

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

(Prof. Dr. med. J. Lotz)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Magnetresonanztomographische  
Detektion von Fibrose im linken Vorhof  
bei Patienten nach Schlaganfall**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Laura Kristin Wandelt**

aus

Göttingen

Göttingen 2018

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
Referent:	PD Dr. med. W. Staab
Ko-Referent:	PD Dr. med. J. Liman
Drittreferent:	Prof. Dr. mult. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 11.07.2019

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Magnetresonanztomographische Detektion von Fibrose im linken Vorhof bei Patienten nach Schlaganfall" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....

.....  
(Unterschrift)

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Vorhofflimmern</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie .....	1
1.1.3 Ätiologie.....	1
1.1.4 Pathophysiologie .....	2
1.1.5 Diagnostik.....	3
1.1.6 Einteilung/Klassifikation .....	3
1.1.7 Symptome und Komplikationen .....	4
1.1.8 Therapie .....	5
<b>1.2 Schlaganfall</b> .....	<b>6</b>
1.2.1 Definitionen .....	6
1.2.2 Ätiologie, Epidemiologie und Pathogenese.....	7
1.2.3 Risikofaktoren .....	7
1.2.4 Symptome .....	8
1.2.4.1 Beurteilung des Schweregrades .....	8
1.2.5 Einteilung.....	9
1.2.5.1 Einteilung nach Ätiologie .....	9
1.2.5.2 Einteilung nach Pathophysiologie.....	9
1.2.6 Kryptogener Schlaganfall .....	10
1.2.7 Diagnostik.....	10
1.2.7.1 Allgemeine Diagnostik .....	11
1.2.7.2 Bildgebende Verfahren .....	11
<b>1.3 Vorhoffibrose</b> .....	<b>11</b>
1.3.1 Funktion der Fibroblasten .....	11
1.3.2 Pathophysiologie der linksatrialen Fibrose .....	12
1.3.3 Klinische Relevanz der linksatrialen Fibrose.....	12
1.3.3.1 Vorhofflimmern.....	12
1.3.3.2 Schlaganfall .....	13
<b>1.4 Linksatriale Volumina und Funktionsparameter</b> .....	<b>14</b>
1.4.1 Bestimmung der linksatrialen Volumina mittels Magnetresonanztomographie .....	15
1.4.2 Klinische Relevanz des linksatrialen Volumens .....	15
1.4.2.1 Zusammenhang mit Vorhofflimmern.....	15
1.4.2.2 Zusammenhang mit dem ischämischen Schlaganfall.....	16
<b>1.5 Kardiale Magnetresonanztomographie</b> .....	<b>16</b>
1.5.1 Einsatz der kardialen Magnetresonanztomographie.....	16

1.5.2	Kontrastmittelverstärkte kardiale MRT - Late Gadolinium Enhancement.....	17
<b>1.6</b>	<b>Zielsetzungen und Fragestellungen .....</b>	<b>18</b>
1.6.1	Primäre Zielsetzungen und Fragestellungen .....	18
1.6.2	Sekundäre Zielsetzungen und Fragestellungen .....	18
<b>2</b>	<b>Patientenkollektiv und Methoden .....</b>	<b>20</b>
<b>2.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>20</b>
2.1.1	Ein-und Ausschlusskriterien .....	20
<b>2.2</b>	<b>Kardiale Magnetresonanztomographie .....</b>	<b>21</b>
2.2.1	Vorbereitung der MRT-Untersuchung .....	21
2.2.2	Durchführung der MRT-Untersuchung .....	22
<b>2.3</b>	<b>Auswertung der MRT-Bilder .....</b>	<b>24</b>
2.3.1	Quantifizierung der linksatrialen Fibrose .....	24
2.3.2	Volumetrie des linken Vorhofs.....	24
2.3.2.1	Volumetrie mittels biplanarer Flächen-Längen-Methode .....	25
2.3.2.2	Volumetrie im transversalen Schichtstapel .....	26
2.3.2.3	Intra- und Inter-Observer-Analysen für die linksatrialen Volumina und Funktionsparameter.....	27
2.3.2.4	Vergleich mit Referenzwerten.....	27
<b>2.4</b>	<b>Statistische Methoden .....</b>	<b>27</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1</b>	<b>Deskriptive Statistiken und Methodenvergleiche .....</b>	<b>30</b>
3.1.1	Patientencharakteristika – Find-AF <sub>RANDOMISED</sub> -Studie.....	30
3.1.2	Nachweis einer frischen zerebralen Ischämie in der Bildgebung und Beurteilung des Schweregrades .....	30
3.1.3	Detektion von Vorhofflimmern im Rahmen des Find-AF <sub>RANDOMISED</sub> -Studie.....	31
3.1.4	Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung.....	32
3.1.5	Zeit zwischen Ankunft in der Notaufnahme und MRT-Untersuchung.....	33
3.1.6	Ergebnisse der Fibrosequantifizierung .....	33
<b>3.2</b>	<b>Primäre Fragestellungen .....</b>	<b>34</b>
3.2.1	Zusammenhang von linksatrialer Fibrose und Vorhofflimmern .....	34
3.2.2	Zusammenhang von linksatrialer Fibrose und ischämischem Schlaganfall.....	35
3.2.2.1	Korrelation der linksatrialen Fibrose mit NIHSS und mRS .....	35
3.2.2.2	Zusammenhang von linksatrialer Fibrose und Ischämienachweis in der Bildgebung .....	35
<b>3.3</b>	<b>Sekundäre Fragestellungen .....</b>	<b>37</b>
3.3.1	Zusammenhang der linksatrialen Fibrose mit weiteren klinischen Parametern.....	37
3.3.1.1	Geschlecht.. .....	37
3.3.1.2	Alter.....	38
3.3.2	Volumen und Funktion des linken Atriums.....	39
3.3.2.1	Vergleich der Methoden zur Vorhofvolumetrie.....	39
3.3.2.2	Intra- und Inter-Observer-Analysen - linksatriale Volumina und Funktionsparameter .....	41
3.3.2.3	Zusammenhang der linksatrialen Volumina und Funktionsparameter mit der Detektion von Vorhofflimmern innerhalb der Find-AF <sub>RANDOMISED</sub> -Studie .....	42
3.3.2.4	Zusammenhang der linksatrialen Fibrose mit dem Volumen und der Funktion des linken Atriums .....	42
3.3.2.5	Zusammenhang der linksatrialen Volumina und Funktionsparameter aus den transversalen Schichten mit dem Schlaganfall in der Anamnese .....	43
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>46</b>

---

<b>4.1</b>	<b>Zusammenhang der linksatrialen Fibrose mit Vorhofflimmern und ischämischem Schlaganfall .....</b>	<b>47</b>
4.1.1	Zusammenhang der linksatrialen Fibrose mit der Detektion von Vorhofflimmern .....	47
4.1.2	Zusammenhang der linksatrialen Fibrose mit dem ischämischen Schlaganfall .....	48
4.1.3	Zusammenhang der linksatrialen Fibrose mit weiteren klinischen Parametern.....	50
<b>4.2</b>	<b>Linksatriale Volumina und Funktionsparameter .....</b>	<b>50</b>
4.2.1	Methodenvergleich: Transversaler Schichtstapel und biplanare Flächen-Längen-Methode .....	51
4.2.1.1	Transversaler Schichtstapel.....	51
4.2.1.2	Biplanare Flächen-Längen-Methode .....	52
4.2.1.3	Linksatriale Funktionsparameter.....	52
4.2.1.4	Reproduzierbarkeit .....	52
4.2.1.5	Bewertung der Methoden zur Vorhofvolumetrie .....	53
4.2.2	Zusammenhang des linksatrialen Volumens und der linksatrialen Funktionsparameter mit der linksatrialen Fibrose.....	53
4.2.3	Zusammenhang des linksatrialen Volumens und der linksatrialen Funktionsparameter mit Vorhofflimmern und dem ischämischen Schlaganfall.....	54
<b>4.3</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>55</b>
<b>4.4</b>	<b>Studienlimitationen.....</b>	<b>56</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>60</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>63</b>
<b>8</b>	<b>Publikationen .....</b>	<b>75</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht MRT-Untersuchungsablauf .....	23
Abbildung 2: Konturen des linken Vorhofs im 2CV und 4CV .....	26
Abbildung 3: Konturen des linken Vorhofs im transversalen Schichtstapel .....	27
Abbildung 4: Beispiele für die 3D-Late Gadolinium Enhancement-Sequenz.....	33
Abbildung 5: Segmentation des linken Vorhofs in ITK-Snap und 3D-Rekonstruktion.....	34
Abbildung 6: Darstellung der linksatrialen Fibrose in ParaView .....	34
Abbildung 7: Korrelation der linksatrialen Fibrose mit der NIHSS-Punktzahl zum Zeitpunkt des Screenings – Streudiagramm.....	35
Abbildung 8: Subgruppenvergleich „Nachweis einer frischen Ischämie in der zerebralen Bildgebung nachweisbar: ja vs. nein“ hinsichtlich der Ausprägung der linksatrialen Fibrose – Box Plot .....	36
Abbildung 9: Subgruppenvergleich „Läsionsmuster der frischen zerebralen Ischämie: Territorial- vs. Lakunärfarkt“ hinsichtlich der Ausprägung der linksatrialen Fibrose – Box Plot.....	36
Abbildung 10: Subgruppenvergleich „Alte Läsionen in der zerebralen Bildgebung nachweisbar: ja vs. nein“ hinsichtlich der Ausprägung der linksatrialen Fibrose – Box Plot .....	37
Abbildung 11: Subgruppenvergleich „männlich vs. weiblich“ hinsichtlich der Ausprägung der linksatrialen Fibrose – Box Plot.....	38
Abbildung 12: Korrelation der linksatrialen Fibrose mit dem Alter der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der kardialen MRT - Streudiagramm.....	39
Abbildung 13: Subgruppenvergleich „Alter zum Zeitpunkt der kardialen MRT: 71 Jahre oder älter vs. jünger als 71 Jahre“ hinsichtlich der Ausprägung der linksatrialen Fibrose – Box Plot.....	39
Abbildung 14: Vergleich von transversalem Schichtstapel und biplanarer Flächen-Längen- Methode zur Bestimmung der linksatrialen Volumina – Box Plots .....	60
Abbildung 15: Vergleich von transversalem Schichtstapel und biplanarer Flächen-Längen- Methode zur Bestimmung der linksatrialen Funktionsparameter – Box Plots .....	61

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kardiale und extrakardiale Ursachen des sekundären Vorhofflimmerns .....	2
Tabelle 2: Klassifikation des Vorhofflimmerns .....	4
Tabelle 3: Modifizierte EHRA-Symptomskala .....	4
Tabelle 4: Berechnung des CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc- und CHADS <sub>2</sub> -Scores .....	5
Tabelle 5: Nicht-modifizierbare + modifizierbare Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls .....	8
Tabelle 6: Modifizierte Rankin-Skala (mRS) .....	9
Tabelle 7: TOAST-Klassifikation .....	9
Tabelle 8: Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls .....	10
Tabelle 9: Utah-Klassifikation der linksatrialen Fibrose .....	13
Tabelle 10: Ein- und Ausschlusskriterien der FIND-AF <sub>RANDOMISED</sub> -Studie .....	21
Tabelle 11: MRT-Scanparameter .....	24
Tabelle 12: Übersicht der linksatrialen Volumina und Funktionsparameter .....	25
Tabelle 13: Bewertung der Korrelation .....	28
Tabelle 14: Bewertung der Intra- und Inter-Observer-Variabilität mittels ICC .....	29
Tabelle 15: Patientencharakteristika - Find-AF <sub>RANDOMISED</sub> .....	30
Tabelle 16: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen - Find-AF <sub>RANDOMISED</sub> .....	30
Tabelle 17: Läsionsmuster und Lokalisation der frischen zerebralen Ischämie in der Bildgebung .....	31
Tabelle 18: NIHSS und mRS zum Zeitpunkt des Studienscreenings .....	31
Tabelle 19: EKG-Diagnostik innerhalb der Find-AF <sub>RANDOMISED</sub> -Studie .....	32
Tabelle 20: Patientencharakteristika - Zeitpunkt der kardialen MRT .....	32
Tabelle 21: Zeit zwischen Ankunft in der Notaufnahme und kardialer MRT .....	33
Tabelle 22: Ergebnisse der Fibrosequantifizierung .....	33
Tabelle 23: Linksatriale Fibrose und Nachweisbarkeit einer frischen Ischämie in der Bildgebung .....	35
Tabelle 24: Linksatriale Fibrose und Läsionsmuster der frischen Ischämie in der Bildgebung .....	36
Tabelle 25: Linksatriale Fibrose und Nachweis alter zerebraler Läsionen in der Bildgebung .....	37
Tabelle 26: Zusammenhang von linksatrialer Fibrose und dem Geschlecht .....	38
Tabelle 27: Zusammenhang von linksatrialer Fibrose und dem Alter .....	38
Tabelle 28: Linksatriale Volumina und Funktionsparameter für alle Studienpatienten .....	40
Tabelle 29: LAV und LAEF getrennt nach Geschlecht - transversaler Schichtstapel .....	40
Tabelle 30: LAV und LAEF getrennt nach Geschlecht - biplanare Flächen-Längen-Methode .....	41
Tabelle 31: Intra-Observer-Analyse für die linksatrialen Volumina und Funktionsparameter .....	41
Tabelle 32: Inter-Observer-Analyse für die linksatrialen Volumina und Funktionsparameter .....	42
Tabelle 33: Korrelationen der linksatrialen Fibrose mit LAV und LAEF ( $p^{\dagger} < 0,05$ ) .....	43
Tabelle 34: LAV- und LAEF-Subgruppenanalysen hinsichtlich der linksatrialer Fibrose .....	43
Tabelle 35: LAV und LAEF (transversale Schichten) getrennt nach bildmorphologischer Nachweisbarkeit einer frischen zerebralen Ischämie .....	44
Tabelle 36: LAV und LAEF (transversale Schichten) getrennt nach Läsionsmuster der frischen zerebralen Ischämie .....	44
Tabelle 37: LAV und LAEF (transversale Schichten) getrennt nach bildmorphologischer Nachweisbarkeit alter zerebraler Läsionen .....	45
Tabelle 38: Normalwerte und Referenzbereiche LAV und LAEF – Biplanare Flächen-Längen-Methode .....	61
Tabelle 39: Linksatriale Funktionsparameter für die Altersgruppe $\leq 69$ Jahre .....	62



---

Tabelle 40: Linkatriale Funktionsparameter für die Altersgruppe $\geq 70$ Jahre .....	62
---------------------------------------------------------------------------------------	----

## Abkürzungsverzeichnis

2CV	<i>two-chamber view</i> /Zweikammerblick
3D	dreidimensional
4CV	<i>four-chamber view</i> /Vierkammerblick
10d-LZ-EKG	10 Tage-Langzeit-Elektrokardiogramm
AHA	American Heart Association
ASA	American Stroke Association
BMI	<i>body mass index</i>
BSA	<i>body surface area</i> /Körperoberfläche
ca.	circa
CCT	kraniale Computertomographie
CMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
CHADS <sub>2</sub>	<i>congestive heart failure, hypertension, age&gt;75 years, diabetes mellitus, stroke/TIA</i>
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	<i>congestive heart failure, hypertension, age&gt;75 years, diabetes mellitus, stroke/TIA, vascular disease, age 64 - 75 years, sex category: female</i>
d	Tag(e)
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ESUS	Embolic Stroke of Undetermined Source
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10
KI	Konfidenzintervall
LA	<i>left atrium</i> /linker Vorhof
LAA	<i>left atrial appendage</i> /linkes Vorhofohr
LAEF	linksatriale Ejektionsfraktion
LAV	linksatriales Volumen
LGE	Late Gadolinium Enhancement
mRS	modified Rankin Score/modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
MWU-Test	Mann-Whitney-U-Test
n	Anzahl von Patienten
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
pre-ac	<i>pre atrial contraction</i> /vor der atrialen Kontraktion
PVI	Pulmonalvenenisolation
r <sub>s</sub>	Korrelationskoeffizient nach Spearman
SA	<i>short axis</i> /kurze Achse
SD	Standardabweichung
SSFP	Steady State Free Precession
TE	Echozeit
TEE	transösophageale Echokardiographie

---

TI	Inversionszeit
TIA	transitorische ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TTE	transthorakale Echokardiographie
V0	Zeitpunkt der Randomisierung und des Studieneinschlusses in FIND-AF <sub>RANDOMISED</sub>
V1	drei Monate nach Randomisierung und Studieneinschluss
V2	sechs Monate nach Randomisierung und Studieneinschluss
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus

# 1 Einleitung

## 1.1 Vorhofflimmern

### 1.1.1 Definition

Vorhofflimmern (VHF) ist eine supraventrikuläre Tachykardie mit einer unkoordinierten atrialen Aktivierung und einer daraus resultierenden ineffektiven Kontraktion des Vorhofmyokards (January et al. 2014). Als charakteristische Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) können irreguläre RR-Intervalle, Abwesenheit bzw. Irregularität der P-Wellen und eine variierende atriale Zykluslänge ( $< 200$  ms bzw.  $> 300$  Schläge/min) beobachtet werden (Camm et al. 2010).

### 1.1.2 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung weltweit (Ball et al. 2013; Chugh et al. 2014b; Go et al. 2001). 2010 waren ca. 33,5 Millionen Menschen weltweit an Vorhofflimmern erkrankt. Dies entsprach zum damaligen Zeitpunkt ungefähr 0,5 % der Weltbevölkerung (Chugh et al. 2014a). In Deutschland liegt die Prävalenz des Vorhofflimmerns bei ca. 2,1 %. In allen Altersklassen sind Männer häufiger betroffen als Frauen (Wilke et al. 2013). Mit steigendem Alter nimmt die Prävalenz zu. Besonders deutlich wird dieser Trend nach dem 50. Lebensjahr (Benjamin et al. 1994; Go et al. 2001). Das Lebenszeitrisko, nach dem 40. Lebensjahr an Vorhofflimmern zu erkranken, beträgt für Männer ungefähr 26 % und für Frauen ungefähr 23 % (Lloyd-Jones et al. 2004).

### 1.1.3 Ätiologie

Vorhofflimmern kann in primäres (= idiopathisches) und sekundäres Vorhofflimmern eingeteilt werden. Das primäre Vorhofflimmern tritt bei herzgesunden Patienten ohne Begleiterkrankungen auf und ist für ungefähr 15 % der Fälle verantwortlich. Eine genetische Komponente ist vor allem bei dem sich früh manifestierenden Vorhofflimmern bekannt (Oyen et al. 2012). Das sekundäre Vorhofflimmern kann kardialer oder extrakardialer Genese sein (**Tabelle 1**) (Herold 2017).

**Tabelle 1:** Kardiale und extrakardiale Ursachen des sekundären Vorhofflimmerns

Kardiale Ursachen	Extrakardiale Ursachen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koronare Herzerkrankung (KHK)</li> <li>• Mitralklappenitien</li> <li>• Myokardinfarkt</li> <li>• Herzinsuffizienz</li> <li>• Kardiomyopathie</li> <li>• Myo-/Perikarditis</li> <li>• Herzoperationen</li> <li>• Sick-Sinus-Syndrom</li> <li>• Präexzitationssyndrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Lungenembolie</li> <li>• Hyperthyreose</li> <li>• Herztraumata</li> <li>• (langjähriger) Ausdauersport</li> <li>• Alkohol</li> <li>• Medikamente, Drogen</li> </ul>

(Herold 2017)

### 1.1.4 Pathophysiologie

Zwei wesentliche Faktoren sind für die Entstehung von Vorhofflimmern wichtig: Zum einen ein Trigger, der die Arrhythmie auslöst. Zum anderen ein Substrat, welches die Arrhythmie aufrechterhält (Allessie et al. 2001). Trotz intensiver Untersuchungen ist die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns in ihrer Komplexität bis zum heutigen Tag noch nicht vollständig verstanden. Der folgende Abschnitt bietet eine kurze Übersicht über wichtige Meilensteine in der Erforschung der Pathophysiologie des Vorhofflimmerns.

Mitte des 20. Jahrhunderts wurde die sogenannte *Multiple Wavelet*-Hypothese von Moe et al. veröffentlicht. Diese Hypothese besagt, dass das Vorhofflimmern durch multiple simultane elektrische Erregungsfronten im linken Vorhof ausgelöst und aufrechterhalten wird. Während ein Teil der Erregungsfronten durch das Auftreffen auf noch refraktäres Vorhofmyokard ausgelöscht wird, kann sich der andere Teil der Erregungsfronten in bereits wieder erregbaren Myokardabschnitten weiter ausbreiten und die Erregung aufrechterhalten. Existiert nur eine begrenzte Anzahl an Erregungsfronten, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass alle Erregungen gleichzeitig abklingen oder sich gegenseitig auslöschen, und das Vorhofflimmern wird sich selbst terminieren. Wird jedoch eine kritische Anzahl an Erregungsfronten überschritten, wird die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Erregungsfronten gegenseitig auslöschen, immer kleiner und das Vorhofflimmern kann persistieren (Moe und Abildskov 1959; Moe et al. 1964).

1995 konnten Wijffels et al. zeigen, dass eine künstliche schnelle elektrische Stimulation der Vorhöfe von Ziegen zu einer progressiven Verkürzung der atrialen effektiven Refraktionsperiode, einem Verlust der Frequenzadaptation der Refraktärzeit und damit zu einem Anstieg der Häufigkeit, Induzierbarkeit und Stabilität von Vorhofflimmern führt (Wijffels et al. 1995). Ungefähr zur gleichen Zeit kamen Morillo et al. in einer Studie an Hunden zu vergleichbaren Erkenntnissen (Morillo et al. 1995). Das von Wijffels et al. und Morillo et al. beschriebene elektrophysiologische Remodeling liefert eine Erklärung dafür, warum sich Vorhofflimmern in einer Art Teufelskreis selbst erhalten und verstärken kann und die paroxysmale Form der Arrhythmie im Laufe der Zeit in die persistierenden Formen fortschreiten kann (*“Atrial fibrillation begets atrial fibrillation.”*) (Allessie et al. 2002; Wijffels et al. 1995).

Die Arbeitsgruppe rund um Michel Haïssaguerre konnte in den späten 1990er Jahren die Mündungen der Pulmonalvenen in den linken Vorhof als Ursprung ektooper elektrischer Erregungen identifizieren, die zur Entstehung von Vorhofflimmern führen (Haïssaguerre et al. 1998). Jaïs et al. konnten im weiteren Verlauf zeigen, dass diese ektope Foci erfolgreich mittels Ablationsverfahren ausgeschaltet werden können (Jaïs et al. 1997).

### 1.1.5 Diagnostik

Zu den wichtigsten diagnostischen Schritten bei Verdacht auf Vorhofflimmern gehören die Patientenanamnese, körperliche Untersuchung sowie das EKG. In der Anamnese sollte auf Symptome, Risikofaktoren, Vorerkrankungen, familiäre Belastungen und bisherige Behandlungen eingegangen werden. Bei der körperlichen Untersuchung kann eventuell ein schneller, irregulärer Puls getastet und in der Auskultation eine Veränderung der Herztöne bzw. das Auftreten eines Herzgeräusches wahrgenommen werden. Auskultatorische Auffälligkeiten können dabei auf eine zugrundeliegende Herzerkrankung hinweisen (January et al. 2014). Die Rhythmusdokumentation mittels EKG ist entscheidend für die Diagnosestellung. Charakteristische EKG-Veränderungen bei Vorhofflimmern sind absolut irreguläre RR-Intervalle und das Fehlen von eindeutig abgrenzbaren P-Wellen. Als diagnostisch beweisend gelten VHF-Episoden  $> 30$  Sekunden (Kirchhof et al. 2016). Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung gibt es jedoch beim paroxysmalen Vorhofflimmern. Bei dieser Unterform kommt es zu unvorhersehbaren kurzen VHF-Episoden und einer spontanen Konversion in den Sinusrhythmus (SR) (meist innerhalb von 48 Stunden, spätestens innerhalb von sieben Tagen). Daher kann das paroxysmale Vorhofflimmern im Standard-EKG unentdeckt bleiben (Kirchhof et al. 2016). Der Einsatz eines prolongierten EKG-Monitorings über mehrere Tage kann zu einer erhöhten Detektionsrate von paroxysmalen Vorhofflimmern führen (Stahrenberg et al. 2010; Wachter et al. 2017). Laboruntersuchungen sollten zur Bestimmung des Blutbildes sowie von Serumelektrolyten, Schilddrüsen-, Nieren- und Leberfunktion durchgeführt werden (January et al. 2014). Zusätzlich können eine transthorakale Echokardiographie (TTE; Evaluation der Herzfunktion und Herzgröße sowie Detektion von möglicherweise zugrundeliegenden strukturellen Herzerkrankungen), eine transösophageale Echokardiographie (TEE; Nachweis/Ausschluss von Thromben im linken Vorhof bzw. Vorhofohr) und eine elektrophysiologische Untersuchung (zugrundeliegende supraventrikuläre Tachykardie?) durchgeführt werden (January et al. 2014).

### 1.1.6 Einteilung/Klassifikation

Das Vorhofflimmern kann nach der European Society of Cardiology (ESC) wie folgt eingeteilt werden (**Tabelle 2**):

**Tabelle 2:** Klassifikation des Vorhofflimmerns

Bezeichnung	Beschreibung
Erstdiagnostiziert	VHF, das vorher noch nicht diagnostiziert wurde. Die Diagnose ist unabhängig von der Arrhythmiedauer und der Präsenz oder Schwere der Begleitsymptome.
Paroxysmal	Selbstlimitierendes VHF; meist innerhalb von 48 Stunden, spätestens jedoch innerhalb von 7 Tagen.
Persistierend	VHF, das länger als 7 Tage andauert. Eingeschlossen sind VHF-Episoden, die mittels Kardioversion (medikamentös oder elektrisch) nach 7 Tagen oder mehr beendet werden.
Langdauernd-persistierend	Kontinuierliches VHF mit einer Dauer $\geq 1$ Jahr, bevor mit der Rhythmuskontrolle (RK) begonnen wird.
Permanent	VHF, das vom Patienten (und Arzt/Ärztin) akzeptiert ist. Interventionen, die der RK dienen, werden -per Definitionem- nicht verfolgt. Sollte eine Strategie der RK angewendet werden, wird das VHF als „langdauernd-persistierend“ reklassifiziert.

(Kirchhof et al. 2016)

### 1.1.7 Symptome und Komplikationen

Die Klinik des Vorhofflimmerns ist stark variabel und kann mit einer schlechten Lebensqualität einhergehen. Zu den häufigsten Symptomen zählen Palpitationen, Brustschmerzen, Müdigkeit, Schlafstörungen, Schwindel, Synkopen und Dyspnoe (Freeman et al. 2015). Weiterhin kann es zu psychischen Veränderungen kommen. Thrall et al. konnten zeigen, dass ein Drittel der untersuchten VHF-Patienten an Depressionen oder Angstzuständen litten (Thrall et al. 2007). Die Symptome können nach der modifizierten European Heart Rhythm Association (EHRA)-Symptomskala in verschiedene Stadien eingeteilt werden (**Tabelle 3**) (Wynn et al. 2014).

**Tabelle 3:** Modifizierte EHRA-Symptomskala

Modifizierter EHRA-Score	Symptome	Beschreibung
1	Keine	VHF verursacht keine Symptome.
2a	Mild	Normale tägliche Aktivität ist nicht beeinträchtigt.
2b	Moderat	Normale tägliche Aktivität ist nicht beeinträchtigt, aber die Patienten leiden unter Symptomen.
3	Stark	Normale tägliche Aktivität wird durch die Symptome beeinflusst.
4	Ausschaltend	Normale tägliche Aktivität wird unterbrochen.

(Wynn et al. 2014)

Vorhofflimmern ist mit einer erhöhten Komplikationsrate und einem 1,5-fach (Männer) bzw. 1,9-fach (Frauen) erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (Benjamin et al. 1998). Vorhofflimmern ist ein wichtiger unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Schlaganfalls. Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, ist bei Vorliegen von Vorhofflimmern um das Fünffache erhöht (Wolf et al. 1991). Insgesamt wird die Arrhythmie für 15 - 25 % aller Schlaganfälle verantwortlich gemacht (Grau et al. 2001). Das Risiko, bei Vorliegen von Vorhofflimmern einen Schlaganfall zu bekommen, ist bei älteren Patienten

signifikant größer als bei jüngeren Patienten (50 - 59 Jahre: 1,5 %, 80 - 89 Jahre: 23,5 %) (Wolf et al. 1991). Zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern wird die Anwendung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores, eine Weiterentwicklung des CHADS<sub>2</sub>-Score, empfohlen (Kirchhof et al. 2016; Lip et al. 2010). Bezüglich der Einteilung der Patienten in Risikogruppen eignet sich der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score besser als sein Vorgänger (Olesen et al. 2011; Olesen et al. 2012). Die in die Scores einfließenden klinischen Variablen sind in **Tabelle 4** dargestellt.

**Tabelle 4:** Berechnung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc- und CHADS<sub>2</sub>-Scores

	Klinischer Befund		Vergebene Punkte	
			CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	CHADS <sub>2</sub>
C	<i>congestive heart failure</i>	Herzinsuffizienz	1	1
H	<i>hypertension</i>	Hypertonie	1	1
A <sub>2</sub>	<i>age &gt; 75 years</i>	Alter: ≥ 75 Jahre	2	1
D	<i>diabetes mellitus</i>	Diabetes mellitus	1	1
S <sub>2</sub>	<i>stroke/TIA</i>	TIA, Schlaganfall, Thrombembolie	2	2
V	<i>vascular disease</i>	Z.n. Myokardinfarkt, KHK, pAVK, venöse Thrombose	1	Nicht anwendbar
A	<i>age 65 - 74 years</i>	Alter: 65 - 74 Jahre	1	Nicht anwendbar
Sc	<i>sex category: female</i>	Weibliches Geschlecht	1	Nicht anwendbar

TIA: transitorische ischämische Attacke, Z.n.: Zustand nach, KHK: Koronare Herzerkrankung, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

Allgemein gilt, dass Patienten ohne klinische Risikofaktoren (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score = 0 Punkte) trotz Vorhofflimmern keine orale Antikoagulation benötigen. Männer mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ≥ 1 Punkt und Frauen mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ≥ 2 Punkte sollen jedoch von einer oralen Antikoagulationstherapie profitieren (Kirchhof et al. 2016).

### 1.1.8 Therapie

Die VHF-Therapie ist multimodal. Wenn möglich, sollte zunächst eine kausale Behandlung der zugrundeliegenden Ursache(n) erfolgen. Darüber hinaus existieren zwei gleichwertige Therapieansätze, die der Symptomkontrolle dienen (Kirchhof et al. 2016):

1. Rhythmuskontrolle = Wiederherstellung und Erhaltung des Sinusrhythmus (SR) → medikamentös oder elektrisch
2. Frequenzkontrolle = Normalisierung der Kammerfrequenz → medikamentös

Zur medikamentösen Frequenzkontrolle können Betarezeptorenblocker ( $\beta$ -Blocker, z.B. Bisoprolol oder Metoprolol), Kalziumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ (Verapamil, Diltiazem) oder Digitalispräparate alleine oder in Kombination eingesetzt werden (Kirchhof et al. 2016). Bei der medikamentösen Rhythmuskontrolle werden Antiarrhythmika der Klassen Ic = Natriumkanalblocker (Flecainid, Propafenon), II =  $\beta$ -Blocker (Sotalol) oder



III = Kaliumkanalblocker (Amiodaron, Dronedaron, Vernalakant) eingesetzt (Kirchhof et al. 2016). Die elektrische Rhythmuskontrolle erfolgt mittels EKG-getriggelter anterior-posteriorer Elektrokardioversion in Kurznarkose (Kirchhof et al. 2016). Bei einem moderaten bis hohen Thrombembolierisiko erfolgt zusätzlich eine Thrombembolieprophylaxe mit oralen Antikoagulantien (Vitamin K-Antagonisten oder neue orale Antikoagulantien [NOAK]). Alternativ steht der (katheterbasierte) Verschluss des linken Vorhofohres (LAA), der häufigsten Lokalisation für kardiale Thrombenbildung, sowie der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern (z. B. Acetylsalicylsäure) zur Verfügung (Kirchhof et al. 2016). Seit einigen Jahren werden Ablationsverfahren als kurative Therapie des Vorhofflimmerns angewendet. Indikationen sind paroxysmales und persistierendes (+ evtl. lang-persistierendes) Vorhofflimmern bei Versagen oder Intoleranz der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie (Kirchhof et al. 2016). Bei der Ablation (= Pulmonalvenenisolation, PVI) wird durch gezielte zirkuläre Narbeninduktion eine elektrische Isolation der Pulmonalvenen und eine Verhinderung der ektopen Erregungsausbreitung angestrebt. Die Ablation kann entweder als Radiofrequenzablation (Erzeugung von Hitzenekrosen) oder Kryoballoonablation (Erzeugung von Kältenekrosen) erfolgen (Kuck et al. 2016).

## 1.2 Schlaganfall

### 1.2.1 Definitionen

Als „ZNS-Infarkt“ wird allgemein der auf eine Ischämie zurückzuführende Zelltod des Gehirns, Rückenmarks oder der Retina bezeichnet. Dies basiert auf:

1. Der pathologischen, bildgebenden oder anderen objektiven Evidenz einer fokalen ischämischen Verletzung des Gehirns, Rückenmarks oder der Retina in einem definierten vaskulären Gefäßversorgungsgebiet oder
2. Der klinischen Evidenz einer fokalen ischämischen Verletzung des Gehirns, Rückenmarks oder der Retina basierend auf persistierenden Symptomen  $\geq 24$  Stunden oder bis zum Tod. Eine andere Ätiologie ist ausgeschlossen. (Sacco et al. 2013)

Als „ischämischer Schlaganfall“ wird eine Episode einer neurologischen Dysfunktion bezeichnet, die durch eine zerebrale, spinale oder retinale Infarzierung verursacht wird (Sacco et al. 2013).

Die „transitorische ischämische Attacke (TIA)“ bezeichnet eine vorübergehende Episode einer neurologischen Dysfunktion, die durch eine fokale Gehirn-, Rückenmark- oder Retinaischämie ohne akute Infarzierung verursacht wird (Easton et al. 2009). Es kommt zu einer vollständigen Reversibilität innerhalb von 24 Stunden (Gleixner et al. 2017).

### 1.2.2 Ätiologie, Epidemiologie und Pathogenese

Das Krankheitsbild „Schlaganfall“ ist eine der führenden Ursachen für Tod und bleibende Behinderungen weltweit. Der Schlaganfall rangiert auf Platz zwei der häufigsten Todesursachen weltweit (Lozano et al. 2012). Die Inzidenz des Schlaganfalls beträgt in Deutschland 119/100.000. Die Inzidenz ist bei Frauen (154/100.000) höher als bei Männern (137/100.000) (Kolominsky-Rabas und Heuschmann 2002). Das Lebenszeitrisko, einen Schlaganfall zu erleiden, liegt für Erwachsene mittleren Alters und die sogenannten *young-old*-Erwachsenen (55 - 75 Jahre) bei ungefähr 1:6. Bei Frauen ist das Lebenszeitrisko etwas höher als bei Männern (1:5 vs. 1:6). Das höhere Lebenszeitrisko der Frauen ist vorrangig auf deren höhere Lebenserwartung zurückzuführen (Seshadri et al. 2006). Der Schlaganfall ist vor allem eine Erkrankung des höheren Lebensalters (Heuschmann et al. 2009). Über 50 % der Schlaganfälle treten in der Altersgruppe der über 75-Jährigen auf (Kolominsky-Rabas und Heuschmann 2002). Der Schlaganfall zählt zu den teuersten Erkrankungen im deutschen Gesundheitssystem (Kolominsky-Rabas und Heuschmann 2002). Im Jahr 2016 wurden in Deutschland 258.480 Personen (124.751 Frauen, 133.729 Männer) aufgrund eines Hirninfarktes (ICD-10: I63) stationär behandelt werden (Statistisches Bundesamt [Destatis], 2018a). Die Krankheitskosten des Hirninfarktes beliefen sich im Jahr 2015 auf 5.1 Milliarden (Mrd.) Euro (€) (Statistisches Bundesamt [Destatis], 2018b). Für die Behandlung von Patienten mit einem erstmaligen Schlaganfall werden die Kosten für den Zeitraum 2006 - 2025 auf ca. 108 Milliarden Euro geschätzt (♀: 57,1 Mrd. €, ♂: 51,5 Mrd. €) (Kolominsky-Rabas et al. 2006).

### 1.2.3 Risikofaktoren

Bei den Risikofaktoren für einen Schlaganfall muss zwischen nicht-modifizierbaren und modifizierbaren Risikofaktoren unterschieden werden. Die gemeinsame Leitlinie der American Heart Association (AHA) und American Stroke Association (ASA) unterscheidet bei den modifizierbaren Risikofaktoren weiterhin die „gut belegten und modifizierbaren“ und „weniger gut belegten und potentiell modifizierbaren“ Risikofaktoren voneinander (Goldstein et al. 2006). Eine Übersicht der Risikofaktoren zeigt **Tabelle 5**.

**Tabelle 5:** Nicht-modifizierbare + modifizierbare Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls

Nicht-modifizierbare Risikofaktoren	Modifizierbare Risikofaktoren	
	Gut belegt & modifizierbar	Weniger gut belegt & potentiell modifizierbar
Alter, weibliches Geschlecht, niedriges Geburtsgewicht, Volkszugehörigkeit, genetische Faktoren	Arterieller Hypertonus, Rauchen, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, andere Herzerkrankungen*, Dyslipidämie, asymptotische Carotis-Stenose, Sichelzellerkrankheit, postmenopausale Hormontherapie, Diät und Ernährung, körperliche Inaktivität, Adipositas und Körperfettverteilung <sup>†</sup>	Metabolisches Syndrom, Alkoholmissbrauch, Drogenmissbrauch, Einnahme von oralen Antikontrazeptiva, schlafbezogene Atmungsstörungen, Hyperhomocysteinämie, erhöhtes Lipoprotein (a), erhöhte Lipoprotein-assoziierte Phospholipase 2, Hyperkoagulabilität, Entzündungen, Infektionen, Aspirin zur primären Schlaganfall-Prophylaxe

\* Dilatative Kardiomyopathie, Herzklappenkrankheiten (z. B. Mitralklappenprolaps, Endokarditis, Herzklappenprothesen), intrakardiale kongenitale Defekte (z. B. persistierendes Foramen ovale, Vorhofseptumdefekt, Vorhofseptumaneurysma)

(Goldstein et al. 2006)

## 1.2.4 Symptome

Die Symptome eines Schlaganfalls entstehen oft sehr rasch. Eine Symptomentwicklung ist jedoch auch über mehrere Tage möglich. Die neurologischen Defizite der Patienten hängen von der Infarktgröße bzw. dem betroffenen Gehirnareal ab und können somit vielgestaltig sein. Zu den möglichen Symptomen zählen u. a. Paresen, Parästhesien, Aphasie, Sehstörungen, psychische Veränderungen sowie Gleichgewichtsstörungen (Gleixner et al. 2017).

### 1.2.4.1 Beurteilung des Schweregrades

Zur Beurteilung des Schweregrades des Schlaganfalls und der Evaluation des neurologischen Defizits können u. a. die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) und die modifizierte Rankin-Skala (mRS) herangezogen werden. Mithilfe der NIHSS werden verschiedene neurologische Teilgebiete bei den betroffenen Patienten abgeprüft und getrennt voneinander bewertet. Zu den evaluierten Parametern gehören: Vigilanz, Orientierung, Befolgung von Aufforderungen, Okulomotorik, Gesichtsfeld, Fazialisparese, Motorik (Arme + Beine), Extremitätenataxie, Sensibilität, Sprache, Dysarthrie und Neglekt. In den einzelnen Teilgebieten können zwischen 0 - 4 Punkte vergeben werden. Je höher die Punktzahl, desto schlechter ist dabei die vom Patienten erbrachte Leistung in der jeweiligen Kategorie. Maximal können 42 Punkte (= schlechteste Punktzahl) erreicht werden (Berger et al. 1999; Brott et al. 1989; Lyden et al. 1994). Unter Zuhilfenahme der mRS kann allgemein beurteilt und quantifiziert werden, wie stark sich der Schlaganfall bzw. die neurologischen Defizite auf das alltägliche Leben des Patienten auswirken (**Tabelle 6**) (Rankin 1957; van Swieten et al. 1988).

**Tabelle 6:** Modifizierte Rankin-Skala (mRS)

Grad	Beschreibung
0	Keine Symptome.
1	Keine signifikante Behinderung trotz Symptomen: Ist in der Lage, allen alltäglichen Pflichten und Arbeiten nachzugehen.
2	Leichte Behinderung: Kann nicht mehr alle Aktivitäten wie vorher ausüben, ist aber in der Lage, sich selbst zu versorgen.
3	Moderate Behinderung: Benötigt Hilfe, kann aber alleine gehen.
4	Mittelschwere Behinderung: Kann nicht alleine gehen, braucht Hilfe bei der Körperpflege.
5	Schwere Behinderung: Bettlägerig, inkontinent und braucht konstant Krankenpflege und Aufmerksamkeit.

(Rankin 1957; van Swieten et al. 1988)

## 1.2.5 Einteilung

### 1.2.5.1 Einteilung nach Ätiologie

1993 wurde von den Untersuchern der amerikanischen multizentrischen Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)-Studie ein System zur Einteilung des ischämischen Schlaganfalls anhand der zugrundeliegenden Ätiologie publiziert (**Tabelle 7**) (Adams et al. 1993).

**Tabelle 7:** TOAST-Klassifikation

	Ätiologie
I	Arteriosklerose der großen Hirngefäße
II	Kardiale Embolie
III	Mikroangiopathie
IV	Hirninfarkte anderer Ätiologie
V	Hirninfarkte unbekannter Ursache

(Adams et al. 1993)

Neben der weit verbreiteten TOAST-Klassifikation existieren noch weitere Möglichkeiten, um den ischämischen Schlaganfall nach Ätiologie einzuteilen. Dazu gehören u. a. das Causative Classification System (CCS) und die A-S-C-O- bzw. A-S-C-O-D-Klassifikation (*atherosclerosis, small vessel disease, cardiac source, other course, dissection*) (Amarenco et al. 2009; Amarenco et al. 2013; Ay et al. 2007).

### 1.2.5.2 Einteilung nach Pathophysiologie

Unter dem pathophysiologischen Gesichtspunkt können drei große Subtypen des ischämischen Schlaganfalls unterschieden werden: Territorialinfarkte, Lakunärinfarkte und Endstrom-/Grenzzoneninfarkte (**Tabelle 8**) (Gleixner et al. 2017).

**Tabelle 8:** Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls

	Pathophysiologie
Territorialinfarkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meist embolisch bedingt (kardial oder arterio-arteriell → Makroangiopathie).</li> <li>• Betrifft gesamtes arterielles Stromgebiet (z. B. A. cerebri media).</li> </ul>
Lakunärinfarkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikroangiopathisch</li> <li>• Multiple kleine (2 - 10 mm) Läsionen</li> </ul>
Endstrom-/Grenzzoneninfarkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämodynamisch bedingte Minderversorgung (Makroangiopathie) im Endstromgebiet. oder</li> <li>• Hämodynamisches Perfusionsdefizit im Grenzgebiet zwischen zwei Gefäßversorgungsgebieten.</li> </ul>

(Gleixner et al. 2017)

### 1.2.6 Kryptogener Schlaganfall

Die Identifikation des ursächlichen Mechanismus, der zu einem Schlaganfall führt, ist ein wesentlicher Aspekt der Sekundärprävention und essentiell für weitere Therapieentscheidungen (Yaghi und Elkind 2014). Allerdings ist in einer beträchtlichen Anzahl der Fälle die Ursache für den ischämischen Schlaganfall unklar (kryptogen). Je nach Studie, zugrundeliegender Definition und dem Ausmaß der Untersuchungen betrifft dies ca. 20 - 50 % der Schlaganfallpatienten (L Li et al. 2015; Petty et al. 1999; Schneider et al. 2004; White et al. 2005). Je nach Klassifikationsschema (TOAST, CSS, A-S-C-O[-D]) werden andere Untersuchungsmethoden berücksichtigt und müssen andere Kriterien erfüllt sein, um die Ätiologie des Schlaganfalls als kryptogen bezeichnen zu dürfen. Die Bezeichnung „kryptogen“ ist daher nur so gut, wie es auch die durchgeführten Testverfahren sind bzw. wie intensiv nach einer Ursache gesucht wurde (Yaghi und Elkind 2014). Die klinischen und bildgebenden Charakteristika von kryptogenen Schlaganfällen lassen oft eine entfernte embolische Quelle als Ursache für die zerebrale Ischämie vermuten (Hart et al. 2014; Kamel und Healey 2017). Im Jahr 2014 wurde von der Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group daher der Begriff des „embolischen Schlaganfalls unbekannter Ursache“ (*embolic stroke of undetermined source*, ESUS) als modifizierte Definition des kryptogenen Schlaganfalls vorgeschlagen. Als ESUS werden demnach nicht-lakunäre Schlaganfälle ohne zugrundeliegende proximale Arterienstenosen oder kardioembolische Quellen mit einer klaren Indikation zur Antikoagulation bezeichnet (Hart et al. 2014).

### 1.2.7 Diagnostik

Bei der Diagnostik und Therapie des ischämischen Schlaganfalls gilt der Satz: *Time is brain*. Das bedeutet, dass in der Akutbehandlung des Schlaganfalls jede Minute zählt. In der Akutphase werden daher nur eine limitierte Anzahl von essentiellen diagnostischen Tests in der AHA/ASA-Leitlinie empfohlen (Jauch et al. 2013).

### 1.2.7.1 Allgemeine Diagnostik

Die Untersuchung von Patienten mit Verdacht auf einen ischämischen Schlaganfall sollte eine ausführliche Anamnese hinsichtlich Symptombeginn, -progression, den Begleitumständen des Auftretens, medizinischer Vorgeschichte und potentiellen Risikofaktoren (z. B. Arteriosklerose oder kardiale Erkrankungen) beinhalten. Untersuchung der Atemwege und Kreislauffunktion sowie Bestimmung der Vitalzeichen (Blutdruck, O<sub>2</sub>-Sättigung, Herzfrequenz, Temperatur) gefolgt von einer eingehenden allgemeinen und speziell neurologischen körperlichen Untersuchung (inkl. Schlaganfallskalen/-scores wie z. B. NIHSS) sind weitere wichtige Bestandteile der Diagnostik. Bestimmte Laborwerte sollten routinemäßig bestimmt werden: Blutzucker, Elektrolyte, Nierenfunktionsparameter, komplettes Blutbild inkl. Thrombozytenzahl, Herzenzymen, Prothrombinzeit, INR (international normalized ratio) und aPTT (activated partial thromboplastin time). Speziellere Untersuchungen (z. B. Blutalkoholspiegel, Drogenscreening, Schwangerschaftstest) sollten nur bei ausgewählten Patienten erfolgen. Alle Patienten sollten eine kardiovaskuläre Evaluation unterlaufen. Die Leitlinie der AHA/ASA empfiehlt hier u. a. ein Standard-EKG, eine Troponin-Bestimmung sowie ein EKG-Monitoring über mindestens 24 Stunden. Dies dient zum einen der Bestimmung möglicher Ursachen für die Ischämie (z. B. Vorhofflimmern), zum anderen ist sie wichtig für das weitere Therapiemanagement. Die Untersuchungen dürfen eine Reperfusionstherapie jedoch nicht verzögern (Jauch et al. 2013).

### 1.2.7.2 Bildgebende Verfahren

Eine Notfall-Bildgebung des Kopfes sollte vor Durchführung einer spezifischen Therapie durchgeführt werden. Wichtig ist hierbei der Ausschluss einer intrazerebralen Blutung als absolute Kontraindikation für eine Lyse-Therapie. Die wichtigsten bildgebenden Verfahren im Akutstadium sind die kraniale Computertomographie (CCT) und die kraniale Magnetresonanztomographie (CMRT). Neben Blutungen sollte auf (Früh)Zeichen einer Gehirninfarzierung sowie Gefäßverschlüsse geachtet werden (Jauch et al. 2013).

## 1.3 Vorhoffibrose

### 1.3.1 Funktion der Fibroblasten

Die Kardiomyozyten bilden den größten Volumenanteil am Herzmuskel. Zahlenmäßig machen sie jedoch nur ungefähr 30 % des Herzmuskels aus. Die restlichen 70 % des Herzmuskelgewebes bestehen aus Nicht-Kardiomyozyten, zu denen vor allem die Fibroblasten zählen (Nag 1980). Fibroblasten sind Bindegewebszellen mesenchymalen Ursprungs und können in allen Organen des menschlichen Körpers gefunden werden. Ihre Zellkörper sind flach, spindelförmig und haben mehrere Fortsätze, die vom Hauptzellkörper abgehen (Souders et al. 2009). Im Herzmuskelgewebe sind die Fibroblasten aktiv am kardialen Remodeling beteiligt und wichtig für die Reaktion und Anpassung des Myokards auf

elektrische, chemische und mechanische Reize (Powell et al. 1999). Eine weitere wichtige Funktion der Fibroblasten besteht in der Synthese und dem Abbau der azellulären Extrazellulärmatrix, die zu ca. 85 % aus Kollagen Typ I und III besteht (Weber 1989). Die Extrazellulärmatrix ist einem ständigen Wandel unterlegen und fungiert als 3D-Netzwerk für die Kardiomyozyten und die anderen Zellen des Herzens. Zudem ist die Extrazellulärmatrix an der Weiterleitung elektrischer Signale beteiligt und essentiell für die Aufrechterhaltung der strukturellen Integrität und Funktion des Herzens (Begg et al. 2016; Dzeshka et al. 2015; Krenning et al. 2010; Souders et al. 2009).

### **1.3.2 Pathophysiologie der linksatrialen Fibrose**

Die kardiale Fibrose entsteht durch den Einfluss zirkulierender und lokal synthetisierter profibrotischer Faktoren auf die kardialen Fibroblasten und repräsentiert eine nicht-spezifische Antwort auf die Nekrose oder Apoptose von Kardiomyozyten. Dies führt nachfolgend zu einer erhöhten Kollagenproduktion und einem unzureichenden Kollagenabbau (Burstein und Nattel 2008; Hirsh et al. 2015). Durch den Untergang von Myozyten und die daraus resultierende Schädigung der myokardialen Integrität kommt es zu einer komplexen Kaskade der Defektheilung. An dieser Kaskade sind maßgeblich Fibroblasten bzw. Myofibroblasten und verschiedene Mediatoren beteiligt (Burstein und Nattel 2008; Souders et al. 2009). Zu den zentralen profibrotischen neurohormonalen und zellulären Mediatoren zählen u. a. Angiotensin II und Transforming Growth Factor-beta 1 (Lijnen et al. 2000a, 2000b; Weber et al. 1997). Die Kaskade der Defektheilung resultiert in einer verstärkten Kollagensekretion in die Extrazellulärmatrix durch die aktivierten (Myo-) Fibroblasten. Pathologisch sezerniertes Kollagen unterscheidet sich in der Zusammensetzung der einzelnen Kollagentypen jedoch von dem physiologischen Kollagen im gesunden Herzmuskelgewebe (Xu et al. 2004). Fibrose kann sich in zwei verschiedenen Formen manifestieren: Als reparative oder reaktive Fibrose. Während im Rahmen der reparativen Fibrose abgestorbene Myozyten durch fibrotisches Gewebe ersetzt werden, führt die reaktive Fibrose (= interstitielle Fibrose) zu einer Expansion des Interstitiums und einer Unterbrechung noch existierender Myozytenbündel (Anderson et al. 1979; Krenning et al. 2010; Weber 1989).

### **1.3.3 Klinische Relevanz der linksatrialen Fibrose**

#### **1.3.3.1 Vorhofflimmern**

Die linksatriale Fibrose gilt als Kennzeichen des strukturellen Umbaus bei Vorhofflimmern (Dzeshka et al. 2015; Kostin et al. 2002). Mehrere Studien haben gezeigt, dass alle Patienten, die an Vorhofflimmern erkrankt sind, fibrotische Gewebeveränderungen im linken Vorhof aufweisen, die mehr oder weniger stark ausgeprägt sein können (Akoum et al. 2011; Frustaci et al. 1997; Kainuma et al. 2011; Marrouche et al. 2014; Oakes et al. 2009; Platonov et al. 2011). Die Fibrose führt zu einer Störung der physiologischen Erregungsweiterleitung und einer

erhöhten Suszeptibilität für Vorhofflimmern (D Li et al. 1999). Der genaue pathophysiologische Zusammenhang zwischen linksatrialer Fibrose und Vorhofflimmern wird jedoch kontrovers diskutiert und ist noch nicht abschließend geklärt (Tan und Zimetbaum 2011).

Eine ausgeprägte linksatriale Fibrose ist mit einem gehäuften Auftreten von VHF-Episoden und der Transformation der paroxysmalen und persistierenden Form der Arrhythmie in permanentes Vorhofflimmern verbunden (Dzeshka et al. 2015). Darüber hinaus hat das Vorhandensein von Fibrose im linken Vorhof einen Einfluss auf den Therapieerfolg bei Vorhofflimmern. Studien haben gezeigt, dass der Grad der Fibrose, quantifiziert mithilfe des Late Gadolinium Enhancement (LGE) in der kardialen MRT, mit dem Erfolg von Katheterablationsverfahren korreliert (Akoum et al. 2011; Marrouche et al. 2014). Die Ablation bei VHF-Patienten mit einem geringen Ausmaß linksatrialer fibrotischer Veränderungen weist eine sehr gute Erfolgsrate auf. Dagegen haben Patienten mit einer ausgeprägten Fibrose ein hohes Risiko, nach erfolgter Ablation ein VHF-Rezidiv zu bekommen (Akoum et al. 2011; Marrouche et al. 2014). Im Rahmen der Studien aus Salt Lake City wurde die „Utah-Klassifikation“ entwickelt. Mithilfe dieser Klassifikation kann die linksatriale Fibrose anhand des prozentualen Anteils des LGE an der Vorhofwand in vier Stadien eingeteilt (**Tabelle 9**) (Akoum et al. 2011; Marrouche et al. 2014):

**Tabelle 9:** Utah-Klassifikation der linksatrialen Fibrose

Utah-Stadium	Fibrosegrad/LGE in %	Bewertung der Fibrose
I	≤ 5 %	Minimal
II	> 5 % und ≤ 20 %	Mild
III	> 20 % und ≤ 35 %	Moderat
IV	> 35%	Ausgedehnt

LGE: Late Gadolinium Enhancement

(Akoum et al. 2011; Marrouche et al. 2014)

### 1.3.3.2 Schlaganfall

In einigen Studien wurde die Assoziation der linksatrialen Fibrose mit dem Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls untersucht. Daccarett et al. haben gezeigt, dass VHF-Patienten mit einem Schlaganfall in der Vorgeschichte einen signifikant höheren Grad an Fibrose im linken Vorhof aufwiesen als VHF-Patienten ohne eine zerebrale Ischämie in der Vorgeschichte. Zudem hatten VHF-Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil für einen Schlaganfall (CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 Punkte) signifikant mehr Fibrose im linken Vorhof als Patienten mit einem niedrigen bis moderaten Schlaganfallrisiko (CHADS<sub>2</sub> < 2 Punkte) (Daccarett et al. 2011). Eine weitere Studie konnte zeigen, dass VHF-Patienten mit einem spontanen Echokonstrast- oder Thrombusnachweis im linken Vorhof (LAA) mittels transösophagealer Echokardiographie einen signifikant höheren Fibrosegrad aufwiesen als Patienten mit einem echokardiographisch



unauffälligen LAA (Akoum et al. 2013). Zudem beschrieben King et al., dass eine ausgeprägte linksatriale Fibrosierung mit einem erhöhten Risiko für schwere kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Komplikationen, insbesondere Schlaganfall, assoziiert ist (King et al. 2017).

## 1.4 Linksatriale Volumina und Funktionsparameter

Die Hauptfunktion des linken Vorhofs ist die Regulierung der Füllung des linken Ventrikels. Dabei können dem linken Vorhof drei Funktionen zugewiesen werden (Hoit 2014; Kowallick et al. 2014a):

1. Reservoirfunktion: Speicherung des pulmonalvenösen Blutzustroms in der ventrikulären Systole
2. Konduktfunktion: Befüllung des Ventrikels durch einen passiven Blutstrom in der Frühdiastole
3. *Booster pump*-Funktion: Kontraktion des Vorhofmyokards mit aktiver Befüllung des Ventrikels in der Spätdiastole

Das linksatriale Volumen (LAV) wird dementsprechend an drei verschiedenen Zeitpunkten im Herzzyklus bestimmt (Hoit 2014):

1.  $LAV_{\max}$ : Maximales linksatriales Volumen in der Endsystole vor Öffnung der Mitralklappe
2.  $LAV_{\text{pre-ac}}$ : Linksatriales Volumen unmittelbar vor der aktiven Kontraktion des Vorhofmyokards
3.  $LAV_{\min}$ : Minimales linksatriales Volumen in der späten Enddiastole nach der Vorhofkontraktion

Ausgehend von den erhaltenen Volumina können die linksatrialen Ejektionsfraktionen (LAEF) berechnet werden (Kowallick et al. 2014a):

$$LAEF_{\text{Total}} = \frac{(LAV_{\max} - LAV_{\min}) \times 100}{LAV_{\max}}$$

$$LAEF_{\text{Passiv}} = \frac{(LAV_{\max} - LAV_{\text{pre-ac}}) \times 100}{LAV_{\max}}$$

$$LAEF_{\text{Aktiv}} = \frac{(LAV_{\text{pre-ac}} - LAV_{\min}) \times 100}{LAV_{\text{pre-ac}}}$$

Die  $LAEF_{\text{Total}}$  repräsentiert die atriale Reservoirfunktion, die  $LAEF_{\text{Passiv}}$  die atriale Konduktfunktion und die  $LAEF_{\text{Aktiv}}$  die *Booster pump*-Funktion (Kowallick et al. 2014a).

### 1.4.1 Bestimmung der linksatrialen Volumina mittels Magnetresonanztomographie

Die kardiale MRT wird als Referenzmethode für die Bestimmung der linksatrialen und linksventrikulären Volumina angesehen (Kawel-Boehm et al. 2015; Maceira et al. 2010). Für die Quantifizierung der linksatrialen sowie linksventrikulären Volumina mittels Magnetresonanztomographie werden vorzugsweise Cine SSFP (Steady State Free Precession)-Sequenzen genutzt, da diese eine gute Abgrenzung der endokardialen Konturen gegenüber dem Blutpool erlauben (Hudsmith et al. 2007; Hudsmith et al. 2005). Gegenwärtiger Goldstandard zur Bestimmung der linksatrialen Volumina mittels kardialer MRT ist die Auswertung der kurzen Achse (*short axis*, SA) mithilfe einer Multislice-Methode („Simpson’s Methode“) (Kawel-Boehm et al. 2015). Darüber hinaus kann die Multislice-Methode auch für die Analysen des transversalen Schichtstapels angewendet werden (Hosch et al. 2014; Sarikouch et al. 2011; Wandelt et al. 2017). Nachteile der Multislice-Methode für die klinische Routine sind die zeitaufwändige Bildakquisition und -auswertung. Als schnellere Alternative hat sich dazu die biplanare Flächen-Längen-Methode etabliert, die auf der Segmentation des Zweikammer- und Vierkammerblicks (*two-chamber view/2CV* bzw. *four-chamber view/4CV*) beruht (Hudsmith et al. 2005; Sievers et al. 2004).

### 1.4.2 Klinische Relevanz des linksatrialen Volumens

Das linksatriale Volumen spiegelt den Grad der diastolischen Dysfunktion und die kardiovaskuläre Risiko- und Krankheitslast wider (Tsang et al. 2002). Als wichtiger Risiko- und Prognosefaktor ist die Vergrößerung des linken Vorhofs mit einer Reihe an kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen assoziiert (Abhayaratna et al. 2006; Hoit 2014).

#### 1.4.2.1 Zusammenhang mit Vorhofflimmern

Die Vergrößerung und Dysfunktion des linken Vorhofs stehen in einer wechselseitigen Beziehung zum Vorhofflimmern. Auf der einen Seite konnte nachgewiesen werden, dass eine Vergrößerung des linken Vorhofs ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von Vorhofflimmern ist (Tsang et al. 2001; Vaziri et al. 1994). Jedoch ist eine Größenzunahme des linken Vorhofs auch eine Folge des Vorhofflimmerns (Sanfilippo et al. 1990). Patienten mit der Diagnose Vorhofflimmern weisen abhängig von ihrer Vorhofgröße einen unterschiedlichen Krankheitsverlauf auf. In einer Studie von Osranek et al. sind bei VHF-Patienten mit einem vergrößerten linken Vorhof mehr unerwünschte Ereignisse im Follow-up eingetreten als bei VHF-Patienten ohne eine linksatriale Dilatation (Osranek et al. 2005). Das Volumen und die Funktion haben zudem Einfluss auf den Therapieerfolg bei Vorhofflimmern. Studien haben gezeigt, dass sich das linksatriale Volumen als Prädiktor für den Erfolg der Pulmonalvenenisolation eignet. Ein vergrößertes linksatriales Volumen ist demnach mit einem gehäuftem Auftreten von VHF-Rezidiven nach Pulmonalvenenisolation assoziiert (Hof et al. 2009; Jahnke et al. 2011).

#### 1.4.2.2 Zusammenhang mit dem ischämischen Schlaganfall

Bereits 1995 konnten Untersuchungen innerhalb der Framingham Heart Study zeigen, dass die Zunahme der linksatrialen Größe ein signifikanter Prädiktor für Schlaganfälle bei Männern sowie Tod bei beiden Geschlechtern ist (Benjamin et al. 1995). Auch Barnes et al. konnten zeigen, dass ein erhöhtes linksatriales Volumen bei einer Patientenkohorte ohne Vorhofflimmern ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von erstmaligen ischämischen Schlaganfällen ist. Auch in dieser Studie war das linksatriale Volumen ein unabhängiger Prädiktor für den Tod der Patienten (Barnes et al. 2004). Darüber wird eine moderate bis starke Zunahme des linksatrialen Volumens als Risikofaktor für wiederkehrende kardioembolische oder kryptogene Schlaganfälle angesehen (Yaghi et al. 2015).

## 1.5 Kardiale Magnetresonanztomographie

### 1.5.1 Einsatz der kardialen Magnetresonanztomographie

Die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein dreidimensionales nicht-invasives Bildgebungsverfahren, das ohne die Anwendung von Röntgenstrahlung auskommt. Die MRT ermöglicht die Erstellung von Schnittbildern in allen räumlichen Ebenen mit einer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung sowie einem sehr guten Weichteilkontrast (Hünerbein 2017). Durch die Entwicklung verschiedener Akquisitionstechniken und Sequenzen in den letzten Jahrzehnten kann die kardiale MRT neben der morphologischen Darstellung von Strukturen auch zur Analyse von Wandbewegungen, Messung von Volumina und Funktionsparametern, Gewebecharakterisierung und der Darstellung und Quantifizierung von Flüssen eingesetzt werden. Die MRT ist daher bei einer Vielzahl von kardiovaskulären Erkrankungen fester Bestandteil der Diagnostik und Verlaufskontrolle (Constantine et al. 2004; Pennell 2010; von Knobelsdorff-Brenkenhoff und Schulz-Menger 2016). Zu den häufigsten Indikationsstellungen in Europa für eine kardiale MRT gehören die Risikostratifizierung bei Verdacht auf koronare Herzerkrankung (KHK) bzw. Risikostratifizierung der Ischämie bei bekannter KHK, die Aufarbeitung von Myokarditiden und Kardiomyopathien sowie die Beurteilung der Myokardviabilität. Weitere wichtige Krankheitsbilder sind Herzklappenerkrankungen, Erkrankungen der Aorta und kongenitale Herzfehler (Bruder et al. 2013). Neben der Abwesenheit von Strahlenbelastung liegt ein weiterer Vorteil der kardialen MRT in der sehr guten Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse (Bellenger et al. 2000). Nachteile der MRT ist die relativ lange Untersuchungsdauer, die hohen Kosten und die eingeschränkte Verfügbarkeit. Darüber hinaus stellen nicht-MRT-kompatible elektronische Implantate (z. B. Schrittmacher, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator) und ferromagnetische Implantate eine Kontraindikation für die Untersuchung mittels MRT dar (Pennell et al. 2004). Patienten-, Herz-, Fluss- und Atembewegungen können zu Artefakten führen, die eine Interpretation der Bilder schwierig oder unmöglich machen (Hünerbein 2017). Durch Patienteninstruktion,

angenehme Patientenlagerung, EKG-Triggerung der Bildaufnahme und Atemkontrolle/-navigation wird versucht dem entgegenzuwirken. Bei Patienten, die über eine längere Zeit nicht ruhig liegen können und bei Patienten mit kardialen Arrhythmien (z. B. Vorhofflimmern) oder einer eingeschränkten Fähigkeit zur Atemkontrolle (z. B. COPD) kommt es jedoch häufig zu mehr oder weniger starken Bewegungsartefakten. Auch implantierte Materialien, wie z. B. Koronarstents, können die Bildbeurteilung erschweren. Eine diagnostisch ausreichende Bildqualität kann somit nicht bei allen Patienten garantiert werden. Die MRT-Untersuchung von Säuglingen und Kleinkindern erfordert meist eine Sedierung und Intubationsnarkose (Valsangiacomo Buechel et al. 2015).

### **1.5.2 Kontrastmittelverstärkte kardiale MRT - Late Gadolinium Enhancement**

Das Late Gadolinium Enhancement (LGE) ist eine etablierte Methode zur Darstellung von fibrotisch verändertem Myokard bzw. Narbengewebe im linken Ventrikel (Kim et al. 1999; Kim et al. 2000; Simonetti et al. 2001). Das Late Gadolinium Enhancement wird bei einer Reihe von kardialen Erkrankungen eingesetzt. Dazu gehören vor allem KHK, Myokardinfarkte, Kardiomyopathien und Myokarditiden (Panovsky et al. 2014). Seit einigen Jahren gibt es Bestrebungen, das Late Gadolinium Enhancement einzusetzen, um Fibrose und Narbengewebe im linken Vorhof darzustellen (Oakes et al. 2009; Peters et al. 2007). Die Schwierigkeit dabei besteht vor allem darin, dass der linke Vorhof im Vergleich zum linken Ventrikel ein sehr viel dünneres Myokard aufweist und somit Sequenzen benötigt werden, die eine hohe räumliche Auflösung bieten (Peters et al. 2007). Dennoch haben mehrere Studien gezeigt, dass die Fibrosedetektion und -quantifizierung im linken Vorhof mittels LGE-Sequenzen möglich ist (Cochet et al. 2015; Marrouche et al. 2014; Oakes et al. 2009).

In der kardialen MRT wird standardmäßig Gadolinium-haltiges Kontrastmittel verwendet. Gadolinium ist stark paramagnetisch und reduziert die T1-Zeit. Dies führt zu einer schnelleren Relaxierung der umgebenden Protonen im Wasser und erhöht den Kontrastunterschied zwischen den Geweben (Fröhlich 2014, Hünerbein 2017). In seiner ungebundenen Form ist Gadolinium toxisch. Um das Gadolinium für den Körper ungiftig zu machen, wird das Element im intravenös verabreichten Kontrastmittel in einen Chelatkomplex mit DTPA (Diethylentriaminpentaessigsäure) oder DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure) eingebunden. Die Moleküle sind so groß, dass sie nicht in die Zellen eindringen können und sich im Extrazellularraum ansammeln (Fröhlich 2014). Im gesunden Myokard ist der Extrazellularraum sehr gering. Bei einer Erhöhung des Extrazellularraumes durch Fibrosierung und interstitielle Ödeme oder einem Defekt der Barriere zum Intrazellularraum durch Zelluntergang steht dem Kontrastmittel mehr Verteilungsvolumen zur Verfügung (Hombach et al. 2011). Es kommt zu einer erhöhten Kontrastmittelanreicherung in dem pathologisch veränderten Gewebe sowie einem verzögerten Auswaschen des Kontrastmittels. Dieses stellt sich in der Bildgebung als helles Signal, dem Late Gadolinium Enhancement, dar. Je mehr Verteilungsvolumen zur Verfügung steht, desto mehr Kontrastmittel kann sich anreichern und umso heller erscheint das Signal (Fröhlich 2014). Die

in der klinischen Routine und Forschung eingesetzte Dosierung des Gadolinium-haltigen Kontrastmittels beträgt 0,1 - 0,2 mmol/kg Körpergewicht. Das Kontrastmittel wird als Bolus über einen peripheren venösen Zugang verabreicht und nach 10 - 30 Minuten beginnt die T1-gewichtete Bildakquisition. Es ist wichtig, eine optimale Inversionszeit (TI) mithilfe eines TI-Scouts zu wählen, um das gesunde Myokard zu nullen und im generierten Bild schwarz darzustellen. Pathologisches Gewebe mit Kontrastmittelanreicherung stellen sich dagegen hell dar (Bauner et al. 2010). Der Einsatz von Gadolinium-haltigen Kontrastmittel ist bei niereninsuffizienten Patienten kontraindiziert. Grund hierfür ist, dass bei Patienten mit einer starken Einschränkung der Nierenfunktion ein Zusammenhang zwischen der Gabe von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel und der Entwicklung einer nephrogenen systemischen Fibrose beobachtet wurde (Grobner 2006; Michaely et al. 2007; Thomsen 2016). Neueste Untersuchungen von Kanda et al. haben bei Patienten ohne ernsthafte Einschränkung der Nierenfunktion Gadoliniumablagerungen im Gehirn und in den Knochen nachweisen können (Kanda et al. 2015; Kanda et al. 2014). Es ist bisher jedoch noch vollkommen unklar, ob diese Ablagerungen auch gesundheitliche Beeinträchtigungen mit sich bringen können (Kanda et al. 2016).

## 1.6 Zielsetzungen und Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Dissertation war die Evaluation der linken Vorhöfe bei Patienten mit Zustand nach Schlaganfall und dabei insbesondere die Detektion und Quantifizierung linksatrialer fibrotischer Gewebeveränderungen. Daraus ergaben sich im Einzelnen folgende primäre und sekundäre Fragestellungen:

### 1.6.1 Primäre Zielsetzungen und Fragestellungen

- Lassen sich bei den untersuchten Studienteilnehmern fibrotische Veränderungen im linken Vorhof mittels 3D-Late Gadolinium Enhancement in der kardialen MRT nachweisen?
- Bestimmung des prozentualen Anteils der Fibrose am Vorhofmyokard und Vergleich mit Studien, die den Zusammenhang von Vorhofflimmern und linksatrialer Fibrose sowie Schlaganfall und linksatrialer Fibrose untersucht haben.
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der linksatrialen Fibrose und der möglichen Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern innerhalb der Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie?
- Gibt es einen Zusammenhang der linksatrialen Fibrose mit dem ischämischen Schlaganfall in der Vorgeschichte?

### 1.6.2 Sekundäre Zielsetzungen und Fragestellungen

- Zusammenhang der linksatrialen Fibrose mit weiteren klinischen Parametern.

- Quantifizierung der linksatrialen Volumina und Funktionsparameter unter Einsatz zwei verschiedener Auswertetechniken (Simpson's Methode für den transversalen Schichtstapel und biplanare Flächen-Längen-Methode für den 2CV und 4CV):
  - Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Auswertetechniken?
  - Vergleich mit Referenzwerten.
  - Gibt es einen Zusammenhang zwischen den linksatrialen Volumina + Funktionsparametern und dem Ausprägungsgrad der Fibrose, der Detektion von Vorhofflimmern in der FIND-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie und dem Schlaganfall in der Anamnese?

## 2 Patientenkollektiv und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

31 Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall in der Vorgeschichte wurden in die vorliegende MRT-Studie eingeschlossen. Alle mittels kardialer MRT untersuchten Patienten sind Teilnehmer der prospektiven, randomisierten, kontrollierten Sekundärpräventionsstudie „Find-AF<sub>RANDOMISED</sub> - Detektion von Vorhofflimmern nach Schlaganfall - randomisierte Evaluation von verbessertem und prolongiertem Langzeit-EKG-Monitoring“ unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Rolf Wachter (Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Universitätsmedizin Göttingen) und Herrn Prof. Dr. med. Klaus Gröschel (Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Mainz). Ziel von Find-AF<sub>RANDOMISED</sub> ist die Evaluation, ob ein wiederholtes prolongiertes und intensiviertes EKG-Monitoring nach ischämischem Schlaganfall im Vergleich zum diagnostischen Standard (kardiales Monitoring über minimal 24 Stunden) zu einer höheren Detektionsrate von Vorhofflimmern (/ -flattern) führt. Dazu wurde in der Untersuchungsgruppe ein 10-Tage Langzeit-EKG bei Aufnahme in die Studie (V0) sowie nach drei Monaten (V1) und sechs Monaten (V2) durchgeführt. Die Kontrollgruppe erhielt an allen drei Zeitpunkten (V0, V1, V2) ein leitliniengerechtes EKG-Monitoring über mindestens 24 Stunden. Die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) genehmigte die Untersuchungen mittels kardialer MRT als Substudie zu Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>. In die MRT-Substudie wurden nur Probanden des Studienstandorts Göttingen eingeschlossen. Die Teilnahme an der Substudie war freiwillig und eine Ablehnung der MRT-Untersuchung beeinflusste nicht die weitere Teilnahme an Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>. Interessierte Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studienteilnehmer wurden mit ihrem Einverständnis kontaktiert und ausführlich über den Ablauf, Ziel und Risiken der MRT-Untersuchung informiert. Die Teilnahme an der MRT-Substudie konnte ohne Angabe von Gründen jederzeit verweigert werden. Interessierte Patienten wurden gebeten bei ihrem Hausarzt eine Blutentnahme zu tätigen und den Kreatinin-Wert bestimmen zu lassen. Der Kreatinin-Wert sollte dabei zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung nicht älter als ein bis zwei Wochen sein.

#### 2.1.1 Ein-und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie sind in **Tabelle 10** dargestellt und galten folglich auch für die MRT-Substudie.

**Tabelle 10:** Ein- und Ausschlusskriterien der FIND-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose eines akuten ischämischen Schlaganfalls (Plötzliches fokales neurologisches Defizit über &gt; 24 h entsprechend eines Versorgungsgebietes einer großen hirnversorgenden Arterie und Klassifikation als ischämisches Ereignis) und/oder korrespondierende Läsion in der zerebralen Bildgebung</li> <li>• Schlaganfall-assoziierte Symptome seit ≤ 7 Tagen</li> <li>• Alter ≥ 60 Jahre</li> <li>• Modified Rankin Scale ≤ 2 (vor dem Indexereignis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhofflimmern/Vorhofflattern vorbekannt oder im Aufnahme-EKG</li> <li>• Indikation zur oralen Antikoagulation vor Randomisierung</li> <li>• Absolute Kontraindikation gegen orale Antikoagulation vor Randomisierung</li> <li>• Intrazerebrale Blutung in der Vorgeschichte</li> <li>• Langezeit-EKG/Event-Recorder &gt; 48 h (studienunabhängig) angesetzt</li> <li>• Signifikante Arteria carotis interna- oder Arteria vertebralis-Stenose (NASCET &gt; 50 %), signifikante intrakranielle Stenose mit Verdacht auf atherosklerotische Genese oder akute arterielle Dissektion als Erklärung der aufgetretenen Beschwerden.</li> <li>• Implantierter Herzschrittmacher bzw. Cardioverter-Defibrillator</li> <li>• Lebenserwartung &lt; 1 Jahr (z. B. aufgrund metastasierten Krebsleidens)</li> <li>• Teilnahme an einer anderen kontrollierten randomisierten Studie</li> </ul>

NASCET = North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

Als Ausschlusskriterien für die MRT-Untersuchung galten zudem:

- Implantation von Schrittmachern oder Defibrillatoren, künstlichen Herzklappen, Geräten zur Nervenstimulation, Cochlea-Implantaten oder Infusionspumpen oder andere nicht MRT-kompatible Implantate
- Operationen an bestimmten Gehirngefäßen, bei denen Metall in Form von Clips oder Spiralen implantiert wurde und diese dauerhaft vor Ort bleiben
- Klaustrophobie
- Unfähigkeit, lange liegen zu können oder Atemkommandos zu befolgen
- Einschränkungen der Nierenfunktion, Niereninsuffizienz

## 2.2 Kardiale Magnetresonanztomographie

Alle MRT-Untersuchungen wurden an einem 3 Tesla-Scanner (MAGNETOM Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt.

### 2.2.1 Vorbereitung der MRT-Untersuchung

Alle MRT-Untersuchungen wurden ambulant durchgeführt. Die Patienten erhielten ein ausführliches Aufklärungsgespräch, in dem sie über den Ablauf, Risiken, Kontraindikationen und Ziel der MRT-Untersuchung informiert wurden und Fragen stellen konnten. Anschließend erklärten alle Patienten schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme und Verwendung der anonymisierten Daten zu Studien- und Forschungszwecken. Der



Aufklärungsbogen sowie die Einwilligungserklärung verblieben als Original in der Einrichtung, eine Kopie der Dokumente wurde den Probanden ausgehändigt.

Anschließend mussten sich die Probanden umziehen. Dafür wurden Stoffhosen und OP-Hemden der Universitätsmedizin Göttingen ausgehändigt und es wurde darauf geachtet, dass alle Wert- und metallischen Gegenstände abgelegt wurden. Erfahrenes Personal legte einen peripher-venösen Zugang, der für die Gabe von Kontrastmittel während der Untersuchung notwendig ist. Die Lagerung der Probanden auf der Untersuchungsliege erfolgte in Rückenlage mit dem Kopf in Richtung Öffnung der MRT-Röhre. Im nächsten Schritt wurde ein MRT-taugliches EKG mit drei Ableitungen nach Herstelleranleitung auf der ventralen Seite des Thorax der Probanden befestigt. Da es während der Untersuchung zu einer erheblichen Lärmentwicklung durch den Magnetresonanztomographen kommt, bekamen die Patienten zum Schutz Schaumstoffohrstöpsel sowie einen Kopfhörer aufgesetzt. Für die Untersuchung wurde eine ventrale Body array-Spule sowie eine Wirbelsäulenspule benutzt. Die Body array-Spule wurde ventral auf dem Thorax ohne Hautkontakt angelegt und befestigt. Die Wirbelsäulenspule ist fest in der Patientenliege eingefasst. Mithilfe eines Alarballs konnten sich die Probanden jederzeit bei Fragen oder Problemen bemerkbar machen und mittels Kopfhörer und Mikrophon mit dem Personal im MRT-Vorraum kommunizieren. An den venösen Zugang wurde zum Schluss das Kontrastmittel-Infusionssystem angeschlossen.

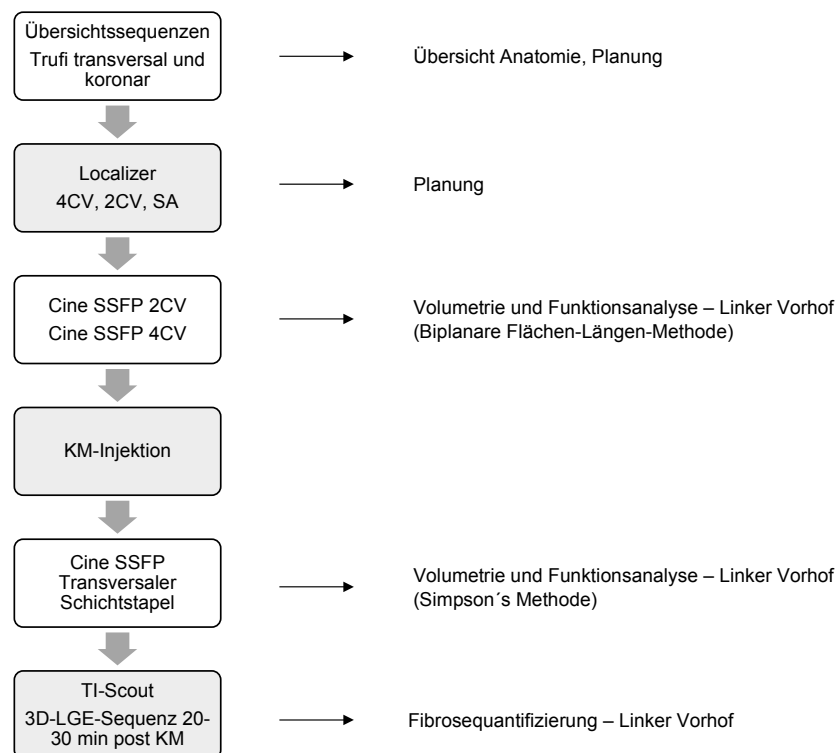
### 2.2.2 Durchführung der MRT-Untersuchung

Zunächst wurden Trufi-Übersichtssequenzen in transversaler und koronarer Orientierung aufgenommen, um einen Gesamteindruck über die Anatomie des Thorax zu gewinnen. Anschließend erfolgte die Generierung des Localizers für den 2CV, des Localizers für den 4CV und des Localizers für die kurze Achse. Daraufhin wurden Cine SSFP-Bilder in der Orientierung des 2CV, 4CV und LVOT (*left ventricular outflow tract/* linksventrikulärer Ausflusstrakt) generiert. Die Aufnahme der Cine SSFP-Sequenzen erfolgte in endexpiratorischer Atemanhaltetechnik und mit retrospektiver EKG-Triggerung. Die Gabe der gewichtsadaptierten Kontrastmitteldosis (0,2 mmol/kg Körpergewicht) erfolgte über den peripher-venösen Zugang, gefolgt von einer Spülung mittels 0,9%-iger Kochsalzlösung. Als Kontrastmittel diente bei allen Untersuchungen Gadovist 1,0 mmol/ml Injektionslösung (Wirkstoff: Gadobutrol; Bayer Pharma AG, Berlin). Im weiteren Verlauf wurde ein Cine SSFP-Schichtstapel in streng transversaler Orientierung mit Abdeckung des gesamten linken Ventrikels und linken Vorhofs aufgenommen. Die Patienten mussten bei der Bildgenerierung der einzelnen Schichten endexpiratorisch die Luft anhalten.

Für die 3D-Late Gadolinium Enhancement-Sequenz ist es wichtig die optimale Inversionszeit (TI) zu wählen. Daher wurde unmittelbar vor dem Start der 3D-Late Gadolinium Enhancement-Sequenz die TI für jeden Patienten individuell mithilfe eines TI-Scouts ermittelt. Dabei wurde in einer midventrikulären Schicht in der Orientierung der Kurzachse mehrere Bilder mit unterschiedlichen Inversionszeiten generiert. Als optimale TI gilt diejenige,

bei der das Signal des gesunden, vitalen Myokards gleich null ist und in der Bildgebung schwarz erscheint während sich Areale mit (höherer) KM-Anreicherung (z. B. Infarktareale) heller (= hyperintens) darstellen (Bauner et al. 2010; Simonetti et al. 2001). 20 - 30 Minuten nach der i.v.-Kontrastmittelgabe erfolgte die Bildgebung mittels der speziellen 3D-Late Gadolinium Enhancement-Sequenz. Für die Generierung der LGE-Bilder wurden eine retrospektive EKG-Triggerung sowie Atemnavigation genutzt. Für die Atemnavigation wurde ein Kreuznavigator verwendet, der auf der höchsten Stelle des Zwerchfells platziert wurde. Das Gerät erkennt mithilfe dieses Kreuznavigators die Atemkurve und sammelt die Bilddaten in der endinspiratorischen Phase. Das Akquisitionsfenster (Akzeptanzfenster: 2,5 mm) musste dabei so klein wie möglich sein, um eine optimale Schärfe der LGE-Bilder ermöglichen zu können.

Einen Überblick über den MRT-Untersuchungsablauf und die wichtigsten Sequenzen gibt **Abbildung 1**. Die Scanparameter für die einzelnen Sequenzen sind in **Tabelle 11** aufgelistet.



**Abbildung 1:** Übersicht MRT-Untersuchungsablauf

4CV: Vierkammerblick, 2CV: Zweikammerblick, SA: kurze Achse, SSFP: Steady State Free Precession, KM: Kontrastmittel, TI: Inversionszeit, LGE: Late Gadolinium Enhancement

**Tabelle 11:** MRT-Scanparameter

	Zwei- und Vierkammerblick	Transversaler Schichtstapel	3D-Late Gadolinium Enhancement
Schichtdicke (mm)	6	7	2
Voxel-Größe (mm)	1,3 x 1,3 x 6,0	1,3 x 1,3 x 7,0	0,7 x 0,7 x 2,0
Field-of-view (FOV)	340	340	340
Matrix (Basisauflösung)	256	256	256
Repetitionszeit (TR; ms)	41,40	48,58	700
Echozeit (TE, ms)	1.51	1.51	1.4
Flip-Winkel (°)	53	65	15
Bildanzahl	1 Schicht, 25 Phasen	25 Schichten, 25 Phasen	72 Schichten, enddiastolisch

## 2.3 Auswertung der MRT-Bilder

Zum Zeitpunkt der kardialen Magnetresonanztomographie und während der anschließenden Auswertung der verschiedenen Sequenzen waren wir geblindet gegenüber der Einteilung unserer 31 Studienteilnehmer in die Untersuchungsgruppe (prolongiertes EKG-Monitoring über 10 Tage) oder die Kontrollgruppe der Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie sowie den aus den EKG-Untersuchungen resultierenden Ergebnissen.

### 2.3.1 Quantifizierung der linksatrialen Fibrose

Zur Auswertung der linksatrialen Fibrose wurden die Programme ITK-Snap (entwickelt von Paul Yushkevich, Ph.D., Penn Image Computing and Science Laboratory [PICS], University of Pennsylvania, Philadelphia, USA und Guido Gerig, Ph.D., Scientific Computing and Imaging Institute [SCI], University of Utah, Salt Lake City, USA; Yushkevich et al. 2006) und ParaView (Kitware Inc., Clinton Park, New York, USA) genutzt.

Mithilfe von ITK-SNAP wurden in der LGE-Sequenz der Blutpool und die Vorhofwand manuell segmentiert. Für jeden Patienten wurde als nächstes die individuelle Signalintensität des Blutpools im linken Vorhof gemessen und davon die Standardabweichung berechnet. Als Narbe bzw. Fibrose wurden diejenigen Bildpixel gewertet, die eine Signalintensität  $\geq 2,3$  Standardabweichungen über der Signalintensität des linksatrialen Blutpools aufwiesen (Harrison et al. 2014).

### 2.3.2 Volumetrie des linken Vorhofs

Die Volumetrie des linken Vorhofs und die Bestimmung der linksatrialen Funktionsparameter erfolgte im transversalen Schichtstapel sowie im Zwei- und Vierkammerblick (2CV bzw. 4CV). Genutzt wurde das Programm QMass MR 7.6 (Medis, Leiden, Niederlande). Basierend auf der Segmentation des linken Vorhofs wurden die in **Tabelle 12** aufgelisteten Parameter bestimmt.

**Tabelle 12:** Übersicht der linksatrialen Volumina und Funktionsparameter

Parameter	Abkürzung	Einheit
Maximales linksatriales Volumen	LAV <sub>max</sub>	ml
Maximales linksatriales Volumen/BSA	LAV <sub>max</sub> /BSA	ml/m <sup>2</sup>
Linksatriales Volumen vor der atrialen Kontraktion	LAV <sub>pre-ac</sub>	ml
Linksatriales Volumen vor der atrialen Kontraktion/BSA	LAV <sub>pre-ac</sub> /BSA	ml/m <sup>2</sup>
Minimales linksatriales Volumen	LAV <sub>min</sub>	ml
Minimales linksatriales Volumen/BSA	LAV <sub>min</sub> /BSA	ml/m <sup>2</sup>
Totale linksatriale Ejektionsfraktion	LAEF <sub>Total</sub>	%
Passive linksatriale Ejektionsfraktion	LAEF <sub>Passiv</sub>	%
Aktive linksatriale Ejektionsfraktion	LAEF <sub>Aktiv</sub>	%

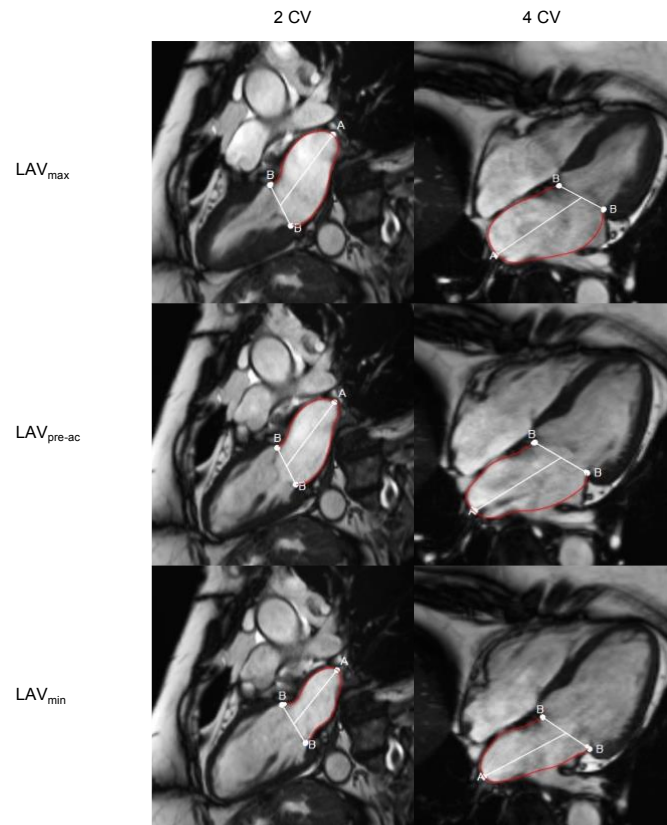
BSA: Körperoberfläche

### 2.3.2.1 Volumetrie mittels biplanarer Flächen-Längen-Methode

Nach Bestimmung der Zeitpunkte des Herzzyklus (LAV<sub>max</sub>, LAV<sub>pre-ac</sub>, LAV<sub>min</sub>) wurde der linke Vorhof im 2CV sowie 4CV segmentiert (**Abbildung 2**). Die Pulmonalvenen wurden aus der Volumetrie ausgeschlossen. Aufgrund einer unzuverlässigen Abdeckung des linken Vorhofohres in den Sequenzen wurde das linke Vorhofohr zwecks einer einheitlichen Segmentation bei allen Studienteilnehmern ebenfalls aus der Volumetrie ausgeschlossen. Mithilfe der biplanaren Flächen-Längen-Methode wurden die linksatrialen Volumina berechnet (Chuang et al. 2000; Dodge et al. 1960; Kowallick et al. 2014a):

$$\text{Linksatriales Volumen} = \frac{0,85 \times \text{Fläche 4CV} \times \text{Fläche 2CV}}{L_{\min}}$$

$L_{\min}$  entspricht dabei der kürzeren Länge des LA, ermittelt entweder im 2CV oder 4CV. Ausgehend von den linksatrialen Volumina wurden die linksatrialen Ejektionsfraktionen (LAEF<sub>Total</sub>, LAEF<sub>Passiv</sub> und LAEF<sub>Aktiv</sub>, siehe **Kapitel 1.4**) berechnet.



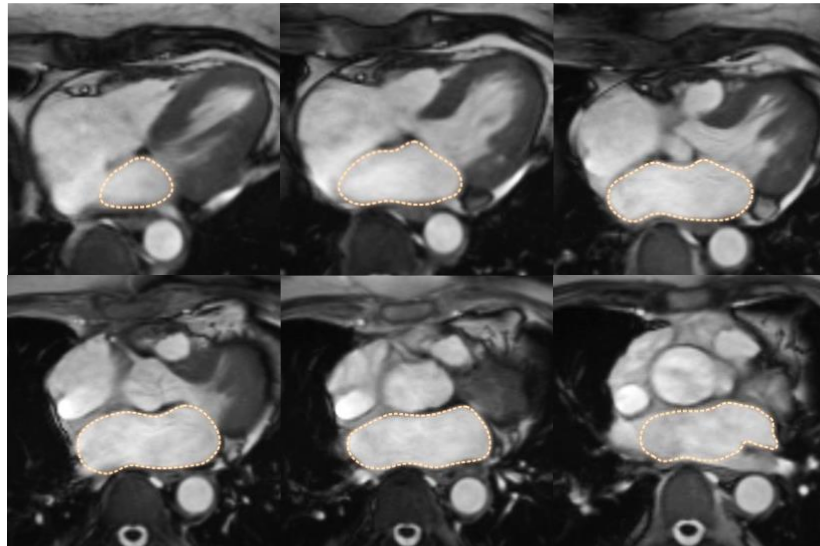
**Abbildung 2:** Konturen des linken Vorhofs im 2CV und 4CV

(Software: QMass MR 7.6; rot = endokardiale Kontur)

(Wandelt et al. 2017. Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.)

### 2.3.2.2 Volumetrie im transversalen Schichtstapel

Nach Bestimmung der Zeitpunkte des Herzzyklus ( $LAV_{max}$ ,  $LAV_{pre-ac}$ ,  $LAV_{min}$ ) wurde in jede Schicht der entsprechenden Phase des Cine SSFP transversalen Kurzachsenstapels die endokardiale Kontur des linken Vorhofs manuell eingezeichnet. Die als  $LAV_{max}$ ,  $LAV_{pre-ac}$  und  $LAV_{min}$  definierten Phasen mussten sich dabei in allen segmentierten Schichten im transversalen Schichtstapel gleichen. Die Pulmonalvenen wurden aus der Volumetrie des linken Vorhofs ausgeschlossen. Zur besseren Vergleichbarkeit mit der biplanaren Flächen-Längen-Methode wurde auch im transversalen Schichtstapel das linke Vorhofrohr bei der Volumetrie ausgeschlossen (**Abbildung 3**). Das linksatriale Volumen wurde durch QMass MR 7.6 mithilfe der Scheibchen-Summations-Methode nach Simpson („Simpson’s Methode“) bestimmt. Das Volumen ergibt sich dabei aus der Summe der Querschnittsflächen multipliziert mit der Schichtdicke der Sequenz (Chuang et al. 2000; Nanni et al. 2016; van der Geest et al. 2000). Mithilfe der erhaltenen Volumina wurden die linksatrialen Ejektionsfraktionen ( $LAEF_{Total}$ ,  $LAEF_{Passiv}$  und  $LAEF_{Aktiv}$ , siehe **Kapitel 1.4**) berechnet.



**Abbildung 3:** Konturen des linken Vorhofs im transversalen Schichtstapel  
(Exemplarisch für LAV<sub>max</sub>; Software: QMass MR 7.6; orange gestrichelt = endokardiale Kontur)

(Wandelt et al. 2017. Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.)

### 2.3.2.3 Intra- und Inter-Observer-Analysen für die linksatrialen Volumina und Funktionsparameter

Für die Volumetrie des linken Vorhofs wurden zusätzlich Intra- und Inter-Observer-Analysen durchgeführt. Zehn Studienpatienten wurden zufällig ausgewählt und die linken Vorhöfe vom ersten Untersucher ein zweites Mal mithilfe von QMass MR 7.6 ausgewertet. Der Untersucher war gegenüber den Resultaten der ersten Analyse geblindet. Ein unabhängiger zweiter Untersucher analysierte ebenfalls die Vorhöfe derselben zehn Studienpatienten und war bezüglich der Ergebnisse des ersten Untersuchers geblindet.

### 2.3.2.4 Vergleich mit Referenzwerten

Die Ergebnisse für die linksatrialen Volumina und Funktionsparameter wurden mit Referenzwerten bzw. -bereichen aus mehreren Publikationen verglichen (Hudsmith et al. 2005; Maceira et al. 2016; Maceira et al. 2010). In der Publikation von Hudsmith et al. (2005) sind für die einzelnen Parameter nur Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Anhand der folgenden Formel wurde der Referenzbereich für die einzelnen Variablen nachträglich berechnet: Zweiseitiger 95 % Referenzbereich = Mittelwert  $\pm$  1,96 • Standardabweichung. Die Originalwerte von Hudsmith et al. sowie die nachträglich berechneten Referenzbereiche finden sich im Anhang in **Tabelle 38**.

## 2.4 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurden die Programme Statistica (Version 12; Dell Inc., Tulsa, Oklahoma, USA), SPSS (Version 24; IBM Corporation, Armonk, New York, USA) und Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) genutzt. Metrische Variablen wurden

anhand von Histogrammen visuell auf Normalverteilung überprüft. Deskriptive Statistiken wurden zur übersichtlichen Darstellung der empirischen Daten genutzt. Für nicht-normalverteilte metrische Variablen sowie für ordinale Variablen wurden Median, Minimum und Maximum sowie das untere und obere Quartil angegeben. Aufgrund der geringen Anzahl von normalverteilten metrischen Variablen wurde zugunsten einer einheitlichen Darstellung der deskriptiven Statistik auf die ansonsten übliche Angabe von Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung verzichtet und stattdessen auch für diese Variablen Median, Minimum, Maximum, oberes Quartil und unteres Quartil angegeben. Für nominale Variablen sind die absoluten sowie relativen Häufigkeiten dargestellt. Die primären Hypothesen wurden konfirmatorisch überprüft und die Bonferroni-Korrektur wurde verwendet, um für die resultierende Multiplizität zu adjustieren. Entsprechend wurde das zweiseitige Signifikanzniveau auf 5 %/Anzahl der Tests festgelegt. Die sekundären Hypothesen wurden explorativ überprüft und die p-Werte entsprechend nicht adjustiert, sondern rein deskriptiv betrachtet. Um den Zusammenhang zwischen zwei Variablen zu messen, wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman ( $r_s$ ) (für ordinal skalierte oder nicht-normalverteilte metrische Variablen) oder der Korrelationskoeffizient nach Pearson (für normalverteilte metrische Variablen) verwendet. Zur Bewertung der Korrelation wurde folgende Einteilung (**Tabelle 13**) genutzt (Landis und Koch 1977):

**Tabelle 13:** Bewertung der Korrelation

Korrelationskoeffizient	Bewertung der Korrelation
0	Schlecht ( <i>poor</i> )
0 - 0,2	Etwas ( <i>slight</i> )
0,21 - 0,4	Ausreichend ( <i>fair</i> )
0,41 - 0,6	Moderat ( <i>moderate</i> )
0,61 - 0,8	Beachtlich ( <i>substantial</i> )
0,81 - 1,0	(Fast) Vollkommen ( <i>[almost] perfect</i> )

(Landis und Koch 1977)

Für den Vergleich zweier (Sub-)Gruppen hinsichtlich der Ausprägung eines bestimmten Merkmals kamen der Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test; nicht-normalverteilte Variablen) sowie der t-Test für unabhängige Stichproben (normalverteilte Variablen) zum Einsatz. Die mittels biplanarer Flächen-Längen-Methode und Simpson´s Methode erhobenen Volumetrie- und Funktionsparameter des linken Vorhofs wurden mittels Bland-Altman-Analysen, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (nicht-normalverteilte Variablen) und t-Test für gepaarte Stichproben (normalverteilte Variablen) verglichen. Zur graphischen Darstellung wurden Bland-Altman-Plots genutzt. Die Einordnung der Ergebnisse für die linksatrialen Volumina und Ejektionsfraktionen erfolgte deskriptiv anhand von Referenzwerten/-bereichen aus verschiedenen Publikationen (Hudsmith et al. 2005; Maceira et al. 2016; Maceira et al. 2010). Für einige Parameter mussten Referenzbereiche nachträglich berechnet werden (**Kapitel**

**2.3.2.4).** Die Werte der vorliegenden Studienpopulation wurden dann als normal angesehen, wenn der Mittelwert (für normalverteilte Parameter) bzw. der Median (für nicht-normalverteilte Parameter) innerhalb des Referenzbereiches lag. Für die Beurteilung der Intra- und Inter-Observer Variabilität wurden Bland-Altman-Analysen und der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (Intraclass Correlation Coefficient, ICC, **Tabelle 14**) verwendet. Zur graphischen Darstellung wurden auch hier Bland-Altman-Plots genutzt.

**Tabelle 14:** Bewertung der Intra- und Inter-Observer-Variabilität mittels ICC

ICC	Bewertung der Übereinstimmung
< 0,4	Schlecht
0,4 - 0,59	Mittelmäßig
0,6 - 0,74	Gut
> 0,74	Sehr gut

(Kowallick et al. 2014b; Oppo et al. 1998)



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistiken und Methodenvergleiche

#### 3.1.1 Patientencharakteristika – Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie

Die demographischen Patientencharakteristika sowie die Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen bei Einschluss in die Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie sind in den **Tabellen 15** und **16** dargestellt.

**Tabelle 15:** Patientencharakteristika - Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>

	Median	Minimum	Maximum	Unteres Quartil	Oberes Quartil
Geschlecht	14 Männer (45 %), 17 Frauen (55 %)				
Alter (Jahre)	70	61	91	65	72
Größe (cm)	170	150	193	164	174
Gewicht (kg)	79	48	117	72	90
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27	18,8	39	24,7	31,5

BMI: *body mass index*

**Tabelle 16:** Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen - Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>

	Absolute Häufigkeit (n)	Relative Häufigkeit (%)
Arterielle Hypertonie	24	77,4
Diabetes mellitus	3	9,7
Nikotinabusus	15	48,4
Herzinsuffizienz	1	3,2
Hyperlipoproteinämie	10	32,3
Myokardinfarkt	2	6,5
KHK/myokardiale Reperfusionstörung	1	3,2

n: Anzahl von Patienten, KHK: Koronare Herzerkrankung

#### 3.1.2 Nachweis einer frischen zerebralen Ischämie in der Bildgebung und Beurteilung des Schweregrades

Bei 20 der insgesamt 31 Patienten konnte eine frische zerebrale Ischämie in der Bildgebung (kraniale Computertomographie und/oder kraniale Magnetresonanztomographie) nachgewiesen werden. Eine detaillierte Darstellung des Läsionsmusters der frischen zerebralen Ischämie (Territorial- und/oder Lakunärfarkt) sowie die Lokalisation zeigt **Tabelle 17**.

**Tabelle 17:** Läsionsmuster und Lokalisation der frischen zerebralen Ischämie in der Bildgebung

	Absolute Häufigkeit (n)	Relative Häufigkeit (%)
Territorialinfarkt	10	32,3
- Rechts	2	6,5
- Links	5	16,1
- Ventrobasilär	1	3,2
- > 1 Lokalisation	2	6,5
Lakunärinfarkt	9	29,0
- Rechts	1	3,2
- Links	5	16,1
- Ventrobasilär	3	9,7
Territorial- + Lakunärinfarkt	1	3,2
Bildmorphologisch keine frische Ischämie	11	35,5

n: Anzahl von Patienten

Der Schweregrad des Schlaganfalls und die damit verbundenen neurologischen Ausfallerscheinungen der Patienten wurden bei Aufnahme anhand der NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, maximale Punktzahl: 42) und der mRS (modifizierte Rankin-Skala, maximale Punktzahl: 6) beurteilt (**Tabelle 18**).

**Tabelle 18:** NIHSS und mRS zum Zeitpunkt des Studienscreenings

	Median	Minimum	Maximum	Unteres Quartil	Oberes Quartil
NIHSS	2	0	11	1	3
mRS	1	0	5	1	2

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, mRS: modified Rankin Score/modifizierte Rankin-Skala

Sechs Patienten (19,4 %) erhielten im Rahmen der Akutbehandlung eine Lyse-Therapie (vier Patienten i.v., zwei Patienten i.v. + i.a.). Bei drei Patienten (9,7 %) befanden sich anamnestisch Hinweise auf eine (nicht näher bezeichnete) zerebrale Ischämie in der Vorgeschichte. Bei sechs Patienten (19,4 %) ließen sich in der Bildgebung alte Läsionen einer zerebralen Ischämie nachweisen. Ein Patient erlitt im Zeitraum des Follow-ups (zwölf Monate) der Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie drei Re-Infarkte.

### 3.1.3 Detektion von Vorhofflimmern im Rahmen des Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie

18 der 31 Patienten (58,1%) befanden sich innerhalb der Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie zum Zeitpunkt V0 (= Zeitpunkt der Randomisierung und des Studieneinschlusses) in der Untersuchungsgruppe und erhielten ein prolongiertes EKG-Monitoring über zehn Tage. Die restlichen 13 Patienten (41,9 %) befanden sich in der Kontrollgruppe und erhielten zum Zeitpunkt V0 ein leitliniengerechtes EKG-Monitoring über mindestens 24 Stunden (diagnostischer Standard). Zum Zeitpunkt V1 (= drei Monate nach Randomisierung und

Studieneinschluss) erhielten 16 Patienten ein 10 Tage-Langzeit-EKG und 15 Patienten erhielten ein EKG nach diagnostischem Standard. Darunter befanden sich zwei Patienten aus der Untersuchungsgruppe zum Zeitpunkt V0, die in der Zwischenzeit ein ZENICOR®-EKG erhalten hatten. Zum Zeitpunkt V2 (= sechs Monate nach Randomisierung und Studieneinschluss) befanden sich noch 15 Patienten in der Untersuchungsgruppe. 16 Patienten erhielten zu diesem Zeitpunkt ein EKG nach diagnostischem Standard, darunter nun drei Patienten mit einem ZENICOR®-EKG. Eine zusammenfassende Übersicht bietet **Tabelle 19**.

**Tabelle 19:** EKG-Diagnostik innerhalb der Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie

Zeitpunkt	Prolongiertes EKG-Monitoring über 10 d		EKG nach diagnostischem Standard (24 h)	
	Absolute Häufigkeit (n)	Relative Häufigkeit (%)	Absolute Häufigkeit (n)	Relative Häufigkeit (%)
V0	18	58	13	42
V1	16	52	15*	48
V2	15	48	16**	52

n: Anzahl von Patienten, V0: Zeitpunkt der Randomisierung und des Studieneinschlusses, V1: drei Monate nach Randomisierung und Studieneinschluss, V2: sechs Monate nach Randomisierung und Studieneinschluss, d: Tage, h: Stunden

\* Darunter zwei Patienten mit einem ZENICOR®-EKG

\*\* Darunter drei Patienten mit einem ZENICOR®-EKG

Bei keinem der von uns gescannten Patienten konnte innerhalb der Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie (paroxysmales) Vorhofflimmern oder Vorhofflattern detektiert werden. Dies gilt sowohl für die Untersuchungsgruppe mit dem prolongierten EKG-Monitoring über zehn Tage als auch für die Kontrollgruppe, die das leitliniengerechte EKG über mindestens 24 Stunden erhielt.

### 3.1.4 Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung

In die Studienergebnisse flossen die Daten von 31 Patienten ein. Die Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der kardialen MRT-Untersuchung zeigt **Tabelle 20**.

**Tabelle 20:** Patientencharakteristika - Zeitpunkt der kardialen MRT

	Median	Minimum	Maximum	Unteres Quartil	Oberes Quartil
Geschlecht	14 Männer (45 %), 17 Frauen (55 %)				
Alter (Jahre)	71	62	92	66	73
Größe (cm)	170	150	192	163	173
Gewicht (kg)	80	53	125	74	89
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,7	18,4	44,3	25,4	31,6

BMI: *body mass index*

### 3.1.5 Zeit zwischen Ankunft in der Notaufnahme und MRT-Untersuchung

Die Zeit zwischen der Ankunft in der Notaufnahme beim zerebralen Indexevent (ischämischer Schlaganfall/TIA) und kardialer MRT-Untersuchung ist in **Tabelle 21** dargestellt.

**Tabelle 21:** Zeit zwischen Ankunft in der Notaufnahme und kardialer MRT

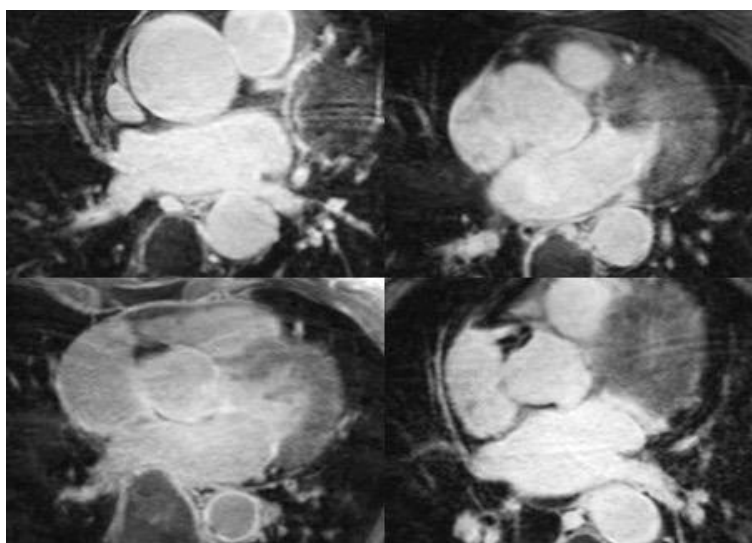
Vergangene Zeit	Median	Minimum	Maximum	Unteres Quartil	Oberes Quartil
In Tagen	404	228	558	374	480
In Wochen	57,7	32,6	79,7	53,4	68,6
In Monaten	13	7	18	12	15

### 3.1.6 Ergebnisse der Fibrosequantifizierung

Die Analyse der 3D-Late Gadolinium Enhancement-Sequenz zur Quantifizierung der linksatrialen Fibrose war bei 29 von 31 Patienten (96,7 %) möglich. Bei 2 Patienten konnte die Auswertung aufgrund schlechter Bildqualität und Bewegungsartefakte nicht durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Fibroseauswertung (n = 29) sind in **Tabelle 22** aufgeführt. **Abbildung 4** zeigt exemplarisch mehrere Beispiele für die 3D-Late Gadolinium Enhancement-Sequenz.

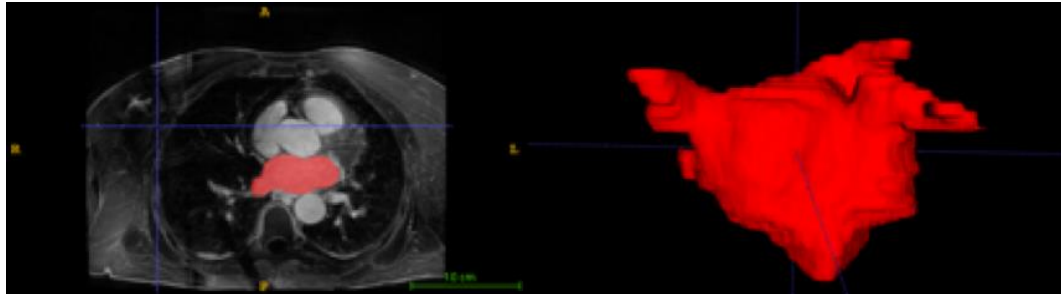
**Tabelle 22:** Ergebnisse der Fibrosequantifizierung

	Median	Minimum	Maximum	Unteres Quartil	Oberes Quartil
Fibrose (%)	1,6	0,1	3,7	0,94	2,22



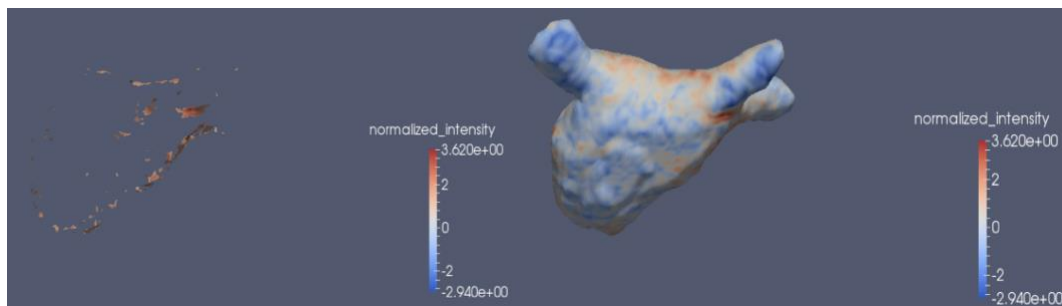
**Abbildung 4:** Beispiele für die 3D-Late Gadolinium Enhancement-Sequenz

**Abbildung 5** zeigt exemplarisch eine manuell segmentierte Schicht des linken Vorhofs sowie die 3D-Rekonstruktion des linken Vorhofs mittels ITK-Snap Version 3.2.0 (Yushkevich et al. 2006).



**Abbildung 5:** Segmentierung des linken Vorhofs in ITK-Snap und 3D-Rekonstruktion

**Abbildung 6** zeigt die alleinige Visualisierung der linksatrialen Fibrose mittels ParaView sowie die linksatriale Fibrose im Kontext mit der gesamten Vorhofwand.



**Abbildung 6:** Darstellung der linksatrialen Fibrose in ParaView

Rötliche Areale = Fibrose; links: Fibrose alleine, rechts: Fibrose im Gesamtkontext mit der Vorhofwand

## 3.2 Primäre Fragestellungen

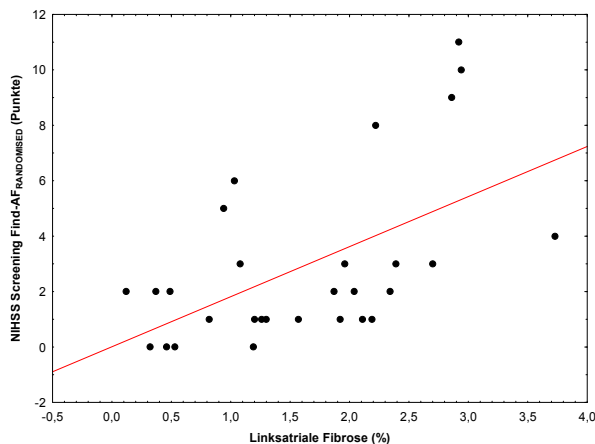
### 3.2.1 Zusammenhang von linksatrialer Fibrose und Vorhofflimmern

Innerhalb der FIND-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie konnte bei keinem der 31 Studienteilnehmer Vorhofflimmern oder -flattern mittels Standard-EKG über 24 Stunden oder dem prolongiertem EKG-Monitoring über 10 Tage detektiert werden. Somit konnten an dieser Stelle keine statistischen Auswertungen durchgeführt werden.

### 3.2.2 Zusammenhang von linksatrialer Fibrose und ischämischem Schlaganfall

#### 3.2.2.1 Korrelation der linksatrialen Fibrose mit NIHSS und mRS

Eine moderate positive Korrelation von  $r_s = 0,54$  konnte für linksatriale Fibrosierung mit der NIHSS zum Zeitpunkt des Screenings der Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie aufgezeigt werden (**Abbildung 7**).



**Abbildung 7:** Korrelation der linksatrialen Fibrose mit der NIHSS-Punktzahl zum Zeitpunkt des Screenings – Streudiagramm

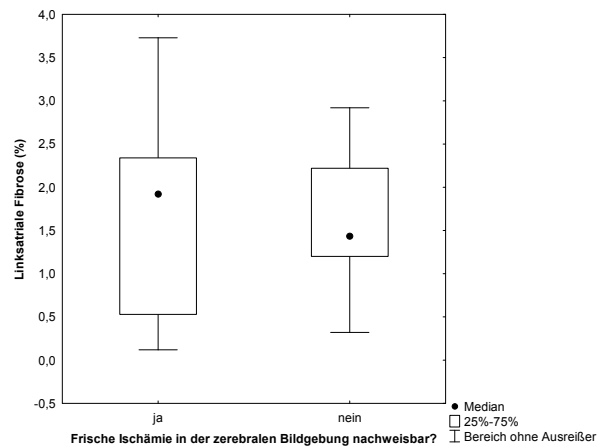
#### 3.2.2.2 Zusammenhang von linksatrialer Fibrose und Ischämienachweis in der Bildgebung

Es ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Fibroseausprägung zwischen Patienten mit einem bildmorphologischen Nachweis einer frischen Ischämie (CCT und/oder CMRT) und Patienten ohne bildmorphologischen Nachweis aufzeigen (**Tabelle 23**). Den zugehörigen Box Plot zeigt **Abbildung 8**.

**Tabelle 23:** Linksatriale Fibrose und Nachweisbarkeit einer frischen Ischämie in der Bildgebung

	Frische zerebrale Ischämie bildmorphologisch nachweisbar (n = 19)					Keine frische zerebrale Ischämie bildmorphologisch nachweisbar (n = 10)					p
	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	
Linksatriale Fibrose (%)	1,92	0,12	3,73	0,53	2,34	1,44	0,32	2,92	1,2	2,22	0,8

n: Anzahl von Patienten, Med.: Median, Min.: Minimum, Max.: Maximum, p: p-Wert



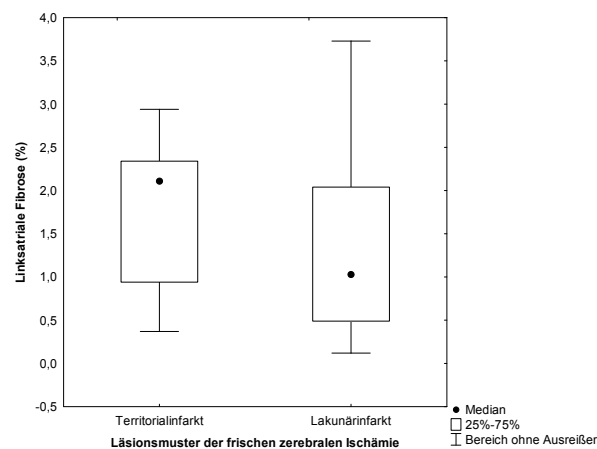
**Abbildung 8:** Subgruppenvergleich „Nachweis einer frischen Ischämie in der zerebralen Bildgebung nachweisbar: ja vs. nein“ hinsichtlich der Ausprägung der linksatrialen Fibrose – Box Plot

Es zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied in dem Ausprägungsgrad der linksatrialen Fibrose im Vergleich von Patienten mit einem Territorialinfarkt mit Patienten mit einem Lakunärinfarkt (**Tabelle 24**). Ein Patient musste für diese Analyse ausgeschlossen werden, da sich in der zerebralen Bildgebung sowohl ein Territorial- als auch ein Lakunärinfarkt zeigten (siehe **Tabelle 17, Kapitel 3.1.2**). Den zugehörigen Box Plot zeigt **Abbildung 9**.

**Tabelle 24:** Linksatriale Fibrose und Läsionsmuster der frischen Ischämie in der Bildgebung

	Territorialinfarkt (n = 9)					Lakunärinfarkt (n = 9)					p
	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	
Linksatriale Fibrose (%)	2,11	0,37	2,94	0,94	2,34	1,03	0,12	3,73	0,49	2,04	0,48

n: Anzahl von Patienten, Med.: Median, Min.: Minimum, Max.: Maximum, p: p-Wert



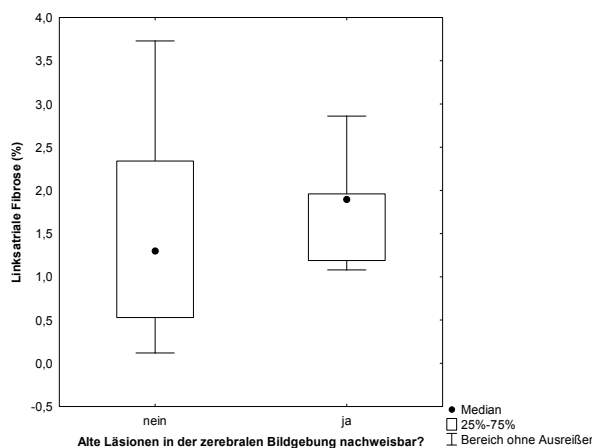
**Abbildung 9:** Subgruppenvergleich „Läsionsmuster der frischen zerebralen Ischämie: Territorial- vs. Lakunärinfarkt“ hinsichtlich der Ausprägung der linksatrialen Fibrose – Box Plot

Im Vergleich von Patienten mit dem Nachweis von alten Läsionen in der zerebralen Bildgebung mit Patienten, die keine alten Läsionen aufwiesen, ließ sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied im Grad der Fibrosierung nachweisen (**Tabelle 25**). Den zugehörigen Box Plot zeigt **Abbildung 10**.

**Tabelle 25:** Linksatriale Fibrose und Nachweis alter zerebraler Läsionen in der Bildgebung

	Alte zerebrale Läsionen nachweisbar (n = 6)					Keine alten zerebralen Läsionen nachweisbar (n = 23)					p
	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	
Linksatriale Fibrose (%)	1,9	1,08	2,86	1,19	1,96	1,3	0,12	3,73	0,53	2,34	0,69

n: Anzahl von Patienten, Med.: Median, Min.: Minimum, Max.: Maximum, p: p-Wert



**Abbildung 10:** Subgruppenvergleich „Alte Läsionen in der zerebralen Bildgebung nachweisbar: ja vs. nein“ hinsichtlich der Ausprägung der linksatrialen Fibrose – Box Plot

### 3.3 Sekundäre Fragestellungen

#### 3.3.1 Zusammenhang der linksatrialen Fibrose mit weiteren klinischen Parametern

##### 3.3.1.1 Geschlecht

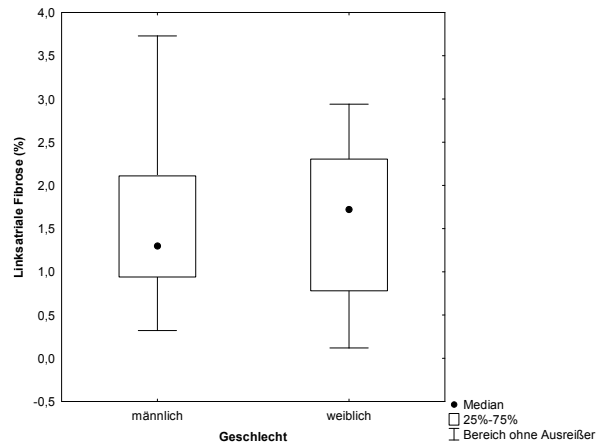
Bei 13 männlichen und 16 weiblichen Patienten war die Quantifizierung der linksatrialen Fibrose möglich. Es zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test kein relevanter Unterschied in der Fibroseausprägung zwischen den Geschlechtern (**Tabelle 26**, ergänzend dazu **Abbildung 11**).



**Tabelle 26:** Zusammenhang von linksatrialer Fibrose und dem Geschlecht

	Männer (n = 13)					Frauen (n = 16)					p†
	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	
Linksatriale Fibrose (%)	1,3	0,32	3,73	0,94	2,11	1,72	0,12	2,94	0,78	2,31	0,98

n: Anzahl von Patienten, Med.: Median, Min.: Minimum, Max.: Maximum, p†: Nicht-adjustierter, deskriptiver p-Wert



**Abbildung 11:** Subgruppenvergleich „männlich vs. weiblich“ hinsichtlich der Ausprägung der linksatrialen Fibrose – Box Plot

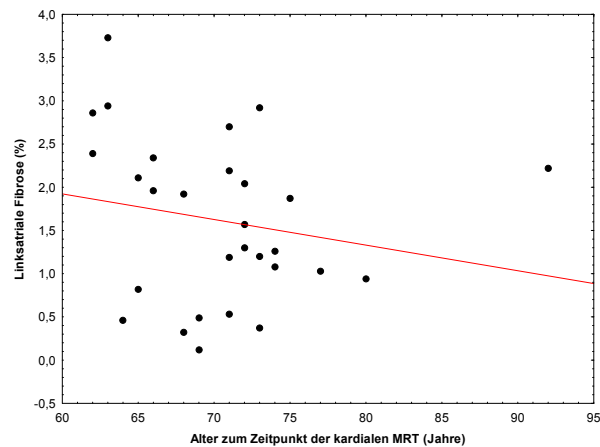
### 3.3.1.2 Alter

Das von uns untersuchte Patientenkollektiv (n = 31) hatte ein medianes Alter von 71 Jahren. Dieses Alter wurde zur Unterteilung der Studienteilnehmer in zwei Subgruppen genutzt (< 71 Jahre vs. ≥ 71 Jahre). Eine eindeutige Korrelation der Fibrose mit dem Alter konnte nicht aufgezeigt werden ( $r_s$ : -0,26) (**Abbildung 12**). Zwischen den Patienten mit einem Alter < 71 Jahre und den Patienten mit einem Alter ≥ 71 zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test kein relevanter Unterschied in der prozentualen Fibroselast (**Tabelle 27**, ergänzend hierzu **Abbildung 13**).

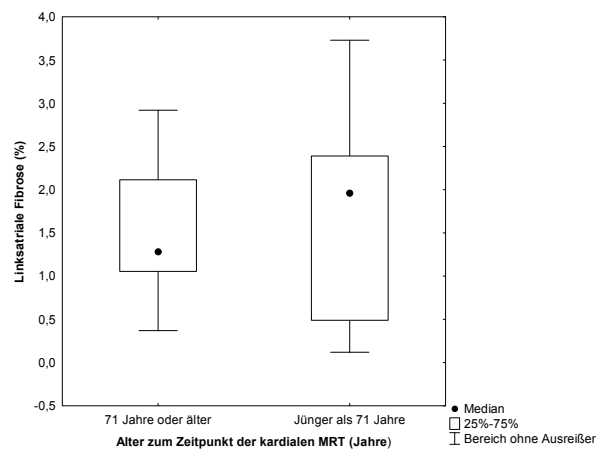
**Tabelle 27:** Zusammenhang von linksatrialer Fibrose und dem Alter

	< 71 Jahre (n = 13)					≥ 71 Jahre (n = 19)					p†
	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	
Linksatriale Fibrose (%)	1,96	0,12	3,73	0,49	2,39	1,6	0,37	2,92	1,06	2,12	0,71

n: Anzahl von Patienten, Med.: Median, Min.: Minimum, Max.: Maximum, p†: Nicht-adjustierter, deskriptiver p-Wert



**Abbildung 12:** Korrelation der linksatrialen Fibrose mit dem Alter der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der kardialen MRT - Streudiagramm



**Abbildung 13:** Subgruppenvergleich „Alter zum Zeitpunkt der kardialen MRT: 71 Jahre oder älter vs. jünger als 71 Jahre“ hinsichtlich der Ausprägung der linksatrialen Fibrose – Box Plot

### 3.3.2 Volumen und Funktion des linken Atriums

#### 3.3.2.1 Vergleich der Methoden zur Vorhofvolumetrie

Im Vergleich zu den Resultaten der transversalen Schichten kam es bei Anwendung der biplanaren Flächen-Längen-Methode zu einer Unterschätzung der linksatrialen Volumina sowie zu einer Überschätzung der linksatrialen Funktionsparameter (**Tabelle 28**) (Wandelt et al. 2017).

**Tabelle 28:** Linksatriale Volumina und Funktionsparameter für alle Studienpatienten

	Transversaler Schichtstapel (n = 31)					Biplanare Flächen-Längen-Methode (n = 31)					p <sup>†</sup>
	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	
LAV <sub>max</sub> (ml)	93,6	64,8	203,5	84,2	109,4	76,5	44,5	132,7	61,9	98,0	< 0,001
LAV <sub>max</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	47,9	34,8	101,7	42,9	55,9	39,8	25,4	66,4	31,3	47,6	< 0,001
LAV <sub>pre-ac</sub> (ml)	79,4	49,9	178,4	64,5	89,4	56,8	32,2	100,5	44,1	74,3	< 0,001
LAV <sub>pre-ac</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	40,3	25,4	89,2	33,7	45,9	30,7	18,9	50,2	23,7	35,5	< 0,001
LAV <sub>min</sub> (ml)	48,1	27,9	134,6	41,0	61,0	32,8	18,1	79,2	24,1	46,7	< 0,001
LAV <sub>min</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	25,4	14,5	67,3	21,0	30,0	16,8	10,6	39,6	13,0	21,9	< 0,001
LAEF <sub>Total</sub> (%)	48,2	30,1	58,7	44,0	53,8	56	35,2	66,3	52,6	59,2	< 0,001
LAEF <sub>Passiv</sub> (%)	19,3	6	32	16,0	23,0	24,3	35,2	38,3	19,8	28,2	< 0,001
LAEF <sub>Aktiv</sub> (%)	36,2	17,3	46,2	31,6	41,1	42,5	9,5	54,9	36,4	46,2	< 0,001

n: Anzahl von Patienten, p<sup>†</sup>: Nicht-adjustierter, deskriptiver p-Wert, p: p-Wert, BSA: Körperoberfläche, LAV: linksatriales Volumen, max: maximal, pre-ac: vor der atrialen Kontraktion, min: minimal, LAEF: linksatriale Ejektionsfraktion

(Modifiziert nach Wandelt et al. 2017. Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.)

Die linksatrialen Volumina und Funktionsparameter getrennt nach Auswertemethode und Geschlecht sind in **Tabelle 29** und **30** dargestellt. Für beide Methoden zeigte sich bei den Männern ein Trend zu höheren Volumina und leicht niedrigeren Ejektionsfraktionen im Vergleich mit den weiblichen Studienteilnehmern (Wandelt et al. 2017).

**Tabelle 29:** LAV und LAEF getrennt nach Geschlecht - transversaler Schichtstapel

	Männer (n = 14)					Frauen (n = 17)					p <sup>†</sup>
	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	
LAV <sub>max</sub> (ml)	97,6	64,7	203,5	88,0	109,4	91,6	72,3	120,2	84,2	107,5	0,59
LAV <sub>max</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	44,1	34,8	101,7	41,1	55,2	49,7	39,9	65,9	45,2	55,9	0,16
LAV <sub>pre-ac</sub> (ml)	79,9	49,9	178,4	59,9	89,4	75,2	58,2	104	64,8	84,2	0,77
LAV <sub>pre-ac</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	37,3	25,4	89,2	30,3	42,6	40,8	31,5	55,6	35,6	45,9	0,26
LAV <sub>min</sub> (ml)	53,1	27,9	134,6	41,9	66,4	42,8	33,3	80,2	41,0	58,3	0,45
LAV <sub>min</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	24,8	14,5	67,3	19,6	30,0	26	18	42,9	21,5	27,7	0,59
LAEF <sub>Total</sub> (%)	47,6	30,1	58,7	43,0	53,8	49,9	31,8	58	47,3	53,5	0,54
LAEF <sub>Passiv</sub> (%)	18,2	6	32	16,0	23,0	19,3	9,6	26,7	17,7	22,9	0,89
LAEF <sub>Aktiv</sub> (%)	33,5	24,6	44	30,9	39,4	37	17,3	46,2	35,6	41,9	0,29

n: Anzahl von Patienten, Med.: Median, Min.: Minimum, Max.: Maximum, p<sup>†</sup>: Nicht-adjustierter, deskriptiver p-Wert, BSA: Körperoberfläche, LAV: linksatriales Volumen, max: maximal, pre-ac: vor der atrialen Kontraktion, min: minimal, LAEF: linksatriale Ejektionsfraktion

(Modifiziert nach Wandelt et al. 2017. Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.)

**Tabelle 30:** LAV und LAEF getrennt nach Geschlecht - biplanare Flächen-Längen-Methode

	Männer (n = 14)					Frauen (n = 17)					p <sup>†</sup>
	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	
LAV <sub>max</sub> (ml)	88,6	51,6	132,7	64,9	105,6	69,6	44,5	111,1	55,4	90,7	0,2
LAV <sub>max</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	40,5	25,4	66,4	33,7	47,6	38,3	26,2	59,4	29,7	47,3	0,74
LAV <sub>pre-ac</sub> (ml)	66,9	40,0	100,5	44,1	83,9	51,5	32,2	82,2	44,7	70,9	0,26
LAV <sub>pre-ac</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	32,0	20,7	50,2	23,7	34,5	29,3	18,9	43,9	24,9	35,5	0,86
LAV <sub>min</sub> (ml)	39,0	22,8	79,2	27,5	48,3	28,5	18,1	67,2	24,1	44,4	0,16
LAV <sub>min</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	17,4	11,2	39,6	14,7	22,0	15,4	10,6	36,7	12,5	21,1	0,51
LAEF <sub>Total</sub> (%)	55,8	40,3	59,0	54,3	57,6	59,0	35,2	64,3	51,9	61,2	0,18
LAEF <sub>Passiv</sub> (%)	22,8	13,1	38,3	19,8	27,0	25,0	12,7	33,1	20,2	28,4	0,81
LAEF <sub>Aktiv</sub> (%)	42,4	21,1	46,8	36,4	44,6	44,1	9,5	53,9	37,5	47,8	0,24

n: Anzahl von Patienten, Med.: Median, Min.: Minimum, Max.: Maximum, p<sup>†</sup>: Nicht-adjustierter, deskriptiver p-Wert, BSA: Körperoberfläche, LAV: linksatriales Volumen, max: maximal, pre-ac: vor der atrialen Kontraktion, min: minimal, LAEF: linksatriale Ejektionsfraktion

(Modifiziert nach Wandelt et al. 2017. Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.)

### 3.3.2.2 Intra- und Inter-Observer-Analysen - linksatriale Volumina und Funktionsparameter

Insgesamt lagen die Ergebnisse der Auswertung des Intra-Observers für die linksatrialen Volumina und Funktionsparameter für beide Volumetriemethoden im einem guten (ICC: 0,6-0,74) bis sehr guten (ICC: > 0,74) Bereich. Es zeigten sich für den transversalen Schichtstapel leicht bessere Ergebnisse im Vergleich mit der biplanaren Flächen-Längen-Methode. Dies gilt insbesondere für die Funktionsparameter LAEF<sub>Total</sub>, LAEF<sub>Passiv</sub> und LAEF<sub>Aktiv</sub> (**Tabelle 31**).

**Tabelle 31:** Intra-Observer-Analyse für die linksatrialen Volumina und Funktionsparameter

	Transversale Schichten		Biplanare Flächen-Längen-Methode	
	Bias (95 % KI)	ICC (95 % KI)	Bias (95 % KI)	ICC (95 % KI)
LAV <sub>max</sub> (ml)	-0,66 (-2,51 - 1,18)	0,991 (0,967 - 0,998)	1,34 (-0,761 - 3,44)	0,994 (0,978 - 0,999)
LAV <sub>max</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	-0,29 (-1,261 - 0,68)	0,994 (0,977 - 0,998)	0,73 (-0,421 - 1,89)	0,994 (0,976 - 0,999)
LAV <sub>pre-ac</sub> (ml)	-0,43 (-2,141 - 1,28)	0,991 (0,968 - 0,998)	0,44 (-1,761 - 2,65)	0,990 (0,962 - 0,998)
LAV <sub>pre-ac</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	-0,17 (-1,061 - 0,71)	0,994 (0,977 - 0,999)	0,31 (-2,051 - 1,43)	0,989 (0,957 - 0,997)
LAV <sub>min</sub> (ml)	0,31 (-1,081 - 1,7)	0,994 (0,974 - 0,998)	-0,31 (-2,051 - 1,43)	0,988 (0,953 - 0,997)
LAV <sub>min</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	0,17 (-0,531 - 0,87)	0,994 (0,978 - 0,999)	-0,06 (-0,961 - 0,84)	0,989 (0,958 - 0,997)
LAEF <sub>Total</sub> (%)	-0,73 (-2,441 - 0,99)	0,962 (0,858 - 0,99)	0,96 (-1,331 - 3,26)	0,837 (0,380 - 0,959)
LAEF <sub>Passiv</sub> (%)	-0,38 (-2,211 - 1,45)	0,916 (0,658 - 0,979)	0,98 (-2,691 - 4,65)	0,741 (-0,0661 - 0,936)
LAEF <sub>Aktiv</sub> (%)	-0,57 (-3,091 - 1,94)	0,891 (0,564 - 0,973)	0,63 (-1,871 - 3,13)	0,856 (0,422 - 0,964)

KI: Konfidenzintervall, ICC: Intraclass Correlation Coefficient, LAV: linksatriales Volumen, max: maximal, pre-ac: vor der atrialen Kontraktion, min: minimal, BSA: Körperoberfläche, LAEF: linksatriale Ejektionsfraktion

(Modifiziert nach Wandelt et al. 2017. Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.)

Die detaillierten Ergebnisse für die Inter-Observer-Analyse der linksatrialen Volumina und Funktionsparameter ist in **Tabelle 32** dargestellt. Auch die Auswertungen des Inter-Observers erreichten eine gute (ICC: 0,6 - 0,74) bis sehr gute (ICC: > 0,74) Übereinstimmung mit den Referenzdaten. Wie schon bei der Intra-Observer-Analyse zeigten sich auch hier die Auswertung des transversalen Schichtstapels tendenziell leicht bessere ICC-Ergebnisse für die linksatrialen Ejektionsfraktionen als die Anwendung der biplanaren Flächen-Längen-Methode (Wandelt et al. 2017).

**Tabelle 32:** Inter-Observer-Analyse für die linksatrialen Volumina und Funktionsparameter

	Transversale Schichten		Biplanare Flächen-Längen-Methode	
	Bias (95 % KI)	ICC	Bias (95 % KI)	ICC
LAV <sub>max</sub> (ml)	-5,39 (-8,361 - -1,242)	0,962 (0,390 - 0,993)	0,70 (-2,001 - 3,41)	0,992 (0,971 - 0,998)
LAV <sub>max</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	-2,71 (-4,221 - -1,20)	0,974 (0,528 - 0,995)	0,34 (-1,061 - 1,75)	0,993 (0,971 - 0,998)
LAV <sub>pre-ac</sub> (ml)	-3,52 (-6,131 - -0,901)	0,972 (0,741 - 0,994)	0,40 (-2,691 - 3,49)	0,981 (0,925 - 0,995)
LAV <sub>pre-ac</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	-1,72 (-2,961 - -0,491)	0,981 (0,800 - 0,996)	0,23 (-1,381 - 1,85)	0,98 (0,921 - 0,995)
LAV <sub>min</sub> (ml)	-0,64 (-3,511 - 2,24)	0,976 (0,905 - 0,994)	0,43 (-2,671 - 3,53)	0,966 (0,863 - 0,992)
LAV <sub>min</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	-0,29 (-1,721 - 1,15)	0,98 (0,92 - 0,995)	0,32 (-1,241 - 1,89)	0,97 (0,883 - 0,993)
LAEF <sub>Total</sub> (%)	-2,34 (-5,461 - 0,79)	0,816 (0,317 - 0,953)	-0,46 (-4,541 - 3,62)	0,667 (-0,4851 - 0,919)
LAEF <sub>Passiv</sub> (%)	-1,08 (-3,791 - 1,64)	0,883 (0,554 - 0,971)	0,01 (-2,981 - 3,00)	0,865 (0,432 - 0,967)
LAEF <sub>Aktiv</sub> (%)	-2,07 (-4,891 - 0,75)	0,824 (0,345 - 0,955)	-0,40 (-4,371 - 3,58)	0,734 (-0,1631 - 0,935)

KI: Konfidenzintervall, ICC: Intraclass Correlation Coefficient, LAV: linksatriales Volumen, max: maximal, pre-ac: vor der atrialen Kontraktion, min: minimal, BSA: Körperoberfläche, LAEF: linksatriale Ejektionsfraktion

(Modifiziert nach Wandelt et al. 2017. Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.)

### 3.3.2.3 Zusammenhang der linksatrialen Volumina und Funktionsparameter mit der Detektion von Vorhofflimmern innerhalb der FIND-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie

Innerhalb der FIND-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie konnte bei keinem der 31 Studienteilnehmer Vorhofflimmern oder -flattern mittels Standard-EKG über 24 Stunden oder prolongierten EKG-Monitorings über 10 Tag detektiert werden. Somit konnten auch an dieser Stelle keine statistischen Analysen durchgeführt werden.

### 3.3.2.4 Zusammenhang der linksatrialen Fibrose mit dem Volumen und der Funktion des linken Atriums

Die statistischen Analysen ergaben schwache negative Korrelationen der linksatrialen Fibrose mit den linksatrialen Volumina aus den transversalen Schichten. Darüber hinaus zeigte sich eine schwach positive Korrelation der linksatrialen Fibrose mit den linksatrialen Ejektionsfraktionen (**Tabelle 33**).

**Tabelle 33:** Korrelationen der linksatrialen Fibrose mit LAV und LAEF ( $p^\dagger < 0,05$ )

	$r_s$		$r_s$
LAV <sub>max</sub> (ml)	-0,44	LAEF <sub>Total</sub> (%)	0,32
LAV <sub>max</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	-0,34	LAEF <sub>Passiv</sub> (%)	0,19
LAV <sub>pre-ac</sub> (ml)	-0,41	LAEF <sub>Aktiv</sub> (%)	/
LAV <sub>pre-ac</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	-0,37		
LAV <sub>min</sub> (ml)	-0,38		
LAV <sub>min</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	-0,39		

p<sup>†</sup>: Nicht-adjustierter, deskriptiver p-Wert,  $r_s$ : Korrelationskoeffizient nach Spearman, LAV: linksatriales Volumen, max: maximal, pre-ac: vor der atrialen Kontraktion, min: minimal, BSA: Körperoberfläche, LAEF: linksatriale Ejektionsfraktion

Zusätzlich wurde das Patientenkollektiv anhand der Mediane der einzelnen Studienparameter in zwei Gruppen eingeteilt und die beiden Subgruppen mittels Mann-Whitney-U-Test oder t-Test für unabhängige Stichproben auf Unterschiede in der Fibroelast hin untersucht. Genutzt wurden auch an dieser Stelle die Ergebnisse der Volumetrie des transversalen Schichtstapels. Hier ließen sich die Ergebnisse der Spearman-Korrelation bestätigen (**Tabelle 34**).

**Tabelle 34:** LAV- und LAEF-Subgruppenanalysen hinsichtlich der linksatrialer Fibrose

Parameter	Median	n < Med.	n ≥ Med.	p <sup>†</sup>
LAV <sub>max</sub> (ml)	93,6	14	15	0,101
LAV <sub>max</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	47,9	14	15	0,030
LAV <sub>pre-ac</sub> (ml)	79,4	13	16	0,053
LAV <sub>pre-ac</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	40,3	15	14	0,002
LAV <sub>min</sub> (ml)	48,1	14	15	0,14
LAV <sub>min</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	25,4	15	14	0,077
LAEF <sub>Total</sub> (%)	48,2	15	14	0,121
LAEF <sub>Passiv</sub> (%)	19,3	14	15	0,073
LAEF <sub>Aktiv</sub> (%)	37	16	13	0,03

n: Anzahl von Patienten, p<sup>†</sup>: Nicht-adjustierter, deskriptiver p-Wert, Med.: Median, LAV: linksatriales Volumen, max: maximal, pre-ac: vor der atrialen Kontraktion, min: minimal, BSA: Körperoberfläche, LAEF: linksatriale Ejektionsfraktion

### 3.3.2.5 Zusammenhang der linksatrialen Volumina und Funktionsparameter aus den transversalen Schichten mit dem Schlaganfall in der Anamnese

In **Tabelle 35** sind die linksatrialen Volumina und Funktionsparameter (transversaler Schichtstapel) der Studienpatienten getrennt bildmorphologischer Nachweisbarkeit einer frischen zerebralen Ischämie dargestellt. Die statistische Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test oder t-Test für unabhängige Stichproben zeigte sowohl für die linksatrialen Volumina als auch für die linksatrialen Funktionsparameter keine relevanten Unterschiede zwischen den untersuchten Subgruppen (**Tabelle 35**).

**Tabelle 35:** LAV und LAEF (transversale Schichten) getrennt nach bildmorphologischer Nachweisbarkeit einer frischen zerebralen Ischämie

	Frische zerebrale Ischämie bildmorphologisch nachweisbar (n = 19)					Keine frische zerebrale Ischämie bildmorphologisch nachweisbar (n = 10)					p <sup>†</sup>
	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	
LAV <sub>max</sub> (ml)	93,6	64,8	203,5	80,8	108,4	93,6	80	128,9	84,2	113,8	0,948
LAV <sub>max</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	46,1	34,8	101,7	42,1	54,3	50,3	41,1	65,4	45,2	59,6	0,757
LAV <sub>pre-ac</sub> (ml)	81,1	49,9	178,4	62,6	89,4	72,1	59,9	107,6	64,8	93,6	0,716
LAV <sub>pre-ac</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	39,5	25,4	89,2	32,8	46	40,7	28	55,6	35,2	45,9	0,973
LAV <sub>min</sub> (ml)	51,1	27,9	134,6	37,9	62	42,5	40,1	80,2	41	59	0,853
LAV <sub>min</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	25,2	14,5	67,3	19,8	30,6	26,5	19,6	42,9	21,3	29,1	0,665
LAEF <sub>Total</sub> (%)	47,7	30,1	58,7	43,5	54,4	51,3	31,8	54,6	47,3	53,8	0,757
LAEF <sub>Passiv</sub> (%)	18,4	6	27,5	12,1	23,3	19,8	11,6	32	17,7	22,9	0,242
LAEF <sub>Aktiv</sub> (%)	36,6	17,3	46,2	32,1	42,3	36,1	22,9	42,5	31,6	40,2	0,665

n: Anzahl von Patienten, Med.: Median, Min.: Minimum, Max.: Maximum, p<sup>†</sup>: Nicht-adjustierter, deskriptiver p-Wert, LAV: linksatriales Volumen, max: maximal, pre-ac: vor der atrialen Kontraktion, min: minimal, BSA: Körperoberfläche, LAEF: linksatriale Ejektionsfraktion

In **Tabelle 36** sind die linksatrialen Volumina und Funktionsparameter getrennt nach dem Läsionsmuster der frischen zerebralen Ischämie (Territorial- vs. Lakunärfarkt) angeben. Ein Patient musste von der Analyse ausgeschlossen werden, da in der zerebralen Bildgebung sowohl ein Territorial- als auch ein Lakunärfarkt zur Darstellung kamen (vergleichend hierzu Kapitel **Tabelle 17** in **Kapitel 3.1.2** und **Kapitel 3.2.2.2**). Mittels Mann-Whitney-U-Test bzw. t-Test für unabhängige Stichproben konnte kein relevanter Unterschied zwischen den Subgruppen (Territorial- vs. Lakunärfarkt) aufgezeigt werden (**Tabelle 36**).

**Tabelle 36:** LAV und LAEF (transversale Schichten) getrennt nach Läsionsmuster der frischen zerebralen Ischämie

	Territorialinfarkt (n = 9)					Lakunärfarkt (n = 9)					p <sup>†</sup>
	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	
LAV <sub>max</sub> (ml)	93,4	69,5	118,5	78,8	104,6	92	64,8	203,5	89,2	114,7	0,328
LAV <sub>max</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	43,4	35,1	65,9	41,6	55,9	49,1	34,8	101,7	44	52,6	0,403
LAV <sub>pre-ac</sub> (ml)	80,7	50,4	99,5	58,2	84,2	80,2	49,9	178,4	70,3	93,9	0,255
LAV <sub>pre-ac</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	36,8	25,4	51,6	31,5	44,8	40,4	26,8	89,2	36,6	47,1	0,288
LAV <sub>min</sub> (ml)	49,1	28,7	66,5	33,3	58,3	52,1	27,9	134,6	42,8	63	0,54
LAV <sub>min</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	23,5	14,5	33	18,5	31,1	25,4	15	67,3	22,7	26	0,596
LAEF <sub>Total</sub> (%)	48,8	30,1	58,7	44,3	57,8	47,6	32,3	56,9	41,6	51,8	0,307
LAEF <sub>Passiv</sub> (%)	21,6	6	27,5	16	26,7	16,1	10,4	23,6	11,8	18,6	0,218
LAEF <sub>Aktiv</sub> (%)	37,9	25,6	43	33,3	42,7	36,2	17,3	46,2	33,8	39,4	0,838

n: Anzahl von Patienten, Med.: Median, Min.: Minimum, Max.: Maximum, p<sup>†</sup>: Nicht-adjustierter, deskriptiver p-Wert, LAV: linksatriales Volumen, max: maximal, pre-ac: vor der atrialen Kontraktion, min: minimal, BSA: Körperoberfläche, LAEF: linksatriale Ejektionsfraktion

Im Vergleich von Patienten mit dem Nachweis von alten Läsionen in der zerebralen Bildgebung mit Patienten, die keine alten Läsionen aufwiesen, ließen sich ebenfalls keine relevanten Unterschiede der linksatrialen Volumina und Funktionsparameter nachweisen (**Tabelle 37**).

**Tabelle 37:** LAV und LAEF (transversale Schichten) getrennt nach bildmorphologischer Nachweisbarkeit alter zerebraler Läsionen

	Alte zerebrale Läsionen nachweisbar (n = 6)					Keine alten zerebralen Läsionen nachweisbar (n = 23)					p <sup>†</sup>
	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	
LAV <sub>max</sub> (ml)	90,8	80	109,4	88,1	95,8	95,2	64,8	203,5	84,2	113,8	0,504
LAV <sub>max</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	46,6	40,3	52,6	44,3	50,3	49,1	34,8	101,7	42,9	58,4	0,411
LAV <sub>pre-ac</sub> (ml)	75	64,8	88,3	70,3	80,2	80,5	49,9	178,4	62,7	93,6	0,592
LAV <sub>pre-ac</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	36,4	33,3	47,1	35,8	40,7	40,4	25,4	89,2	33,7	45,9	0,517
LAV <sub>min</sub> (ml)	43	40,6	61	42,2	50	52,1	27,9	134,6	41	63	0,635
LAV <sub>min</sub> /BSA (ml/m <sup>2</sup> )	23,5	20,8	26,5	21	25,4	26	14,5	67,3	21,3	31,1	0,355
LAEF <sub>Total</sub> (%)	49,8	44,2	53,9	47,3	53,5	48,2	30,1	58,7	43,1	53,8	0,745
LAEF <sub>Passiv</sub> (%)	19,1	10,4	23,6	17,2	19,8	19,3	6	32	16	23	0,691
LAEF <sub>Aktiv</sub> (%)	38	30,9	46,2	34,9	42,5	36,1	17,3	44	31,6	40,2	0,409

n: Anzahl von Patienten, Med.: Median, Min.: Minimum, Max.: Maximum, p<sup>†</sup>: Nicht-adjustierter, deskriptiver p-Wert, LAV: linksatriales Volumen, max: maximal, pre-ac: vor der atrialen Kontraktion, min: minimal, BSA: Körperoberfläche, LAEF: linksatriale Ejektionsfraktion



## 4 Diskussion

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung weltweit und mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden (Ball et al. 2013; Chugh et al. 2014b; Go et al. 2001; Wolf et al. 1991). Ischämische Schlaganfälle, die im Zusammenhang mit Vorhofflimmern entstehen, gelten dabei als schwerwiegender als Schlaganfälle anderer Ätiologie (Gattellari et al. 2011; Tu et al. 2015). In ungefähr 30 % der ischämischen Schlaganfälle ist die zugrundeliegende Ätiologie jedoch unklar (L Li et al. 2015). Die aktuellen Leitlinien empfehlen bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall ein EKG-Monitoring über 24 Stunden, um ein möglicherweise ursächliches Vorhofflimmern auszuschließen (Jauch et al. 2013). Die Detektion von Vorhofflimmern nach ischämischem Schlaganfall ist von hoher klinischer Relevanz, da dies im Rahmen der sekundären Schlaganfallprophylaxe zur Einleitung einer oralen Antikoagulationstherapie führt (Freedman et al. 2016; Kernan et al. 2014). Jedoch kann insbesondere das paroxysmale Vorhofflimmern der leitliniengerechten EKG-Diagnostik über 24 Stunden entgehen. Hier führt der Einsatz eines prolongierten EKG-Monitorings über mehrere Tage zu einer signifikant höheren Detektionsrate von paroxysmalem Vorhofflimmern nach einem ischämischen Schlaganfall (Higgins et al. 2013; Seet et al. 2011; Stahrenberg et al. 2010; Wachter et al. 2017; Weber-Kruger et al. 2014).

Mehrere histologische und bildgebende Studien haben gezeigt, dass alle Patienten, die an Vorhofflimmern erkrankt sind, fibrotische Veränderungen im linken Vorhof aufweisen (Akoum et al. 2011; Boldt et al. 2004; Frustaci et al. 1997; Kainuma et al. 2011; Kostin et al. 2002; Marrouche et al. 2014; Oakes et al. 2009; Platonov et al. 2011). Der linksatrialen Fibrose wird sowohl eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des Vorhofflimmerns als auch ein Einfluss auf dessen Therapie zugesprochen (Marrouche et al. 2014; Peters et al. 2009). Zur nicht-invasiven Quantifizierung von fibrotisch verändertem Myokard können Late Gadolinium Enhancement-Sequenzen in der kardialen Magnetresonanztomographie genutzt werden. Das Late Gadolinium Enhancement ist seit vielen Jahren eine etablierte Methode zur Darstellung von Narbengewebe im linken Ventrikel (Kim et al. 1999; Kim et al. 2000; Panovsky et al. 2014; Simonetti et al. 2001). Seit einiger Zeit wird das Late Gadolinium Enhancement ebenfalls erfolgreich zur Detektion und Quantifizierung von Narben- und Fibrosegewebe im linken Vorhof eingesetzt (Oakes et al. 2009; Peters et al. 2007).

In der vorliegenden Studie galt es zu untersuchen, ob sich bei den gescannten Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall und ohne bekanntes Vorhofflimmern in der Vorgeschichte fibrotische Veränderungen im linken Vorhof mittels einer hochauflösenden 3D-Late Gadolinium Enhancement-Sequenz in der kardialen MRT detektieren lassen. Im nächsten Schritt folgte die Evaluation, ob bei einem Vorhandensein von Fibrosegewebe im linken Vorhof ein Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der Fibrose und der Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern innerhalb der prospektiven, randomisierten und

kontrollierten Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie existiert. Weiterhin galt es zu überprüfen, ob die linksatriale Fibrose in Verbindung mit der zerebralen Ischämie in der Anamnese gebracht werden kann.

Neben dem strukturellen Remodeling kommt es bei Patienten mit Vorhofflimmern auch zu einer linksatrialen Dilatation und Einschränkung der linksatrialen Funktion. Dies kann sowohl die Ursache als auch die Folge der Arrhythmie sein (Sanfilippo et al. 1990; Tsang et al. 2001; Vaziri et al. 1994). Die Vergrößerung des linken Vorhofs bringt ebenfalls ein erhöhtes Schlaganfallrisiko mit sich (Barnes et al. 2004; Benjamin et al. 1995; Di Tullio et al. 1999). Ein sekundärer Aspekt dieser Studie war daher die Evaluation, ob bei den gescannten Studienteilnehmern eine pathologische Veränderung des linksatrialen Volumens und der linksatrialen Funktion vorliegt. Darauf folgend wurde überprüft, ob diese Parameter in einem Zusammenhang mit dem Ausprägungsgrad der linksatrialen Fibrose sowie der Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern innerhalb der prospektiven, randomisierten und kontrollierten Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie und der zerebralen Ischämie in der Anamnese stehen.

#### **4.1 Zusammenhang der linksatrialen Fibrose mit Vorhofflimmern und ischämischem Schlaganfall**

Bei 29 der 31 eingeschlossenen Studienteilnehmer (93,6 %) war die Auswertung der hochauflösenden 3D-Late Gadolinium Enhancement-Sequenz erfolgreich. Die mediane linksatriale Fibroelast dieser 29 Studienteilnehmer betrug 1,6 % (Minimum: 0,1 %, Maximum: 3,7 %) und entspricht damit Grad I der Utah-Klassifikation (= minimale Fibroelast) (Akoum et al. 2011).

##### **4.1.1 Zusammenhang der linksatrialen Fibrose mit der Detektion von Vorhofflimmern**

Im Rahmen der Untersuchungen der Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie konnte bei keinem der in die vorliegende MRT-Studie eingeschlossenen Probanden (paroxysmales) Vorhofflimmern detektiert werden. Dies gilt sowohl für die Untersuchungsgruppe mit dem prolongierten EKG-Monitoring über 10 Tage als auch für diejenigen Studienteilnehmer, die das leitliniengerechte EKG über mindestens 24 Stunden erhielten.

Patienten mit Vorhofflimmern wiesen in bildgebenden Studien eine deutlich höhere linksatriale Fibroelast auf als die Teilnehmer der hier vorliegenden Studie (Chrispin et al.:  $14,1 \pm 10,4$  %; Cochet et al.:  $24,7 \pm 8,2$  %; McGann et al.:  $16,6 \pm 11,2$  %; Oakes et al.:  $17,1 \pm 14,2$ ) (Chrispin et al. 2016; Cochet et al. 2015; McGann et al. 2014; Oakes et al. 2009). Im Gegensatz dazu bewegt sich die linksatriale Fibroelast unserer Patienten in einem ähnlich niedrigen einstelligen Prozentbereich wie die der Kontrollprobanden ohne Vorhofflimmern in den Studien von McGann et al. und Oakes et al. (McGann et al.:  $3,1 \pm 1,9$  %; Oakes et al.:  $1,7\% \pm 0,3$  %) (McGann et al. 2014; Oakes et al. 2009).

Da bei keinem unserer Studienteilnehmer innerhalb der Find- $AF_{\text{RANDOMISED}}$ -Studie Vorhofflimmern detektiert wurde, war es nicht möglich die Fibroseausprägung von Patienten mit Vorhofflimmern mit der Fibroelast von Patienten ohne Vorhofflimmern in Anlehnung an die oben genannten Studien zu vergleichen.

Die Find- $AF_{\text{RANDOMISED}}$ -Studie konnte eindrücklich zeigen, dass der Einsatz eines prolongierten EKG-Monitorings über 10 Tage zu einer signifikant höheren Detektionsrate von Vorhofflimmern führt (Wachter et al. 2017). Von den 31 Teilnehmern der vorliegenden MRT-Substudie erhielten 18 Teilnehmer (58 %) innerhalb von Find- $AF_{\text{RANDOMISED}}$  zum Zeitpunkt V0 das prolongierte EKG-Monitoring über 10 Tage (V1: 16 Teilnehmer, 52 %; V2: 15 Teilnehmer, 48 %). Hypothetisch wäre es somit möglich, dass bei einem Teil der Studienteilnehmer, die das leitliniengerechte EKG-Monitoring über 24 Stunden erhielten, tatsächlich Vorhofflimmern vorlag, es aber in der Diagnostik unerkannt geblieben ist.

Zusammenfassend betrachtet lässt sich die geringe linksatriale Fibroelast des vorliegenden Studienkollektivs gut in Übereinstimmung mit der ausgebliebenen Detektion von Vorhofflimmern bringen. Aus unseren Studienergebnissen sowie den Resultaten der zitierten Studien lässt sich die Hypothese ableiten, dass ein geringer Prozentsatz an fibrotischen Veränderungen im linken Vorhof das Vorliegen von Vorhofflimmern mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließt und ein ausgeprägtes linksatriales Remodeling als ein starker Hinweis auf Vorhofflimmern betrachtet werden kann.

#### 4.1.2 Zusammenhang der linksatrialen Fibrose mit dem ischämischen Schlaganfall

Das Vorhofflimmern zählt zu den wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls (Wolf et al. 1991). Studien aus den vergangenen Jahren haben jedoch die Vermutung aufkommen lassen, dass der zeitliche Zusammenhang von Vorhofflimmern und ischämischem Schlaganfall weniger eng ist als bisher angenommen. Vielmehr scheint das Vorhofflimmern bei einem bestimmten Patientenkollektiv nur indirekt mit dem Auftreten von thrombembolischen Ereignissen zusammenzuhängen. In der ASSERT-Studie (Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial) konnte nur bei 15 % der Patienten mit einem embolischen/ischämischen Schlaganfall (subklinisches) Vorhofflimmern (*subclinical atrial fibrillation*, SCAF) mit einer Dauer von  $\geq 6$  Minuten innerhalb des Monats vor dem Schlaganfall detektiert werden (Brambatti et al. 2014). Eine weiterführende Untersuchung derselben Arbeitsgruppe hat gezeigt, dass sogar nur SCAF-Episoden mit einer Dauer von  $\geq 24$  Stunden zu einem erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall oder eine systemische Embolie führen (Van Gelder et al. 2017).

Es ist daher möglich, dass bei einem bestimmten Patientenkollektiv nicht die Arrhythmie an sich den notwendigen und zentralen Faktor bei der Bildung von linksatrialen Thromben darstellt. Die primären Ursachen für das Auftreten von thrombembolischen Ereignissen könnten vielmehr in strukturellen und funktionellen linksatrialen Veränderungen wie z. B. der

Fibrose, Endotheldysfunktion und Dilatation des linken Vorhofs begründet sein (Kamel et al. 2015; Yaghi et al. 2016). Das Vorhofflimmern müsste dann eher als eine Art „Risikomarker“ und klinische Manifestation einer zugrundeliegenden komplexen atrialen Grunderkrankung angesehen werden (Bayes de Luna et al. 2017; Gal und Marrouche 2017; Kamel et al. 2015; Ozeke et al. 2017). In diesem Zusammenhang wurde der eigenständige Krankheitsbegriff „fibrotische atriale Kardiomyopathie“ (*fibrotic atrial cardiomyopathy*, FACM) vorgeschlagen (Kottkamp 2012). Möglicherweise entwickeln sich Arrhythmie und Thrombembolie parallel zueinander und stehen beide für ein fortgeschrittenes Stadium einer atrialen Grunderkrankung. Dies könnte ein Erklärungsansatz für die in den Studien von Brambatti et al. beobachtete zeitliche Diskrepanz von zerebraler Thrombembolie und Detektion von Vorhofflimmern liefern (Kamel et al. 2015). Das Auftreten der Arrhythmie signalisiert vermutlich ein weiter fortgeschrittenes Stadium der atrialen Grunderkrankung in welchem durch Feedbackmechanismen die strukturelle Integrität und kontraktile Funktion des linken Vorhofs weiter geschädigt und das Risiko einer Thrombembolie weiterhin erhöht wird (Kamel et al. 2015).

Bisher wurde jedoch in nur wenigen Studien der Zusammenhang von linksatrialer Fibrose und ischämischem Schlaganfall untersucht (Akoum et al. 2013; Daccarett et al. 2011; King et al. 2017). In der hier vorliegenden Studie konnte als einziger statistisch signifikanter Zusammenhang von Vorhoffibrose und ischämischem Schlaganfall eine moderate positive Korrelation von  $r_s = 0,54$  der linksatrialen Fibrose mit der NIHSS-Punktzahl zum Zeitpunkt des Screenings in der Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie (V0) aufgezeigt werden. Dies kann als Hinweis auf einen Zusammenhang der linksatrialen Fibrose mit der zerebralen Ischämie in der Vorgeschichte unserer Studienteilnehmer betrachtet werden. An dieser Stelle muss einschränkend erwähnt werden, dass sich sowohl die NIHSS-Punktzahl als auch die linksatriale Fibrose bei dem hier untersuchten Studienkollektiv insgesamt in einem niedrigen Bereich bewegen. Es ist somit durchaus möglich, dass diese Korrelation nur durch Zufall entstanden ist und sich nicht auf ein Kollektiv mit höheren Prozentsätzen der linksatrialen Fibrose bzw. einer höheren NIHSS-Punktzahl beziehen lässt. In der vorliegenden Arbeit konnte das Ausmaß der linksatrialen Fibrose weder einen Hinweis auf die Darstellbarkeit der frischen zerebralen Ischämie in der Bildgebung, das Läsionsmuster der frischen zerebralen Ischämie (Territorial- vs. Lakunärfarkt) noch auf das Vorhandensein alter Läsionen in der zerebralen Bildgebung als Zeichen einer früher stattgehabten zerebralen Ischämie liefern.

Ein wichtiger Unterschied der vorliegenden Studie zu den oben zitierten Arbeiten ist, dass die oben genannten Studien an einem Patientenkollektiv mit diagnostiziertem Vorhofflimmern durchgeführt worden sind, während bei keinem unserer Studienteilnehmer Vorhofflimmern nachgewiesen werden konnte. Eine vergleichende Betrachtung ist daher nur unter Vorbehalt möglich. Ebenso wie in der hier zugrundeliegenden Studie fand die Quantifizierung der linksatrialen Fibrose in den oben zitierten Studien erst nach Auftreten der zerebralen Ischämie statt. Nach dem aktuellen Stand meiner Erkenntnisse existieren zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine prospektiven Studienergebnisse über die Vorhersagekraft der linksatrialen Fibrose für

das Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse. Für die Zukunft ist es daher erforderlich, dass in prospektiven Studien der prädiktive Voraussagewert der linksatrialen Fibrose für das Auftreten zerebraler Ischämien sowohl bei Patienten mit Vorhofflimmern als auch bei Patienten ohne eine diagnostizierte Arrhythmie überprüft wird. Gleichzeitig wäre es damit auch möglich zu untersuchen, ob das Bestimmen der linksatrialen Fibroelast und Hinzufügen zu etablierten Risikoscores, wie z. B. dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score bzw. die Entwicklung neuer Risikoscores zu einer verbesserten Einschätzung des Thrombembolierisiko führt. Birgt die linksatriale Fibrose unabhängig von der Erkrankung an einer kardialen Arrhythmie ein erhöhtes Thrombembolierisiko in sich, müsste die Indikation für eine orale Antikoagulationstherapie zur primären und sekundären Schlaganfallprophylaxe überdacht und neu gestellt werden.

#### **4.1.3 Zusammenhang der linksatrialen Fibrose mit weiteren klinischen Parametern**

Die statistischen Analysen der vorliegenden Arbeit konnten keinen Zusammenhang der linksatrialen Fibrose mit dem Alter oder dem Geschlecht der Studienteilnehmer aufzeigen. Über den Zusammenhang der linksatrialen Fibrose mit dem Alter ist die gegenwärtige Studienlage noch uneinheitlich. In einigen Studien konnte das Alter sowohl bei Patienten mit Vorhofflimmern als auch Patienten ohne eine Arrhythmieerkrankung als Prädiktor für das Ausmaß der linksatrialen Fibrose identifiziert werden (Cochet et al. 2015; Daccarett et al. 2011; Kuppahally et al. 2010a). In den Arbeiten von Platonov et al. sowie Dewire et al. konnte der Zusammenhang von Alter der Patienten und Ausmaß der linksatrialen Fibrose hingegen nicht bestätigt werden (Dewire et al. 2014; Platonov et al. 2011). Auch das Geschlecht konnte in der vorliegenden Arbeit nicht als Prädiktor für das Fibroseausmaß im linken Vorhof dienen. Hingegen haben Cochet et al. publiziert, dass die weiblichen Teilnehmer ihrer Studie signifikant mehr Fibrose im linken Vorhof aufwiesen als die männlichen Studienteilnehmer (Cochet et al. 2015). Dieser Zusammenhang konnte in der histologischen Studie von Platonov et al. wiederum nicht aufgezeigt werden (Platonov et al. 2011). Als ein möglicher Grund für den fehlenden Zusammenhang der linksatrialen Fibrose mit dem Alter sowie Geschlecht in der vorliegenden Studie muss auch hier das relativ kleine Studienkollektiv und die insgesamt geringe linksatriale Fibroseausprägung in Betracht gezogen werden. Ungeachtet dessen kann es natürlich sein, dass tatsächlich kein Zusammenhang der linksatrialen Fibrose mit dem Alter bzw. dem Geschlecht existiert. Auch an dieser Stelle sind weitere Untersuchungen zu dem Zusammenhang von linksatrialer Fibrose und den potentiellen Risikofaktoren Alter und Geschlecht sowohl bei Patienten mit Vorhofflimmern als auch Probanden ohne eine kardiale Arrhythmie erforderlich.

## **4.2 Linksatriale Volumina und Funktionsparameter**

Mehrere Studien haben die Vergleichbarkeit der biplanaren Flächen-Längen-Methode mit der Auswertung der kurzen Achse zur Volumetrie des linken Vorhofs evaluiert und gezeigt, dass

die biplanare Herangehensweise eine gute, aber weniger akkurate Alternative zu der zeitaufwändigen Auswertung der kurzen Achse darstellt (Hudsmith et al. 2007; Nacif et al. 2013; Nanni et al. 2016; Sievers et al. 2004). Im Gegensatz dazu ist nur wenig über die Vergleichbarkeit der biplanaren Herangehensweise mit der Volumetrie aus den transversalen Schichten bekannt (Wandelt et al. 2017). In der vorliegenden Arbeit wurde daher zusätzlich zur Detektion und Quantifizierung der linksatrialen Fibrose erstmals die Vergleichbarkeit der biplanaren Flächen-Längen-Methode mit der Auswertung des transversalen Schichtstapels zur Bestimmung der linksatrialen Volumina und Funktionsparameter überprüft (Wandelt et al. 2017). Weiterhin wurde untersucht, ob bei unserem Studienkollektiv pathologische Veränderungen der Vorhofvolumina und -funktionsparameter vorliegen und ob diese in einen Zusammenhang mit dem Ausmaß der linksatrialen Fibrose sowie dem ischämischen Schlaganfall in der Patientenvorgeschichte gebracht werden können.

#### 4.2.1 Methodenvergleich: Transversaler Schichtstapel und biplanare Flächen-Längen-Methode

Die Anwendung der biplanaren Flächen-Längen-Methode führt im Vergleich mit der Auswertung des transversalen Schichtstapels zu einer Unterschätzung der linksatrialen Volumina und einer Überschätzung der linksatrialen Funktionsparameter (Wandelt et al. 2017). Die zugehörigen Box Plots zeigen die **Abbildungen 14** und **15** im Anhang.

##### 4.2.1.1 Transversaler Schichtstapel

Gegenwärtig existieren für die Volumetrie des linken Vorhofs aus den transversalen Schichten keine Referenzwerte für Erwachsene. Hingegen haben Maceira et al. im Jahr 2010 Normalwerte und Referenzbereiche für das  $LAV_{max}$  sowie  $LAV_{max}/BSA$  aus der kurzen Achse ermittelt. Verglichen mit diesen Werten liegen unsere Ergebnisse für  $LAV_{max}$  und  $LAV_{max}/BSA$  in den publizierten Referenzbereichen und dürfen als normwertig betrachtet werden. Über die restlichen linksatrialen Volumina lassen sich keine Aussagen treffen, da diese Parameter in der Arbeit von Maceira et al. nicht untersucht wurden (Maceira et al. 2010; Wandelt et al. 2017). Es ist nicht auszuschließen, dass es einen Unterschied zwischen der Volumetrie des transversalen Schichtstapels und der Auswertung der kurzen Achse gibt (Wandelt et al. 2017). Das Scanprotokoll der vorliegenden Studie hat die Generierung von Bildern in der kurzen Achse nicht vorgesehen. Es war somit nicht möglich die Volumetrie des transversalen Schichtstapels mit der der kurzen Achse zu vergleichen und herauszufinden, ob hinsichtlich der Volumina sowie Funktionsparameter ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Sequenzen existiert. Für die Zukunft ist daher ein Vergleich der beiden Sequenzen in einer ausreichenden Anzahl von gesunden Probanden sowie ggf. auch herzkranken Patienten erforderlich.

#### 4.2.1.2 Biplanare Flächen-Längen-Methode

Verglichen mit der Publikation von Hudsmith et al. liegen die Werte unserer Studiengesamtkohorte für  $LAV_{\max}$  und  $LAV_{\min}$  in den nachträglich berechneten Referenzbereichen und dürfen auch an dieser Stelle als normwertig angesehen werden (siehe Anhang, **Tabelle 38**) (Hudsmith et al. 2005; Wandelt et al. 2017). Betrachtet man die Volumina zusätzlich getrennt nach dem Geschlecht, liegen die Ergebnisse sowohl der männlichen als auch der weiblichen Studienteilnehmer ebenfalls in den nachträglich berechneten Referenzbereichen (siehe Anhang, **Tabelle 38**). An dieser Stelle lassen sich keine Aussagen über das  $LAV_{\text{pre-ac}}$  machen, da dies in der Referenzstudie nicht untersucht wurde. Eine Einschränkung für den Vergleich unserer Ergebnisse mit denen von Hudsmith et al. ist, dass das linke Vorhofohr in den Analysen von Hudsmith et al. mit in das linksatriale Volumen eingeschlossen wurde. Aus den in **Kapitel 2.3.2.1** und **2.3.2.2** erläuterten Gründen wurde das linke Vorhofohr aus der Volumetrie des linken Vorhofs jedoch ausgeschlossen (Wandelt et al. 2017). An diesem Punkt bleibt es fraglich, ob der Einschluss des linken Vorhofohres in die Volumetrie des linken Vorhofs zu einer statistisch signifikanten Vergrößerung der linksatrialen Volumina geführt hätte. Hierzu wären weiterführende Untersuchungen in einer größeren Studienkohorte notwendig.

#### 4.2.1.3 Linksatriale Funktionsparameter

Vergleicht man die Resultate unserer Studienteilnehmer für die linksatrialen Ejektionsfraktionen mit den Werten der Gesamtstudienpopulation aus der Publikation von Maceira et al., so liegen die Werte für die  $LAEF_{\text{Total}}$  und  $LAEF_{\text{Aktiv}}$  in den angegebenen Referenzbereichen. Die von uns ermittelte  $LAEF_{\text{Passiv}}$  ist hingegen deutlich niedriger. Ähnliches zeigt sich bei der Betrachtung der linksatrialen Ejektionsfraktionen getrennt nach dem Geschlecht (Maceira et al. 2016). Bei der Beurteilung der Funktionsparameter getrennt nach Altersgruppen (Altersklasse  $\leq 69$  Jahre sowie Altersklasse  $\geq 70$  Jahre; Ergebnisse der hier zugrundeliegenden Studienkohorte siehe **Tabelle 39** und **40** im Anhang) zeigt sich hingegen, dass alle drei Werte ( $LAEF_{\text{Total}}$ ,  $LAEF_{\text{Passiv}}$ ,  $LAEF_{\text{Aktiv}}$ ) unserer Studienprobanden in den von Maceira et al. ermittelten altersspezifischen Referenzwerten liegen und somit als normal gewertet werden können (Maceira et al. 2016). Dies gilt sowohl für die biplanare Flächen-Längen-Methode als auch für die Volumetrie des transversalen Schichtstapels. Die Auswertung der transversalen Schichten resultiert jedoch insgesamt in niedrigeren linksatrialen Ejektionsfraktionen als die Anwendung der biplanaren Flächen-Längen-Methode.

#### 4.2.1.4 Reproduzierbarkeit

Sowohl die Intra- als auch die Inter-Observer-Übereinstimmung lagen für beide Methoden in einem guten bis sehr guten Bereich. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (Intraclass Correlation Coefficient, ICC) war bei beiden Untersuchern leicht besser für die Auswertungen der transversalen Schichten. Eine mögliche Erklärung für das schlechtere Abschneiden der

biplanaren Flächen-Längen-Methode könnte sein, dass dieser Algorithmus auf der Analyse von insgesamt nur zwei Schichten (2CV und 4CV) beruht und daher eine größere Anfälligkeit gegenüber kleinen Abweichungen in der Kontursetzung aufweist (Hudsmith et al. 2007). Bei Anwendung der Multislice-Methode werden Abweichungen in der Kontursetzung durch die Auswertung mehrerer konsekutiver Schichten vermutlich besser ausgeglichen (Wandelt et al. 2017).

#### 4.2.1.5 Bewertung der Methoden zur Vorhofvolumetrie

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die genutzten Methoden zur Volumetrie des linken Vorhofs nicht äquivalent zueinander verwendet werden können. Die Anwendung der biplanaren Flächen-Längen-Methode führt im Vergleich mit der Auswertung des transversalen Schichtstapels zu einer Unterschätzung der linksatrialen Volumina und einer Überschätzung der linksatrialen Funktionsparameter. In Hinblick auf die Reproduzierbarkeit eignen sich beide Methoden hingegen nahezu gleich gut (Wandelt et al. 2017). Die Vorteile der biplanaren Flächen-Längen-Methode liegen in der schnelleren Bildakquisition und -analyse. Allerdings beruht diese Methode bzw. der Algorithmus auf geometrischen Annahmen, die der komplexen und variablen Anatomie des linken Vorhofs nicht gerecht werden können. Die Schnelligkeit und die gute Reproduzierbarkeit machen die biplanare Flächen-Längen-Methode jedoch zu einer nützlichen Methode, um einen raschen und orientierenden Überblick zu erhalten. Sobald eine exakte Bestimmung der linksatrialen Volumina und Funktionsparameter gefordert ist, sollte auf eine Multislice-Methode zurückgegriffen werden, da die Analyse des linken Vorhofs über mehrere konsekutive Schichten hinweg eine zuverlässigere Abdeckung anatomischer Varianten ermöglicht (Wandelt et al. 2017). Zusammenfassend eignet sich die Auswertung der transversalen Schichten besser, um eine akkurate und realistische Bestimmung der linksatrialen Volumina und Funktionsparameter zu erlangen (Wandelt et al. 2017).

#### 4.2.2 Zusammenhang des linksatrialen Volumens und der linksatrialen Funktionsparameter mit der linksatrialen Fibrose

Aus den in **Kapitel 4.2.1.5** erläuterten Gründen wurden für die anschließenden statistischen Auswertungen nur die Volumina und Funktionsparameter aus der Analyse des transversalen Schichtstapels genutzt.

Die Fibroelast des linken Vorhofs konnte in der vorliegenden Studie in keinen eindeutigen Zusammenhang mit den linksatrialen Volumina und Funktionsparametern gebracht werden. In den Spearman-Korrelationen zeigten sich lediglich schwach negative Korrelationen der linksatrialen Fibrose mit den linksatrialen Volumina sowie schwach positive Korrelationen mit den Funktionsparametern  $LAEF_{Total}$  und  $LAEF_{Aktiv}$ . Dies impliziert eine Reduktion der linksatrialen Volumina und eine Verbesserung der linksatrialen Funktionsparameter mit steigender Fibroelast und steht im Gegensatz zu bisherigen Studienerkenntnissen. In der



Arbeit von Chrispin et al. wird eine schwach positive Assoziation zwischen der Fibrose und dem linksatrialen Volumen beschrieben (Chrispin et al. 2016). Oakes et al. berichten von einem signifikanten Unterschied im linksatrialen Volumen zwischen Patienten mit einer milden oder moderaten Fibroelast und Patienten mit einer extensiven Fibrosierung. Dabei wies die Kohorte mit der extensiv ausgeprägten Fibrose das größte linksatriale Volumen auf (Oakes et al. 2009). Hingegen konnte in anderen Studien keine Assoziation der Fibrose mit dem linksatrialen Volumen nachgewiesen werden (Akoum et al. 2013; Dewire et al. 2014; Sramko et al. 2015). Hinsichtlich des Zusammenhangs der linksatrialen Fibrose mit der Funktion des linken Vorhofs haben mehrere Studien übereinstimmend zeigen können, dass die fibrotische Umwandlung des Vorhofmyokards mit einer Einschränkung der linksatrialen Funktion einhergeht (Gasparovic et al. 2014; Habibi et al. 2015; Habibi et al. 2016; Kuppahally et al. 2010b).

Einen möglichen Erklärungsansatz für die Ergebnisse der vorliegenden Studie liefert ebenfalls die geringe prozentuale Ausprägung der linksatrialen Fibrose. Die oben genannten Korrelationen der Fibrose mit den linksatrialen Volumina und Funktionsparametern können somit durch Zufall entstanden sein. Ein Unterschied unserer Arbeit zu den im vorherigen Absatz zitierten Studien ist auch an dieser Stelle, dass die oben genannten Studien an einem an Vorhofflimmern erkrankten Patientenkollektiv durchgeführt worden sind. Ein Vergleich ist daher nur unter eingeschränkten Bedingungen möglich.

#### **4.2.3 Zusammenhang des linksatrialen Volumens und der linksatrialen Funktionsparameter mit Vorhofflimmern und dem ischämischen Schlaganfall**

Das linksatriale Volumen ist sowohl bei der Entstehung von Vorhofflimmern als auch im weiteren Krankheitsverlauf von hoher klinischer Relevanz (Jahnke et al. 2011; Osranek et al. 2005; Sanfilippo et al. 1990; Tsang et al. 2006; Vaziri et al. 1994). Die in der vorliegenden Studie erhaltenen Volumina können durch den Vergleich mit Referenzstudien als normwertig betrachtet werden. Dieses Ergebnis lässt sich gut in Übereinstimmung mit der ausgebliebenen Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern innerhalb der Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie bringen. Dagegen lassen sich die linksatrialen Volumina in keinen eindeutigen Zusammenhang mit der zerebralen Ischämie in der Vorgeschichte unserer Patienten bringen.

Für die linksatrialen Volumina gibt es einen offensichtlichen Ausreißer in den entsprechenden Bland-Altman-Plots (siehe Anhang, **Abbildung 14**). Zusätzlich zu den deutlich erhöhten linksatrialen Volumina weist dieser Patient eine symmetrische linksventrikuläre Dilatation auf. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion dieses Patienten ist mit 61 % jedoch im Normbereich. Eine Ursache für die deutlich erhöhten linksatrialen und linksventrikulären Volumina ließ sich nicht eruieren (Wandelt et al. 2017).

Bei Patienten mit Vorhofflimmern kommt es nicht nur zu einer Volumenzunahme des linken Vorhofs, sondern zusätzlich auch zu einer Erniedrigung der linksatrialen Funktionsparameter bzw. Ejektionsfraktionen (Habibi et al. 2015; Habibi et al. 2016; Kuppahally et al. 2010b). Die

von uns erhaltenen linksatrialen Funktionsparameter dürfen, genauso wie die linksatrialen Volumina, zusammenfassend als normal gewertet werden und stehen damit ebenfalls in guter Übereinstimmung mit der ausgebliebenen Detektion von Vorhofflimmern bei unseren Studienteilnehmern.

### 4.3 Fazit

Die vorliegende Studie hat bestätigt, dass die Detektion und Quantifizierung von Fibrose im linken Vorhof mittels 3D-Late Gadolinium Enhancement in der kardialen Magnetresonanztomographie durchführbar ist. Die linksatriale Fibroselast der gescannten Studienteilnehmer liegt in einem ähnlich niedrigen Prozentbereich wie die von gesunden Kontrollprobanden und ist deutlich geringer als das Ausmaß der linksatrialen Fibrose von Patienten mit Vorhofflimmern in Vergleichsstudien. Damit steht das geringe Ausmaß der linksatrialen Fibrose in Übereinstimmung zu der ausgebliebenen Detektion von Vorhofflimmern bei unseren Studienteilnehmern innerhalb der Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie. Einen eindeutigen Erklärungsansatz für die zerebrale Ischämie in der Vorgeschichte unserer Studienteilnehmer kann die linksatriale Fibrose in der vorliegenden Arbeit nicht liefern. Wäre die linksatriale Fibrose bei unseren Studienteilnehmern unabhängig von einer zugrundeliegenden kardialen Arrhythmie ein entscheidender Faktor für die Entwicklung der zerebralen Ischämie gewesen, so wäre in meinen Augen eine deutlich höhere linksatriale Fibroselast bei unseren Studienteilnehmern zu erwarten gewesen. Es ist sowohl aufgrund der Ergebnisse für der Fibrosequantifizierung im linken Vorhof als auch aufgrund der Ergebnisse der linksatrialen Volumetrie und Funktionsanalyse zusammenfassend davon auszugehen, dass bei dem untersuchten Studienkollektiv insgesamt gesunde linke Vorhöfe und keine Hinweise auf eine Erkrankung im Sinne einer „fibrotischen atrialen Kardiomyopathie“ vorliegen.

Die „Herz-Hirn-Achse“ scheint komplexer zu sein, als es über lange Zeit hinweg angenommen wurde. Die Thematik der linksatrialen Fibrose mit ihrer Bedeutung für die Pathogenese und Therapie des Vorhofflimmerns sowie ihr Einfluss auf das Risiko für die Entstehung einer zerebralen Ischämie werden mit Sicherheit auch in den kommenden Jahren eine bedeutende Rolle auf dem Gebiet der kardio- und zerebrovaskulären Forschung spielen. Die Fragestellung, ab welchem Ausmaß der fibrotischen Veränderungen im linken Vorhof von einem pathologischen Geschehen ausgegangen werden muss, bietet einen Anreiz für weitere Untersuchungen auf diesem Themengebiet. Weitere multizentrische und prospektive Studien sind erforderlich, um die Dreiecksbeziehung von linksatrialer Fibrose, Vorhofflimmern und ischämischem Schlaganfall zu erforschen und eine bessere und gezieltere Therapie von Risikopatienten zu ermöglichen.

## 4.4 Studienlimitationen

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf, auf die ich in dem folgenden Abschnitt näher eingehen werde.

Zunächst muss hier die relativ kleine Stichprobengröße von  $n = 31$  erwähnt werden. Zudem konnten in die MRT-Studie nur Studienteilnehmer aus dem Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studienstandort Göttingen eingeschlossen werden. Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Teilnehmer aus den drei weiteren Studienstandorten (Mainz, Sande und Wiesbaden) wurden nicht in die hier vorliegende Arbeit eingeschlossen. Weiterhin kamen Probanden mit einer Kontraindikation für eine Untersuchung mittels kardialer Magnetresonanztomographie (z. B. Einschränkung der Nierenfunktion, Klaustrophobie oder nicht MRT-taugliche Implantate/Schrittmacher) von Beginn an nicht für die MRT-Substudie in Frage. Im zugrundeliegenden Studiendesign war es zudem nicht vorgesehen, eine Gruppe von gesunden Kontrollprobanden bzw. Probanden ohne einen ischämischen Schlaganfall in der Vorgeschichte mittels kardialer MRT zu untersuchen. Somit können in dieser Arbeit keine Aussagen über die linksatriale Fibrose sowie die linksatrialen Volumina und Funktionsparameter bei gesunden Probanden bzw. Probanden ohne eine zerebrale Ischämie getroffen werden. Eine weitere Einschränkung ergibt sich daraus, dass in den prospektiven Untersuchungen der Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie bei keinem der 31 untersuchten Probanden (paroxysmales) Vorhofflimmern detektiert werden konnte. Somit war es leider nicht möglich vergleichende Subgruppenanalysen von Studienteilnehmern mit und ohne Vorhofflimmern durchzuführen. Für zukünftige Untersuchungen wäre es daher zunächst sinnvoll insgesamt eine größere Anzahl an Probanden aus verschiedenen klinischen Standorten einzuschließen und vergleichende Untersuchungen von unterschiedlichen Subgruppen durchzuführen. Eine weitere Einschränkung liegt in der relativ langen Dauer zwischen Auftreten des zerebralen Indexevents und der kardialen Magnetresonanztomographie. Um die Zeit als mögliche Störvariable zu minimieren, ist es für weitere Untersuchungen erstrebenswert, die kardiale MRT-Diagnostik möglichst zeitnah zum Indexevent durchzuführen. Eine potentielle Dynamik der Fibrose im linken Vorhof und damit möglicherweise einhergehende kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse können durch eine prospektive Verfolgung der Studienkohorte und eine Wiederholung der kardialen MRT nach einem definierten Zeitraum erfasst werden. Für die Evaluation der Vergleichbarkeit der Simpson's Methode im transversalen Schichtstapel mit der biplanaren Flächen-Längen-Methode zur linksatrialen Volumetrie und Funktionsanalyse gilt zu beachten, dass dieser Methodenvergleich an einem Studienkollektiv mit einer zerebralen Ischämie in der Vorgeschichte durchgeführt wurde und keine gesunde Kontrollgruppe zur Verfügung stand (Wandelt et al. 2017). Auch wenn bei keinem der Probanden ein Vorhofflimmern diagnostiziert werden konnte und sowohl das Ausmaß der linksatrialen Fibrose als auch die linksatriale Volumetrie und Funktionsanalyse auf gesunde linke Vorhöfe hindeuten, ist es erstrebenswert, den Methodenvergleich in einer ausreichend hohen Zahl an gesunden

Probanden zu wiederholen und zusätzlich die Vergleichbarkeit mit der Volumetrie und Funktionsanalyse aus der kurze Achse zu überprüfen.

## 5 Zusammenfassung

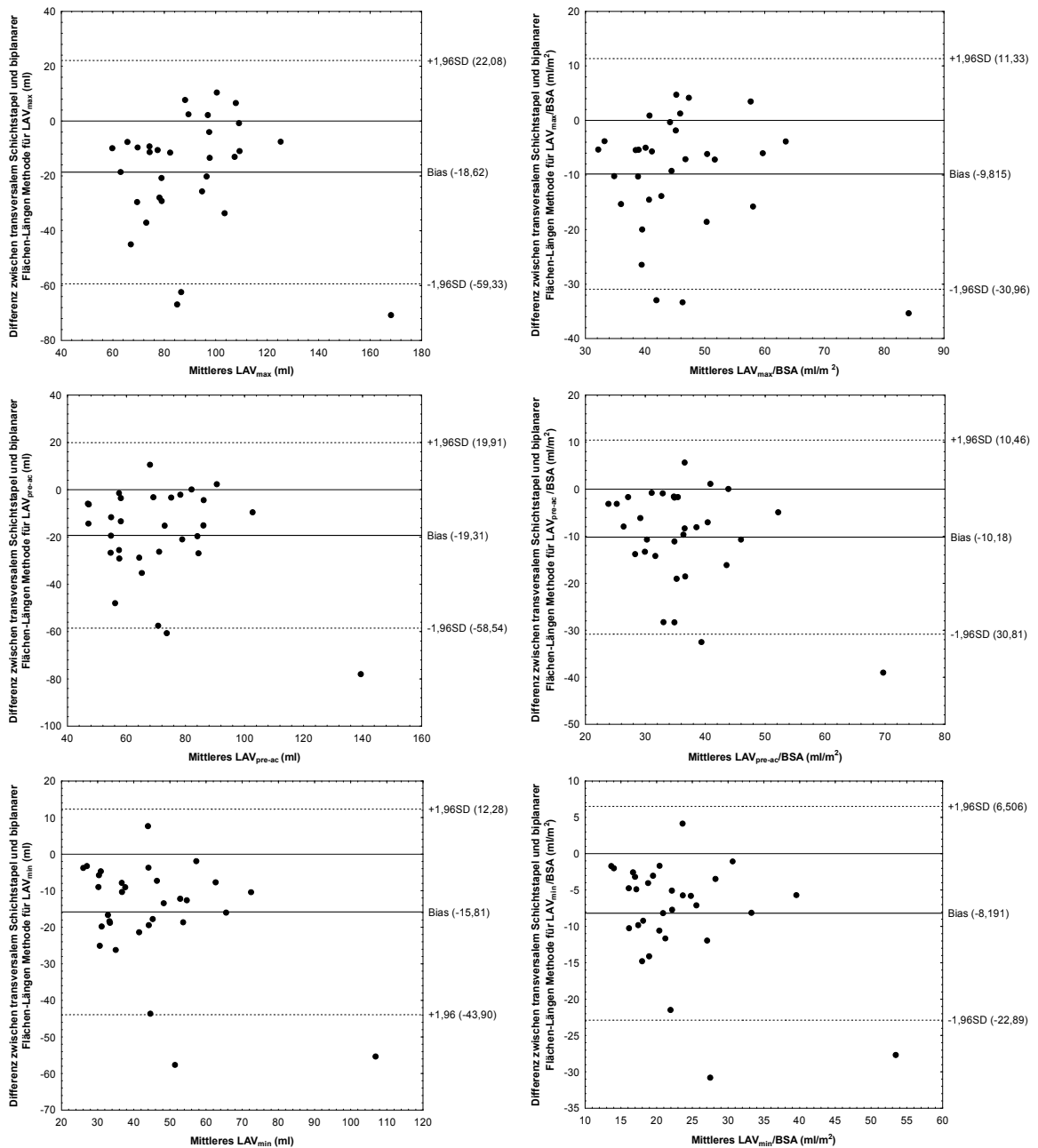
Vorhofflimmern zählt zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines ischämischen Schlaganfalls. Dabei gilt die linksatriale Fibrose als Kennzeichen des strukturellen Remodeling bei Vorhofflimmern und kann mithilfe einer modernen, hochauflösenden 3D-Late Gadolinium Enhancement-Sequenz in der kardialen Magnetresonanztomographie nicht-invasiv dargestellt und quantifiziert werden.

Nach dem aktuellen Kenntnisstand ist dies die erste Studie, die sich mit der Detektion und Quantifizierung der linksatrialen Fibrose bei einem Studienkollektiv mit einer zerebralen Ischämie, aber ohne vorbekanntes Vorhofflimmern in der Anamnese beschäftigt hat. Hierbei wurde untersucht, ob die linksatriale Fibrose bei dem oben genannten Studienkollektiv in einen Zusammenhang mit einer möglichen Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern innerhalb der prospektiven, randomisierten und kontrollierten Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie sowie der zerebralen Ischämie gebracht werden kann. Insgesamt wurden 31 Probanden (14 Männer, 17 Frauen,  $70,5 \pm 6,2$  Jahre) der Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie am 3 Tesla-Magnetresonanztomographen der Universitätsmedizin Göttingen untersucht. Bei 29 Probanden war die Quantifizierung der Fibrose erfolgreich und ergab eine mediane linksatriale Fibroelast von 1,6 % (Minimum: 0,1 %, Maximum: 3,7 %). Das ermittelte Ausmaß der linksatrialen Fibrose ist vergleichbar mit der Fibroelast von gesunden Probanden und zudem deutlich geringer als die Fibroelast von Patienten mit Vorhofflimmern in Vergleichsstudien. Die geringe Fibroelast in der vorliegenden Arbeit steht damit in Übereinstimmung zu der ausgebliebenen Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern bei unseren Studienteilnehmern innerhalb der Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine gering ausgeprägte linksatriale Fibroelast eine Erkrankung an (paroxysmalem) Vorhofflimmern mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließt. Weiterhin ergab die zusätzlich durchgeführte Volumetrie und Funktionsanalyse des linken Vorhofs normwertige Ergebnisse für unser Studienkollektiv. Eine linksatriale Dilatation und Reduktion der linksatrialen Funktionsparameter zählen ebenso wie die fibrotischen Myokardveränderungen zu den charakteristischen Merkmalen von Vorhofflimmern. Die in der vorliegenden Arbeit erhaltenen normwertigen Ergebnisse für die linksatriale Volumetrie und Funktionsanalyse stehen daher ebenfalls in Einklang mit der ausgebliebenen Detektion von (paroxysmalem) Vorhofflimmern innerhalb Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>. Weder das Ausmaß der linksatrialen Fibrose noch die Ergebnisse der linksatrialen Volumetrie und Funktionsanalyse können einen Erklärungsansatz für die zerebrale Ischämie in der Anamnese unserer Studienteilnehmer liefern. Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass bei dem genannten Studienkollektiv zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung insgesamt gesunde linke Vorhöfe vorliegen und sich keine

Hinweise auf eine atriale Grunderkrankung im Sinne einer „fibrotischen atrialen Kardiomyopathie“ finden lassen.

Weitere Studien sind erforderlich, um den pathophysiologischen Zusammenhang von linksatrialer Fibrose und dem ischämischen Schlaganfall - sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne Vorhofflimmern - weiter zu entschlüsseln.

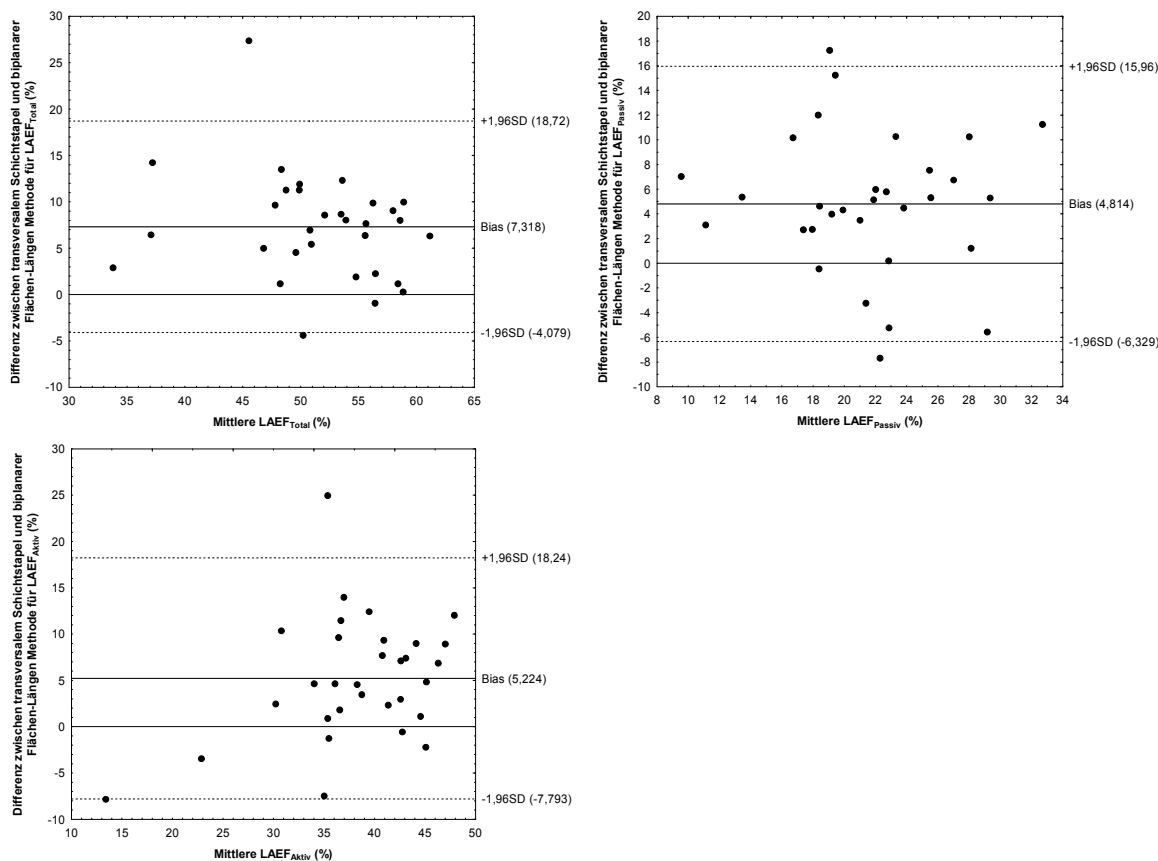
## 6 Anhang



**Abbildung 14:** Vergleich von transversalem Schichtstapel und biplanarer Flächen-Längen-Methode zur Bestimmung der linksatrialen Volumina – Box Plots

LAV: linksatriales Volumen, max: maximal, pre-ac: vor der atrialen Kontraktion, min: minimal, BSA: Körperoberfläche

(Modifiziert nach Wandelt et al. 2017. Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.)



**Abbildung 15:** Vergleich von transversalem Schichtstapel und biplanarer Flächen-Längen-Methode zur Bestimmung der linksatrialen Funktionsparameter – Box Plots

LAEF: linksatriale Ejektionsfraktion

(Modifiziert nach Wandelt et al. 2017. Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.)

**Tabelle 38** zeigt einen Auszug der Ergebnisse von Hudsmith et al. für die Quantifizierung der linksatrialen Volumina (LAV<sub>max</sub> und LAV<sub>min</sub>) und der linksatrialen Ejektionsfraktion (LAEF) mittels biplanarer Flächen-Längen-Methode (Mittelwert ± Standardabweichung) (Hudsmith et al. 2005). Die Angaben in den Klammern (grau) stellen die nachträglich berechneten Referenzbereiche dar (Referenzbereich = Mittelwert ± 1,96 • Standardabweichung).

**Tabelle 38:** Normalwerte und Referenzbereiche LAV und LAEF – Biplanare Flächen-Längen-Methode

	Gesamt	Männer	Frauen
LAV <sub>max</sub> (ml)	97 ± 27 (44 - 150)	103 ± 30 (44 - 162)	89 ± 21 (48 - 130)
LAV <sub>min</sub> (ml)	44 ± 13 (18 - 70)	46 ± 14 (19 - 73)	41 ± 11 (19 - 63)
LAEF (%)	54 ± 12 (30 - 78)	55 ± 13 (29 - 81)	53 ± 9 (35 - 71)

LAV: linksatriales Volumen, max: maximal, min: minimal, LAEF: linksatriale Ejektionsfraktion.

(Modifiziert nach Hudsmith et al. 2005. Mit freundlicher Genehmigung von Taylor & Francis.)



**Tabelle 39:** Linksatriale Funktionsparameter für die Altersgruppe  $\leq 69$  Jahre

	Transversaler Schichtstapel					Biplanare Flächen-Längen-Methode				
	Alle (n = 14)					Alle (n = 14)				
	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil
LAEF <sub>Total</sub> (%)	52,1	30,1	58,7	44,2	56,9	57,7	35,2	64,3	48,8	59,0
LAEF <sub>Passiv</sub> (%)	21,1	6,0	32,0	16,1	26,7	25,4	13,1	38,3	19,8	28,7
LAEF <sub>Aktiv</sub> (%)	38,9	17,3	46,2	30,0	42,9	43,2	9,5	49,7	36,0	46,2
	Männer (n = 8)					Männer (n = 8)				
	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil
LAEF <sub>Total</sub> (%)	50,8	30,1	58,7	39,1	56,1	56,8	40,3	59,0	49,9	58,3
LAEF <sub>Passiv</sub> (%)	21,1	6,0	32,0	14,2	27,3	23,5	13,1	38,3	20,3	27,6
LAEF <sub>Aktiv</sub> (%)	34,8	24,6	44,0	27,8	41,2	42,4	21,1	46,8	33,6	44,5
	Frauen (n = 6)					Frauen (n = 6)				
	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil
LAEF <sub>Total</sub> (%)	52,6	32,3	58,0	47,6	57,8	59,2	35,2	64,3	48,8	62,5
LAEF <sub>Passiv</sub> (%)	21,1	10,4	26,7	18,2	26,1	28,1	18,2	32,0	18,5	30,4
LAEF <sub>Aktiv</sub> (%)	40,9	17,3	46,2	35,6	42,9	45,1	9,5	49,7	37,5	47,6

n: Anzahl von Patienten, Med.: Median, Min.: Minimum, Max.: Maximum, LAEF: linksatriale Ejektionsfraktion

**Tabelle 40:** Linksatriale Funktionsparameter für die Altersgruppe  $\geq 70$  Jahre

	Transversaler Schichtstapel					Biplanare Flächen-Längen-Methode				
	Alle (n = 17)					Alle (n = 17)				
	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil
LAEF <sub>Total</sub> (%)	47,5	31,8	54,6	44,0	51,3	55,7	48,0	63,9	53,6	59,2
LAEF <sub>Passiv</sub> (%)	19,0	9,6	25,5	16,0	21,7	22,9	12,7	33,1	20,2	26,0
LAEF <sub>Aktiv</sub> (%)	36,1	22,9	42,5	33,3	39,6	42,5	31,4	53,9	38,4	45,7
	Männer (n = 6)					Männer (n = 6)				
	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil
LAEF <sub>Total</sub> (%)	45,6	41,6	53,8	43,0	47,8	55,4	52,6	56,4	54,3	55,9
LAEF <sub>Passiv</sub> (%)	16,9	11,8	22,9	16,0	22,7	22,1	18,7	28,2	19,3	27,0
LAEF <sub>Aktiv</sub> (%)	33,5	31,6	40,2	31,7	37,0	41,9	36,4	45,7	38,4	44,6
	Frauen (n = 11)					Frauen (n = 11)				
	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil	Med.	Min.	Max.	Unteres Quartil	Oberes Quartil
LAEF <sub>Total</sub> (%)	48,2	31,8	54,6	44,3	52,4	57,9	48,0	63,9	51,9	61,2
LAEF <sub>Passiv</sub> (%)	19,3	9,6	25,5	11,6	21,7	24,5	12,7	33,1	20,2	26,0
LAEF <sub>Aktiv</sub> (%)	36,2	22,9	42,5	34,9	41,1	44,1	31,4	53,9	35,8	48,6

n: Anzahl von Patienten, Med.: Median, Min.: Minimum, Max.: Maximum, LAEF: linksatriale Ejektionsfraktion

## 7 Literaturverzeichnis

- Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TS (2006): Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 47, 2357-2363
- Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd (1993): Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24, 35-41
- Akoum N, Daccarett M, McGann C, Segerson N, Vergara G, Kuppahally S, Badger T, Burgon N, Haslam T, Kholmovski E, et al. (2011): Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22, 16-22
- Akoum N, Fernandez G, Wilson B, McGann C, Kholmovski E, Marrouche N (2013): Association of atrial fibrosis quantified using LGE-MRI with atrial appendage thrombus and spontaneous contrast on transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 24, 1104-1109
- Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kleber AG, Lab MJ, Legato MJ, Rosen MR, Schwartz PJ, Spooner PM, Van Wagoner DR, et al. (2001): Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 103, 769-777
- Allessie M, Ausma J, Schotten U (2002): Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 54, 230-246
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG (2009): New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 27, 502-508
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG (2013): The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 36, 1-5
- Anderson KR, Sutton MG, Lie JT (1979): Histopathological types of cardiac fibrosis in myocardial disease. *J Pathol* 128, 79-85
- Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, Ayata C, Towfighi A, Smith EE, Chong JY, et al. (2007): A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke* 38, 2979-2984
- Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S (2013): Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 167, 1807-1824
- Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB, Gersh BJ, Rosales AG, Bailey KR, Petty GW, Wiebers DO, Tsang TS (2004): Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 79, 1008-1014
- Bauner KU, Biffar A, Greif M, Becker A, Picciolo M, Theisen D, Sandner TA, Notohamiprodjo M, Reiser MF, Wintersperger BJ (2010): Late-Gadolinium-Enhancement in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung. Technische Grundlagen, Kontrastoptimierung und klinische Anwendung. *Radiologie* 50, 523-531

- Bayes de Luna A, Baranchuk A, Martinez-Selles M, Platonov PG (2017): Anticoagulation in patients at high risk of stroke without documented atrial fibrillation. Time for a paradigm shift? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 22, e12417
- Begg GA, Holden AV, Lip GY, Plein S, Tayebjee MH (2016): Assessment of atrial fibrosis for the rhythm control of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 220, 155-161
- Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ (2000): Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2, 271-278
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA (1994): Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama* 271, 840-844
- Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D (1995): Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 92, 835-841
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D (1998): Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 98, 946-952
- Berger K, Weltermann B, Kolominsky-Rabas P, Meves S, Heuschmann P, Bohner J, Neundorfer B, Hense HW, Buttner T (1999): Untersuchung zur Reliabilität von Schlaganfallskalen. Die deutschen Versionen von NIHSS, ESS und Rankin Scale. *Fortschr Neurol Psychiatr* 67, 81-86
- Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, Kottkamp H, Dhein S (2004): Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart* 90, 400-405
- Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, Lau CP, Van Gelder IC, Hohnloser SH, Carlson M, et al. (2014): Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 129, 2094-2099
- Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, et al. (1989): Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20, 864-870
- Bruder O, Wagner A, Lombardi M, Schwitter J, van Rossum A, Pilz G, Nothnagel D, Steen H, Petersen S, Nagel E, et al. (2013): European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry--multi national results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson* 15, 9
- Burstein B, Nattel S (2008): Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 51, 802-809
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, et al. (2010): Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 12, 1360-1420
- Chrispin J, Ipek EG, Habibi M, Yang E, Spragg D, Marine JE, Ashikaga H, Rickard J, Berger RD, Zimmerman SL, et al. (2016): Clinical predictors of cardiac magnetic resonance late gadolinium enhancement in patients with atrial fibrillation. *Europace* 19, 371-377
- Chuang ML, Hibberd MG, Salton CJ, Beaudin RA, Riley MF, Parker RA, Douglas PS, Manning WJ (2000): Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction:

- assessment by two- and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* **35**, 477-484
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH, Jr., Zheng ZJ, et al. (2014a): Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* **129**, 837-847
- Chugh SS, Roth GA, Gillum RF, Mensah GA (2014b): Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. *Glob Heart* **9**, 113-119
- Cochet H, Mouries A, Nivet H, Sacher F, Derval N, Denis A, Merle M, Relan J, Hocini M, Haïssaguerre M, et al. (2015): Age, atrial fibrillation, and structural heart disease are the main determinants of left atrial fibrosis detected by delayed-enhanced magnetic resonance imaging in a general cardiology population. *J Cardiovasc Electrophysiol* **26**, 484-492
- Constantine G, Shan K, Flamm SD, Sivananthan MU (2004): Role of MRI in clinical cardiology. *Lancet* **363**, 2162-2171
- Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, Burgon NS, Mahnkopf C, Vergara G, Kholmovski E, McGann CJ, Parker D, Brachmann J, et al. (2011): Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **57**, 831-838
- Dewire J, Khurram IM, Pashakhanloo F, Spragg D, Marine JE, Berger RD, Ashikaga H, Rickard J, Zimmerman SL, Zipunnikov V, et al. (2014): The association of pre-existing left atrial fibrosis with clinical variables in patients referred for catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin Med Insights Cardiol* **8**, 25-30
- Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S (1999): Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke* **30**, 2019-2024
- Dodge HT, Sandler H, Ballew DW, Lord JD, Jr. (1960): The use of biplane angiocardigraphy for the measurement of left ventricular volume in man. *Am Heart J* **60**, 762-776
- Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E (2015): Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol* **66**, 943-959
- Freedman B, Potpara TS, Lip GY (2016): Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet* **388**, 806-817
- Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas LE, et al. (2015): Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* **8**, 393-402
- Fröhlich JM: MR-Kontrastmittel. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B (Hrsg.): *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. 7. Auflage; Springer Verlag, Berlin 2014, 109-140
- Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A (1997): Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* **96**, 1180-1184
- Gal P, Marrouche NF (2017): Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *Eur Heart J* **38**, 14-19

- Gasparovic H, Cikes M, Kopjar T, Hlupic L, Velagic V, Milicic D, Bijmens B, Colak Z, Biocina B (2014): Atrial apoptosis and fibrosis adversely affect atrial conduit, reservoir and contractile functions. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **19**, 223-231
- Gattellari M, Goumas C, Aitken R, Worthington JM (2011): Outcomes for patients with ischaemic stroke and atrial fibrillation: the PRISM study (A Program of Research Informing Stroke Management). *Cerebrovasc Dis* **32**, 370-382
- Gleixner C, Müller MJ, Wirth SB: *Neurologie und Psychiatrie: Für Studium und Praxis*. Auflage 11; Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach 2017
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2001): 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* **285**, 2370-2375
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, et al. (2006): Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* **113**, e873-e923
- Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC (2001): Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* **32**, 2559-2566
- Grobner T (2006): Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* **21**, 1104-1108
- Habibi M, Lima JA, Khurram IM, Zimmerman SL, Zipunnikov V, Fukumoto K, Spragg D, Ashikaga H, Rickard J, Marine JE, et al. (2015): Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging* **8**, e002769
- Habibi M, Samiei S, Ambale Venkatesh B, Opdahl A, Helle-Valle TM, Zareian M, Almeida AL, Choi EY, Wu C, Alonso A, et al. (2016): Cardiac Magnetic Resonance-Measured Left Atrial Volume and Function and Incident Atrial Fibrillation: Results From MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circ Cardiovasc Imaging* **9**, e004299
- Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J (1998): Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* **339**, 659-666
- Harrison JL, Jensen HK, Peel SA, Chiribiri A, Grondal AK, Bloch LO, Pedersen SF, Bentzon JF, Kolbitsch C, Karim R, et al. (2014): Cardiac magnetic resonance and electroanatomical mapping of acute and chronic atrial ablation injury: a histological validation study. *Eur Heart J* **35**, 1486-1495
- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ, Cryptogenic Stroke EIWG (2014): Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* **13**, 429-438
- Herold G: *Innere Medizin 2018*. Gerd Herold (Verlag), Köln 2017

- Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, Torrent M, Wolfe CD (2009): Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* **40**, 1557-1563
- Higgins P, MacFarlane PW, Dawson J, McInnes GT, Langhorne P, Lees KR (2013): Noninvasive cardiac event monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke* **44**, 2525-2531
- Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL (2015): Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol* **65**, 2239-2251
- Hof I, Chilukuri K, Arbab-Zadeh A, Scherr D, Dalal D, Nazarian S, Henrikson C, Spragg D, Berger R, Marine J, et al. (2009): Does left atrial volume and pulmonary venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol* **20**, 1005-1010
- Hoit BD (2014): Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol* **63**, 493-505
- Hombach V, Merkle N, Rasche V, Bernhardt P, Rottbauer W (2011): Die Rolle der Kardio-MRT bei Diagnose und Prognosebeurteilung der Herzinsuffizienz. *Herz* **36**, 84-93
- Hösch O, Sohns JM, Nguyen TT, Lauerer P, Rosenberg C, Kowallick JT, Kutty S, Unterberg C, Schuster A, Fasshauer M, et al. (2014): The total right/left-volume index: a new and simplified cardiac magnetic resonance measure to evaluate the severity of Ebstein anomaly of the tricuspid valve: a comparison with heart failure markers from various modalities. *Circ Cardiovasc Imaging* **7**, 601-609
- Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Neubauer S (2005): Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* **7**, 775-782
- Hudsmith LE, Cheng AS, Tyler DJ, Shirodaria C, Lee J, Petersen SE, Francis JM, Clarke K, Robson MD, Neubauer S (2007): Assessment of left atrial volumes at 1.5 Tesla and 3 Tesla using FLASH and SSFP cine imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* **9**, 673-679
- Hünerbein R: Radiologische Verfahren. In: Reiser M, Kuhn FP, Debus J (Hrsg.): *Duale Reihe Radiologie*. 4. Auflage; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2017, 73-106
- Jahnke C, Fischer J, Mirelis JG, Kriatselis C, Gerds-Li JH, Gebker R, Manka R, Schnackenburg B, Fleck E, Paetsch I (2011): Cardiovascular magnetic resonance imaging for accurate sizing of the left atrium: predictability of pulmonary vein isolation success in patients with atrial fibrillation. *J Magn Reson Imaging* **33**, 455-463
- Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clementy J (1997): A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* **95**, 572-576
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, et al. (2014): 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* **64**, e1-e76
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Jr., Qureshi AI, Rosenfield K, et al. (2013): Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **44**, 870-947

- Kainuma S, Masai T, Yoshitatsu M, Miyagawa S, Yamauchi T, Takeda K, Morii E, Sawa Y (2011): Advanced left-atrial fibrosis is associated with unsuccessful maze operation for valvular atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 40, 61-69
- Kamel H, Okin PM, Longstreth WT, Jr., Elkind MS, Soliman EZ (2015): Atrial cardiopathy: a broadened concept of left atrial thromboembolism beyond atrial fibrillation. *Future Cardiol* 11, 323-331
- Kamel H, Healey JS (2017): Cardioembolic Stroke. *Circ Res* 120, 514-526
- Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D (2014): High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology* 270, 834-841
- Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, Toyoda K, Oba H, Kotoku J, Haruyama T, Kitajima K, Furui S (2015): Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy. *Radiology* 276, 228-232
- Kanda T, Oba H, Toyoda K, Kitajima K, Furui S (2016): Brain gadolinium deposition after administration of gadolinium-based contrast agents. *Jpn J Radiol* 34, 3-9
- Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, Plein S, Tee M, Eng J, Bluemke DA (2015): Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson* 17, 29
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, et al. (2014): Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 45, 2160-2236
- Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM (1999): Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 100, 1992-2002
- Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM (2000): The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 343, 1445-1453
- King JB, Azadani PN, Suksaranjit P, Bress AP, Witt DM, Han FT, Chelu MG, Silver MA, Biskupiak J, Wilson BD, et al. (2017): Left Atrial Fibrosis and Risk of Cerebrovascular and Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 70, 1311-1321
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 37, 2893-2962
- Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU (2002): Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. *Fortschr Neurol Psychiatr* 70, 657-662
- Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B, Schoffski O, Krobot KJ (2006): Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 37, 1179-1183

- Kostin S, Klein G, Szalay Z, Hein S, Bauer EP, Schaper J (2002): Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res* 54, 361-379
- Kottkamp H (2012): Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J Cardiovasc Electrophysiol* 23, 797-799
- Kowallick JT, Kutty S, Edelmann F, Chiribiri A, Villa A, Steinmetz M, Sohns JM, Staab W, Bettencourt N, Unterberg-Buchwald C, et al. (2014a): Quantification of left atrial strain and strain rate using Cardiovascular Magnetic Resonance myocardial feature tracking: a feasibility study. *J Cardiovasc Magn Reson* 16, 60
- Kowallick JT, Lamata P, Hussain ST, Kutty S, Steinmetz M, Sohns JM, Fasshauer M, Staab W, Unterberg-Buchwald C, Bigalke B, et al. (2014b): Quantification of left ventricular torsion and diastolic recoil using cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *PLoS One* 9, e109164
- Krenning G, Zeisberg EM, Kalluri R (2010): The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis. *J Cell Physiol* 225, 631-637
- Kuck KH, Furnkranz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schluter M, Elvan A, Lim HW, Kueffer FJ, Arentz T, et al. (2016): Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J* 37, 2858-2865
- Kuppahally SS, Akoum N, Badger TJ, Burgon NS, Haslam T, Kholmovski E, Macleod R, McGann C, Marrouche NF (2010a): Echocardiographic left atrial reverse remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation is predicted by preablation delayed enhancement of left atrium by magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 160, 877-884
- Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, Rao SN, Blauer J, Fish EN, Dibella EV, et al. (2010b): 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* 3, 231-239
- Landis JR, Koch GG (1977): The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33, 159-174
- Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S (1999): Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 100, 87-95
- Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, Rothwell PM (2015): Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol* 14, 903-913
- Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH (2000a): Induction of cardiac fibrosis by angiotensin II. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 22, 709-723
- Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH (2000b): Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta(1). *Mol Genet Metab* 71, 418-435
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ (2010): Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 137, 263-272
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, et al. (2004): Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 110, 1042-1046



- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, et al. (2012): Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380, 2095-2128
- Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J (1994): Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 25, 2220-2226
- Maceira AM, Cosin-Sales J, Roughton M, Prasad SK, Pennell DJ (2010): Reference left atrial dimensions and volumes by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 12, 65
- Maceira AM, Cosin-Sales J, Prasad SK, Pennell DJ (2016): Characterization of left and right atrial function in healthy volunteers by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 18, 64
- Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jaïs P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, et al. (2014): Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *Jama* 311, 498-506
- McGann C, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Damal K, Wilson B, Cates J, Harrison A, Ranjan R, et al. (2014): Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 7, 23-30
- Michaely HJ, Thomsen HS, Reiser MF, Schoenberg SO (2007): Nephrogene systemische Fibrose - Implikationen für die Radiologie. *Radiologe* 47, 785-793
- Moe GK, Abildskov JA (1959): Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 58, 59-70
- Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA (1964): A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 67, 200-220
- Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM (1995): Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 91, 1588-1595
- Nacif MS, Barranhas AD, Turkbey E, Marchiori E, Kawel N, Mello RA, Falcao RO, Oliveira AC, Jr., Rochitte CE (2013): Left atrial volume quantification using cardiac MRI in atrial fibrillation: comparison of the Simpson's method with biplane area-length, ellipse, and three-dimensional methods. *Diagn Interv Radiol* 19, 213-220
- Nag AC (1980): Study of non-muscle cells of the adult mammalian heart: a fine structural analysis and distribution. *Cytobios* 28, 41-61
- Nanni S, Westenberg JJ, Bax JJ, Siebelink HJ, de Roos A, Kroft LJ (2016): Biplane versus short-axis measures of the left atrium and ventricle in patients with systolic dysfunction assessed by magnetic resonance. *Clin Imaging* 40, 907-912
- Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, Blauer JJ, Rao SN, DiBella EV, Segerson NM, et al. (2009): Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 119, 1758-1767
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, et al. (2011): Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 342, d124

- Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY (2012): The value of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS<sub>2</sub> score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 107, 1172-1179
- Oppo K, Leen E, Angerson WJ, Cooke TG, McArdle CS (1998): Doppler perfusion index: an interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiology* 208, 453-457
- Osranek M, Bursi F, Bailey KR, Grossardt BR, Brown RD, Jr., Kopecky SL, Tsang TS, Seward JB (2005): Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. *Eur Heart J* 26, 2556-2561
- Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen SP, Wohlfahrt J, Melbye M (2012): Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol* 60, 917-921
- Ozeke O, Cay S, Ozcan F, Hacili A, Topaloglu S, Aras D (2017): Bear tracks hypothesis: from atrial fibrillation to atrial fibrosis syndrome in stroke risk assessment. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 15, 559-561
- Panovsky R, Pleva M, Feitova V, Kruzliak P, Meluzin J, Kincl V (2014): The prognostic impact of myocardial late gadolinium enhancement. *Cardiol Rev* 22, 128-139
- Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK (2004): Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 25, 1940-1965
- Pennell DJ (2010): Cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 121, 692-705
- Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, Kissinger KV, Botnar RM, Essebag V, Josephson ME, Manning WJ (2007): Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with three-dimensional navigator-gated delayed enhancement MR imaging: initial experience. *Radiology* 243, 690-695
- Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, Nezafat R, Han Y, Woo JJ, Taclas J, Kissinger KV, Goddu B, Josephson ME, et al. (2009): Recurrence of atrial fibrillation correlates with the extent of post-procedural late gadolinium enhancement: a pilot study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2, 308-316
- Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO (1999): Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke* 30, 2513-2516
- Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY (2011): Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol* 58, 2225-2232
- Powell DW, Mifflin RC, Valentich JD, Crowe SE, Saada JI, West AB (1999): Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease. *Am J Physiol* 277, C1-C19
- Rankin J (1957): Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 2, 200-215
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, et al. (2013): An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44, 2064-2089
- Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, Weyman AE (1990): Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 82, 792-797

- Sarikouch S, Koerperich H, Boethig D, Peters B, Lotz J, Gutberlet M, Beerbaum P, Kuehne T (2011): Reference values for atrial size and function in children and young adults by cardiac MR: a study of the German competence network congenital heart defects. *J Magn Reson Imaging* 33, 1028-1039
- Schneider AT, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Miller R, Szaflarski J, Gebel J, Khoury J, Shukla R, et al. (2004): Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence rates among blacks and whites. *Stroke* 35, 1552-1556
- Seet RC, Friedman PA, Rabinstein AA (2011): Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation* 124, 477-486
- Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, Wolf PA (2006): The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke* 37, 345-350
- Sievers B, Kirchberg S, Addo M, Bakan A, Brandts B, Trappe HJ (2004): Assessment of left atrial volumes in sinus rhythm and atrial fibrillation using the biplane area-length method and cardiovascular magnetic resonance imaging with TrueFISP. *J Cardiovasc Magn Reson* 6, 855-863
- Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM (2001): An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 218, 215-223
- Souders CA, Bowers SL, Baudino TA (2009): Cardiac fibroblast: the renaissance cell. *Circ Res* 105, 1164-1176
- Sramko M, Peichl P, Wichterle D, Tintera J, Weichet J, Maxian R, Pasnisinova S, Kockova R, Kautzner J (2015): Clinical value of assessment of left atrial late gadolinium enhancement in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 179, 351-357
- Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Lahno R, Haase B, Mende M, Wohlfahrt J, Kermer P, Vollmann D, et al. (2010): Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke* 41, 2884-2888
- Tan AY, Zimetbaum P (2011): Atrial fibrillation and atrial fibrosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 57, 625-629
- Thomsen HS (2016): Nephrogenic systemic fibrosis: a serious adverse reaction to gadolinium - 1997-2006-2016. Part 2. *Acta Radiol* 57, 643-648
- Thrall G, Lip GY, Carroll D, Lane D (2007): Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation. *Chest* 132, 1259-1264
- Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, Diamond PM, Marra MA, Gersh BJ, Wiebers DO, et al. (2001): Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc* 76, 467-475
- Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB (2002): Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 90, 1284-1289
- Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, Cha SS, Seward JB (2006): Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol* 47, 1018-1023

- Tu HT, Campbell BC, Christensen S, Desmond PM, De Silva DA, Parsons MW, Churilov L, Lansberg MG, Mlynash M, Olivot JM, et al. (2015): Worse stroke outcome in atrial fibrillation is explained by more severe hypoperfusion, infarct growth, and hemorrhagic transformation. *Int J Stroke* 10, 534-540
- Valsangiacomo Buechel ER, Grosse-Wortmann L, Fratz S, Eichhorn J, Sarikouch S, Greil GF, Beerbaum P, Bucciarelli-Ducci C, Bonello B, Sieverding L, et al. (2015): Indications for cardiovascular magnetic resonance in children with congenital and acquired heart disease: an expert consensus paper of the Imaging Working Group of the AEPC and the Cardiovascular Magnetic Resonance Section of the EACVI. *Cardiol Young* 25, 819-838
- van der Geest RJ, Lelieveldt BP, Reiber JH (2000): Quantification of global and regional ventricular function in cardiac magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging* 11, 348-358
- Van Gelder IC, Healey JS, Crijns H, Wang J, Hohnloser SH, Gold MR, Capucci A, Lau CP, Morillo CA, Hobbelt AH, et al. (2017): Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J* 38, 1339-1344
- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J (1988): Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19, 604-607
- Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D (1994): Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 89, 724-730
- von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J (2016): Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. *J Cardiovasc Magn Reson* 18, 6
- Wachter R, Gröschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J, Seegers J, Wasser K, Schulte A, Jürries F, et al. (2017): Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 16, 282-290
- Wandelt LK, Kowallick JT, Schuster A, Wachter R, Stümpfig T, Unterberg-Buchwald C, Steinmetz M, Ritter CO, Lotz J, Staab W (2017): Quantification of left atrial volume and phasic function using cardiovascular magnetic resonance imaging-comparison of biplane area-length method and Simpson's method. *Int J Cardiovasc Imaging* 33, 1761-1769
- Weber KT (1989): Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 13, 1637-1652
- Weber KT, Sun Y, Katwa LC, Cleutjens JP (1997): Tissue repair and angiotensin II generated at sites of healing. *Basic Res Cardiol* 92, 75-78
- Weber-Krüger M, Gelbrich G, Stahrenberg R, Liman J, Kermer P, Hamann GF, Seegers J, Groschel K, Wachter R (2014): Finding atrial fibrillation in stroke patients: Randomized evaluation of enhanced and prolonged Holter monitoring--Find-AF(RANDOMISED) - rationale and design. *Am Heart J* 168, 438-445.e1
- White H, Boden-Albala B, Wang C, Elkind MS, Rundek T, Wright CB, Sacco RL (2005): Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation* 111, 1327-1331
- Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA (1995): Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92, 1954-1968

- Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, Maywald U, Bauersachs R, Breithardt G (2013): Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace* 15, 486-493
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991): Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22, 983-988
- Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, Gupta D (2014): The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 16, 965-972
- Xu J, Cui G, Esmailian F, Plunkett M, Marelli D, Ardehali A, Odum J, Laks H, Sen L (2004): Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation* 109, 363-368
- Yaghi S, Elkind MS (2014): Cryptogenic stroke: A diagnostic challenge. *Neurol Clin Pract* 4, 386-393
- Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, Homma S, Kamel H, Sacco RL, Elkind MS (2015): Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 46, 1488-1493
- Yaghi S, Boehme AK, Hazan R, Hod EA, Canaan A, Andrews HF, Kamel H, Marshall RS, Elkind MS (2016): Atrial Cardiopathy and Cryptogenic Stroke: A Cross-sectional Pilot Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 25, 110-114
- Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, Gerig G (2006): User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* 31, 1116-1128

## Internetquellen

Die 20 häufigsten Hauptdiagnosen - Vollstationär behandelte Patientinnen und Patienten (einschließlich Sterbe- und Stundenfälle) in Krankenhäusern nach der ICD-10 im Jahr 2016, Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018. In [www.destatis.de](http://www.destatis.de) (Thematische Recherche: Zahlen & Fakten - Gesellschaft & Staat - Gesundheit - Krankenhäuser – Die 20 häufigsten Hautdiagnosen - Dokumentart: Tabelle). Abrufdatum: 21.08.2018

<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/Diagnosen.html>, Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018a

Krankheitskosten aufgrund von Herz-Kreislaufkrankungen im Jahr 2015, Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018. In [www.destatis.de](http://www.destatis.de) (Thematische Recherche: Zahlen & Fakten - Gesellschaft & Staat - Gesundheit - Krankheitskosten - Krankheitskosten aufgrund Herz-Kreislauf-Erkrankungen - Dokumentart: Tabelle). Abrufdatum: 21.08.2018

<https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/logon?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23631-0001&sachmerkmal=ICD10Y&sachschluessel=ICD10-I00-I99,ICD10-I10-I15,ICD10-I20-I25,ICD10-I21,ICD10-I22,Icd10-I30-I52,ICD10-I50,ICD10-I60-I69,ICD10-I60-I61,ICD10-I63,ICD10-I64,ICD10-I69,ICD10-I80-I89,ICD10-I83>, Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018b

## 8 Publikationen

### Originalarbeiten

**Wandelt LK**, Kowallick JT, Schuster A, Wachter R, Stumpfig T, Unterberg-Buchwald C, Steinmetz M, Ritter CO, Lotz J, Staab W (2017): Quantification of left atrial volume and phasic function using cardiovascular magnetic resonance imaging-comparison of biplane area-length method and Simpson's method. *Int J Cardiovasc Imaging* **33**, 1761-1769

### Kongressbeiträge

Staab W, **Wandelt L**, Wachter R, Schuster A, Steinmetz M, Unterberg-Buchwald C, Kowallick JT, Sohns JM, Ritter CO, Lotz J (2016): Cardiac magnetic resonance imaging in stroke patients: a prospective substudy of the FIND-AF multicenter trial. European Society of Cardiac Radiology (ESCR) 2016 Annual Scientific Meeting, Krakau.

Staab W, **Wandelt L**, Wachter R, Schuster A, Steinmetz M, Unterberg-Buchwald C, Kowallick JT, Sohns JM Ritter CO, Lotz J (2016): Cardiac magnetic resonance imaging in stroke patients: a prospective substudy of the FIND-AF multicenter trial. Radiological Society of Northern America (RSNA) 2016 Annual Meeting, Chicago.

**Wandelt LK**, Wachter R, Weber-Krüger M, Kowallick JT, Stumpfig T, Unterberg-Buchwald C, Steinmetz M, Ritter CO, Schuster A, Lotz J, Staab W (2017): Quantification of left atrial volume and phasic function using cardiovascular magnetic resonance-Comparison of biplane area-length method and Simpson's method in transversal slices. P125. Society of Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) 20th Annual Scientific Sessions, 2017, Washington D.C.

Kowallick JT, Schuster A, P. Witzhausen P, **Wandelt LK**, Weber-Krüger M, C. Unterberg-Buchwald C, M. Steinmetz M, G. Hasenfuß G, Wachter R, Lotz J, Staab W (2018): Left atrial deformation in patients with cryptogenic stroke: a cardiovascular magnetic resonance myocardial feature-tracking study. CMR 2018 – The joint euroCMR\*/SCMR Meeting, 5<sup>th</sup> edition, 2018, Barcelona

## Danksagung

Meinem Betreuer und Doktorvater Herrn PD Dr. med. Wieland Staab danke ich für die Überlassung des Promotionsthemas und die gute Zusammenarbeit in den vergangenen Jahren.

Herrn Prof. Dr. med. Lotz danke ich für die Möglichkeit der Promotion in der Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie und die fortwährende Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. med. Rolf Wachter danke ich für die Möglichkeit, Teilnehmer der Find-AF<sub>RANDOMISED</sub>-Studie mittels kardialer Magnetresonanztomographie zu untersuchen.

Allen Studienprobandinnen und -probanden danke ich herzlich für die freiwillige Teilnahme an der zugrundeliegenden Studie.

Frau Tanja Otto und Frau Ulrike Köchermann danke ich für die herzliche Zusammenarbeit während der MRT-Untersuchungen und die darüber hinausgehende Unterstützung und Motivation.

Ein Dankeschön geht weiterhin an die interdisziplinäre Forschungsgruppe „Kardiovaskuläre Bildgebung“ der Universitätsmedizin Göttingen und dabei insbesondere an Frau Vera-Christine Stahnke, Herrn Dr. med. Johannes Kowallick und Frau Prof. Dr. med. Unterberg-Buchwald für die Unterstützung und die intensive, lehrreiche und humorvolle Zeit, die ich mit euch/Ihnen verbringen durfte.

Frau PD Dr. Antonia Zapf und dem Institut für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen danke ich für die hervorragende Beratung und Unterstützung bei der Erstellung und Auswertung der statistischen Analysen.

Dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V. (DZHK) danke ich für die finanzielle Unterstützung im Rahmen des Promotions- sowie Reisestipendiums.