizient

0.823), welche als sehr hoch (stark linear) einzuschätzen ist. Zusätzlich kann hier gezeigt werden, dass der LA-Durchmesser weder mit der LA-Fläche (Korrelationseffizient 0.671) noch mit dem medialen LA-Volumen (Korrelationskoeffizient 0.548) stark korreliert.

4.2.3. Vergleich zwischen LA-Durchmesser, LA-Fläche und LA-Volumen als Prädiktoren des langfristigen Therapieerfolgs einer Ablation

Um zu überprüfen welche der drei oben genannten Methoden zu der Bestimmung der Größe des Vorhofs als Erfolgsprädiktor einer Ablation am besten geeignet ist, wurde eine Diskriminierungsstatistik der einzelnen Messverfahren durchgeführt. Die ROC-Kurven sind im Folgenden aufgezeigt.

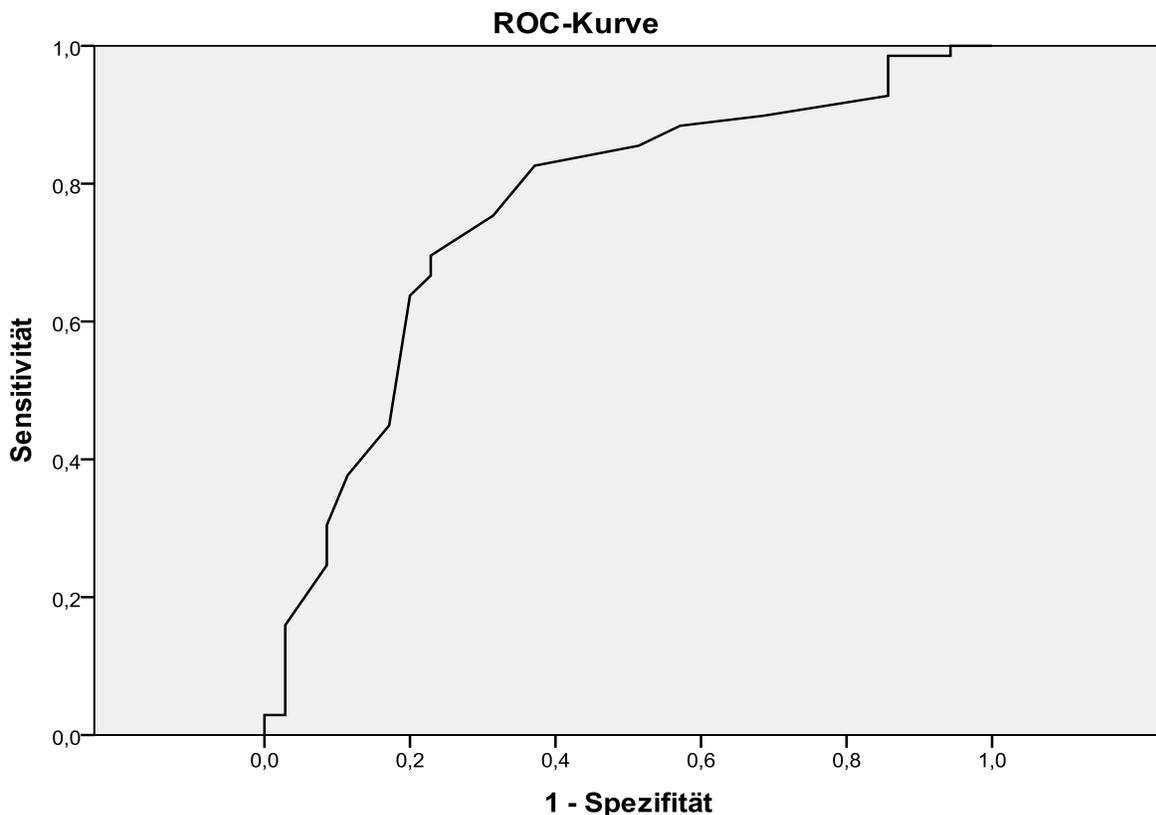


Abbildung 8: ROC-Kurve des LA-Diameters, AUC=0.757

Die in Abbildung 8 gezeigte ROC-Kurve des LA-Diameters ergab eine area under the curve (AUC) von 0,757.

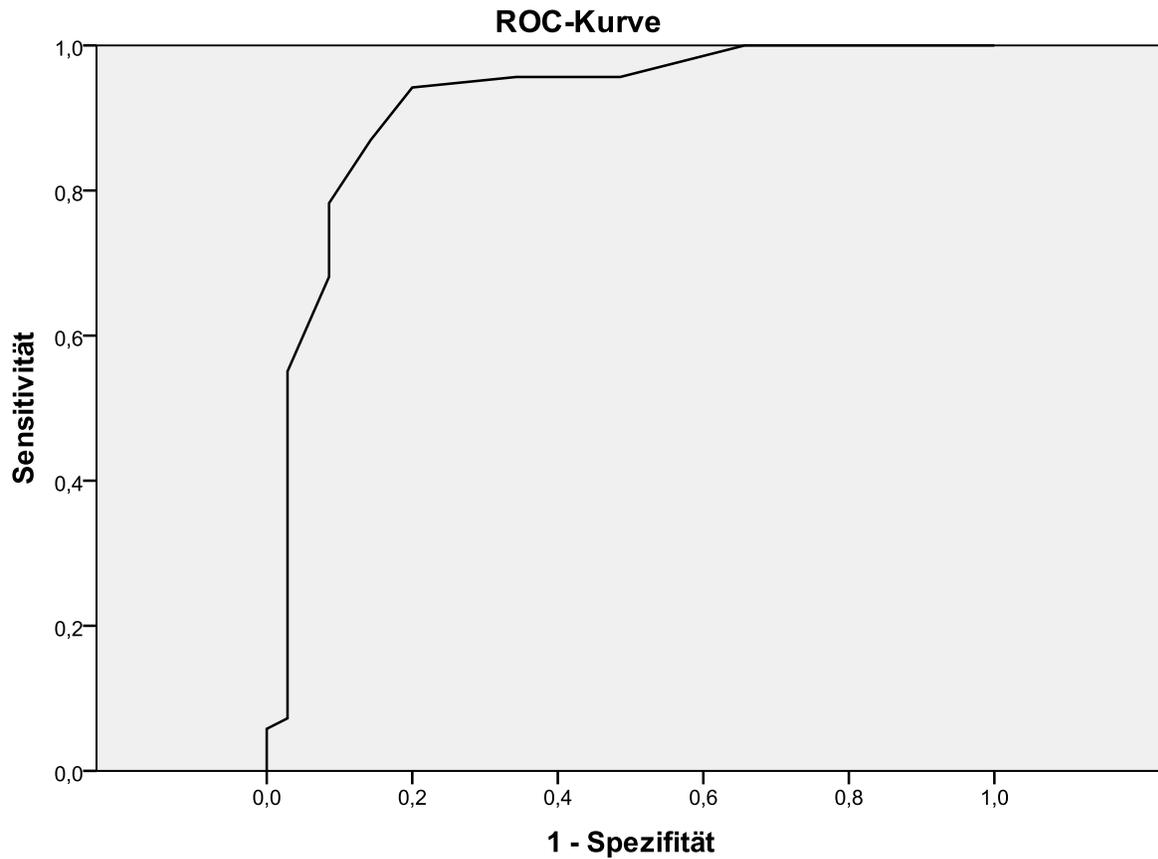


Abbildung 9: ROC-Kurve der LA-Fläche im 4-Kammerblick, AUC=0.919

In Abbildung 9 wurde die AUC der ROC-Kurve der LA-Fläche nach Simpson in 4-Kammerblick berechnet. Hier beträgt die AUC 0.919.

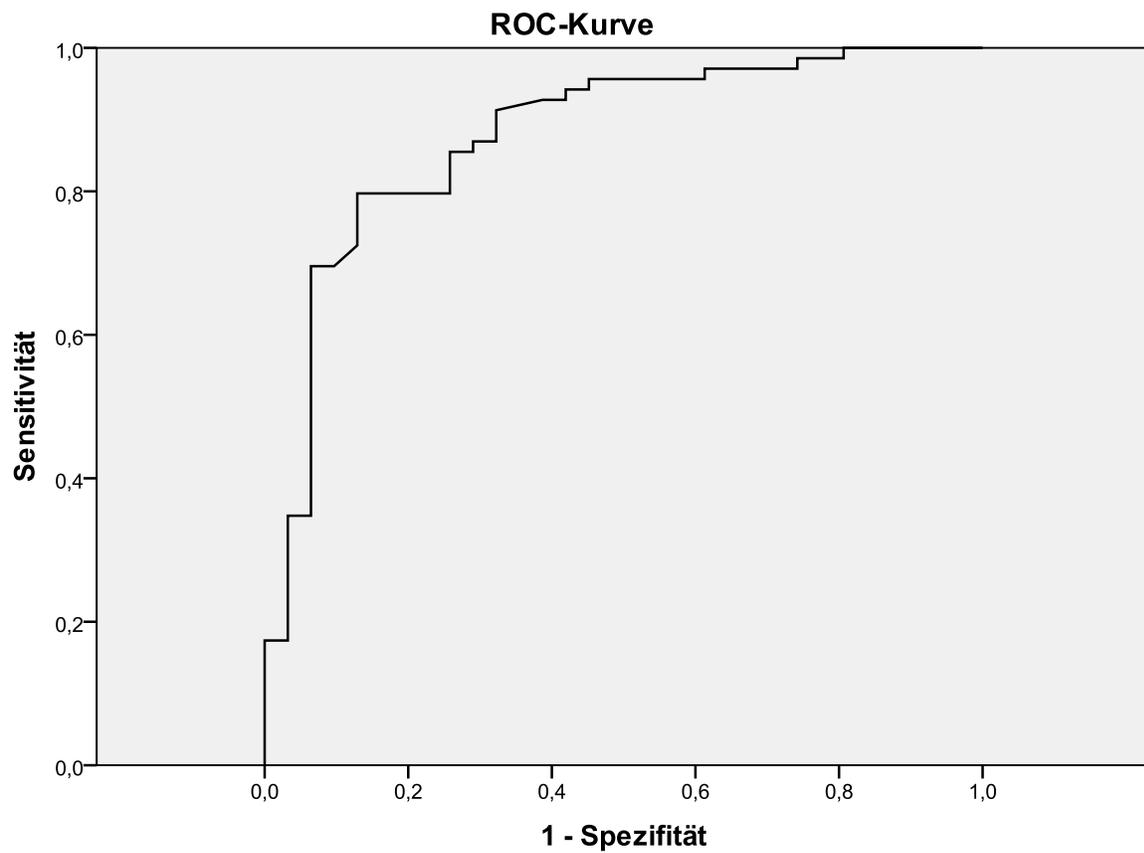


Abbildung 10: ROC-Kurve des LA-Volumen 4-Kammerblick, AUC=0,877

Abbildung 10 und 11 zeigen die ROC-Kurven des LA-Volumens nach Simpson im 4- (Abbildung 10) und im 2-Kammerblick. Die errechneten AUC waren hier 0.877 beziehungsweise 0.894.

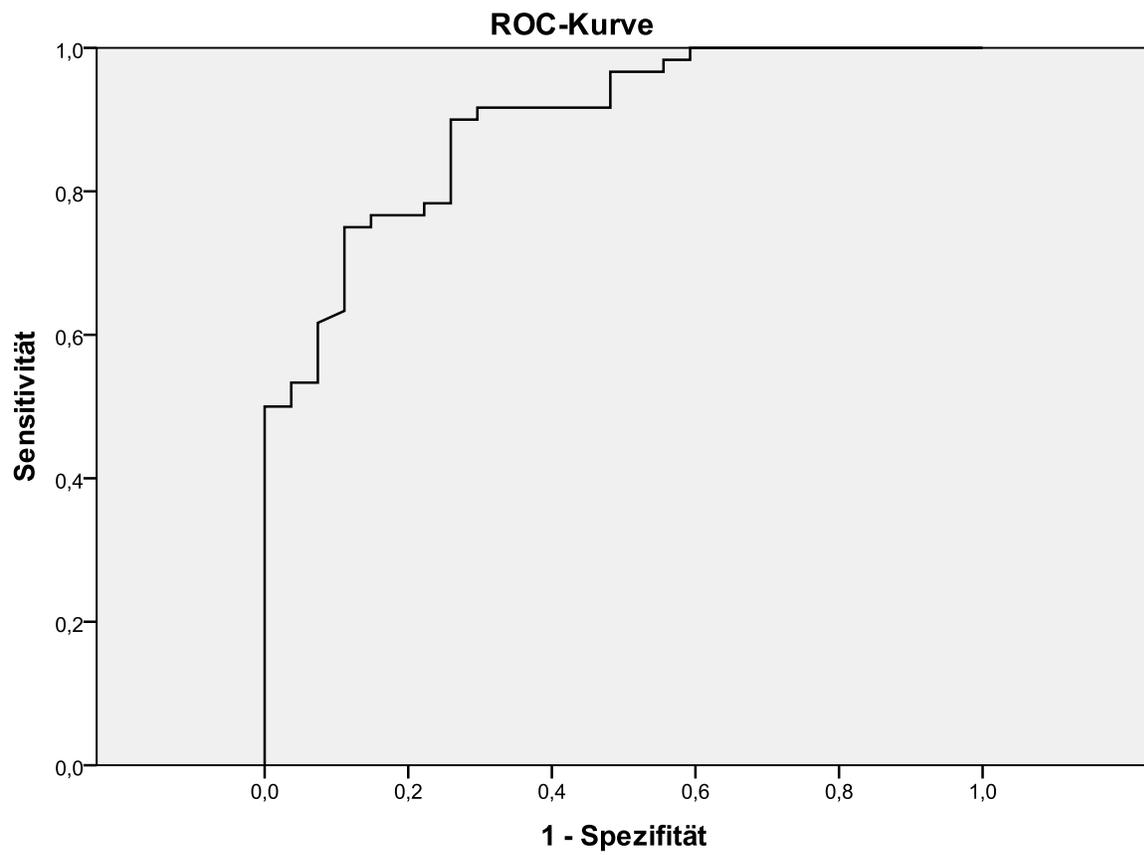


Abbildung 11: ROC-Kurve des LA-Volumen im 2-Kammerblick, AUC=0,894

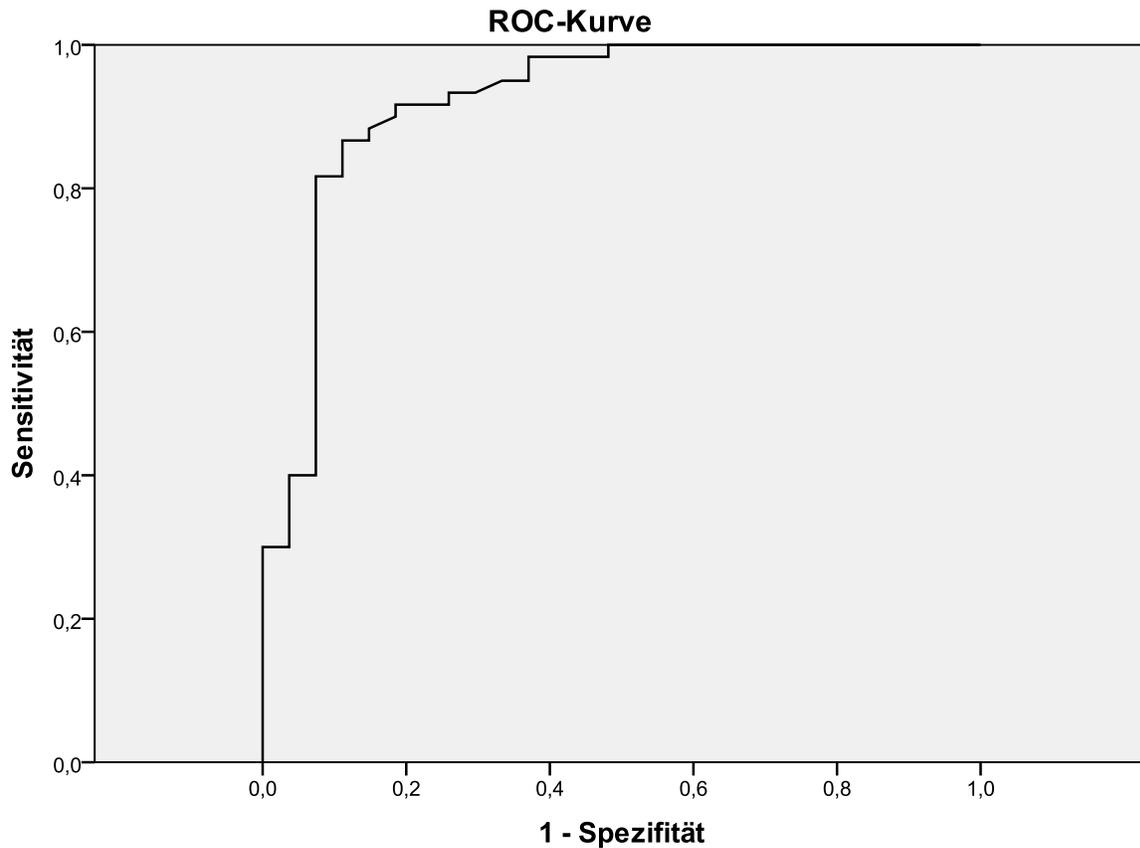


Abbildung 12: ROC-Kurve des mittleren LA-Volumens, AUC=0,922

In Abbildung 12 wurde letztendlich die ROC-Kurve des mittleren LA-Volumens aufgezeigt. Hier wurde eine AUC von 0,922 berechnet.

Aus diesen Daten ist ersichtlich, dass der LA-Durchmesser die schlechteste Patientendiskrimination der untersuchten Methoden zulässt. Im Gegenteil dazu stehen die LA-Fläche bzw. die LA-Volumina im 4- und 2-Kammerblick, welche eine sehr gute Patientendiskrimination zulassen. Den größten AUC-Wert und damit die beste Diskrimination erhält man jedoch mit dem mittleren LA-Volumen, welches somit den besten prädikativen Wert von den untersuchten Methoden besitzt.

4.2.4. Optimale cut-off Werte für die LA-Fläche bzw. das LA-Volumen

Um einen Cut-off-Wert für die obere Grenzgröße des Volumens des linken Vorhofs zu ermitteln bei dem eine weitere PV-Isolation alleine ohne Substratmodifikation (i.e. zusätzliche Ablationslinien, Ablation von fraktionierten Potentialen oder Ablation von Rotoren) keine sinnvolle Behandlungsmethode mehr darstellt, kann man nun die einzelnen Koordinatenpunkte der ROC-Kurve der LA-Fläche beziehungsweise des medialen LA-Volumens heranziehen. Diese sind in Tabelle 5 bzw. 6 aufgeführt. Bei genauerer Betrachtung der Daten sieht man, dass bei steigendem Volumen die Sensitivität ansteigt und die Spezifität abfällt. Das von uns als Cut-Off definierte Volumen sollte dementsprechend eine hohe Spezifität sowie Sensitivität aufzeigen.

Dies ist bei dem LA-Volumen von 101ml (Sensitivität 0.883/ Spezifität 0.852) beziehungsweise einer LA-Fläche von 26 cm² (Sensitivität 0.87/ Spezifität 0.857) der Fall.

Fläche (cm ²)	Sensitivität	1 - Spezifität
10	0	0
12,5	0,014	0
14,5	0,029	0
15,5	0,058	0
17	0,072	0,029
18,5	0,145	0,029
19,5	0,232	0,029
20,5	0,29	0,029
21,5	0,42	0,029
22,5	0,536	0,029
23,5	0,551	0,029
24,5	0,681	0,086
25,5	0,783	0,086

Fläche (cm ²)	Sensitivität	1 - Spezifität
26,5	0,87	0,143
27,5	0,942	0,2
28,5	0,957	0,343
29,5	0,957	0,486
30,5	0,986	0,6
31,5	1	0,657
32,5	1	0,714
33,5	1	0,8
34,5	1	0,886
35,5	1	0,914
38,5	1	0,943
45,5	1	0,971
51	1	1

Tabelle 5: Koordinatenpunkte der ROC-Kurve der LA-Fläche

[ERGEBNISSE]

Volumen (ml)	Sensitivität	1 - Spezifität	Volumen (ml)	Sensitivität	1 - Spezifität
38,6	0	0	87,55	0,7	0,074
41,975	0,017	0	89,55	0,717	0,074
44,425	0,033	0	90,075	0,733	0,074
45,55	0,05	0	90,2	0,75	0,074
47,55	0,067	0	90,875	0,767	0,074
51	0,083	0	93,65	0,783	0,074
55,125	0,1	0	95,9	0,8	0,074
57,375	0,117	0	96,5	0,817	0,074
58,225	0,133	0	97,15	0,817	0,111
58,725	0,15	0	97,4	0,833	0,111
59,3	0,167	0	98,5	0,85	0,111
59,6	0,167	0	99,75	0,867	0,111
60,775	0,2	0	100,25	0,867	0,148
62,375	0,217	0	101	0,883	0,148
63,2	0,233	0	101,875	0,9	0,185
63,725	0,25	0	102,625	0,917	0,185
63,925	0,267	0	103,225	0,917	0,222
64,325	0,283	0	104,95	0,917	0,259
66,025	0,3	0	106,85	0,933	0,259
67,45	0,3	0,037	107,375	0,933	0,296
67,525	0,317	0,037	108,25	0,95	0,333
67,85	0,333	0,037	109,5	0,95	0,37
68,575	0,35	0,037	110,25	0,967	0,37
69,25	0,367	0,037	111	0,983	0,37
70,425	0,383	0,037	113	0,983	0,407
71,75	0,4	0,037	114,9	0,983	0,444
72,4	0,4	0,074	116,575	0,983	0,481
72,875	0,417	0,074	121,425	1	0,481
73,625	0,433	0,074	127	1	0,519
74,325	0,45	0,074	129,5	1	0,556
74,75	0,467	0,074	130,075	1	0,63
75,3	0,5	0,074	130,8	1	0,667
76,225	0,517	0,074	131,725	1	0,704
77,675	0,533	0,074	133,975	1	0,741
79,25	0,55	0,074	137,975	1	0,778
80,875	0,567	0,074	145,6	1	0,815
82,325	0,583	0,074	159,275	1	0,852
83,075	0,6	0,074	185,975	1	0,889
83,6	0,617	0,074	209,55	1	0,926
84,6	0,633	0,074	222,675	1	0,963
85,525	0,65	0,074	231,85	1	1
85,9	0,667	0,074			

Tabelle 6: Koordinatenpunkte der ROC-Kurve des medialen LA-Volumens

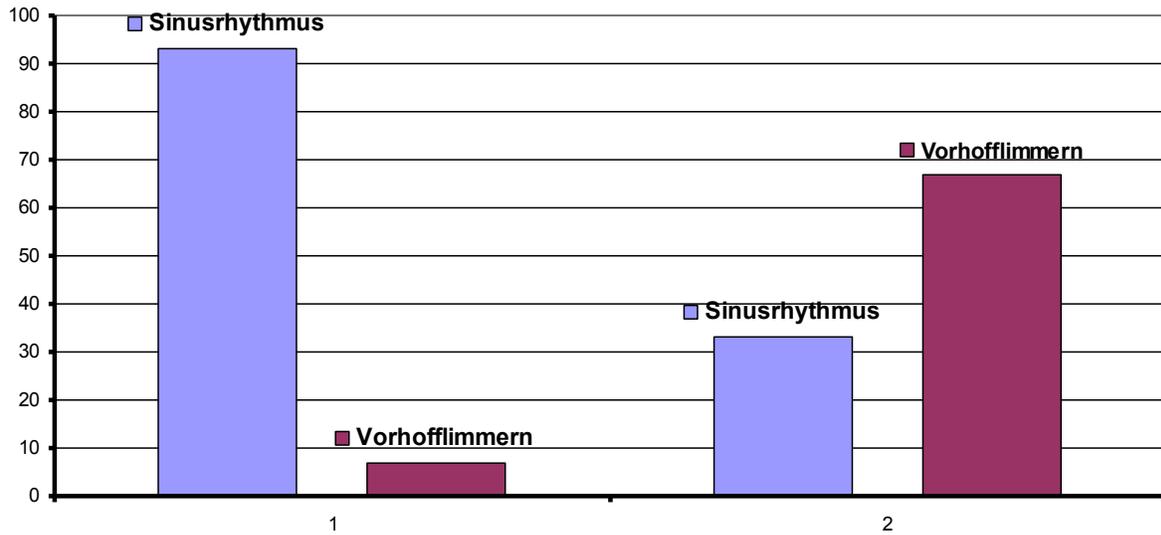


Tabelle 7: Vergleich der Erfolgsraten zwischen Patienten mit einer LA-Fläche $< 26\text{cm}^2$ (1) und Patienten mit einer LA-Fläche $\geq 26\text{cm}^2$ (2).

Bei den 58 Patienten mit einer LA-Fläche $< 26\text{ cm}^2$ blieben nach durchschnittlich 1,5 Prozeduren pro Patient noch 54 (93%) Patienten während der Nachbeobachtungsphase im Sinusrhythmus. Bei den 46 Patienten mit einer LA-Fläche $\geq 26\text{ cm}^2$ blieben hingegen nach durchschnittlich 2,1 Prozeduren pro Patient nur 15 (33%) Patienten im Sinusrhythmus.

5. Diskussion

5.1. Mittleres linksatriales Volumen als Erfolgsprädiktor der PVI

Die elektrische Isolation der Pulmonalvenen ist der Grundstein der ablativen Behandlung des Vorhofflimmerns. Die Langzeitergebnisse sind besonders beim paroxysmalen VHF sehr gut. Bei persistierendem Vorhofflimmern hängt die Wahrscheinlichkeit des Erfolges der ablativen Behandlung von mehreren Faktoren ab. Darunter sind die Größe des linken Vorhofs, das Ausmaß der linksatrialen Fibrosierung, die Dauer des Vorhofflimmerns sowie das Vorhandensein von Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, chronische Lungenerkrankungen, Adipositas) von klinischer Bedeutung. Die Größe des linken Vorhofs wird bei den echokardiographischen Untersuchungen routinemäßig erfasst (in der Regel nur der linksatriale Durchmesser). Aus diesem Grund überprüfen wir in dieser Arbeit die Diskriminierungsqualitäten dreier Parameter der linksatrialen Größe (Durchmesser, Fläche, Volumen) im Hinblick auf die Effektivität der Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern. Ein anderer wichtiger prognostischer Parameter scheint das Ausmaß der Fibrosierung des linken Vorhofs zu sein. Eine Arbeit von Robert S. Oakes et. al zeigt eine mögliche Methode zur Quantifizierung dieser Fibrosierung. In dieser Arbeit wurde bei den Patienten vor der Ablation ein delayed-enhancement magnetic resonance imaging (DE-MRI) durchgeführt, um abnormale Gewebe im linken Atrium zu identifizieren. Diese Bilder wurden dann mit Daten des elektroanatomischen Mappings verglichen. Das Ergebnis der Studie zeigte, dass je stärker der Umbau des kardialen Gewebes fortschreitet (i.e. atriales Remodelling), desto höher das Rezidivrisiko nach einer PVI bzw. desto geringer die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen PVI ist. Das DE-MRT bietet somit eine nicht-invasive Untersuchungsmethode zur Quantifizierung des atrialen Remodelings, um somit eine vielversprechende Diskrimination von Patienten im Bezug auf die Erfolgsrate einer einfachen PV-Isolation bzw. die Notwendigkeit einer Erweiterung dieses Eingriffes zu haben [130]. Diese Unterscheidung bzw. Quantifizierung des atrialen Umbaus ist von entscheidender Bedeutsamkeit. Eine erweiterte Ablation ist mit einem deutlich größeren Risikoprofil (längere Eingriffszeiten, höhere Komplikationsrate o.ä.) verbunden. Um das Risiko der Eingriffe für die Patienten zu minimieren, benötigt man einen Diskriminator, welcher es ermöglicht, den einzelnen Patienten die erfolgsversprechendste Therapie zukommen zu lassen. Diesen Prädiktor, der es ermöglicht zu unterscheiden, ob bei einem Patienten eine alleinige PV-Isolation ausreicht, gilt es zu finden. Er

sollte eine hohe Sensitivität bzw. Spezifität besitzen, ohne größeren Aufwand zu bestimmen und einfach in den Klinikalltag implementierbar sein. Durch die Kosten- und Zeitintensivität dieser Untersuchung, sowie der Ressourcenintensivität, ist die Quantifizierung des Remodellings mittels DE-MRT als Prädiktor noch nicht ausgereift und im Klinikalltag nutzbar.

Da bei jedem Patienten vor einer PVI im Rahmen der präklinischen Diagnostik eine Echokardiographie durchgeführt wird (nicht-invasiv, leicht durchführbar sowie untersucherunabhängig reproduzierbar), bietet diese eine gute Grundlage zur Bestimmung eines Prädiktors.

Wie in den Ergebnissen gezeigt, ist der LA-Durchmesser (AUC=0,757), welcher bisweilen als prädikativer Faktor genutzt wird, ein schlechter Prädiktor des Erfolges nach einer PVI bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der beste Prädiktor des Erfolges einer PVI das mittlere LA-Volumen ist (die ROC-Kurve zeigt eine AUC von 0.922).

Bei Betrachtung der Koordinatenpunkte der ROC-Kurven des mittleren LA-Volumens bzw. der LA-Fläche lässt sich ein Trend erkennen: mit steigender Größe (Zunahme des Volumens u./o. der Fläche) erhöht sich die Sensitivität der einzelnen zu den Koordinatenpunkten korrelierenden Größen, wobei deren Spezifität sinkt.

Die in dieser Arbeit bestimmten Cut-Off-Werte (mittleres LA-Volumen 101 ml; LA-Fläche 26 cm²) mit der höchsten Sensitivität/Spezifität sagen aus, dass bei einem mittleren Volumen ≥ 101 ml bzw. einer Fläche ≥ 26 cm² die alleinige Isolation der Pulmonalvenen mit sehr hohen Rezidivraten des Vorhofflimmerns einhergeht und somit nicht empfohlen werden sollte. Ob in diesen Fällen eine erweiterte Ablation im Sinne einer Substratmodifikation die Erfolgsraten des Eingriffs bei diesem Patientenkollektiv tatsächlich verbessert, müsste in weiteren Studien geklärt werden. Das Hauptproblem, das zur Zeit besteht, ist die eigentliche genaue Messung des Volumens des Vorhofs bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern in Kombination mit einer Quantifizierung des Remodelling im Bezug auf die Erfolgsaussichten einer PVI.

5.2. Methodenkritik

Eine signifikante Limitation dieser Arbeit ist, dass Episoden eines asymptomatischen Rezidivs des Vorhofflimmerns, welches zwischen den Follow-Up-Terminen stattgefunden hat und von den

Patienten nicht bemerkt wurde, dementsprechend auch nicht dokumentiert werden konnte. Dies bedeutet, dass die Erfolgsrate dahingehen womöglich zu hoch angesetzt wurde. Dieses Problem könnte bei einer weiteren Studie behoben werden, indem alle Patienten nach der ersten Ablation einen Eventrekorder implantiert bekommen und so jede mögliche Episode aufgezeichnet werden könnte. Dies würde die Möglichkeit eröffnen, am Ende des Follow-Up-Zeitraums eine genaue Auswertung der möglichen Rezidive zur Auswertung zu haben. In Kombination mit dem zusätzlich vom Patienten ausgefüllten Tagebuch über Rezidive bestünde eine genauere Dokumentation von möglichen Rezidiven.

Eine weitere Einschränkung bestand in der Vermessung des Vorhofs. Da diese Arbeit retrospektiv auf klinischen Daten der letzten Jahre angewiesen war, welche natürlich unabhängig von dieser erhoben wurden, bestand zum Teil ein Problem mit der Qualität der TTE-Bilder. Bei einigen Patienten war der linke Vorhof nicht perfekt abgebildet, was dazu führte, dass bei der Vermessung des Vorhofs extrapoliert werden musste. So besteht die Möglichkeit, dass einige Vorhöfe als zu klein angegeben wurden. Dies war allerdings nur bei einem Bruchteil der Patienten der Fall. Bei einer weiterführenden Studie sollte demnach auf eine gute Sichtbarkeit des linken Vorhofs geachtet werden.

5.3. Neue Perspektiven

Der Goldstandard ist die Volumenbestimmung mittels eines Kardio-MRTs, doch auch dies ist bei einem flimmernden Vorhof nur begrenzt möglich. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich die Messgröße des mittleren LA-Volumens als Prädiktor sehr gut einsetzen lässt, jedoch kann dieser keine Aussagen über die tatsächliche Größe machen. Darauf aufbauend wäre eine Arbeit von Nöten, die zeigt, wie das mittlere LA-Volumen mit der tatsächlichen (durch das Kardio-MRT) Größe (am ehesten dem Volumen) korreliert. Ziel wäre es, eine Kenngröße des tatsächlichen Volumens zu haben, welche schnell, kostengünstig und mit wenig Aufwand erhoben werden könnte. Dies würde die Möglichkeit erschaffen, in recht kurzen Abständen die Größenprogredienz des Vorhofs bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern zu messen und somit das Verständnis des atrialen Remodellings zu vertiefen.

6. Zusammenfassung

Das Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Rhythmusstörung weltweit und verursacht jährlich immense Kosten. Während die Therapie des paroxysmalen Vorhofflimmerns eine sehr hohe Erfolgsaussicht besitzt, so sieht die Erfolgsquote der Therapie bei persistierenden Vorhofflimmern im Vergleich ungünstiger aus. Der Grund hierfür ist die länger anhaltende, dauerhafte Erregung des Vorhofmyokards, welche zu Umbauprozessen der Muskelzellen führt (atriales Remodelling). Dieses Remodelling wiederum führt zu einer einfacheren Ausbreitung der Erregungswellen und zum Aufrechterhalten des Vorhofflimmerns („AF begets AF“). Goldstandard in der Behandlung des VHF ist und bleibt die elektrische Isolation der Pulmonalvenen. Der Erfolg dieser Behandlung hängt von vielen Faktoren ab. Darunter sind die Größe des linken Vorhofs, das Ausmaß der Fibrosierung, die Dauer des Vorhofflimmerns sowie das Vorhandensein von Komorbiditäten (i.e. Adipositas, Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie, chronische Lungenerkrankungen) zu nennen. Basierend auf dem Ausmaß des Remodelling des Atriums wird entweder die ausschließliche elektrische Isolation der Pulmonalvenen durchgeführt oder es werden zusätzlich Ablationslinien ins Myokard eingebracht. Um diese Patientengruppen (PV-Isolation ausreichend zur langfristigen Erhaltung des Sinusrhythmus bzw. erweiterte Ablationslinien von Nöten) unterscheiden zu können, wurde bis dato die Bestimmung der Größe (i.e. des atrialen Remodelling) mittels des LA-Durchmessers herangezogen. Dieser Cut-off-Wert des LA-Durchmessers beträgt 50mm. Bei Patienten mit einem größeren Durchmesser überwiegen die Risiken der einfachen Ablation dem Nutzen dieser, da die Erfolgsaussichten auf ein Wiederherstellen eines Sinusrhythmus als sehr gering einzuschätzen sind. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der echokardiographisch bestimmte LA-Durchmesser eine schlechte prognostische Wertigkeit hat und sich somit nicht als Prädiktor der Erfolgsaussicht eignet. Im Gegensatz dazu zeigte die Auswertung der Daten für das mittlere LA-Volumen und für die LA-Fläche eine sehr gute diskriminatorische Fähigkeit. Die in dieser Arbeit bestimmten Cut-Off-Werte (mittleres LA-Volumen 101ml; LA-Fläche 26cm²) mit der höchsten Sensitivität/Spezifität sagen aus, dass bei einem mittleren Volumen ≥ 101 ml bzw. einer Fläche ≥ 26 cm² die alleinige Isolation der Pulmonalvenen mit sehr hohen Rezidivraten des Vorhofflimmerns einhergeht und somit nicht empfohlen werden sollte. Ob in diesen Fällen eine

[ZUSAMMENFASSUNG]

erweiterte Ablation die Erfolgsraten des Eingriffs bei diesem Patientenkollektiv tatsächlich verbessert, müsste in weiteren Studien geklärt werden.

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren und Ursachen von Vorhofflimmern

Tabelle 2: Patientencharakteristika

Tabelle 3: Univariantenanalyse

Tabelle 4: Multivariantenanalyse

Tabelle 5: Koordinatenpunkte der ROC-Kurve der LA-Fläche

Tabelle 6: Koordinatenpunkte der ROC-Kurve des mittleren LA-Volumens

Tabelle 7: Vergleich der Erfolgsraten zwischen Patienten mit einer LA-Fläche $< 26 \text{ cm}^2$ und Patienten mit einer LA-Fläche $\geq 26 \text{ cm}^2$.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klinische Progression und therapeutische Ansätze des Vorhofflimmerns. Behandlung der Nebenerkrankungen (oberster Balken, blau), Antikoagulation (zweiter Balken von oben, blau), Frequenzkontrolle (grau) und Rhythmuskontrolle (untere Balken, rot). Nach Jahangir A et al. 2007

Abbildung 2: Vermessung der Dimensionen des linken Vorhofs im TTE

Abbildung 3: Korrelation zwischen LA-Diameter und LA-Fläche

Abbildung 4: Korrelation zwischen LA-Diameter und medialem LA-Volumen

Abbildung 5: Korrelation zwischen LA-Fläche und medialem LA-Volumen

Abbildung 6: Korrelation LA-Fläche mit Volumen (4-Kammerblick)

Abbildung 7: Korrelation zwischen LA-Fläche und Volumen (2-Kammerblick)

Abbildung 8: ROC-Kurve des LA-Diameters

Abbildung 9: ROC-Kurve der LA-Fläche im 4-Kammerblick

Abbildung 10: ROC-Kurve des LA-Volumen 4-Kammerblick

Abbildung 11: ROC-Kurve des LA-Volumen im 2-Kammerblick

Abbildung 12: ROC-Kurve des mittleren LA-Volumen

9. Literaturverzeichnis

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114(7):e257-354.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010.
3. Nothnagel CWH. Über arhythmische Herztätigkeit. *Deutsches Archiv für Klinische Medizin* 1876;17:199-220.
4. Einthoven W. Le telecardiogramme. *Archives Internationales de Physiologie* 1906;4:132.
5. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317(11):669-74.
6. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27(8):949-53.
7. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155(5):469-73.

8. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama* 2001;285(18):2370-5.
9. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110(9):1042- 6.
10. Ruo B, Capra AM, Jensvold NG, Go AS. Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the Epidemiology, Practice, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(3):429-35
11. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama* 1994;271(11):840-4.
12. Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N, Jensen GB. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14(6):666-72.
13. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108(6):711-6.
14. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bailey AE, Capewell S, McMurray JJ. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986--1996. *Eur Heart J* 2001;22(8):693-701.
15. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86(5):516-21.

16. Le Heuzey JY, Paziand O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004;147(1):121-6.
17. Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90(3):286-92.
18. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26(22):2422-34.
19. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11(4):423-34.
20. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005;105(3):315-8.
21. Squizzato A, Gerdes VE, Brandjes DP, Buller HR, Stam J. Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke* 2005;36(10):2302-10.
22. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *Jama* 2006;295(9):1033-41.
23. Leung RS, Huber MA, Rogge T, Maimon N, Chiu KL, Bradley TD. Association between atrial fibrillation and central sleep apnea. *Sleep* 2005;28(12):1543-6.
24. Bauernfeind RA, Wyndham CR, Swiryn SP, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1981;47(3):562-9.

25. Hurwitz JL, German LD, Packer DL, et al. Occurrence of atrial fibrillation in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13(6):705-10.
26. Brugada J, Mont L, Matas M, Navarro-Lopez F. Atrial fibrillation induced by atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Am J Cardiol* 1997;79(5):681-2.
27. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306(17):1018-22.
28. Frost L, Molgaard H, Christiansen EH, Hjortholm K, Paulsen PK, Thomsen PE. Atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass surgery: epidemiology, risk factors and preventive trials. *Int J Cardiol* 1992;36(3):253- 61.
29. Mathew JP, Parks R, Savino JS, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Jama* 1996;276(4):300-6.
30. Vaporciyan AA, Correa AM, Rice DC, et al. Risk factors associated with atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery: analysis of 2588 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(3):779-86.
31. Maki T, Toivonen L, Koskinen P, Naveri H, Harkonen M, Leinonen H. Effect of ethanol drinking, hangover, and exercise on adrenergic activity and heart rate variability in patients with a history of alcohol-induced atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82(3):317-22.
32. Balbao CE, de Paola AA, Fenelon G. Effects of alcohol on atrial fibrillation: myths and truths. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009;3(1):53-63.

33. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336(13):905-11.
34. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* 2000;102(1):67-74.
35. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339(10):659-66.
36. Chen SA, Tai CT, Yu WC, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10(3):328-35.
37. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003;107(25):3176-83.
38. Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, et al. Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2002;89(12):1381-7.
39. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95(3):572-6.
40. Garrey WE. Auricular fibrillation. *Physiol Rev* 1924;4:215-50.
41. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58(1):59-70.
42. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy,

procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007;9(6):335-79.

43. Attuel P, Childers R, Cauchemez B, Poveda J, Mugica J, Coumel P. Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. *Int J Cardiol* 1982;2(2):179-97.

44. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996;94(7):1600-6.

45. Boutjdir M, Le Heuzey JY, Lavergne T, et al. Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium: factor of arrhythmia? *Pacing Clin Electrophysiol* 1986;9(6 Pt 2):1095-100.

46. Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Kuhlkamp V. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999;44(1):121-31.

47. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54(2):230-46.

48. Dobrev D. [Molecular basis of remodelling in atrial fibrillation]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129(15):827-30.

49. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92(7):1954-68.
50. Naito M, David D, Michelson EL, Schaffenburg M, Dreifus LS. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J* 1983;106(2):284- 91.
51. Maier WD, Neuss H, Bilgin Y, Gigler G, Thormann J, Schlepper M. [Modification of hemodynamics in tachycardiac atrial fibrillation by metoprolol and verapamil]. *Z Kardiol* 1983;72(8):465-70.
52. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(4):1039-45.
53. Lip GY. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995;346(8986):1313-4.
54. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983-8.
55. Hazanov N, Somin M, Attali M, et al. Acute renal embolism. Forty-four cases of renal infarction in patients with atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(5):292-9.
56. Patten M, Maas R, Karim A, Muller HW, Simonovsky R, Meinertz T. Eventrecorder monitoring in the diagnosis of atrial fibrillation in symptomatic patients: subanalysis of the SOPAT trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(11):1216-20.

57. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115(24):3050-6.
58. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007;9(11):1006-23.
59. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987;1(8532):526-9.
60. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154(13):1449-57.
61. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119(5):448 e1-19.
62. Goette A, Staack T, Rocken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(6):1669-77.
63. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Collardiol* 2010;55(21):2299-307.
64. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(11):1832-9.

65. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and metaanalysis. *Am J Ther* 2008;15(1):36-43.
66. Savelieva I, Kourliouros A, Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010;381(3):1-13.
67. Saravanan P, Bridgewater B, West AL, O'Neill SC, Calder PC, Davidson NC. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebocontrolled clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;3(1):46-53.
68. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69(6):546-54.
69. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99(2):295-304.
70. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama* 2001;285(22):2864-70.
71. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263-72.

72. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9586):493-503.
73. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010.
74. Poller L, Jespersen J, Ibrahim S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(27):2673-4; author reply 4-5.
75. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374(9689):534-42.
76. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
77. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010;159(3):340-7 e1.
78. Fountain RB, Holmes DR, Chandrasekaran K, et al. The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic protection in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Am Heart J* 2006;151(5):956-61.

79. Mani H, Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. *Drug Design, Development and Therapy* 2014;8(6):789-98.
80. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991;68(1):41-6.
81. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(2):255-62. 81.
82. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002;360(9342):1275-9.
83. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):167-73.
84. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324(12):781-8.
85. Antman EM, Beamer AD, Cantillon C, McGowan N, Friedman PL. Therapy of refractory symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter: a staged care approach with new antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(3):698-707.
86. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25(16):1385-94.

87. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352(18):1861-72.
88. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999;100(19):2025-34.
89. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9244):1789-94.
90. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1825-33.
91. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1834-40.
92. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1690-6.
93. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126(2):476-86.
94. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358(25):2667-77.

95. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360(7):668-78
96. Szalay ZA, Skwara W, Pitschner HF, Faude I, Klovekorn WP, Bauer EP. Midterm results after the Mini-Maze procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16(3):306-11.
97. Szalay ZA, Skwara W, Pitschner HF, Faude I, Klovekorn WP, Bauer EP. [The maze operation-surgical therapy of chronic atrial fibrillation: modification to mini-maze operation]. *Z Kardiol* 2000;89 Suppl 10:29-34.
98. Khargi K, Hutten BA, Lemke B, Deneke T. Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(2):258-65.
99. Wolf RK, Schneeberger EW, Osterday R, et al. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(3):797-802.
100. McClelland JH, Duke D, Reddy R. Preliminary results of a limited thoracotomy: new approach to treat atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(12):1289-95.
101. Wudel JH, Chaudhuri P, Hiller JJ. Video-assisted epicardial ablation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation: extended follow-up. *Ann Thorac Surg* 2008;85(1):34-8.
102. Ninet J, Roques X, Seitelberger R, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation with off-pump, epicardial, high-intensity focused ultrasound: results of a multicenter trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(3):803-9.
103. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy,

- procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4(6):816-61.
104. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Mapping-guided ablation of pulmonary veins to cure atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86(9A):9K-19K.
105. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102(21):2619-28.
106. Schmidt B, Antz M, Ernst S, et al. Pulmonary vein isolation by high-intensity focused ultrasound: first-in-man study with a steerable balloon catheter. *Heart Rhythm* 2007;4(5):575-84.
107. Ernst S, Ouyang F, Lober F, Antz M, Kuck KH. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7):1271-82.
108. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, et al. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(8):843-9.
109. Pokushalov E, Romanov A, Shugayev P, et al. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2009;6(9):1257-64.
110. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111(9):1100-5.
111. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3(1):32-8.

112. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(19):1798- 803.
113. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2(4):349-61.
114. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009;30(24):2969-77c.
115. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *Jama* 2005;293(21):2634-40.
116. Gaita F, Riccardi R, Caponi D, et al. Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoisolation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and long-term clinical results. *Circulation* 2005;111(2):136-42.
117. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(11):2340-7.
118. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118(24):2498-505.
119. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *Jama* 2010;303(4):333-40.

120. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, et al. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19(7):661-7.
121. Pappone C, Santinelli V. Atrial fibrillation ablation: state of the art. *Am J Cardiol* 2005;96(12A):59L-64L.
122. Hunter RJ, Schilling RJ. Long-term outcome after catheter ablation for atrial fibrillation: safety, efficacy and impact on prognosis. *Heart* 2010;96(16):1259- 63.
123. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, et al. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003;41(10):1697-702.
124. McCready JW, Smedley T, Lambiase PD, Ahsan SY, Segal OR, Rowland E, Lowe MD, Chow AW. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2011 Mar;13(3):355-61
125. Parikh SS, Jons C, McNitt S, Daubert JP, Schwarz KQ, Hall B. Predictive capability of left atrial size measured by CT, TEE, and TTE for recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010 May;33(5):532-40.
126. Bary C, Dornia C, Eissnert C, Nedios S, Roser M, Hamer OW, Gerds-Li JH, Paetsch I, Jahnke C, Gebker R, Weber S, Fleck E, Kriatselis C. Predictive value of left atrial volume measured by non-invasive cardiac imaging in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012 Aug;34(2):181-8
127. Khankirawatana B, Khankirawatana S, Porter T. How should left atrial size be reported? Comparative assessment with use of multiple echocardiographic methods. *Am Heart J* 2004;147:369–74.

128. Bisbal F, Guiu E, Calvo N, Marin D, Berruezo A, Arbelo E, Ortiz-Pérez J, de Caralt TM, Tolosana JM, Borràs R, Sitges M, Brugada J, Mont L. Left Atrial Sphericity: A New Method to Assess Atrial Remodeling. Impact on the Outcome of Atrial Fibrillation Ablation. *Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Feb 19. doi:10.1111/jce.12116. [Epub ahead of print]
129. Lang Roberto M et all. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography* 2006;7:29-108
130. Robert S. Oakes et all. Detection and Quantification of Left Atrial Structural Remodeling with Delayed-Enhancement magnetic Resonance Imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119:1758-1767 2009 Mar 23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811877.[Epub ahead of print]

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jan-Niclas Kersebaum, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Prognostischer Wert der linksatrialen Größe nach ablativer Behandlung bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

Danksagung

Ich bedanke mich zu tiefst bei meinem Doktorvater Priv. Doz. Dr. med Charalampos Kriatselis für meine Aufnahme als Doktoranden und die durchgängig produktive und enge Zusammenarbeit und allzeitige Hilfestellung.