

Aus der Klinik für Innere Medizin - Kardiologie des Deutschen Herzzentrums
Berlin, Stiftung des Bürgerlichen Rechts
Akademisches Lehrkrankenhaus der medizinischen Fakultät Charité -
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kardiale Magnetresonanztomographie zur Evaluation des linken
Atriums: Determinierung der Erfolgswahrscheinlichkeit der
Pulmonalvenenisolation und postinterventionelles Monitoring des
reversen Remodeling bei Patienten mit Vorhofflimmern

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Fischer

aus Aachen

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. C. Jahnke
2. Prof. Dr. med. K. Graf
3. Priv.-Doz. Dr. med. M. Dewey

Datum der Promotion: 07.09.2012

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AICD	automatischer implantierbarer Cardioverter Defibrillator
a-p	anterior-posterior
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
Diastol.	Diastolisch
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
FFE	Fast Field Echo
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	Linkes Atrium / Linker Vorhof
LA-EF	Linksatriale Ejektionsfraktion
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDV	Linkventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MRT	Magnetresonanztomographie
MRA	Magnetresonanzangiographie
MSCT	Multi-Slice Computertomographie
NaCl	Natrium-Chlorid
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PV	Pulmonalvene(n)
PVI	Pulmonalvenenisolation
ROC	Receiver Operating Characteristic
RV	Rechter Ventrikel
SD	Standardabweichung
Systol.	Systolisch
TE	Echozeit

TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TR	Repetitionszeit
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
Vol.	Volumen
2D	Zwei-Dimensional
3D	Drei-Dimensional

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Überblick	1
1.2. Vorhofflimmern	2
1.2.1. Epidemiologie	2
1.2.2. Definition und klinische Einteilung	2
1.2.3. Ätiologie und klinische Symptomatik	3
1.2.4. Folgen des Vorhofflimmerns	3
1.2.5. Therapieoptionen	6
1.2.5.1. Medikamentöse Therapie	6
1.2.5.2. Pulmonalvenenisolation	7
1.3. Die Bedeutung linksatrialer Dimensionen	8
1.4. Methoden zur Evaluation linksatrialer Dimensionen	10
1.4.1. Echokardiographie	10
1.4.3. Rotationsangiographie	11
1.4.4. Magnetresonanztomographie	12
1.5. Aufgabenstellung	13
2. Material und Methoden	14
2.1. Patientenkollektiv und Studienüberblick	14
2.2. Magnetresonanztomographie (MRT)	15
2.2.1. MRT-Cine-mode-Verfahren	15
2.2.2. Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie	17
2.3. Elektrophysiologische Untersuchung (EPU)/Pulmonalvenenisolation	18
2.4. Auswertung der MRT-Bild-Daten	19
2.5. Nachbeobachtungszeitraum	23
2.6. Statistik	24
3. Ergebnisse	25
3.1. Patientenkollektiv	25
3.2. Auswertung der LA-Größen	26
3.3. Intra- und Interreader-Reproduzierbarkeit der LA-Messmethoden	28
3.4. Vergleich der LA-Größen-Evaluation bei Patienten im Sinusrhythmus mit Patienten im VHF während der MRT-Untersuchung	32
3.5. Vergleich der LA-Größen-Messungen zwischen MRT und Echokardiographie	33
3.6. Erfolgsrate der PVI	34
3.7. Follow-up-Kollektiv	37
3.8. Reverses Remodeling des linken Vorhofs	38
3.9. Zusammenhang PVI-Erfolg und linksatriales Reverses Remodeling	39
4. Diskussion	41
4.1. Evaluation der LA-Größen-Parameter und PVI-Erfolg	41
4.2. Vergleich: Patienten mit Sinusrhythmus vs. Patienten mit Vorhofflimmern während der MRT-Untersuchung	44
4.3. Linksatriales reverses Remodeling	44
4.4. Unterschiede des reversen LA-Remodeling in Patienten mit erfolgreich wiederhergestellten Sinusrhythmus und Patienten mit VHF-Rezidiven	46
4.5. Einfluss eines wiederhergestellten Sinusrhythmus auf die LA-Ejektionsfraktion	47
4.6. Schlussfolgerung	47
4.7. Limitationen der eigenen Arbeit	48
5. Zusammenfassung	50
6. Literaturverzeichnis	52
Publikationsliste	57

1. Einleitung

1.1. Überblick

Vorhofflimmern (VHF) stellt im klinischen Alltag die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung dar und ist mit einer Einschränkung der Lebensqualität, einer erhöhten Mortalität¹ sowie bedeutenden Ausgaben des Gesundheitswesens assoziiert².

Bei symptomatischen Patienten mit therapierefraktärem Vorhofflimmern unter antiarrhythmischer Medikation hat sich in den letzten Jahren die Pulmonalvenenisolation (PVI) per Radiofrequenzablation als anerkanntes Therapieverfahren etabliert^{3, 4}. Für Planung, Durchführung und Erfolgsprognose der Ablationsprozedur stellt die Größe des linken Atriums (LA) einen entscheidenden Parameter dar^{5, 6}, der gleichzeitig auch in engem Zusammenhang mit der Entstehung von VHF und dem Verlauf nach der PVI steht^{7, 8}. Zur LA-Größen Evaluation wird in der klinischen Routinediagnostik standardmäßig die transthorakale zwei-dimensionale Echokardiographie herangezogen, da sie einfach durchführbar und jederzeit verfügbar ist. Diese gilt jedoch als unzureichend, da sie den linken Vorhof nur in einer Bildebene darstellt und die LA-Größe deshalb vor allem bei asymmetrischer Dilatation nicht ausreichend erfasst⁹. Obwohl die klinische Relevanz der LA-Größen-Evaluation bekannt ist, existiert hinsichtlich der Untersuchungsmodalität oder des zu verwendenden Parameters derzeit noch kein definierter Referenzstandard.

Die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) bietet im Gegensatz zur Echokardiographie die Möglichkeit, bei konsistent hoher Bildqualität mit exakter Endokardkonturerkennung anatomische Strukturen dreidimensional abzubilden und neben den morphologischen auch funktionelle Daten zu erfassen.

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Parameter zur Evaluation der linksatrialen Größe bei Patienten mit VHF und der Indikation zur PVI mittels kardialer Magnetresonanztomographie bestimmt. Die zu untersuchenden Messgrößen waren: LA-Diameter, LA-Fläche, LA-Volumen und LA-Volumen-Zeitkurve. In Bezug auf den Therapieerfolg der PVI sowie dessen Prädiktion wurden zudem in einem zwölfmonatigen Nachbeobachtungszeitraum die Veränderungen der LA-Dimensionen nach erfolgreicher PVI (definiert als dauerhafte Wiederherstellung eines Sinusrhythmus) dokumentiert und analysiert.

1.2. Vorhofflimmern

1.2.1. Epidemiologie

Symptomatisches Vorhofflimmern (VHF) stellt mit einer Inzidenz von 0,4-2,0 % in der Gesamtbevölkerung die häufigste klinisch relevante Herzrhythmusstörung dar. Während die Prävalenz des Vorhofflimmerns bei unter 60-jährigen Personen weniger als 1% beträgt, liegt sie in der Altersgruppe der über 65-jährigen bei 6 % und erreicht bei über 75-jährigen 8-15 %¹; Männer sind hierbei doppelt so häufig betroffen wie Frauen¹⁰. Dabei ist es sehr wahrscheinlich, dass Prävalenz und Inzidenz stark unterschätzt werden, denn asymptomatische Episoden sind mit einem Verhältnis von 1:12 noch weitaus häufiger als symptomatische, und Patienten mit „stummen“ VHF-Episoden werden selten in einer Klinik vorstellig¹¹. Es kann außerdem davon ausgegangen werden, dass bei steigendem Altersdurchschnitt der Bevölkerung auch die Inzidenz für VHF in Zukunft weiter zunehmen wird¹². Zudem ist selbst nach Berücksichtigung des höheren Altersdurchschnitts eine steigende Prävalenz für VHF zu verzeichnen¹³.

1.2.2. Definition und klinische Einteilung

VHF ist die Folge einer heterotopen Erregungsbildungsstörung und zeichnet sich durch hochfrequente, unkoordinierte Vorhofkontraktionen (350-600/min) aus, die unregelmäßig auf den Ventrikel übergeleitet werden (Frequenzen um 100-180/min)¹². In den meisten Fällen geht es von rhythmogenen atrialen Foci aus und wird durch multiple Reentry-Kreise auf Vorhofebene unterhalten, deren Lokalisation und Größe ständig wechseln^{10, 14}. Weder im Oberflächen-EKG noch durch intrakardiale Ableitung ist demzufolge eine regelmäßige elektrische Vorhofaktion in Form von P-Wellen erkennbar. Stattdessen zeigen sich niedrigamplitudige Flimmerwellen, die sich in ihrer Form und Richtung unterscheiden. Je nach Aberration variieren die QRS-Komplexe stark in Frequenz und Breite.

Die Einteilung von VHF in akut, paroxysmal, persistierend und permanent wird anhand des zeitlichen Ablaufs der Episoden vorgenommen. Akutes VHF hat definitionsgemäß eine Evolutionsdauer von maximal 24 Stunden. Während paroxysmales VHF definitionsgemäß selbstterminierend ist und eine Episode meist nicht länger als 24-48 Stunden dauert, endet die Arrhythmieepisode bei persistierendem VHF (>48 h) nicht von allein. Es ist nur durch

medikamentöse oder elektrische Kardioversion terminierbar. Wird die Rhythmisierung auch durch Kardioversion nicht erreicht oder das VHF ohne den Versuch der Rhythmuskontrolle als dauerhaft akzeptiert, wird es als permanent bezeichnet ^{10, 12}. Mit 35-65 % der Fälle ist paroxysmales VHF die häufigste Form, die jedoch in bis zu 20 % der Patienten in permanentes VHF übergehen kann ¹⁵.

1.2.3. Ätiologie und klinische Symptomatik

Während bei anhaltendem VHF früher hauptsächlich rheumatische Herzerkrankungen als Ursachen in Betracht gezogen wurden, gelten heute andere Grunderkrankungen als Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung von VHF. Die wichtigsten darunter sind ein chronischer arterieller Hypertonus, eine koronare Herzerkrankung (KHK) und Kardiomyopathien. Auch Hyperthyreose ¹⁰, Herzinsuffizienz, Klappenvitien, Diabetes mellitus, Alter über 65 Jahre und männliches Geschlecht stellen Prädispositionsfaktoren für die Entstehung von VHF dar ^{12, 16}. Prädisponierend sind weiterhin ein vergrößerter linker Vorhof und eine linksventrikuläre Hypertrophie ⁷. In etwa 3 % der Fälle ist keine kardiale oder extrakardiale Grunderkrankung eruierbar, man spricht dann von idiopathischem VHF oder ‚lone atrial fibrillation‘ ^{17, 18}.

Die klinische Symptomatik des VHF ist vielfältig und je nach Herzfunktion, Ventrikelfrequenz und Begleiterkrankungen individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt ¹⁹. Obwohl VHF asymptomatisch sein kann, geben bis zu zwei Drittel der Patienten eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität an ²⁰. Diese wird bedingt durch Symptome wie Herzrasen, Palpitationen, Präsynkopen, Schwindel, Übelkeit, Leistungsminderung und Dyspnoe in unterschiedlicher Ausprägung und Häufigkeit.

1.2.4. Folgen des Vorhofflimmerns

Es konnte nachgewiesen werden, dass lang anhaltende Episoden von VHF zu einer progredienten Vergrößerung des linken Vorhofs und damit zu Veränderungen der mechanischen wie auch der elektrophysiologischen Eigenschaften des Vorhofmyokards beitragen. Diese Veränderungen im Rahmen der asymmetrischen LA-Dilatation werden unter dem Begriff des

Remodelings zusammengefasst. Elektrisches Remodeling beschreibt das Phänomen, dass sich bei VHF die Aktionspotentiale sowie die Refraktärperioden einzelner Myokardbereiche lokal heterogen verkürzen und so die Aufrechterhaltung des VHF begünstigen²¹⁻²³. Gleichzeitig kommt es auf zellulärer Ebene zu Veränderungen, die in ihrer Gesamtheit zu einem Untergang von Myofibrillen (strukturelles Remodeling) und damit zu verminderter Kontraktilität (kontraktileres Remodeling) führen^{24, 25}. Die bedeutendste hämodynamische Konsequenz dieses Remodelings im Rahmen des VHF ist die Verschlechterung der linksventrikulären Funktion in Ruhe und unter Belastung. Aufgrund der verminderten Kontraktilität entfällt der kontraktile Vorhofbeitrag zur ventrikulären Füllung, so dass sich das Herzzeitvolumen um ca. 15-20 % verringert¹⁰. Der Verlust der Vorhofkontraktion bei VHF begünstigt außerdem eine Blutstase in den häufig dilatierten Vorhöfen. Diese begünstigt die Hyperkoagulabilität des Blutes und führt folglich zu einem erhöhten Risiko der Thrombenbildung mit der Möglichkeit systemischer Embolien¹⁵. So besteht bei VHF ein fünffach erhöhtes Risiko, einen embolischen Schlaganfall zu erleiden. Auch nach Adjustierung an andere Risikofaktoren für einen Schlaganfall bleibt, je nach Alter, ein relatives Risiko von 2,6 - 4,5 allein auf das Vorhofflimmern zurückzuführen²⁶. Der Anteil an VHF-Patienten, die ein Embolieereignis erleiden, beläuft sich auf etwa 20-30 %¹⁰, wobei Schwere und Häufigkeit des Auftretens eng verknüpft sind mit dem Vorhandensein von Begleiterkrankungen sowie dem Patientenalter. Ein relativ geringes Embolierisiko mit 1 % pro Jahr tragen unter 65-jährige ohne Risikofaktoren. Treten Risiken hinzu, wie z.B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz oder bereits stattgehabte zerebrale thrombembolische Ereignisse, steigt die Häufigkeit auf bis zu 12 % pro Jahr²⁶. Einer optimierten Risikostratifizierung von Patienten mit Vorhofflimmern wurde in den neuesten Leitlinien der europäischen Fachgesellschaften Rechnung getragen, indem der etablierte CHADS2 Score auf den sogenannten CHA2DS2VASc Score erweitert wurde (Tabelle 1). Wie der CHADS2 Score basiert auch der CHA2DS2VASc Score auf einem Punktesystem, in dem für die Risikofaktoren Alter über 75 Jahre sowie stattgehabter Schlaganfall / transitorische ischämische Attacke jeweils zwei Punkte, für alle anderen Risikofaktoren (Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes, Gefäßkrankheit (d.h. akuter Myokardinfarkt, pAVK, relevante plaque-artige Veränderungen der Aorta), Alter zwischen 65 und 75 Jahren und weibliches Geschlecht) jeweils ein Punkt vergeben wird. Bei jedem Patienten, der ≥ 2 Punkte auf der Skala erhält, wird eine orale Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten empfohlen. Bei Abwesenheit von Kontraindikationen liegt der Ziel-INR-Wert bei 2,5 (Range 2,0 – 3,0)²⁷.

Tabelle 1: CHA2DS2VAsC – Score.

Risikofaktor		Punkte
C (congestive heart failure)	= Herzinsuffizienz	1 Punkt
H (hypertension)	= arterielle Hypertonie	1 Punkt
A2 (age > 75)	= Alter über 75 Jahre	2 Punkte
D (Diabetes mellitus)	= Diabetes mellitus	1 Punkt
S2 (stroke/TIA/thrombembolism)	= Schlaganfall, TIA	2 Punkte
V (vascular disease)	= Gefäßkrankheit	1 Punkt
A (Age 65-74)	= Alter zwischen 65 und 75 Jahren	1 Punkt
Sc (sex category)	= weibliches Geschlecht	1 Punkt

Die Verschlechterung der Hämodynamik bei VHF ist neben dem Embolierisiko ursächlich für eine weitere Komplikation: die Entwicklung einer manifesten Herzinsuffizienz oder die Verschlechterung des NYHA-Stadiums einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz. Durch das VHF selbst und als Folge der Gegenregulation durch sympathische und humorale Mechanismen ist die Herzfrequenz bei VHF-Patienten in der Regel erhöht. So kann eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) zwar teilweise kompensiert werden, aber eine reduzierte Ökonomie der Herzleistung mit Entwicklung einer tachykardie-induzierten Kardiomyopathie ist die Folge²⁸. Dieses Krankheitsbild geht einher mit erhöhtem diastolischen Druck, reduzierter Ejektionsfraktion und Zunahme des Ventrikelvolumens^{17, 29, 30}.

Nicht nur eine erhöhte Morbidität ist die Folge von VHF, sondern auch eine deutlich gesteigerte Mortalität. In der Framingham-Heart-Studie lag die Sterblichkeit eines weiblichen Patientenkollektivs mit VHF im Alter von 55-74 Jahren in einem Zeitraum von zehn Jahren bei 57,6 % verglichen mit 20,9 % in der entsprechenden Kontrollgruppe ohne VHF³¹. Von den Männern mit VHF starben 61,5 % im Gegensatz zu 30 % der Männer ohne VHF. Das entspricht einer Steigerung der Sterblichkeit um 50-90 %. Für die Männer mit VHF ergab sich ein medianes Überleben von 13 Jahren gegenüber 18 Jahren für die Kontrollgruppe, bei den Frauen waren es sogar nur 12 Jahre gegenüber 20 Jahren³¹.

Darüber hinaus verursacht VHF enorme volkswirtschaftliche Kosten. Diese belaufen sich in der Bundesrepublik auf geschätzte 600 Millionen Euro pro Jahr mit steigender Tendenz. In der französischen COCAF-Studie (Cost of Care in Atrial Fibrillation) wurden Kosten von 3.209,- Euro pro Patient über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 329 Tagen dokumentiert, wobei die medikamentöse Therapie den größten Kostenumfang erzeugte².

1.2.5. Therapieoptionen

Die Therapie von VHF zielt darauf ab, Symptome zu minimieren und Komplikationen zu verhindern: orale Antikoagulation, die Herzfrequenzkontrolle und die adäquate Therapie gleichzeitiger bestehender organischer Herzerkrankungen stehen hierbei im Vordergrund. Auf diese Weise können Symptome häufig bereits deutlich gemindert werden. Um einer Symptombefreiung so nah wie möglich zu kommen, wird eine Rhythmuskontrolle durch Medikamente, elektrische Kardioversion oder Ablation angestrebt.

1.2.5.1. Medikamentöse Therapie

Die Thrombembolieprophylaxe wird abgestuft nach dem individuellen Risikoprofil für einen Schlaganfall entsprechend dem etablierten CHADS₂- bzw. dem neuen CHADS₂VASC Score entweder mit ASS oder mit Cumarinderivaten durchgeführt³². Weil Cumarinderivate signifikant die Inzidenz von Schlaganfällen senken, sind diese für Patienten mit mittlerem oder hohem Schlaganfallrisiko (CHADS₂VASC Score \geq 2) empfohlen. ASS ist weniger wirksam, hat dafür aber auch ein geringeres Blutungsrisiko³³. Für Patienten mit einem geringen Schlaganfallrisiko (= 1 Punkt nach CHADS₂VASC Score) wird eine orale Antikoagulation (Cumarinderivate) oder eine Thrombozytenaggregationshemmung (z.B. ASS) empfohlen, wobei Ersteres die besseren Studienergebnisse erzielte. Bei Abwesenheit von Risikofaktoren kann entweder ASS gegeben oder ganz auf eine Antikoagulation verzichtet werden. Studienbasiert wird die ASS-Medikation kontrovers diskutiert, da ein höheres Blutungsrisiko besteht, kardiovaskuläre Komplikationen jedoch nicht signifikant reduziert werden³⁴.

Grundsätzlich gelten für die Therapie des chronischen VHF zwei unterschiedliche Behandlungsansätze: Rhythmus- und Frequenzkontrolle, wobei die primäre Behandlung pharmakologisch erfolgt. Während das Ziel der Rhythmuskontrolle die Wiederherstellung und Erhaltung des Sinusrhythmus ist, wird bei der Frequenzkontrolle das Fortbestehen der Arrhythmie akzeptiert. Ziel ist die medikamentöse Normalisierung der Kammerfrequenz durch die Gabe von Digitalis und Antiarrhythmika wie Betablockern oder Calciumantagonisten³⁵. Dabei muss die optimale Therapievariante für jeden Patienten individuell evaluiert und

angepasst werden, abhängig von der Dauer des VHF, den Symptomen, dem Patientenalter und gleichzeitig bestehenden Grunderkrankungen. So kann sich die Akuttherapie von der Langzeittherapie grundlegend unterscheiden: Für Patienten, die seit vielen Wochen unter symptomatischem VHF leiden, kann sich die Akuttherapie auf Antikoagulation und Frequenzkontrolle beschränken, während die Rhythmuskontrolle das erklärte Langzeittherapieziel darstellt. Wenn Frequenzkontrolle nur unzureichende symptomatische Besserung bedeutet, wird die Rhythmuskontrolle zum klaren Therapieziel. Führt VHF zu einer relevanten Hypotension oder zur Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, so ist eine zeitnahe Kardioversion indiziert. Wenn im Gegensatz dazu die Frequenzkontrolle bei älteren Patienten bereits zur deutlichen Linderung der Symptome führt, kann von einer Wiederherstellung des Sinusrhythmus abgesehen werden ²⁷.

Zur Rhythmuskontrolle kommen neben medikamentöser und elektrischer Kardioversion auch chirurgische Eingriffe sowie interventionelle Katheterablationsverfahren in Betracht, die in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen haben. Denn auch wenn die medikamentöse antiarrhythmische Therapie im klinischen Alltag den primären Behandlungsansatz darstellt, birgt sie in bestimmten Fällen ein relevantes Risiko proarrhythmogener Nebenwirkungen sowie zahlreicher unerwünschter Effekte auf den Organismus, und die Erfolge bleiben häufig hinter den Erwartungen zurück ³⁶. In den letzten Jahren hat sich unter den interventionellen Therapieoptionen besonders die Pulmonalvenenisolation mittels Radiofrequenzablation als wichtige Behandlungsalternative bei Patienten mit symptomatischem VHF hervor getan ^{34, 35}.

1.2.5.2. Pulmonalvenenisolation

Die Entwicklung der Pulmonalvenenisolation (PVI) als Verfahren zur Therapie von VHF geht auf Studienergebnisse von Haissaguerre et al aus dem Jahr 1998 zurück ³. Die Autoren konnten belegen, dass VHF in bis zu 94 % der Fälle durch arrhythmogene Trigger in den Pulmonalvenen verursacht wird. Das anatomische Korrelat dieser Trigger sind elektrisch leitfähige Myokardextensionen, die vom linken Vorhof in die Pulmonalvenen reichen. Diese ektopen Muskelfasern werden bei der PVI anhand von Hochfrequenzkatheterablation elektrisch von der Vorhofmuskulatur isoliert. So wird verhindert, dass arrhythmogene Impulse aus den Pulmonalvenen auf den Vorhof übergreifen und VHF auslösen können ³⁷. Laut Haissaguerre et al. konnten durch gezielte Katheterablation der ektopen Trigger 62 % der medikamentös-therapierefraktären Patienten mit hochsymptomatischem paroxysmalen VHF dauerhaft in einen

stabilen Sinusrhythmus überführt werden³. Pappone et al. (2001, 2002) berichteten sogar über eine Rezidivfreiheit in 85 % ihrer mit PVI behandelten Patienten, unabhängig von der Art des VHF⁴.

In einer weiteren Studie wurde die Wirksamkeit der zirkumferentiellen PVI im Vergleich zur elektrischen Kardioversion untersucht³⁸. Es wurden insgesamt 146 Patienten mit chronischem Vorhofflimmern über sechs Monate mit Amiodaron therapiert. Drei Wochen nach Therapiebeginn wurde entweder elektrisch kardiovertiert oder eine PVI durchgeführt. Während das abladierte Patientenkollektiv nach zwölf Monaten ohne Medikation in 74 % der Fälle einen Sinusrhythmus vorwies, waren es in der Kontrollgruppe lediglich 4 %³⁸.

Die in den letzten Jahren in der Literatur genannten Erfolgsraten der PVI variieren zwischen 62 % und 86 % und sind aufgrund unterschiedlicher verwendeter Verfahren nicht immer vergleichbar³⁹. Insgesamt lässt sich festhalten, dass die PVI für Patienten mit medikamentös-therapierefraktärem, symptomatischem VHF eine kurative Therapiealternative darstellt. Das Verfahren ist mit einer Besserung der Lebensqualität, einer geringeren Rate an Medikamentennebenwirkungen und im Vergleich zur dauerhaften medikamentösen Therapie mit geringeren Langzeitkosten für das Gesundheitssystem assoziiert⁴⁰.

1.3. Die Bedeutung linksatrialer Dimensionen

Die Größe des linken Vorhofs lässt Rückschlüsse über das Ausmaß und die Dauer einer diastolischen linksventrikulären Dysfunktion zu⁴¹ und kann darüber hinaus sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen als Prognosemarker eingesetzt werden^{42, 43}. Anhand großer Studien konnte gezeigt werden, dass die Größe des linken Atriums (LA) in engem Zusammenhang mit dem erhöhten Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse steht^{44, 45, 46}. In einer Studie von Tsang et al. besaßen Patienten mit einer LA-Größe > 40 ml/m² das höchste Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse⁴⁵. Benjamin et al. konnten zeigen, dass ein pathologisch vergrößertes LA einen unabhängigen Prädiktor für Schlaganfall und Tod darstellt⁴⁷. Wie bereits erwähnt, weist VHF neben der Assoziation mit arterieller Hypertonie, linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion und Mitralklappenstenosen auch einen engen Zusammenhang mit pathologischer Vorhofgröße auf^{7, 8, 44, 48}. Es bleibt bislang allerdings unklar, ob ein vergrößerter linker Vorhof zu VHF führt oder umgekehrt. Einige Studien weisen darauf hin, dass pathologische LA-Größe die Ursache von VHF ist^{7, 44, 48}. So identifizierte beispielsweise die

Framingham-Heart-Studie die LA-Größe als unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung von VHF⁷. Auch Tsang et al wiesen nach, dass das LA-Volumen einen hohen Vorhersagewert für das Auftreten von VHF besitzt, insbesondere in Kombination mit weiteren Risikofaktoren⁴⁴. Außerdem scheint die LA-Größe in engem Zusammenhang mit kardiovaskulären Komplikationen bei Patienten mit VHF zu stehen. Osranek et al beobachteten Patienten mit idiopathischem VHF über einen Zeitraum von 27 Jahren und stellten fest, dass pathologische LA-Größe mit einem erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Hospitalisierung und Tod einherging⁴⁹. Andere Arbeiten hingegen stützen die These, dass ein pathologisch vergrößerter linker Vorhof nicht als Ursache, sondern als Folge von VHF anzusehen ist^{8, 50}. In einem relativ großen Studienkollektiv (n=3465 Patienten) fanden Dittrich et al, dass VHF einen unabhängigen Risikofaktor für LA-Dilatation darstellt⁸.

Auf Grundlage dieser kontroversen Hypothesen ergibt sich, dass die LA-Größe und der Pathomechanismus von VHF in komplexen Wechselwirkungen miteinander stehen und sich gegenseitig bedingen.

Darüberhinaus stellt die LA-Größe einen wichtigen Parameter in Zusammenhang mit der PVI dar. Exakte Kenntnisse über die LA- und Pulmonalvenen-Anatomie sind Voraussetzung für Planung und Durchführung der Katheterablation. Zusätzlich gilt die LA-Größe als wichtiger prädiktiver Faktor für den Erfolg der PVI. Studien belegen, dass die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus nach erfolgreicher Katheterablation mit einer Abnahme des LA-Volumens⁵ und einer Verbesserung der linksatrialen Ejektionsfraktion assoziiert ist³⁸. Reant et al beobachteten ein Kollektiv von 48 Patienten mit idiopathischem VHF nach erfolgreicher PVI: in einem Zeitraum von 12 Monaten post PVI wurde echokardiographisch eine stetige Abnahme der LA-Größe dokumentiert⁶. Bemerkenswert ist, dass gleichzeitig mit der Verringerung des LA-Volumens bei Erhalt des Sinusrhythmus eine Verbesserung der systolischen wie auch der diastolischen LV-Funktion zu verzeichnen war⁶. Darüber hinaus steht das Ausmaß der LA-Vergrößerung in engem Zusammenhang mit dem Auftreten von VHF-Rezidiven nach initial erfolgreicher PVI^{51, 52, 53}.

Für die adäquate Risikostratifizierung von Patienten mit Vorhofflimmern sowie zur effektiven Therapieplanung und Durchführung von Ablationsprozeduren ist daher die Etablierung eines non-invasiven, strahlungsfreien und standardisierten Bildgebungsansatzes zur exakten und reproduzierbaren LA-Darstellung und –Größenbestimmung von entscheidender Bedeutung.

1.4. Methoden zur Evaluation linksatrialer Dimensionen

Für die Bestimmung der LA-Größe existieren in der klinischen Routinediagnostik verschiedene bildgebende Verfahren und unterschiedliche Parameter ⁹.

1.4.1. Echokardiographie

In der klinischen Routinediagnostik ist der mittels M-Mode in der transthorakalen Echokardiographie von anterior nach posterior gemessene Diameter der am häufigsten verwendete Parameter zur LA-Größenbestimmung. Weil dieses Messverfahren schnell und non-invasiv ist, eignet es sich sowohl zur initialen Diagnostik als auch zu seriellen Verlaufsuntersuchungen. Allerdings wird mit der M-Mode Echokardiographie der Vorhof nur in einer Dimension dargestellt, so dass dieses Verfahren die wahre LA-Größe nicht zuverlässig erfasst ⁹. Dies ist insbesondere bei pathologischer LA-Vergrößerung der Fall. Denn die LA-Dilatation spielt sich nicht nur in der anterior-posterioren Ebene ab, sondern auch in der medial-lateralen und der superior-inferioren Ebene und führt so häufig zu einer asymmetrischen Geometrie des Vorhofs. Hier unterschätzt die M-Mode Echokardiographie als eindimensionales Verfahren häufig das wahre Ausmaß der LA-Vergrößerung. Eine optimale LA-Größen-Evaluation wird vorzugsweise eine dreidimensionale Volumenmessung darstellen ^{9, 54}.

In der zweidimensionalen (2D) Echokardiographie kann das LA-Volumen mit unterschiedlichen Verfahren abgeschätzt werden, wobei der Berechnung verschiedene geometrische Annahmen zugrunde liegen, die eine gewisse Symmetrie des Vorhofs voraussetzen. Hierbei gelten die biplane Flächen-Längen-Methode und die modifizierte Berechnung nach Simpson als zuverlässigste Verfahren ⁵⁵.

In den letzten Jahren wurde die dreidimensionale (3D) Echokardiographie zur Evaluation linksatrialer Dimensionen in die klinische Diagnostik eingeführt. Für dieses Verfahren konnte eine hohe Übereinstimmung mit anderen bildgebenden Verfahren wie der kardialen MRT belegt werden. Im Vergleich mit 2D-echokardiographischen Messmethoden zeigt die 3D-Echokardiographie die geringste Inter- und Intra-reader Variabilität und die höchste Interstudy-Reliabilität ⁵⁶. Allerdings waren die bisherigen Studien zur LA-Größen-Evaluation mittels 3D-Echokardiographie durch geringe Fallzahlen limitiert. Zudem existieren nach wie vor technische Einschränkungen hinsichtlich der zeitlichen Auflösung und insbesondere der räumlichen Abdeckung. Weil für die Datenerhebung ein relativ konstantes RR-Intervall benötigt wird, kann

die Bildqualität bei VHF mit stark wechselnder ventrikulärer Überleitung in bedeutendem Umfang beeinträchtigt sein ⁵⁷.

1.4.2. Computertomographie

Während der letzten Jahre hat die Multi-Slice-Computertomographie (MSCT) für die kardiale Bildgebung einen vermehrten Einsatz gefunden. Es handelt sich dabei um eine relativ weit verbreitete und gut reproduzierbare Bildgebungsmodalität, die die anatomischen Gegebenheiten des LA und der Pulmonalvenen schnell und genau darstellen kann. Aufgrund ihrer guten räumlichen Auflösung können LA-Volumina anhand der modifizierten Simpson-Methode zuverlässig quantifiziert werden ⁵⁸. Nachteile stellen die hohe Strahlenexposition und die Verwendung von potentiell nephrotoxischen Kontrastmitteln dar, so dass der Stellenwert der MSCT insbesondere hinsichtlich serieller Verlaufsbeobachtungen deutlich limitiert erscheint. Außerdem führen schnelle Herzfrequenzen und Arrhythmien zu relevanten kardialen Bewegungsartefakten und damit zu einer erheblichen Einschränkung der Bildqualität, was die Bilddatenakquisition und -auswertung insbesondere bei Patienten mit VHF beeinträchtigt.

1.4.3. Rotationsangiographie

Eine weitere Methode zur genauen Darstellung des LA und der Pulmonalvenen stellt die kontrastmittelgestützte invasive Rotationsangiographie dar. Während kardiale MRT- und CT-Untersuchungen vor der PVI Prozedur durchgeführt werden, und sich die erhobenen Daten dadurch eventuell von denen zum Zeitpunkt des Eingriffs unterscheiden, kann die Rotationsangiographie unmittelbar periprozedural im Rahmen der PVI durchgeführt werden. Kriatselis et al. untersuchten in einer Studie erstmalig die Darstellung des LA und der Pulmonalvenen per kontrastmittelgestützter Rotationsangiographie während Adenosin-induzierter Asystolie und kamen zu dem Ergebnis, dass es sich um ein gut durchführbares Verfahren handelt ⁵⁹. In einer weiteren Studie konnte diese Arbeitsgruppe zeigen, dass sich die Methode zur exakten Darstellung des LA und der Pulmonalvenen während der PVI eignet ⁶⁰. Bei 31 von 44 Patienten (70 %) mit VHF konnte die Rhythmusstörung durch die mit Hilfe der Rotationsangiographie durchgeführten PVI nachhaltig in einen Sinusrhythmus überführt werden ⁶⁰. Allerdings kann diese Methode aufgrund der notwendigen Adenosin-induzierten Asystolie

mit entsprechender klinischer Symptomatik nicht ohne Sedierung des Patienten angewandt werden ⁵⁹.

Müller et al. verglichen in ihrer Studie verschiedene Verfahren zur LA-Größenevaluation und kamen zu dem Ergebnis, dass die Volumina in der invasiven Angiographie systematisch überschätzt werden. Weitere Nachteile werden neben dem invasiven Ansatz in der Strahlenexposition und der Verwendung jodhaltigen Kontrastmittels gesehen, so dass sich die angiographischen Methoden wenig attraktiv im Hinblick auf serielle Nachbeobachtungen darstellen ⁶¹.

1.4.4. Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) gilt als akkurates Verfahren zur non-invasiven Evaluation des LA-Volumens ⁶². Die kardiale MRT besitzt eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung, und die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit zur funktionellen und volumetrischen Evaluation der kardialen Kavitäten sind klinisch belegt ⁶³. Alle Herzhöhlen können dreidimensional dargestellt werden und durch den inherent hohen Kontrast zwischen Blut und Myokard lassen sich die Endokardkonturen zuverlässig abgrenzen. LA-Volumina und -Funktion können somit über den gesamten Herzzyklus detailliert erfasst werden. Maseira et al etablierten an 120 kardiovaskulär gesunde Personen die für die MRT gültigen Referenzwerte für normale linksatriale Größen und Volumina unter Berücksichtigung von Geschlecht, Alter und Körperoberfläche ⁶⁴.

Neben der Vermessung von Diameter und Fläche des LA wird das LA-Volumen äquivalent zur MSCT mithilfe des modifizierten Simpson-Verfahrens bestimmt; aufgrund der hohen zeitlichen Auflösung der MRT können hierbei zusätzlich end-diastolisches und end-systolisches Volumen evaluiert und linksatriales Schlagvolumen und Ejektionsfraktion berechnet werden. Eine weitere Möglichkeit zur LA-Volumen-Evaluation stellt die kontrastmittelverstärkte dreidimensionale MR-Angiographie dar, wobei der linke Vorhof segmentiert und das Volumen in ml direkt bestimmt wird.

Zusätzlich liefert die MRT genaue Informationen über die Pulmonalvenen- und LA-Anatomie und eignet sich somit hervorragend für die Planung und Durchführung von Katheterablationsverfahren wie der PVI ⁵⁷. Durch die fehlende Strahlenexposition bietet das Verfahren außerdem die Möglichkeit zur seriellen Untersuchung im Rahmen von Nachkontrollen. Bei VHF-Patienten mit stark wechselnder Überleitung kann die Variation der

RR-Intervalle zu einer eingeschränkten Bildqualität führen.

1.5. Aufgabenstellung

Für die kardiale Funktionsdiagnostik und die Beurteilung kardialer Volumina ist die MRT als Referenzstandard etabliert⁶⁵. Allerdings ist die Evaluation des linken Vorhofs zur Planung und Durchführung der PVI hinsichtlich der zur Verfügung stehenden Techniken und Messgrößen bislang noch nicht standardisiert. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, anhand eines Patientenkollektivs mit symptomatischem VHF und der Indikation zur PVI den zuverlässigsten Parameter zur Evaluation linksatrialer Dimensionen unter Einsatz der kardialen MRT zu identifizieren. Evaluiert wurden der LA-Diameter, die LA-Fläche, das angiographische LA-Volumen und die LA-Volumen-Zeit-Kurven (= enddiastolisches und endsystolisches LA-Volumen). Die Zuverlässigkeit der Messparameter wurde anhand der Variabilität innerhalb eines (Intrareader-Variabilität) und zwischen zwei Untersuchern (Interreader-Variabilität) bestimmt. Zudem wurde die Erfolgsrate der PVI über einen Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr analysiert, um den Parameter der LA-Größenevaluation zu identifizieren, der am besten eine erfolgreiche PVI-Prozedur vorhersagt. Des Weiteren wurde in einem Teilkollektiv der Patientenpopulation die Änderung der LA-Größe und -Funktion innerhalb eines Jahres nach erfolgreicher PVI evaluiert, um den Einfluss eines wiederhergestellten Sinusrhythmus auf LA-Volumina und -Funktion zu bestimmen.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv und Studienüberblick

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Analyse umfasste 80 Patienten, die im Zeitraum von 01/2007 bis 06/2009 im Deutschen Herzzentrum Berlin einer PVI unterzogen wurden. Alle Patienten wiesen paroxysmales oder nicht-paroxysmales symptomatisches VHF auf und waren medikamentös austherapiert.

Ausschlusskriterien dieser Studie waren eine in der Echokardiographie gemessene LA-Größe über 5,5 cm oder das Vorhandensein zusätzlicher kardiovaskulärer Erkrankungen mit Einfluss auf die Vorhofgröße (valvuläre Erkrankungen, reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion oder ein therapierefraktärer arterieller Hypertonus). Außerdem galten die allgemeinen Kontraindikationen für die Durchführung einer kardialen MRT Untersuchung: Körpergewicht über 130 kg, Klaustrophobie, implantierter Herzschrittmacher oder Cardioverter Defibrillator (AICD), zerebrale Gefäßclips sowie metallische Fremdkörper (z.B. Granatsplitter) oder implantierte Insulin- oder Zytokinpumpen. Von allen Patienten wurde nach ausführlicher Aufklärung über den Untersuchungsablauf und potentielle Risiken eine unterschriebene Einverständniserklärung eingeholt.

Alle Patienten wurden innerhalb einer Woche vor der PVI mit der kardialen MRT untersucht; zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden neben der Anamnese der Patienten die kardiovaskulären Risikofaktoren und die aktuelle Medikation erfasst sowie ein Ruhe-EKG aufgezeichnet. Am Tag vor der PVI wurde eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss intrakardialer Thromben durchgeführt. In dieser zweidimensionalen Echokardiographie-Untersuchung wurden zudem der LA-Diameter und die LA-Fläche in der End-Diastole gemessen sowie das diastolische und systolische LA-Volumen entsprechend der etablierten Flächen-Längen-Methode berechnet⁹.

Die PVI wurde als erfolgreich definiert, wenn innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von 12 Monaten eine VHF-Rezidiv-Freiheit bestand, welche durch serielle Elektrokardiogramme in Ruhe (nach einem, zwei, drei, sechs, neun und zwölf Monaten), wiederholten 24-Stunden-Langzeit-EKGs (nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten) objektiviert und klinisch durch die Abwesenheit von Symptomen bestätigt wurde. Innerhalb der ersten drei Monate nach der Ablation wurden eventuell erneut auftretende Rhythmusstörungen als klinisch nicht relevant eingestuft (sog. ‚blanking period‘), da solche frühen Rezidive nachgewiesenermaßen keinen Einfluss auf die langfristige Rhythmusstabilität der Patienten haben³⁴. Des Weiteren wurden die

Patienten instruiert, sich bei erneut aufgetretenen symptomatischen Arrhythmien unmittelbar in der kardiologischen Ambulanz des Deutschen Herzzentrums Berlin vorzustellen, um eventuelle Rhythmusstörungen durch zusätzliche EKG-Aufzeichnungen zu dokumentieren.

2.2. Magnetresonanztomographie (MRT)

Alle Patienten wurden vor der MRT-Untersuchung detailliert über die Besonderheiten der Untersuchungsmethode, mögliche Risiken der MRT und eventuelle Nebenwirkungen des verwendeten Kontrastmittels aufgeklärt. Die erforderlichen end-expiratorische Atemmanöver wurden erklärt und geübt.

Die Untersuchungen wurden an einem 3-Tesla-Magnetresonanztomographen der Firma Philips durchgeführt (Philips Achieva, Best, Niederlande; Quasar-Dual-Gradientensystem (Gradientenstärke 20 mT/m; 200 mT/m/ms); Software-Release 2.6.1) unter Verwendung einer spezifischen, aus 6 Elementen bestehenden Herzspule. Die Patienten wurden in Rückenlage auf dem Untersuchungstisch gelagert und ein venöser Zugang wurde in einer Kubitalvene angelegt. Um potentiellen Bewegungsartefakten durch Herzschlag und Atmung des Patienten vorzubeugen, wurden die Bilder in EKG-getriggerten Sequenzen in Atemanhaltetechnik akquiriert. Zur Synchronisation von Herzschlag und Bildgebung wurde hierzu ein zweidimensionales Vektor-EKG über vier ventral auf dem linken Hemithorax platzierten Elektroden abgeleitet. Zur Synchronisation und Überprüfung der Atemanhaltetechnik wurde neben dem EKG bei allen Patienten ein Atemgurt angelegt und kontinuierlich die Atemkurve überwacht. Außerdem erhielten die Patienten einen Gehörschutz; über ein in den Kopfhörer integriertes Mikrophon fand die Kommunikation mit dem Untersucher statt. Für den Fall neu auftretender Klaustrophobie oder Unverträglichkeit des Kontrastmittels erhielten die Patienten eine Notfall-Klingel.

2.2.1. MRT-Cine-mode-Verfahren

Für die Erfassung der gewünschten LA-Dimensionen erfolgte die Datenakquisition im Cine-mode-Verfahren, wobei jede Schicht über die gesamte Herzaktion mit einer zeitlichen Auflösung von 30 Phasen pro Herzzyklus aufgenommen wurde. Die multiplen Schichten wurden während

repetitiver, sechs bis acht Sekunden dauernder end-expiratorischer Atemanhalte-Manöver akquiriert. Für die Cine Aufnahmen wurde eine „balanced turbo field echo“-Sequenz verwendet; die entsprechenden Sequenzparameter sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 2: Technische Parameter der Cine Sequenzen.

Technische Parameter	
Repetitionszeit (TR)	3,5 ms
Echozeit (TE)	1,8 ms
Flipwinkel	45 °
Räumliche Auflösung in der bildgebenden Schicht	1,8 x 1,8 mm ²
Schichtdicke	8 mm
Parallele Bildgebung (SENSitivity Encoding)	SENSE-Faktor 2,0
EKG-Gating	Retrospektiv

Zu Beginn der Untersuchung erfolgte eine Übersichtsaufnahme (Survey) des Thorax in transversaler, sagittaler und koronarer Schichtführung zur Lokalisation des Herzens mit anschließendem Rechendurchlauf zur Anpassung der Spulensensitivitäten (Reference-Scan). Zur Definition der intrinsischen Achse des linken Ventrikels wurde als erstes eine einfach angulierte Schicht orthogonal zur Transversalebene von der Herzspitze durch den Koadaptationspunkt der Mitralklappe gelegt und im Cine-mode aufgenommen. Orthograd zu dieser einfach angulierten Schicht wurde dann eine doppelt angulierte Ebene wiederum durch die Herzspitze und den Koadaptationspunkt der Mitralklappe akquiriert. Nach dieser Korrektur der Winkelfehler erfolgte die Akquisition der standardisierten kardialen Geometrien: die Kurzachsenorientierung wurde orthogonal zu der doppelt angulierten Schichtgeometrie und in orthogonaler Schichtführung zu einer eingezeichneten Hilfslinie zwischen Herzspitze und Koadaptationspunkt der Mitralklappe geplant und es wurden multiple, lückenlose 2D-Schichten mit Abdeckung des gesamten linken Ventrikels aufgezeichnet (je nach Größe des linken Ventrikels zwischen zehn und vierzehn Schichten). Orthogonal zur Kurzachsenorientierung erfolgte die Planung des Vierkammerblicks inferior des linksventrikulären Ausflusstraktes zwischen den Papillarmuskeln des linken Ventrikels (LV) und durch die laterale Spitze des rechten Ventrikels (RV); um hierbei eine Abdeckung des gesamten linken Vorhofs zu erzielen wurde diese Schichtgeometrie ebenfalls mit multiplen, lückenlosen 2D-Schichten aufgenommen (acht bis zehn Schichten je nach Vorhofgröße). Orthogonal zur Vierkammer-Orientierung wurde der Zweikammerblick durch die Herzspitze und den Koadaptationspunkt der Mitralklappe akquiriert. Die Planung des

Dreikammerblicks erfolgte mit Hilfe des sogenannten Drei-Punkt-Plan-Scan Tools unter Vorgabe dreier festgelegter Punkte (Herzspitze, Koadaptationspunkt der Mitralklappe und Aortenbulbus) zur eindeutigen Definition der Schichtgeometrie.

2.2.2. Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie

Bei der kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie (MRA) handelt es sich um ein Daten-Subtraktions-Verfahren, bei dem ein nativer Datensatz von einer kontrastmittelverstärkten Aufnahme abgezogen wird. So können allein die kontrastmittelgefüllten Hohlräume des Herzens und der großen thorakalen Gefäße dargestellt und evaluiert werden. Diese Aufnahme wurde bei allen Patienten direkt an das Cine-Mode-Verfahren angeschlossen. Die Grundsequenz der Bilddatenakquisition war eine „3D-fast-field-echo“-Sequenz (3D-FFE), die entsprechenden technischen Parameter sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Sequenzparameter der Magnetresonanztomographie

Technischer Parameter	
Repetitionszeit (TR)	4,3 ms
Echozeit (TE)	1,5 ms
Flipwinkel	20°
Räumliche Auflösung in der bildgebenden Schicht	1,1 x 1,1 mm ²
Schichtdicke	1,6 mm
Anzahl der Schichten	60
Parallele Bildgebung (SENSitivity Encoding)	SENSE-Faktor 1,8

Während eines Atemstopps in Inspiration von etwa 30 Sekunden Dauer wurde ein Datensatz in Vierkammerorientierung mit Abdeckung des gesamten LA und der Pulmonalvenen aufgenommen. Die erste Dynamik wurde nativ aufgenommen, während die zweite und dritte Dynamik als kontrastmittelverstärkte Dynamiken akquiriert wurden. Um bei der Aufnahme des Kontrastmitteldatensatzes maximale Signalintensitäten zu gewährleisten, muss sich zum Zeitpunkt der Bilddatenakquisition die maximale Kontrastmittelkonzentration im Untersuchungsvolumen - also dem LA - befinden. Deshalb ist es nicht nur wichtig, dass das Kontrastmittel gleichmäßig injiziert wird, sondern auch, dass der Beginn der Datenakquisition

auf die Kontrastmittelpassage abgestimmt wird. In unserer Studie wurde die Gleichmäßigkeit der Kontrastmittelgabe über maschinelle Injektion durch ein vollautomatisches Injektionssystem (Medrad®, Volkach, Deutschland) erzielt. Bei dem Kontrastmittel handelte es sich um Gadolinium-BOPTA (Multihance®, Bracco, Konstanz, Deutschland), welches den Patienten in einer Dosis von 0,1 mmol/kg KG mit einer Geschwindigkeit von 3,0 ml/s über die Kubitalvene verabreicht wurde. Direkt im Anschluss wurde ein NaCl-Bolus von 15 ml ebenfalls mit einer Geschwindigkeit von 3,0 ml/s injiziert, um die schnelle Anflutung des Kontrastmittels im Zielgebiet sicherzustellen. Damit der Start der Datenakquisition mit dem Einfluten des Kontrastmittels in das LA abgestimmt werden konnte, wurde zum Injektionszeitpunkt eine koronale 2D-Echo-Gradienten-Sequenz in Echtzeit mit einer zeitlichen Auflösung von einer Sekunde gestartet (sog. Bolus-Track). Sobald das Kontrastmittel das LA erreichte, wurde nach einem inspiratorischen Atemkommando die räumlich hoch aufgelöste 3D-Sequenz der MR-Angiographie gestartet.

2.3. Elektrophysiologische Untersuchung (EPU)/Pulmonalvenenisolation

Eine orale Antikoagulation wurde sieben Tage vor der geplanten Katheterablation beendet und ab einem INR-Wert unter 1,8 bis einen Tag vor dem Eingriff durch subkutan appliziertes niedermolekulares Heparin ersetzt. In einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) wurden innerhalb von 24 Stunden vor der Ablation linksatriale Thromben ausgeschlossen.

Die Ablationsprozedur wurde unter intravenöser Sedierung mit Propofol durchgeführt. Über einen Zugang in der rechten Femoralvene wurde ein vierpoliger Katheter (Typ Josephson, Bard, Lowell, MA, USA) bis in den rechten Vorhof vorgeschoben. Über die linke Femoralvene wurde mit einem diagnostischen Katheter (Inquiry, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) der Koronarsinus sondiert, und nach zweifacher transseptaler Punktion wurden zwei SL1 Katheterschleusen (St. Jude Medical) in den linken Vorhof eingebracht. Um eine aktivierte Gerinnungszeit zwischen 250 und 350 Sekunden beizubehalten, wurde intravenös Heparin appliziert. Während Adenosin-induzierter Asystolie wurde eine Rotationsangiographie durchgeführt, um die Ostien der Pulmonalvenen zu identifizieren und im elektroanatomischen Mapping darzustellen. Mithilfe des Mappingsystems Carto (Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, USA) wurden mindestens 40 Messpunkte an den Wänden des linken Vorhofs, den Pulmonalvenenostien, dem linken Herzohr und dem Mitralklappenannulus erfasst, und anhand

dieser wurde eine dreidimensionale Landkarte des linken Vorhofs rekonstruiert. Zum zirkumferentiellen Mapping wurde ein zehnpoliger Lassokatheter (Biosense Webster) so nah wie möglich an die Pulmonalvenenostien herangebracht. Es wurden bipolare Elektrogramme mit einer Bandbreiten-Filterung von 30-500 Hz abgeleitet und digital aufgezeichnet (EPMed Systems Inc.). Mithilfe des Mappingkatheters wurden die in die Pulmonalvenen einstrahlenden myokardialen Faserbündel in Form von scharfen Spikes, die neben dem atrialen Elektrogramm zur Darstellung kamen, identifiziert. Daraufhin wurde ein gespülter 3,5 mm Tip-Ablationskatheter (NaviStar Thermocool, 7.5 Fr., D-curve, Biosense Webster) etwa fünf bis zehn Millimeter von den Pulmonalvenenöffnungen entfernt im linken Vorhof positioniert, und durch Radiofrequenz-Energie-Abgabe (30-35 Watt und 43° Celsius Maximaltemperatur) wurden anschließend zirkuläre Ablationslinien um die Pulmonalvenenostien gezogen. Radiofrequenz-Energie wurde solange abgegeben, bis die Amplitude des abgeleiteten bipolaren Elektrogramms weniger als 0,1 mV betrug oder um mindestens 85 % reduziert worden war. Konnte durch die Ablation kein vollständiger Konduktionsblock erreicht werden, wurde die zirkumferentielle Ablationslinie mithilfe des Lassokatheters „gemappt“ und auf eventuelle Unterbrechungen untersucht. Im Fall einer unterbrochenen Läsionslinie wurden weitere Ablationspunkte appliziert, bis die vollständige elektrische Isolation aller Pulmonalvenen erreicht war. Als bewiesen galt die elektrische Isolierung bei Verschwinden der pulmonalvenösen Signale im atrialen Elektrogramm des Lassokatheters.

Nach einer Wartezeit von 30 Minuten wurde der Konduktionsblock an allen Pulmonalvenen erneut überprüft. Im Fall eines Wiederauftretens einer Leitung aus den Pulmonalvenen erfolgten weitere Energieabgaben zur Schließung der unterbrochenen Läsionslinien bis zur vollständigen Pulmonalvenenisolation. Es wurden keine weiteren Ablationen im LA vorgenommen, d.h. keine zusätzlichen Läsionslinien gezogen oder LA-Bereiche mit fraktionierter elektrischer Aktivität ablatiert.

2.4. Auswertung der MRT-Bild-Daten

Ziel der Untersuchung war es, die folgenden 4 Dimensionen des linken Atriums zu bestimmen: LA-Durchmesser, LA-Fläche, angiographisches LA-Volumen und LA-Volumen-Zeit-Kurven. Die wie oben beschrieben gewonnenen Daten aus der MRT-Untersuchung wurden auf eine Philips Workstation transferiert (Extended MR Workspace Release 2.6.1, Philips Medical

Systems Best, Niederlande) und dort mit der kardialen Analysesoftware ausgewertet.

Alle folgenden Messungen wurden von zwei erfahrenen Untersuchern unabhängig voneinander vorgenommen, um die Interreader-Variabilität zu bestimmen. Außerdem führte einer der beiden Untersucher nach 3 Monaten einen zweiten geblindeten Messvorgang durch, so dass die Intrareader-Variabilität evaluiert werden konnte.

Der Durchmesser des Atriums wurde entsprechend den aktuellen Standards der Echokardiographie im 3-Kammerblick bestimmt; hierfür wurde das letzte Phasenbild vor der Öffnung der Mitralklappe als Enddiastole des Vorhofs definiert. In anterior-posteriorer Richtung wurde eine Gerade zwischen interatrialem Septum und lateraler Vorhofwand eingezeichnet und der Diameter in mm gemessen (Abb. 1).

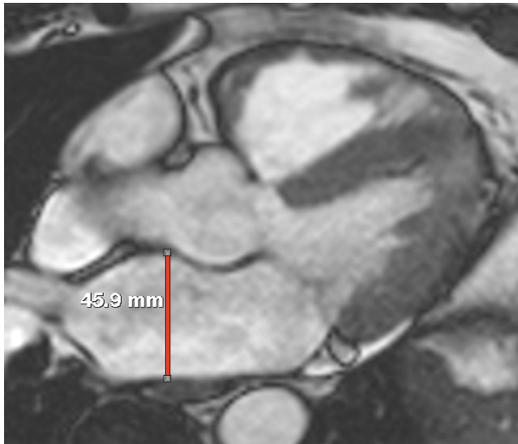


Abb. 1: Cine-Aufnahme in der Schichtorientierung eines 3-Kammerblicks (letztes Phasenbild vor Öffnung der Mitralklappe). Messung des LA-Diameters in anterior-posteriorer Richtung.

Die LA-Fläche wurde im konventionellen Vierkammerblick bestimmt; es wurde ebenfalls das letzte Phasenbild vor der Öffnung der Mitralklappe als Enddiastole des Vorhofs definiert und für die Messung herangezogen. Dazu wurden die endokardialen Konturen entlang der Vorhofwand manuell eingezeichnet, und die LA-Fläche in cm^2 bestimmt (Abb. 2).

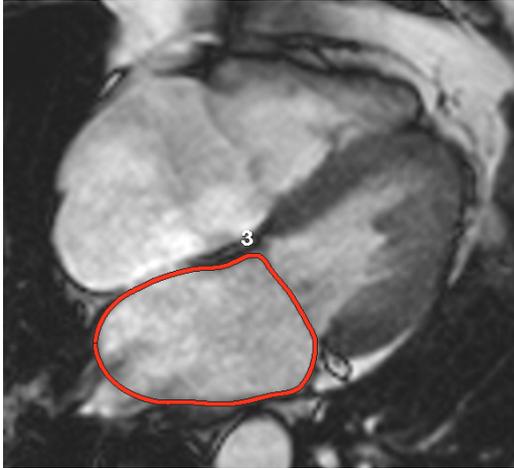


Abb. 2: Cine-Aufnahme in der Schichtorientierung eines 4-Kammerblicks (letztes Phasenbild vor Öffnung der Mitralklappe) und direkte Planimetrie der LA-Fläche.

Um das angiographische LA-Volumen zu bestimmen, wurde in der dreidimensionalen Rekonstruktion der MR-Angiographie der linke Vorhof segmentiert. Hierbei dienten die Mitralsegel zur Separation von linkem Vorhof und linkem Ventrikel; die Pulmonalvenen und das linke Vorhofrohr wurden manuell exkludiert. Das segmentierte LA-Volumen wurde in ml berechnet (Abb. 3).

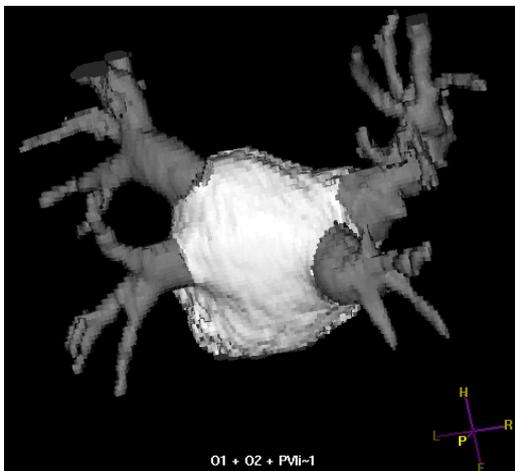


Abb. 3: Dreidimensionale Rekonstruktion des LA (weiß) und der Pulmonalvenen (grau) in der MR-Angiographie. Berechnung des segmentierten LA-Volumens.

Die LA-Volumen-Zeit-Kurven wurden entsprechend der Scheibchen-Summations-Methode nach Simpson bestimmt. In jeder Schicht der Cine-Aufnahmen in Vierkammerorientierung wurden die endokardialen Konturen des linken Vorhofs manuell in der Vorhofdiastole eingezeichnet und

über eine semi-automatische Konturerkennung auf alle weiteren Phasenbilder übertragen; ggf. wurde eine entsprechende manuelle Korrektur der Konturen vorgenommen. Die Abgrenzung des linken Vorhofs von den Pulmonalvenen erfolgte in Höhe der Pulmonalvenenostien (Abb. 4).

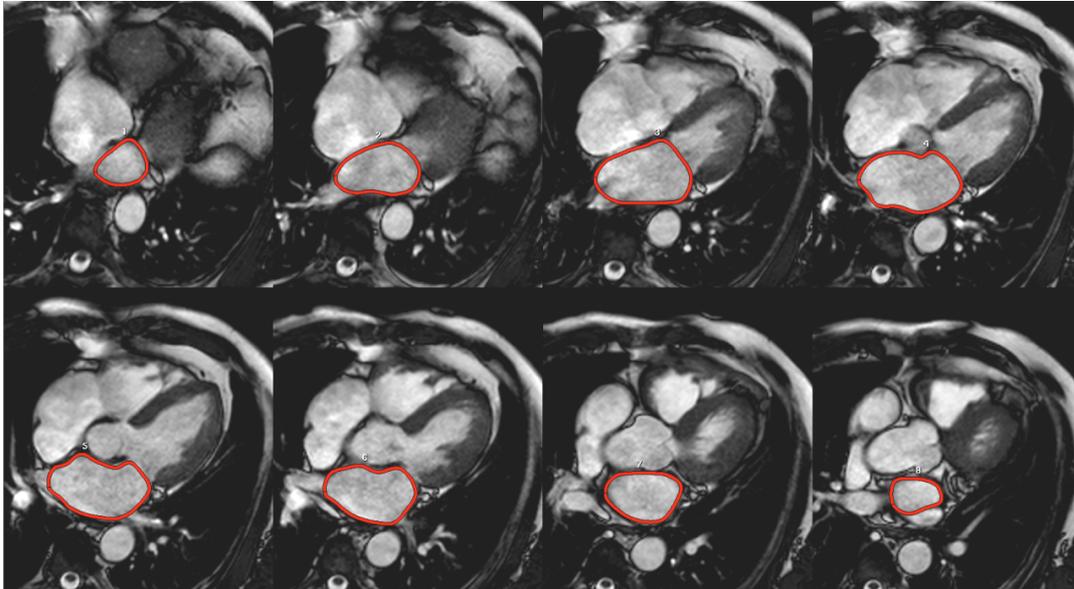


Abb. 4: Cine-Aufnahmen in der Schichtorientierung eines 4-Kammerblicks mit multiplen Schichten zur Volumetrie des LA (Scheibchen-Summations-Methode nach Simpson).

Unter Anwendung der Simpson-Regel, die besagt, dass sich das Gesamtvolumen aus den Einzelvolumina der Schichten unter Berücksichtigung der Schichtdicke zusammensetzt (Scheibchen-Summations-Methode), wurde das LA-Volumen berechnet. Durch die Übertragung der Endokardkonturen auf alle Phasenbilder des Herzzyklus konnten entsprechende Volumen-Zeit-Kurven des linken Vorhofs bestimmt werden; das resultierende größte Volumen wurde als diastolisches LA-Volumen und das kleinste als systolisches LA-Volumen definiert (Abb. 5).

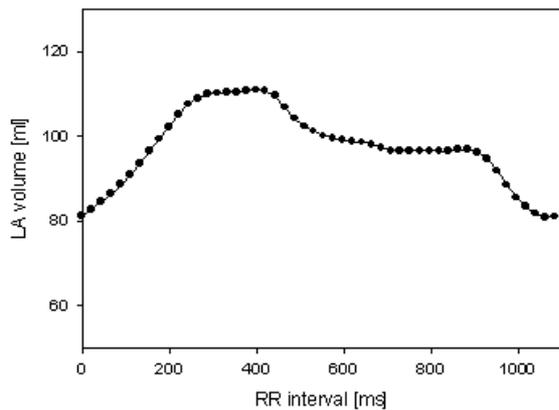


Abb. 5: Volumen-Zeit-Kurve des linken Vorhofs während eines Herzzyklus.

Die linksatriale Ejektionsfraktion wurde in Prozent berechnet, indem das systolische vom diastolischen LA-Volumen subtrahiert und die Differenz durch das diastolische LA-Volumen dividiert wurde (Angabe in %). Schließlich wurden alle LA-Messungen des Nachbeobachtungszeitraums auf die Basiswerte vor PVI normiert und die Veränderung der LA-Parameter über die Zeit in Prozent berechnet.

2.5. Nachbeobachtungszeitraum

Zur Rhythmisdokumentation wurden nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten serielle Elektrokardiogramme in Ruhe sowie 24-Stunden-Langzeit-EKGs aufgezeichnet. Eine zusätzliche EKG-Dokumentation erfolgte kurzfristig bei subjektiv empfundenen Herzrhythmusstörungen. Eine erfolgreiche PVI Prozedur wurde durch einen konstanten Sinusrhythmus innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums definiert, wobei die ersten drei Monate nach der Ablation nicht berücksichtigt wurden.

Ein Teilkollektiv aller Patienten erklärte sich einverstanden, sich zusätzlich im Rahmen der genannten Nachbeobachtungsuntersuchungen nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten einer erneuten MRT-Untersuchungen zu unterziehen. So konnte untersucht werden, welche Auswirkungen die erfolgreiche Wiederherstellung des Sinusrhythmus auf die linksatrialen Dimensionen sowie die LA-Funktion im ersten Jahr nach PVI hatte. Die MRT-Untersuchungen wurden jeweils nach identischem Protokoll wie oben beschrieben durchgeführt. Dieses Patienten-Teilkollektiv, von nun an Follow-up-Kollektiv genannt, bestand aus 41 Patienten. Die

Auswertung der Nachuntersuchungen erfolgte wie oben beschrieben, unter Blindung hinsichtlich Patientendaten und Untersuchungszeitpunkt.

2.6. Statistik

Alle statistischen Auswertungen wurden mit SPSS 17.0.0 (Chicago, Illinois) erstellt. Für alle metrischen Parameter wurden die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen (SD) angegeben. Der Grad der Korrelation zwischen den LA Messungen wurde nach Pearson getestet. Mit der Bland-Altman-Analyse wurde die Inter- und Intrareader-Reproduzierbarkeit der LA-Messmethoden bestimmt⁶⁶. Zusätzlich wurde der Konkordanz-Korrelationskoeffizient nach Lin berechnet, um das Ausmaß der Übereinstimmung zu quantifizieren. Dabei wurde die Übereinstimmung wie folgt beschrieben: >0,99 bedeutete nahezu perfekte Übereinstimmung; 0,95-0,99 starke Übereinstimmung; 0,90-0,95 mäßige Übereinstimmung; <0,90 geringe Übereinstimmung. Mit dem ungepaarten T-Test wurden Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht. Um den Einfluss der LA-Größe auf den Erfolg der PVI zu bestimmen, wurde die ROC (Receiver-Operating-Characteristics)-Analyse angewandt: es wurde der cut-off Wert der LA-Messungen bestimmt, der am besten den Erfolg der PVI voraussagt und anhand dieses cut-off Wertes wurden Sensitivität und Spezifität für den Erfolg der PVI errechnet.

Die Entwicklung von LA-Volumina und -Funktion während des Nachbeobachtungszeitraums wurde im Follow-up-Kollektiv per One Way ANOVA mit anschließenden paarweisen Bonferroni Post-hoc-Mehrfachvergleichen evaluiert. Um die 95 % Konfidenzintervalle (95 %-CI) der LA-Volumina über die Zeit zu vergleichen, wurden Error-bar-plots benutzt. Mithilfe des ungepaarten T-Tests wurden die Unterschiede zwischen den erfolgreich abladierten Patienten und den Patienten mit VHF-Rezidiven ermittelt.

Alle Tests waren zweiseitig und ein p-Wert <0,05 galt als statistisch signifikant.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Unter den 80 konsekutiv untersuchten Patienten mit symptomatischem paroxysmalem oder permanentem Vorhofflimmern befanden sich 29 Frauen (36 %) und 51 Männer (64 %); das Durchschnittsalter betrug 63 ± 10 Jahre (Range: 30-77 Jahre) und der BMI lag im Mittel bei 27 ± 3 kg/m² (Range: 20-36 kg/m²). 49 Patienten (61 %) wiesen intermittierendes VHF auf, 31 (39 %) hatten permanentes VHF. Die kardiovaskulären Risikofaktoren der Patienten sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	n (%)
Arterielle Hypertonie	53 (66 %)
Diabetes mellitus	10 (13 %)
Hyperlipoproteinämie	48 (60 %)
Bekannte KHK	21 (26 %)

Die MRT-Untersuchung wurde bei allen Patienten komplikationslos durchgeführt, und sämtliche akquirierte Daten konnten für die Bestimmung der LA-Parameter herangezogen werden. 42 Patienten (52 %) wiesen während der MRT-Untersuchung normfrequentes Vorhofflimmern auf, 38 (48 %) befanden sich im Sinusrhythmus. In Tabelle 5 finden sich die Angaben zur durchschnittlichen linksventrikulären (LV-)Funktion aller Patienten.

Tabelle 5: Durchschnittliche Linksventrikuläre (LV-) Funktion.

Linksventrikuläre Funktion	
LVEF, %	$58,6 \pm 5,0$
LVEDV, ml	$135,0 \pm 39,6$
LVESV, ml	$57,4 \pm 20,5$

3.2. Auswertung der LA-Größen

Die Patientenpopulation wies eine große Streubreite der gemessenen LA-Dimensionen auf: die LA-Durchmesser aller Patienten betragen Werte zwischen 27,1 mm und 54,7 mm, die LA-Flächen maßen zwischen 13,6 cm² und 37,4 cm² und das angiographisch gemessene LA-Volumen nahm Werte zwischen 50,4 ml und 247,7 ml an. Die aus den Cine-Aufnahmen nach Simpson ermittelten diastolischen bzw. systolischen LA-Volumina bewegten sich zwischen 55,6 ml und 183,2 ml, bzw. 29,0 ml und 148,5 ml.

Der LA-Durchmesser zeigte nur eine schwache Korrelation mit der LA-Fläche (Korrelationskoeffizient nach Pearson: $r=0,65$), dem angiographischen ($r=0,43$) und dem diastolischen Cine-Volumen ($r=0,53$). Die LA-Fläche korrelierte nur schwach mit dem angiographischen Volumen ($r=0,49$), hingegen stärker mit dem diastolischen Cine-Volumen ($r=0,72$). Die stärkste und signifikante Korrelation bestand zwischen angiographischem Volumen und diastolischem Cine-Volumen ($r=0,71$, $p<0,01$). Die entsprechenden Streudiagramme sind in Abbildung 6 dargestellt.

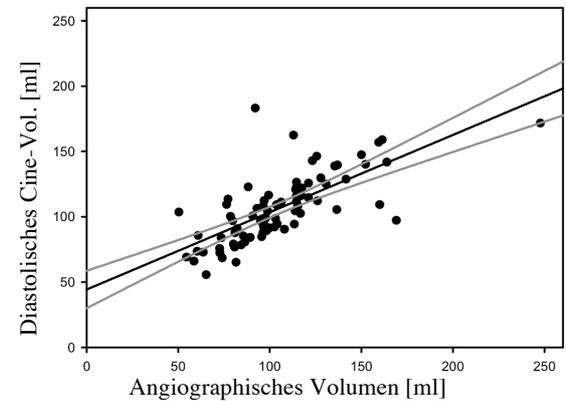
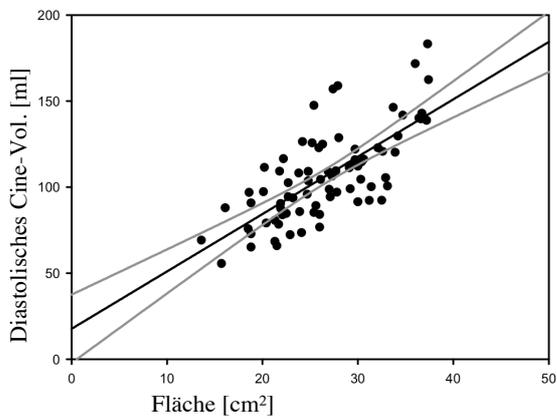
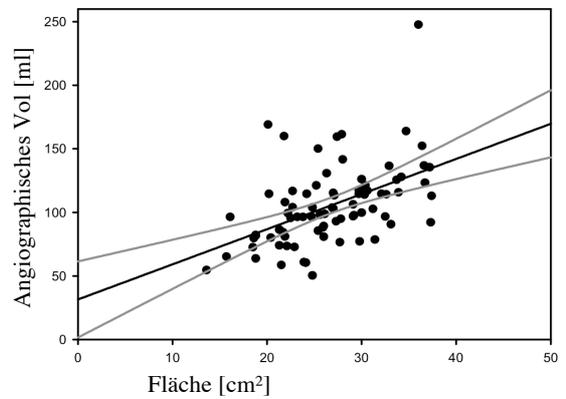
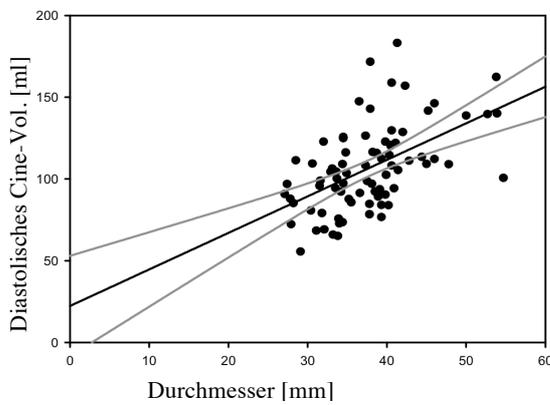
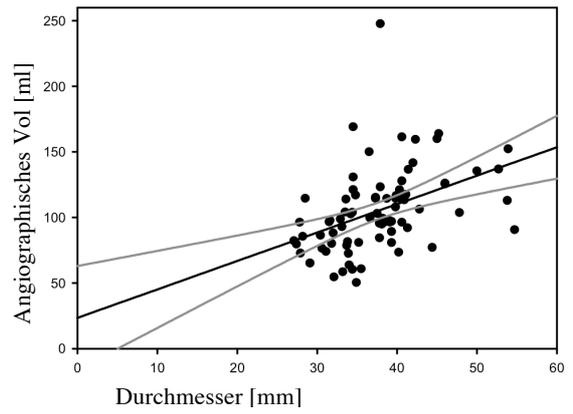
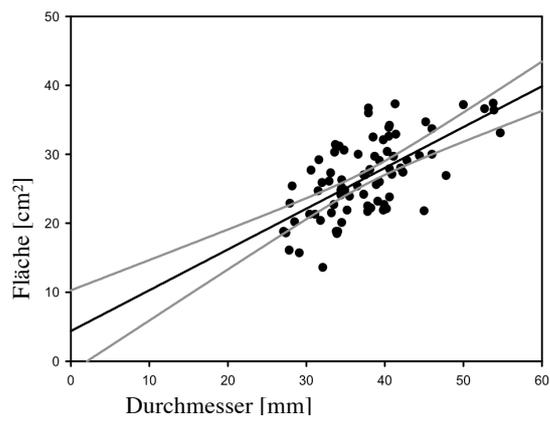


Abb. 6: Die Streudiagramme demonstrieren die Korrelation zwischen den einzelnen LA-Parametern (Durchmesser, Fläche, Angiographisches Volumen, systolisches und diastolisches Cine-Volumen). Die schwarze Linie repräsentiert jeweils die Regressionslinie, die grauen Linien die Konfidenzbänder.

3.3. Intra- und Interreader-Reproduzierbarkeit der LA-Messmethoden

Die Intrareader-Reproduzierbarkeit war für alle angewandten LA-Messgrößen hoch und die jeweilige Messabweichung (Bias) nahm dementsprechend nur minimale Werte an (Tabelle 6A, 6B). Zwischen den Untersuchern (Interreader-Reproduzierbarkeit) war die Übereinstimmung der Messungen von Durchmesser, Fläche und angiographischem Volumen gut; hingegen zeigten die Messungen der diastolischen und systolischen Cine-Volumina eine hohe Interreader-Übereinstimmung bei minimalem Bias (Tabelle 6A, 6B).

Tabelle 6A: Intra- und Interreader Variabilität.

	Read 1	Read 2	Bias [95 %-CI]	%Bias
<i>Intrareader Variabilität</i>				
Durchmesser [mm]	37.7 ± 6.2	37.7 ± 6.1	0.03 [-0.26; 0.32]	0.08
Fläche [cm ²]	26.7 ± 5.6	26.7 ± 5.3	-0.05 [-0.43; 0.34]	0.19
Angiograph. Vol. [ml]	105.2 ± 31.3	106.1 ± 29.9	-0.93 [-2.92; 1.06]	0.88
Diastol. Cine Vol. [ml]	106.6 ± 26.0	106.2 ± 24.8	0.40 [-1.12; 1.92]	0.38
Systol. Cine Vol. [ml]	76.1 ± 27.4	76.0 ± 26.0	0.69 [-0.78; 2.17]	0.91
<i>Interreader Variabilität</i>				
Durchmesser [mm]	37.7 ± 6.2	37.6 ± 6.0	0.14 [-0.54; 0.82]	0.37
Fläche [cm ²]	26.7 ± 5.6	27.3 ± 5.8	-0.59 [-1.27; 0.09]	2.21
Angiograph. Vol. [ml]	105.2 ± 31.3	105.8 ± 33.8	-0.63 [-4.59; 3.33]	0.60
Diastol. Cine Vol. [ml]	106.6 ± 26.0	106.0 ± 28.1	0.54 [-1.46; 2.54]	0.51
Systol. Cine Vol. [ml]	76.1 ± 27.4	72.3 ± 28.6	3.73 [1.89; 5.57]	4.90

Tabelle 6B: Intra- und Interreader Übereinstimmung.

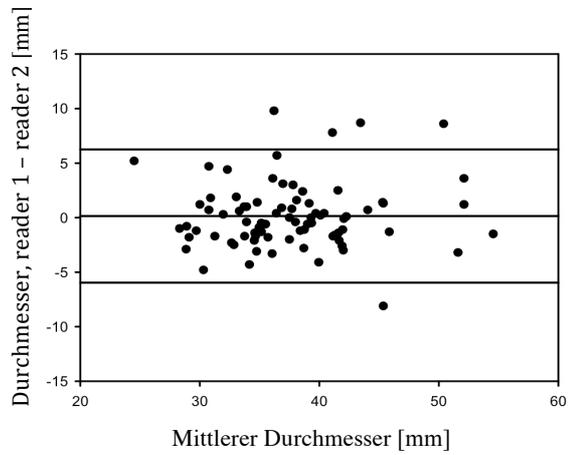
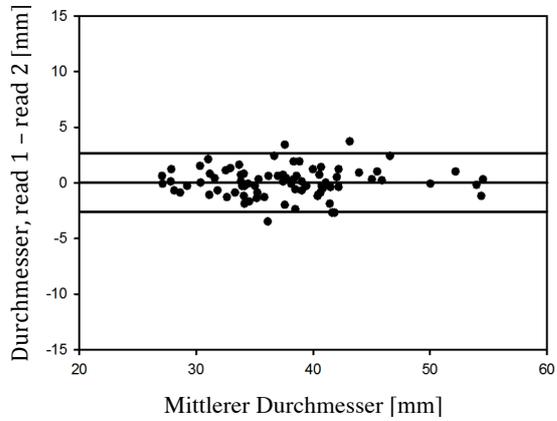
	Pearson, r	Lin's, ρ_c [95 %-CI]
<i>Intrareader Variabilität</i>		
Durchmesser [mm]	0.98*	0.98 [0.97; 0.99]
Fläche [cm ²]	0.95*	0.95 [0.93; 0.97]
Angiograph. Vol. [ml]	0.96*	0.96 [0.94; 0.98]
Diastol. Cine Vol. [ml]	0.97*	0.96 [0.95; 0.98]
Systol. Cine Vol. [ml]	0.97*	0.97 [0.96; 0.98]
<i>Interreader Variabilität</i>		
Durchmesser [mm]	0.87*	0.87 [0.82; 0.93]
Fläche [cm ²]	0.86*	0.85 [0.79; 0.91]
Angiograph. Vol. [ml]	0.85*	0.85 [0.79; 0.91]
Diastol. Cine Vol. [ml]	0.95*	0.94 [0.92; 0.97]
Systol. Cine Vol. [ml]	0.96*	0.95 [0.93; 0.97]

Die Bland-Altman-Analysen zur Intra- und Interreader-Übereinstimmung der verschiedenen LA-Messungen sind in Abbildung 7 dargestellt.

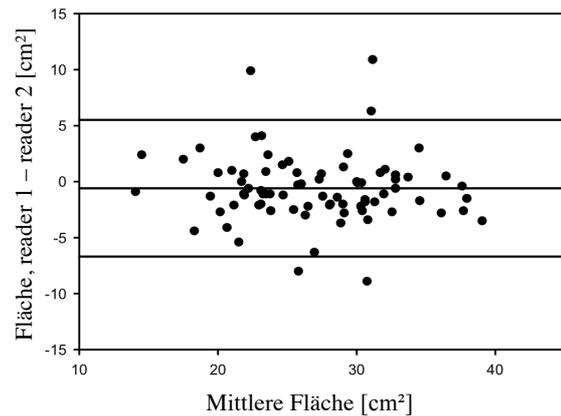
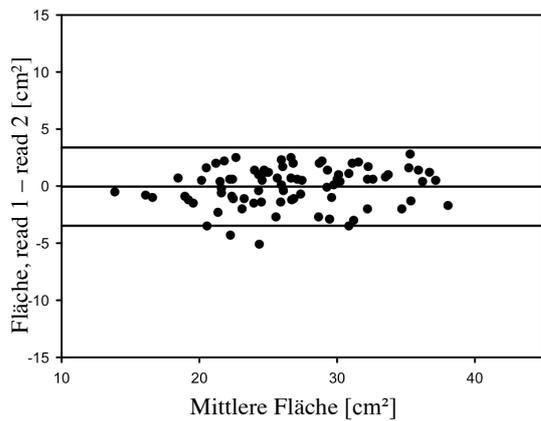
Intrareader Variabilität

Interreader Variabilität

Durchmesser



Fläche



Angiographisches Volumen

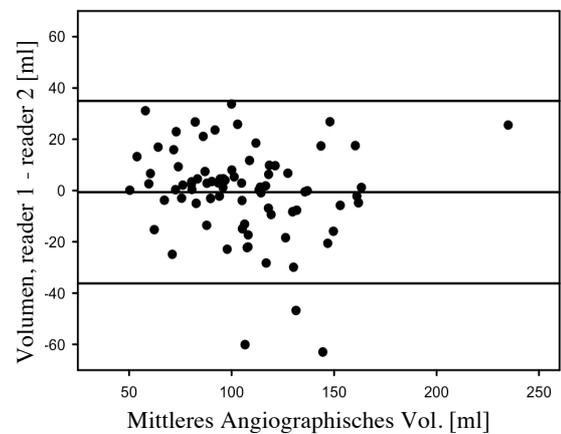
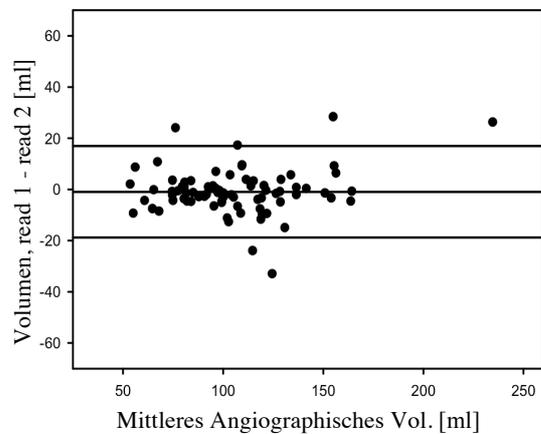
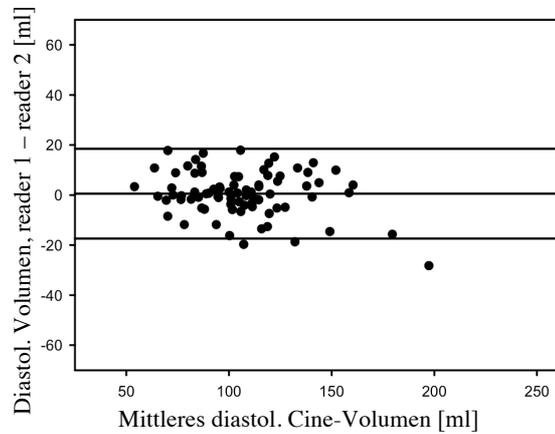
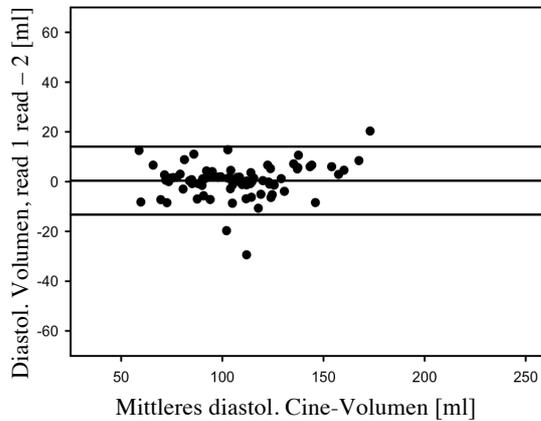


Abb. 7: Erläuterungen siehe folgende Seite

Intrareader Variabilität

Interreader Variabilität

Diastolisches Cine-Volumen



Systolisches Cine-Volumen

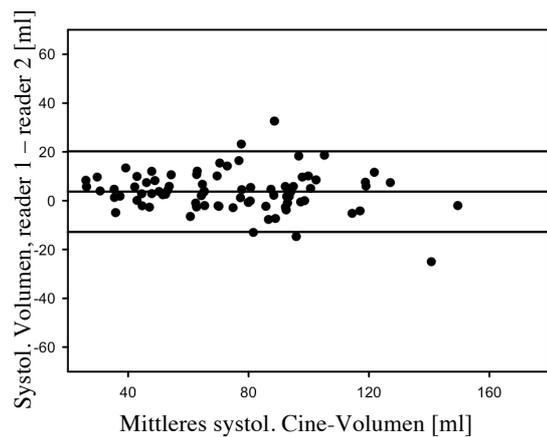
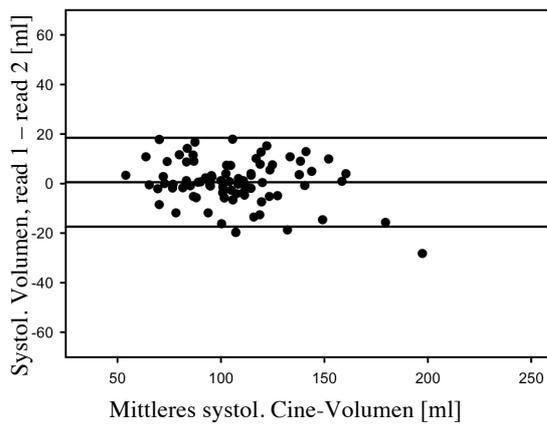


Abb. 7: Bland-Altman-Analysen zur Darstellung der Intra- und Interreader-Übereinstimmung der LA-Messungen (Diameter, Fläche, angiographisches Volumen sowie systolisches und diastolisches Cine-Volumen). Die horizontalen Linien repräsentieren die mittlere absolute Abweichung ± 2 Standardabweichungen.

3.4. Vergleich der LA-Größen-Evaluation bei Patienten im Sinusrhythmus mit Patienten im VHF während der MRT-Untersuchung

Im Vergleich von Patienten im Sinusrhythmus (n=38) mit Patienten mit VHF (n=42) während der MRT-Untersuchung waren das angiographisch gemessene LA-Volumen ($94,8 \pm 27,5$ ml versus $114,6 \pm 31,9$ ml; $p=0,004$) und das systolische Cine-LA-Volumen ($63,1 \pm 25,7$ ml versus $87,8 \pm 23,4$ ml; $p<0,01$) bei Patienten mit Sinusrhythmus signifikant kleiner. Beim Vergleich von LA-Diameter ($36,4 \pm 6,0$ mm versus $38,9 \pm 6,2$ mm; $p=0,08$), LA-Fläche ($28,5 \pm 5,9$ cm² versus $27,4 \pm 5,3$ cm²; $p=0,21$) und diastolischem Cine-LA-Volumen ($101,0 \pm 28,0$ ml versus $111,6 \pm 23,2$ ml; $p=0,07$) waren keine signifikanten Unterschiede zu detektieren.

Die Intra- und Interreadervariabilität waren bei Patienten mit Sinusrhythmus oder mit VHF während der MRT-Untersuchung gleichermaßen gering und ergaben für keinen der LA-Parameter einen signifikanten Unterschied der Messabweichungen (Tabelle 7).

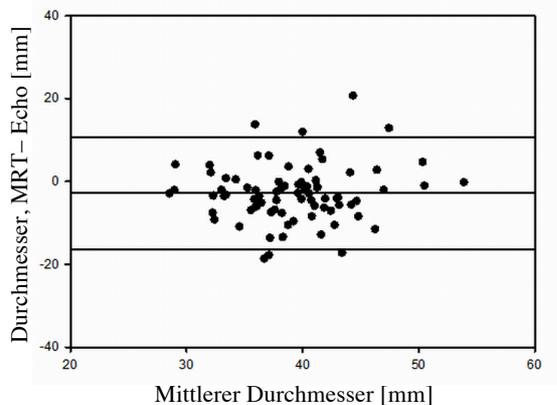
Tabelle 7: Messabweichungen (Bias) der LA-Messungen von Patienten mit Sinusrhythmus und mit VHF während der MRT Untersuchung.

	Sinusrhythmus (n=38)	VHF (n=42)	p
<i>Bias - Intrareader Variabilität</i>			
Durchmesser [mm]	-0.00 ± 1.32	0.05 ± 1.32	0.853
Fläche [cm ²]	-0.12 ± 1.54	0.02 ± 1.88	0.717
Angiographisches Volumen [ml]	0.11 ± 8.29	-1.87 ± 9.49	0.325
Diastol. Cine-Volumen [ml]	-0.59 ± 7.71	1.30 ± 5.87	0.218
Systol. Cine-Volumen [ml]	-0.64 ± 7.58	1.90 ± 5.42	0.087
<i>Bias - Interreader Variabilität</i>			
Durchmesser [mm]	-0.36 ± 3.02	0.59 ± 3.05	0.167
Fläche [cm ²]	-0.58 ± 2.66	-0.60 ± 3.40	0.976
Angiographisches Volumen [ml]	-3.79 ± 18.86	2.23 ± 16.45	0.132
Diastol. Cine-Volumen [ml]	-0.91 ± 10.02	1.85 ± 7.79	0.172
Systol. Cine Volumen [ml]	2.53 ± 9.12	4.81 ± 7.33	0.220

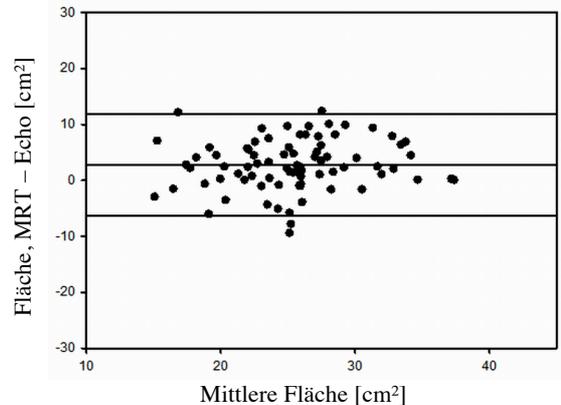
3.5. Vergleich der LA-Größen-Messungen zwischen MRT und Echokardiographie

In der Echokardiographie lag der gemessene LA-Durchmesser aller Patienten im Mittel bei $40,5 \pm 5,7$ mm, die LA-Flächen waren im Mittel $23,9 \pm 5,1$ cm² groß und die diastolischen bzw. systolischen LA-Volumina maßen $112,7 \pm 32,4$ ml bzw. $79,8 \pm 26,1$ ml. Die gemessenen Werte für LA-Durchmesser und LA-Fläche korrelierten nur schwach ($r=0,35$ und $r=0,65$) zwischen den echokardiographisch und in der MRT bestimmten Größen, eine stärkere Korrelation ergab sich bei der Evaluation der diastolischen und systolischen LA-Volumina ($r=0,77$ bzw. $r=0,75$; jeweils $p<0,01$). Die entsprechenden Bland-Altman-Diagramme sind in Abb. 8 dargestellt.

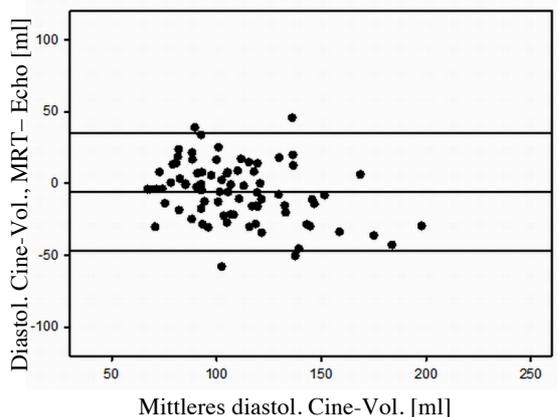
Durchmesser



Fläche



Diastolisches Cine-Volumen



Systolisches Cine-Volumen

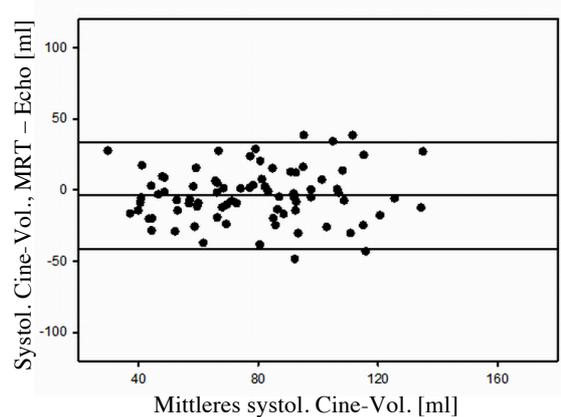


Abb. 8: Bland-Altman-Analysen zur graphischen Darstellung der Übereinstimmung zwischen in Echokardiographie und MRT gemessenen LA-Parametern (Durchmesser, Fläche, systolisches und diastolisches Cine-Volumen). Die horizontalen Linien repräsentieren die mittlere absolute Abweichung ± 2 Standardabweichungen.

Vergleicht man die Patienten, die während der MRT-Untersuchung im Sinusrhythmus waren mit denen, die VHF hatten, ergab sich für keinen der LA-Parameter ein signifikanter Unterschied der Messabweichungen zwischen MRT und Echokardiographie (Tabelle 8).

Tabelle 8: Mittlere Messabweichungen (Bias) zwischen Echokardiographie und MRT im Vergleich von Patienten mit Sinusrhythmus und Patienten mit VHF während der MRT Untersuchung.

	Sinusrhythmus (n=38)	VHF (n=42)	P
<i>Bias - CMR vs Echo</i>			
Durchmesser [mm]	-0.3 ± 5.2	-2.4 ± 8.0	0.583
Fläche [cm ²]	2.2 ± 4.7	3.3 ± 4.3	0.259
Diastol. Volumen [ml]	-8.0 ± 21.4	-4.4 ± 19.9	0.436
Systol. Volumen [ml]	-7.8 ± 15.7	-0.1 ± 20.7	0.066

3.6. Erfolgsrate der PVI

Die PVI konnte bei 74 der 80 Patienten komplikationslos durchgeführt werden. Bei sechs Patienten erfolgte keine Ablationsprozedur aufgrund einer unzureichenden Ableitung des Vorhof-Elektrokardiogramms bei ausgedehnter LA-Fibrose (n=1), eines nachgewiesenen intraatrialen Thrombus in der zuvor standardmäßig durchgeführten TEE (n=1), einer neu diagnostizierten Amiodaron-induzierten Hyperthyreose (n=1), der Notwendigkeit einer vorherigen Koronarintervention (n=2) und der Entscheidung für eine primäre Isthmus-Ablation bei intermittierendem Vorhofflattern (n=1). Über einen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von $12,2 \pm 8,1$ Monaten konnte bei 54 der 74 Patienten (73 %) mit vollständig durchgeführter PVI ein stabiler Sinusrhythmus dokumentiert werden; diese Patienten wurden demzufolge als erfolgreich ablatiert klassifiziert. Die übrigen 20 Patienten (27 %) erlitten nach der dreimonatigen Blanking-Periode VHF-Rezidive und wurden daher als nicht erfolgreich therapiert eingestuft.

Die präprozedurale LA-Größenbestimmung ergab für den Durchmesser, das angiographische Volumen und die Cine-Volumina signifikante Unterschiede bei später erfolgreich ablatierten Patienten im Vergleich zu Patienten mit nachfolgenden VHF-Rezidiven; die LA-Flächen-Messungen unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht signifikant (Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich der LA-Messungen von Patienten mit stabilem Sinusrhythmus und Patienten mit VHF-Rezidiven während des Nachbeobachtungszeitraums.

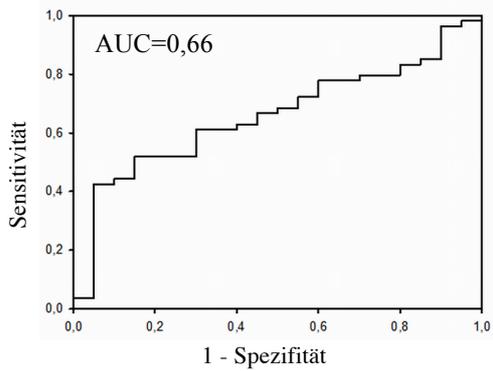
	Erfolgreiche PVI (n=54)	VHF-Rezidiv (n=20)	p
Durchmesser [mm]	36,7 ± 6,3	39,4 ± 5,8	0,033
Fläche [cm ²]	25,7 ± 5,1	28,2 ± 5,9	0,128
Angiographisches Volumen [ml]	97,6 ± 24,3	123,9 ± 39,1	0,001
Diastol. Cine-Volumen [ml]	99,0 ± 20,2	122,5 ± 26,1	0,001
Systol. Cine-Volumen [ml]	67,4 ± 22,5	93,8 ± 27,5	<0.001

Für eine effektive Voraussage im Hinblick auf den Erfolg der PVI in Zusammenhang mit den LA-Parametern, wurde mithilfe der ROC-Analyse der beste cut-off Wert aller LA-Messungen bestimmt (Tabelle 10, Abb. 9). Den höchsten prädiktiven Wert wies die LA-Cine-Volumetrie bei einem diastolischen cut-off Wert von 112 ml auf (Sensitivität und Spezifität lagen bei 80 % und 70 %). Zusätzlich zu den linksatrialen Größenparametern wurden klinische Einflussgrößen wie Patientenalter, arterielle Hypertonie und linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Bezug auf die Vorhersagemöglichkeit des PVI-Erfolges getestet: in der univariaten Analyse zeigten nur das Vorhandensein von paroxysmalem VHF (p=0,026) und das in der Cine-Volumetrie gemessene diastolische LA-Volumen (p<0,001) einen signifikanten Zusammenhang mit einem nachfolgenden stabilen Sinusrhythmus während des Nachbeobachtungszeitraums.

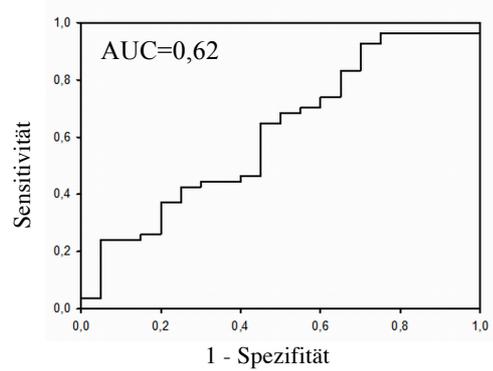
Tabelle 10: ROC-Analyse zur Vorhersage des PVI-Erfolges.

	cut-off Wert	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	AUC
Durchmesser [mm]	38,2	63,0	60,0	0,663
Fläche [cm ²]	28,0	68,5	55,0	0,616
Angiographisches Volumen [ml]	114,1	74,1	60,0	0,742
Diastol. Cine-Volumen [ml]	112,3	79,6	70,0	0,754
Systol. Cine-Volumen [ml]	84,0	72,2	65,0	0,765

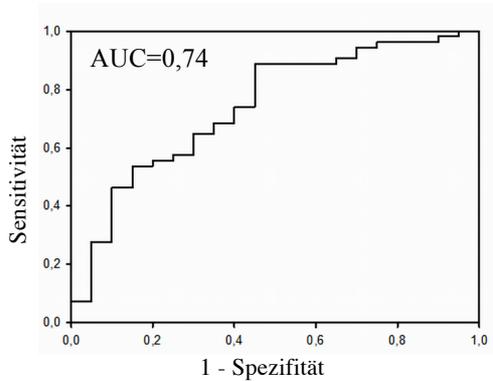
Durchmesser



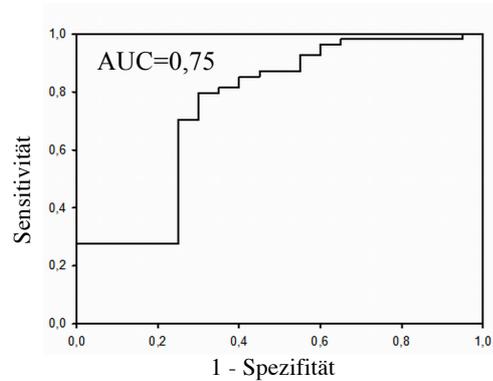
Fläche



Angiographisches Volumen



Diastolisches Cine-Volumen



Systolisches Cine-Volumen

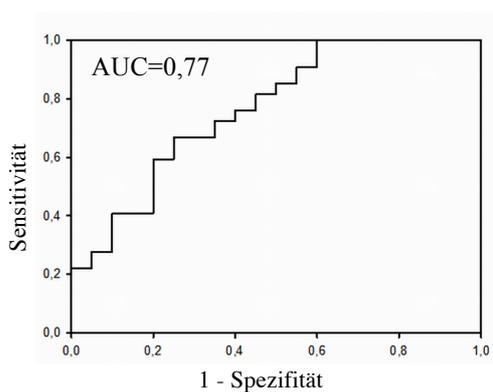


Abb. 9: ROC-Analysen aller LA-Parameter zur Vorhersagbarkeit des PVI-Erfolgs. Den höchsten prädiktiven Wert erreichte die LA-Cine-Volumetrie bei einem diastolischen cut-off Wert von 112 ml (Sensitivität 80 %, Spezifität 70 %). AUC = Area Under the Curve.

3.7. Follow-up-Kollektiv

Das Follow-up-Kollektiv bestand aus 41 Patienten mit einem mittleren Alter von 57 ± 10 Jahren, darunter 28 Männer und 13 Frauen. Vor der PVI wiesen 25 Patienten (61 %) paroxysmales und 16 Patienten (39 %) nicht-paroxysmales VHF auf. Weitere Patientendaten und Angaben zur präprozeduralen LV-Funktion in Ruhe sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Patientencharakteristika und klinische Daten des Follow-up-Kollektivs.

	41 Patienten
<i>Patientencharakteristika</i>	
Geschlecht, M/W	28/13
Alter, Jahre	$57,4 \pm 9,8$
Range	37 – 75
BMI, kg/m ²	$26,5 \pm 3,0$
VHF, n (%)	
paroxysmal	25 (61,0 %)
persistierend	12 (29,3 %)
permanent	4 (9,7 %)
<i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)</i>	
Arterielle Hypertonie	27 (65,9 %)
Diabetes mellitus	2 (4,9 %)
Hyperlipoproteinämie	24 (58,5 %)
Bekannte KHK	8 (19,5 %)
<i>Linksventrikuläre Funktion</i>	
LVEF, %	$57,5 \pm 4,7$
LVEDV, ml	$138,7 \pm 41,8$
LVESV, ml	$60,4 \pm 20,5$

Während der initialen MRT-Untersuchung befanden sich 24 Patienten (59 %) im Sinusrhythmus, 17 (41 %) hatten VHF. Die PVI wurde bei allen Patienten primär erfolgreich durchgeführt. Zu

den Verlaufs-MRT-Untersuchungen nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten sind jeweils drei, zwei, sieben und zwei Patienten nicht erschienen, wobei jeder Patient nur eine Untersuchung verpasste. Während des zwölfmonatigen Nachbeobachtungszeitraums zeigten 31 Patienten (76 %) einen konstanten Sinusrhythmus; die übrigen zehn Patienten (24 %) erlitten ein dokumentiertes VHF-Rezidiv und wurden zum Zeitpunkt des Rezidivs von weiteren Verlaufsuntersuchungen ausgeschlossen (vier Patienten wurden nach sechs und sechs Patienten nach zwölf Monaten des Nachbeobachtungszeitraums ausgeschlossen).

3.8. Reverses Remodeling des linken Vorhofs

Vor der PVI maßen die diastolischen und systolischen LA-Volumina jeweils zwischen 65,1 und 146,5 ml sowie zwischen 29,0 und 114,9 ml (Tabelle 12). Während des Nachbeobachtungszeitraums nahmen die diastolischen LA-Volumina im Vergleich zur initialen Messung vor der PVI signifikant und progredient ab (Abb. 10A). Auch die systolischen LA-Volumina verringerten sich innerhalb des zwölfmonatigen Nachbeobachtungszeitraums (Tabelle 12), wobei eine signifikante Volumenreduktion innerhalb der ersten drei Monate nach PVI gesehen wurde (Abb. 10B). Eine Verbesserung der LA-Ejektionsfraktionen (LA-EF) fand nur innerhalb des ersten Monats nach PVI statt erreichte hier mit 9 % aber keine statistische Signifikanz, im weiteren Verlauf blieb die LA-EF unverändert.

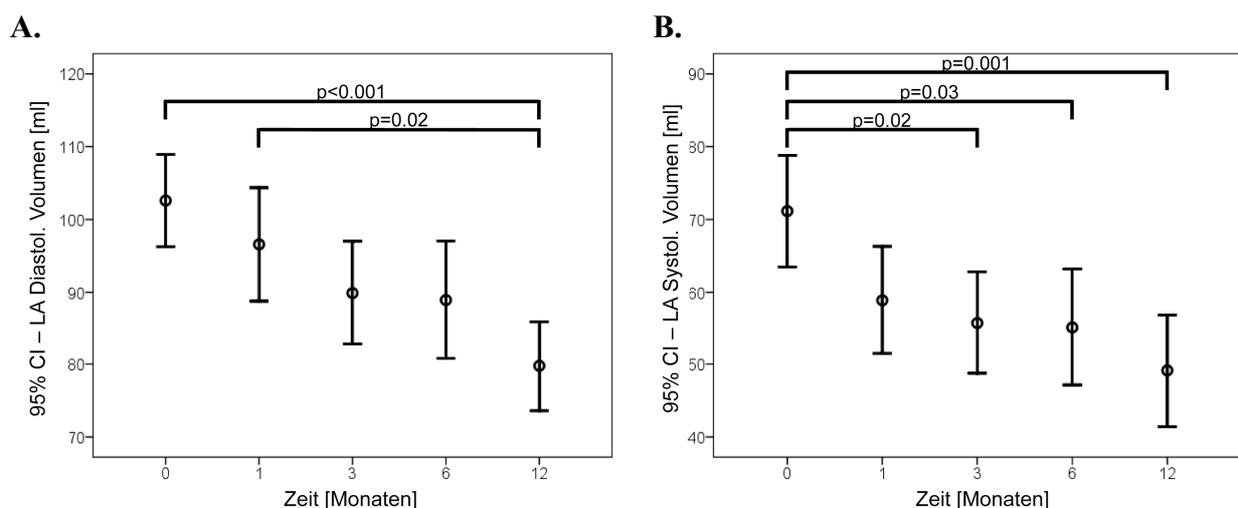


Abb. 10: Fehlerbalkendiagramm der diastolischen (A.) und systolischen (B.) LA-Volumina zur Darstellung von Mittelwerten und 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-CI) vor PVI und während des 12-monatigen Nachbeobachtungszeitraums.

Tabelle 12: Reverses Links-Atriales Remodeling nach PVI.

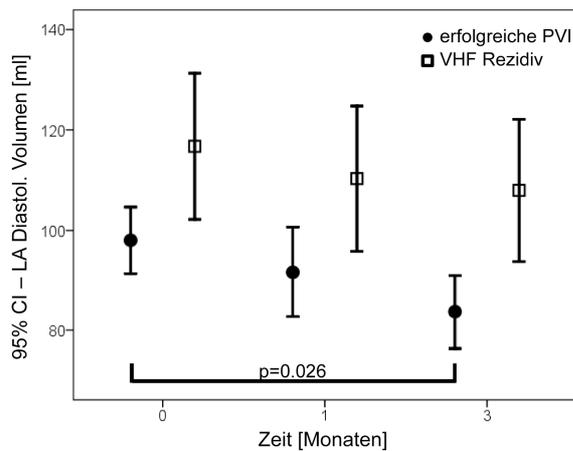
	<i>prä PVI</i>		<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>				<i>p</i>
			1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	
<i>Diastol. Volumen</i>							
in ml	102.6 ± 20.1	96.6 ± 23.7	89.9 ± 22.0	88.9 ± 21.8	79.8 ± 15.9	<0.001	
95 %-CI	[96.3; 108.9]	[88.8; 104.4]	[82.8; 97.0]	[80.8; 97.1]	[73.6; 85.9]		
% Reduktion	k.A.	7.4 ± 14.4	12.4 ± 12.9	13.9 ± 12.2	16.5 ± 13.7	0.04	
95 %-CI	k.A.	[2.7; 12.2]	[8.2; 16.5]	[9.3; 18.4]	[11.3; 21.7]		
<i>Systol. Volumen</i>							
in ml	71.2 ± 24.2	58.9 ± 22.5	55.8 ± 21.7	55.2 ± 21.5	49.1 ± 20.0	0.001	
95 %-CI	[63.5; 78.8]	[51.5; 66.3]	[48.7; 62.8]	[47.1; 63.2]	[41.4; 56.9]		
% Reduktion	k.A.	18.5 ± 19.9	19.6 ± 20.0	23.4 ± 17.3	24.7 ± 20.9	0.52	
95 %-CI	k.A.	[12.0; 25.1]	[13.1; 26.0]	[16.9; 29.8]	[16.7; 32.7]		
<i>LA-EF</i>							
in %	31.5 ± 16.6	40.1 ± 14.6	39.2 ± 13.4	39.0 ± 14.3	39.8 ± 16.1	0.06	
95 %-CI	[26.3; 36.7]	[35.3; 44.9]	[34.8; 43.5]	[33.7; 44.4]	[33.7; 46.0]		

3.9. Zusammenhang PVI-Erfolg und linksatriales Reverses Remodeling

Patienten mit einer erfolgreichen PVI wiesen präprozedural kleinere diastolische LA-Volumina auf als Patienten mit nachfolgenden VHF-Rezidiven ($p=0,009$). Im Hinblick auf die systolischen LA-Volumina und die LA-Ejektionsfraktion fielen keine signifikanten Unterschiede auf ($p=0,18$ und $p=0,96$). Nach drei Monaten waren die systolischen und diastolischen LA-Volumina der erfolgreich abladierten Patienten signifikant kleiner im Vergleich zu Patienten mit späteren VHF-Rezidiven ($p=0,002$ und $p=0,007$, Tabelle 13).

Während der dreimonatigen Blanking-Periode, die sich der PVI anschloss, verkleinerten sich die diastolischen und systolischen LA-Volumina der Patienten mit nachfolgend konstantem Sinusrhythmus signifikant ($p=0,026$ und $p=0,006$), und die LA-Ejektionsfraktion verbesserte sich signifikant ($p=0,028$). Bei den Patienten mit VHF-Rezidiven während des Nachbeobachtungszeitraums hingegen zeigten sich in diesem Zeitraum keine signifikanten Änderungen der LA-Volumina oder der LA-Ejektionsfraktion (Tabelle 13, Abb.11).

A.



B.

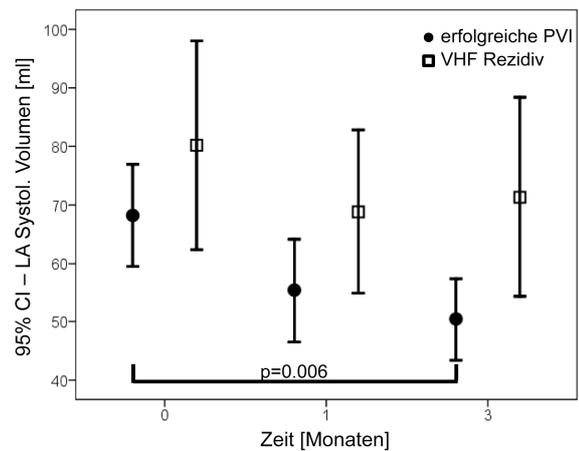


Abb. 11: Fehlerbalkendiagramme der diastolischen (A.) und systolischen (B.) LA-Volumina zur Darstellung von Mittelwerten und 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-CI) vor PVI und während 3-monatigen Blanking-Periode zum Vergleich von erfolgreich ablatierten Patienten mit Patienten, die VHF-Rezidive erlitten.

Tabelle 13: Vergleich der LA-Größenentwicklung innerhalb der 3-monatigen Blanking-Periode nach PVI zwischen Patienten mit erfolgreicher PVI (n=31) und Patienten mit VHF Rezidiv (n=10).

	<i>prä PVI</i>		<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>	
			1 Monat	3 Monate
<i>LA Diastol. Volumen, ml</i>				
erfolgreiche PVI	98.0 ± 18.0	91.7 ± 23.2	83.7 ± 19.3	0.26
VHF Rezidiv	116.7 ± 20.3	110.3 ± 20.2	108.0 ± 19.8	0.59
<i>LA Diastol. Volumen, % Reduktion</i>				
erfolgreiche PVI	na	8.2 ± 16.3	14.0 ± 14.3	0.16
VHF Rezidiv	na	5.4 ± 7.3	7.5 ± 5.6	0.48
<i>LA Systol. Volumen, ml</i>				
erfolgreiche PVI	68.2 ± 23.7	55.3 ± 22.8	50.4 ± 18.4	0.006
VHF Rezidiv	80.2 ± 24.9	68.8 ± 19.6	71.3 ± 23.8	0.65
<i>LA Systol. Volumen, % Reduktion</i>				
erfolgreiche PVI	na	20.6 ± 21.6	22.8 ± 20.2	0.70
VHF Rezidiv	na	12.7 ± 13.4	10.2 ± 16.8	0.72
<i>LA Ejektionsfraction, %</i>				
erfolgreiche PVI	31.4 ± 17.3	40.9 ± 15.3	40.7 ± 13.2	0.028
VHF Rezidiv	31.8 ± 15.2	37.9 ± 12.9	34.9 ± 13.9	0.82

4. Diskussion

4.1. Evaluation der LA-Größen-Parameter und PVI-Erfolg

Die PVI stellt für Patienten mit medikamentös-therapierefraktärem und symptomatischem VHF einen kurativen Therapieansatz dar⁴⁰ und entwickelte sich in den letzten Jahren zunehmend zu einem akzeptierten Behandlungsstandard. Die PVI-Erfolgsraten in unserer Studie lagen mit 73 % für die Ausgangspopulation und 76 % für das Follow-up-Kollektiv innerhalb der aus anderen Publikationen bekannten Spannweite (62-86 % während eines Nachbeobachtungszeitraumes von 6-12 Monaten)^{3, 4, 35, 40}.

Die LA-Größe stellt in Zusammenhang mit der Pathogenese des Vorhofflimmerns einen entscheidenden Parameter dar: ein pathologisch vergrößerter linker Vorhof gilt als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von VHF^{7, 44, 48}. Die Framingham-Heart-Studie identifizierte die LA-Dilatation als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von VHF in der allgemeinen Bevölkerung⁷. Darüber hinaus ist die Größe des linken Vorhofs ein entscheidender Parameter in Bezug auf Therapieentscheidungen und Prognose der VHF-Patienten. Die valide Messung der LA-Größe ist also klinisch bedeutsam, eine standardisierte Größenbestimmung ist bisher jedoch aufgrund inherenter Limitationen der zur Verfügung stehenden, etablierten Untersuchungsmodalitäten noch nicht einheitlich definiert worden. Insbesondere die variable Lage und asymmetrische Dilatation des pathologisch vergrößerten LA sowie die unregelmäßige Überleitung mit irregulärer Ventrikelkontraktion werfen Probleme bei der LA-Evaluation in Patienten mit VHF auf.

Gemäß den Richtlinien der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften (Heart Rhythm Society, European Heart Rhythm Association, European Cardiac Arrhythmia Society) gilt die LA-Größe (definiert als echokardiographisch bestimmter LA-Diameter), neben der Ausprägung der klinischen Symptome, der Dauer des VHF und dem Patientenalter als wichtigstes Selektionskriterium für eine PVI³⁴: es wurde belegt, dass die LA-Größe einen wichtigen Prädiktor für den postprozeduralen Erfolg darstellt. Verschiedene Studien kamen zu dem Schluss, dass ein vergrößerter linker Vorhof die Wahrscheinlichkeit für VHF-Rezidive nach PVI deutlich erhöht^{51, 52, 53, 67}. Berruezo et al. zeigten in einer Studie mit 148 VHF-Patienten, dass ein vergrößerter anterior-posteriorer (a-p) Durchmesser des LA mit einem erhöhten Auftreten von VHF-Rezidiven nach PVI verknüpft war⁵³. Diese Ergebnisse stimmen mit den Erkenntnissen

von Shin et al. überein, die den Zusammenhang des LA-Durchmessers mit der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach PVI in einer Gruppe von 68 Patienten mit medikamentös-therapierefraktärem VHF zeigten⁶⁷. Das erhöhte Rezidiv-Risiko bei größerem a-p Durchmesser des LA lässt sich dadurch erklären, dass ein signifikant dilatierter LA häufig mit einem hohen Maß an asymmetrischem Remodeling einhergeht, welches den Therapieerfolg der PVI gefährden kann.

Bekannte Risikofaktoren für frühe VHF-Rezidive nach PVI sind ein höheres Lebensalter, die der PVI vorangegangene VHF-Dauer, ein arterieller Hypertonus und ein in der Echokardiographie vergrößertes LA (>40 mm a-p-Durchmesser). Aufgrund dessen wird in vielen klinischen Studien ein a-p Durchmesser des LA von <5,0-5,5 cm in der transthorakalen Echokardiographie als Grenzwert für den Einschluss der Patienten in das interventionell zu behandelnde Kollektiv festgesetzt⁶⁸.

Zieht man die LA-Größe als Patientenselektionskriterium heran, sollte man sich allerdings im Klaren darüber sein, dass die Bestimmung des LA-Durchmessers in der Echokardiographie bekanntermaßen keine exakte Methode zur LA-Größen-Evaluation darstellt. Die Echokardiographie stellt nur eine bzw. zwei Dimensionen des LA dar, und kann so die „wahre“ LA-Größe insbesondere bei asymmetrischer LA-Dilatation nicht ausreichend erfassen⁹. Eine optimierte Diagnostik versprach hier die Einführung der dreidimensionalen Echokardiographie – allerdings ist die präzise und vollständige Erfassung der Endokardkontur des linken Vorhofs von transthorakal häufig nur eingeschränkt möglich. Die kardiale MRT hingegen bietet eine zuverlässige dreidimensionale Darstellung aller Kavitäten des Herzens mit gleichermaßen hoher Endokardkonturerkennung und bietet außerdem den Vorteil einer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung mit der Möglichkeit zur Erhebung funktioneller Vorhofparameter. Die vorliegende Studie stützt die Aussage, dass die Messung des LA-Durchmessers kein verlässliches Verfahren zur LA-Größen-Evaluation darstellt: Die Interreader-Reproduzierbarkeit für diese Messgröße war nur gering und die Korrelation mit den gemessenen LA-Volumina schwach. Es wird also deutlich, dass die Messergebnisse sehr variabel und stark untersucherabhängig sind. Ähnlich verhielt es sich mit der Evaluation der LA-Fläche und des angiographisch gemessenen Volumens. Im Vergleich dazu war die Bestimmung der diastolischen und systolischen Volumina nach Simpson aus den Cine-Aufnahmen des LA allen anderen Messungen der LA-Größe überlegen: dieser Bildgebungsansatz resultierte in einer hohen Intra- und Interreader-Übereinstimmung und wies damit eine höhere Reproduzierbarkeit als Durchmesser-, Flächen- oder Angiographie-Volumen-Bestimmung auf.

Dass die direkte LA-Volumetrie in der MRT der Messung des a-p-Durchmessers zur LA-

Größen-Evaluation überlegen ist, zeigt sich ebenfalls aufgrund der Erkenntnis, dass die LA-Größe zwar eng mit dem Erfolg der PVI verknüpft ist^{51, 52, 53, 67, 69, 70}, der LA-Durchmesser in der Echokardiographie aber laut unterschiedlicher Studien keinen verlässlichen Prädiktor für VHF-Rezidive nach PVI darstellt^{69, 70}. Abecasis et al. untersuchten in ihrer Studie den Einfluss der LA-Größe auf den PVI-Erfolg und verglichen in diesem Zusammenhang die LA-Evaluation mittels a-p-Durchmesser in der transthorakalen Echokardiographie mit der Volumetrie in der Computertomographie (MSCT). Die Autoren stellten fest, dass der Erfolg der PVI zwar signifikant mit dem LA-Volumen assoziiert war, mit dem LA-Durchmesser jedoch nicht⁵¹. Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen besaß auch in unserer Studie das LA-Volumen einen höheren prädiktiven Wert für den PVI-Erfolg als der LA-Durchmesser. Während sich in der ROC-Analyse die Sensitivität und Spezifität zur Voraussage des PVI-Erfolgs in der Durchmesser- und Flächenbestimmung lediglich zwischen 55 und 68 % bewegten, besaß die Cine-Volumetrie mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 70 % den höchsten Voraussagewert für den Erfolg der PVI.

Abecasis et al. und Hof et al. verdeutlichten den Einfluss der LA-Größe auf den PVI-Erfolg, indem sie MSCT-Volumetriemessungen des LA durchführten und die jeweiligen LA-Volumina in Hinblick auf das Auftreten von VHF-Rezidiven nach PVI evaluierten^{51, 52}. Bei Hof et al. ergab sich pro 10 ml LA-Volumenzunahme eine gesteigerte Rezidiv-Wahrscheinlichkeit um 14 % ($p=0,047$)⁵². Abecasis et al. evaluierten in ihrer prospektiven MSCT-Studie 99 Patienten mit Indikation zur PVI bei symptomatischem, medikamentös-therapierefraktärem VHF, um den Einfluss des LA-Volumens auf den Therapie-Erfolg zu untersuchen: LA-Volumina >100 ml waren mit dem vermehrten Auftreten von VHF-Rezidiven nach PVI assoziiert. Ein cut-off Wert von 145 ml wurde als kritisches LA-Volumen identifiziert, wobei Patienten mit einem größeren LA-Volumen signifikant häufiger VHF-Rezidive erlitten⁵¹. Ähnliche Ergebnisse lieferte auch die vorliegende Studie: den genauesten Voraussagewert für eine erfolgreiche PVI besaß die Cine-Volumetrie bei einem diastolischen cut-off Wert von 112 ml.

Abecasis et al. kamen weiterhin zu dem Ergebnis, dass Patienten mit nicht-paroxysmalem VHF nach PVI häufiger Rezidive erlitten als Patienten mit paroxysmalem VHF. Da das Studienkollektiv in der vorliegenden Arbeit vornehmlich aus Patienten mit paroxysmalem VHF bestand, wurde eine entsprechende Subgruppenanalyse hier nicht vorgenommen.

4.2. Vergleich: Patienten mit Sinusrhythmus vs. Patienten mit Vorhofflimmern während der MRT-Untersuchung

In der vorliegenden Arbeit wurden die LA-Größenparameter der Patienten im Sinusrhythmus mit denen von Patienten im Vorhofflimmern verglichen: die angiographisch gemessenen Volumina sowie die systolischen Cine-Volumina der Patienten mit Sinusrhythmus wurden als signifikant kleiner ermittelt. Auch die diastolischen Cine-Volumina waren tendenziell kleiner bei Patienten im Sinusrhythmus, wobei der Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte. LA-Fläche und LA-Durchmesser hingegen unterschieden sich nur geringfügig. Diese Ergebnisse decken sich mit dem allgemein bekannten und in der Literatur breit diskutierten Phänomen, dass VHF mit pathologischen LA-Volumina vergesellschaftet ist. Außerdem unterstützen sie die Erkenntnis, dass die Cine-Volumetrie nach Simpson die anatomischen Gegebenheiten des LA am genauesten widerspiegelt, während LA-Durchmesser- und LA-Flächenmessungen in ihrer Ein- bzw. Zweidimensionalität gewisse Asymmetrien und Größenunterschiede nicht akkurat abbilden. Bezüglich der Intra- und Interreadervariabilität ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Messabweichungen zwischen Patienten mit VHF und denen im Sinusrhythmus während der MRT-Untersuchung. Das Vorhandensein von Rhythmusstörungen schränkt also die Verlässlichkeit der Messmethode nicht in relevantem Umfang ein. Dies verdeutlicht, dass die kardiale MRT ein bildgebendes Verfahren darstellt, das für die LA-Größenevaluation auch bei Patienten mit Vorhofflimmern adäquat und reliabel einsetzbar ist.

4.3. Linksatriales reverses Remodeling

Anhand des Follow-up-Kollektivs wurde mithilfe von seriellen Nachuntersuchungen prospektiv untersucht, welche Auswirkungen die dauerhafte Wiederherstellung des Sinusrhythmus auf das reverse Remodeling des linken Vorhofs innerhalb eines Jahres nach PVI hat. Die wichtigsten Erkenntnisse dieses Teils der Studie sind: (1) innerhalb des ersten Jahres nach PVI verkleinerten sich die systolischen und diastolischen LA-Volumina signifikant über den Nachbeobachtungszeitraum, (2) infolge der erfolgreichen und dauerhaften Wiederherstellung des Sinusrhythmus kam es zu einer signifikanten Abnahme der systolischen und diastolischen LA-Volumina sowie einer signifikanten Zunahme der LA-Ejektionsfraktion innerhalb der ersten drei Monate nach PVI, und (3) bei Patienten, die ein VHF-Rezidiv erlitten, zeigten sich bereits innerhalb der dreimonatigen Blanking-Periode keine signifikanten Veränderungen der LA-

Volumina oder der LA-Ejektionsfraktion.

Garrey et al stellten 1914 die These auf, dass die Dauer von VHF direkt proportional zur Größe bzw. zur Masse des LA ist ⁷¹. Die Theorie der multiplen Reentry-Kreise nach Moe besagt, dass eine bestimmte Anzahl kreisender Erregungswellen benötigt wird, um VHF aufrechtzuerhalten ⁷². Man könnte daher die Hypothese aufstellen, dass ein vergrößertes LA mehr Substrat für eine größere Anzahl von Erregungswellen bietet und somit zu anhaltendem VHF führt. Im Umkehrschluss könnte das Maß der Reduktion von LA-Volumina und -Masse nach PVI also Aufschluss über die postprozedurale Rezidivwahrscheinlichkeit von VHF geben.

Es kamen bereits mehrere Studien zu dem Ergebnis, dass die erfolgreiche Wiederherstellung des Sinusrhythmus durch die PVI mit einem reversen Remodeling des LA einhergeht und zu einer signifikanten Reduktion der LA-Volumina führt. Allerdings wurden die Messungen während des Nachbeobachtungszeitraums in den meisten dieser Studien mittels zweidimensionaler Echokardiographie vorgenommen und LA-Volumina auf der Grundlage geometrischer Annahmen bestimmt, ohne eventuelle Asymmetrien verlässlich mit einzuberechnen ^{5, 73}. Reant et al zeigten in ihrer seriellen Echokardiographie-Studie ein signifikantes und progredientes reverses LA-Remodeling während eines elfmonatigen Nachbeobachtungszeitraums nach Ablation, wobei die systolische LA-Fläche in den ersten drei Monaten um signifikante Werte abnahm und bei weiteren Nachuntersuchungen konstant blieb ⁶. Die vorliegende Studie konnte diese Ergebnisse bestätigen und mithilfe der dreidimensionalen Bildgebung direkte LA-Volumetriemessungen abbilden: das systolische LA-Volumen verkleinerte sich signifikant innerhalb des zwölfmonatigen Nachbeobachtungszeitraums, wobei während der ersten drei Monate nach PVI die deutlichste Volumenreduktion um durchschnittlich 15 ml stattfand. Die Messung der diastolischen LA-Volumina zeigte hingegen eine progrediente Volumenreduktion über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum von zwölf Monaten. Damit weisen die Ergebnisse auf eine zeitliche Dissoziation des reversen LA-Remodeling hin: durch die Wiederherstellung des Sinusrhythmus nach Katheterablation kommt es bereits frühzeitig zur Verbesserung der LA-Kontraktionsfunktion, welche sich als initiale Abnahme der systolischen LA-Volumina äußert. Bei weiterhin konstantem Sinusrhythmus fand innerhalb eines Jahres eine progrediente Reduktion der diastolischen LA-Volumina statt, welche als Korrelat des chronischen reversen Remodeling gedeutet werden kann. Die funktionelle Erholung geht somit dem morphologischen reversen Remodeling des linken Vorhofs voraus.

Um die weitere LA-Größen- und -Funktionsentwicklung nach PVI zu evaluieren, sind zukünftige Studien mit einem längeren Nachbeobachtungszeitraum wünschenswert und könnten Hinweise liefern bezüglich eines protektiven Effektes des reversen LA-Remodeling zur

Vermeidung von VHF-Rezidiven. Die Dauer des VHF vor PVI gilt als bekannter Risikofaktor für postprozedurale Rezidive; ob lange Episoden von VHF vor Ablation das reverse Remodeling einschränken oder vielleicht sogar verhindern, muss in weiteren Studien eruiert werden. Eine Hypothese wäre, dass die frühzeitige Ablation von Patienten mit VHF die LA-Dilatation aufhalten, frühes reverses Remodeling ermöglichen und so Rückfälle vermeiden könnte. Gestützt wird diese Hypothese von Beobachtungen, die Manning et al. machten: in dieser Studie war der zeitliche Verlauf des reversen Remodeling nach erfolgreicher Wiederherstellung des Sinusrhythmus offensichtlich abhängig von der Dauer des VHF vor PVI ⁷⁴. So führte die Wiederherstellung des Sinusrhythmus nach einer VHF-Dauer von zwei Wochen bereits nach 24 Stunden zu der vollständigen Erholung der kontraktiven LA-Funktion, während dieser Prozess bei Patienten mit einer VHF-Dauer von sechs Wochen bereits mehrere Monate dauerte ⁷⁴.

4.4. Unterschiede des reversen LA-Remodeling in Patienten mit erfolgreich wiederhergestellten Sinusrhythmus und Patienten mit VHF-Rezidiven

Wie gängig empfohlen, wurde der Erfolg der Ablation definiert als dauerhafte Wiederherstellung des Sinusrhythmus und Abwesenheit von VHF-Rezidiven oder Vorhofflattern nach PVI, wobei die ersten drei Monate nach der Ablationsprozedur nicht berücksichtigt wurden (sog. Blanking-Periode) ³⁴. Während dieser dreimonatigen Blanking-Periode konnten bereits signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit nachfolgend dauerhaft persistierendem Sinusrhythmus und Patienten mit späteren VHF-Rezidiven beobachtet werden: Während Patienten mit einer erfolgreichen PVI ein messbares reverses Remodeling mit einer signifikanten Reduktion der systolischen und diastolischen LA-Volumina zeigten, blieben diese Veränderungen bei Patienten mit späteren VHF-Rezidiven aus. Diese Ergebnisse stimmen mit denen vorheriger Studien überein, die ebenfalls während des Nachbeobachtungszeitraums bei vorhofflimmerfreien Patienten eine Verkleinerung der LA-Größen feststellten, wohingegen bei Patienten mit bestehendem paroxysmalem oder rezidivierendem VHF keine Veränderung der LA-Größe stattfand. Beukema et al., die in ihrer Arbeit ebenfalls die LA-Größenentwicklung bei VHF-Patienten nach erfolgter PVI evaluierten, beobachteten bei Patienten mit permanentem oder rezidivierendem VHF sogar eine weitere LA-Dilatation während eines sechsmonatigen Nachbeobachtungszeitraums ⁷⁵. Eine getrennte Evaluation von Patienten mit paroxysmalem und permanentem VHF wurde in der vorliegenden Arbeit nicht vorgenommen: das Studienkollektiv bestand vornehmlich aus Patienten mit paroxysmalem VHF, und folglich konnte eine LA-

Größenzunahme nach PVI auch nicht beobachtet werden.

4.5. Einfluss eines wiederhergestellten Sinusrhythmus auf die LA-Ejektionsfraktion

Die Verbesserung der LA-Ejektionsfraktion nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus bleibt nach wie vor umstritten: In einer MSCT-Studie mit 10 Patienten berichteten Lemola et al. sogar von einer Abnahme der LA-Ejektionsfraktion innerhalb von fünf Monaten nach elektrophysiologisch erfolgreicher PVI⁷⁶. Gegenteilig dazu stellten Verma et al. innerhalb eines sechsmonatigen Nachbeobachtungszeitraums nach erfolgreicher Ablation eine signifikant verbesserte LA-Ejektionsfraktion bei signifikant kleinerem LA-Volumen ihrer Patienten fest⁷⁷. Auch Reant et al. und Oral et al. beobachteten in einem Nachbeobachtungszeitraum von elf bzw. zwölf Monaten eine Verbesserung der LA-Füllungs- und Ejektionsfraktion^{6, 38}. Mithilfe der direkten LA-Volumen-Messung in der zeitlich hoch aufgelösten MRT-Untersuchung bestätigte die vorliegende Studie die Ergebnisse der letztgenannten Arbeiten: die LA-Ejektionsfraktion unserer Patienten besserte sich signifikant innerhalb der ersten drei Monate nach erfolgreicher PVI. Im weiteren Nachbeobachtungszeitraum fand keine weitere Besserung der LA-Ejektionsfraktion statt. Bei den Patienten hingegen, die während des Nachbeobachtungszeitraums VHF-Rezidive erlitten, war innerhalb der ersten drei Monate keine Verbesserung der LA-Ejektionsfraktion zu detektieren.

4.6. Schlussfolgerung

Bis zum jetzigen Zeitpunkt existiert kein bildgebendes Standard-Verfahren, um die LA-Größe bei Patienten mit VHF verlässlich zu erfassen. Um ein solches Standard-Verfahren zu etablieren, sollten mehrere Voraussetzungen erfüllt sein: erstens muss ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit der LA-Messungen erreicht werden, und zweitens sollte die Einschätzung des PVI-Erfolgs in angemessenem Maße möglich sein. Außerdem sollte sich das Verfahren für serielle Nachuntersuchungen eignen, um den Verlauf nach der PVI dokumentieren und eventuelle Komplikationen detektieren zu können.

Die kardiale MRT kann aufgrund ihrer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung als das genaueste Verfahren zur LA-Evaluation angesehen werden. In der dreidimensionalen

Darstellung können Endokardkonturen aller Herzhöhlen exakt abgegrenzt und zuverlässig evaluiert werden, so dass die LA-Größe auch bei asymmetrischem Remodeling der LA bei VHF-Patienten zuverlässig erfasst werden kann. Neben exakter dreidimensionaler Bilddarstellung des LA und der angrenzenden anatomischen Strukturen sowie direkter Volumetrie bietet die MRT zusätzlich die Möglichkeit funktioneller LA-Messungen, so dass Volumen-Zeitkurven mit den entsprechenden diastolischen und systolischen Volumina erfasst werden können. Gegenüber der MSCT bietet die MRT den Vorteil, dass die Untersuchung nicht mit einer Strahlenexposition des Patienten einhergeht und sich so auch zu seriellen Nachuntersuchungen eignet. Die kardiale MRT bietet als einzige Untersuchungsmethode die Möglichkeit, die LA-Parameter Durchmesser, Fläche, angiographisches Volumen und Cine-Volumina in einem einzigen Untersuchungsgang zu messen und direkt miteinander zu vergleichen. Die vorliegende Studie zeigte, dass mit der LA-Cine-Volumetrie nach Simpson eine hohe Intra- und Interreader-Übereinstimmung erzielt wurde und zwar sowohl bei Patienten mit Sinusrhythmus wie auch mit VHF während der MRT Untersuchung. Zusätzlich ermöglichte die Cine-Volumetrie die beste Einschätzung/Vorhersage des PVI-Erfolgs. Damit bringt die kardiale MRT alle wichtigen Voraussetzungen mit, um sich als Standardverfahren zur Erfassung der LA-Größe zu etablieren und kann als bevorzugte Bildgebungsmodalität zur Planung, Durchführung und Erfolgseinschätzung der PVI sowie zur Verlaufskontrolle nach Ablation empfohlen werden.

Wie anhand der Evaluation der Cine LA-Volumetrie in der MRT gezeigt, führte die Wiederherstellung eines dauerhaften Sinusrhythmus durch PVI zu einer signifikanten und progredienten Reduktion der systolischen und diastolischen LA-Volumina. Anhand der seriellen Auswertungen der LA-Volumina in der MRT konnte der Effekt der Wiederherstellung eines konstanten Sinusrhythmus auf den linken Vorhof gezeigt werden und verdeutlichte die zeitliche Abfolge der pathophysiologischen Mechanismen des reversen LA-Remodelings: eine funktionelle Erholung des linken Vorhofs mit Reduktion des systolischen LA-Volumens und Verbesserung der LA-Ejektionsfraktion geht einem progredienten morphologischen reversen Remodeling des linken Vorhofs mit Reduktion des diastolischen LA-Volumens voraus.

4.7. Limitationen der eigenen Arbeit

Aufgrund des für den Einschluss in die vorliegende Studie festgesetzten LA-Maximaldurchmessers von 5,5 cm in der Echokardiographie bewegten sich die LA-Größen

unseres Patientenkollektivs in einem nach oben limitierten Bereich. Folglich spiegeln die Ergebnisse nicht die komplette Spannweite der LA-Größen wider, die bei Patienten mit VHF gesehen werden. Des Weiteren wurden Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion oder mit unkontrolliertem arteriellen Hypertonus nicht in die Studie eingeschlossen, so dass unsere Ergebnisse nicht auf diese Patientengruppen übertragbar sind. Die Nachbeobachtungszeit war auf zwölf Monaten begrenzt, so dass VHF-Rezidive zu späteren Zeitpunkten nicht erfasst wurden.

Zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung vor der PVI wiesen 52 % des Ursprungskollektivs und 41 % des Follow-up-Kollektivs normofrequentes Vorhofflimmern auf, und möglicherweise haben die unterschiedlich langen RR-Intervalle die Präzision der LA-Volumen-Evaluation in gewissem Maße beeinträchtigt. Die minimalen Messabweichungen der LA-Parameter, die mit denen der Patienten mit Sinusrhythmus vergleichbar waren, sprechen jedoch für eine valide Größenbestimmung des LA. Die Zuverlässigkeit der LA-Evaluation auch bei Patienten mit VHF lässt sich dadurch begründen, dass die meisten VHF-Patienten eine eingeschränkte oder fehlende aktive LA-Kontraktionsfunktion aufweisen, so dass der Einfluss der Arrhythmie auf die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der LA-Messungen in diesen Fällen als weniger relevant eingestuft werden kann.

Die Evaluation der linksatrialen Volumina und Funktion mithilfe der Scheibchen-Summations-Methode basiert auf der Akquisition multipler Schichtbilder während wiederholter Atemanhaltenmanöver. Dementsprechend könnten variable expiratorische Zwerchfellpositionen die lückenlosen Schichtbildaufnahmen beeinträchtigen und damit zu ungenauer Volumenkalkulation führen. MRT-Bilddatenakquisitionen, die während einer einzigen Atemanhaltephase das gesamte dreidimensionale Zielvolumen über einen kompletten Herzzyklus aufzeichnen, sind daher wünschenswert und derzeit bereits im Entwicklungsprozess⁷⁸. Zum jetzigen Zeitpunkt gilt die MRT-Bilddatenakquisition mit der Evaluation nach Simpson jedoch als das genaueste Verfahren und damit als Referenzstandard für die kardiale Volumetrie^{79, 80}.

5. Zusammenfassung

Einleitung und Zielsetzung: Die Größe des linken Vorhofs (LA) stellt bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) einen äußerst wichtigen Parameter dar: VHF ist eng mit einer asymmetrischen Dilatation des LA assoziiert, welche wiederum zu einer erhöhten Rate von kardiovaskulären Komplikationen führt. Außerdem stellt die exakte Kenntnis der linksatrialen anatomischen Verhältnisse die Basis für die Planung und Durchführung der Pulmonalvenenisolation (PVI) dar. Zudem gilt die LA-Größe als wichtiger prädiktiver Faktor für den postprozeduralen Erfolg der PVI. Bis zum jetzigen Zeitpunkt existiert kein standardisierter, non-invasiver Bildgebungsansatz zur LA-Größenbestimmung bei Patienten mit VHF. Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, den Stellenwert der mittels kardialer MRT ermittelten Parameter zur LA-Größenbestimmung zu definieren. Hierzu wurden die Reproduzierbarkeit ein-, zwei- und dreidimensionaler LA-Parameter ermittelt und der prädiktive Wert hinsichtlich des Therapieerfolges nach Pulmonalvenenisolation bestimmt. Außerdem sollte untersucht werden, welchen Einfluss die erfolgreiche PVI, also die Wiederherstellung des Sinusrhythmus, innerhalb des ersten Jahres nach PVI auf die Volumina und Funktion des linken Vorhofs hat.

Methoden: Es wurden 80 Patienten (29 Frauen, 51 Männer, Durchschnittsalter 63 ± 10 Jahre) mit symptomatischem und medikamentös-therapierefraktärem paroxysmalem oder nicht-paroxysmalem VHF in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten innerhalb einer Woche vor PVI eine MRT-Untersuchung, die die Akquisition von Standard-Cine-Sequenzen, Cine-Sequenzen mit multiplen Schichten in Vierkammerorientierung zur Abdeckung des gesamten linken Vorhofs und eine kontrastmittelgestützte Angiographie umfasste. Evaluiert wurden Durchmesser, Fläche, segmentiertes angiographisches Volumen sowie systolisches und diastolisches Cine-Volumen berechnet nach der Scheibchen-Summationsmethode nach Simpson. Zur Bestimmung von Inter- und Intraobservervariabilität wurden alle Messungen von zwei unabhängigen Untersuchern vorgenommen und vom selben Untersucher wiederholt. Die PVI wurde als erfolgreich definiert, wenn innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von zwölf Monaten eine VHF-Rezidiv-Freiheit bestand, wobei die ersten drei Monate nach der Ablationsprozedur nicht berücksichtigt wurden. Um zu untersuchen, welche Auswirkungen die erfolgreiche Wiederherstellung des Sinusrhythmus auf die LA-Cine-Volumina und die LA-Funktion im ersten Jahr nach PVI hatte, wurde ein Teilkollektiv von 41 Patienten (28 Männer, 13 Frauen, Durchschnittsalter 57 ± 10 Jahren) während des Nachbeobachtungszeitraums zusätzlich zur Rhythmuskardokumentation nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten einer

erneuten MRT-Untersuchung unterzogen. Patienten, die während des Nachbeobachtungszeitraums ein VHF-Rezidiv erlitten (vier nach sechs und sechs nach zwölf Monaten), wurden von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen.

Ergebnisse: Die Intrareader-Reproduzierbarkeit war für alle angewandten LA-Messgrößen hoch. Die Interreader-Reproduzierbarkeit von Durchmesser, Fläche und angiographischem Volumen war nur gering; hingegen zeigten die Messungen der diastolischen und systolischen Cine-Volumina eine hohe Interreader-Übereinstimmung. Der Bias nahm für alle Messungen minimale Werte an (0,1 % bis 4,9 %). Bemerkenswert ist, dass sich der Bias von Patienten mit Vorhofflimmern während der kardialen MRT-Untersuchung nicht signifikant von dem bei Patienten mit Sinusrhythmus unterschied. Der beste prädiktive Wert für den Erfolg der PVI ergab sich in der Cine-Volumetrie bei einem Cut-Off-Wert von 112 ml für das diastolische Volumen mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 70 %. Bei allen Patienten des Follow-up-Kollektivs verkleinerten sich die diastolischen und systolischen LA-Volumina signifikant und progredient während des Nachbeobachtungszeitraums ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,001$). Zum Zeitpunkt vor der PVI präsentierten die Patienten mit erfolgreich wiederhergestelltem Sinusrhythmus signifikant kleinere LA-Volumina als die Patienten mit späteren VHF-Rezidiven ($p = 0,009$). Während der dreimonatigen Blanking-Periode nach PVI war bei den Patienten mit erfolgreicher PVI bereits eine signifikante Reduktion der diastolischen und systolischen LA-Volumina ($p = 0,026$ bzw. $p = 0,006$) sowie eine signifikante Verbesserung der LA-Ejektionsfraktion ($p = 0,028$) zu verzeichnen. Patienten mit späteren VHF-Rezidiven zeigten hingegen keine signifikanten Veränderungen der LA-Volumina oder der LA-Ejektionsfraktion.

Schlussfolgerung: Die linksatriale Cine-Volumetrie basierend auf der Scheibchen-Summationsmethode nach Simpson besaß von allen untersuchten Messmethoden die höchste Reproduzierbarkeit zur LA-Größenevaluation. Zusätzlich bot die Cine-Volumetrie den höchsten Vorhersagewert für den Erfolg der PVI, definiert als die dauerhafte Wiederherstellung des Sinusrhythmus innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraums von 12.1 ± 8.1 Monaten. Ein konstanter Sinusrhythmus nach PVI führte zu einer signifikanten und progredienten Reduktion der diastolischen und systolischen LA-Volumina sowie zu einer signifikanten Verbesserung der LA-Ejektionsfraktion; die funktionelle Erholung des linken Vorhofs mit Reduktion des systolischen LA-Volumens und Verbesserung der LA-Ejektionsfraktion ging hierbei dem progredienten reversen Remodeling des linken Vorhofs mit Reduktion des diastolischen LA-Volumens voraus.

6. Literaturverzeichnis

1. Mewis C, Neuberger HR, Bohm M. [Atrial fibrillation]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:2843-54; quiz 55-6.
2. Le Heuzey JY, Pazioud O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004;147:121-6.
3. 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;339:659-66.
4. 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;102:2619-28.
5. Tops LF, Bax JJ, Zeppenfeld K, Jongbloed MR, van der Wall EE, Schalij MJ. Effect of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation on left atrial cavity size. *Am J Cardiol* 2006;97:1220-2.
6. Reant P, Lafitte S, Jais P, et al. Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation. *Circulation* 2005;112:2896-903.
7. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;89:724-30.
8. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, et al. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: An echocardiographic study. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Am Heart J* 1999;137:494-9.
9. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
10. Roskamm N, Kalusche, Bestehorn. *Herzkrankheiten*. Berlin: Springer Verlag; 2004.
11. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:371-8.
12. 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;285:2370-5.
13. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 1996;131:790-5.
14. Mines GR. On circulating excitations in heart muscle and their possible relations to tachycardia and fibrillation. *Transactions of the Royal Society of Canada* 1914;8:43.
15. Peters NS, Schilling RJ, Kanagaratnam P, Markides V. Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure. *Lancet* 2002;359:593-603.
16. 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;271:840-4.
17. Hohler H. [Atrial fibrillation]. *Med Klin (Munich)* 2005;100:636-49.
18. Evans W, Swann P. Lone auricular fibrillation. *Br Heart J* 1954;16:189-94.
19. Luderitz B, Jung W. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2000;160:1749-57.

20. Hamer ME, Blumenthal JA, McCarthy EA, Phillips BG, Pritchett EL. Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994;74:826-9.
21. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;91:1588-95.
22. Fareh S, Villemaire C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 1998;98:2202-9.
23. Garratt CJ, Fynn SP. Atrial electrical remodelling and atrial fibrillation. *QJM* 2000;93:563-5.
24. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219-26.
25. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
26. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
27. 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*;31:2369-429.
28. Atwood JE, Myers J, Sullivan M, et al. Maximal exercise testing and gas exchange in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:508-13.
29. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;69:1570-3.
30. Gopinathannair R, Sullivan RM, Olshansky B. Update on medical management of atrial fibrillation in the modern era. *Heart Rhythm* 2009;6:S17-22.
31. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
32. Lip GY. Thromboprophylaxis for atrial fibrillation. *Lancet* 1999;353:1620-1.
33. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001938.
34. 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;4:816-61.
35. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: 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). *Eur Heart J* 2006;27:1979-2030.
36. Forleo GB, Tondo C. Atrial fibrillation: cure or treat? *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009;3:187-96.
37. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation* 1966;34:412-22.
38. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934-41.
39. Pürerfellner H AJ. Langzeitergebnisse der ostialen Pulmonalvenenisolation bei paroxysmalen Vorhofflimmern. *Journal für Kardiologie* 2005;12:231-6.

40. Goldberg A, Menen M, Mickelsen S, et al. Atrial fibrillation ablation leads to long-term improvement of quality of life and reduced utilization of healthcare resources. *J Interv Card Electrophysiol* 2003;8:59-64.
41. Simek CL, Feldman MD, Haber HL, Wu CC, Jayaweera AR, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:37-47.
42. Rossi A, Cicoira M, Florea VG, et al. Chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: diagnostic and prognostic value of left atrial size. *Int J Cardiol* 2006;110:386-92.
43. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:198-207.
44. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc* 2001;76:467-75.
45. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1018-23.
46. Manning WJ, Gelfand EV. Left atrial size and postoperative atrial fibrillation: the volume of evidence suggests it is time to break an old habit. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:787-9.
47. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995;92:835-41.
48. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-61.
49. Osranek M, Bursi F, Bailey KR, et al. Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. *Eur Heart J* 2005;26:2556-61.
50. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990;82:792-7.
51. Abecasis J, Dourado R, Ferreira A, et al. Left atrial volume calculated by multi-detector computed tomography may predict successful pulmonary vein isolation in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2009;11:1289-94.
52. Hof I, Chilukuri K, Arbab-Zadeh A, et al. Does left atrial volume and pulmonary venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1005-10.
53. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J* 2007;28:836-41.
54. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol* 1999;84:829-32.
55. Ujino K, Barnes ME, Cha SS, et al. Two-dimensional echocardiographic methods for assessment of left atrial volume. *Am J Cardiol* 2006;98:1185-8.
56. Jenkins C, Bricknell K, Marwick TH. Use of real-time three-dimensional echocardiography to measure left atrial volume: comparison with other echocardiographic techniques. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:991-7.
57. Tops LF, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Multi-modality imaging to assess left atrial size, anatomy and function. *Heart* 2007;93:1461-70.
58. Yamanaka K, Fujita M, Doi K, et al. Multislice computed tomography accurately quantifies left atrial size and function after the MAZE procedure. *Circulation* 2006;114:15-9.
59. Kriatselis C, Tang M, Roser M, Fleck E, Gerds-Li H. A new approach for contrast-enhanced X-ray imaging of the left atrium and pulmonary veins for atrial fibrillation ablation: rotational angiography during adenosine-induced asystole. *Europace* 2009;11:35-41.

60. Kriatselis C, Tang M, Nedios S, Roser M, Gerds-Li H, Fleck E. Intraprocedural reconstruction of the left atrium and pulmonary veins as a single navigation tool for ablation of atrial fibrillation: a feasibility, efficacy, and safety study. *Heart Rhythm* 2009;6:733-41.
61. Muller H, Burri H, Gentil P, Lerch R, Shah D. Measurement of left atrial volume in patients undergoing ablation for atrial fibrillation: comparison of angiography and electro-anatomic (CARTO) mapping with real-time three-dimensional echocardiography. *Europace*;12:792-7.
62. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. Imaging and atrial fibrillation: the role of multimodality imaging in patient evaluation and management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*;31:542-51.
63. Grothues F, Smith GC, Moon JC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002;90:29-34.
64. Maceira AM, Cosin-Sales J, Roughton M, Prasad SK, Pennell DJ. Reference left atrial dimensions and volumes by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*;12:65.
65. Constantine G, Shan K, Flamm SD, Sivananthan MU. Role of MRI in clinical cardiology. *Lancet* 2004;363:2162-71.
66. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
67. Shin SH, Park MY, Oh WJ, et al. Left atrial volume is a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:697-702.
68. den Uijl DW, Bax JJ. Left atrial size as a predictor of successful radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2009;11:1255-6.
69. Vasamreddy CR, Lickfett L, Jayam VK, et al. Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using an irrigated-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:692-7.
70. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, et al. Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;10:221-6.
71. Garrey. The nature of fibrillary contraction of the heart: it's relation to tissue mass and form. *Am J Physiol* 1914;33:397-414.
72. Moe. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1982;14:183-8.
73. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2539-44.
74. Manning WJ. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1535-40.
75. Beukema WP, Elvan A, Sie HT, Misier AR, Wellens HJ. Successful radiofrequency ablation in patients with previous atrial fibrillation results in a significant decrease in left atrial size. *Circulation* 2005;112:2089-95.
76. Lemola K, Desjardins B, Sneider M, et al. Effect of left atrial circumferential ablation for atrial fibrillation on left atrial transport function. *Heart Rhythm* 2005;2:923-8.
77. Verma A, Kilicaslan F, Adams JR, et al. Extensive ablation during pulmonary vein antrum isolation has no adverse impact on left atrial function: an echocardiography and cine computed tomography analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:741-6.
78. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, et al. Four-dimensional single breathhold magnetic resonance imaging using kt-BLAST enables reliable assessment of left- and right-ventricular volumes and mass. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:737-42.

79. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000;2:271-8.
80. Pattynama PM, De Roos A, Van der Wall EE, Van Voorthuisen AE. Evaluation of cardiac function with magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 1994;128:595-607.

Publikationsliste

- 08/2010 Publikation
Jahnke C, Fischer J, Gerds-Li JH, Gebker R, Manka R, Fleck E, Paetsch I, Kriatselis C. „Serial Monitoring of Reverse Left-Atrial Remodeling After Pulmonary Vein Isolation in Patients with Atrial Fibrillation: A Magnetic Resonance Imaging Study”, Int J Cardiol. 2011 Nov 17;153(1):42-6. Epub 2010 Sep 9.
- 02/2011 Publikation
Jahnke C, Fischer J, Mirelis JG, Kriatselis C, Gerds-Li JH, Gebker R, Manka R, Schnackenburg B, Fleck E, Paetsch I. „Cardiovascular Resonance Imaging for Accurate Sizing of the Left Atrium: Predictability of Pulmonary Vein Isolation Success in Patients With Atrial Fibrillation“, J Magn Reson Imaging. 2011 Feb;33(2):455-63. doi: 10.1002/jmri.22426.

Ehrenwörtliche Erklärung

„Ich, Julia Fischer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kardiale Magnetresonanztomographie zur Evaluation des linken Atriums: „Determinierung der Erfolgswahrscheinlichkeit der Pulmonalvenenisolation und postinterventionelles Monitoring des reversen Remodeling bei Patienten mit Vorhofflimmern“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift