

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

**Vorhersagewert der atrialen Strain-Analyse mittels kardiovaskulärer
Magnetresonanztomographie zur Prädiktion des Wiederauftretens von
Vorhofflimmern nach Pulmonalvenenisolation**

Dissertation

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

vorgelegt von

Aileen Lindert

2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Florian Bönner

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Hug Aubin

Für Papa und Mama.

Auflistung eigener Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

M. Gastl, A. Bejinariu, P. Behm, A. Lindert, M. Kelm, H. Makimoto, F. Bönner, S. Perings (2022), *Role of CMR-derived atrial deformation analysis in the prediction of atrial fibrillation recurrence rate after pulmonary vein isolation*. European Journal of Radiology, (155).

Zusammenfassung (deutsch)

Vorhofflimmern stellt die weltweit häufigste Herzrhythmusstörung dar. Pathophysiologische Grundlage der Erkrankung ist das Zusammenspiel arrhythmogener Umbauprozesse, die durch strukturelles, elektrisches und kontraktiles, bzw. mechanisches Remodeling des atrialen Myokards gekennzeichnet sind. Die Pulmonalvenenisolation stellt eine Therapieoption zur Behandlung von Vorhofflimmern dar, es besteht jedoch auch nach erfolgreicher Behandlung ein Rezidivrisiko von etwa 35%. In den aktuellen Leitlinien der europäischen Fachgesellschaft für Kardiologie wurde bisher kein konkreter Risikofaktor zur Vorhersage des Rezidivrisikos für Patienten mit VHF nach PVI benannt.

Neben dem kontraktilen und elektrischen Remodeling werden im Sinne des strukturellen Remodelings Fibroblasten ins atriale Myokard eingebaut, es resultiert eine atriale Fibrose. Bisher ließ diese sich vor allem durch kontrastmittelnutzende Methoden der kardialen Magnetresonanztomographie quantifizieren, die atriale Strain-Analyse stellt jedoch eine kontrastmittelfreie Alternative dar. Diese wurde zunächst insbesondere echokardiographische Verfahren wie dem Gewebedoppler oder dem 2- oder 3-D-Speckle-Tracking angewandt. Das auf kardialer Magnetresonanztomographie basierte Feature-Tracking stellt eine alternative Methode zur Bestimmung des atrialen Strains dar. Als Strain wird die Änderung der Myokardlänge pro Zeiteinheit in Prozent angegeben. Es kann entsprechend der Vorhofaktion zwischen Reservoir-, Conduit- und Booster-Pump-Funktion unterschieden werden, die Booster Pump-Funktion stellt dabei den aktiven Teil der Vorhofkontraktion dar.

In dieser Dissertation wurde der Vorhersagewert der auf kardialer Magnetresonanztomographie basierten atrialen Strain-Analyse zum Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach Pulmonalvenenisolation untersucht. In einer binomialen logistischen Regressionsanalyse der linksatrialen Strain-Parameter war letztlich ein erniedrigter Strain der Booster-Pump-Funktion signifikant mit einem erhöhten Risiko für ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach Ablation assoziiert ($p = 0,033$). Je niedriger somit bei Patienten mit Vorhofflimmern der Strain Wert der Booster-Pump-Funktion, desto höher das Rezidivrisiko nach Pulmonalvenenisolation.

Weiterhin erfolgten Subgruppenanalysen im Hinblick auf die Art des Vorhofflimmerns (paroxysmal vs. persistierend), die Ablationsart (Radiofrequenz- vs. Cryoballoonablation) sowie des Voltage-Mappings, hier jedoch ohne signifikante Ergebnisse.

Die im kardialen MRT gemessenen Deformationsparameter lassen somit einen unabhängigen Schluss auf die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit eines Vorhofflimmerns nach Ablation zu.

Zusammenfassung (englisch)

Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia worldwide. The pathophysiological basis of the cardiac disease is the interaction of arrhythmogenic remodeling processes, which are characterized by structural, electrical and contractile or mechanical remodeling of the atrial myocardium. Pulmonary vein isolation is a therapeutic option for the treatment of atrial fibrillation but even after successful treatment a recurrence risk of around 35% remains. In the current guidelines of the European Society of Cardiology no specific risk factor for predicting the risk of recurrence for patients with atrial fibrillation after pulmonary vein isolation has yet been determined. In addition to contractile and electrical remodeling processes, fibroblasts are incorporated into the atrial myocardium as a result of structural remodeling, resulting in atrial fibrosis. Primarily atrial fibrosis was quantified by methods of cardiac magnetic imaging necessarily using contrast agent whereas atrial strain analysis represents a contrast-agent-free alternative. Strain analysis was initially performed with echocardiographic procedures such as tissue Doppler or 2- or 3-D speckle tracking. Additionally to these echocardiography-based tools, cardiac magnetic resonance based feature tracking is an alternative method for determining the atrial strain. Strain is defined as the change of myocardial length per unit of time in percentage. Regarding the atrial cycle, a distinction can be made between reservoir, conduit and booster pump function with the booster pump function representing the active part of the atrial contraction.

In this dissertation, the predictive value of atrial strain analysis derived by cardiac magnetic resonance in the prediction of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation was investigated. In a binomial logistic regression analysis of left atrial strain parameters, impaired strain and strain rate booster pump function were significantly associated with an increased risk of recurrence of atrial fibrillation after ablation ($p = 0.033$). Thus, the lower the booster function strain and strain in patients with atrial fibrillation, the higher the risk of recurrence after pulmonary vein isolation. Subgroup analyses were also performed in regard to the type of atrial fibrillation (paroxysmal vs. persistent), the type of ablation (radiofrequency vs. cryoballoon ablation) and voltage mapping, but no significant results were obtained.

These results indicate that LA strain and strain rate booster pump function might be of additional value for the prediction of atrial fibrillation recurrence. This may help for post-interventional follow-up strategies to guide patients with suspected AF recurrence in the future.

Abkürzungsverzeichnis

ABC.....	Atrial Fibrillation Better Care
AP.....	Aktionspotential
AUC.....	Area under Curve
CBA.....	Cryoballoonablation
CMR.....	Kardiale Magnetresonanztomographie
CO.....	Cardiac Output
DAD.....	Delayed Afterdepolarizations
ESC.....	European Society of Cardiology
FT.....	Feature Tracking
HFrEF.....	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HI.....	Herzinsuffizienz
IVS.....	Interventrikuläres Septum
KHK.....	Koronare Herzerkrankung
KI.....	Konfidenzintervall
KOF.....	Körperoberfläche
LA.....	linksatrial
LAD.....	linksatrialer Diameter
LAV.....	linksatriales Volumen
LGE.....	Late Gadolinium Enhancement
LV.....	linksventrikulär
LVEDV.....	Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen
LVEF.....	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV.....	Linksventrikuläres Endsystolisches Volumen
OSAS.....	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom
PV.....	Pulmonalvenen
PVI.....	Pulmonalvenenisolation
RFA.....	Radiofrequenzablation
ROC.....	Reciever-Operating-Characteristic
SSFP.....	Standard Steady State Free Precision
STE.....	Speckle Tracking Echocardiographie
SV.....	Schlagvolumen
TDI.....	Tissue Doppler Imaging
TIA.....	Transitorisch ischämische Attacke

VHF Vorhofflimmern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Vorhofflimmern	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Klassifikation	2
1.4 Pathophysiologie	4
1.4.1 Entstehung von VHF	4
1.4.2 Elektrisches, kontraktiles und strukturelles Remodeling	6
1.5 Diagnostik	8
1.6 Therapieoptionen/ ABC-Pathway	9
1.6.1 A: <i>Anticoagulation/ Avoid Stroke</i> (Prävention thromboembolischer Ereignisse)	10
1.6.2 B: <i>Better Symptom Control</i> (Medikamentöse und nicht-invasive Therapieoptionen)	12
1.6.3 C: <i>Cardiovascular risk factors and concomitant diseases</i>	18
1.7 Prädiktionsfaktoren eines VHF-Rezidivs	18
1.7.1 Klinische Risikofaktoren	18
1.8 Bildgebungsbasierte Faktoren	19
1.8.1 Anatomische Marker des linken Atriums	19
1.8.2 Funktionelle Marker des linken Atriums	21
1.8.3 CMR-basierte Verfahren	22
1.9 Ziel der Arbeit, Fragestellung und Hypothese	24
2 Material und Methoden	25
2.1 Studiendesign	25
2.2 Vorbereitung, Durchführung und Nachsorge und der PVI	26
2.3 CMR – Untersuchung und kardiale Funktionsdiagnostik	27
2.4 Myokardiale Deformationsanalyse	29
2.5 Strain – Analyse	30
2.5.1 Linksatriale Funktion und Strain	32
2.6 Auswertung der Daten mithilfe von Excel	34
2.7 Klinische Verlaufskontrolle	35
2.8 Statistische Auswertung	36
3 Ergebnisse	36
3.1 Demographische und klinische Charakteristika	36
3.2 Struktur- und Funktionsanalyse der CMR – Parameter	38
3.3 Strain – Analyse	39
3.4 Binomiale Regressionsanalyse zur Vorhersage des Endpunktes	43
3.5 Subgruppenanalyse: paroxysmales vs. persistentes VHF	45
3.6 Subgruppenanalyse: Radiofrequenz- vs. Cryoablation	47
3.7 Subgruppenanalyse: Validierung mittels Voltage Map	49
4 Diskussion	49
4.1 Allgemeine Zusammenfassung	49
4.2 Veränderung der LA Eigenschaften bei VHF	50
4.3 Bedeutung bekannter bildgebungsbasierter Rezidivprädiktoren im Kontext	50
4.4 LA Strain als Prädiktor für ein VHF Rezidiv nach PVI	57
4.5 LA Strain bei paroxysmalem vs. persistierendem VHF	59
4.6 LA Strain bei Radiofrequenz- vs. Cryoballoonablation	61
4.7 Limitationen	62
4.8 Schlussfolgerung/ Ausblick	63
5 Quellenverzeichnis	64

1. Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung weltweit und geht nicht nur mit Belastung der betroffenen Patienten, sondern auch der Kliniken und des Gesundheitssystems einher [1]. Die Erkrankung verläuft meist chronisch und führt zu elektrischen, kontraktile und strukturellen Umbauprozessen im Vorhof des Herzens. Sie betrifft nicht nur den Vorhof, sondern kann auch in einer linksventrikulären (LV) Dysfunktion mit konsekutiver Herzinsuffizienz (HI) resultieren [1]. Die durch VHF eingeschränkte kontraktile Funktion des Vorhofes und ein turbulenter Blutfluss steigern das Risiko für thromboembolische Ereignisse und langfristig die Mortalität. Die Diagnose erfolgt primär anhand von charakteristischen elektrokardiographischen Veränderungen: es dominiert das Fehlen von regelmäßigen, vor jeden QRS-Komplex geschalteten P-Wellen sowie typischerweise eine komplette Arrhythmie der QRS-Komplexe (irreguläre R-R Komplexe, „Absolute Arrhythmie“). Neben einer medikamentösen Therapie besteht die Möglichkeit der Verödung (Ablation) des VHF mit einer Erfolgsrate von etwa 65%. Aufgrund der Belastung für Patient und das Gesundheitssystem ist es medizinisch wichtig, diejenigen 35% der Patienten zu identifizieren, bei denen eine Ablation zur dauerhaften Beseitigung des VHF nicht gelingt.

1.2 Epidemiologie

VHF ist die häufigste Herzrhythmusstörung weltweit mit einer globalen Prävalenz von etwa 60 Millionen Fällen, dabei ist die Erkrankung für mehr als 8 Millionen „*disability-adjusted life-years*“ verantwortlich [2]. Das Lebenszeitrisiko an VHF zu erkranken liegt bei etwa 33%, wobei individuelle Faktoren wie Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft und klinische Risikofaktoren das Lebenszeitrisiko des Individuums ebenfalls beeinflussen.

In Europa betrug die Prävalenz unter Erwachsenen im Alter von >55 Jahren im Jahr 2010 8,8 Millionen Patienten [3]. Es ist anzunehmen, dass diese in den nächsten 50 Jahren um den Faktor 2,5 weiter steigen wird. [4]. Insbesondere Bewohner der Industriestaaten in Europa oder Nordamerika sind vermehrt betroffen und weisen eine höhere Prävalenz im Vergleich zur nicht-kaukasischen Bevölkerung auf [5]. Grund hierfür sind zum einen eine höhere Bereitstellung an Ressourcen zum Screening auf VHF und die höhere Lebenserwartung der Bevölkerung in Europa und Nordamerika. Ein prominenter Risikofaktor ist insbesondere ein hohes Alter. Im Rahmen der Rotterdam Study wurden 6808 Patienten im Alter ab 55 Jahren

eingeschlossen [6]. Die Gesamtprävalenz betrug in der untersuchten Kohorte 5,5% und stieg mit zunehmender Altersklasse von 0,7% in der Gruppe von 55-59 Jahren auf 17,8% in der Gruppe von 80-84 Jahren. Unterstützend hierzu wurde das Lebenszeitrisko der europäischen Bevölkerung für VHF wurde im Rahmen der Framingham Heart Studie jüngst von 1 von 4 Personen auf 1 von 3 Personen im Index-Alter von 55 Jahren adjustiert [7, 8]. Damit besteht bei Erreichen des 55. Lebensjahres ein Risiko von etwa 37% ein VHF zu entwickeln.

Nimmt man einen geschlechtsspezifischen Vergleich vor, so zeigt sich, dass das kumulative Risiko an VHF zu erkranken für Männer höher ist als für Frauen [1]. Im Rahmen der Framingham Heart Studie lag dies bei 21,5 auf 1000 Einwohnern bei Männern im Vergleich zu 17,1 auf 1000 Einwohner bei Frauen [1, 9]. Ab einem Alter von 50 Jahren steigt die Inzidenz bei Männern an, während dieser Anstieg bei Frauen eine Dekade später zu verzeichnen ist [10]. Beide Inzidenz-Kurven konvergieren im Alter von 90 Jahren. Hier zeigte sich ebenfalls, dass das Auftreten von VHF bei beiden Geschlechtern in alters- und risikofaktoradjustierten Modellen mit einer mehr als 3,5-fach erhöhten Gesamtmortalität verbunden ist. Patienten mit VHF zeigen ein 2,3-fach erhöhtes relatives Risiko für ischämische Schlaganfälle und ein zweifach erhöhtes relatives Risiko für ein Major Adverse Cardiac Event [11]. Das relative Risiko an einer Herzinsuffizienz zu erkranken ist um das Fünffache erhöht.

Es konnte zudem in einer Vielzahl von Studien bewiesen werden, dass das Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren unabhängig vom Geschlecht das Risiko an VHF zu erkranken erhöht. Dazu zählen die arterielle Hypertonie, ein erhöhter BMI, Diabetes mellitus, kardiale Erkrankungen wie Herzinsuffizienz oder die koronare Herzerkrankung (KHK), das Vorliegen eines Obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms (OSAS) sowie die chronische Niereninsuffizienz [1]. Teilweise scheinen auch genetische Faktoren einen relevanten Einfluss zu haben [12].

1.3 Klassifikation

Nach Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) wird grundsätzlich zwischen erstmals auftretendem VHF, paroxysmalem, persistierendem, lang-anhaltend persistierendem sowie permanentem VHF differenziert (Tabelle 1) [1].

Einteilung des Vorhofflimmerns	Definition
A)	
Erstdiagnose	VHF, das bisher nicht diagnostiziert wurde, unabhängig von Dauer oder dem Vorhandensein/ Schweregrad der Symptome.
Paroxysmal	VHF, das spontan oder durch Kardioversion* innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten beendet wird.
Persistierend	VHF mit einer Dauer von ≥ 7 Tagen bis ≤ 12 Monaten; einschließlich Episoden, die nach 7 Tagen durch Kardioversion* beendet werden.
Lang-anhaltend Persistierend	VHF mit einer Dauer von ≥ 12 Monaten mit einer Strategie zur Rhythmuskontrolle.
Permanent	Kontinuierliches VHF undefinierter Länge, das vom Patienten und Arzt akzeptiert wird und keine Rhythmuskontrolle oder das Erzielen eines Sinusrhythmus verfolgt. **
B)	
EHRA I	Asymptomatisches VHF.
EHRA IIa	Mild symptomatisches VHF ohne Einschränkung der Alltagstätigkeiten.
EHRA IIb	Moderat symptomatisches VHF ohne Einschränkung der Alltagstätigkeiten, jedoch mit Verunsicherung und Beeinträchtigung des Patienten.
EHRA III	Schwerwiegend symptomatisches VHF mit Einschränkung der Alltagstätigkeiten.
EHRA IV	Behinderndes VHF, Alltagstätigkeiten können nicht mehr durchgeführt werden.

Tabelle 1: Klassifikation des Vorhofflimmerns. [1]

*elektrische und medikamentöse Kardioversion

** Sollte eine Strategie zur Rhythmuskontrolle angewandt werden, wird die Arrhythmie erneut als "lang anhaltendes persistierendes Vorhofflimmern" eingestuft.

A) Die gängige Einteilung von VHF erfolgt durch Unterscheidung der zeitlichen Dauer der Vorhofflimmerepisode in paroxysmales, persistierendes, lang-anhaltend persistierendes und permanentes VHF.

B) Die EHRA-Klassifikation ist ein von Ärzten bewertetes Instrument zur Quantifizierung von VHF-bezogenen Symptomen, das als Leitfaden für symptomorientierte Entscheidungen zur Behandlung der Erkrankung verwendet wird.

VHF, Vorhofflimmern; EHRA, European Heart Rythm Association.

Das paroxysmale VHF ist typischerweise selbst-limitiert und konvertiert spontan innerhalb von sieben Tagen zurück in den Sinusrhythmus [1]. Bereits nach 5 Jahren zeigt das paroxysmale VHF in bis zu 25% der Fälle eine Entwicklung zur chronischen Form der Herzrhythmusstörung [13, 14].

Das persistierende VHF ist definiert als kontinuierliches VHF mit einer Dauer von ≥ 7 Tagen bis ≤ 1 Jahr, unabhängig davon, ob es spontan oder durch elektrische oder pharmakologische

Kardioversion beendet wird [1]. Dauert das VHF kontinuierlich länger als ein Jahr an, wird unterschieden zwischen langanhaltend-persistierendem und permanentem VHF. Hier wird weniger die zeitliche Einordnung des VHF fokussiert, sondern vielmehr die therapeutischen Optionen, die diese Einordnung bedingen. Beim permanenten VHF entscheiden sich Patient und behandelnder Arzt aktiv gegen weitere therapeutische bzw. rhythmuserstellende Maßnahmen und für die Akzeptanz des VHF sowie eine Rhythmuskontrolle, während bei langanhaltend-persistierendem VHF weiterhin eine Strategie zur Rhythmuskontrolle erfolgt.

Neben der zeitlichen Dauer des VHF kann auch anhand der durch die Erkrankung hervorgerufenen Symptome eine Einteilung durch den EHRA-Score erfolgen (Tabelle 1). Dieser gibt die Symptomlast der Patienten wieder und zählt letztlich als Entscheidungshilfe bezüglich des angestrebten Therapieziels.

1.4 Pathophysiologie

1.4.1 Entstehung von VHF

Es bestehen drei populäre Theorien, die einen Ansatz zur Erklärung der Entstehung von VHF geben. Die erste dieser Theorien stellt ektope Foki im linken Vorhof als Entstehungsort des VHF ins Zentrum. Physiologisch geben Myokardzellen erst ein Aktionspotential ab, wenn ihr Schwellenpotential erreicht wird. Ektope atriale Aktivität entsteht, wenn Zellen vor der durch den Sinusknoten induzierten nächsten Erregung eine Aktivität abgeben. Ursache hierfür sind sogenannte „Delayed Afterdepolarizations“ (DAD): ein spontaner Calcium-Ausstrom aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum in der Diastole nähert die Myokardzelle dem Schwellenpotential an und induziert eine erneute Erregung. Bei multiplen Erregungen resultiert dies in einer atrialen Tachykardie [15, 16].

Jalife et al. fügten den Theorien zur Entstehung von VHF einen neuen Ansatzpunkt hinzu [17, 18]: zentrale Aussage ihrer „Rotoren“-Theorie ist, dass ein stabiler Ausgangspunkt im Vorhof, ein sogenannter „Mother Rotor“, als Ursprung von multiplen, hochfrequenten Wellen dient. Die Tochterwellen breiten sich nicht-linear über die Vorhöfe aus. Das daraus entstehende komplexe Aktivitätsmuster, welches unabhängig vom Erregungsleitungssystem erregt, resultiert letztendlich in VHF.

Mit der Entdeckung von Haissaguerre et al. entwickelte sich letztendlich eine dritte Theorie, welche die vorher konkurrierenden Ansätze der ektope Foki als Ursprung mit denen der kreisenden Erregungen vereint [19]. In den Pulmonalvenen (PV) agieren Orte fokaler repetitiver Aktivität als Induktoren des VHF. Feuern diese Foki, so resultiert dies in atrialen Extrasystolen. Neben den Pulmonalvenen stellen auch die Atrien selbst sowie der

Koronarvenensinus und die Vena cava superior Ursprungsorte dieser Aktivitäten dar. Aus diesen Extrasystolen resultieren multiple kreisende Erregungen, welche sich vom Ursprungsort in den Pulmonalvenen bis in die Vorhöfe ausbreiten [19, 20]. Die Verbindung zum Vorhof und damit der Weg für kreisende Erregungen entsteht durch myokardiale Ausläufer der Pulmonalvenen in den Vorhof. [21, 22].

Auf elektrophysiologischer Ebene unterscheiden sich die Myozyten der Pulmonalvenen von denen des Atriums in der Dichte der Ionenkanäle und folglich auch in der Länge des Aktionspotentials (AP) [23]. PV-Zellen zeigen insgesamt eine kürzere AP-Dauer, Plateau-Phase sowie Refraktärzeit (Abb.1). Dadurch entsteht eine Neigung zur Entwicklung von atrialen Tachykardien und Re-Entry-Kreisläufen in den Pulmonalvenen. [23, 24] Durch gezielte Ablation am Ort der frühesten Aktivität innerhalb der Pulmonalvenen kann VHF mit Ursprung in diesen ektopen Foki behandelt werden [25].

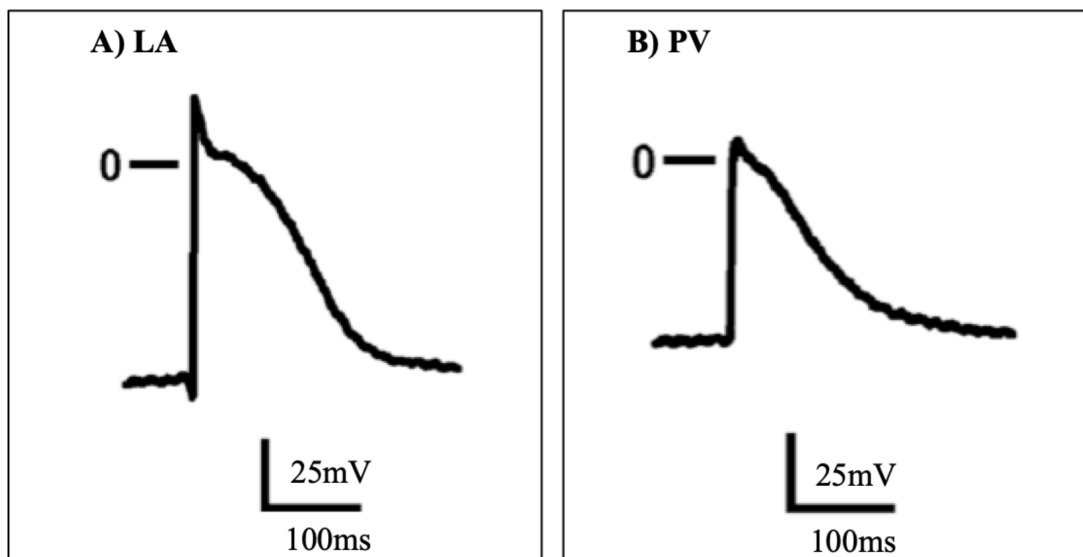


Abb. 1: Aktionspotentiale im Vergleich. [23]

A) zeigt das Aktionspotential im Vorhofmyokard, B) ein Aktionspotential in den Pulmonalvenen. Die Zellen der Pulmonalvenen feuern insgesamt mit einer kürzeren AP-Dauer und einer kürzeren Plateauphase. Insgesamt wird ein weniger negatives Membranpotential erreicht, als in den Zellen des linken Vorhofes.

LA, linkes Atrium; PV, Pulmonalvenen.

Aufgrund der extrem hohen Vorhofflimmerfrequenz von bis zu 600 Schlägen pro Minute ist die hämodynamische Wirksamkeit der Vorhofkontraktion deutlich eingeschränkt. Der Atrioventrikularknoten dient zwar als Filter der Erregungsüberleitung vom Vorhof in die Kammern, die Arrhythmie der Vorhöfe wirkt sich jedoch auch auf die Rhythmizität der Kammerkontraktion aus. Die Diastolendauer und damit auch die Schlagvolumina schwanken

erheblich, weshalb die Patienten mit Pulsdefizit und Blutdruckschwankungen sowie Dyspnoe symptomatisch werden [1].

1.4.2 Elektrisches, kontraktiles und strukturelles Remodeling

Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es aufgrund der erhöhten Herzfrequenz, der hämodynamischen Instabilität sowie durch inflammatorische Prozesse zu elektrischen, kontraktilen und strukturellen arrhythmogenen Umbauprozessen im atrialen sowie letztendlich auch im ventrikulären Myokard [26-29]. Bedingt durch Hypokontraktilität aufgrund von Ionenkanalveränderungen, Änderung der Myokardanatomie auf mikroanatomischer Ebene und letztlich Narbenbildung resultiert eine atriale Fibrose. Diese pathophysiologischen Prozesse stellen die Bedingung zur Entstehung von intra-atrialen Erregungsleitungsblöcken dar, wodurch kleinere und in ihrer Anzahl erhöhte Re-Entry-Kreisläufe entstehen. Durch diesen Mechanismus kann sich das VHF im kranken Vorhof selbst aufrechterhalten.

Elektrophysiologische Grundlage des elektrischen, kontraktilen und strukturellen Remodelings ist ein reduzierter Kalzium-Strom im atrialen Myokard basierend auf einer geringeren Dichte von L-Typ Kalzium-Kanälen [26, 30, 31]. Reduziert sich die Anzahl der Kalzium-Kanäle, nimmt die Dauer der Plateau-Phase ab, wodurch sich die gesamte Dauer des AP reduziert. Der Abfall ist exponentiell, nach zwei bis drei Tagen ist ein steady state erreicht, dieser liegt bei etwa 50% des Ausgangswertes [27, 32].

Als Konsequenz der Kalziumkanal-Veränderungen reduziert sich neben der Dauer des AP ebenso die der Refraktärperiode [27]. In Tierexperimenten belegten Wijffels et al. als erste, dass sich die atriale Refraktärzeit während der ersten 24 Stunden des Fibrillierens je nach Vorhofflimmerfrequenz um 12 % bis 35 % verkürzt.

Trifft eine erneute Herzaktion auf noch refraktäres Gewebe, kann diese neue Erregung nicht weitergeleitet werden. Aufgrund der kürzeren Refraktärzeit kommt es jedoch zur pathologischen Weiterleitung der verfrühten Herzaktion und damit zur Entstehung von größeren und in ihrer Anzahl erhöhten Re-Entry-Kreisläufen [26].

Die verminderte Expression der L-Typ Kalzium-Kanäle ist außerdem Ursache für das kontraktile Remodeling. Es kommt zu einer initialen Hypokontraktilität des atrialen Myokards [26, 29, 33]. Diese steigert wiederum die myokardiale Compliance, langfristig kommt es dadurch zu einer auch makroskopisch quantifizierbaren Dilatation des Vorhofs.

Ursache für diese Dilatation ist ein durch die erhöhte LA Compliance entstandener hämodynamischer „Overload“, dem zwei Umstände zugrunde liegen: es kommt aufgrund der gestörten Vorhofpumpfunktion sowie der atrialen Tachykardie zu einer Volumenüberladung des Vorhofs.

Als Konsequenz entwickeln sich Veränderungen im Vorhofmyokard im Sinne eines strukturellen Remodelings. Diese entstehen als Teil der phänotypischen Adaptation in Richtung eines fetal-ähnlichen Status [26, 28]. Zeichen dieser De-Differenzierung sind eine Hypertrophie der Kardiomyozyten sowie ein Verlust von Sarkomeren und eine damit entstehende Myolyse, die eine Kontraktilitätsminderung von bis zu 15% verantwortet. Gleichwohl scheint dieser Ablauf nicht Teil der physiologischen Degeneration zu sein, da Apoptose-Zeichen und weitere irreversible Veränderungen, die zum altersbedingten Zelltod führen, fehlen [26, 34]. Es werden Fibroblasten, elastische Fasern und Kollagen ins Vorhofmyokard integriert, daraus resultiert eine atriale Fibrose.

Der Prozess hält sich selbst aufrecht: die im Rahmen des kontraktilen Remodelings entstehenden dilatierte Atrien zeigen eine höhere Empfänglichkeit für die Initiierung und Aufrechterhaltung von atrialen Tachykardien und gehen einher mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von VHF [26]. Auch der Fibrosierungsprozess bedingt die Entstehung von VHF, wird durch den Progress der Erkrankung jedoch weiter unterstützt. Somit gehen die atriale Fibrose und atriale Dilatation im Hinblick auf die Entstehung von VHF eng miteinander einher und sind nicht immer scharf differenzierbar [33].

Elektrisches Remodeling ist nach Wiederherstellung eines Sinusrhythmus nach einigen Monaten bis Jahren innerhalb kürzester Zeit vollständig rückläufig, während die Rückbildung der kontraktilen Komponente je nach Dauer des VHF's einen deutlich längeren Zeitraum von einigen Monaten beansprucht [35]. Den chronischen Krankheitsverlauf bedingen letztendlich fibrotische Umbauprozesse im Rahmen des strukturellen Remodelings. [26, 28, 36]. Dies findet auch im klinischen Kontext Bedeutung, in fortgeschrittenen Stadien verzichtet man aufgrund der Irreversibilität der Fibrose letztlich auf eine weitere Therapie mittels Kardioversion oder PVI.

Neben dem linken Atrium fördert VHF auch ein Remodeling im linken Ventrikel. Frühere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass VHF mit einer hohen ventrikulären Frequenz eine ventrikuläre Fibrose verursacht [37]. Klinische Daten aus echokardiographischen Messungen oder aus Untersuchungen mittels kardialer Magnetresonanztomographie (CMR) bei Patienten mit VHF berichten über eine diffuse LV Fibrose bei Patienten mit VHF [38].

Diese resultiert in einer reduzierten systolischen linksventrikulären Funktion und konsekutiv in einem erhöhten linksatrialen Druck mit dem klinischen Endpunkt der Herzinsuffizienz. Damit scheinen die Pathomechanismen, die den fibrotischen Umbau des atrialen und ventrikulären Myokards bedingen, eng miteinander einher zu gehen.

Die genauen Mechanismen der ventrikulären Fibrose sind dennoch bisher nicht vollständig erforscht, scheinen jedoch insbesondere auf die tachykarde Komponente des VHF zurückzuführen zu sein [39]. In Patienten mit normofrequentem VHF konnte keine ventrikuläre Fibrose nachgewiesen werden [40].

Da eine Fibrose allerdings als irreversibel gilt, bleibt die in klinischen Studien beobachtete Besserung der LV Funktion nach Pulmonalvenenisolation (PVI) bei Patienten mit VHF und gleichzeitiger Herzinsuffizienz ungeklärt [41]. Diese kontraktile Erholung tritt rasch ein und scheint eher auf funktionellen und damit reversiblen Mechanismen zu basieren.

Folglich ist die Prävention von elektrischen, kontraktile und strukturellen Veränderungen im klinischen Setting durch entsprechende rhythmuskontrollierende Therapie mit Wiederherstellung des Sinusrhythmus essentiell – ebenso wie die Risikostratifizierung zum Wiederauftreten von VHF nach therapeutischen Interventionen auf Basis des Ausmaßes der Fibrose und kontraktile Insuffizienz.

1.5 Diagnostik

Das VHF wird in den ESC Leitlinien von 2020 als supraventrikuläre Tachykardie mit unkoordinierter elektrischer Erregung des Vorhofs und daraus resultierender ineffizienter Vorhofkontraktion definiert [1]. Die Diagnostik erfolgt anhand eines 12-Kanal-EKGs. Eine VHF-Episode ist hier gekennzeichnet durch das Vorhandensein von spezifischen EKG-Charakteristika. Wie bereits oben beschrieben fehlen regelmäßige, vor jeden QRS-Komplex geschaltete P-Wellen und es zeigt sich typischerweise eine komplette Arrhythmie der QRS-Komplexe im 12-Kanal-EKG oder für eine Dauer von mehr als 30 Sekunden auf einem Rhythmusstreifen. In der Literatur wird die Vorhofflimmerfrequenz typischerweise mit 350-600 Schlägen/min angegeben, die ESC definiert in ihren Leitlinien jedoch keine spezifische Frequenz.

Neben dem klassischen 12-Kanal-EKG oder Langzeit-EKG, besteht in der heutigen Zeit ein besondere Stellenwert zur frühzeitigen Diagnostik durch Hinzunahme neuester Smart-Devices, wie z.B. die *Apple Watch* der Firma *Apple* (Apple Inc, Cupertino, CA). Im Jahr 2019 veröffentlichte *Apple* eine groß angelegte Studie mit 419,000 Teilnehmern, welche sowohl in

kardiologischen Fachkreisen als auch im New England Journal of Medicine große Beachtung fand [42].

Aktuelle Smartwatches der Firma sind in der Lage kurze Pulsintervalle zu reproduzieren und als „regelmäßig“ oder „unregelmäßig“ zu klassifizieren. In 84% der Fälle, in denen ein Herzrhythmus initial als „unregelmäßig“ eingestuft wurde und daraufhin ein Kontroll-EKG erfolgte, konnte das Vorliegen von VHF bestätigt werden. Der positiv prädiktive Wert der Benachrichtigung eines „unregelmäßigen“ Pulses lag bei 0.84.

Die Erhebung von medizinisch relevanten Daten, wie z.B. dem Herzrhythmus, ist heute durch vielerlei Devices möglich. Diese werden als sogenannte „Wearables“ zusammengefasst und umfassen nicht nur Smartwatches wie die *Apple Watch*, sondern auch adhäsive Patches, Brustgurte, Armbänder oder auch Hemden mit integrierten Elektroden [1, 43]. Ein Vorteil der Wearables ist die leichte Handhabung und dauerhafte Verfügbarkeit. Sie sind kostengünstig und kommen ohne weitere Elektroden oder gar ein ganzes EKG-Gerät aus. Zur korrekten Diagnosestellung ist jedoch weiterhin mindestens ein 12-Kanal-EKG unverzichtbar.

1.6 Therapieoptionen/ ABC-Pathway

Eine leitliniengerechte Therapie von VHF nach den Guidelines der „European Society of Cardiology“ aus dem Jahr 2020 ist essentiell zur Symptomkontrolle der betroffenen Patienten sowie zur Prävention gravierender Komplikationen der Erkrankung [1]. Die häufigste Komplikation ist das Auftreten thromboembolischer Ereignisse, darunter fällt insbesondere der ischämische Schlaganfall. Wie bereits beschrieben kommt es im Rahmen der Erkrankung auch zum klinischen Endpunkt der Herzinsuffizienz. In 20-30% der Patienten mit VHF kommt es zur linksventrikulären Dysfunktion, am ehesten bedingt durch eine hohe ventrikuläre Frequenz und unregelmäßige linksventrikuläre Kontraktion [1]. Da VHF und HI gemeinsame Risikofaktoren aufweisen, treten sie oft parallel auf und können sich gegenseitig verschlimmern, was zu einer höheren Mortalität führt als eine der beiden Erkrankungen allein [44, 45].

Auch ist eine subjektive Reduktion der Lebensqualität und der körperlichen Belastbarkeit in 60% der Patienten zu erwähnen [1]. Dies führt zu einer höheren Rate an psychischen Erkrankungen: Patienten mit VHF entwickeln häufiger Angststörungen und haben eine höhere Belastung durch depressive Symptome [46, 47]. Letztlich werden etwa 30% aller VHF Patienten einmal jährlich, 10% sogar mehr als zwei Mal jährlich hospitalisiert [48].

Die ESC-Leitlinien geben zum Patientenmanagement den einfachen „Atrial Fibrillation Better Care“ (ABC) – Pathway vor, dessen Umsetzung nicht nur das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und das Auftreten eines Schlaganfalls senkt, sondern auch die gesundheitsbezogenen Kosten reduziert [1]. Der ABC-Pathway setzt sich zusammen aus „A“ für „*Anticoagulation/ Avoid Stroke*“, „B“ für „*Better Symptom Management*“ und „C“ für „*Cardiovascular and Comorbidity Optimization*“. Besonders das frühzeitige Erkennen der Erkrankung trägt zu einem prognostisch günstigen Krankheitsverlauf mit Reduktion des Risikos für Komplikationen bei. Hierzu dient ein Screening von Patienten ab dem 65. Lebensjahr mittels Pulsmessung und EKG-Aufzeichnung [49].

1.6.1 A: *Anticoagulation/ Avoid Stroke* (Prävention thrombembolischer Ereignisse)

Da VHF das Auftreten thrombembolischer Ereignisse steigert, ist ein zentrales therapeutisches Ziel die Primärprävention unter Hinzunahme einer oralen Antikoagulation zur Prävention von Schlaganfällen und anderen thromboembolischen Ereignissen.

Etwa 20-30% aller ischämischen Schlaganfälle und etwa 10% aller kryptogenen Schlaganfälle sind auf das Vorliegen von VHF zurückzuführen [1]. Dennoch hängt das jährliche Schlaganfall-Risiko erheblich von den Begleiterkrankungen ab – diese sind meist auch Gleichzeitg ein Risikofaktor für das Auftreten von VHF. Heute ist einer von drei ischämischen Schlaganfällen auf VHF zurückzuführen, daher hat die Primärprävention zur Verhinderung der Entstehung von Thromboembolien einen hohen Stellenwert [50].

Neben dem ischämischen Schlaganfall erhöht VHF auch das Risiko für Silent Strokes sowie Mikroembolisationen und Mikrohäorrhagien, daraus resultieren mikroangiopathische Marklagerveränderungen [51]. Diese Prozesse erhöht letztlich das Risiko einer langfristigen kognitiven Einschränkung sowie vaskulären Demenz [52]. Es kann im Rahmen thromboembolischer Ereignissen unter anderem auch zum Auftreten von Mesenterialinfarkten, Milz- oder Niereninfarkten sowie zum akuten arteriellen Verschluss der Bein Gefäße kommen.

Zur Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Risiko sowie zur Abschätzung des Profits einer therapeutischen Antikoagulation werden die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines Schlaganfalls in einem Score-System klassifiziert [1]. Der CHA₂DS₂-VASc-Score (Tabelle 2) erfasst mit jeweils einem Punkt ein Alter zwischen 65 und 74 Jahren, das weibliche Geschlecht, das Vorliegen einer linksventrikulären Dysfunktion, einer Hypertonie und eines Diabetes mellitus sowie einer vaskulären Erkrankung. Mit jeweils zwei Punkten werden ein Alter über 75 Jahren und eine vorangegangene transitorisch ischämische Attacke

(TIA) bzw. ein bereits stattgefundener Schlaganfall bewertet. Das weibliche Geschlecht allein wird nicht als Risikofaktor bewertet, erst bei einem Punktescore von ≥ 2 Punkten für Frauen und ≥ 1 Punkt für Männer wird die Empfehlung einer oralen Antikoagulation ausgesprochen [49, 53].

Buchstabe	Variable	Punkte
C	Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion	1
H	arterielle Hypertonie	1
A ₂	Alter ≥ 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Schlaganfall/ TIA/ Thromboembolie	2
V	Vaskuläre Vorerkrankung (z.B. KHK, pAVK oder Aortenplaque)	1
A	Alter 65-74 Jahre	1
Sc	weibliches Geschlecht	1
maximale Summe		9

Tabelle 2: Der CHA₂DS₂ – VAS_C – Score.

Dieser wird zur Einschätzung des Thromboembolierisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern sowie zur Beurteilung des Rezidivrisikos nach PVI angewandt.

TIA, Transitorisch Ischämische Attacke; *KHK*, Koronare Herzerkrankung; *pAVK*, Periphere Arterielle Verschlusskrankheit.

Die Klassifizierung mittels CHA₂DS₂-VAS_C-Score ist insofern von Bedeutung, als dass er einerseits einer nicht-indizierten Antikoagulation sowie andererseits einem falsch frühzeitigen Beenden der Antikoagulation vorbeugt. Die Risikofaktoren sind dynamisch, entstehen häufig im Laufe der Erkrankung und müssen regelmäßig reevaluiert werden [1]. Bereits mit einem Punkt im Score-System liegt das Thromboembolierisiko in einem Jahr bei 0,6%, bei zwei Punkten steigt das Risiko auf 2,2% und bei drei Punkten bereits auf 3,2% [54].

Das weibliche Geschlecht ist hier allerdings eher als altersabhängiger Modifikator als ein Risikofaktor zu sehen, daher empfiehlt die ESC erst ab einem CHA₂DS₂-VAS_C-Score von zwei Punkten bei Frauen und einem CHA₂DS₂-VAS_C-Score von einem Punkt bei Männern eine therapeutische Antikoagulation [1, 55]. Auch unter bestimmten Bevölkerungsgruppen variiert das Thromboembolierisiko, sodass der CHA₂DS₂-VAS_C-Score zwar ein klinisch praktikables Werkzeug ist, eine individuelle Risikoeinschätzung der betroffenen Patienten jedoch unabdingbar ist.

Da die Einnahme von Antikoagulantien umgekehrt das Blutungsrisiko erhöht, kann zur zuverlässigen Abwägung der Notwendigkeit einer Antikoagulation der HAS-BLED-Score verwendet werden. Dieser beinhaltet ähnliche Risikofaktoren wie der CHA₂DS₂-VAS_C-Score, ab einem Score von ≥ 3 Punkten besteht für Patienten ein erhöhtes Blutungsrisiko [49]. Zu den klinischen Herausforderungen gehört damit, das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Antikoagulation abzuwägen. Das bedeutet, dass Patienten mit einem CHA₂DS₂-VAS_C-Score von 0 oder 1 keine Antikoagulation erhalten sollten, während ein CHA₂DS₂-VAS_C-Score von > 1 wiederum nicht in einer Zurückhaltung der Antikoagulation zugunsten eines reduzierten Blutungsrisikos resultieren sollte. Die in beiden Scores enthaltenen Risikofaktoren sollten identifiziert, wenn möglich modifiziert und engmaschig reevaluiert werden [53].

Für Patienten, bei denen Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation vorliegen oder ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, existiert eine invasive Alternative zur Senkung des Thromboembolie-Risikos. Im Rahmen einer Herzkatheter-Untersuchung kann das Vorhofohr, welches der Hauptentstehungsort für Thromben ist, mit einem Schirmchen (LAA-Okkuder) verschlossen werden. Da bisher nur wenige kontrollierte Studien zu diesem Thema existieren, enthalten die 2020 aktualisierten europäischen Leitlinien zum Management von VHF lediglich eine vorsichtig formulierte Empfehlung, wonach die bisher vorliegenden kontrollierten Studien zwar auf eine sichere Umsetzbarkeit hindeuten, ein verbleibender Flow im linken Vorhofohr oder ein unvollständiger Verschluss jedoch noch mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden sein können [1].

1.6.2 B: *Better Symptom Control* (Medikamentöse und nicht-invasive Therapieoptionen)

Die symptomatische Behandlung des VHF's verfolgt zwei als gleichwertig zu betrachtende Therapiestrategien: eine rhythmuskontrollierende Therapie zur Herstellung eines Sinusrhythmus und eine frequenzkontrollierende Therapie zur Stabilisierung und Anpassung der Herzfrequenz.

Die Rhythmuskontrolle ist dabei laut aktueller Studienlage der Frequenzkontrolle im Hinblick auf das Thromboembolierisiko nicht überlegen [56]. Die AFFIRM-Studie zeigte, dass die Gabe von antiarrhythmischen Medikamenten zwar die Mortalität unter Sinusrhythmus senkt, jedoch diesen Effekt aufgrund des erhöhten Nebenwirkungsprofils (z.B. erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Hypo-/Hyperthyreose, irreversible Sehstörungen und pharmakoninduzierte Phospholipose der Lunge) wieder aufhebt. Es gibt somit keinen Vorteil im Hinblick auf die Mortalität, Morbidität und Lebensqualität von Vorhofflimmerpatienten mit pharmakologischer antiarrhythmischer Therapie im Vergleich zur alleinigen

Frequenzkontrolle [57]. Auch das Risiko eines ischämischen Insults wird durch rhythmuskontrollierende Maßnahmen nicht zusätzlich gesenkt [58].

Neben der pharmakologischen Kardioversion stellt die elektrische Kardioversion eine weitere Option der Rhythmuskontrolle dar. Diese ist sowohl in der Akutsituation bei hämodynamisch instabilen Patienten als auch elektiv durchführbar [1]. Bei hämodynamisch instabilen Patienten wird die elektrische Gleichstrom-Kardioversion der pharmakologischen Kardioversion vorgezogen, da diese schneller und effektiver zur Etablierung eines Sinusrhythmus führt [1, 59]. Die pharmakologische Kardioversion bietet jedoch insbesondere bei stabilen Patienten den Vorteil, dass auf eine Sedierung verzichtet werden kann. Zudem kann die präprozedurale Behandlung mit Antiarrhythmika die Effektivität der elektrischen Kardioversion verbessern [60].

Neben der pharmakologischen und elektrischen Kardioversion stellt die katheterbasierte Ablation eine interventionelle Behandlungsmethode zur Triggereliminierung und damit zur gezielten Behandlung der Arrhythmie dar. Das Outcome der Katheterablation ist im Hinblick auf das Erreichen eines Sinusrhythmus besser als eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie. Diese sollte im klinischen Setting zum langfristigen Erhalt und weniger zum primären Erreichen des Sinusrhythmus eingesetzt werden [61].

Die Katheterablation ist eine evidenzbasierte invasive Methode, die, wenn von geschultem Personal durchgeführt, die Symptomlast verbessern und – im Vergleich zur medikamentösen antiarrhythmischen Therapie – den Sinusrhythmus längerfristig erhalten kann. [1] Der wichtigste klinische Nutzen der Katheterablation ist die Reduktion der Arrhythmie-assoziierten Symptome, es kommen somit nur symptomatische Patienten für den Eingriff infrage. Mittels Substratmodifikation und Triggereliminierung ist eine gezielte Behandlung zur Terminierung der Arrhythmie möglich [62].

In den ESC-Leitlinien von 2020 wird die Katheterablation bei Patienten mit paroxysmalem oder persistentem VHF in Kombination mit einer „Heart Failure with reduced Ejection Fraction“ (HFrEF) mit Klasse I und einem Evidenzgrad A als First-Line-Therapie empfohlen und sollte einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie vorgezogen werden [1]. Patienten, die nicht in diese Kategorie fallen und dementsprechend eine regelrechte linksventrikuläre Pumpfunktion aufweisen, profitieren zunächst insbesondere von einer primären medikamentösen Therapie durch Antiarrhythmika der Klassen I und III. Diese kann im Verlauf bei fehlendem Ansprechen auf eine invasive Therapie mittels Ablation eskaliert werden. In individuellen Fällen können Patienten mit paroxysmalem VHF und Patienten mit

persistentem VHF ohne Risikofaktoren für ein Rezidiv auch primär mittels Ablation therapiert werden (Abb. 2).

Ziel der medikamentösen und invasiven Therapie stellt die Reduktion Arrhythmie-bedingter Symptome sowie die Verbesserung der Lebensqualität dar. Diesbezüglich scheint die Katheterablation der konservativen Therapie überlegen zu sein, wie die CABANA-Studie zeigen konnte [63]. Eine Risikominimierung der Endpunkte Tod, Schlaganfall, schwerwiegende Blutung und Herzstillstand im Vergleich zur medikamentösen Therapie konnte jedoch nicht nachgewiesen werden [64].

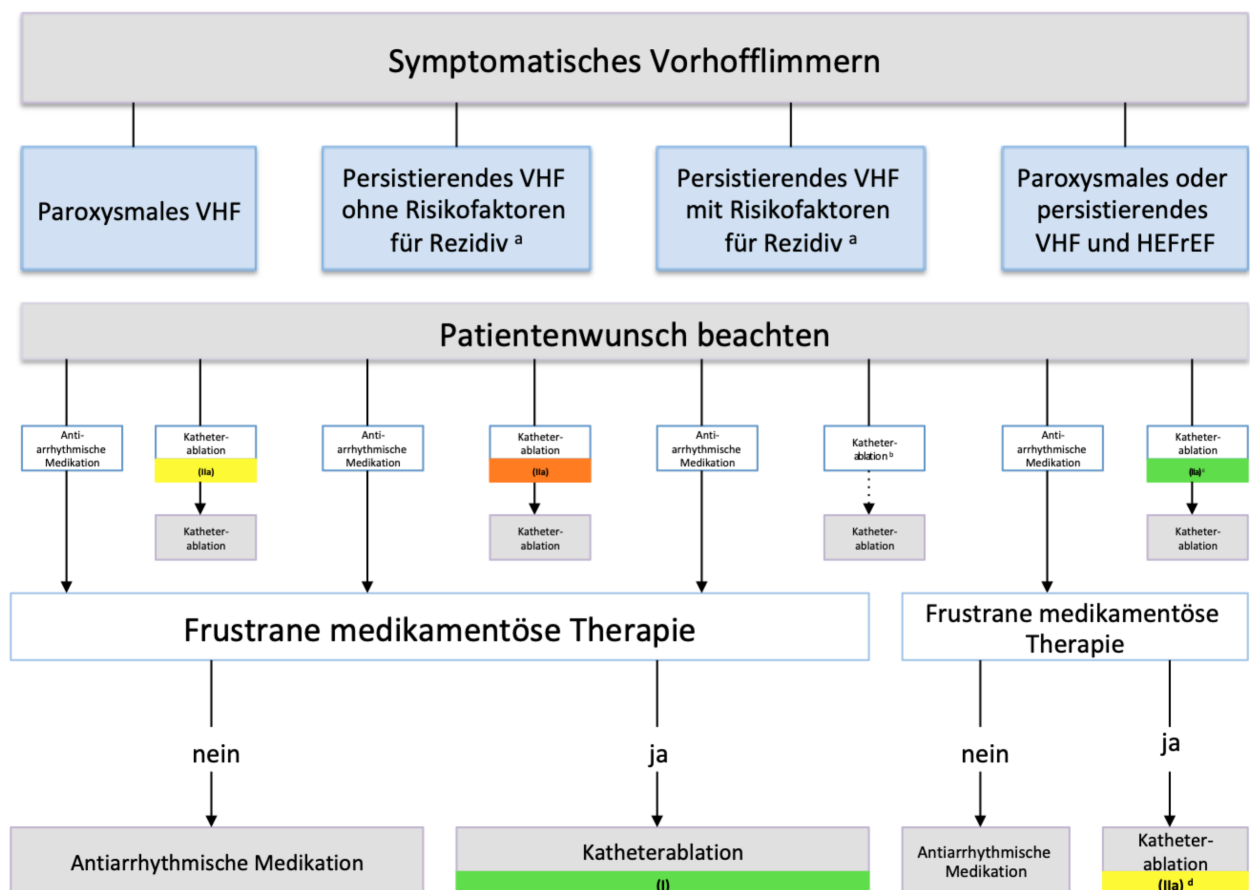


Abb. 2: Indikation zur Katheterablation bei symptomatischem Vorhofflimmern. [1]

a. Vergrößertes LA-Volumen, fortgeschrittenes Alter, lange Dauer des Vorhofflimmerns, Nierenfunktionsstörung und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren. b In seltenen Einzelfällen kann die Katheterablation als Erstlinientherapie in Betracht gezogen werden. c Empfohlen zur Verbesserung der linksventrikulären Funktion, wenn eine Tachykardiomyopathie sehr wahrscheinlich ist. d Zur Verbesserung der Überlebensrate und zur Verringerung der Krankenhausaufenthalte
VHF, Vorhofflimmern; HFrEF, Heart Failure with reduced Ejection Fraction.

Insbesondere Patienten, die eine HFrEF aufweisen sowie Patienten mit einer durch die Arrhythmie bedingte Kardiomyopathie profitieren langfristig von einer primären

Katheterablation und zeigen eine postprozedural verbesserte linksventrikuläre Pumpfunktion, unabhängig vom Symptomstatus [65, 66].

Die Grundlage der Katheterablation zur Therapie von VHF ist die vollständige Isolierung der Pulmonalvenen durch lineare Läsionen um ihr Antrum herum. Bei frustanem Ablationserfolg sind mitunter multiple Prozeduren mit Ausweitung der Ablationsgebiete auf an den linken Vorhof angrenzende Strukturen wie das linke Herzohr, die Vena cava superior, den Koronarsinus, den Mitralklappenisthmus oder das intraatriale Septum notwendig [67, 68].

Prospektive Studien zeigen, dass es nach einer Katheterablation bei 4-14% der Patienten zu postprozeduralen Komplikationen kommt, von denen 2-3% potentiell lebensbedrohlich sind [1]. In der CABANA-Studie nahmen vor allem erfahrene Zentren mit hohem Patientendurchlauf teil, dort lagen die Zahlen im unteren Bereich dieser Raten [64]. Damit gilt, dass die Komplikations- und Erfolgsrate unter anderem von der Erfahrung und dem technischen Können des Untersuchers abhängig sind.

In einer groß angelegten prospektiven Studie mit 3630 durchgeführten Eingriffen kam es bei 7,8% der Patienten zu postprozeduralen Komplikationen, dabei starb ein Patient. Die häufigsten Komplikationen waren durch kardiovaskuläre Ereignisse bedingt, den Großteil dieser stellte die kardiale Perforation dar [69].

In der Follow-Up- Untersuchung nach 12 Monaten konnten 88,6 % der Patienten kontaktiert werden, von diesen wiesen 73,6% einen Sinusrhythmus auf. Die Rezidivrate von Patienten mit paroxysmalem VHF lag dabei niedriger als die von Patienten mit persistierendem oder lang-anhaltend persistierendem VHF. Die 2020 von der ESC aktualisierten Leitlinien zum Management von VHF geben wiederum keine genaue Zahl zur Erfolgsrate einer Katheterablation an, es wird lediglich beschrieben, dass häufig mehrere Prozeduren notwendig und Spätrezidive keine Seltenheit sind.

Als Vorreiter der Katheterablation gilt Cox mit der Maze-Prozedur, welche im Laufe der Jahre stetig weiterentwickelt wurde. Bei der Maze-Prozedur wird im Sinne einer offenen chirurgischen Ablation durch Inzisionen der Vorhöfe Narbengewebe erzeugt, welches die Entstehung und Weiterleitung kreisender Erregungen verhindern und das VHF dadurch terminieren soll [70].

An den Erfolg der Maze-Prozedur schloss sich weitere Forschung zur Optimierung Kathetergestützter Ablationen an, wodurch insbesondere die Radiofrequenzablation (RFA) entwickelt wurde, welche heute am ehesten etabliert und am weitesten verbreitet ist.

Hier erfolgt die „Punkt-für-Punkt“-Ablation des Herzmuskels durch die Leitung von elektrischem Wechselstrom durch das Herzmuskelgewebe [71]. Der Gewebswiderstand führt zur Ableitung von Energie in Form von Wärme, welche passiv in tiefere Gewebeschichten weitergeleitet wird. Die meisten Gewebe, die länger als einige Sekunden einer Temperatur von 50 °C oder mehr ausgesetzt sind, weisen eine irreversible Koagulationsnekrose auf und entwickeln sich zu einer nicht-leitenden Myokardnarbe [71]. Diese Technik benötigt nur vergleichsweise wenig Fluoroskopie-Zeit, da die Katheterpositionierung anhand eines elektroanatomischen Mapping-Systems erfolgt. Dennoch stellt die Radiofrequenzablation eine technische Herausforderung an den durchführenden Arzt dar.

Neben der Radiofrequenzablation stellt heute die Cryoballonablation (CBA) eine alternative Ablationsmethode dar [71]. Diese nutzt kryogene Energie, die mit einem Ballon in einem einstufigen Modus appliziert wird und zu einer zirkumferentiellen Nekrose um die Pulmonalvenen durch Gefrieren führt. In aktuellen Studien stellt die Cryoballonablation eine als gleichwertig zu betrachtende Ablationstechnik bei vergleichbarer Wirksamkeit der Behandlung von Patienten mit arzneimittelrefraktärem, paroxysmalem VHF dar [72, 73].

In der großen randomisierten, kontrollierten „FIRE AND ICE“ Studie lagen die Rezidivraten beider Prozeduren nach einer mittleren Follow-Up-Zeit von 1,5 Jahren bei etwa 35% (RFA 34,6%; CBA 35,9%) [72]. Die Rezidivraten unterscheiden sich jedoch innerhalb der Literatur und liegen zwischen 25-40%, dabei sind sie abhängig vom Studiendesign, insbesondere dem Follow-Up-Zeitraum, der verwendeten Kathetergeneration und der eingeschlossenen Studienpopulation [72-77]. In der aktuellen Literatur finden sich sowohl Studien mit dem Ergebnis, dass keine der Ablationsformen im Hinblick auf die Erfolgsrate überlegen ist, als auch solche, in denen die CBA der RFA überlegen ist. Dies bezieht sich jedoch nur auf Patienten mit paroxysmalem VHF, bei Patienten mit persistierendem VHF zeigt sich ebenfalls keine Überlegenheit einer der beiden der Ablationstechniken [76, 77].

Neben der hitzebasierten RFA und der kältebasierten CBA findet seit kurzem eine neue Ablationsart zunehmende Anwendung im klinischen Setting, die Elektroporation (engl. *Pulsed Field Ablation*) [78, 79]. Dabei werden temperaturunabhängig über den Katheter zielgenau ultraschnelle elektrische Impulse erzeugt, die kleinste, irreversible Poren in der Zellmembran der atrialen Myozyten erzeugen und diese dadurch destabilisieren. Letztlich resultiert der Zelltod, sodass ein nicht-leitendes atriales Narbengewebe entsteht. Dieses Phänomen wird Elektroporation genannt. Vorteil der Technik ist, dass durch die zielgenauen Impulse das umliegende Gewebe, anders als bei der RFA und der CBA, nicht geschädigt

wird. Bisher erfolgt die *Pulsed Field Ablation* jedoch in einzelnen, spezialisierten Zentren, Studien mit langfristigen Ergebnissen stehen zum aktuellen Zeitpunkt noch aus.

Eine Herausforderung der Ablationsverfahren ist die Dreidimensionalität des linken Vorhofs und der Pulmonalvenen. Um dies zu überwinden, wurden neuere Strategien zur Identifikation der individuellen arrhythmogenen Trigger entwickelt, die den Fortschritt der katheterbasierten Ablation in den letzten Jahren vorantrieben.

In der Weiterentwicklung kommt die dreidimensionale elektroanatomische Kartierung zum Einsatz. Diese erfolgt heute mithilfe von elektroanatomischen Mapping-Systemen, wie z.B. dem CARTO®-System (Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA), welches anatomische und elektrische Informationen durch eine Punkt-für-Punkt-Kartierung mit einem Katheter nutzt [71]. Damit wird eine genaue anatomische Rekonstruktion der Vorhöfe erschaffen, um eine substratorientierte Ablation zu garantieren. An der Katheterspitze befinden sich elektromagnetische Sensoren, mit denen durch Bewegung des Katheters im Vorhof induzierte Spannungsänderungen gemessen werden können.

Damit ist es möglich, atriale Fibrose-Zonen zu erkennen, denn diese zeigen nur wenig Spannung und werden als „low-voltage“ Areale bezeichnet. Low-voltage Areale stellen potentielle Substrate für kreisende Erregungen dar und werden entsprechend ihrer individuellen Lokalisierung und Ausdehnung isoliert. In farbkodierter Darstellung kann so eine elektroanatomische Landkarte des Vorhofs erstellt werden.

Jüngste Studien belegten, dass das Vorhandensein dieser low-voltage Areale ein aussagekräftiger Prädiktor für die Entstehung von Vorhofflimmerrezidiven nach PVI ist [80, 81].

Seit kurzer Zeit besteht die auch Möglichkeit der CMR-gesteuerten Katheterablation. Bisher erfolgte diese jedoch lediglich auf ventrikulärer Ebene und bei Patienten mit Vorhofflattern vom sogenannten gewöhnlichen Typen (Typ I), dabei war das Ablationsziel vornehmlich der cavotrikuspidale Isthmus [82]. Theoretische Grundlage ist die Annahme, dass dabei mittels CMR prozedurrelevante Informationen zum individuellen arrhythmogenen Substrat visualisiert werden können. Dies könnte insbesondere bei komplexen Herzrhythmusstörungen und strukturellen Herzerkrankungen von Vorteil sein. Aktuell fehlen jedoch noch größere Studien und es bestehen technische Herausforderungen, um die Durchführbarkeit, Sicherheit und Erfolgsrate der Prozedur sicher zu beurteilen.

1.6.3 C: Cardiovascular risk factors and concomitant diseases

Neben der Reduktion des Schlaganfallrisikos und dem Management der Krankheitssymptome umfasst der ABC-Pathway die Identifizierung und Behandlung von Begleiterkrankungen, kardiometabolischen Risikofaktoren und ungesunden Lebensstilfaktoren [1]. Das Management von Risikofaktoren und kardiovaskulären Erkrankungen unterstützt gleichzeitig auch die Punkte „A“ und „B“, reduziert somit umgekehrt auch das Risiko für Schlaganfälle, die Krankheitslast und die Schwere der Symptome. Damit besteht letztlich ein Zusammenhang zwischen allen drei Punkten des ABC – Pathways.

Die Belastung durch kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten, einschließlich Lebensstilfaktoren, beeinflussen das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung von VHF erheblich. Die Kombination dieser Faktoren kann zum elektrischen, kontraktile und strukturellen Remodeling führen und zur Entwicklung der Erkrankung beitragen.

Zum Punkt „C“ des ABC-Pathways gehört sowohl das Management von Lifestyle-Faktoren wie Körpergewicht, körperliche Aktivitäten und Koffein- und Nikotinkonsum als auch der damit in Zusammenhang stehenden kardiovaskulären Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, OSAS, oder KHK.

1.7 Prädiktionsfaktoren eines VHF-Rezidivs

In der aktuellen Literatur findet man zahlreiche potentielle Risikofaktoren zum Wiederauftreten von VHF nach Pulmonalvenenisolation; im klinischen Setting konnte sich bisher jedoch kein Faktor wirklich durchsetzen.

Im Jahr 2020 spezifizierte die ESC dennoch in ihren aktualisierten Leitlinien die wichtigsten signifikanten Prädiktionsfaktoren: einbezogen werden der linksatriale Diameter (LAD), die Dauer des VHF, das Patientenalter, die Nierenfunktion sowie das Ausmaß der LA Fibrose [1].

Da vor allem spät auftretende Rezidive bei einer Erfolgsrate der Prozedur von etwa 80% demonstriert wurden und somit ein Voranschreiten der Erkrankung widerspiegeln, besteht auch heute noch das Interesse einen zuverlässigen Prädiktionsfaktor zum Vorhersagen des Risikos eines Vorhofflimmerrezidivs nach erfolgter PVI zu definieren.

1.7.1 Klinische Risikofaktoren

Im klinischen Setting könnten objektiv mess- und bewertbare Faktoren im präprozeduralen Kontext eine wichtige Rolle bei der Indikationsstellung der PVI spielen. Der von der ESC

einbezogene Faktor „Alter“ scheint nach aktueller Studienlage jedoch nicht genau definiert werden zu können. Statistisch signifikante Ergebnisse im Hinblick auf einen Cut-Off-Wert eines Alters mit einem entsprechend erhöhten Risiko zum Wiederauftreten von VHF nach PVI gibt es kaum. Es wird lediglich ein generell erhöhtes Rezidivrisiko nach PVI für jeden 10-Jahres-Anstieg des Alters beschrieben [83]. Die Annahme, dass jüngere Patienten eine günstigere Prognose haben scheint jedoch eher darauf zurückzuführen zu sein, dass pathophysiologische strukturelle Veränderungen aufgrund einer meist automatisch kürzeren Krankheitsgeschichte geringer ausgeprägt sind als bei älteren Patienten. Zudem leiden jüngere Patienten seltener an kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder am OSAS. Diese Faktoren werden zwar nicht direkt in den Leitlinien aufgeführt, multiple Studien belegen jedoch einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen dieser Erkrankungen und einem erhöhten Rezidivrisiko nach PVI [84-88].

Patienten mit paroxysmalem VHF zeigen im Vergleich zu Patienten mit persistentem VHF eine geringere Rezidivrate nach PVI [89]. Damit scheint sich eine längere Krankheitsgeschichte wie bei persistierendem VHF negativ auf das Outcome nach Katheterablation auszuwirken [90].

In jüngsten, systematischen Übersichtsarbeiten und in den zuletzt überarbeiteten Leitlinien der ESC wurden Vorhersagemodelle für das Wiederauftreten von VHF spezifiziert [1]. Diese zeigen einen potentiellen Nutzen, da präprozedurale Parameter in die Scores einbezogen werden und bereits vor PVI eine mögliche Aussage zum Prozedurerfolg getroffen werden kann. Beispiele sind der „APPLE“ –, der „DR-FLASH“ – und der „MB-LATER“ – Score [91-93]. Während der APPLE – und DR-FLASH – Score VHF-Rezidive innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten postprozedural vorhersagen, wurde der MB-LATER – Score entwickelt, um Spätrezidive nach mehr als 12 Monaten zu prognostizieren. In allen genannten Scores werden Patientencharakteristika, vorliegende kardiovaskuläre Risikofaktoren, bildgebungsbasierte Faktoren wie der LAD und laborchemische Faktoren wie die GFR einbezogen.

Bisher hat sich im klinischen Kontext jedoch kein Score – System durchgesetzt und als zuverlässig erwiesen.

1.8 Bildgebungsbasierte Faktoren

1.8.1 Anatomische Marker des linken Atriums

In den letzten Jahren etablierte sich insbesondere in echokardiographischen Verfahren ein erhöhter linksatrialer Diameter als signifikanter Risikofaktor für das Wiederauftreten von

VHF nach PVI sowie für das Fortschreiten der Erkrankung im Allgemeinen [94]. Im Laufe der Erkrankung kommt es zu strukturellen Umbauprozessen, welche in einer Dilatation des linken Vorhofs resultieren [95]. Als LAD wird der end-diastolische linksatriale Durchmesser definiert, welcher auf die maximale Ausbreitung des linken Atriums zum Zeitpunkt der maximalen Relaxation des Herzmuskels in der Diastole zurückzuführen ist.

In vielen Studien wird der LAD sowohl in echokardiographischen, computertomographischen und kernspintomographischen Verfahren als einfacher und repräsentativer Indikator der LA-Größe verwendet [87, 96]. Allerdings ist heute klar, dass dieser Durchmesser nicht zuverlässig die wahre Größe der asymmetrischen LA-Form widerspiegeln kann und nur bedingt mit dem wahren linksatrialen Volumen (LAV) korreliert [97]. Bisherige Erkenntnisse zeigen, dass die Dilatation des LA asymmetrisch ist und vorwiegend in der medio-lateralen und supero-inferioren Achse erfolgt, da die antero-posteriore Dilatation durch die Anatomie des Thorax begrenzt ist. Die Aussagekraft des LAD als Prädiktionsfaktor ist damit zu hinterfragen.

Die Bestimmung des LAV mittels bildgebender Verfahren scheint somit erfolgsversprechender zu sein, bisher existieren jedoch nur wenige und teils widersprüchliche Studien zur Bewertung des LAV als Prädiktor für das Wiederauftreten von VHF nach PVI. Meta-Analysen von Beobachtungsstudien zeigen jedoch, dass Patienten mit einem VHF-Rezidiv nach einer RFA zwar ein signifikant höheres LAV aufweisen als Patienten ohne Rezidiv, der Unterschied in den LA Dimensionen und das Risiko eines VHF-Rezidivs aufgrund eines größeren LAV jedoch nur gering ist [98].

Spezifischer als das LAV ist aktuell auch der Spherizitätsindex des linken Atriums, gemessen mittels CMR, zentraler Untersuchungspunkt neuerer Studien. Der Spherizitätsindex beschreibt das Verhältnis des maximalen LAV zum Volumen einer Kugel mit maximalem Längendurchmesser des linken Atriums. Ein erhöhter Spherizitätsindex scheint ein erhöhtes Risiko für ein VHF Rezidiv nach PVI darzustellen [99].

In den 2020 veröffentlichten Leitlinien findet zwar die LA Größe als Risikofaktor zum VHF-Rezidiv nach PVI Erwähnung, andere klinische oder anatomische Risikofaktoren sind bisher jedoch nicht Teil der Empfehlungen und bedürfen weiterer Untersuchungen [1].

1.8.2 Funktionelle Marker des linken Atriums

Neben den in bildgebenden Verfahren gemessenen anatomischen Markern des linken Vorhofs, können in gleicher Weise auch funktionelle Marker bestimmt und als Prädiktionsfaktoren zur Vorhersage eines VHF-Rezidivs verwendet werden.

Die wohl schnellste und universal verfügbare Bildgebung zur Beurteilung der kardialen Funktion stellt die Echokardiographie dar. Hier werden Herzanatomie und -aktion konventionell 2D-sonographisch, mittels M-Mode und mittels Farbduplexsonographie dargestellt. Die Echokardiographie ist heute eine der wichtigsten technischen, nicht-invasiven Untersuchungsmethoden des Herzens und unverzichtbarer Bestandteil der klinischen kardiologischen Diagnostik.

Die Strain-Analyse des Vorhofes nimmt als Prädiktionsfaktor zum Wiederauftreten von VHF nach PVI sowohl im Rahmen des Tissue-Doppler-Imagings (TDI) sowie in 2- und 3D-Speckle-Tracking-Verfahren eine zentrale Position ein.

Im Rahmen des TDI werden myokardiale Kontraktions- und Relaxationsgeschwindigkeiten in einer Echokardiographieuntersuchung erfasst. Die theoretische Grundlage für die Messung des Strains mittels TDI ist, dass der myokardiale Geschwindigkeitsgradient eine Schätzung der Strain Rate, also der Geschwindigkeit der Myokardverformung, ist [100]. Dabei messen spektral gepulste Wellen, welche während der Untersuchung vom Schallkopf ausgehen, die aktuelle myokardiale Verformungsgeschwindigkeit. Die Anwendung ist heute mit nahezu jedem Sonographiegerät möglich und liefert Informationen über regionale Myokardbewegungen während des Herzzyklus.

Da die Geschwindigkeit immer in Bezug zu einem Punkt außerhalb des Patiententhorax gemessen wird, in diesem Fall zum Schallkopf, wird sie durch translationale Bewegungen, Angulationsfehler und sogenanntes Tethering, den passiven Zug basaler Segmente durch benachbarte apikale Segmente in Richtung Apex, beeinflusst. Zudem kann die globale Myokardmechanik nicht vollständig repräsentiert werden, da im Rahmen der Tissue-Doppler-Echokardiographie lediglich ein einzelner Punkt des Myokards gemessen wird.

Die Speckle-Tracking-Echokardiographie (STE) ermöglicht im Gegensatz zum TDI eine computerunterstützte, quantitative Messung der regionalen und globalen Deformation des Herzens auf Basis von gewöhnlichen 2D-echokardiographischen Bildern [101].

Im Rahmen der 2D-STE werden sogenannte „Speckles“ aus einem myokardialen Segment in einem Bild eines gespeicherten Herzzyklus automatisch durch eine Software erfasst und in

den jeweils aufeinanderfolgenden Bildern weiterverfolgt [102, 103]. Die Grundlage bilden charakteristische Muster von Graustufen im B-Bild des Myokards. Diese Muster werden als Speckles bezeichnet. Die Schemata in denen sie angeordnet sind hängen von den akustischen Eigenschaften des Myokardgewebes ab und sind für jede kleinste räumliche Einheit einzigartig. Die Veränderung der Distanz zwischen den Speckles während des Herzzyklus gibt Information darüber, ob sich das jeweilige untersuchte Myokard-Segment des Herzens verlängert, verkürzt oder unverändert bleibt. Eine Verlängerung des Myokards resultiert in einem positiven Strain, eine Verkürzung in einem negativen Strain [104].

Eine Strain-Messung mittels STE ist nur für muskuläre Strukturen möglich, die größer als die Auflösungszelle im Ultraschallbild sind. Bei dünnen myokardialen Grenzen wie im linken Atrium kann mittels STE die prozentuale Änderung des Umfangs nur geschätzt werden. In diesem Fall wird der durchschnittliche longitudinale Strain berechnet [100].

Vorteil dieser Technik ist, dass eine postprozedurale Auswertung untersucherunabhängig erfolgen kann. Das 2D-Speckle-Tracking stellt jedoch eine Vereinfachung der wahren physiologischen Verhältnisse des Myokards dar. Aufgrund der teils spiralförmig angelegten myokardialen Fasern kommt es bei Kontraktion zu Rotations- und Scherbewegungen, welche in einem dreidimensionalen Raum stattfinden und somit durch 2D-Speckle-Tracking nicht zu erfassen sind [105].

Seit einigen Jahren haben sich daher auch 3D-Speckle-Tracking-Verfahren in klinischer Anwendung etabliert. Bei der 2D-STE können jeweils nur zwei Dehnungsrichtungen gemessen werden, z.B. longitudinal-radial in Ansichten mit langen Achsen und zirkumferentiell-radial in Ansichten mit kurzen Achsen. Bei der 3D-STE steht die Dehnung in allen drei Richtungen aus derselben 3D-Aufnahme zur Verfügung, allerdings mit geringerer zeitlicher und räumlicher Auflösung [100]. Erste Studien zeigen, dass die gemessenen Strain Werte basierend auf Bildern der 3D-Speckle-Tracking-Methode zuverlässig sowohl für Strain als auch Strain Rate sind [101, 106].

1.8.3 CMR-basierte Verfahren

Die kardiale Magnetresonanztomographie ist eine nützliche, nicht-invasive Methode zur Diagnostik und Verlaufskontrolle struktureller Herzerkrankungen. Im Vergleich zu den bereits oben aufgeführten echokardiographischen Verfahren sind vergleichbare CMR-basierte Verfahren zur Einschätzung des Rezidivrisikos von VHF im klinischen Kontext wenig etabliert. Die CMR hat sich insbesondere im letzten Jahrzehnt zum Goldstandard für die Beurteilung von Myokardfunktion, -volumen und -fibrosierung entwickelt.

Die CMR-Feature-Tracking-Methode ist eine quantitative Technik, bei der die Bewegung von Gewebevoxeln in Standard Steady-State Free Precision (SSFP) Bildern verfolgt wird, um die myokardiale Deformation zu beurteilen. Damit ähnelt das Prinzip stark dem echokardiografischen Speckle-Tracking. Das zugrundeliegende Prinzip dieser Methode basiert auf der Erkennung und Verfolgung wiederkehrender Bildmuster in den aufeinander folgenden Bildern einer Sequenz. Die Identifikation der zu verfolgenden Muster in einem Bild erfolgt zunächst manuell durch den Untersucher, während spezielle Feature-Tracking (FT) Softwares diese dann automatisch verfolgen, indem das am besten vergleichbare Bildmuster in einem Fenster derselben Größe im nachfolgenden Bild gesucht wird [107].

Die Änderung des Myokards, welche zwischen beiden Bildmustern stattgefunden hat, wird als myokardiale Deformation bezeichnet. Im Laufe der Sequenz kann die myokardiale Deformation in longitudinaler, radialer und zirkumferentieller Achse genau beurteilt werden. Die Achsen lassen sich im 2-, 3- und 4-Kammer-Blick für den linken Ventrikel und den linken Vorhof messen. Dabei wird die Achse von der Herzspitze zur Herzbasis als longitudinale Achse bezeichnet. Senkrecht zu dieser steht die transversale Achse, die in der Literatur auch als radiale Achse bezeichnet wird. Die zirkumferentielle Achse verläuft tangential zum Epikard und misst die Zirkumferenz der jeweiligen Kammer.

Somit liefert das myokardiale FT mithilfe von Standard Cine Images detaillierte Informationen über die zeitabhängige Änderung des LA Volumens sowie des LA Strains und der Strain Rate.

Erste Studien in diesem Feld beschäftigten sich vor allem mit der Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit des CMR-FT zur quantitativen Ableitung des atrialen Strains und der Strain Rate und belegten eine zuverlässige Quantifizierung dieser aus den SSFP Bildern [108]. Verlässliche Daten zur atrialen Strain-Analyse bei Patienten mit VHF existieren bisher kaum.

Aktuell besitzt das CMR-FT im klinischen Rahmen bei verschiedensten Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Hinblick auf Diagnosestellung und Prognose einen hohen Stellenwert – dabei liegt der Fokus jedoch noch insbesondere auf dem ventrikulären Strain des linken Herzens [109]. Sowohl bei Patienten mit myokardialer Infarzierung als auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz zeigt sich der mittels CMR-FT ermittelte LV Strain im Hinblick auf Beurteilung der Prognose und des Schweregrades der Erkrankungen sowie der Reproduzierbarkeit im Vergleich zur linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) als gleichwertig oder sogar überlegen. Insbesondere bei Patienten mit HI und erhaltener

Ejektionsfraktion (HFpEF) ist das CMR-FT zur Erkennung einer LV-Dysfunktion in Frühstadien der Erkrankung überlegen [110].

Li et al. konnten außerdem zeigen, dass bei Patienten mit arterieller Hypertonie noch vor Entstehung einer hypertensiven Kardiomyopathie bereits ein erniedrigter Strain im linken Atrium, insbesondere in der Conduit- und Reservoir-Funktion, messbar ist [111].

Neben dem CMR-FT etablierten sich im klinischen Setting zudem Methoden zur Quantifizierung des atrialen Fibrosegrades. Damit lässt sich die Aussage zum Rezidivrisiko von VHF unterstützen.

Zentralen Stellenwert besitzt die bereits oben diskutierte Hypothese, dass ein erhöhter atrialer Fibrosegrad die langfristige Aufrechterhaltung des VHF's unterstützt. Damit scheint es essentiell den atrialen Fibrosegrad mittels bildgebender Verfahren darzustellen. Im Feld der CMR hat sich hier bisher das Late Gadolinium Enhancement (LGE) etabliert.

Die LGE-CMR mit extrazellulärem Kontrastmittel auf Gadoliniumbasis basiert auf einem verzögerten Ein- und Auswaschen des Kontrastmittels bei vergrößertem Extrazellularraum. Dieses weist insbesondere fibrotisches Myokard auf, sodass hier eine Kontrastmittelanreicherung erfolgt. Infolgedessen weist fibrotisches Gewebe in T1-gewichteten CMR-Scans eine höhere Signalintensität auf als gesundes Myokard [112]. Dies ermöglicht unter anderem die nicht-invasive Identifizierung von atrialen Narben [113]. Zudem zeigten Marrouche et al. in ihrer groß angelegten multicenter DECAAF-Studie, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der durch LGE-CMR gemessenen atrialen Fibrose und dem Rezidivrisiko nach PVI besteht [114]. Das LGE benötigt jedoch zwingend Kontrastmittel, während das CMR-FT als relativ neue Methode ohne Kontrastmittel auskommt.

Damit stellt das CMR-FT, insbesondere im Hinblick auf Kontrastmittelanwendung, eine im Vergleich zu anderen CMR-Methoden als gleichwertig zu betrachtende Alternative dar und sollte im Hinblick auf die myokardiale Deformationsanalyse mittels LA-Strain-Messung zentraler Punkt weiterer Studien sein.

1.9 Ziel der Arbeit, Fragestellung und Hypothese

Ziel der Arbeit war bisher bestehende Faktoren zur Vorhersage eines VHF-Rezidivs nach PVI zu hinterfragen und die atriale Strain-Analyse als Prognosefaktor zu überprüfen.

Die zentrale Fragestellung dieser prospektiven single-center Studie ist, ob der in der CMR-Untersuchung erhobene LA Strain bzw. die LA Strain Rate einen prognostischen Wert zur Beurteilung des Rezidivrisikos bei Patienten mit VHF 9-12 Monate nach Pulmonalvenenisolation haben.

Unsere Hypothesen lauten somit:

1. Ein erniedrigter LA Strain, gemessen mittels CMR, geht mit einem erhöhten Risiko zum Wiederauftreten von VHF 9-12 Monate nach Pulmonalvenenisolation einher.
2. Im Vergleich zu weiteren CMR Parametern wie der LA Größe ist der LA Strain somit von zusätzlichem Nutzen in der Erkennung von Patienten mit Vorhofflimmer-Rezidiv.
3. Der LA-Strain verhält sich unterschiedlich bei Patienten mit paroxysmalem im Vergleich zu persistierendem VHF.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie wurde übereinstimmend mit der Erklärung von Helsinki durchgeführt und basiert auf einem positiven Ethikvotum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Studiennummer 5798R).

Im Zeitraum von Mai 2014 bis September 2017 wurden in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf prospektiv insgesamt 52 Patienten eingeschlossen, die ein EKG-dokumentiertes symptomatisches, paroxysmales oder persistierendes VHF aufwiesen. Das Studiendesign wird in Abbildung 3 erläutert. Alle Patienten erhielten zum Zeitpunkt 0 eine Pulmonalvenenisolation. Die Indikation zur Durchführung des Eingriffs wurde anhand der Klassifizierung der European Heart Rhythm Association gestellt [53]. Durchschnittlich 6,2 Tage nach PVI erfolgte die Durchführung einer CMR-Untersuchung mit Erhebung von atrialen sowie ventrikulären Dimensions- und Funktionsdaten. Die CMR-Untersuchung erfolgte primär mit dem Ziel, die Komplikation einer Pulmonalvenenstenose nach PVI auszuschließen. Die Durchführung der CMR-Untersuchung erfolgte nach aktuellen Empfehlungen [115, 116]. Nach 9-12 Monaten erhielt jeder Patient eine Follow-Up-Untersuchung zur Einschätzung des erreichten Endpunktes. Als Studienendpunkt wurde das Wiederauftreten von VHF während der 9-12-monatigen Nachbeobachtungsphase nach 90-tägiger Blanking-Phase definiert. Ein Zensor erfolgte bei Auftreten eines VHF nach 90 Tagen und <12 Monaten Blankingzeit.

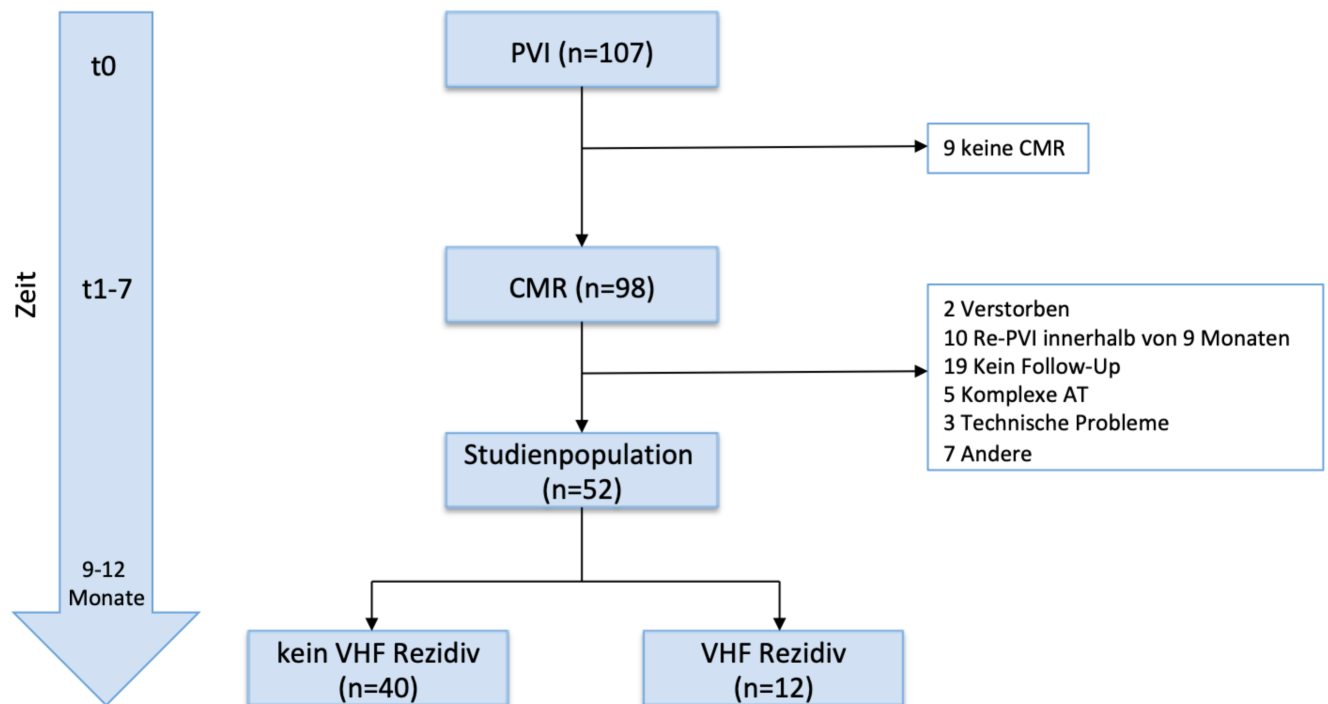


Abb. 3: Studiendesign.

Darstellung des Studiendesigns mit Einschluss von insgesamt 52 Patienten. Die CMR erfolgte standardmäßig 1-7 Tage nach PVI und das Screening der Patienten im Hinblick auf den Studienendpunkt „Wiederauftreten von VHF“ nach 9-12 Monaten. Es schieden nach durchgeführter CMR insgesamt 47 Patienten aus.

PVI, Pulmonalvenenisolation; *CMR*, Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie; *VHF*, Vorhofflimmern.

2.2 Vorbereitung, Durchführung und Nachsorge und der PVI

Die demographischen Kenndaten aller eingeschlossenen Patienten sind in untenstehender Tabelle aufgelistet (Tabelle 3). Es wurden allgemeine Patientencharakteristika, Vorerkrankungen und Risikofaktoren sowie Medikamente erfasst. Weiterhin wurden zur Ermessung des individuellen Patientenrisikos im Hinblick auf den Eingriff und zum Ausschluss von linksatrialen Thromben alle Patienten vor der Prozedur einer transösophagealen und in Ausnahmefällen einer transthorakalen Echokardiographie unterzogen. Zusätzlich wurden in dieser Untersuchung bestehende Mitralklappenitien erfasst.

Bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten antikoaguliert waren, bestand keine Notwendigkeit einer Überbrückung mit Heparin für den Eingriff (unter therapeutischem international normalem Verhältnis, INR 2-3). Eine abweichende Strategie bei Patienten, die mit oralen Nicht-Vitamin-K-Antikoagulantien antikoaguliert wurden, wurde, wie bereits definiert, bevorzugt [16]. Alle Eingriffe wurden unter bewusster Sedierung mit Propofol durchgeführt. Als venöser Zugangsweg wurde die rechte oder linke Vena femoralis gewählt. Nach Verschieben des Katheters zum gewünschten Zielort im rechten Atrium erfolgte vor der

Cryoballoonablation die einfache transseptale Punktion, während vor der Radiofrequenzablation die doppelte transseptale Punktion durchgeführt wurde. Nach der transseptalen Punktion wurden wiederholte Boli von Heparin verabreicht, um eine aktivierte Gerinnungszeit von >300 Sekunden zu erreichen und für die Prozedur aufrechtzuerhalten.

Die CBA wurde mit einem Ballon der zweiten Generation (Arctic Front Advance Pro 28 mm, Medtronic plc, Dublin, Irland) durchgeführt und die isolierten Lungenvenen mit einem Circular-Mapping-Katheter dokumentiert (Achieve, Medtronic plc, Dublin, Irland).

Die RFA wurde mit einer 3,5 mm open-irrigation Spitze (Thermocool SmartTouch SF, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) durchgeführt, nachdem mit CARTO®3 (Biosense Webster) eine elektroanatomische Karte des LA erstellt wurde. Nach einer umfassenden antral-zirkumferentiellen Ablation (WACA) der rechten und linken Lungenvenen wurde die Isolation mit einem zirkulären Mapping-Katheter (Lasso, Biosense Webster, CA) dokumentiert. Es wurden keine weiteren Ablationslinien durchgeführt, eine sofortige Isolation wurde in allen Fällen erreicht.

Nach dem Eingriff wurde eine transthorakale Echokardiographie zum Ausschluss eines Perikardergusses durchgeführt. Nach einer 12-24-stündigen telemetrischen Überwachung und einem 12-Kanal-EKG am folgenden Tag wurden die Patienten aus dem Krankenhaus entlassen. Die Antikoagulation wurde gemäß den Empfehlungen der Leitlinie gehandhabt. Alle 52 Studienpatienten erhielten im Verlauf standardmäßig nach der PVI ein CMR um eine Pulmonalvenenstenose als interventionelle Komplikation auszuschließen.

2.3 CMR – Untersuchung und kardiale Funktionsdiagnostik

Die Durchführung der magnetresonanztomographischen Untersuchungen erfolgte mit einem 1.5 Tesla MRI-System (Achieva, Philips, Best, Netherlands) mit einer 32-Kanal-Phasenspule gemäß der Standardempfehlungen in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Vor der CMR-Untersuchung gab jeder Patient sein schriftliches Einverständnis. Vorbereitung und Durchführung der CMR-Untersuchung erfolgte anhand eines standardisierten Protokolls durch speziell ausgebildete radiologisch technische Assistenten unter Aufsicht eines Kardiologen, welche mit Technik und Methodik vollends vertraut waren. Die Untersuchung dauerte etwa 40 Minuten. Die Auswertung und Befundung der CMR-Untersuchungsergebnisse erfolgte unter Leitung eines zertifizierten Arztes mit ESC-Akkreditierung sowie einer weiteren unabhängigen ärztlichen Person, um die interobserver

Variabilität möglichst zu minimieren. Die so erhobenen Befunde dienen als Grundlage der Informationsgewinnung und Datenanalyse dieser Dissertation. [117, 118]

Eine erweiterte kardiale Funktionsdiagnostik wurde auf Basis von Scout und Referenzscans mithilfe einer balancierten EKG-getriggerten Cine Steady-State-Free-Precision Pulssequenz durchgeführt. Damit ist eine geometrische und funktionelle Beurteilung des linken Ventrikels möglich. Zur umfassenden Darstellung des Herzens werden Schnittbilder in Standard-Längsachse (Zwei-, Drei- und Vierkammeransicht) sowie in der kurzen Achse mit vollständiger Ventrikelabdeckung von der Basis bis zum Apex (12-15 Schichten) akquiriert (Repetitionszeit (TR)/Echozeit (TE) = *shortest*, Flipwinkel (FA) = 60°, räumliche Auflösung = $8 \times 1,5 \times 1,5 \text{ mm}^3$, Phasen: 30, eine Atemschwelle pro Schnittbild, endexpiratorisch atemanhaltend). Neben der Darstellung des linken Ventrikels wurde außerdem die Morphologie des rechten Herzens sowie die der großen Gefäße (Aorta ascendens und Aa. pulmonales) analysiert.

Zur Detektion der linksatrialen Funktion wurden ebenfalls SSFP-Bilder in drei zueinander orthogonalen Schnittebenen verwendet. Hier wurde die Mitralklappenebene als Rotationsachse gewählt, um eine Zwei-, Drei und Vierkammeransicht des LA zu generieren.

Die Berechnung der linksatrialen und –ventrikulären Parameter erfolgte mithilfe einer speziellen Software (IntelliSpace Portal, Philips). Es wurde eine Standardanalyse der funktionellen und geometrischen linksventrikulären Indizes durchgeführt und durch manuelle Verfolgung der End-Diastole sowie der End-Systole die enddiastolischen (LVEDV) und endsystolischen (LVESV) LV Volumina vom Untersucher bestimmt. Die LVEF wurde mit der Formel

$$LVEF = \frac{EDV - ESV}{EDV} \times 100\%$$

berechnet. Außerdem wurden die indexierte LV-Masse (LVMI), das Schlagvolumen (SV), das Herzzeitvolumens (CO) und die Dicke des interventrikulären Septums (IVS) bestimmt. Als linksatriale Parameter wurden der LA Durchmesser und die LA Fläche aus der 4-Kammer-Ansicht definiert.

Ergänzend erfolgte die Bestimmung des maximalen LA Volumens und der Spherizitätsindex, basierend auf bereits veröffentlichten Berechnungen [99]. Dabei ist die maximale Länge (LA Maximallänge) definiert als maximale Ausdehnung des linken Vorhofs im 2- oder 4-Kammer-Blick.

$$LA \text{ Maximalvolumen} = \frac{0.848 \times LA \text{ Fläche}^{4ch} \times LA \text{ Fläche}^{2ch}}{(LA \text{ Länge}^{4ch} + LA \text{ Länge}^{2ch}) \div 2}$$

$$LA \text{ Sphärizitätsvolumen} = \frac{4\pi}{3} \times \left(\frac{LA \text{ Maximallänge}}{2} \right)^3$$

$$LA \text{ Sphärizitätsindex} = \frac{LA \text{ Maximalvolumen}}{LA \text{ Sphärizitätsvolumen}}$$

Auf ein LGE wurde verzichtet, da dies nicht Teil des von der Ethikkommission zugelassenen Votums ist.

2.4 Myokardiale Deformationsanalyse

Die myokardiale Deformationsanalyse erfolgt auf Grundlage der SSFB-Bilder im 2-, 3- und 4-Kammerblick des linken Vorhofs unter Verwendung einer speziellen Feature-Tracking-Software (Image-Arena VA Version 3.0 und 2D Cardiac Performance Analysis MR Version 1.1.0; TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany).

Zur vollständigen Abbildung des atrialen Myokards wurden die speziellen 2-, 3- und 4-Kammerbilder des linken Vorhofs verwendet (Abb. 4). In diesen Ebenen wird durch einen Punkt-Klick-Mechanismus die myokardiale Kontur des linken Vorhofs sowohl in der Vorhofdiastole als auch in der Vorhofsystole manuell umrandet. Hier ist zu beachten, dass diese sich gegensätzlich zu den Phasen des linken Ventrikels verhalten. Den Ausgangspunkt bildet die Klappenebene, die Abgänge der Pulmonalvenen aus dem linken Vorhof werden extrapoliert.

Nachdem die atriale Kontur eingezeichnet ist, übernimmt der Software-Verfolgungs-Mechanismus automatisch die Anpassung am linken Vorhof und dessen Verfolgung. Eine möglicherweise ungenügende Verfolgung der Kontur kann durch manuelle Anpassung erfolgen.

Die ausgewählte Vorhofkontur wird anhand des 17-Segment-Modells der AHA (ursprünglich für den linken Ventrikel angewendet) bereits in der Software in vorgegebene Sektionen eingeteilt. Gegebenenfalls ist an dieser Stelle zur korrekten Schematisierung eine Spiegelung der Bilder entlang der sagittalen Achse notwendig. Die theoretische Grundlage bildet das 17-Segmentmodell der AHA, welches durch Spiegelung an der Klappenebene auf den linken

Vorhof übertragen werden kann [116]. Dabei werden in den drei verschiedenen CMR-Schnittebenen des linken Vorhofs festgelegte Segmente repräsentiert.

- a) Im 2-Kammerblick werden Segmente 04 (basal inferior), 10 (medial inferior), 13 (apikal inferior) 15 (apikal anterior), 07 (medial anterior), 01 (basal anterior) abgebildet.
- b) Im 3-Kammerblick werden Segmente 05 (basal posterior), 11 (medial posterior), 16 (apikal lateral), 14 (apikal septal), 08 (medial anteroseptal), 02 (basal anteroseptal) abgebildet.
- c) Im 4-Kammerblick werden Segmente 03 (basal septal), 09 (medial septal), 14 (apikal septal), 16 (apikal lateral), 12 (medial lateral) und 06 (basal lateral) abgebildet.

Segment 17 korreliert mit dem atrialen Apex des Herzens. Dieser erfährt während der Herzphase keine Änderung, sodass er in der Strain-Analyse eine untergeordnete Rolle spielt.

Änderungen des Vorhofumfangs während der Vorhofsystole und -diastole können somit in 16 Segmenten erfasst und damit der atriale longitudinale globale Strain sowie die Strain Rate quantifiziert werden.

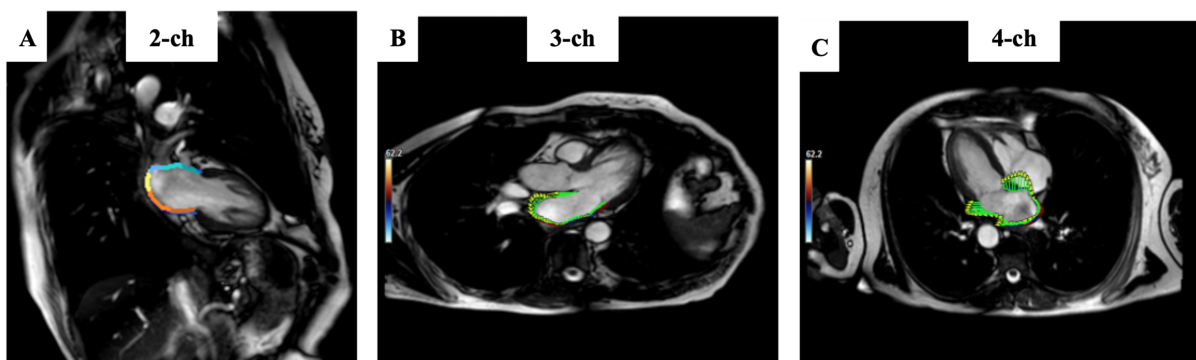


Abb. 4: Konturierung der endokardialen LA Grenzen zur Detektion der LA Strain-Parameter in 2-, 3- und 4-Kammeransicht.

Durch einen Punkt-Klick-Mechanismus wird das Myokard des linken Vorhofs manuell umrandet und durch die Software automatisch in den folgenden Bildern der Sequenz verfolgt.
ch, Kammer; *LA*, linksatrial.

2.5 Strain – Analyse

Im Verlauf der Erkrankung eines VHF's kommt es zu elektrischen, kontraktile und strukturellen Umbauprozessen im linken Atrium, welche als Resultat zu einer Einschränkung der linksatrialen Funktion führen. [26] Im Umkehrschluss kann die linksatriale Funktion einen Rückschluss auf die Prognose und Risikostratifizierung betroffener Patienten geben.

Im Laufe der vergangenen Jahre etablierte sich daher insbesondere in echokardiographischen Verfahren die Strain-Analyse zur Einschätzung der linksatrialen Funktion.

Die Strain-Analyse dient der Objektivierung der Myokardfunktion im zeitlichen Verlauf der Herzaktion. Dabei erfasst der Strain die Längenänderung eines myokardialen Segments während der Herzaktion bezogen auf seine Ausgangslänge. Diese Ausgangslänge bezeichnet die myokardiale Länge zu einem Zeitpunkt der Herzaktion, an welchem das Myokard maximal relaxiert ist („state of zero stress“). Dies kann als Lagrange'scher Strain folgendermaßen dargestellt werden:

$$Strain = \frac{(L - L_0)}{L_0}$$

L_0 steht hier für die Ausgangslänge, die der Spannung 0 entspricht, L für die Momentanlänge. (Abb. 5) [119]

Die Deformation des Myokards kann allerdings nicht nur relativ zur ursprünglichen Länge sondern auch relativ zur Länge eines bestimmten Zeitpunktes im Herzzyklus angegeben werden. Bei dieser Definition ist der Referenzwert nicht über die Zeit konstant, sondern ändert sich während des Verformungsprozesses. Diese Dehnung wird als Natural Strain bezeichnet. Der Natural Strain ist über eine nicht-lineare Beziehung mit dem Lagrange Strain verbunden. Dies bedeutet, dass bei kleinen Verformungen beide Werte ähnlich sind, bei großen Verformungen jedoch signifikante Unterschiede entstehen. [120]

Da im Herzzyklus eine ursprüngliche Länge des Myokards in maximaler Relaxation kaum gemessen werden kann, wird die Ausgangslänge als enddiastolische Länge definiert. Die Enddiastole entspricht dem Zeitpunkt zum Schluss der Mitralklappe. Somit entspricht L_0 der Länge vor Deformation, der enddiastolischen Länge und L der Länge nach Deformation, der endsystolischen Länge.

Es ergibt sich folgende Formel:

$$Strain = \frac{Länge_{systole} - Länge_{Enddiastole}}{Länge_{Enddiastole}}$$

Der Strain kann sowohl die Verlängerung und damit Ausbreitung (positiver Strain) sowie Verkürzung oder Komprimierung (negativer Strain) des Myokards darstellen. Er ist eine dimensionslose Größe und wird definitionsgemäß in Prozent angegeben [120, 121].

Die Änderung des Strain Wertes pro Zeiteinheit wird als Strain Rate definiert. Sie ist damit die zeitliche erste Ableitung des Strains und gibt die Geschwindigkeit wieder, mit der sich das Myokard pro Faserlänge verkürzt. Das Maß der Strain Rate kann in 1/s dargestellt werden [120].

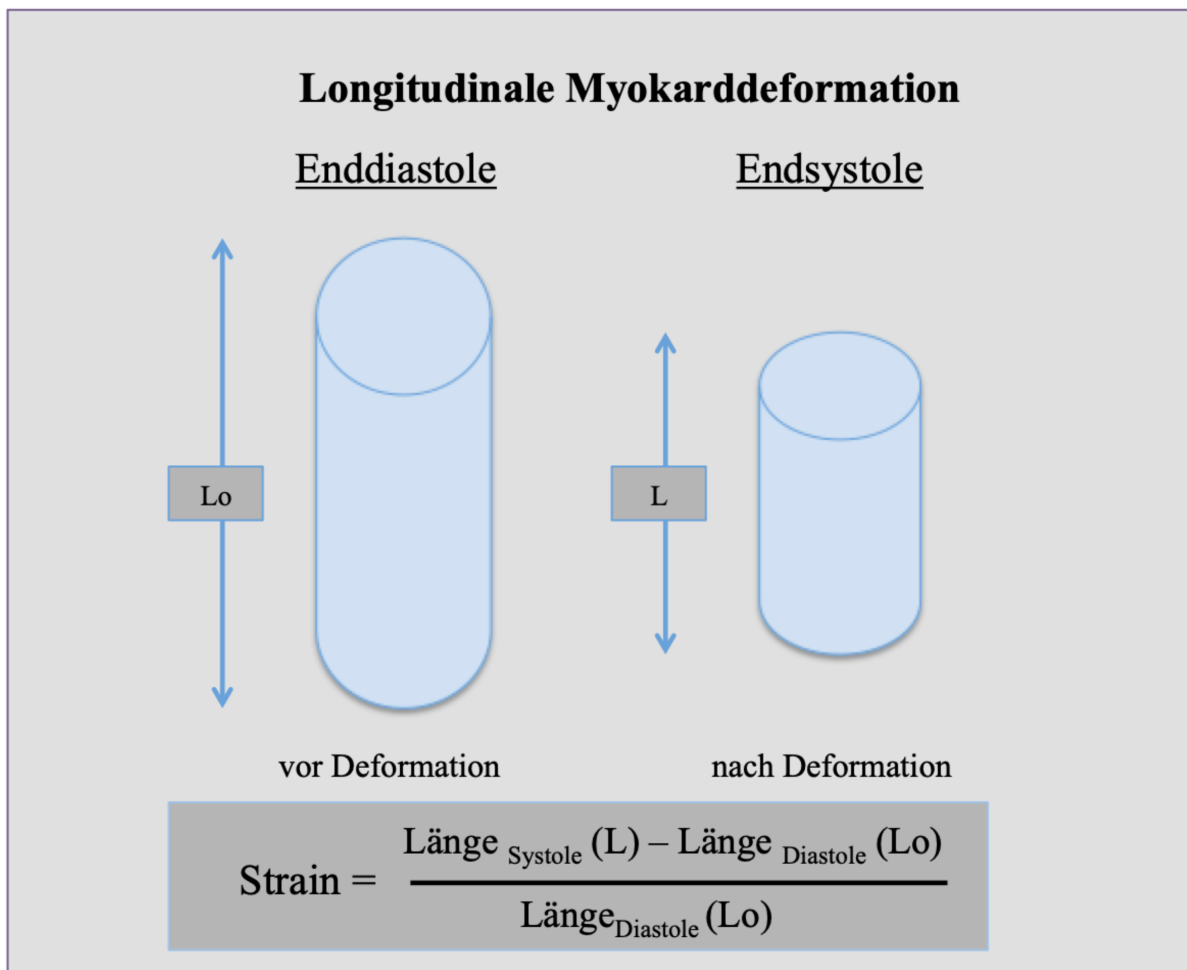


Abb. 5: Bildliche Darstellung der myokardialen longitudinalen Änderung im Laufe der Herzaktion. [120]

Zur Berechnung des Strains werden die Ausgangslänge, definiert durch die enddiastolische Länge des Myokards, sowie die Länge nach Deformation, definiert durch die Endsystolische Länge, verwendet. L , Momentanlänge; L_0 , Ausgangslänge.

2.5.1 Linksatriale Funktion und Strain

Der linke Vorhof dient in seiner Funktion vor allem dazu, die Füllung des linken Ventrikels und damit die kardiale Leistung zu modulieren. Erreicht wird dies durch drei Phasen, die sich eng miteinander verknüpft während des ventrikulären Herzzyklus abspielen und zu

beträchtlichen Wechselwirkungen zwischen Atrium und Ventrikel führen: Reservoir-, Conduit- und Booster-Pump-Funktion. Jede dieser drei Phasen wird durch Modulation der linksatrialen Relaxation, Steifigkeit und Kontraktilität beeinflusst.

Die Reservoir-Funktion wird durch den pulmonal-venösen Rückstrom während der ventrikulären Systole und die damit einhergehende Füllung des linken Vorhofs definiert. Beeinflussende Faktoren sind in dieser Phase die atriale Relaxation und Steifigkeit, die linksventrikuläre (LV) systolische Kontraktion mit Absinken der LV-Basis und die rechtsventrikuläre Systole, welche den pulmonalvenösen Einstrom moduliert. [122] Die Conduit-Funktion spiegelt die passive LA-Entleerung während der frühen ventrikulären Diastole wieder und ist eng mit der atrialen Compliance während der ventrikulären Diastole sowie der LV-Compliance verbunden. Schlussendlich steht die Booster-Pump-Funktion für die aktive Komponente der LA-Entleerung während der späten ventrikulären Diastole. Sie gibt die Größe und zeitliche Dimension der atrialen Kontraktilität an, ist aber abhängig von der atrialen Vorlast (pulmonaler Rückfluss) und Nachlast (linksventrikulärer enddiastolischer Druck). [123]

Diese drei Phasen der Vorhofaktion lassen sich auch im Rahmen der atrialen Strain Analyse darstellen: der passive Strain entspricht der Conduit-Funktion (ϵ_e), der aktive Strain der atrialen kontraktilen Booster-Pump-Funktion (ϵ_a) und der Gesamt-Strain, die Summe aus passivem und aktivem Strain, der Reservoir-Funktion (ϵ_s) (Abb. 6).

Entsprechend können diese Parameter auch für die Strain-Rate evaluiert werden: der positive Spitzenwert entspricht der Reservoir-Funktion (SRs), das frühe Minimum der Conduit-Funktion (SRe) und das späte Minimum der Booster-Pump-Funktion (SRa).

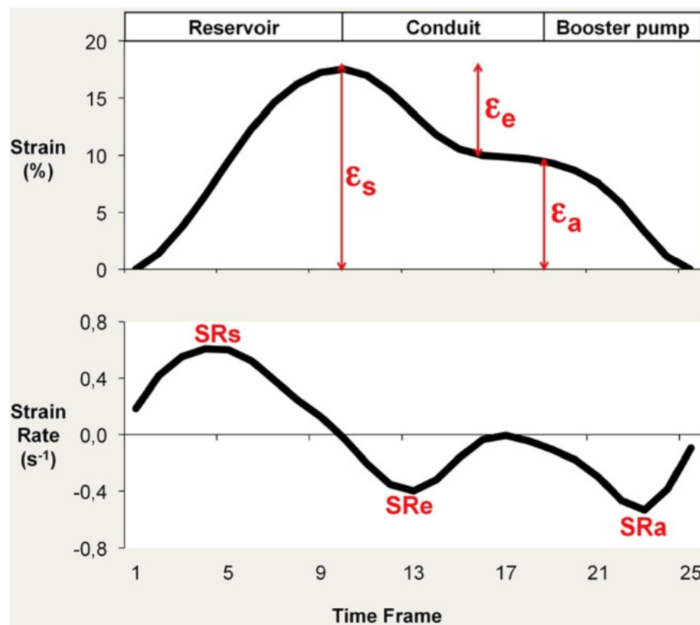


Abb. 6: Beispielhafte Kurven für Strain und Strain Rate. [108]

Beispielhafte Strain und Strain Rate Kurven mit Normwerten für Reservoir (ϵ_s , SR_s), Conduit (ϵ_e , SR_e) und Booster Pump (ϵ_a , SR_a).

Dabei kann der Strain entweder als Dezimalbruch (z.B. 0,10) oder als Prozentsatz (z.B. 10 %) angegeben werden. Die Angabe als Prozentsatz kann zu potenziellen Fehlinterpretationen führen, wenn es darum geht, die relativen Unterschiede zwischen den Messwerten von Gruppen in Prozent anzugeben. Spezifische prozentuale Unterschiede können dann eine von zwei Bedeutungen haben: absolute Unterschiede zwischen den Messungen oder proportionale Unterschiede zwischen den Gruppen. Daher ist es wichtig auf eine einheitliche Angabe zu achten.

Um eine einheitliche Nomenklatur zu garantieren kann zwischen einem atrialen und ventrikulären Zyklus unterschieden werden [124]. Beim ventrikulären Zyklus wird die End-Diastole und damit EKG-äquivalent der Beginn des QRS-Komplexes als Nullreferenz definiert. Das positive Maximum des Strains entspricht der atrialen Reservoir-Funktion, während der Strain der frühen und späten Diastole die Conduit- und Booster-Pump-Funktion darstellen. In dieser Dissertation wird der ventrikuläre Zyklus zur Strain-Berechnung verwendet.

2.6 Auswertung der Daten mithilfe von Excel

Zur Veranschaulichung und Berechnung des atrialen globalen Strains sowie der Strain-Rate werden die von der Software berechneten Werte in tabellarischer Form in Microsoft Excel (Microsoft® Excel für Mac 2011, Version 14.7.1) exportiert. Die Kontraktilität des Myokards

und damit die Berechnung des atrialen Strains sind bedingt durch den zeitlichen Verlauf der Vorhofaktion. Um eine zeitliche Darstellung der Vorhofaktion zu skizzieren, wird an insgesamt 30 Zeitpunkten des Cine Bildes in jedem der 17 Segmente, ausgenommen dem Apex, die Änderung der Myokarddicke im Vergleich zum Ausgangspunkt gemessen. Der Ausgangspunkt wird hier definiert als Beginn der Systole, da sich das Vorhofmyokard zu diesem Zeitpunkt in der maximalen Relaxation befindet.

Daraus lässt sich während der gesamten Herzaktion die Änderung der Myokarddicke im zeitlichen Verlauf der Vorhofaktion darstellen.

Somit kann über den zeitlichen Verlauf der Vorhofkontraktion aus allen Segmenten ein Mittelwert berechnet werden, welcher die Sequenz des atrialen globalen Strains wiedergibt. Die 30 Mittelwerte lassen sich schematisch in einem Fluss-Diagramm darstellen, welches die absoluten Strain Werte wiedergeben. Die Einteilung des atrialen Strains erfolgt an dieser Stelle in drei Funktionen und orientiert sich an validierten Definitionen von echokardiographischen Speckle-Tracking-Verfahren:

Die atriale Conduit-Funktion ε_e repräsentiert den passiven Strain, die atriale Booster-Pump-Funktion ε_a den aktiven Strain und die atriale Reservoir-Funktion ε_s vereint die Differenz zwischen aktivem und passivem Strain in einem Wert (Abb. 6) [108].

2.7 Klinische Verlaufskontrolle

Um den Endpunkt „Wiederauftreten von VHF 9-12 Monate nach Pulmonalvenenisolation“ bei den Studienpatienten zu beurteilen erfolgte eine Wiedervorstellung in der rhythmologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf nach innerhalb von 9-12 Monaten mit Durchführung eines 12-Kanal-EKGs vor Ort und teilweise auch nach vorheriger Durchführung eines Langzeit-EKGs. Es folgte außerdem eine klinische Beurteilung durch einen externen Facharzt für Kardiologie sowie durch telefonische Rücksprache mit den Patienten.

Als weitere Optionen zur Endpunkterhebung schlossen wir die Auswertung eines ICD-Eventrekorders sowie die Wiedervorstellung bei niedergelassenen Kardiologen mit ggf. Durchführung eines Langzeit-EKGs ein. Hier erfolgte nach Zustimmung der Patienten eine telefonische Kontaktaufnahme mit den behandelnden ärztlichen Kollegen.

2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit IBM SPSS Statistics Version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, US) durchgeführt. Als Nullhypothese aller statistischen Tests wird festgelegt, dass zwischen beiden Studiengruppen kein Unterschied besteht.

Die Auswertung der deskriptiven Analyse erfolgte als Häufigkeitsaufzählung des gesamten Patientenkollektivs. Die quantitativen, metrischen Merkmale wurden, falls nicht anders beschrieben, als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung dargestellt. Die Prüfung der Normalverteilung erfolgte mithilfe des Shapiro-Wilk Tests. Bei Vorliegen der Normalverteilung wurden die Variablen mit dem t-Test für unabhängige Stichproben in ihren Erwartungswerten auf Signifikanz geprüft. Der nicht-parametrische U-Test von Mann-Whitney wurde zur Signifikanzprüfung bei nicht-normalverteilten Daten angewendet. Die

Nominalskalierte Daten wurden als Prozentsatz angegeben. Zum Vergleich dieser Variablen im Hinblick auf den festgelegten Endpunkt einschließlich relativer Häufigkeiten wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. Zusätzlich wurde bei erwarteten Häufigkeiten unter 5 in einer Kreuztabelle der exakte Test nach Fisher verwendet, um signifikante Unterschiede zwischen nominalen Klassifikationen zu untersuchen.

Zur weiteren Prüfung eines signifikanten Zusammenhangs zwischen der binären Zielvariable und den weiteren Einfluss-Variablen wurde zudem eine binomiale logistische Regressionsanalyse bei allen metrischen Variablen durchgeführt.

Bei allen statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,05$ festgelegt. So ergab sich ein signifikanter Unterschied mit Ablehnung der Nullhypothese bei einer zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Wert) kleiner gleich 5%.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische und klinische Charakteristika

Insgesamt wurden n = 52 Patienten im Zeitraum von Mai 2014 bis September 2017 rekrutiert. Eine primär erfolgreiche Ablation gelang bei allen eingeschlossenen Patienten, periprozedurale Komplikationen traten nicht auf.

Im festgelegten Zeitraum von 9 – 12 Monaten nach PVI entwickelten 12 Patienten (23.1%) ein VHF-Rezidiv, während 40 Patienten (76.9%) im gleichen Zeitraum rezidivfrei blieben. In der rezidivfreien Gruppe waren 50% der Patienten männlich, in der Rezidiv-Gruppe waren es zwei Drittel (66%) (Tabelle 3). Die Patienten der Rezidiv-Gruppe waren im Durchschnitt etwa 2 Jahre älter als die Patienten der Gruppe „kein VHF Rezidiv“ (mittleres Alter 68.3 ± 8.5

Jahre vs. 66.3 ± 10.5 Jahre). Dieser Unterschied zeigte sich jedoch statistisch nicht signifikant (Tabelle 3). Von 12 Rezidiv-Patienten konnten 58% der Gruppe „paroxysmales VHF“ und 42% der Gruppe „persistierendes VHF“ zugeordnet werden. Bei den Patienten ohne Rezidiv waren es 73% mit paroxysmalem und 27% mit persistierendem VHF. Hier wurde eine weitere Subgruppenanalyse im Hinblick auf den Studienendpunkt angeschlossen (s.u.).

Von den eingeschlossenen 52 Patienten erhielten 5 Patienten bereits zu einem früheren Zeitpunkt eine PVI. Eine Radiofrequenzablation wurde bei 80.8% der Patienten durchgeführt, die restlichen 19.2% erhielten eine Cryoballonablation. Auch für diesen Studienendpunkt erfolgte eine Subgruppenanalyse.

In der Rezidivgruppe nahmen jeweils die Hälfte der Patienten ein OAK bzw. ein NOAK ein. Im Vergleich zur Gruppe „kein VHF Rezidiv“, in welcher 43% ein OAK, 55% ein NOAK und 2.5 % keine orale Antikoagulation einnahmen, gab es keinen signifikanten Unterschied.

Die weiteren demographischen Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 3 zusammengefasst und wurden orientierend am CHA₂DS₂-VAS_C – Score festgelegt. Es zeigten sich keine signifikanten, relevanten Komorbiditäts-Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

	VHF Rezidiv (N = 12)	kein VHF Rezidiv (N = 40)	P - Wert
<u>Demographische Daten</u>			
Alter [Jahre]	68.3 ± 8.5	66.3 ± 10.5	0.586
Geschlecht männlich, n[%]	8 (66)	20 (50)	0.346
BMI [kg/m ²]	26.3 ± 4.8	26.3 ± 4.1	0.905
KOF [m ²]	2.0 ± 0.2	1.9 ± 0.2	0.273
RFA, n[%]	10 (83)	32 (80)	1.000
Paroxysmales VHF, n[%]	7 (58)	29 (73)	0.478
Re-PVI, n[%]	1 (8)	4 (10)	1.000
<u>Komorbiditäten und CHA₂DS₂-VAS_C</u>			
KHK, n[%]	5 (41.7)	10 (25)	0.293
Bestehende MI, n[%]	6 (50)	19 (52.5)	1.000
OSAS, n[%]	0 (0)	5 (12.5)	0.578
Hypothyreose, n[%]	2 (17)	7 (18)	1.000
Herzinsuffizienz, n[%]	1 (2.4)	0 (0)	1.000
arterielle Hypertonie, n[%]	11 (91.7)	14 (35)	0.780
Diabetes, n[%]	0 (0)	1 (2.5)	1.000

stattgehabter Apoplex, n(%)	1 (8.3)	11 (27.5)	0.253
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	3.08±1.83	2.93±1.46	0.757
<u>Medikamente</u>			
OAK/NOAK, n	4/8	17/22	0.741
Antiarrhythmika, n[%]	5 (41.7)	12 (30)	0.496

Tabelle 3: Demographische Daten der Studienkohorte.

VHF, Vorhofflimmern; *BMI*, Body-Mass-Index; *KOF*, Körperoberfläche; *RFA*, Radiofrequenzablation; *PVI*, Pulmonalvenenisolation; *KHK*, Koronare Herzkrankheit; *MI*, Mitralklappeninsuffizienz; *OSAS*, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom; *OAK*, orale Vitamin-K-Antagonistische orale Antikoagulantien; *NOAK*, Nicht-Vitamin-K-Antagonistische orale Antikoagulantien

3.2 Struktur- und Funktionsanalyse der CMR – Parameter

Der mittels CMR gemessene LA Diameter, gemessen während der Diastole im 4-Kammerblick, lag in beiden Gruppen gering oberhalb des Normbereiches (46.43 ± 5.31 mm bei Rezidiv-Patienten vs. 47.40 ± 6.78 für rezidivfreie Patienten, Tabelle 4), dieser liegt laut Literatur bei 41mm für Frauen und 43mm für Männer [125]. Die gemessene LA Fläche beider Gruppen deckt sich in etwa mit 23.56 ± 3.67 cm² vs. 23.37 ± 5.47 cm² mit dem allgemeinen Normwert von 21 mm² für Frauen und 23 mm² für Männer. Diameter und Fläche sowie unterscheiden sich in beiden Gruppen jedoch nicht signifikant.

Neben dem Sphärizitätsindex waren weitere LA Funktionsparameter das Gesamtentleerungsvolumen (TEV = Maximalvolumen – Minimalvolumen), das passive Entleerungsvolumen (PEV = Maximalvolumen – Volumen der Conduit – Funktion) und das aktive Entleerungsvolumen (AEV = Volumen der Conduitfunktion – Minimalvolumen). Auch diese Parameter zeigen keine signifikanten Ergebnisse (Tabelle 4).

Neben linksatrialen Parametern wurden zusätzlich linksventrikuläre Daten erhoben. Aus den Cine-Aufnahmen wurden aus Systole und Diastole die LVEF, das interventrikuläre Septum (IVS), das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) sowie das linksventrikuläre endsystolische Volumen (LVESV), das Schlagvolumen (SV), der Cardiac Output (CO) und die LV Masse/ Körperoberfläche (KOF) analysiert. Keiner der Parameter zeigte einen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen (Tabelle 4).

	VHF Rezidiv (N = 12)	kein VHF Rezidiv (N = 40)	p - Wert
<u>LV Parameter</u>			
LVEF [%]	67.58 ± 9.35	62.78 ± 7.63	0.075

IVS [mm]	12.33 ± 1.88	11.35 ± 2.77	0.260
LV EDV [ml]	122.34 ± 30.90	125.92 ± 31.82	0.730
LV ESV [ml]	41.57 ± 19.98	47.00 ± 17.20	0.363
SV [ml]	80.77 ± 15.47	78.77 ± 19.54	0.747
CO [L/min]	5.51 ± 1.44	5.70 ± 1.42	0.688
LV Masse/KOF [g/m ²]	45.43 ± 24.18	35.27 ± 25.59	0.262
LA Parameter			
LA Diameter [mm]	46.43 ± 5.31	47.40 ± 6.78	0.650
LA Fläche [cm ²]	23.56 ± 3.67	23.37 ± 5.47	0.522
LA Fläche/KOF, [cm ² /m ²]	11.90 ± 2.07	12.32 ± 3.04	0.948
LA max. Volumen [mL]	86.80 ± 23.21	87.95 ± 29.02	0.859
LA Spherizitätsindex	0.69 ± 0.14	0.75 ± 0.23	0.505
LA TEV [mL]	38.21 ± 18.45	39.27 ± 13.32	0.487
LA PEV [mL]	20.47 ± 11.10	21.13 ± 10.07	0.794
LA AEV [mL]	17.74 ± 8.91	18.13 ± 8.70	0.5894
LA Strain			
Strain Reservoir (εs) [%]	10.18 ± 4.88	12.63 ± 6.72	0.273
Strain Conduit (εe) [%]	7.72 ± 4.22	7.66 ± 5.52	0.633
Strain Booster Pump (εa) [%]	3.57 ± 2.46	7.56 ± 5.61	0.015
Strain Rate Reservoir (SRs) [s ⁻¹]	0.44 ± 0.27	0.68 ± 0.39	0.062
Strain Rate Conduit (SRe) [s ⁻¹]	0.53 ± 0.37	0.54 ± 0.38	0.736
Strain Rate Booster Pump (SRa) [s ⁻¹]	0.28 ± 0.22	0.55 ± 0.42	0.036

Tabelle 4: CMR Daten.

VHF, Vorhofflimmern; *LV*, Linksventrikulär; *EF*, Ejektionsfraktion; *IVS*, interventrikuläres Septum; *EDV*, Enddiastolisches Volumen; *ESV*, Endsystolisches Volumen; *SV*, Schlagvolumen; *CO*, Cardiac Output; *KOF*, Körperoberfläche; *LA*, Linksatrial; *TEV*, Total Emptying Volume; *PEV*, Passive Emptying Volume; *AEV*, Active Emptying Volume; *CMR*, Kardiale Magnetresonanztomographie.

3.3 Strain – Analyse

In der Feature-Tracking Analyse des LA wurden zusätzlich longitudinale Strain-Parameter erhoben. Der direkte Vergleich zwischen Strain und Strain Rate in allen Teilen der Vorhoffunktion ist in Tabelle 4 und Abb. 7 dargestellt. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen für die Strain (εs) und Strain Rate (SRs) der Reservoirfunktion ($p = 0.237$ für εs, $p = 0.0062$ für SRs) nachgewiesen werden. Auch die Conduitfunktion unterschied sich im Strain (εe) und in der Strain Rate (SRe) nicht signifikant bei

Patienten mit VHF-Rezidiv im Vergleich zu Patienten ohne VHF-Rezidiv ($p = 0.633$ für ϵe , $p = 0.736$ für SRe).

Im Hinblick auf die Booster-Pump-Funktion zeigten sich jedoch signifikante Ergebnisse, welche in Abb. 7 verdeutlicht werden: in der Gruppe der Rezidiv-Patienten zeigte sich ein signifikant erniedrigter Strain (ϵa) von $3.57 \pm 2.46\%$ gegenüber der Gruppe ohne Rezidiv, hier liegt dieser bei $7.61 \pm 5.56\%$ ($p = 0.015$) (Tabelle 4). Auch in der Strain Rate (SRa) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden. Patienten mit Rezidiv hatten im Mittel eine Booster-Pump-Funktion von $0.28 \pm 0.22s^{-1}$, während diese bei Patienten ohne Rezidiv mit $0.55 \pm 0.42s^{-1}$ fast doppelt so hoch lag ($p = 0.036$). Damit zeigen sich bei Patienten mit Vorhofflimmerrezidiv nach PVI ein signifikant erniedrigter Strain und eine signifikant erniedrigte Strain Rate der Booster-Pump-Funktion.

Beispielhafte Strain-Profile für einen Patienten mit VHF-Rezidiv und für einen Patienten ohne Vorhofflimmer-Rezidiv sind in Abb. 8 veranschaulicht.

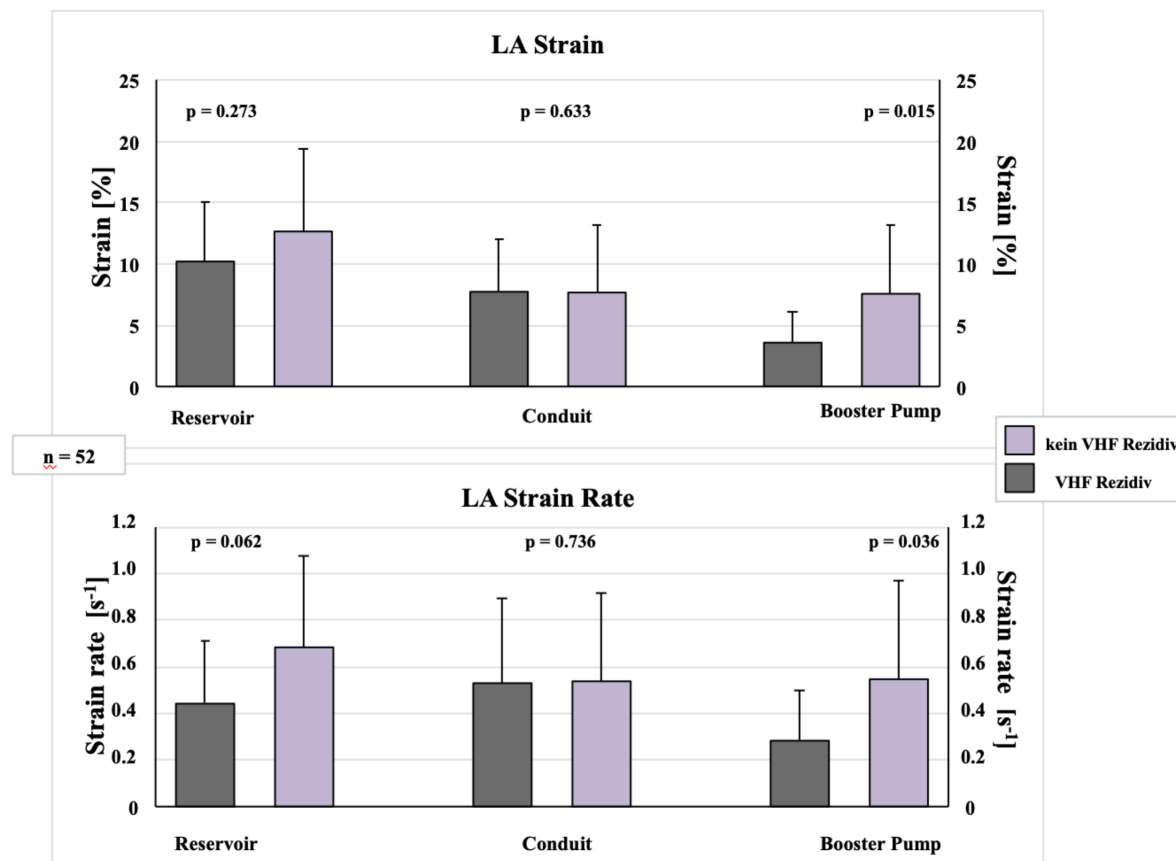


Abb. 7: Unterschiede in LA Strain und LA Strain Rate Parametern bei Patienten mit und ohne VHF Rezidiv.

LA; linksatrial, VHF, Vorhofflimmern.

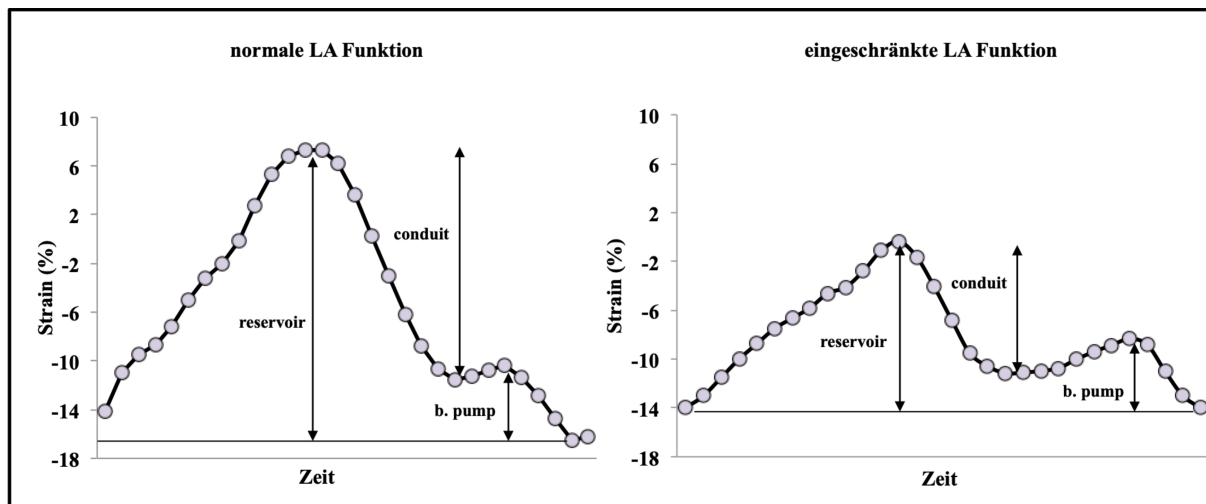


Abb. 8: Unterschiede in LA Strain und LA Strain Rate Profile bei Patienten mit und ohne VHF Rezidiv.

Unter der Annahme, dass Patienten ohne VHF Rezidiv eine regelrechte LA Funktion zeigen, während Patienten mit VHF Rezidiv nach PVI eine eingeschränkte LA Funktion aufweisen, zeigen sich deutliche Unterschiede in den Strain Profilen der Patienten.

LA; linksatrial, VHF, Vorhofflimmern.

Zur Optimierung der Aussagekraft der oben dargestellten atrialen Strain-Parameter wurden ergänzend Receiver – Operating – Characteristic (ROC) – Kurven erstellt. Für die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne VHF-Rezidiv zeigte ϵa die vielversprechendsten Ergebnisse mit einer Area under Curve (AUC) von 0.73 (95%-Konfidenzintervall (KI) 0.59 – 0.88). Ein Strain Cut-Off-Wert von 3.61% wurde zur Erkennung eines Patienten ohne VHF-Rezidiv gewählt, dieser zeigte eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 67%. Im Vergleich dazu zeigte ϵs eine deutlich geringere und weniger aussagekräftige Sensitivität und Spezifität für die Erkennung eines Patienten ohne VHF-Rezidiv (AUC 0.61, 95% KI 0.44 – 0.77). Auch ϵe war der Booster-Pump -Funktion in Hinblick auf AUC sowie Sensitivität und Spezifität unterlegen (AUC 0,45, 95% KI 0,28 – 0,63). Die entsprechenden ROC-Kurven werden in Abbildung 9 veranschaulicht.

In der LA Strain Rate Analyse ergab SRa ebenfalls die aussagekräftigsten Ergebnisse, hier wurde ein Cut-Off-Wert von 0.28 s⁻¹ festgelegt. Dieser zeigte eine Sensitivität von 70% und Spezifität von 58% bei einer AUC von 0,70 (95% KI 0.54 – 0.87). Auch hier zeigten sich SRs (AUC 0.68, 95% KI 95% KI 0.52 – 0.84) und SRa (AUC 0.47, 95% KI 0.29 – 0.65) unterlegen (Abb. 10).

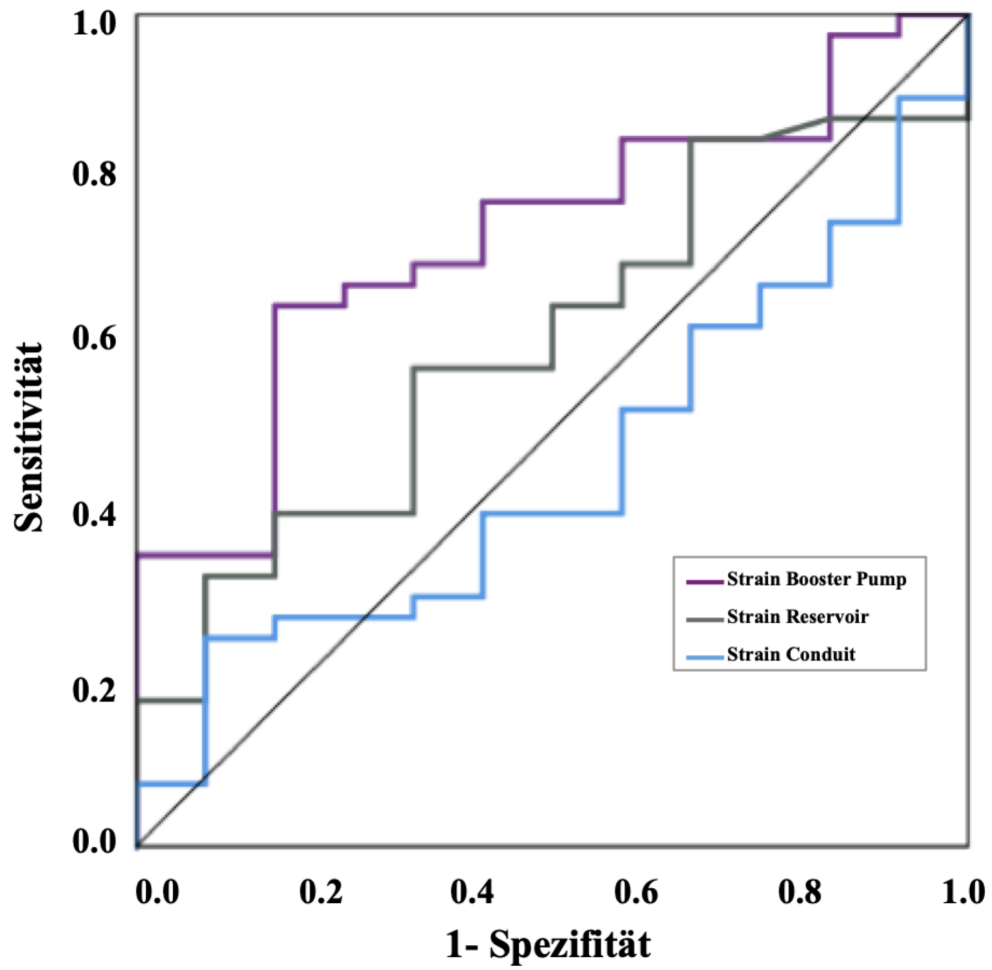


Abb. 9: ROC-Analyse der LA Strain Werte.
ROC, receiver operating characteristics; *LA*, linksatrial.

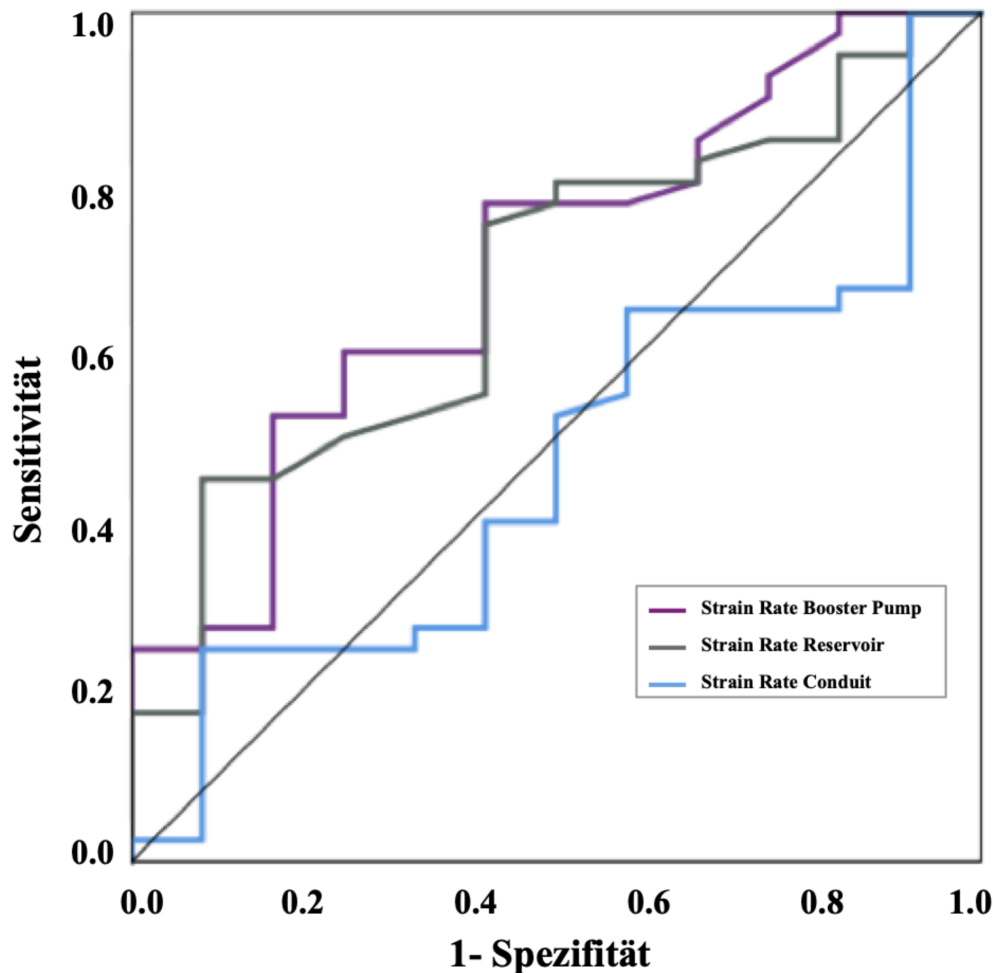


Abb. 10: ROC-Analyse der LA Strain Rate Werte.
 ROC, receiver operating characteristics; LA, linksatrial.

3.4 Binomiale Regressionsanalyse zur Vorhersage des Endpunktes

In einer binomialen logistischen Regressionsanalyse der demographischen Parameter und Komorbiditäten der Studienkohorte zur Prädiktion eines VHF-Rezidivs konnte kein Parameter mit einer höheren oder geringeren Wahrscheinlichkeit eines VHF-Rezidivs im untersuchten Zeitraum assoziiert werden (Tabelle 5). Auch bezüglich der Medikation war kein Zusammenhang nachweisbar.

Mittels CMR erhobene linksventrikuläre Parameter waren nicht mit einem erhöhten oder erniedrigten Rezidivrisiko verbunden (Tabelle 6). Patienten mit einem größeren LA Diameter sowie einer größeren LA Fläche zeigten ebenfalls kein erhöhtes Risiko für ein VHF-Rezidiv (OR 0.976 für LA Diameter, KI 0.882 – 1.080, $p = 0.643$; OR 1.008 für LA Fläche, KI 0.887 – 1.145, $p = 0.906$).

Binomiale logistische Regressionsanalyse

	OR	95% KI	p-Wert
<u>Demographische Daten</u>			
Alter	1.021	0.953 – 1.093	0.557
Geschlecht	0.500	0.130 – 1.930	0.315
BMI	1.000	0.857 – 1.167	0.997
KOF	5.353	0.271 – 105.551	0.270
RFA	1.250	0.227 – 6.873	0.797
Paroxysmales VHF	0.531	0.193 – 2.030	0.355
Re-PVI	1.222	0.123 – 12.105	0.864
<u>Komorbiditäten und CHA₂DS₂-VASc</u>			
KHK	2.143	0.554 – 8.287	0.269
bestehende MI	0.659	0.236 – 1.845	0.427
OSAS	0.000	x	0.999
Hypothyreose	0.943	0.168 – 5.283	0.947
Herzinsuffizienz	0.000		1.000
arterielle Hypertonie	0.152	0.018 – 1.294	0.085
Diabetes mellitus	0.000	x	1.000
stattgehabter Apoplex	0.240	0.028 – 2.081	0.195
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	1,071	0.702 – 1.634	0.752
OAK/NOAK	0.676	0.175 – 2.626	0.572
Antiarrhythmika	1.667	0.440 – 6.315	0.452

Tabelle 5: Binomiale logistische Regressionsanalyse der demographischen Daten und der am CHA₂DS₂-VASC-Score orientierten Komorbiditäten.

OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall; BMI, Body Mass Index; KOF, Körperoberfläche; RFA, Radiofrequenzablation; VHF, Vorhofflimmern; PVI, Pulmonalvenenisolation; KHK, Koronare Herzkrankheit; MI, Mitralsuffizienz; OSAS, Obstruktives Schlafapnoesyndrom; EF, Ejektionsfraktion; OAK, orale Vitamin-K-Antagonistische orale Antikoagulantien; NOAK, Nicht-Vitamin-K-Antagonistische orale Antikoagulantien.

In einer binomialen logistischen Regressionsanalyse der LA Strain-Parameter war jedoch eine erniedrigte ϵ_a mit einem erhöhten Risiko für ein VHF-Rezidiv ($p = 0.033$) bei einer Genauigkeit von 78,8% verbunden (Tabelle 6). Sowohl ϵ_s als auch ϵ_e zeigten im Rahmen der binomialen logistischen Regressionsanalyse keine signifikanten Ergebnisse.

Auch bei Analyse der Strain Rate Parameter zeigte eine erniedrigte SRa ein höheres Risiko für ein VHF-Rezidiv (OR 0.053, KI 0.003 – 1.07, $p = 0.056$). Hier zeigte zudem auch eine erhöhte SRa zumindest eine Tendenz zu einem erhöhten Rezidivrisiko ($p = 0.067$) bei einer Genauigkeit von 76.9%.

Binomiale logistische Regressionsanalyse

	OR	95% KI	p-Wert
<u>LV Parameter</u>			
LVEF	1.082	0.990 – 1.182	0.081
IVS	1.158	0.898 – 1.493	0.259
LVEDV	0.996	0.74 – 1.018	0.724
LVESV	0.980	0.940 – 1.022	0.357
SV	1.006	0.972 – 1.041	0.742
CO	0.906	0.567 – 1.449	0.681
LV Masse / KOF	1.018	0.989 – 1.047	0.230
<u>LA Parameter</u>			
LA Diameter	0.976	0.882 – 1.080	0.643
LA Fläche	1.008	0.887 – 1.145	0.906
LA Fläche/KOF	0.946	0.742 – 1.205	0.651
LA max. Volumen	0.998	0.975 – 1.023	0.899
LA Spherizitätsindex	0.202	0.005 – 7.865	0.392
LA TEV	0.995	0.950 – 1.041	0.823
LA PEV	0.993	0.831 – 1.060	0.842
LA AEV	0.995	0.922 – 1.073	0.889
<u>Strain Daten</u>			
Strain Reservoir (ϵ_s)	0.935	0.835 – 1.048	0.247
Strain Conduit (ϵ_e)	1.002	0.885 – 1.135	0.973
Strain Booster Pump (ϵ_a)	0.755	0.584 – 0.977	0.033
Strain Rate Reservoir (SRs)	0.102	0.009 – 1.169	0.067
Strain Rate Conduit (SRe)	0.946	0.164 – 5.464	0.951
Strain Rate Booster Pump (SRa)	0.053	0.003 – 1.07	0.056

Tabelle 6: Binomiale logistische Regressionsanalyse der CMR-Daten.

OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; IVS, interventrikuläres Septum; LVEDV, Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen; LVESV, Linksventrikuläres Endsystolisches Volumen; SV, Schlagvolumen; CO, Cardiac Output; LV, Linksventrikulär; KOF, Körperoberfläche; LA, Linksatrial; TEV, Total Emptying Volume; PEV, Passive Emptying Volume; AEV, Active Emptying Volume.

3.5 Subgruppenanalyse: paroxysmales vs. persistentes VHF

Aufgrund der Heterogenität der Studienpopulation lässt sich eine Einteilung nach Art des VHF vornehmen. Hier erfolgte ergänzend eine Subgruppenanalyse der Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF. Vergleicht man die Strain Werte der beiden Gruppen, so zeigen sich signifikant niedrigere Werte für ϵ_s (paroxysmal vs. persistent: $13.4 \pm$

6.0 % vs. 9.2 ± 6.5 %, $p = 0.007$) und ϵa (8.06 ± 5.72 % vs. 3.43 ± 1.98 %, $p = 0.001$) bei Patienten mit persistierendem VHF (Tabelle 7).

Auch in der Strain Rate finden sich vergleichbare Ergebnisse, Patienten mit persistierendem VHF zeigen eine erniedrigte SRs (0.69 ± 0.36 s⁻¹ vs. 0.5 ± 0.41 s⁻¹, $p = 0.017$) sowie SRa (0.59 ± 0.42 s⁻¹ vs. 0.25 ± 0.18 s⁻¹, $p = 0.001$) (Tabelle 7). Patienten mit persistentem VHF zeigen damit signifikant niedrigere Strain und Strain Rate Werte in der Reservoir- und Booster-Pump-Funktion.

	paroxysmales VHF (n = 36)	persistentes VHF (n = 16)	p-Wert
Strain Reservoir (ϵs) [%]	13.36 ± 6.00	9.16 ± 6.45	0.007
Strain Conduit (ϵe) [%]	7.93 ± 5.12	7.1 ± 5.51	0.372
Strain Booster Pump (ϵa) [%]	8.06 ± 5.72	3.43 ± 1.98	0.001
Strain Rate Reservoir (SRs) [s ⁻¹]	0.69 ± 0.36	0.5 ± 0.41	0.017
Strain Rate Conduit (SRe) [s ⁻¹]	0.56 ± 0.35	0.48 ± 0.44	0.171
Strain Rate Booster Pump (SRa) [s ⁻¹]	0.59 ± 0.43	0.25 ± 1.78	0.001

Tabelle 7: Vergleich der Strain Werte der Subgruppen “paroxysmales VHF” und “persistentes VHF”.

VHF; Vorhofflimmern.

Innerhalb der Subgruppen erfolgte ergänzend eine Endpunktanalyse. In der Gruppe mit persistierendem VHF konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den Strain und Strain Rate Werten bei Patienten mit VHF-Rezidiv und Patienten ohne VHF-Rezidiv nachweisen (Tabelle 8). In der Gruppe “paroxysmales VHF” zeigte sich diesbezüglich ein signifikanter Unterschied für ϵa (VHF-Rezidiv vs. kein VHF-Rezidiv: 4.31 ± 2.98 vs. 8.96 ± 5.88 %, $p = 0.044$) und eine Tendenz für SRa (0.33 ± 0.25 vs. 0.66 ± 0.44 s⁻¹, $p = 0.059$). Patienten mit paroxysmalem VHF und erniedrigten Strain Werten in der Booster-Pump-Funktion zeigen damit ein signifikant erhöhtes Risiko für ein VHF-Rezidiv im untersuchten Zeitraum.

	kein VHF Rezidiv	VHF Rezidiv	p-Wert
A) paroxysmales VHF	n = 29	n = 7	
Strain Reservoir (ϵs) [%]	13.92 ± 6.36	11.01 ± 3.55	0.916

Strain Conduit (ϵe) [%]	7.96 ± 5.62	7.81 ± 2.43	0.122
Strain Booster Pump (ϵa) [%]	8.96 ± 5.88	4.31 ± 2.98	0.044
Strain Rate Reservoir (SRs), [s^{-1}]	0.74 ± 0.38	0.46 ± 0.13	0.102
Strain Rate Conduit (SRe), [s^{-1}]	0.56 ± 0.38	0.54 ± 0.16	0.557
Strain Rate Booster Pump (SRa), [s^{-1}]	0.66 ± 0.44	0.33 ± 0.25	0.059
B) persistentes VHF	n = 11	n = 5	
Strain Reservoir (ϵs), %	9.23 ± 6.7	9.09 ± 6.6	0.913
Strain Conduit (ϵe), %	6.88 ± 5.42	7.59 ± 6.33	0.827
Strain Booster Pump (ϵa), %	3.84 ± 2.2	2.53 ± 1.03	0.377
Strain Rate Reservoir (SRs), [s^{-1}]	0.54 ± 0.42	0.41 ± 0.42	0.320
Strain Rate Conduit (SRe), [s^{-1}]	0.47 ± 0.39	0.51 ± 0.58	1.000
Strain Rate Booster Pump (SRa), [s^{-1}]	0.26 ± 0.19	0.22 ± 0.17	0.510

Tabelle 8: Vergleich der Strain Werte zwischen den Endpunktgruppen „VHF Rezidiv“ und „kein VHF Rezidiv“ innerhalb der Subgruppen paroxysmales (A) und persistentes (B) Vorhofflimmern.

VHF, Vorhofflimmern.

3.6 Subgruppenanalyse: Radiofrequenz- vs. Cryoablation

Im Hinblick auf die Art des Ablationsverfahrens kann die Studienpopulation auf einen weiteren Aspekt hin untersucht werden. In der untersuchten Studienpopulation erhielten etwa 20% der Patienten eine Cryoballonablation (CBA), während die restlichen 80% mittels Radiofrequenzablation (RFA) abladiert wurden. In der Rezidiv-Gruppe finden sich jedoch lediglich zwei Patienten, die eine CBA erhielten, die restlichen 10 wurden mittels RFA behandelt. In der Gruppe ohne VHF-Rezidiv finden sich 8 Patienten, die mittels CBA, und 32 Patienten, die mittels RFA therapiert wurden.

Stellt man die Strain-Ergebnisse beider Gruppen gegenüber, kann ein signifikanter Unterschied in der ϵs (RFA vs. CBA: 11.14 ± 6.23 % vs. 15.95 ± 5.76 %, $p = 0.035$) demonstriert werden (Tabelle 9). Damit haben Patienten mit RFA in der Reservoir-Funktion signifikant höhere Strain Werte als Patienten, welche mittels CBA behandelt wurden.

	Radiofrequenz- Ablation (n = 42)	Cryoballon- Ablation (n = 10)	p-Wert
Strain Reservoir (ϵs) [%]	11.14 ± 6.23	15.95 ± 5.76	0.035
Strain Conduit (ϵe) [%]	6.97 ± 4.49	10.63 ± 7.06	0.088
Strain Booster Pump (ϵa) [%]	6.33 ± 4.78	7.93 ± 7.31	0.781

Strain Rate Reservoir (SRs), [s ⁻¹]	0.59 ± 0.37	0.77 ± 0.42	0.174
Strain Rate Conduit (SRe), [s ⁻¹]	0.48 ± 0.33	0.76 ± 0.49	0.122
Strain Rate Booster Pump (SRa), [s ⁻¹]	0.46 ± 0.36	0.62 ± 0.54	0.403

Tabelle 9: Vergleich der Strain Werte der Subgruppen „Radiofrequenzablation“ und „Cryoballonablation“.

VHF; Vorhofflimmern.

Innerhalb der Gruppe „Radiofrequenzablation“ zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse zwischen Patienten mit und ohne VHF-Rezidiv. Patienten, die mittels RFA therapiert wurden und anschließend ein VHF-Rezidiv entwickelten, zeigten jedoch tendenziell erniedrigte Werte für ϵ_a (3.81 ± 2.65 %, $p = 0.063$), SRa (0.38 ± 0.18 %, $p = 0.064$) und SRs (0.28 ± 0.23 %, $P = 0.057$), als Patienten, die kein Rezidiv entwickelten (7.11 ± 5.05 s⁻¹ für ϵ_a , 0.66 ± 0.39 s⁻¹ für SRs, 0.51 ± 0.38 s⁻¹ für SRa).

Es gab keinen Unterschied bezüglich der Endpunkte in der Gruppe „Cryoballonablation“ (Tabelle 10).

	kein VHF Rezidiv	VHF Rezidiv	p-Wert
A) Radiofrequenzablation	n = 32	n = 10	
Strain Reservoir (ϵ_s) [%]	11.78 ± 6.7	9.13 ± 4.02	0.343
Strain Conduit (ϵ_e) [%]	7.16 ± 4.95	6.38 ± 2.63	0.873
Strain Booster Pump (ϵ_a) [%]	7.11 ± 5.05	3.81 ± 2.65	0.063
Strain Rate Reservoir (SRs), [s ⁻¹]	0.66 ± 0.39	0.38 ± 0.18	0.057
Strain Rate Conduit (SRe), [s ⁻¹]	0.5 ± 0.36	0.42 ± 0.21	0.919
Strain Rate Booster Pump (SRa), [s ⁻¹]	0.51 ± 0.38	0.28 ± 0.23	0.064
B) Cryoballonablation	n = 8	n = 2	
Strain Reservoir (ϵ_s) [%]	16.07 ± 5.97	15.48 ± 6.99	0.889
Strain Conduit (ϵ_e) [%]	9.68 ± 7.44	14.44 ± 5.00	0.533
Strain Booster Pump (ϵ_a) [%]	9.32 ± 7.59	2.38 ± 0.10	0.178
Strain Rate Reservoir (SRs), [s ⁻¹]	0.78 ± 0.44	0.76 ± 0.52	1.000
Strain Rate Conduit (SRe), [s ⁻¹]	0.67 ± 0.47	1.10 ± 0.57	0.400
Strain Rate Booster Pump (SRa), [s ⁻¹]	0.70 ± 0.58	0.32 ± 0.18	0.533

Tabelle 10: Vergleich der Strain Werte zwischen den Endpunktgruppen „VHF Rezidiv“ und „kein VHF Rezidiv“ innerhalb der Subgruppen „Radiofrequenzablation“ (A) und „Cryoballonablation“ (B).

VHF, Vorhofflimmern.

3.7 Subgruppenanalyse: Validierung mittels Voltage Map

In einer Subgruppenanalyse hinsichtlich der Prozedurdaten der PVI konnten insgesamt $n = 12$ Patienten eingeschlossen werden, die eine Voltage Map Aufzeichnung während der Prozedur erhielten. Zur Rezidivgruppe wurden $n = 2$ Patienten, zur rezidivfreien Gruppe $n = 10$ Patienten gezählt. Die Voltage Map Daten „Surface“, „Scar“ und „LVA“ zeigten in den vier atrialen Regionen Septum, Anterior, Lateral sowie Inferior keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tabelle 11).

	VHF Rezidiv ($n = 2$)	kein VHF Rezidiv ($n = 10$)	p-Wert
<u>Voltage Map</u>			
Septum Surface	18.55 ± 3.74	25.07 ± 4.74	0.101
Septal Scar	0 ± 0	1.64 ± 2.34	0.364
Septal LVA	0.50 ± 0.71	6.16 ± 7.83	0.606
Anterior Surface	46.00 ± 3.67	39.42 ± 7.46	0.263
Anterior Scar	0 ± 0	0.98 ± 1.75	0.485
Anterior LVA	0.40 ± 0.57	4.07 ± 7.07	0.909
Lateral Surface	25.35 ± 7.42	29.03 ± 3.72	0.289
Lateral Scar	0 ± 0	0.57 ± 1.54	0.758
Lateral LVA	0 ± 0	1.16 ± 3.00	0.758
Inferior Surface	26.8 ± 1.98	20.19 ± 6.62	0.636
Inferior Scar	0 ± 0	0.54 ± 1.27	0.758
Inferior LVA	0 ± 0	3.02 ± 6.37	0.758

Tabelle 11. Subgruppenanalyse der Voltage Map Daten.

VHF, Vorhofflimmern; LVA, Low Voltage Area.

4 Diskussion

4.1 Allgemeine Zusammenfassung

In dieser prospektiven single-center Studie konnten Patienten mit VHF-Rezidiv identifiziert werden, die im Vergleich zu Patienten ohne VHF-Rezidiv in der initialen CMR nach PVI signifikant erniedrigte LA Strain und Strain Rate Werte in der Booster Pump Funktion (ϵ_a , SR_a) aufwiesen. Diese Ergebnisse wurden in einer binomialen logistischen Regressionsanalyse weiter bestätigt. Im Vergleich mit Standard-Prädiktionsmodellen zeigten das LA Volume und LA Spherizitätsindices keine Unterschiede, ebenso waren linksventrikuläre CMR-basierte Parameter nicht mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert.

Es zeigte sich in den weiteren Analysen kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von relevanten Komorbiditäten und dem Auftreten eines VHF-Rezidivs 9-12 Monate nach PVI. Auch zusätzlich durchgeführte Subgruppenanalysen zur Beurteilung der Signifikanz der Art des VHF, der Prozedurart sowie des Voltage Mappings, konnten keine weiteren relevanten Prädiktionsparameter identifizieren.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass ϵa und SRA zur Vorhersage des Wiederauftretens von VHF nach einer PVI einen zusätzlichen Wert gegenüber anatomischen Markern haben könnten.

4.2 Veränderung der LA Eigenschaften bei VHF

Im Verlauf kommt es bei der Erkrankung VHF pathophysiologisch zu arrhythmogenen Umbauprozessen im atrialen Myokard. Diese Umbauprozesse werden wie bereits beschrieben unter dem Begriff „atriales Remodeling“ zusammengefasst und sind das Resultat mikro- und makroskopischer Veränderungen der atrialen Struktur und Funktion. Diese Veränderungen finden parallel auf drei als gleichwertig zu betrachtenden Ebenen statt: auf kontraktile, elektrischer und struktureller Ebene. Dadurch entsteht eine pathophysiologische Triade mit atrialer Dilatation als Konsequenz des kontraktilen Remodelings, verkürzter Refraktärzeit als Konsequenz des elektrischen Remodelings und einer atrialen Fibrose als Konsequenz des strukturellen Remodelings. Dabei ist jedoch zu betonen, dass die Einteilung der Arten des myokardialen Remodelings eine theoretische Annahme darstellt, die Umbauprozesse des atrialen Myokards sind jedoch komplex und die verschiedenen Arten des Remodelings gehen in vivo Hand in Hand miteinander einher.

Ein Zusammenspiel aller Faktoren führt im Verlauf der Erkrankung zu einer Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie, die durch Fibrosierung und Narbenbildung bedingt ist [29]. Der Grad der atrialen Fibrose wiederum kann durch verschiedene Bildgebungsverfahren quantifiziert und eingeordnet werden.

4.3 Bedeutung bekannter bildgebungsbasierter Rezidivprädiktoren im Kontext

Diese pathophysiologische Triade kann auch im klinischen Kontext eingeordnet und im Hinblick auf die Ergebnisse dieser Studie diskutiert werden.

Frühere Studien haben gezeigt, dass der LAD als klinisch messbares Merkmal des kontraktilen Remodelings ein starker Prädiktor für das Wiederauftreten von VHF nach einer PVI ist. Insbesondere in echokardiographischen Verfahren bestätigte dieser sich als signifikanter Vorhersagewert [87, 96]. Berruezo et al. belegten, dass ein größerer anteroposteriorer LAD im echokardiographischen prä-prozeduralen Nachweis mit einem

VHF-Rezidiv nach einer Ablation assoziiert ist [87]. Dennoch konnten wir in dieser Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem LAD oder der LA Fläche und dem Rezidivrisiko nachweisen. Auch die Berücksichtigung der LA Fläche in Relation zur Körperoberfläche ergab keine signifikante Aussage. Verma et al. unterstützen mit Ihrer Studie unsere Ergebnisse [81]. In einer univariaten Analyse erwies sich dort der LAD prä-prozedural mittels Echokardiographie gemessen nicht als unabhängiger Parameter für das Risiko zum Wiederauftreten von VHF nach PVI.

Es scheinen somit im Hinblick auf den LAD gegensätzliche Ergebnisse in der bisherigen Literatur zu bestehen. Ein Grund für diese Resultate könnte in der Echokardiographie als Technik selbst zu finden sein. Hof. et al. belegten, dass der LAD, wie er mittels konventioneller Echokardiographie bestimmt wird, nur bedingt mit dem tatsächlichen LA Volumen korreliert, wie es mit der CMR bestimmt wird [97]. Höchstwahrscheinlich geben die Messungen des LAD nicht genau die wahre Ausdehnung der Vorhofdilatation wieder, insbesondere im Falle eines geometrisch komplexen LA Remodelings. Zudem unterliegt die Echokardiographie einer hohen Interobservervariabilität, damit sind die Ergebnisse der Untersuchung stark Untersucher- und Schnittebenen-abhängig. Dies kann die unterschiedlichen Ergebnisse im Hinblick auf die Signifikanz des LAD als Prädiktionsfaktor erklären.

Ebenfalls sollte die Tatsache betrachtet werden, dass wir in dieser Studie den post-prozeduralen LAD bestimmten. Eine Reversibilität des strukturellen Remodelings nach PVI ist somit nicht auszuschließen. Daher wurde ein Rezidiv für das Wiederauftreten von VHF frühestens 3 Monate nach PVI definiert. Rezidive in einem früheren Zeitraum, wie in der Studie von Berruezo et al., unterliegen vornehmlich der Affinität des atrialen Myokards zu post-interventionellen Arrhythmien in der sogenannten Blanking Periode.

Eine weitere Erklärung könnte außerdem die bereits aufgestellte Hypothese sein, dass strukturelles Remodeling durch das Fehlen eines Sinusrhythmus initiiert wird. Die Mehrheit der in unserer Studie eingeschlossenen Patienten (n=70%) zeigte ein paroxysmales VHF. Dieses besteht definitionsgemäß weniger als sieben Tage und konvergiert innerhalb dieses Zeitraums spontan zurück in den Sinusrhythmus [71]. Bei den Patienten, die den Sinusrhythmus im Frühstadium der Erkrankung zumindest teilweise aufrechterhalten können wird somit weitestgehend kein Remodeling des LA induziert. Im Rahmen der sieben Tage kommt eine Vorhofdilatation möglicherweise also noch nicht zustande. Dies spiegelt sich

möglicherweise durch die in dieser Studie allenfalls leicht erhöhten Werte für den LA-Diameter wieder.

Mehrere Studien bestätigten, dass Rezidiv-Patienten mit nicht-paroxysmalem VHF im Vergleich signifikant erhöhte LAD-Werte und eine erhöhte Rezidiv-Rate aufwiesen [126, 127]. Da jedoch insbesondere Patienten mit paroxysmalem VHF aufgrund des besseren Outcomes einer PVI unterzogen werden, sollte dieser Prädiktionsfaktor im entsprechenden Kontext betrachtet werden.

Neben dem LAD stellt der Sphärizitäts-Index in neueren Studien einen zentralen Untersuchungspunkt dar. Nakamori et al. demonstrierten in einer retrospektiven Studie mit 227 Patienten, die vor und nach PVI je eine CMR erhielten, dass ein sphärisches Remodeling im Rahmen der strukturellen Veränderungen des LA ein unabhängiger Rezidivfaktor zum Wiederauftreten von VHF nach Ablation ist und ein erhöhter Sphärizitätsindex somit mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden ist [99]. Auch Bisbal et al. konnten zeigen, dass das spärische Remodeling, insbesondere bei Patienten mit paroxysmalem VHF, durch eine PVI postinterventionell umgekehrt werden kann [128]. Patienten ohne Rezidiv erreichten mit höherer Wahrscheinlichkeit ein sogenanntes „Reverse Remodeling“ – hier jedoch im Rahmen einer CMR-Angiographie untersucht. Dabei ist die Verwendung von Kontrastmittel erforderlich und stellt somit eine Einschränkung der Methode dar.

Neben dem strukturellen Remodeling lassen sich auch das elektrische und strukturelle Remodeling in messbaren Faktoren spezifizieren.

Die Auswirkungen des elektrischen Remodelings können im Rahmen des Voltage Mappings repräsentiert werden. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es auf Ionenkanalebene zu elektroanatomischen Veränderungen, welche im Rahmen der dreidimensionalen Mappingverfahren durch elektromagnetische Prinzipien intra-prozedural identifiziert werden können. In einer Subgruppenanalyse dieser Studie konnte hinsichtlich der Prozedurdaten der PVI jedoch der Einfluss des elektrischen Remodelings nicht bestätigt werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Voltage-Map-Daten zwischen der Gruppe mit und ohne VHF-Rezidiv nach PVI.

Diese Ergebnisse stehen nicht mit den Erkenntnissen von Masuda et al. und Nagashima und Kollegen im Einklang, die das Vorliegen von low-voltage Arealen als starken Prädiktor für ein Rezidiv nach PVI bei Patienten mit paroxysmalem VHF identifizierten [80, 129]. Diese Diskrepanz der Resultate ist höchstwahrscheinlich durch unsere zu geringe Subgruppenpopulation mit 12 Patienten bedingt. Um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten

sollten identische Mapping-Systeme sowie eine einheitliche Definition eines Low-Voltage-Areals verwendet und eine größere Studienpopulation untersucht werden.

Low-voltage Areale entstehen durch elektroanatomische Veränderungen und zeichnen sich durch pathologische elektrophysiologische Merkmale sowie einen hohen Fibrose-Grad aus. Der atriale Fibrose-Grad ist wiederum klinisch messbarer Endpunkt des strukturellen Remodelings, in dessen Rahmen Fibroblasten und Kollagen ins atriale Myokard integriert werden. Elektrisches und strukturelles Remodeling gehen somit eng miteinander einher. Boldt und Kollegen dokumentierten in ihrer Studie in Gewebsuntersuchungen des LA das Vorhandensein von Fibrose in Low-Voltage-Arealen und bestätigen damit diese Hypothese [130].

Als letzter Teil der pathophysiologischen Triade wird im Folgenden daher der Impact des strukturellen Remodelings auf das Wiederauftreten von VHF nach PVI näher beleuchtet und die Ergebnisse hierzu als Kernpunkt dieser Arbeit in den bisherigen Kontext eingeordnet. Frühere elektrophysiologische und bildgebende Studien haben gezeigt, dass Low-Voltage-Areale und damit fibrotisches LA-Gewebe unabhängige Prädiktoren des Prozedurerfolgs sind, und deuten darauf hin, dass eine genaue und zuverlässige Messung der LA-Fibrose die klinische Entscheidungsfindung zur Indikationsstellung einer PVI verbessern kann [81, 131]. Primär entwickelten sich auf ventrikulärer Ebene Verfahren, die den Einsatz von Kontrastmitteln voraussetzten, um vernarbtes, fibrotisches Myokard zu identifizieren. Insbesondere die LGE-CMR bewies sich als eine gut etablierte Methode zur Charakterisierung von Fibrose und Gewebsumbau im erkrankten Ventrikel [132, 133].

Eine Darstellung der Fibrose im Vorhof gelang mit dieser Methode aufgrund von Einschränkungen bei der räumlichen Auflösung der Abbildung des LA-Myokards zunächst nur erschwert. Jüngste Studien belegten jedoch, dass die LGE-CMR auch auf atrialer Ebene ein wichtiges Instrument zur Detektion der atrialen Fibrose ist [131, 134, 135].

Marrouche et al. zeigten in ihrer groß angelegten multicenter DECAAF-Studie mit insgesamt 272 Studienteilnehmern, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der durch LGE-CMR gemessenen atrialen Fibrose und dem Rezidivrisiko nach PVI besteht [114]. Auch McGann et al. konnten zeigen, dass das LGE-CMR geeignet ist um fibrotisches Myokard im linken Atrium zu identifizieren und dass das Ausmaß der mittels LGE-CMR gemessenen LA-Fibrose stark mit dem Outcome einer PVI korreliert [136].

Ein vergleichbares Ergebnis konnte in dieser Studie nicht erzielt werden, da zur Darstellung des Fibrosegrades mittels LGE-CMR die Gabe von Kontrastmittel notwendig wäre. Ohne

Kontrastmittel ist ein direkter Fibrosenachweis im atrialen Myokard nur in einer 3T CMR möglich, da diese eine bessere Auflösung bietet. Dies sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Eine weitere, relativ neue Methode zur objektiven Quantifizierung der atrialen Fibrose stellt das T1-Mapping mittels CMR dar. Bei dieser Methode wird die longitudinale oder die sogenannte Spin-Gitter-Relaxationszeit gemessen, die dadurch bestimmt wird, wie schnell Protonen ihre Spins nach der Anregung durch einen Hochfrequenzimpuls wieder ins Gleichgewicht bringen [137]. Die Zeitspanne, in der 63% des Ausgangszustandes erreicht ist, wird als T1-Relaxationszeit bezeichnet. Diese ist dabei abhängig von der Stärke des erzeugten Magnetfeldes und der Wärmeleitfähigkeit von Gewebe. Dabei ist die Annahme, dass niedrigere T1-Relaxationszeiten mit einem erhöhten Grad an myokardialer Fibrose einhergehen, dies konnte bisher jedoch vor allem unter Verwendung von Kontrastmittel bestätigt werden [138].

Beinart et al. konnten basierend auf dieser Annahme in einer Studie mit 52 Teilnehmern zeigen, dass das CMR-basierte T1-Mapping eine geeignete und reproduzierbare Methode zur nicht-invasiven Beurteilung der myokardialen Eigenschaften des linken Atriums ist – auch ohne Kontrastmittelgabe [139]. Dabei waren die T1-Relaxationszeiten bei Patienten mit VHF signifikant niedriger als bei der gesunden Kontrollgruppe. Die T1-Relaxationszeiten des linken Vorhofs waren bei Patienten mit VHF im Vergleich zu Patienten mit VHF ohne vorherige Intervention ebenfalls niedriger, was auf eine Zunahme des Fibrosegrades nach einer Ablation hindeutet. Dennoch existieren bisher nahezu keine Studien mit Fokus auf natives T1-Mapping zur Vorhersage eines Vorhofflimmerrezidivs nach PVI. Dies könnte vor allem an der dünnen Wand des linken Vorhofs liegen, die eine hohe Bildauflösung erfordert und damit das T1-Mapping an seine Grenzen bringt.

Ein wesentlicher Nachteil dieser Verfahren zur Quantifizierung der atrialen Fibrose mittels bekannter CMR-basierter Verfahren bleibt damit die teilweise erforderliche Kontrastmittelgabe, insbesondere beim CMR-LGE, und die mangelnde Reproduzierbarkeit aufgrund der dünnen Beschaffenheit der LA-Wand. Um diese Einschränkungen zu umgehen, haben sich in den letzten Jahren multiple echokardiographische Verfahren zur nicht-invasiven Quantifizierung der linksatrialen myokardialen Deformation während des Herzzyklus etabliert. Diese erlauben eine Einschätzung der LA-Funktion und korrelieren nachweislich auch mit dem Ausmaß des strukturellen Remodelings, gemessen durch LGE-CMR, bei

Patienten mit VHF [140]. Hierbei kann als großer Vorteil auf Kontrastmittel verzichtet werden.

Als Prädiktionsfaktor zum Wiederauftreten von VHF nach PVI nimmt insbesondere die atriale Strain-Analyse in Tissue-Doppler-Echokardiographie sowie in 2- und 3D-Speckle-Tracking-Verfahren eine zentrale Position ein.

Schneider et al. evaluierten die Ergebnisse einer Tissue-Doppler-basierten LA Strain-Analyse bei Patienten mit VHF zur Vorhersage einer erfolgreichen PVI-Prozedur [127]. Patienten mit höheren Peak Strain und Strain Rate Werten zeigten hier nach PVI eine höhere Wahrscheinlichkeit den Sinusrhythmus beizubehalten. In dieser Studie betrug die Follow-Up-Zeit jedoch nur drei Monate, damit könnten auch diese Ergebnisse durch atriales Stunning in der Blanking-Periode beeinflusst werden. Zudem können auch bei diesem Verfahren wesentliche Nachteile beobachtet werden. Die Methode ist anfällig für Angulationsfehler und zeigt eine nur bedingte Reproduzierbarkeit bei gleichzeitig hoher Interobservervariabilität. Weiterhin können aktive und passive Myokardfunktion nicht voneinander differenziert werden.

Mit der ultraschallbasierten 2D-Speckle-Tracking Echokardiographie etablierte sich eine neue Methode, welche winkelunabhängig und damit im Hinblick auf die Strain-Analyse geeigneter scheint, sowie nachweislich mit dem Fibrose-Grad und damit auch der Vorhoffunktion korreliert [141, 142]. Durch eine multivariate Regressionsanalyse konnten Hammerstingl et al. eine signifikante Korrelation zwischen erniedrigten LA globalen Strain-Parametern im 2D-Speckle-Tracking, sowohl in longitudinaler wie radialer Achse, und dem Wiederauftreten von VHF innerhalb von 6 Monaten nach PVI nachweisen [143]. Dennoch sind diese Daten kritisch zu betrachten, da die Echokardiographie bei einem Teil der Kohorte erst nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus durch Elektrokardioversion durchgeführt wurde. Durch diese kann es zu kleinsten Veränderungen auf elektrischer Ebene des Atriums kommen, sodass die echokardiographischen Ergebnisse nur unter Berücksichtigung dieses Störfaktors zu interpretieren sind.

Yasuda et al. führten daraufhin echokardiographische Untersuchungen ohne vorherige elektrische Interventionen durch und wiesen auf den signifikanten prognostischen Wert des lateral-basalen LA-Strains hin [96]. Unter der Annahme, dass insbesondere die laterale Wand des LA, von Pulmonalvenen sowie rechtem Atrium unabhängig, die wahre kontraktile Funktion des atrialen Myokards repräsentiert, zeigte sich vor allem in diesem Segment eine signifikante Überlegenheit als Prädiktionsfaktor eines VHF-Rezidivs.

Schließlich wird in einigen Studien deutlich, dass die dreidimensionale Speckle-Tracking-Echokardiographie zur Beurteilung der LA Dysfunktion bei Patienten mit VHF der 2D-STE überlegen scheint. Mochizuki et al. untersuchten Patienten mit paroxysmalem VHF und fanden heraus, dass ein durch 3D-STE bestimmter globaler LA Strain von weniger als 28,9% ein Prädiktor für das Wiederauftreten des VHF nach erstmaliger PVI ist [144]. Außerdem scheint der globale LA Strain durch 3D-STE im direkten Vergleich zur 2D-STE ein zuverlässigerer Prädiktor für ein Rezidiv zu sein. Die Überlegenheit liegt in der dreidimensionalen Darstellung des Vorhofs: es können longitudinaler, zirkumferentieller sowie radialer Strain erhoben werden.

Analog zur Speckle-Tracking-Echokardiographie hat sich das CMR-FT als ebenfalls dreidimensionale, anwenderunabhängige Technik mit einer hohen Reproduzierbarkeit für LA und LV Parameter etabliert [108, 145]. Im bisherigen Kontext kam diese vor allem zur Beurteilung der Vorhoffunktion ergänzend zur Echokardiographie, z.B. zur diagnostischen Beurteilung und Nachsorge von Patienten mit schlechten echokardiographischen Fenstern, zum Einsatz sowie bei Patienten mit akuter oder chronischer Ischämie, nicht-ischämischen Kardiomyopathien oder Myokarditis.

Kowallick und Kollegen erbrachten als erste Arbeitsgruppe den Nachweis, dass LA Strain- und Strain-Rate-Parameter, bei einer gesunden Kontrollgruppe sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion und mit hypertropher Kardiomyopathie, unter Verwendung routinemäßig erhobener SSFP-Bilder abgeleitet werden können [108]. Diese zeigten eine signifikante Korrelation mit den volumetrischen LA Indices bzgl. der drei Phasen der Vorhoffunktion. Weiterhin erwies sich die Tracking-Qualität im CMR der echokardiographischen Tracking-Qualität überlegen.

Das myokardiale Feature-Tracking mittels CMR bietet somit wichtige Vorteile, welche diese Technik in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus von Studien gerückt haben. Die CMR eignet sich durch das uneingeschränkte, vom Untersucher unabhängige Sichtfeld gut für das FT. Sie bietet die genauesten und am besten reproduzierbaren Daten der globalen atrialen und ventrikulären Volumina und Funktionen [108, 146]. Das CMR-FT ist eine Post-Processing-Methode, die auf Grundlage standardmäßig erhobener SSFP-Bilder angewendet wird und damit auch nach der Bilderhebung noch verwendet werden kann. Dabei werden zur Beurteilung des Strains ergänzend spezielle LA Bilder akquiriert. Die SSFP-Bilder liefern eine umfassende Darstellung aller vier Herzkammern in Lang- und Kurzachsenbildern und einen guten Kontrast zwischen Myokard und Blutpool bei einer räumlichen Auflösung von 1-2 mm

bei 6-8 mm Schichtdicke [147]. Die räumliche Auflösung bezieht sich hier auf die Pixelgröße und die zeitliche Auflösung auf die Abstände zwischen den Wiederholungen eines Bildes, diese ist jedoch im CMR-FT abhängig von der Herzfrequenz. Artefakte aufgrund von Bewegungen über die Ebene hinaus stellen die Haupteinschränkung dar, da sich aus der Ebene hinaus bewegende Merkmale nicht verfolgen lassen. Auch die Durchführung und Reproduzierbarkeit von CMR-FT-abgeleiteten Strain-Parametern aus dem LA wurde im Rahmen der Machbarkeitsstudie von Kowallick et al. untersucht, wobei vielversprechende Ergebnisse erzielt wurden [108].

4.4 LA Strain als Prädiktor für ein VHF Rezidiv nach PVI

Unter Verwendung des CMR-FT gelang es in dieser Studie post-prozedurale LA Strain- und Strain-Rate-Parameter aus 2-, 3- und 4-Kammer-Bildern zu generieren. In einer atrialen Strain-Analyse erwiesen sich sowohl der Strain als auch die Strain Rate der atrialen Booster-Pump-Funktion (ϵ_a , SR_a) als vielversprechendste Parameter zur Vorhersage eines VHF-Rezidivs.

Patienten mit erniedrigter ϵ_a und SR_a zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko im Zeitraum von 9-12 Monaten nach PVI ein VHF-Rezidiv zu entwickeln. Damit bewiesen wir, dass der späte, aktive Teil der Vorhofkontraktion eine entscheidende Rolle zum Wiederauftreten von VHF spielt.

Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zur bisherigen Literatur. Es ist zu beachten, dass die meisten Echokardiographie- und CMR-basierten Studien die Summe aus aktivem und passivem Strain, damit also die Gesamtfunktion des LA repräsentiert durch die Reservoir-Funktion, als besten Prädiktor identifizierten [148, 149]. Zwar zeigten sich in dieser Studie die Strain Werte der Reservoir-Funktion in der Gruppe der Rezidivpatienten erniedrigt, eine statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht. Es lässt sich vermuten, dass die aktuelle Studienpopulation zu klein war, um eine statistische Signifikanz in der Reservoir-Funktion des linken Atriums zu zeigen.

Um die Bedeutung dieser Ergebnisse einordnen zu können, sollte man die einzelnen Phasen des Vorhofs während des Herzzyklus genau betrachten. Die Hypothese des strukturellen und kontraktilen Remodelings als Teil der pathophysiologischen Triade basiert auf der Grundlage, dass es durch Einlagerung fibrotischer Fasern und Kollagens zur atrialen Fibrose mit Hypokontraktilität des Myokards kommt [150, 151]. Unsere Annahme ist, dass durch diese Hypokontraktilität die aktive Kontraktion des Vorhofs bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko eingeschränkt ist – und somit insbesondere die Booster-Pump Funktion

reduziert ist. Die Reservoir-Funktion wiederum vereint den aktiven und passiven Teil der Vorhofaktion und kann dadurch ebenso beeinträchtigt sein.

Repräsentative, aussagekräftige Studien mit Fokus auf der atrialen Strain-Analyse mittels CMR-FT als Prädiktionsfaktor existieren zum aktuellen Zeitpunkt jedoch kaum. Als vergleichbare Studie können die Untersuchungen von Habibi et al. hinzugezogen werden [149]. Diese schlossen insgesamt 121 Patienten mit paroxysmalem VHF ein, welche in einem Zeitraum von bis zu 18 Monaten nach PVI nachverfolgt wurden. Es zeigte sich auch hier ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erniedrigten LA-Spitzen-Strain, repräsentativ für die Reservoir-Funktion, und dem Wiederauftreten von VHF nach PVI. Eine Einteilung in Reservoir-, Conduit- und Booster-Pump-Funktion wurde nicht vorgenommen.

Die Variabilität der Strain Werte der Reservoir-Funktion zwischen beiden Studien entsteht wahrscheinlich weitestgehend durch die Verwendung unterschiedlicher Arten von Softwares. Während für diese Arbeit der atrialen Strain basierend auf einer TomTec-Software bestimmt wurde, nutzten Habibi und Kollegen die Multimodale Tissue-Tracking Software von Toshiba. Bereits Schuster und Kollegen belegten, dass die Verwendung verschiedener Softwares an den gleichen Patienten abweichende Ergebnisse im Hinblick auf die Strain Werte zeigen [152]. Um eine breit gefächerte klinische Anwendung zu ermöglichen, sollten die Ergebnisse unterschiedlicher Arten von Softwares vergleichbar und idealerweise austauschbar sein.

Die Abweichung unserer Ergebnisse kann außerdem durch Unterschiede im Studiendesign, in den CMR-Erfassungstechniken inklusive Schichtplanung oder durch unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten bedingt sein. Anders als Habibi und Kollegen führten wir die CMR-Untersuchung nach PVI durch und erhoben Bilder im 2-, 3- und 4-Kammerblick. Dadurch ist eine ganzheitliche, globale Beurteilung des linken Atriums sowie eine detaillierte Analyse der einzelnen Vorhof-Funktionen möglich: die Einteilung in Reservoir-, Conduit- und Booster-Pump-Funktion erfolgte nur in unserer Studie. Die Anzahl an Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF scheinen ebenso eine Rolle zu spielen.

Auffällig ist, dass die in dieser Studie erhobenen Werte für Strain und Strain Rate mittels CMR-FT im Vergleich zur bisherigen Literatur unter den vorhandenen absoluten Strain und Strain Rate Werten liegen [108, 153]. Ein Grund dafür könnte der Studienaufbau sein: wir führten eine CMR nach der PVI durch, vornehmlich um eine Pulmonalvenenstenose als Prozedurkomplikation auszuschließen. Die meisten vergleichbaren Studien führten die CMR bzw. die Echokardiographie im Vergleich dazu vor der PVI durch. Letztlich besteht die Annahme, dass die atrialen Eigenschaften im Hinblick auf die myokardiale Funktion durch

eine PVI nicht beeinflusst werden, auszuschließen ist ein Effekt jedoch nicht. Dies und die Tatsache, dass wir Patienten einschlossen, die zum Zeitpunkt der PVI ein VHF aufwiesen könnten die absolut niedrigeren Strain und Strain Rate Werte erklären. Ein direkter Vergleich mit Studien, die eine Bildgebung präprozedural durchführten ist damit nur bedingt möglich. Es ist festzuhalten, dass ϵ_a und SR_a als Prädiktor eines VHF-Rezidivs nach PVI dienen können, wenn die CMR nach der PVI durchgeführt wird, um zusätzlich weitere Komplikationen nach dem Eingriff auszuschließen.

Es stellt sich somit die Frage, bei welchem Wert der wahre Strain liegt. Ohne einheitliche CMR-Protokolle und standardisierte Softwares wird diese Frage jedoch kaum beantwortet werden können.

4.5 LA Strain bei paroxysmalem vs. persistierendem VHF

In dieser Studie wurde eine heterogene Patientengruppe mit paroxysmalem und persistierendem VHF eingeschlossen. Wir konnten den Nachweis erbringen, dass Patienten mit persistierendem VHF im Vergleich zur Patientengruppe mit paroxysmalem VHF signifikant erniedrigte Strain und Strain Rate Werte der Reservoir- und Booster-Pump-Funktion (ϵ_s , ϵ_a , SR_s , and SR_a) aufwiesen.

Zudem sind die p-Werte der gesamten Gruppe, somit Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF eingeschlossen, im Vergleich von Strain und Strain Rate niedriger als in der Gruppe mit ausschließlich Patienten mit paroxysmalem VHF. Dies weist ebenfalls auf einen Einfluss der Gruppe der Patienten mit zuvor persistierendem VHF hinweist. Vermutlich ist die Studienpopulation in diesem Fall zu gering um signifikante Werte zu erzielen.

Verwunderlich sind diese Ergebnisse nicht, wenn man sich erneut mit den pathophysiologischen Grundlagen des VHF befassen. Patienten mit persistierendem VHF präsentieren definitionsgemäß mit einem Zeitraum von 7 Tagen bis ≤ 1 Jahr eine längere Erkrankungsdauer als vergleichsweise Patienten mit paroxysmalem VHF [1]. In dieser Zeit kommt es im Rahmen des bereits ausführlich beschriebenen Remodelings zu Umbauprozessen im atrialen Myokard mit dem Resultat einer atrialen Fibrose, insbesondere bei gleichzeitig vorhanden kardiovaskulären Risikofaktoren. Die atriale Fibrose dient als Substrat für die Erkrankung, das Fortschreiten des Substrats wiederum wird auch mit dem Übergang vom paroxysmalen zum persistierenden Stadium in Verbindung gebracht.

Erst nach einigen Wochen kommt es im Rahmen der Erkrankung zu extensiven strukturellen und kontraktile Umbauprozessen des atrialen Myokards. Diese Umbauprozesse sind nach Erlangen eines Sinusrhythmus partiell reversibel. Während sich das elektrische Remodeling

meist nach einigen Tagen vollständig umkehrbar zeigt, nimmt der Umbau struktureller und kontraktile Veränderungen teilweise mehrere Monate in Anspruch. Einige strukturelle Veränderungen können sogar irreversibel sein [26]. Damit könnte eine längere Krankheitsdauer von mehreren Wochen bis Monate mit einem höheren Fibrose-Grad und damit auch mit einem höheren Rezidivrisiko einhergehen.

Der prädiktive Wert der Dauer des VHF für die Entstehung eines Rezidivs nach Ablation ist allerdings anfechtbar, da die Dauer der VHF-Anamnese eines Patienten nicht immer mit der tatsächlichen Dauer der VHF-Episoden übereinstimmt und daher möglicherweise nicht den Schweregrad der Erkrankung, wie vergleichsweise das Ausmaß des atrialen Remodelings, widerspiegelt. Dennoch konnten Khaykin et al. beweisen, dass bei Patienten mit persistierendem VHF eine kürzere Vorhofflimmerdauer ein Prädiktor für den Ablationserfolg darstellt [154]. Möglicherweise ist von Bedeutung, dass eine kürzere VHF-Dauer auch die Dauer der Exposition gegenüber statistisch bedeutsamen kardiovaskulären Risikofaktoren für ein erneutes Auftreten von VHF reduziert [90].

D’Ascenzo et al. sowie Wokhlu et al. sowie konnten zeigen, dass Patienten mit persistierendem VHF im Vergleich zu Patienten mit paroxysmalem VHF höhere Rezidivraten aufwiesen [155, 156]. Damit scheint das persistierende VHF selbst einen eigenständigen Risikofaktor zur Rezidiventstehung nach Katheterablation darzustellen. Allerdings ist diese Aussage in beiden Studien ausschließlich auf die erste Katheterablation beschränkt, was in dieser Studie nicht weiter untersucht wurde.

Wir konnten wiederum im Rahmen der Subgruppenanalyse in der Subgruppe „Persistierendes VHF“ keinen signifikanten Unterschied zwischen den Strain und Strain Rate Werte bei Patienten mit VHF Rezidiv und Patienten ohne VHF Rezidiv nachweisen. Vermutlich ist dies auf die zu geringe Subgruppenpopulation zurückzuführen.

Weiterhin scheint zudem das atriale Stunning eine Rolle zu spielen. Dabei kommt es nach Ablation und ausschließlich nach wiederhergestelltem Sinusrhythmus zur Verschlechterung der kontraktilen Funktion des Vorhofmyokards. Nach einer postinterventionellen Erholungsphase von etwa drei Monaten kehrt die normale kontraktile Funktion zurück. Aus früheren Studien ist bekannt, dass atriales Stunning bei Patienten mit persistierendem VHF nach PVI von Minuten bis Wochen nach der Konversion in einen Sinusrhythmus auftreten kann [30,31].

Letztlich kann anhand der vorliegenden Daten nicht eindeutig gezeigt werden, ob der atriale Strain auch im Hinblick auf die Art des VHF als Prädiktionsfaktor zum Wiederauftreten nach

Katheterablation dienen kann. Hier sollten zukünftig Studien mit größeren Patientenzahlen erfolgen.

Die Klärung dieser Frage könnte von großer Bedeutung sein, da bei Patienten mit paroxysmalem VHF und damit einer kürzeren klinischen Vorgeschichte zwar ein besseres Outcome aufweisen, jedoch aufgrund der durchschnittlich geringeren Krankheitslast eine Tendenz zum Aufschieben der Katheterablation zu bestehen scheint.

4.6 LA Strain bei Radiofrequenz- vs. Cryoballoonablation

In dieser Studie zeigen sich im Vergleich zur bestehenden Literatur vergleichbare Raten für ein VHF Rezidiv nach CBA und RFA. In der FIRE AND ICE Studie lagen die Rezidivraten nach einer mittleren Follow-Up-Zeit von 1,5 Jahren bei etwa 35% (RFA 34.6%; CBA 35.9%), während wir in dieser Studie bei 23.81% nach RFA und bei 20% nach CBA lagen [72]. Weiterhin stellte sich keine der beiden Techniken als überlegen heraus.

Hervorzuheben ist, dass in dieser Studie die meisten Patienten mittels RFA behandelt wurden, sodass im Umkehrschluss die Anzahl von Patienten, die mittels CBA abladiert wurden, niedrig ist. Es zeigte sich zwar eine Tendenz zu geringeren Strain und Strain Rate Werten der Booster-Pump-Funktion, eine statistische Signifikanz konnte hier jedoch aufgrund der zu geringen Population in der CBA-Gruppe nicht erreicht werden.

Auch der Vergleich der Strain Werte beider Gruppen lässt keine statistische Signifikanz zu, zwischen den Zahlen der ϵ_a und SR_a beider Gruppen besteht kein Unterschied. Damit nehmen wir an, dass die Strain-Parameter unabhängig von der Ablationsart gleichermaßen reduziert sind.

Ein Vergleich mit der Literatur sollte jedoch nur unter Berücksichtigung des Studiendesigns getroffen werden, da die meisten der bestehenden Studien ausschließlich Patienten mit paroxysmalem VHF einschlossen während wir eine heterogene Studienpopulation untersuchten. Neuste Studien belegen jedoch, dass auch bei Patienten mit persistierendem VHF keine Überlegenheit einer der beiden der Ablationstechniken besteht [76, 77]. Letztlich sind die Ergebnisse vor dem Kontext unterschiedlicher Follow-Up-Zeiträume, der verwendeten Kathetergenerationen sowie der eingeschlossenen Studienpopulation zu bewerten [72-77].

Ergebnisse im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Ablationsarten und Strain Werten sowie Rezidivraten bestehen zum aktuellen Zeitpunkt nicht und könnten zentraler Punkt weiterer Forschung sein.

4.7 Limitationen

Eine Einschränkung dieser Arbeit ist die relativ kleine Studienpopulation mit insgesamt 52 eingeschlossenen Patienten. Dies erschwert insbesondere die Beurteilung der untersuchten Subgruppen und könnte eine Erklärung dafür bieten, weshalb die anatomischen Parameter des LA nicht als geeignete Risikofaktoren zum Wiederauftreten von VHF definiert werden konnten. Eine Post-hoc-Analyse zeigte jedoch eine Power von 0,8 (Signifikanzniveau 0,05) für ϵ_a und eine Power von 0,67 für SR_a , um Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne VHF zu erkennen. Vergleicht man die Rezidivraten dieser Studie mit der Literatur, zeigen sich diese vergleichbar. Damit gibt diese vergleichsweise kleine Studienpopulation jedoch bereits vielversprechende Ergebnisse im Hinblick auf den Vorhersagewert der atrialen Strain-Analyse zum Wiederauftreten von VHF nach PVI und kann als Grundlage für größer angelegte Studien dienen.

Weiterhin schlossen wir eine heterogene Patientengruppe bestehend aus Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF sowie Patienten mit Erst-Ablation sowie Re-Ablation ein. Wie durch aktuelle Studien belegt, besteht bereits unabhängig von anderen Risikofaktoren ein erhöhtes Rezidivrisiko nach PVI bei Patienten mit persistierendem VHF. Eine Subgruppenanalyse zeigte sich hier insbesondere aufgrund der kleinen Subgruppenpopulationen nicht aussagekräftig.

Die Bestimmung des LA Strains erfolgt ohne Verwendung von Kontrastmittel, dies ist für die reine Bestimmung des Strains nicht erforderlich. Aufgrund des bestehenden Ethikvotums erfolgte daher keine ergänzende Darstellung der LA Fibrose mittels LGE. Daher ist eine direkte Korrelation zwischen LA LGE, welches in der Literatur primär als Surrogatparameter für eine LA Fibrose verwendet wird, und LA Strain in dieser Studie nicht erfolgt. Ein radialer und zirkumferentieller Strain wurden in dieser Studie ebenfalls nicht untersucht.

Auch die CMR an sich bietet einige Untersuchungslimitationen, insbesondere im Hinblick auf die Eignung von Patienten für die Untersuchung sowie auf mögliche Störfaktoren. Patienten mit implantierten Metallteilen, wie z.B. nicht-CMR-geeigneten Herzschrittmachern, und Patienten mit Klaustrophobie fallen als Untersuchungsgruppe heraus. Darüber hinaus zeigt sich auch die CMR störanfällig, Bewegungsartefakte beeinflussen die Beurteilung. Darüber hinaus basiert die CMR-FT auf der Annahme, dass die gemessene Verformung vom Myokard herrührt und dass die Bewegung des Blutes dieses nicht stört. Die Blutbewegung kann jedoch die Verfolgung in der Nähe der endokardialen Regionen beeinträchtigen, sodass falsche Ergebnisse festgestellt werden können. Weiterhin limitiert sich die Untersuchung durch die Pixelgröße, Deformationen, die kleiner als die Pixelgröße sind, werden nicht erkannt.

Eine weitere Einschränkung der Studie ist das Fehlen eines kontinuierlichen Rhythmusmonitorings im Rahmen der Follow-Up-Untersuchungen und damit die Quantifizierung der VHF-Belastung. Die Untersuchungsergebnisse dieser Studie basieren primär auf klinischem Monitoring sowie durch (Langzeit-)EKG-Untersuchungen, welche die genaue Krankheitslast nicht präzise spiegeln können.

4.8 Schlussfolgerung/ Ausblick

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung weltweit und geht mit einer hohen Belastung des Gesundheitssystems einher. Bisher stellt die PVI den Goldstandard zur rhythmuskontrollierenden Therapie von Patienten mit paroxysmalem VHF dar, bei einer Erfolgsrate von 65% verbleiben jedoch nahezu ein Drittel der behandelten Patienten im Anschluss daran mit nur noch wenig weiteren Therapieoptionen. Daher sind Tools zum Screening von Patienten, bei denen die PVI am ehesten erfolgsversprechend verläuft, im klinischen Kontext dringend erforderlich. Klinische Risikofaktoren sowie echokardiographische Verfahren lassen sich im klinischen Setting einfach und ohne größeren technischen Aufwand erheben, zeigen bisher jedoch keine durchschlagenden Ergebnisse als Prädiktionsfaktoren zum Vorhofflimmerrezidiv nach PVI.

Im Vergleich dazu stellt die atriale Strain-Analyse mittels CMR eine neuere Methode dar, um die atriale Funktion und Geometrie präzise zu erfassen. In dieser Dissertation konnten wir zeigen, dass insbesondere die Booster-Pump-Funktion im Strain und in der Strain Rate als signifikanter Vorhersagewert zum Wiederauftreten von VHF 9-12 Monate nach PVI diene. Die hier verwendeten Daten wurden bei Patienten erhoben, bei denen ohnehin eine CMR zum Ausschluss einer postinterventionellen Pulmonalvenenstenose als mögliche Prozedurkomplikation indiziert war, eine ausschließlich zur Erhebung der Daten durchgeführte CMR erfolgte nicht.

Überträgt man dies nun ins klinische Setting, dann wäre zukünftig eine CMR zur Beurteilung des Ablationserfolgs präprozedural bei jedem Patienten durchzuführen und auszuwerten. Dies ist jedoch insbesondere in kleinen bis mittelgroßen Kliniken aus Kapazitätsgründen kaum zu leisten, insbesondere auf Basis der bisher nur geringen Studienlage. Im direkten Vergleich dazu lässt sich der atriale Strain auch mittels echokardiographischer Verfahren, wie oben benannt, erheben. Dazu ist ein Untersuchungszeitraum von nur etwa 15-20 Minuten erforderlich, die Methode ist zudem meist in jeder Klinik verfügbar. Um möglichst nachvollziehbare Daten mit nur geringer Variabilität zu erheben ist jedoch ein erfahrener Untersucher unabdingbar, die Fehleranfälligkeit der Methode ist hoch. Um die technischen

Vorteile der Echokardiographie zu erzielen, wäre zukünftig zur Erhebung des CMR-basierten atrialen Strains ein Protokoll durchzuführen, welches standardisiert ist und ausschließlich auf die LA Anatomie abzielt. Damit werden einerseits präzise LA Funktionsdaten erhoben, andererseits, kann die Untersuchungsdauer so verkürzt werden, dass der zeitliche Rahmen einer echokardiographischen Untersuchung nahekommt und – im klinischen Setting angewandt – weniger zeitliche Kapazität einnimmt.

Um letztlich ein genaues Screening zu ermöglichen und um letztlich standardisierte CMR-Protokolle durchzuführen, ist perspektivisch daher die Untersuchung der LA Strain Werte unter Einbeziehung weiterer klinischer Risikofaktoren unabdingbar. Auch echokardiographische Parameter und weitere LA Funktionsparameter sollten hier einbezogen werden, um eine möglichst präzise Vorhersage zu ermöglichen. Zudem sollte eine längere Nachbeobachtungszeit von mehr als einem Jahr untersucht werden.

Letztlich geben die Ergebnisse dieser Studie einen vielversprechenden Ausblick auf die Strain-Analyse mittels CMR als einen möglichen Vorhersagewert zum Wiederauftreten von VFH nach PVI, unabdingbar sind jedoch weitere Studien, um diesen auch langfristig im klinischen Kontext zu etablieren. Auch im Hinblick auf neuste Ablationsverfahren wie die Elektroporation fehlen aktuelle aussagekräftige Ergebnisse, sodass sowohl etablierte, als auch neuere Verfahren im Hinblick auf die Aussagekraft der atrialen Strain-Analyse geprüft werden sollten.

5 Quellenverzeichnis

1. Hindricks, G., et al., *2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. Eur Heart J, 2020.
2. Elliott, A.D., et al., *Epidemiology and modifiable risk factors for atrial fibrillation*. Nat Rev Cardiol, 2023. **20**(6): p. 404-417.
3. Virani, S.S., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2020. **141**(9): p. e139-e596.
4. Go, A.S., et al., *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. JAMA, 2001. **285**(18): p. 2370-5.
5. Dewland, T.A., et al., *Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites*. Circulation, 2013. **128**(23): p. 2470-7.

6. Heeringa, J., et al., *Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study*. Eur Heart J, 2006. **27**(8): p. 949-53.
7. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2004. **110**(9): p. 1042-6.
8. Staerk, L., et al., *Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study*. BMJ, 2018. **361**: p. k1453.
9. Kannel, W.B., et al., *Epidemiologic Features of Chronic Atrial Fibrillation*. New England Journal of Medicine, 1982. **306**(17): p. 1018-1022.
10. Magnussen, C., et al., *Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe)*. Circulation, 2017. **136**(17): p. 1588-1597.
11. Odutayo, A., et al., *Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2016. **354**: p. i4482.
12. Hobbelt, A.H., et al., *Clinical, biomarker, and genetic predictors of specific types of atrial fibrillation in a community-based cohort: data of the PREVEND study*. Europace, 2017. **19**(2): p. 226-232.
13. Kerr, C.R., et al., *Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation*. Am Heart J, 2005. **149**(3): p. 489-96.
14. Padfield, G.J., et al., *Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation*. Heart Rhythm, 2017. **14**(6): p. 801-807.
15. Dobrev, D., N. Voigt, and X.H. Wehrens, *The ryanodine receptor channel as a molecular motif in atrial fibrillation: pathophysiological and therapeutic implications*. Cardiovasc Res, 2011. **89**(4): p. 734-43.
16. Wakili, R., et al., *Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation*. J Clin Invest, 2011. **121**(8): p. 2955-68.
17. Jalife, J., O. Berenfeld, and M. Mansour, *Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation*. Cardiovasc Res, 2002. **54**(2): p. 204-16.
18. Jalife, J., et al., *Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both?* J Cardiovasc Electrophysiol, 1998. **9**(8 Suppl): p. S2-12.

19. Haissaguerre, M., et al., *Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins*. N Engl J Med, 1998. **339**(10): p. 659-66.
20. Jais, P., et al., *A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation*. Circulation, 1997. **95**(3): p. 572-6.
21. Chen, S.A., et al., *Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation*. Circulation, 1999. **100**(18): p. 1879-86.
22. Nathan, H. and M. Eliakim, *The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts*. Circulation, 1966. **34**(3): p. 412-22.
23. Ehrlich, J.R., et al., *Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties*. J Physiol, 2003. **551**(Pt 3): p. 801-13.
24. Melnyk, P., et al., *Comparison of ion channel distribution and expression in cardiomyocytes of canine pulmonary veins versus left atrium*. Cardiovasc Res, 2005. **65**(1): p. 104-16.
25. Haissaguerre, M., et al., *Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins*. Circulation, 2000. **102**(20): p. 2463-5.
26. Allessie, M., J. Ausma, and U. Schotten, *Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation*. Cardiovasc Res, 2002. **54**(2): p. 230-46.
27. Wijffels, M.C., et al., *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats*. Circulation, 1995. **92**(7): p. 1954-68.
28. Ausma, J., et al., *Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat*. Circulation, 1997. **96**(9): p. 3157-63.
29. Nattel, S., B. Burstein, and D. Dobrev, *Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2008. **1**(1): p. 62-73.
30. Bosch, R.F., et al., *Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation*. Cardiovasc Res, 1999. **44**(1): p. 121-31.
31. Yue, L., et al., *Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation*. Circ Res, 1997. **81**(4): p. 512-25.
32. van der Velden, H.M.W., et al., *Atrial fibrillation in the goat induces changes in monophasic action potential and mRNA expression of ion channels involved in repolarization*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2000. **11**(11): p. 1262-9.
33. De Jong, A.M., et al., *Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation*. Cardiovasc Res, 2011. **89**(4): p. 754-65.

34. Dispersyn, G.D., et al., *Cardiomyocyte remodelling during myocardial hibernation and atrial fibrillation: prelude to apoptosis*. Cardiovasc Res, 1999. **43**(4): p. 947-57.
35. Hobbs, W.J., et al., *Reversal of atrial electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation in humans*. Circulation, 2000. **101**(10): p. 1145-51.
36. Ausma, J., et al., *Reverse structural and gap-junctional remodeling after prolonged atrial fibrillation in the goat*. Circulation, 2003. **107**(15): p. 2051-8.
37. Avitall, B., et al., *Atrial and ventricular fibrosis induced by atrial fibrillation: evidence to support early rhythm control*. Heart Rhythm, 2008. **5**(6): p. 839-45.
38. Shantsila, E., et al., *Left ventricular fibrosis in atrial fibrillation*. Am J Cardiol, 2013. **111**(7): p. 996-1001.
39. Grogan, M., et al., *Left-Ventricular Dysfunction Due to Atrial-Fibrillation in Patients Initially Believed to Have Idiopathic Dilated Cardiomyopathy*. American Journal of Cardiology, 1992. **69**(19): p. 1570-1573.
40. Pabel, S., et al., *Effects of Atrial Fibrillation on the Human Ventricle*. Circ Res, 2022. **130**(7): p. 994-1010.
41. Muller-Edenborn, B., et al., *Rapid improvement in left ventricular function after sinus rhythm restoration in patients with idiopathic cardiomyopathy and atrial fibrillation*. Europace, 2019. **21**(6): p. 871-878.
42. Perez, M.V., et al., *Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation*. N Engl J Med, 2019. **381**(20): p. 1909-1917.
43. Veltmann, C., et al., *Wearable-basierte Detektion von Arrhythmien*. Der Kardiologe, 2021. **15**(4): p. 341-353.
44. Ziff, O.J., et al., *The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: Insights from the, United Kingdom ACALM registry*. Int J Cardiol, 2018. **252**: p. 117-121.
45. Kotecha, D., et al., *Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(20): p. 2217-2228.
46. Serpytis, R., et al., *Impact of Atrial Fibrillation on Cognitive Function, Psychological Distress, Quality of Life, and Impulsiveness*. Am J Med, 2018. **131**(6): p. 703.e1-703.e5.
47. Schnabel, R.B., et al., *Depression in atrial fibrillation in the general population*. PLoS One, 2013. **8**(12): p. e79109.
48. Steinberg, B.A., et al., *Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF)*. Am Heart J, 2014. **167**(5): p. 735-42 e2.

49. Camm, A.J., et al., *2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association.* Eur Heart J, 2012. **33**(21): p. 2719-47.
50. Yin, G.S.C., et al., *Time Trends in Atrial Fibrillation-Associated Stroke and Premorbid Anticoagulation.* Stroke, 2018. **50**(1): p. STROKEAHA118022249.
51. Gaita, F., et al., *Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function.* J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(21): p. 1990-1997.
52. Bunch, T.J., *Atrial Fibrillation and Dementia.* Circulation, 2020. **142**(7): p. 618-620.
53. Kirchhof, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS.* European Heart Journal, 2016. **37**(38): p. 2893-2962.
54. Friberg, L., M. Rosenqvist, and G.Y. Lip, *Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study.* Eur Heart J, 2012. **33**(12): p. 1500-10.
55. Friberg, L., et al., *Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study.* Bmj, 2012. **344**: p. e3522.
56. Wyse, D.G., et al., *A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med, 2002. **347**(23): p. 1825-33.
57. Corley, S.D., et al., *Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study.* Circulation, 2004. **109**(12): p. 1509-13.
58. Van Gelder, I.C., et al., *A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation.* N Engl J Med, 2002. **347**(23): p. 1834-40.
59. Kirchhof, P., et al., *Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial.* Lancet, 2002. **360**(9342): p. 1275-9.
60. Um, K.J., et al., *Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis.* Europace, 2019. **21**(6): p. 856-863.
61. Wilber, D.J., et al., *Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial.* Jama, 2010. **303**(4): p. 333-40.

62. Calkins, H., et al., *HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society.* Europace, 2007. **9**(6): p. 335-79.
63. Mark, D.B., et al., *Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial.* JAMA, 2019. **321**(13): p. 1275-1285.
64. Packer, D.L., et al., *Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial.* JAMA, 2019. **321**(13): p. 1261-1274.
65. Marrouche, N.F., et al., *Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure.* N Engl J Med, 2018. **378**(5): p. 417-427.
66. Khan, M.N., et al., *Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure.* N Engl J Med, 2008. **359**(17): p. 1778-85.
67. Di Biase, L., et al., *Left Atrial Appendage Isolation in Patients With Longstanding Persistent AF Undergoing Catheter Ablation: BELIEF Trial.* J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(18): p. 1929-1940.
68. Haissaguerre, M., et al., *Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2005. **16**(11): p. 1138-47.
69. Arbelo, E., et al., *Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry.* Eur Heart J, 2017. **38**(17): p. 1303-1316.
70. Cox, J.L., et al., *The surgical treatment of atrial fibrillation.* The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1991. **101**(3): p. 406-426.
71. Calkins, H., et al., *2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural*

- techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design.* J Interv Card Electrophysiol, 2012. **33**(2): p. 171-257.
72. Kuck, K.H., et al., *Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation.* N Engl J Med, 2016. **374**(23): p. 2235-45.
 73. Luik, A., et al., *Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study.* Circulation, 2015. **132**(14): p. 1311-9.
 74. Wasserlauf, J., et al., *Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation.* Pacing Clin Electrophysiol, 2015. **38**(4): p. 483-9.
 75. Hunter, R.J., et al., *Point-by-Point Radiofrequency Ablation Versus the Cryoballoon or a Novel Combined Approach: A Randomized Trial Comparing 3 Methods of Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation (The Cryo Versus RF Trial).* J Cardiovasc Electrophysiol, 2015. **26**(12): p. 1307-14.
 76. Hoffmann, E., et al., *Outcomes of cryoballoon or radiofrequency ablation in symptomatic paroxysmal or persistent atrial fibrillation.* Europace, 2019. **21**(9): p. 1313-1324.
 77. Aryana, A., et al., *Acute and Long-Term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Using the Second-Generation Cryoballoon versus Open-Irrigated Radiofrequency: A Multicenter Experience.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2015. **26**(8): p. 832-839.
 78. Reddy, V.Y., et al., *Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II.* JACC Clin Electrophysiol, 2021. **7**(5): p. 614-627.
 79. Yahsaly, L., J. Siebermair, and R. Wakili, *[Catheter ablation : Developments and technique selection].* Herzschrittmacherther Elektrophysiol, 2022. **33**(1): p. 3-11.
 80. Masuda, M., et al., *Additional Low-Voltage-Area Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results of the Randomized Controlled VOLCANO Trial.* J Am Heart Assoc, 2020. **9**(13): p. e015927.
 81. Verma, A., et al., *Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure.* J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(2): p. 285-92.
 82. Paetsch, I., et al., *Clinical workflow and applicability of electrophysiological cardiovascular magnetic resonance-guided radiofrequency ablation of isthmus-dependent atrial flutter.* Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2019. **20**(2): p. 147-156.

83. Bunch, T.J., et al., *The Impact of Age on 5-Year Outcomes After Atrial Fibrillation Catheter Ablation*. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2016. **27**(2): p. 141-146.
84. Hijioka, N., et al., *Clinical impact of insulin resistance on pulmonary vein isolation outcome in patients with paroxysmal atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2019. **30**(4): p. 479-486.
85. Chao, T.-F., et al., *Atrial Substrate Properties and Outcome of Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation Associated With Diabetes Mellitus or Impaired Fasting Glucose*. The American Journal of Cardiology, 2010. **106**(11): p. 1615-1620.
86. Winkle, R.A., et al., *Impact of obesity on atrial fibrillation ablation: Patient characteristics, long-term outcomes, and complications*. Heart Rhythm, 2017. **14**(6): p. 819-827.
87. Berruezo, A., et al., *Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation*. Eur Heart J, 2007. **28**(7): p. 836-41.
88. Matiello, M., et al., *Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients*. Europace, 2010. **12**(8): p. 1084-9.
89. Yu, H.T., et al., *Persistent atrial fibrillation over 3 years is associated with higher recurrence after catheter ablation*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2020. **31**(2): p. 457-464.
90. Stabile, G., et al., *Atrial fibrillation history impact on catheter ablation outcome. Findings from the ESC-EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-Term Registry*. Pacing Clin Electrophysiol, 2019. **42**(3): p. 313-320.
91. Kornej, J., et al., *The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation*. Clin Res Cardiol, 2015. **104**(10): p. 871-6.
92. Kosiuk, J., et al., *Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score*. Heart Rhythm, 2015. **12**(11): p. 2207-12.
93. Mujovic, N., et al., *Prediction of very late arrhythmia recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: The MB-LATER clinical score*. Sci Rep, 2017. **7**: p. 40828.
94. Henry, W.L., et al., *Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation*. Circulation, 1976. **53**(2): p. 273-9.
95. Morillo, C.A., et al., *Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation*. Circulation, 1995. **91**(5): p. 1588-95.

96. Yasuda, R., et al., *Left atrial strain is a powerful predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: study of a heterogeneous population with sinus rhythm or atrial fibrillation*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. **16**(9): p. 1008-14.
97. Hof, I., et al., *Correlation of left atrial diameter by echocardiography and left atrial volume by computed tomography*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2009. **20**(2): p. 159-63.
98. Njoku, A., et al., *Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis*. Europace, 2018. **20**(1): p. 33-42.
99. Nakamori, S., et al., *Incremental Value of Left Atrial Geometric Remodeling in Predicting Late Atrial Fibrillation Recurrence After Pulmonary Vein Isolation: A Cardiovascular Magnetic Resonance Study*. J Am Heart Assoc, 2018. **7**(19): p. e009793.
100. Smiseth, O.A., et al., *Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making?* Eur Heart J, 2016. **37**(15): p. 1196-207.
101. Leitman, M., et al., *Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function*. J Am Soc Echocardiogr, 2004. **17**(10): p. 1021-9.
102. Mondillo, S., et al., *Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function*. J Ultrasound Med, 2011. **30**(1): p. 71-83.
103. Geyer, H., et al., *Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications*. J Am Soc Echocardiogr, 2010. **23**(4): p. 351-69; quiz 453-5.
104. Blessberger, H. and T. Binder, *Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles*. Heart, 2010. **96**(9): p. 716-22.
105. Buckberg, G., et al., *Cardiac mechanics revisited: the relationship of cardiac architecture to ventricular function*. Circulation, 2008. **118**(24): p. 2571-87.
106. Hanekom, L., et al., *Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation*. Eur Heart J, 2007. **28**(14): p. 1765-72.
107. Pedrizzetti, G., et al., *Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use*. J Cardiovasc Magn Reson, 2016. **18**(1): p. 51.
108. Kowallick, J.T., et al., *Quantification of left atrial strain and strain rate using Cardiovascular Magnetic Resonance myocardial feature tracking: a feasibility study*. J Cardiovasc Magn Reson, 2014. **16**: p. 60.

109. Xu, J., et al., *State-of-the-art myocardial strain by CMR feature tracking: clinical applications and future perspectives*. Eur Radiol, 2022. **32**(8): p. 5424-5435.
110. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
111. Li, L., et al., *Early detection of left atrial dysfunction assessed by CMR feature tracking in hypertensive patients*. Eur Radiol, 2020. **30**(2): p. 702-711.
112. Siebermair, J., E.G. Kholmovski, and N. Marrouche, *Assessment of Left Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging: Methodology and Clinical Implications*. JACC Clin Electrophysiol, 2017. **3**(8): p. 791-802.
113. Peters, D.C., et al., *Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with three-dimensional navigator-gated delayed enhancement MR imaging: initial experience*. Radiology, 2007. **243**(3): p. 690-5.
114. Marrouche, N.F., et al., *Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study*. JAMA, 2014. **311**(5): p. 498-506.
115. Kramer, C.M., et al., *Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update*. J Cardiovasc Magn Reson, 2020. **22**(1): p. 17.
116. Cerqueira, M.D., et al., *Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association*. Circulation, 2002. **105**(4): p. 539-42.
117. Kramer, C.M., et al., *Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2013. **15**(1): p. 91-101.
118. Nagel, E., et al., *Klinische Indikationen für die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR)*. Clinical Research in Cardiology Supplements, 2007. **2**(2): p. 77-96.
119. Mirsky, I. and W.W. Parmley, *Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart*. Circ Res, 1973. **33**(2): p. 233-43.
120. Pavlopoulos, H. and P. Nihoyannopoulos, *Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking*. Int J Cardiovasc Imaging, 2008. **24**(5): p. 479-91.

121. Voigt, J.U., et al., *Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. **16**(1): p. 1-11.
122. Barbier, P., et al., *Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function*. Circulation, 1999. **100**(4): p. 427-36.
123. Hoit, B.D., *Evaluation of Left Atrial Function: Current Status*. Structural Heart, 2017. **1**(3-4): p. 109-120.
124. Hoit, B.D., *Left atrial size and function: role in prognosis*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(6): p. 493-505.
125. Kawel-Boehm, N., et al., *Reference ranges ("normal values") for cardiovascular magnetic resonance (CMR) in adults and children: 2020 update*. J Cardiovasc Magn Reson, 2020. **22**(1): p. 87.
126. Chang, S.L., et al., *Characteristics and significance of very early recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011. **22**(11): p. 1193-8.
127. Schneider, C., et al., *Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation*. Eur Heart J, 2008. **29**(11): p. 1397-409.
128. Bisbal, F., et al., *Reversal of spherical remodelling of the left atrium after pulmonary vein isolation: incidence and predictors*. Europace, 2014. **16**(6): p. 840-7.
129. Nagashima, K., et al., *High-voltage zones within the pulmonary vein antra: Major determinants of acute pulmonary vein reconnections after atrial fibrillation ablation*. J Interv Card Electrophysiol, 2017. **49**(2): p. 137-145.
130. Boldt, A., et al., *Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease*. Heart, 2004. **90**(4): p. 400-5.
131. Akoum, N., et al., *Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011. **22**(1): p. 16-22.
132. Kim, R.J., et al., *Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function*. Circulation, 1999. **100**(19): p. 1992-2002.
133. Judd, R.M., et al., *Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts*. Circulation, 1995. **92**(7): p. 1902-10.

134. Mahnkopf, C., et al., *Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation*. Heart Rhythm, 2010. **7**(10): p. 1475-81.
135. Oakes, R.S., et al., *Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation*. Circulation, 2009. **119**(13): p. 1758-67.
136. McGann, C., et al., *Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2014. **7**(1): p. 23-30.
137. Haaf, P., et al., *Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review*. J Cardiovasc Magn Reson, 2016. **18**(1): p. 89.
138. Iles, L., et al., *Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(19): p. 1574-80.
139. Beinart, R., et al., *Cardiac magnetic resonance T1 mapping of left atrial myocardium*. Heart Rhythm, 2013. **10**(9): p. 1325-31.
140. Kuppahally, S.S., et al., *Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI*. Circ Cardiovasc Imaging, 2010. **3**(3): p. 231-9.
141. D'Andrea, A., et al., *Left atrial myocardial function in either physiological or pathological left ventricular hypertrophy: a two-dimensional speckle strain study*. Br J Sports Med, 2008. **42**(8): p. 696-702.
142. Cameli, M., et al., *Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse*. Am J Cardiol, 2013. **111**(4): p. 595-601.
143. Hammerstingl, C., et al., *Left atrial deformation imaging with ultrasound based two-dimensional speckle-tracking predicts the rate of recurrence of paroxysmal and persistent atrial fibrillation after successful ablation procedures*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2012. **23**(3): p. 247-55.
144. Mochizuki, A., et al., *Left atrial strain assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography predicts atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation*. J Echocardiogr, 2017. **15**(2): p. 79-87.
145. Lange, T. and A. Schuster, *Quantification of Myocardial Deformation Applying CMR-Feature-Tracking-All About the Left Ventricle?* Curr Heart Fail Rep, 2021. **18**(4): p. 225-239.

146. Imai, M., et al., *Multi-ethnic study of atherosclerosis: association between left atrial function using tissue tracking from cine MR imaging and myocardial fibrosis*. Radiology, 2014. **273**(3): p. 703-13.
147. Schuster, A., et al., *Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications*. Circ Cardiovasc Imaging, 2016. **9**(4): p. e004077.
148. Khurram, I.M., et al., *Left Atrial LGE and Arrhythmia Recurrence Following Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal and Persistent AF*. JACC Cardiovasc Imaging, 2016. **9**(2): p. 142-8.
149. Habibi, M., et al., *The association of baseline left atrial structure and function measured with cardiac magnetic resonance and pulmonary vein isolation outcome in patients with drug-refractory atrial fibrillation*. Heart Rhythm, 2016. **13**(5): p. 1037-1044.
150. Li, D., et al., *Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort*. Circulation, 1999. **100**(1): p. 87-95.
151. Boyden, P.A., et al., *Mechanisms for atrial arrhythmias associated with cardiomyopathy: a study of feline hearts with primary myocardial disease*. Circulation, 1984. **69**(5): p. 1036-47.
152. Schuster, A., et al., *Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility*. Clin Radiol, 2015. **70**(9): p. 989-98.
153. Truong, V.T., et al., *Normal left atrial strain and strain rate using cardiac magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2020. **21**(4): p. 446-453.
154. Khaykin, Y., et al., *Clinical predictors of arrhythmia recurrences following pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation: predicting arrhythmia recurrence post-PVAI*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011. **22**(11): p. 1206-14.
155. D'Ascenzo, F., et al., *Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis*. Int J Cardiol, 2013. **167**(5): p. 1984-9.
156. Wokhlu, A., et al., *Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2010. **21**(10): p. 1071-8.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Aktionspotentiale im Vergleich.	S. 3
Abb. 2:	Indikation zur Katheterablation bei symptomatischem Vorhofflimmern.	S. 14
Abb. 3:	Studiendesign.	S. 26
Abb. 4:	Konturierung der endokardialen LA Grenzen zur Detektion der LA Strain-Parameter in 2-, 3- und 4-Kammeransicht.	S. 30
Abb. 5:	Bildliche Darstellung der myokardialen longitudinalen Änderung im Laufe der Herzaktion.	S. 32
Abb. 6:	Beispielhafte Kurven für Strain und Strain Rate.	S. 34
Abb. 7:	Unterschiede in LA Strain und LA Strain Rate Parametern bei Patienten mit und ohne VHF Rezidiv.	S. 40
Abb. 8:	Unterschiede in LA Strain und LA Strain Rate Profile bei Patienten mit und ohne VHF Rezidiv.	S. 51
Abb. 9:	ROC-Analyse der LA Strain Werte.	S. 42
Abb. 10:	ROC-Analyse der LA Strain Rate Werte.	S. 43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Klassifikation des Vorhofflimmerns.	S. 3
Tabelle 2	Der CHA ₂ DS ₂ – VAS _C – Score.	S. 11
Tabelle 3	Demographische Daten der Studienkohorte.	S. 37
Tabelle 4	CMR Daten.	S. 38
Tabelle 5	Binomiale logistische Regressionsanalyse der demographischen Daten und der am CHA ₂ DS ₂ -VASC-Score orientierten Komorbiditäten.	S.44
Tabelle 6	Binomiale logistische Regressionsanalyse der CMR-Daten.	S. 45
Tabelle 7	Vergleich der Strain Werte der Subgruppen “paroxysmales VHF” und “persistentes VHF”.	S. 46

Tabelle 8	Vergleich der Strain Werte zwischen den Endpunktgruppen „VHF Rezidiv“ und „kein VHF Rezidiv“ innerhalb der Subgruppen paroxysmales (A) und persistentes (B) Vorhofflimmern.	S. 46
Tabelle 9	Vergleich der Strain Werte der Subgruppen “Radiofrequenzablation” und “Cryoballonablation”.	S. 47
Tabelle 10	Vergleich der Strain Werte zwischen den Endpunktgruppen „VHF Rezidiv“ und „kein VHF Rezidiv“ innerhalb der Subgruppen „Radiofrequenzablation“ (A) und „Cryoballonablation“ (B).	S. 48
Tabelle 11	Subgruppenanalyse der Voltage Map Daten.	S. 49

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen großen Dank aussprechen, die mich über die vielen Jahre bei der Dissertation begleitet, unterstützt und motiviert haben. Mein besonderer Dank gilt insbesondere Frau Dr. med. Mareike Cramer für die ausgezeichnete Betreuung, statistische Unterstützung und vor allem als Ansprechpartnerin für alle kleineren oder größeren Probleme. Auch gilt mein Dank Herrn Dr. med. Patrick Behm, der mich vor allem zu Beginn an die Hand nahm und mich in die Materie eingeführt hat.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Florian Bönner für seine Schirmherrschaft und Geduld bei dieser Dissertation.

Besondere Erwähnung gilt zuletzt meiner Familie, insbesondere meinem Vater als großes Vorbild zum Erreichen des Dokortitels, sowie meinen Freundinnen für Ihre Motivation, Ermutigung und herausragende Unterstützung. Danke.