Aus der Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie

des Universitären Herzzentrums

des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. med. Stephan Willems)

Schnelle Detektion von sehr kurzen Vorhofflimmerepisoden im Oberflächen-EKG mittels Wavelet Transformation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Sitha Schwarzer
aus Xanten

Hamburg, 2013

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg am: 19.02.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Stephan Willems

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. Yskert von Kodolitsch

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: Prof. Dr. Stefan Blankenberg

Abkürzungsverzeichnis

ΔRR	Differenz zwischen zwei RR-Intervallen
<	kleiner als
>	größer als
Abb.	Abbildung
AD	analog zu digital
AF	Atrial Fibrillation (Vorhofflimmern)
AFDB	Atrial Fibrillation Database
AICD	Automated Implantable Cardioverter Defibrillator
ASD	Atriumseptumdefekt (Vorhofseptumdefekt)
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Atrial Tachycardia (Vorhof-Tachykardie)
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AV	Atrioventrikulär
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
cm	Zentimeter
CV	Kardioversion
CV-Test	Variationskoeffizienten-Test
CWT	kontinuierliche Wavelet-Transformation
d	Tag(e)
d.h.	das heißt
DFT	diskrete Fourier-Transformation
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	und andere
Fa.	Firma
FFT	fast Fourier-Transformation (schnelle Fourier-Transformation)
FT	Fourier-Transformation
f-Wellen	Flimmerwellen
h	Stunde(n)
HRV	Heartrate-variability (Herzfrequenz-Variabilität)
i.v.	intravenös
iDFT	inverse diskrete Fourier-Transformation

iFT	inverse Fourier-Transformation
IIT	Infinite Impulse Response (unendliche Impulsantwort)
ILR	Implantierbarer Loop-Recorder
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
Max	Maximum
mg	Milligramm
Min.	Minute
MITDB	Massachusetts Institute of Technology Database
ms	Millisekunde
MSA	Multi-Skalen-Analyse
NaCl	Natriumchlorid
NMH	Niedermolekulares Heparin
Non-AF	Kein Vorhofflimmern
NPV	Negativ prädiktiver Wert
NSR2DB	Non-Sinus-Rhythm 2 Database
NSRDB	Non-Sinus-Rhythm Database
PAF	Paroxysmal Atrial Fibrillation (paroxysmales Vorhofflimmern)
PPV	Positiv prädiktiver Wert
PSD	Power-Spektraldichte
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Abstand zwischen zwei R-Zacken im EKG (RR-Intervall)
s	Sekunde(n)
s.	siehe
SpO_2	Sauerstoffsättigung
SR	Sinusrhythmus
Tab.	Tabelle
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TVCF	Zeitveränderliche Kohärenzfunktion
TVTF	Zeitveränderliche Transferfunktion
U.S.A.	Vereinigte Staaten von Amerika
UKE	Universitätsklinikum Eppendorf
v. a.	vor allem

Ws	Wattsekunde
y	Jahr(e)

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 9

1.1 Einführung 9

1.2 Ätiologie von Vorhofflimmern 10

1.3 Sozio-ökonomische Faktoren 12

1.4 Pathophysiologie 13

1.5 Klassifikation von Vorhofflimmern 14

1.6 Diagnostik von Vorhofflimmern 17

1.7 Verfahren zur automatischen Detektion von Vorhofflimmern 18

1.7.1 Detektionsalgorithmus nach Shouldice et al. 19

1.7.1.1 Überblick 19

1.7.1.2 Detektionsalgorithmus 19

1.7.1.3 Ergebnisse 22

1.7.1.4 Limitationen 22

1.7.2 Weitere Verfahren zur Detektion von Vorhofflimmern 22

1.8 Ziele der Arbeit 31

2 Material und Methoden 32

2.1 Material 32

2.1.1 Geräte 32

2.1.2 Verbrauchsmaterial 32

2.1.3 Medikamente 33

2.1.4 Software 34

2.2 Methoden 34

2.2.1 Patientenkollektiv 34

2.2.1.1 Einschlusskriterien 34

2.2.1.2 Ausschlusskriterien 35

2.2.2 Vorbereitung 35

2.2.3 Transösophageale Echokardiographie 35
2.2.4 Elektrische Kardioversion 36
2.2.5 Die Detektion in der Anwendung 36
2.2.5.1 Digitale Signalverarbeitung 36
2.2.5.1.1 Fourier-Analyse.....36
2.2.5.1.2 Diskrete und schnelle Fourier-Transformation 37
2.2.5.2 Geschichte und mathematische Grundlagen der Wavelet-Transformation.....38
2.2.5.3 Die kontinuierliche Wavelet-Transformation.....39
2.2.5.3.1 Wavelet-basierter Algorithmus zur Detektion von Vorhofflimmern.....40
2.2.5.3.2 Signalaufbereitung 41
2.2.5.3.3 Robuste Wavelet-Transformation.....42
2.2.5.3.4 Detektion von irregulären Peaks im EKG.....44
2.2.6 Statistik 46

3 Ergebnisse 47

3.1 Basisdaten 47

3.2 Dauer bis zur Detektion von AF.....49

3.3 Statistische Gütekriterien der Klassifikation.....50

3.4 Receiver Operating Characteristic (ROC) 52

4 Diskussion 54

4.1 Relevanz.....54

4.2 Vergleich zum Shouldice-Algorithmus 54

4.3 Literaturvergleich des Wavelet-Algorithmus mit anderen AF-Detektionsalgorithmen 55

4.4 Limitationen 57

4.5 Klinischer Ausblick.....57

5 Zusammenfassung.....58

6 Literaturverzeichnis.....60

7 Lebenslauf.....68

8 Publikationen.....70

9 Danksagung 71

10 Eidesstattliche Erklärung.....72

1 Einleitung

1.1 Einführung

Vorhofflimmern (Atrial Fibrillation, AF) ist die häufigste, anhaltende Herzrhythmusstörung weltweit (Feinberg WM et al. 1995, Kannel WB et al. 1998).

Es ist definiert als die Ausbreitung unkontrollierter elektrischer Erregungen in den Vorhöfen des Herzens, die eine regelmäßige Überleitung des Sinusknotenimpulses auf die Kammern verhindert. Als Folge kommt es zu einer mangelnden Füllung der Vorhöfe und einem verminderten Blutauswurf in den Kreislauf (Camm AJ et al. 2010).

Das klinische Krankheitsbild kann frei von Symptomen sein, aber auch bis hin zu starken Beschwerden wie Herzrasen, Palpitationen, Schwindel, Luftnot und verminderter Leistungsfähigkeit reichen. AF ist verbunden mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität, die vor allem durch das 4-5fach erhöhte Risiko für einen Schlaganfall bedingt sind (Aronow WS et al. 1996).

Das Auftreten dieser Rhythmusstörung korreliert deutlich mit dem Alter und nimmt ab dem 60. Lebensjahr stark zu (Wolf PA et al. 1991). Aufgrund der demographischen Entwicklung ist daher in den kommenden Jahrzehnten mit einer Verdopplung der Prävalenz in der Bevölkerung zu rechnen, die eine starke personelle und finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem nach sich ziehen wird (Le Heuzey JY et al. 2004).

Ein weiteres Problem sind die begrenzten diagnostischen Möglichkeiten. Etwa ein Drittel der Patienten, bei denen AF vorliegt, hat keine Symptome, so dass die Arrhythmie meist lange unentdeckt bleibt. Ein frühzeitiges Aufdecken und Einleiten einer spezifischen Therapie schützt diese Patienten vor den Folgen von AF sowie der Progredienz in Stadien, die schlechter zu behandeln sind (Camm AJ et al. 2010).

Ein verbessertes Monitoring sowie eine zuverlässige Detektion von AF können daher zur Verbesserung der Prognose dieser Patienten beitragen.

1.2 Ätiologie von Vorhofflimmern

Die Prävalenz von AF beträgt in Europa und in den U.S.A. etwa 1% (Feinberg WM et al. 1995, Kannel WB et al. 1998). Das entspricht in Deutschland einem Anteil von ca. 800000 Menschen.

Die Pathogenese ist multifaktoriell, wobei das Alter eine bedeutende Rolle spielt. Bei Menschen unter 40 Jahren liegt AF noch selten vor; mit zunehmendem Alter steigt die Anzahl der Betroffenen. In der Framingham-Heart-Studie wurden 5209 Frauen und Männer, (davon 5070 ohne kardiovaskuläre Grunderkrankungen), über einen Zeitraum von 34 Jahren untersucht. In dieser Gruppe lag die Prävalenz von AF bei 0,5% in der Gruppe der 50-59jährigen, 1,8% bei den 60-69jährigen, 4,8% bei den 70-79jährigen und 8,8% bei den 80-89jährigen (Wolf PA et al. 1991).

Der Haupt-Risikofaktor für die Entwicklung von AF ist die Herzinsuffizienz, welche das Risiko bei Männern um das 4,5fache und bei Frauen um das 5,9fache erhöht (Benjamin EJ et al. 1994). Die arterielle Hypertonie nimmt aufgrund ihrer hohen Prävalenz in der Bevölkerung allerdings die bedeutendste Rolle ein (Benjamin EJ et al. 1994, Healey JS et al. 2005). Weitere prädisponierende Erkrankungen sind der Diabetes mellitus, chronischer Alkoholabusus, Hyperthyreose, Herzklappenfehler, Myokardinfarkt, Adipositas und pulmonale Erkrankungen (Tabelle 1) (Benjamin EJ et al. 1994, Djousse L et al. 2004, Feinberg WM et al. 1995, Frost L et al. 2004, Reardon M et al. 1996, Wang TJ et al. 2004).

Alter	*Dehnung des linken Vorhof*
Alkohol/Kokainabusus	*Linksventrikuläre Dysfunktion*
Aortenklappenstenose/-insuffizienz	*Linksherzhypertrophie*
ASD	*Männliches Geschlecht*
Autonome Dysfunktion	*Verkalkung des Mitralklappenannulus*
Operationen an Herz/Thorax	*Mitralklappenstenose/-insuffizienz*
Kardiomyopathie	*Myokardinfarkt*
Chronische Lungenerkrankung	*Myokarditis*
Kongenitale Herzfehler	*Neoplastische Erkrankungen*
Koronare Herzkrankheit	*Adipositas*
Diabetes mellitus	*Perikarditis*
Medikamente (insbesondere Sympatho-mimetika)	*Pneumonie*
Emotionaler Stress	*Lungenembolie*
Exzessiver Kaffeegenuss	*Rheumatische Herzerkrankungen*
Arterielle Hypertonie	*Sick-Sinus-Syndrom*
Hyperthyreose	*Rauchen*
Hypoglykämie	*Systemische Entzündungen*
Hypokaliämie	*Wolff-Parkinson-White-(WPW)-Syndrom*
Hypovolämie	
Hypoxie	

Tabelle 1: Prädisponierende Erkrankungen für die Entstehung von Vorhofflimmern (übersetzt aus (Aronow WS 2008)).

Die bereits genannte Framingham-Heart-Studie untersuchte bei 5070 Patienten über einen Zeitraum von 34 Jahren die Auswirkung des Vorliegens von AF, arterieller Hypertonie, KHK und Herzfehler auf die Inzidenz für einen thrombembolischen Schlaganfall bei älteren Patienten. Bei den Patienten mit KHK war das Schlaganfallrisiko verdoppelt, bei Patienten mit arterieller Hypertonie dreimal so hoch, bei zugrundeliegendem Herzfehler viermal und bei Patienten mit AF sogar fünfmal so hoch (Wolf PA et al. 1991). Eine Hilfestellung zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos bietet der CHA_2DS_2-VASc-Score. Er kann zur Indikationsstellung einer Antikoagulanzientherapie dienen. Folgende Faktoren werden bei der Berechnung einbezogen: das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung, einer arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes Mellitus, ein Schlaganfall oder Herzinfarkt in der Vorgeschichte, sowie das Alter und Geschlecht (Camm AJ et al. 2010).

1.3 Sozio-ökonomische Faktoren

Neben der erhöhten Mortalität unter AF bedeutet die Erkrankung auch eine gravierende Belastung für das Gesundheitssystem.
Hospitalisation, medikamentöse Therapie, Arztkonsultationen, Arbeitsausfall und weitere Faktoren stellen einen hohen personellen und finanziellen Aufwand dar. Die jährlichen Kosten für Europa betragen etwa 3200 € pro AF-Patient (Le Heuzey JY et al. 2004).
AF stellt die häufigste Herzrhythmusstörung nach Herzoperationen dar. Es tritt bei etwa 30% der Patienten postoperativ auf und macht eine deutlich längere Krankenhausverweilzeit erforderlich (Aranki SF et al. 1996).
Die Mortalität bei Vorliegen von AF ist etwa um das 1,5-1,9fache erhöht (Benjamin EJ et al. 1998).

1.4 Pathophysiologie

Bei der Entstehung von AF spielen verschiedene Mechanismen eine Rolle.
Eine Theorie besteht in der Annahme, dass multiple kreisende Erregungen im Vorhof entstehen, aufeinander treffen, sich auslöschen und erneut entstehen (Konings KT et al. 1994). Die Erregungen kreisen dabei so langsam, dass sie immer wieder auf nicht refraktäres Myokard treffen. Durch dieses gleichzeitige Vorhandensein mehrerer Erregungsfronten unterschiedlicher Wellenlänge wird eine physiologische Vorhofkontraktion verhindert (Moe GK et al. 1964).
Bei der Entstehung solcher kreisender Erregungen (Reentry-Kreise) sind mehrere Faktoren beteiligt. Einen großen Teil tragen fibrotische Umbauprozesse am Myokard dazu bei, die mit dem Untergang von Muskelmasse einhergehen und die Erregungsweiterleitung behindern (Fischer GW 2009, Li D et al. 1999). Bedingungen, unter denen der Vorhof stark gedehnt wird, wie z.B. die Mitralklappenstenose oder die arterielle Hypertonie, fördern durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems die Entstehung von Fibrose (Goette A et al. 2000).
Ein häufiger Ursprungsort für die kreisenden Erregungen ist die Mündung der Pulmonalvenen im linken Vorhof, an denen sich bei vielen Menschen ektope Ausläufer von Herzmuskelgewebe befinden (Jais P et al. 1997). In einer Untersuchung konnten Aronow et al. bei 96 von 99 Patienten in den Pulmonalvenen myokardiale Wandanteile finden (Aronow WS et al. 1996).
1998 führten Haïssaguerre et al. eine Studie an 45 Patienten mit regelmäßigen Episoden von AF durch, in der sie mit Multi-Elektroden-Katheter ektope Schläge in den Pulmonalvenen registrierten und mit Radiofrequenzenergie abladierten. In 94% der Fälle lag der Fokus, von dem AF initiiert wurde, in den Pulmonalvenen und konnte durch Ablation beseitigt werden. Nach 8 Monaten waren noch 62% der Patienten weiterhin im Sinusrhythmus (Haïssaguerre M et al. 1998).
Ein Faktor, der die Entwicklung kreisender Erregungen begünstigt, ist die Dauer der Refraktärzeit, also der Zeit, in der die Muskelzelle nicht erregbar ist (Allessie MA et al. 1977). Bei Patienten, die unter AF leiden, konnte nachgewiesen werden, dass das atriale Myokard eine verkürzte Refraktärzeit aufweist (Topol et al. 2002).
Weitere Faktoren, die AF begünstigen, sind: dilatiertes Myokard, erhöhtes

linksatriales Volumen, zusätzliche Leitungsbahnen, supraventrikuläre Extrasystolen, Vorhoftachykardien, Myokarditiden und Stimulation durch den Sympathikus oder Parasympathikus (Allessie MA et al. 2001, Osranek M et al. 2006).

1978 untersuchten Coumel et al. Patienten, bei denen AF vom neurovegetativen Status beeinflusst wurde. Ein vagotones AF entsteht meist aus einer ruhenden Phase heraus. Es tritt auf in trägem Zustand, nachts, postprandial oder nach Alkoholkonsum („Holiday Heart Syndrom“). Durch körperliche Belastung war es in vielen Fällen möglich, die Entstehung zu verhindern. Das sympathikotone AF dagegen entsteht vor allem tagsüber in Situationen mit emotionalem und körperlichem Stress. Eine strikte Zuordnung ist jedoch nicht möglich, da sich der Körper nie in einem rein vagotonen oder rein sympathikotonen Zustand befindet (Coumel P et al. 1978).

Außerdem begünstigen viele Medikamente das Auftreten von AF. Einige Präparate aus den Medikamentengruppen der Vasodilatatoren, Antiarrhythmika, Zytokine und Immunmodulatoren, Zytostatika, inhalativen Sympathomimetika, sowie Kortikosteroide können die Inzidenz von AF steigern (van der Hooft CS et al. 2004).

Das so genannte „lone atrial fibrillation“ ist die idiopathische Form der Erkrankung, die ohne kardiovaskuläre Grunderkrankung auftritt und bei ca. 10% aller Patienten vorliegt. Mutationen in den Genen Lamin AC und GATA4 scheinen bei dieser Form eine Rolle zu spielen (van Berlo JH et al. 2005, Wang J et al. 2012).

1.5 Klassifikation von Vorhofflimmern

Zur Einteilung von AF gibt es unterschiedliche Schemata, die jeweils verschiedene Aspekte berücksichtigen. Die größte klinische Relevanz haben dabei die Klassifikationen von Gallagher und Camm (Camm AJ et al. 2010) sowie die von Levy (Levy S 2000). Im Folgenden soll die internationale Klassifikation der European Society of Cardiology vorgestellt werden (Camm AJ et al. 2012).

Generell werden klinisch 5 Typen von AF unterschieden: erstmalig diagnostiziert, paroxysmal, persistierend, lang-anhaltend persistierend, permanent:

1) Jeder Patient, der erstmalig mit AF vorstellig wird, unabhängig von Dauer oder dem Vorhandensein bzw. der Schwere von Begleitsymptomen, wird als erstmalig diagnostiziert eingestuft.
2) Paroxysmales AF ist dadurch gekennzeichnet, dass es meist nach 48 Stunden, spätestens aber nach 7 Tagen selbständig terminiert.
3) Dauert eine Episode von AF länger als 7 Tage oder ist eine pharmakologische oder invasive Kardioversion notwendig, spricht man von persistierendem AF.
4) Lang-anhaltend persistierendes AF liegt vor, wenn nach ≥ 1 Jahr bestehendem AF die Entscheidung zur Rhythmus-Kontrolle getroffen wird.
5) AF wird als permanent bezeichnet, wenn das Vorhandensein vom Patienten bzw. Arzt akzeptiert wird und keine Rhythmuskontrolle erfolgt. Sollte die Entscheidung zur Rhythmuskontrolle getroffen werden, so wird das AF wieder als lang-anhaltend persistierendes AF klassifiziert (Camm AJ et al. 2010).

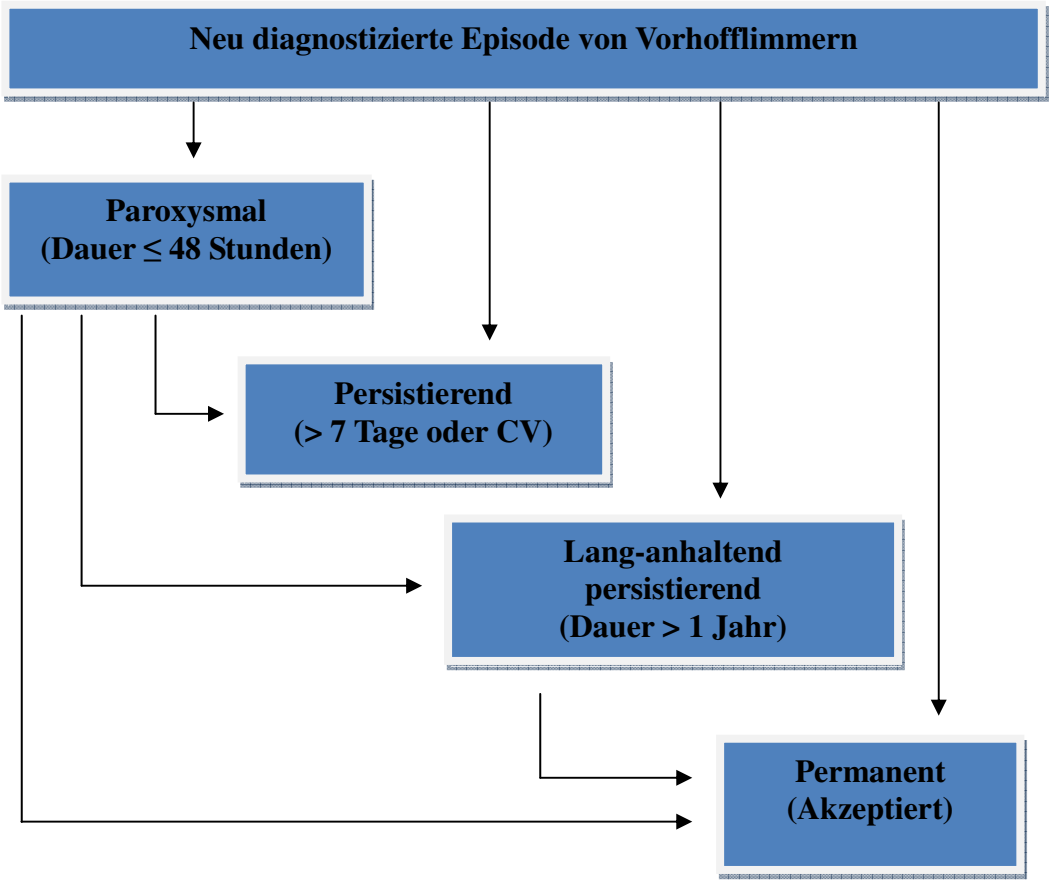


Abbildung 1: Klassifikation von Vorhofflimmern (modifiziert nach (Camm AJ et al. 2010)).

Asymptomatisches AF kann sich auch erstmalig durch eine Komplikation manifestieren z.B. nach einem Schlaganfall bei Vorliegen einer Tachykardiomyopathie oder als zufälliger EKG-Befund (Camm AJ et al. 2010).
Nach Ergebnissen des Euro Heart Survey litten 2005 in Deutschland 28% der Patienten mit AF unter paroxysmalem, 22% unter persistierendem und 29% unter permanentem AF. 90% dieser Patienten hatten zusätzliche Begleiterkrankungen (Nieuwlaat R et al. 2005).

1.6 Diagnostik von Vorhofflimmern

Die Diagnose AF lässt sich nur mit Hilfe des EKGs sicher stellen. Bei einem Patienten, der sich mit den typischen Symptomen wie Dyspnoe, Palpitationen oder Herzrasen vorstellt, sollte zusätzlich zu einer sorgfältigen Anamnese und klinischen Untersuchung ein Ruhe-EKG abgeleitet werden (Camm AJ et al. 2010).

Im 12-Kanal-EKG werden die bipolaren Ableitungen I, II und III nach Einthoven, die unipolaren aVR, aVL und aVF nach Goldberger und die sechs Brustwandableitungen V1-V6 nach Wilson abgeleitet. AF ist charakterisiert durch folgende Merkmale:

1) Das Oberflächen-EKG zeigt unregelmäßige RR-Intervalle.
2) Es existieren keine deutlich erkennbaren P-Wellen. In manchen Ableitungen, insbesondere in Ableitung I, kann eine scheinbar regelmäßige Vorhofaktivität zu sehen sein.
3) Die Vorhoffrequenz ist variabel und liegt bei etwa 200 ms.
   (Andresen D et al. 2007, Camm AJ et al. 2010).

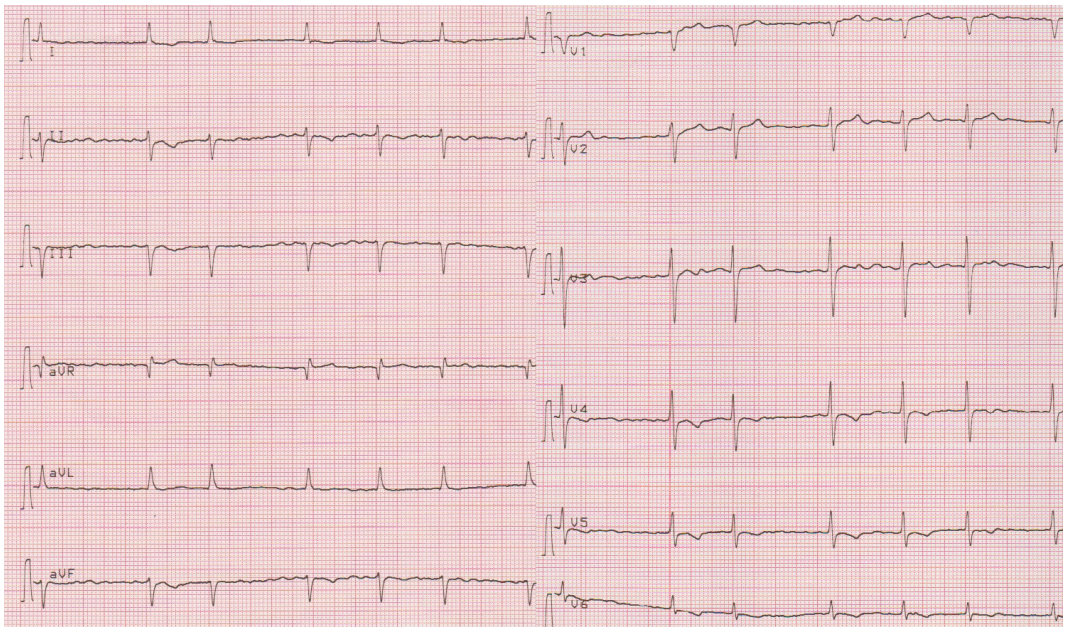


Abbildung 2: Elektrokardiogramm eines 74 Jahre alten, männlichen Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, einer mittleren Kammerfrequenz von 87/Min. und einem linksanterioren Hemiblock (QRS-Achse -48° (überdrehter Linkstyp)).

1.7 Verfahren zur automatischen Detektion von Vorhofflimmern

Im Folgenden wird eine Zusammenfassung bisheriger Methoden und Algorithmen zur automatischen Detektion von AF, sowie deren Limitationen gegeben.

Die Detektionsalgorithmen machen sich verschiedene Charakteristika von AF zunutze und analysieren diese mit mathematischen Methoden. Die meisten Verfahren basieren auf den Merkmalen P-Welle und RR-Intervall. De Chazal analysiert P-Wellenmorphologie und P-Wellenfrequenz mithilfe einer Diskriminanz-Analyse (de Chazal P 2001). Weitere häufig verwendete mathematische Methoden sind die Shannon-Entropie, der Lorenz-Plot oder die Wavelet-Transformation (Dash S et al. 2009, Duverney D et al. 2002, Kikillus N et al. 2007, Lee J et al. 2011, Park J et al. 2009, Sarkar S et al. 2008).

Die Algorithmen erreichten dabei Sensitivitäten von 89,0% bei Wild bis 99,7% bei Duverney et al. und Spezifitäten von 88,0% bei Wild bis 99,9% bei Duverney

et al. (Duverney D et al. 2002, Wild J 2006).

1.7.1 Detektionsalgorithmus nach Shouldice et al.

Zunächst wird der Detektionsalgorithmus nach Shouldice et al. beschrieben, der in dieser Arbeit mit dem Wavelet-Algorithmus verglichen wird.

1.7.1.1 Überblick

Bei dieser Methode werden zeitliche Eigenschaften von sowohl Herzschlagintervallen als auch Differenzen in Herzschlagintervallen analysiert. Diese werden in Abschnitte eingeteilt, die paroxysmales Vorhofflimmern (PAF) enthalten können.

1.7.1.2 Detektionsalgorithmus

Das EKG wird in Abschnitte eingeteilt, die entweder eine definierte Anzahl von RR-Intervallen enthalten oder eine definierte Zeitspanne. Diese Abschnitte können aufeinander folgend, teilweise überlappend oder vollständig überlappend, d. h. zur Verschiebung um einen Schlag führend, auftreten (s. Abb. 3).

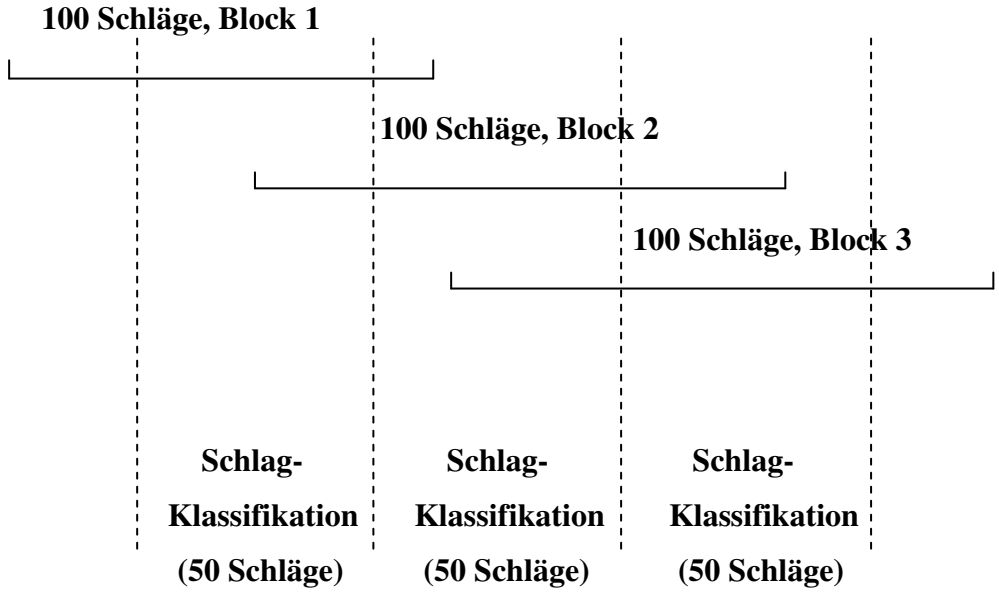


Abbildung 3: Das EKG wird in Blöcke von jeweils 100 RR-Intervallen aufgeteilt (übersetzt aus (Shouldice RB et al. 2007)).

Mit Hilfe einer linearen Diskriminanz-Analyse wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Abschnitts von RR-Intervallen abgeschätzt, die AF enthalten (s. Abb. 4).

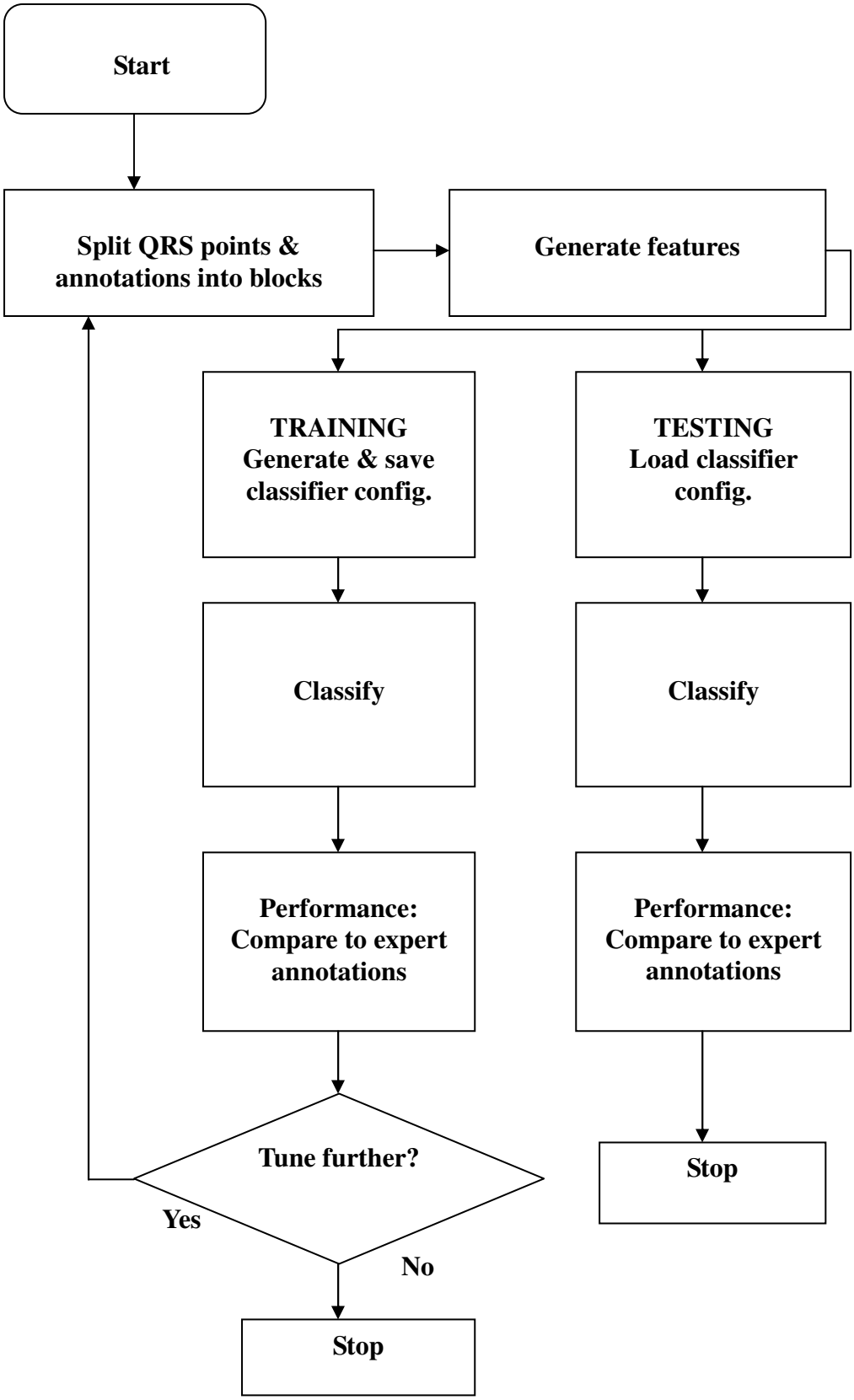


Abbildung 4: Hauptschritte bei dem Block-basierten Klassifikationssystem in Abhängigkeit von Experten-Meinungen (modifiziert nach (Shouldice RB et al. 2007)).

1.7.1.3 Ergebnisse

Die Sensitivitäten betrugen beim Block-basierten Klassifikationssystem 93% und 92% und die Spezifitäten 92% und 96% bei einer Testung an Daten der MITDB und AFDB.

1.7.1.4 Limitationen

Der Vorteil dieses Verfahrens besteht im geringen rechnerischen Aufwand, der es besonders geeignet macht für Echtzeit-Anwendungen niedriger Leistung. Da der Algorithmus zur Analyse lediglich die Intervalle zwischen Herzschlägen benötigt, ist es möglich, verschiedene physiologische Signale, die Herzschläge aufzeichnen können, zu verwenden (z.B. EKG, Ballisto-Kardiogramm, Photo-Plethysmographie).
Die Limitation dieses Verfahrens besteht darin, dass auch andere Rhythmen (Arrhythmien oder auch physiologische Rhythmen), die zu unregelmäßigen RR-Intervallen führen, die Auslösung des Detektors bewirken können. Ebenso können Serien von frühzeitig einfallenden Kammerkontraktionen, Artefakte oder T-Wellen als QRS-Komplexe erkannt werden und so den Detektor triggern (Shouldice RB et al. 2007).

1.7.2 Weitere Verfahren zur Detektion von Vorhofflimmern

Detektionsalgorithmus nach Chazal et al.

Der Algorithmus nach Chazal et al. basiert ebenfalls auf einer linearen Diskriminanz-Analyse.
Dabei werden die Merkmale P-Wellen-Form, P-Wellen-Frequenz und RR-Intervall betrachtet. Zur Abschätzung der Verlässlichkeit der Diskriminanz-Analyse dient ein Cross-Validierungsschema.
In den Ergebnissen zeigt sich, dass die RR-Intervall-basierte Analyse die besten

Ergebnisse liefert (de Chazal P 2001).

Detektionsalgorithmus nach Dash et al.

Dash et al. beschreiben ein Verfahren, das das Charakteristikum von AF als zufällige Folge von RR-Intervallen hoher Variabilität und Komplexität zwischen den Schlägen zugrunde legt.
Der Algorithmus kombiniert drei statistische Techniken, die dieses Merkmal nutzen.
Die Sensitivität dieser Methode liegt bei 94,4% und die Spezifität bei 95,1% (MIT-BIH-AF-Database, MIT-BIH-Arrhythmia-Database).
Die Limitation dieses Algorithmus besteht darin, dass der festgesetzte Optimalwert, bei dem noch mit hoher Genauigkeit AF vorausgesagt werden kann, bei 64 Herzschlägen liegt. Bei kürzeren Intervallen ist keine ausreichende Zuverlässigkeit gegeben. (Dash S et al. 2009).

Detektionsalgorithmus nach Tateno et al.

Das Detektionsverfahren von Tateno et al. basiert ebenfalls auf Sequenzen von RR-Intervallen.
Es werden zunächst die Standard-Dichte-Histogramme eines RR-Intervalls (RR) und der Differenz zweier aufeinander folgender RR-Intervalle (ΔRR) als Vorlagen angefertigt und mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests Ähnlichkeiten zwischen den Dichte-Histogrammen der Testdaten und den Standard-Dichte-Histogrammen geschätzt.
Dabei konnte im CV-Test basierend auf den RR-Intervallen eine Sensitivität von 86,4% und eine Spezifität von 84,3% erreicht werden. Im CV-Test basierend auf ΔRR lagen Sensitivität und Spezifität in etwa bei 84%. Im Kolmogorov-Smirnov-Test basierend auf den RR-Intervallen gab es keine Überlegenheit über die Ergebnisse im CV-Test, wohingegen der Kolmogorov-Smirnov-Test basierend auf den ΔRR eine Sensitivität von 94,4% und eine Spezifität von 97,2% erreichen konnte (Tateno K et al. 2001).

Detektionsalgorithmus nach Sarkar et al.

Sarkar et al. entwickelten ein Verfahren zur automatischen Detektion von AF und Vorhof-Tachykardie (AT) basierend auf der Theorie des Lorenz-Plot.
Ein Detektor, der die Unregelmäßigkeit der Kammerfrequenz analysiert, erkennt AT mit irregulärer Kammerfrequenz. Ein zusätzlicher Detektor erkennt irreguläre, sowie regelmäßig irreguläre Kammerfrequenzen. Das ΔRR-Intervall steht als Maß für die Irregularität, die mithilfe des Lorenz-Plots berechnet wird.
Diese Methode erreichte eine Sensitivität von 99,3%, 97,5%, 98,5% (AF, MIT-BIH-AF, Chronic-AF-Database), sowie eine Spezifität von 99,4%, 99,0% und 99,4% (AF, MIT-BIH, NSR Database).
Die Limitation dieses Verfahrens besteht darin, dass eine zuverlässige Detektion nur bei Episoden >3 Min. gewährleistet ist (Sarkar S et al. 2008).

Detektionsalgorithmus nach Kikillus et al.

Kikillus et al. untersuchten RR-Intervalle mithilfe des Poincaré-Plots und konnten so ein Risiko-Level berechnen, anhand dessen festgestellt werden kann, ob bei einem Patienten AF oder SR vorliegt (s. Abb. 5).
Es wurden Ein-Kanal-EKG-Sequenzen mit einer Dauer von 60 Min. verwendet. Dabei konnte eine Sensitivität von 91,5% und eine Spezifität von 96,9% erreicht werden (Kikillus N et al. 2007).

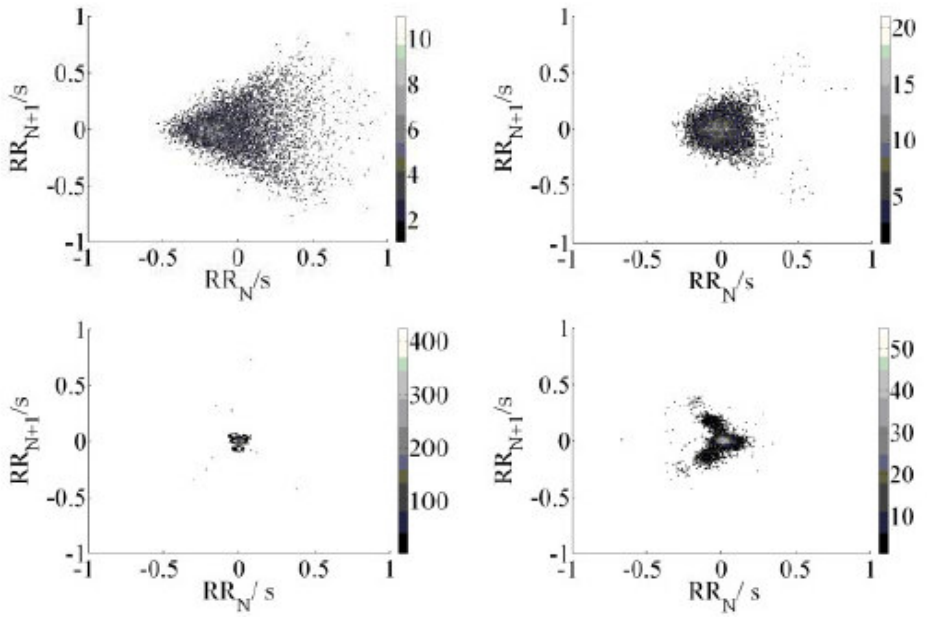


Abbildung 5: Poincaré-Plots mit Dichte-Zuteilungen von Patienten mit AF. Die Konturen variieren (Kikillus N et al. 2007).

Detektionsalgorithmus nach Park et al.

Park et al. entwickelten einen Detektionsalgorithmus basierend auf der Wavelet-Transformation.

Darin wurde die Herzfrequenzvariabilität (HRV) mithilfe von RR-Intervallen analysiert, die aus eingelesenen EKGs eines Wavelet-basierten Detektors erstellt wurden. Durch einen Poincaré-Plot wurden drei Merkmale extrahiert, die AF und Non-AF charakterisieren: die Clusteranzahl, der mittlere Zuwachs an RR-Intervallen, sowie die Streuung der Punkte um eine diagonale Linie.

Die Sensitivität und Spezifität betrug jeweils 91,4% bzw. 92,9%. Der beschriebene Algorithmus benötigt zur Detektion eine Ein-Kanal-EKG-Sequenz von 60 Minuten. (Park J et al. 2009).

Detektionsalgorithmus nach Duverney et al.

Duverney et al. beschrieben eine neue mathematische Näherungsmethode zur

Detektion von AF.

In einem Ableitungs-Set von 30 24h-EKGs, davon 15 mit chronischem AF und 15 mit SR, wurden spezifische RR-Variabilitäts-Charakteristika mithilfe der Wavelet- und Fraktal-Analyse erstellt. Zur Validitäts-Prüfung wurden 50 Patienten (davon 19 mit chronischem AF, 16 mit SR und 15 mit PAF) betrachtet.

Es konnte eine Spezifität von 99,9%, sowie eine Sensitivität von 99,7% erreicht werden. Die Dauer des Detektionszeitraums lag bei 24h (Duverney D et al. 2002).

Detektionsalgorithmus nach Babaeizadeh et al.

Im Zeitbereich arbeiteten außerdem Babaeizadeh et al..

In diesem Verfahren wird ausgehend von RR-Intervallen der Markov-Score berechnet und somit die relative Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von AF-Episoden abgeschätzt (s. Abb. 6).

Die Sensitivität lag bei 93% und die Spezifität bei 98%. Die Dauer bis zur Detektion von AF betrug 5 Minuten. (Babaeizadeh S et al. 2009).

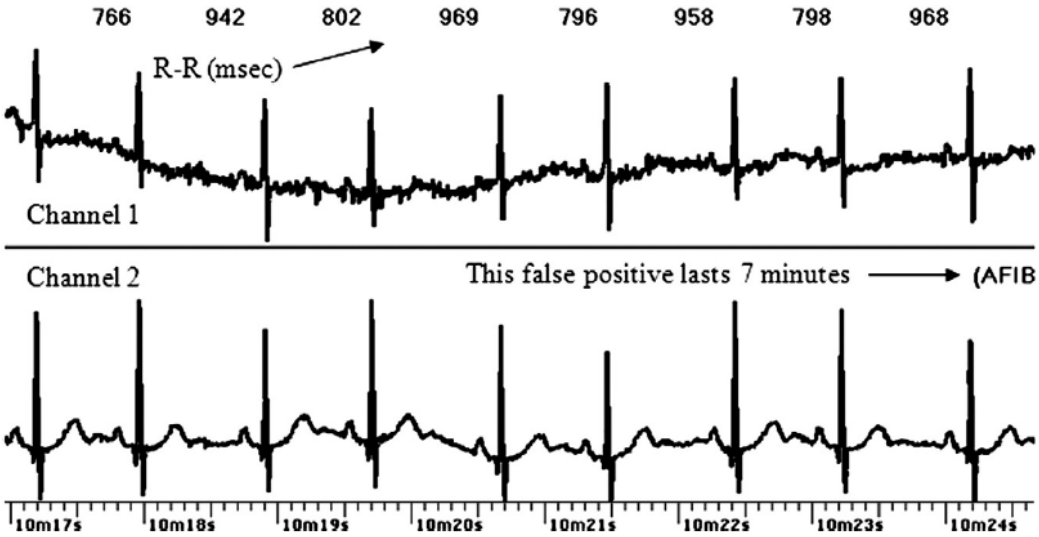


Abbildung 6: Ein 2-Kanal-EKG mit unregelmäßigen RR-Intervallen und klaren P-Wellen. Aufgrund der unregelmäßigen RR-Intervalle detektiert der Intervall-basierte Algorithmus eine AF-Episode von 7 Minuten.

Der Beginn dieser falsch klassifizierten Episode von AF ist markiert als „AFIB“ in „Channel 2“.
Durch die Kombination von RR- und P-Wellen-Detektion analysiert der Algorithmus die P-Wellen korrekt und klassifiziert den Rhythmus nicht fälschlicherweise als AF (aus (Babaeizadeh S et al. 2009)).

Detektionsalgorithmus nach Logan et al.

Der Detektionsalgorithmus von Logan et al. eignet sich insbesondere für das Langzeit-EKG-Monitoring.
Zugrunde liegt die Variabilität der RR-Intervalle, die das prominenteste Signal im EKG darstellen. Unabhängig von Muskelartefakten oder nicht exakter Elektrodenposition kann so das RR-Intervall zur Detektion von AF genutzt werden.
Die Methode erreichte eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 89% (MIT-AFDB). Dabei benötigte der Algorithmus eine Episode von 600 RR-Intervallen bis zur Detektion von AF (Logan H et al. 2005).

Detektionsalgorithmus nach Cubanski et al.

Bei dieser von Cubanski et al. beschriebenen Methode soll AF von anderen supraventrikulären Arrhythmien abgegrenzt werden mithilfe einer neuralen Netzwerk-Klassifikation in einem Holter-EKG.
Der Klassifikationsalgorithmus erstellt eine Rhythmus-Analyse, in der das EKG in eine Folge von RR-Intervallen eingeteilt wird.
Diese Methode erreichte eine Sensitivität von 82,4% und eine Spezifität von 96,6%. Die Dauer bis zur Detektion betrug dabei 10 RR-Intervalle (Cubanski D et al. 1994).

Detektionsalgorithmus nach Murgatroyd et al.

Murgatroyd et al. beschreiben einen Detektionsalgorithmus, der sich für die Integration in Holter-EKGs eignet und RR-Intervalle nach AF absucht.

Rhythmus, Dauer und QRS-Morphologie jedes einzelnen Schlags werden automatisch aufgezeichnet und anschließend mit den RR-Intervallen eines regulären Holter-EKGs verglichen.
Diese Methode erreichte eine Sensitivität von 99,1% bei einer AF-Episode von 5 RR-Intervallen und 100% bei einer Episode von 10 RR-Intervallen (Murgatroyd FD et al. 1995).

Detektionsalgorithmus nach Wild

Wild beschreibt in seiner Bachelor-Arbeit einen Algorithmus, der mithilfe einer P-Wellen-Vergleichsschablone arbeitet.
Das Verfahren besteht in einer Extraktion von R-Zacken und P-Wellen, die als Schablone genutzt werden und mit anderen EKG-Sequenzen verglichen werden. Anschließend wird die Güte der Klassifikation mit einer statistischen Analyse evaluiert.
Bei diesem Verfahren betrug die mittlere Sensitivität 89,0% und die mittlere Spezifität 88,0% (Wild J 2006).

Detektionsalgorithmus nach Lee et al.

Die Methode von Lee et al. basiert auf einer zeitveränderlichen Kohärenz-Funktion (TVCF) und der Shannon-Entropie.
Die TVCF wird durch Multiplikation von zwei zeitveränderlichen Transferfunktionen (TVTF) berechnet. Diese werden mithilfe von zwei aneinander grenzenden Daten-Abschnitten ermittelt (s. Abb. 7).
Der Algorithmus erreichte eine Sensitivität von 97,4% und eine Spezifität von 97,5% (MIT-BIH-AF, MIT-BIH-NSR- Database) (Lee J et al. 2011).

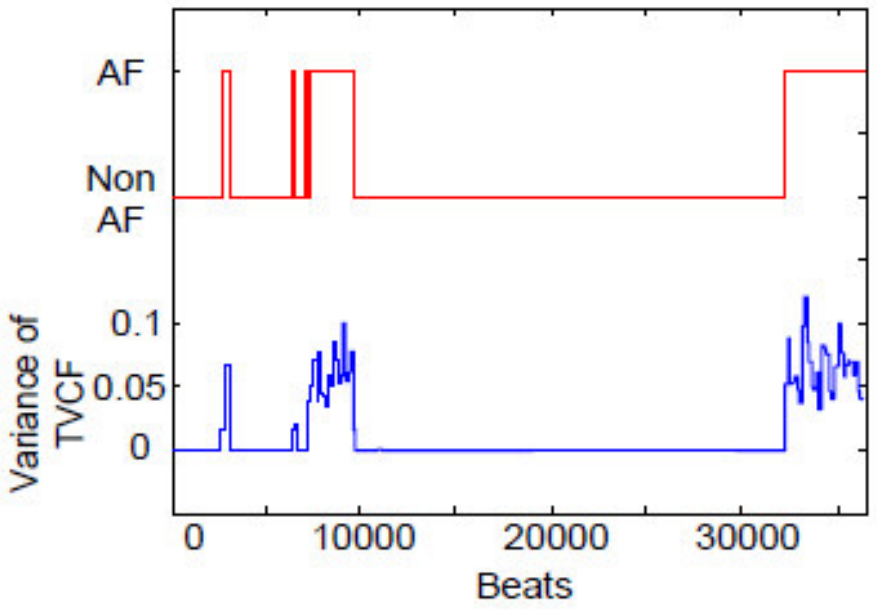


Abbildung 7: Frequenz-Unterschiede der TVCF zu jedem Schlag und korrekte Detektion von AF bei Subjekt 7910 der MIT-BIH-AF Database (aus (Lee J et al. 2011)).

Detektionsalgorithmus nach Jiang et al.

Jiang et al. entwickelten einen Detektionsalgorithmus zur Anwendung in Holter-EKGs, basierend auf der Analyse von P-Wellen und RR-Intervallen.

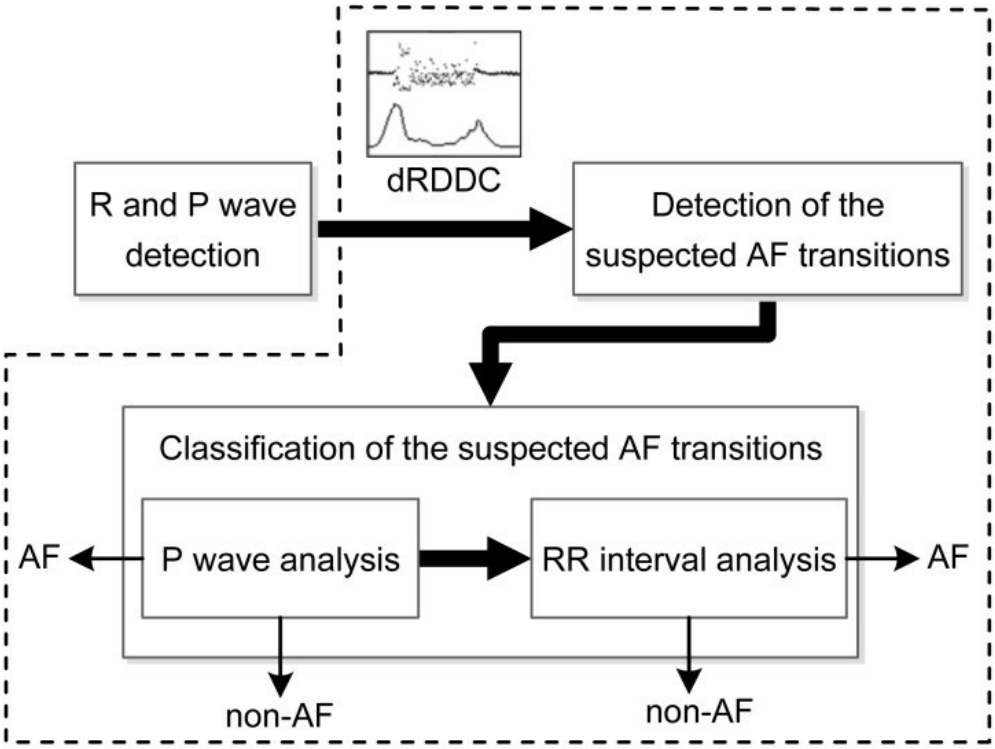


Abbildung 8: Innerhalb der gestrichelten Linie sind die Schritte zur Detektion von AF dargestellt. dRDDC = ΔRR interval distribution difference curve (aus (Jiang K et al. 2012)).

Bei diesem Verfahren werden P- und R-Wellen detektiert (s. Abb. 8) und mögliche Übergänge von AF zu SR mithilfe einer ΔRR-Intervall-Verteilungskurve (dRDDC) ermittelt.
In dieser Arbeit konnte eine Sensitivität von 98,2% und eine Spezifität von 97,5% (MITDB) erreicht werden. In einer Testung an 45 24-h-Holter-EKGs betrug die Sensitivität 96,3% und die Spezifität 96,8%. Dabei wurde die höchste Sensitivität erreicht bei einer Mindestdauer von AF von 30 sec. (Jiang K et al. 2012).

Detektionsalgorithmus nach Moody et al.

Dieser Algorithmus basiert auf der Unvorhersagbarkeit der RR-Intervalle bei Vorliegen von AF gegenüber allen anderen Rhythmen.
Als Erweiterung zum bekannten Markov-Modell erstellten Moody et al. einen RR-Intervall-Prädiktor, dessen mittlerer Fehler als AF-Prädiktor dienen soll.

Die Sensitivität bei dieser Methode lag bei 93,58% bei einer Testung an EKGs von einer Länge bis 260 Stunden (Moody G et al. 1983).

1.8 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit vergleicht die Anwendung eines neuartigen, auf Wavelet-Transformation basierenden Algorithmus zur Detektion von AF mit dem etablierten Shouldice-Algorithmus. Folgende Fragestellungen standen dabei im Vordergrund:

1. Ist der Wavelet-Algorithmus dem Shouldice-Algorithmus überlegen?

2. Welche Sensitivität und welche Spezifität erreichen der Wavelet-Algorithmus und der Shouldice-Algorithmus?

3. Wie viele QRS-Komplexe sind erforderlich, um eine sichere Detektion von AF zu gewährleisten?

4. Eignet sich der Algorithmus zur Implementation in einen automatischen externen Defibrillator?

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Geräte

Defibrillator	Corpuls c3®, Corpuls Fa. G. Stemple, Kaufering
Echokardiographiegerät	Acuson cypress™, Fa. Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, U.S.A.
Transösophageale Echokardiographiesonde	V5Ms Transducer™, Fa. Siemens, Medical Solutions, Mountain View, CA, U.S.A.

2.1.2 Verbrauchsmaterial

Defibrillationsgelauflage	3M Defib-Pads®, 3M HealthCare, St. Paul, MN, U.S.A.
Defibrillationselektroden	corPatchEasy®, Corpuls Fa. G. Stemple, Kaufering
EKG-Elektroden	Red Dot™, 3M HealthCare, Neuss
Spritze	Injekt®, Fa. B. Braun, Melsungen
Filter	Mini-Spike®, Fa. B. Braun, Melsungen
Nadel	BD™ Blunt Fill Needle, BD Franklin Lakes, NJ, U.S.A.
Venenverweilkanüle	Vasofix-Safety®, Fa. B. Braun, Melsungen
Transparenter I.V. Filmverband	Tegaderm™ I.V., 3M Healthcare, Neuss

Tupfer	Pur Zellin®, Fa. P. Hartmann, Sélestat, Frankreich
Handschuhe	Peha Soft®, Fa. P. Hartmann, Sélestat, Frankreich
Sauerstoffbrille	Sauerstoffbrille, Fa. P.J. Dahlhausen, Köln
Inhalator	Kendall RespriFlo®, Tyco Healthcare, Neuss
Infusionssystem	Infusionssystem V86-P, Codan Medizinische Geräte, Lensahn
Güdeltubus	Fa. Rüsch, Teleflex Medical GmbH, Kernen
Drei-Wege-Hahn	Discofix®, Fa. B. Braun, Melsungen

2.1.3 Medikamente

Propofol	Propofol-Lipuro® 1%, 10 mg/ml, Fa. B. Braun, Melsungen
Midazolam	Dormicum®, 15 mg/3 ml, Fa. Roche Pharma, Grenzach-Wyhlen
Etomidate	Etomidat-Lipuro®, 2 mg/ml, Fa. B. Braun, Melsungen
Lidocainhydrochlorid 1 H_2O in einer Gelgrundlage	Xylocain® Viscös 2%, Fa. Astra Zeneca, Wedel
Flecainidacetat	Tambocor®, 10 mg/ml, Fa. Meda Pharma, Bad Homburg
Amiodaronhydrochlorid	Cordarex®, 150 mg/3 ml, Fa. Sanofi Aventis, Frankfurt am Main
Mg^{2+}-K^{+}-Lösung	Inzolen®, Fa. Dr. F. Köhler Chemie, Bensheim
Isotone Natriumchloridlösung	NaCl 0,9%, Fa. B. Braun, Melsungen

Glucose	Glucose 5%, Fa. B. Braun, Melsungen

2.1.4 Software

Mathematische Programmieroberfläche	MATLAB® 2010, Fa. The Mathworks Inc., Natick, Massachusetts, U.S.A.
Statistikprogramm	SAS 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC, U.S.A.

2.2 Methoden

2.2.1 Patientenkollektiv

In dem Zeitraum vom 09.06.2009 bis 20.11.2009 wurden insgesamt 275 Patienten, bei denen eine elektrische Kardioversion von AF durchgeführt wurde, konsekutiv in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen. Die Patienten wurden über die zentrale Notaufnahme aufgenommen oder elektiv teilstationär einbestellt.

2.2.1.1 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für eine Kardioversion waren:

1. symptomatisches AF,
2. ein Mindestalter von 18 Jahren,
3. keine zufriedenstellende Rhythmus- oder Frequenzkontrolle mit Medikamenten,
4. das Vorliegen einer schriftlichen Aufklärung über die Prozedur.

2.2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien stellten das Vorhandensein intrakardialer Thromben, Schrittmacherrhythmus, manifeste Hyperthyreose, nicht-korrigierte Elektrolytentgleisungen, Nicht-Nüchternheit, Alkoholintoxikation, sowie ein häufiger Wechsel zwischen SR und AF dar.
Patienten bei denen die Rhythmusstörung länger als 48 Stunden bestand bzw. der Beginn nicht sicher angegeben werden konnte und die nicht mindestens 4 Wochen effektiv antikoaguliert wurden, wurden zuvor zum Ausschluss intrakardialer Thromben mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) untersucht.

2.2.2 Vorbereitung

Alle Patienten erhielten eine Venenverweilkanüle, die mit Natriumchloridlösung gespült und offen gehalten wurde. Vor und nach der Kardioversion wurde bei jedem Patienten ein 12-Kanal-EKG angefertigt. Anschließend wurden die Klebe-Elektroden entweder in anterolateraler oder anteroposteriorer Position auf die Brust geklebt. Zur hämodynamischen Überwachung wurden die Sauerstoffsättigung (SpO_2) mittels Pulsoxymetrie und der Blutdruck nicht-invasiv gemessen. Über eine Nasensonde wurden 4 l/Min. Sauerstoff insuffliert. Mit Propofol 3,0-5,0 mg/kg Körpergewicht (KG) wurden die Patienten tief sediert.

2.2.3 Transösophageale Echokardiographie

Das Echoskop wurde mit lokalanästhetischem Gel bestrichen und in Rückenlage über den mit einem Beißschutz offen gehaltenen Mund eingeführt. Die Sonde wurde zunächst über den Ösophagus bis nach tief gastral anteflektiert

vorgeschoben, bis sich die Herzkammern im 4-Kammer-Blick darstellen ließen. In hoher ösophagealer Lage wurde das linke Herzohr in zwei orthogonalen Ebenen auf thrombotisches Material untersucht und die Flussverhältnisse im linken Vorhof dopplersonographisch gemessen. Die Standbilder wurden anschließend zur Dokumentation archiviert.

2.2.4 Elektrische Kardioversion

Die elektrische Kardioversion erfolgte abhängig vom Körpergewicht mit einer biphasischen Energie zwischen 50 und 200 Ws. Nach Abgabe des ersten Schocks erfolgte eine erneute Rhythmuskontrolle. Falls kein Sinusrhythmus (SR) hergestellt werden konnte, wurde ein weiterer Schock mit höherer Energie appliziert. Nach erfolgreicher Kardioversion wurden die Patienten über 3 Stunden überwacht. Bei einem frühen Rezidiv oder wiederholten Kardioversionsversuchen wurde eine pharmakologische Unterstützung mit Mg^{2+}-K^{+}-Lösung, Amiodaron oder Flecainid durchgeführt.
Während der gesamten Prozedur wurden die vom EKG-Defibrillator-Gerät erhobenen Parameter wie EKG, SpO_2, Herzfrequenz und Blutdruck fortlaufend auf einer Compact-Flash-(CF)-Speicherkarte zur weiteren Auswertung aufgezeichnet.

2.2.5 Die Detektion in der Anwendung

2.2.5.1 Digitale Signalverarbeitung

2.2.5.1.1 Fourier-Analyse

Nach Joseph Fourier kann eine periodische Funktion $f(t)$ mit der Periode $T > 0$ durch eine Reihe von einfachen Sinus- und Kosinusfunktionen dargestellt werden, deren Frequenzen ganzzahlige Vielfache der Grundfrequenz $\omega = \frac{2\pi}{T}$ sind:

$$f(t) = \frac{a_0}{2} + \sum_{k=1}^{\infty} (a_k \cdot \cos(k\omega t) + b_k \cdot \sin(k\omega t))$$

Die Koeffizienten a_k und b_k berechnen sich wie folgt:

$$a_k = \frac{2}{T} \int_c^{c+T} f(t) \cdot \cos(k\omega t) dt$$

$$b_k = \frac{2}{T} \int_c^{c+T} f(t) \cdot \sin(k\omega t) dt$$

2.2.5.1.2 Diskrete und schnelle Fourier-Transformation

Aufgrund der Tatsache, dass in der Signalverarbeitung jedoch nur selten periodische, sondern hauptsächlich diskrete Signale vorliegen, wurde zur Spektralanalyse die Fourier-Transformation (FT) entwickelt. Eine im Zeitbereich vorliegende Folge $x(k)$ kann mit Hilfe der FT in die kontinuierliche Spektralfunktion $X(e^{j\Omega})$ transformiert werden (Kammeyer K-D, Krischel, K. 2009):

$$X(e^{j\Omega}) = \sum_{k=-\infty}^{\infty} x(k) e^{-j\Omega k}, \ \Omega = \omega T$$

Unter Verwendung der inversen FT (iFT) kann aus den Frequenzanteilen wiederum ein zeitabhängiges Signal $x(k)$ rücktransformiert werden (Kammeyer K-D, Krischel, K. 2009):

$$x(k) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} X(e^{j\Omega}) e^{j\Omega k} d\Omega$$

Bei Ausführung der FT oder iFT durch ein digitales System treten jedoch zwei wesentliche Probleme auf (Kammeyer K-D, Krischel, K. 2009):

1. Es können nur endlich viele Werte verarbeitet werden, weil der Speicherplatz digitaler Systeme endlich ist.
2. Neben der Zeitvariablen muss auch die Frequenzvariable diskretisiert werden, weil digitale Systeme nur diskrete Zahlenwerte verarbeiten können.

Lässt man nur eine endliche Anzahl von z.B. N Abtastwerten zu, so läuft der Zählindex k für den Zeitparameter in der Summe z.B. von $k=0$ bis $k=N-1$. Damit ist das erstgenannte Problem gelöst. Zur Diskretisierung des Frequenzspektrums werden in dieses Intervall endlich viele Spektrallinien, z.B. N gelegt. Hierdurch erhält man die diskrete FT (DFT):

$$X(n) = DFT\{x(k)\} = \sum_{k=0}^{N-1} x(k) W_N^{kn} ,$$

sowie die inverse diskrete FT (iDFT):

$$x(k) = iDFT\{X(n)\} = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} X(n) W_N^{-kn} ,$$

wobei der komplexe Drehoperator $W_N = e^{-j2\pi/N}$ verwendet wird.

Für die DFT sind für N zu transformierende Werte daher N^2 komplexe Multiplikationen und Additionen notwendig. Bei der schnellen FT (FFT, Fast Fourier-Transformation), einer Abwandlung der DFT, werden hingegen nur $N \cdot \log_2(N)$ Rechenoperationen benötigt. Bei $N = 1024$ spart man folglich etwa 99% der Operationen ein (Kammeyer K-D, Krischel, K. 2009)

Die FT weist aus signaltheoretischer Sicht gewisse Nachteile auf. Ein Mangel liegt in dem Fehlen einer Lokalisierungseigenschaft. Durch die FT werden Signale in die harmonischen Bestandteile $e^{j\omega t}$ zerlegt, welche eine scharfe Frequenz ω und überhaupt keine Lokalisierung ermöglichen. Dieser Nachteil wird bei der Wavelet-Transformation dadurch behoben, dass eine fast beliebig wählbare Funktion, das Wavelet, zur Analyse eines Signals verschoben (Translation) und gestreckt (Dilatation) wird. Im Gegensatz zur Fourier-Transformation treten bei der Wavelet-Transformation zwei Variablen auf, der Ort und die Breite des Wavelets (Bergh J, Ekstedt, F., Lindberg, M. 2007).

2.2.5.2 Geschichte und mathematische Grundlagen der Wavelet-Transformation

Der Terminus „Wavelet“ entstand durch die direkte Übersetzung der von dem französischen Mathematiker Yves François Meyer geprägten Bezeichnung „Ondelette“ („Wellchen“) für eine gedämpfte Welle (Onde (französisch für

Welle)) (Meyer Y 1993). Die Entstehung der Wavelets hat ihren Ursprung bereits im Jahr 1910, als der ungarische Mathematiker Alfréd Haar eine unstetige Funktion (Haar-Funktion) beschrieb. Die Haar-Funktion $\psi(t)$ ist das einfachste bekannte Wavelet und wird aus der Kombination zweier Rechteckfunktionen gebildet (Haar A 1910).

$$\psi(t) = \begin{cases} +1, \text{ wenn } 0 \leq t < 1/2 \\ -1, \text{ wenn } 1/2 \leq t < 1 \\ 0 \quad \text{sonst} \end{cases}$$

Die Haar-Funktion ist unstetig und liefert deswegen nur eine sehr schlechte Frequenzlokalisierung (Mallat S 2009). Jedoch wurden die frühen Arbeiten von Haar erst 1981 durch Jan-Olov Strömberg erneut aufgegriffen, als dieser eine stückweise lineare Funktion ψ fand, welche eine orthonormale Basis generiert und dabei eine bessere Approximierung geglätteter Funktionen erlaubte (Strömberg J-O 1981). Yves François Meyer wollte, inspiriert durch die geophysikalische Arbeit von Alex Grossmann und Jean Morlet (Grossmann A, Morlet, J. 1984) über die kontinuierliche Wavelet-Transformation (CWT), beweisen, dass es keine reguläre Wavelet Funktion ψ gibt, welche eine orthonormale Basis generiert (Meyer Y 1986). Er erreichte jedoch genau das Gegenteil und generierte eine ganze Familie orthonormaler Wavelets (Mallat S 2009). Mit den von Ingrid Daubechies eingeführten und untersuchten Wavelets (Daubechies-Wavelets) wurde 1988 die Grundlage für die praktische Anwendung der Wavelet-Transformation gelegt (Daubechies I 1988).

2.2.5.3 Die kontinuierliche Wavelet-Transformation

Die kontinuierliche Wavelet-Transformation (CWT) eines Signals $f(t)$ wird durch den folgenden Ausdruck definiert:

$$W_{\Psi} f(a,b) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)\psi\left(\frac{t-b}{a}\right)a^{-1/2}dt$$

Hier ist $\psi \in L^2$, a>0 und ψ ist reell und absolut integrierbar. Die Variable a liefert eine kontinuierliche Menge von Skalen (Dilatationen) und b eine

kontinuierliche Menge von Positionen (Translationen) (Bergh J, Ekstedt, F., Lindberg, M. 2007).
Durch die Entwicklung des Algorithmus der schnellen Wavelet-Transformation (Fast Wavelet-Transformation (FWT)) mit Hilfe der Multi-Skalen-Analyse (MSA) durch Stéphane Mallat und Yves Meyer gelang eine weite Verbreitung der Wavelet-Transformation (Mallat S 1989). Die Grundidee in der MSA besteht darin, eine Funktion durch Betrachtung unterschiedlicher Skalen (Auflösungen) zu analysieren (Bergh J, Ekstedt, F., Lindberg, M. 2007).

2.2.5.3.1 Wavelet-basierter Algorithmus zur Detektion von Vorhofflimmern

Der verwendet Algorithmus zur Detektion von Vorhofflimmern beruht auf einer MSA-basierten Periodizitätssuche und lässt sich in 2 Stufen unterteilen:

1. Wavelet-Transformation und Verwendung der Skalierung mit der größten Amplitude.
2. Der Wavelet-Raum wird nach Periodizitäten abgesucht, wie bereits bei Mallat beschrieben (Mallat S 1998).

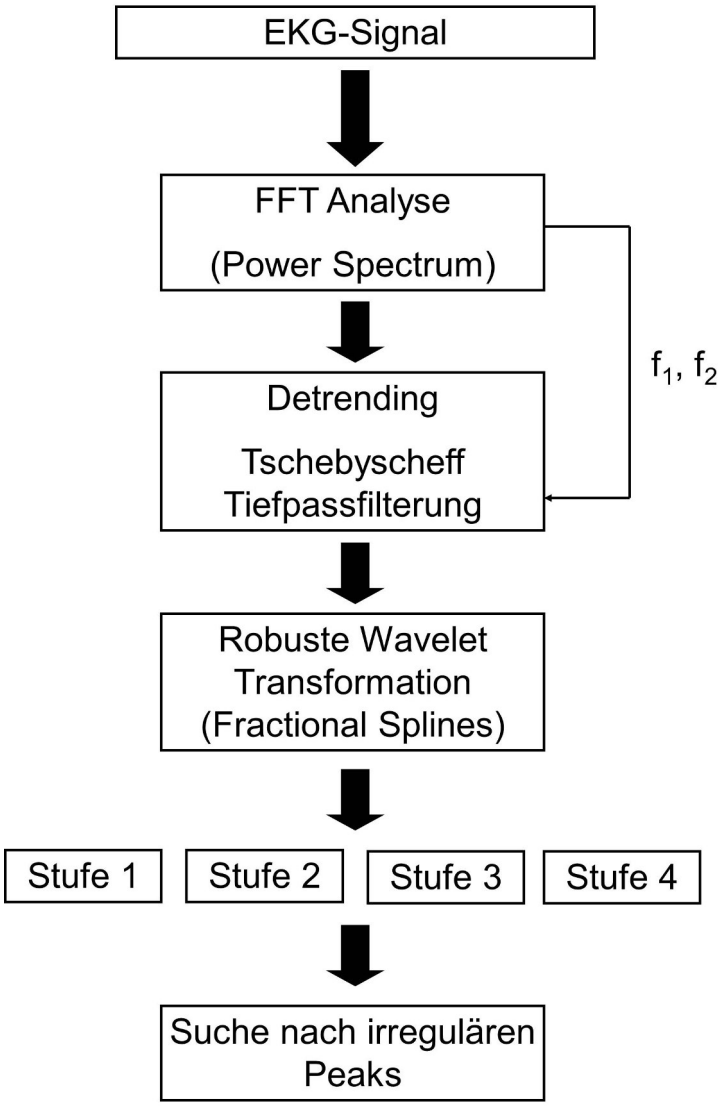


Abbildung 9: Flussdiagramm des Wavelet-Algorithmus zur Detektion von Vorhofflimmern.

2.2.5.3.2 Signalaufbereitung

Die EKG-Signale wurden mit einer Abtastfrequenz von 1000 Hz und einer Auflösung von 12-Bit von analog zu digital (AD) umgewandelt. Zur Rauschunterdrückung wurde ein digitales Bandsperrenfilter mit unendlicher Impulsanwort (IIR; Infinite Impulse Response) und einer Tschebyscheff-Charakteristik verwendet. Aus den so gefilterten EKG-Signalen wurde mittels FFT das jeweilige Leistungsspektrum berechnet. Der Filter wurde nur benutzt, um

die Grenzfrequenz f_1 (50/60 Hz) der Bandsperren-Filterfunktion zu bestimmen.

2.2.5.3.3 Robuste Wavelet-Transformation

Die kontinuierliche Wavelet-Transformation eines EKG-Signals $f(t)$ ergibt sich zu:

$$W_\psi f(a,b) = \frac{1}{a}\int_{-\infty}^{\infty} \psi^*\left(\frac{t-b}{a}\right) f(t)dt ,$$

wobei ψ^* als die komplexe Konjugation von ψ, a die Dilatation und b die Translation definiert sind.

Unser und Blu (Unser M, Blu, T. 2000) definierten einen Satz von Spline-Wavelets, welche einer B-Spline-Skalierungsfunktion $\beta^a(x)$ entstammen und wie folgt interpoliert werden:

$$\beta_+^a(x) \cong \frac{\Delta_+^{a+1} x_+^\beta}{\Gamma(a+1)} = \sum_{k\geq 0} \frac{(-1)^k \binom{a+1}{k}}{\Gamma(a+1)} (x-k)_+^a \quad ,$$

wobei die Gamma-Funktion $\Gamma(a+1) = \int_0^\infty x^a e^{-x} dx$, x_+^β die einseitige Leistungsfunktion und Δ_+^a der fraktionelle, endliche Differenzoperator sind. Der Hölder-Exponent a sollte $>1/2$ sein, um quadratisch integrierbar zu sein.

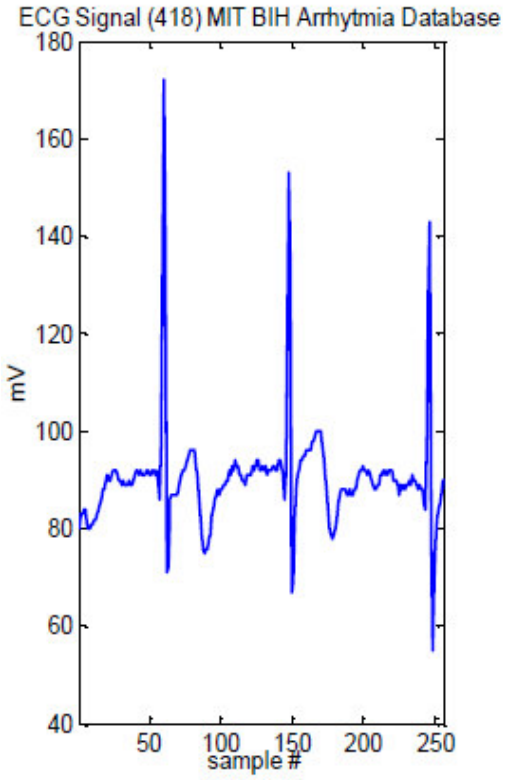
In dieser Arbeit werden fraktionelle Spline-Wavelets verwendet und der robuste Wavelet-Operator wird aus bilinearen Verbindungen dieser Funktionen erstellt. In der robusten Transformation bestimmt der Hölder-Exponent eine Reihe von entscheidenden Eigenschaften des Spline-Wavelets:

1. die parametrische Form der Basisfunktion

2. die Glätte
3. die Raum-Frequenz-Lokalisation
4. die Anordnung und multiskalare Differenzierbarkeit
5. die Anzahl der Fluchtpunkte.

Die robuste Wavelet-Transformation liefert ein nützliches Werkzeug zur Detektion von Selbstähnlichkeit oder Selbstaffinität bei AF-Episoden oder zur Anwendung im Filterungsprozess.

In Abbildung 10 sieht man die Darstellung eines EKG-Signals aus der MIT-BIH-Langzeit-EKG-Datenbank (Nr. 418). Die Power-Spektraldichte (PSD) zeigt, dass die angewandte, robuste Wavelet-Transformation der EKG-PSD besser folgt, da diese sich bei niedrigen Frequenzen wie ein fraktioneller Differentiator des Hölder-Exponenten-Grades verhält und dadurch die AF-Suchprozedur exakt „geweisst“ wird.



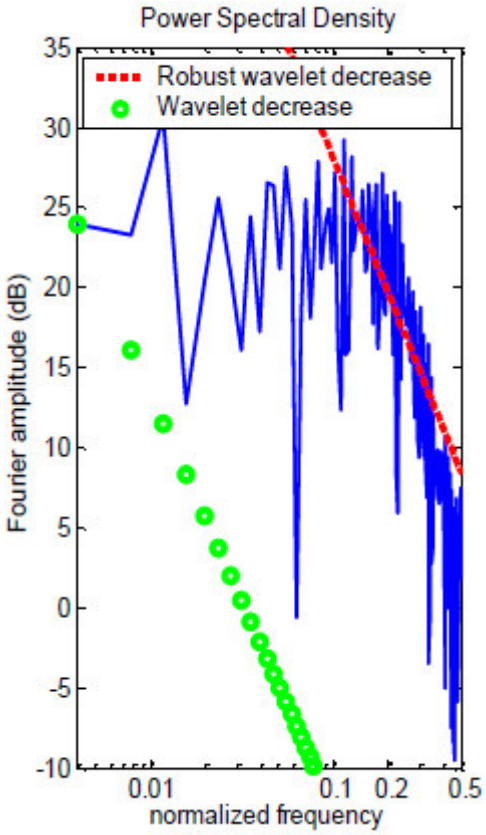


Abbildung 10: Ausschnitt des EKG-Signal (MIT-BIH Nr. 418) (oben), sowie dessen PSD für die robuste und nicht-robuste Wavelet-Transformation (unten).

2.2.5.3.4 Detektion von irregulären Peaks im EKG

Falls die EKGs AF-Episoden beinhalten, zeigen sich unregelmäßig angeordnete Peaks, die charakteristisch für das Auftreten von AF sind. Das Quadrat der im vorangehenden Schritt gewählten Einteilung liefert den Anfangspunkt der Suchmethode, welche die gleich angeordneten QRS-Komplexe, die gefunden werden sollen, enthält.

Im nächsten Schritt wird das robuste Wavelet-Raumspektrum des EKG bestimmt. Dieses Spektrum besteht aus einer Serie unregelmäßig angeordneter Peaks, wobei der erste Peak bei einer Frequenz von 0 liegt, unabhängig von Zeitraum oder AF-Phase. Falls die erste Position bekannt ist, kann der Abstand zwischen den QRS-Komplexen schrittweise bestimmt werden. In unserem Beispiel gehen wir von

300 ms bis zu 2 s in Schritten von 1 ms bei einer Abtastfrequenz von 1000 Hz oder 2,5 ms (400 Hz Abtastfrequenz) vor, die mit der zeitlichen Auflösung der EKG-Signaldaten korrespondieren.

Um die Signifikanz der gefundenen Peaks einzuschätzen wird der Algorithmus fünfmal auf der gewählten Wavelet-Skala wiederholt. Der Zusammenfall einer Periode von QRS-Komplexen in den 5 Probeläufen wird dann annotiert. Diese Periodizitätssuche findet Vielfache und Sub-Vielfache in jeder Periodizität, die in den EKGs vorhanden sind.

Abbildung 11 zeigt typische Ergebnisse einer AF-Suche mit klar erkennbaren AF-Episoden. Die Wavelet-Transformation eines EKGs mit Sinusrhythmus wird in Abbildung 12 gezeigt.

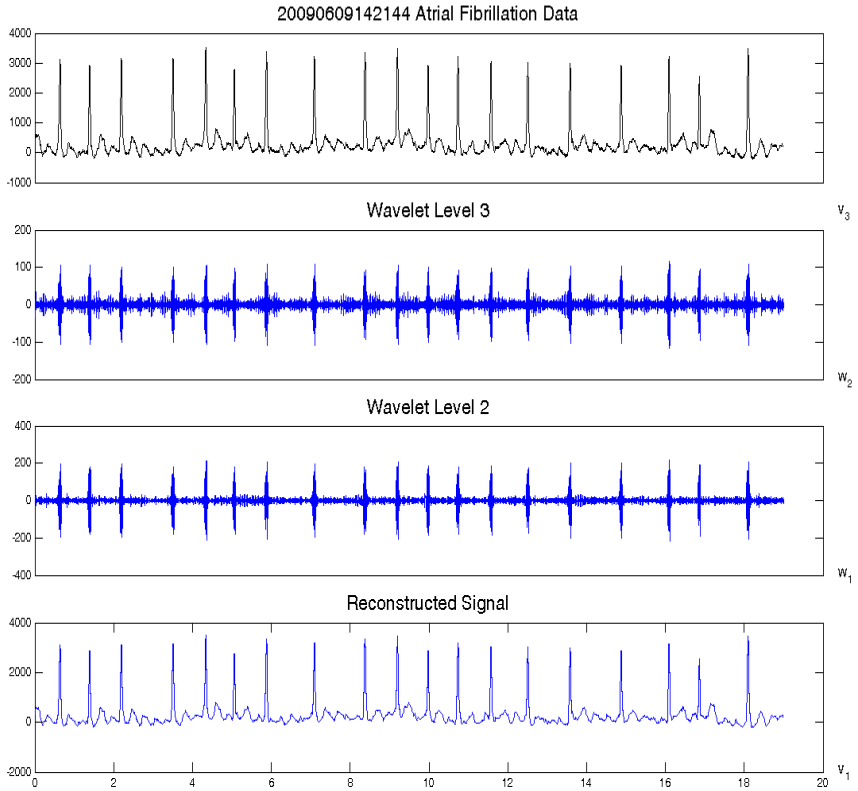


Abbildung 11: v_3: EKG-Signal mit Vorhofflimmern, w_2: Robuste Wavelet-Zerlegung Level 3, w_1: Robuste Wavelet-Zerlegung Level 2, v_1: Rekonstruiertes Vorhofflimmer-EKG.

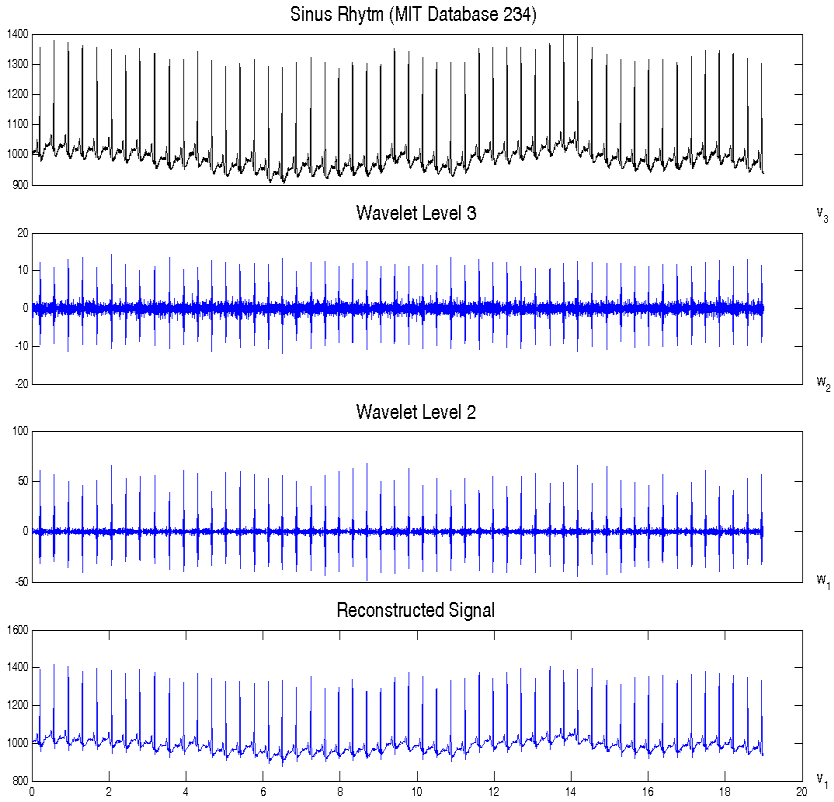


Abbildung 12: v_3: EKG-Signal mit Sinusrhythmus (MIT-BIH-Datenbank Nr. 234), w_2: Robuste Wavelet-Zerlegung Level 3, w_1: Robuste Wavelet-Zerlegung Level 2, v_1: Rekonstruiertes Sinusrhythmus-EKG.

2.2.6 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe einer Wahrheitsmatrix, anhand derer Sensitivität und Spezifität berechnet werden konnten.

Die Sensitivität gibt den Anteil der korrekt als AF klassifizierten EKGs an der Gesamtheit aller EKGs mit AF an. Die Spezifität gibt den Anteil der als Non-AF erkannten EKGs an der Gesamtheit aller Non-AF-EKGs an.

Der Positiv Prädiktive Wert (PPV) zeigt den Anteil an korrekt als AF klassifizierten EKGs von allen als AF klassifizierten EKGs an. Der Negativ Prädiktive Wert (NPV) zeigt den Anteil an korrekt als Non-AF klassifizierten EKGs an der Gesamtheit aller als Non-AF klassifizierten EKGs an.

Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test wurde angewandt, um die Signifikanz der Übereinstimmung beider Verteilungen zu überprüfen. Die Berechnung des Mittelwerts erfolgte, um die mittlere Anzahl von QRS-Komplexen bis zur Detektion von AF zu bestimmen. Die Standardabweichung gibt die Streuung der Werte um den Mittelwert an. Ebenfalls wurden minimale und maximale Anzahl an QRS-Komplexen bis zur Detektion von AF ermittelt.

Eine Receiver Operating Characteristic (ROC) wurde berechnet, um den Wavelet-Algorithmus mit dem Shouldice-Algorithmus zu vergleichen. Die ROC stellt eine statistische Methode zur Bewertung von diagnostischen und prognostischen Tests dar. Dabei kann ein direkter Vergleich zwischen zwei oder mehreren Tests, die an derselben Datenbank durchgeführt wurden, erfolgen. Die ROC-Kurve ergibt sich aus den berechneten Sensitivitäten, die gegenüber der Falsch-Positiv-Rate in ein Koordinatensystem eingetragen werden. Die sich so ergebene Fläche unter der Kurve (AUC) kann als Maß für die Qualität der Methode betrachtet werden. Die hier verwendete Methode nach DeLong beschreibt einen nichtparametrischen Ansatz zur Analyse der AUCs, basierend auf den Eigenschaften des Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (DeLong ER et al. 1988).

3 Ergebnisse

3.1 Basisdaten

Es wurden insgesamt 275 Patienten im Alter zwischen 29 und 89 Jahren (Median: 67 Jahre), davon 207 männliche und 68 weibliche, untersucht.

Bei 228 Patienten lag AF vor und 47 waren im SR. Der Body-Mass-Index lag im Median bei 27,5 kg/m². Die Patienten hatten im Median einen systolischen Blutdruck von 130 mmHg und einen diastolischen von 85 mmHg sowie eine Sauerstoffsättigung von 97%.

Daten zur Antikoagulation bzw. thrombozytenaggregations-hemmenden Therapie lagen bei 70% der Patienten vor. Davon erhielten 63% eine Therapie mit Phenprocoumon, 25% mit niedermolekularem Heparin (NMH), 8% mit Acetylsalicylsäure (ASS), 2% mit einer Kombination aus ASS und Clopidogrel

und 2% keine (s. Abb. 13).

Neuere orale Antikoagulanzien wie z.B. Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht zugelassen.

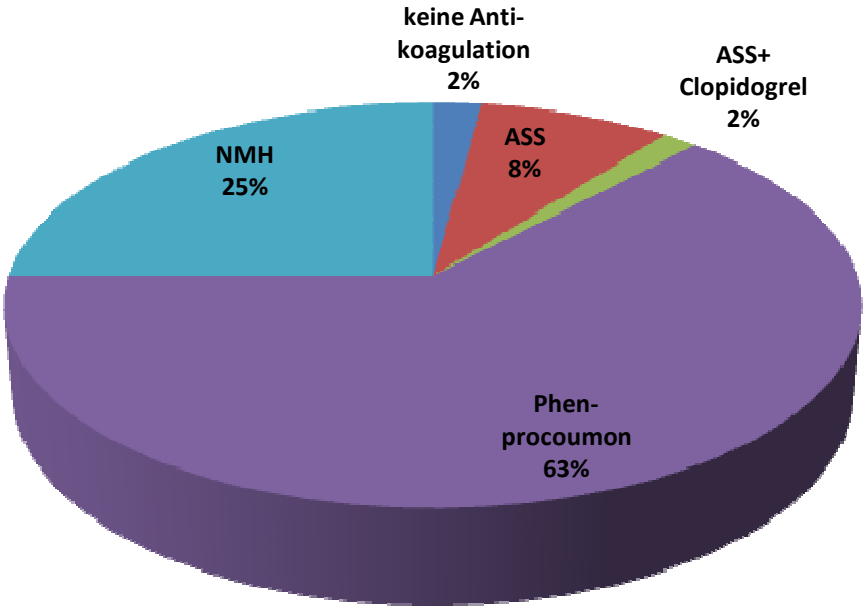


Abbildung 13: Verteilung der Antikoagulation bzw. thrombozytenaggregations-hemmenden Therapie.

Eine antiarrhythmische Therapie erhielten 55% der Patienten. Davon nahmen 7% Antiarrhythmika der Klasse IC, 7% der Klassen IC und II, 1% der Klassen IC und III, 45% der Klasse II, 23% der Klasse III, 9% der Klassen II und III und 8% keine ein (s. Abb. 14).

Die Einschlusskriterien bei der Auswertung der EKGs waren SR und AF. Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit anderem Rhythmus, wie z.B. Vorhofflattern, atriale Tachykardie (AT) oder ventrikuläre Extrasystolie (VES).

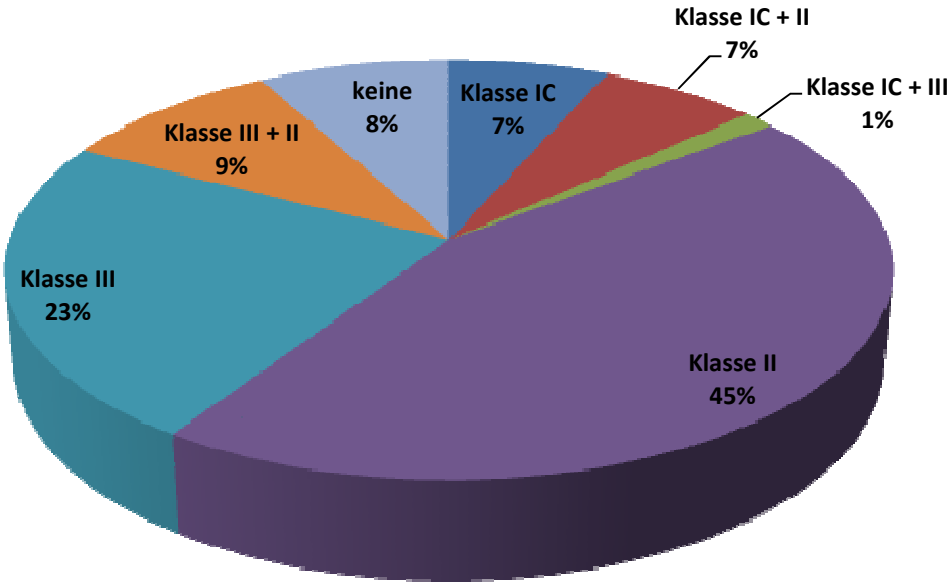


Abbildung 14: Verteilung der antiarrhythmischen Therapie.

3.2 Dauer bis zur Detektion von AF

Die Dauer bis zur Detektion von AF betrug sowohl beim Wavelet-Algorithmus als auch beim Shouldice-Algorithmus im Median 8,0 QRS-Komplexe (s. Tab. 2). Zwischen beiden Algorithmen konnte hinsichtlich der benötigen Anzahl der QRS-Komplexe kein signifikanter Unterschied (P = 0,138; Wilcoxon-Mann-Whitney-Test) gezeigt werden.

	Wavelet-Algorithmus	Shouldice-Algorithmus
N=	229	229
Mittelwert	8,4	8,3
Standardabweichung	1,2	0,7
Standardfehler	0,08	0,05
Maximum	13,0	13,0
Minimum	7,0	8,0
Median	8,0	8,0
25%-Konfidenzintervall	8,0	8,0
75%-Konfidenzintervall	8,0	8,0

Tabelle 2: Anzahl der benötigten QRS-Komplexe bis zur Detektion von AF.

3.3 Statistische Gütekriterien der Klassifikation

Der Wavelet-Algorithmus zeigte in 219 Fällen ein richtig positives und in 34 Fällen ein richtig negatives Ergebnis an (Falsch positiv: 13, Falsch negativ: 8).
Der Shouldice-Algorithmus zeigte in 205 Fällen ein richtig positives Ergebnis und in 10 Fällen ein richtig negatives Ergebnis an (Falsch positiv: 37, Falsch negativ: 20) (s. Tab. 3).

		Wavelet-Algorithmus	***Shouldice-Algorithmus***
Richtig positiv	r_p	219	205
Falsch positiv	f_p	13	37
Richtig negativ	r_n	34	10
Falsch negativ	f_n	8	20

Tabelle 3: Statistische Gütekriterien der Klassifikation.

Damit erreicht der Wavelet-Algorithmus (WA) eine Sensitivität von 96,1% (KI: 92,6%-98,2%) gegenüber 91,2% (KI: 86,8%-94,6%) beim Shouldice-Algorithmus (ShA).

Die Spezifität beträgt beim WA 72,3% (KI: 57,4%-84,4%); beim ShA 21,3% (KI: 10,7%-35,7%).

Beim WA ergibt sich eine Falsch Negativrate von 3,5%, die Falsch Positivrate liegt bei 27,7%, der PPV beträgt 94,4% (KI: 90,6%-97,0%) und der NPV 79,1% (KI: 64,0%-90,0%).

Beim ShA ergibt sich eine Falsch Negativrate von 8,9% und eine Falsch-Positivrate von 78,7%. Der PPV liegt bei 84,9% (KI: 79,8%-89,1%) und der NPV bei 33,3% (KI: 17,3%-52,8%) (s. Tab. 4).

	Wavelet-Algorithmus	***95%-Konfidenzintervall***	***Shouldice-Algorithmus***	***95%-Konfidenzintervall***
Sensitivität	96,05%	92,64%-98,18%	91,23%	86,78%-94,56%
Falsch Negativrate	3,52%		8,89%	
Spezifität	72,34%	57,36%-84,38%	21,28%	10,70%-35,66%
Falsch Positivrate	27,66%		78,72%	
Positiv prädiktiver Wert (PPV)	94,40%	90,61%-96,98%	84,90%	79,79%-89,14%
Negativ prädiktiver Wert (NPV)	79,07%	63,96%-89,96%	33,33%	17,29%-52,81%

Tabelle 4: Statistische Gütekriterien der Klassifikation.

3.4 Receiver Operating Characteristic (ROC)

Der Wavelet-Algorithmus wurde mithilfe einer ROC mit dem Shouldice-Algorithmus verglichen. Eine ROC ermöglicht es die Fähigkeiten diagnostischer Tests, die zwei Merkmale unterscheiden sollen, zu vergleichen.

Die ROC stellt die Abhängigkeit der Effizienz mit der Fehlerrate visuell dar. Die Sensitivität wurde hierbei als Ordinate in Abhängigkeit von 1-Spezifität als Abszisse aufgetragen.

Eine Kurve, die signifikant oberhalb der Diagonalen im Koordinatensystem liegt, weist auf deutliche Trennschärfe des diagnostischen Tests hin. Liegt die Kurve nahe der Diagonalen, kann dies auf einen Zufallsprozess hindeuten. Die ideale ROC-Kurve sollte zunächst möglichst senkrecht steigen wie in Abbildung 15 die Kurve des Wavelet-Algorithmus (Hanley JA et al. 1982, Metz CE 2006).

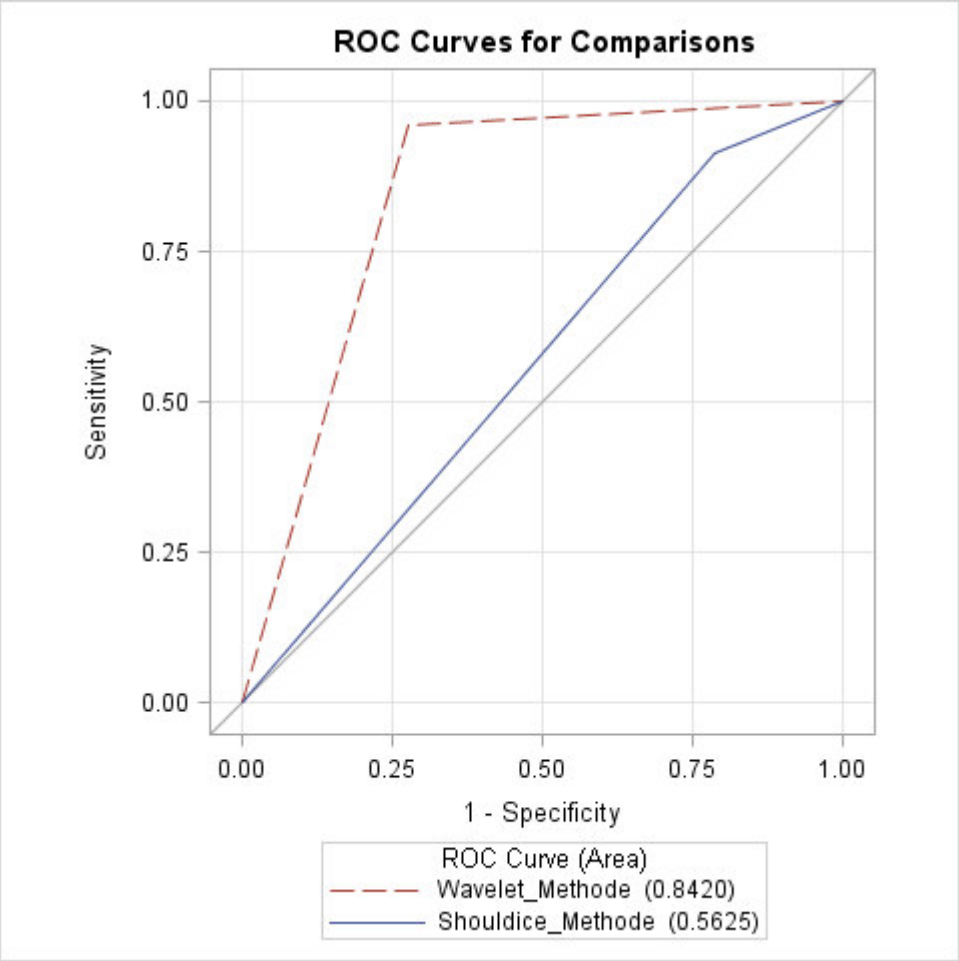


Abbildung 15: ROC-Vergleichskurven.

Die Area Under the Curve (AUC) bezeichnet die Fläche unter der ROC-Kurve und ist ein Maß für die Trennschärfe. Eine möglichst große AUC spricht für die Güte des Testverfahrens. Ein Zufallsprozess würde eine Diagonale erzeugen mit einer AUC von 0,5. Bei einem zuverlässigen Testverfahren sollte die AUC zwischen 0,5 und 1 liegen. Je höher der Wert, desto zuverlässiger der diagnostische Test. Die AUC für die Wavelet-Methode beträgt 0,84; für die Shouldice-Methode 0,56. Damit zeichnet sich der WA durch eine bessere Güte gegenüber dem ShA aus. Die Differenz der AUCs beträgt 0,28. Der WA ist signifikant besser (P<0,0001) (Fawcett T 2006, Hanley JA and BJ McNeil 1982).

	Area	**Standardfehler**	**95%-Konfidenzintervalle**	
Wavelet-Algorithmus	0,84	0,03	0,78	0,91
Shouldice-Algorithmus	0,56	0,03	0,50	0,62

Tabelle 5: ROC-Assoziations-Statistik.

Kontrast	**Differenz**	**Standard-fehler**	**95%-Konfidenz-intervalle**		**Chi-Quadrat**	**P-Wert**
Wavelet-Algorithmus vs. Shouldice-Algorithmus	0,28	0,04	0,20	0,40	46,0	<0,0001

Tabelle 6: ROC Vergleichs-Berechnung und Test-Ergebnisse (Methode nach (DeLong ER et al. 1988)).

4 Diskussion

4.1 Relevanz

In dieser Arbeit wurde ein neuer Algorithmus zur Detektion von Vorhofflimmern, der auf Basis der Wavelet-Transformation arbeitet, mit dem Detektionsalgorithmus nach Shouldice et al., der bereits vielfältig Verwendung findet, verglichen (Shouldice RB et al. 2007).
AF ist die häufigste Herzrhythmusstörung weltweit (Feinberg WM et al. 1995, Kannel WB et al. 1998) und in den nächsten 40 Jahren wird von einer Verdopplung der Prävalenz in den U.S.A. ausgegangen (Go AS et al. 2001).
Es stellt einen wichtigen Risikofaktor für das Auftreten eines Schlaganfalls dar und führt zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität (Benjamin EJ et al. 1998). Die Patienten können Symptome wie rasche Ermüdbarkeit, Schwindel, Palpitationen, Husten, Brustschmerz oder Synkopen haben, aber auch asymptomatisch sein. In letzterem Fall wird die Diagnose dann häufig nach einem Schlaganfall oder als Zufallsbefund im EKG gestellt (Aronow WS 2008). Durch eine frühzeitige Diagnosestellung und Einleitung einer Therapie kann die Prognose der Patienten deutlich verbessert werden (Camm AJ et al. 2010).
Ein Algorithmus, der auch kurze Episoden von AF sicher erkennt und sich in ein Langzeit-EKG integrieren lässt, kann zur frühzeitigen Identifikation von AF insbesondere bei asymptomatischen Patienten beitragen.
Der Wavelet-Algorithmus gewährleistet eine schnelle und zuverlässige Detektion von sehr kurzen Episoden paroxysmalen Vorhofflimmerns und kann entscheidend zur Behandlung von Patienten mit AF beitragen.

4.2 Vergleich zum Shouldice-Algorithmus

In dieser Arbeit wird der Detektionsalgorithmus nach Shouldice et al. (ShA) beschrieben und mithilfe einer Receiver Operating Characteristic (ROC) direkt mit dem Wavelet-Algorithmus verglichen.

Der ShA arbeitet im Zeitbereich und basiert auf der Analyse von RR-Intervallen. Mit dem ShA konnte eine Sensitivität von 91,2% und eine Spezifität von 21,3% erreicht werden. Der WA erreichte eine Sensitivität von 96,1% und eine Spezifität von 72,3%. Er ist dem ShA damit in Bezug auf Sensitivität und Spezifität statistisch signifikant überlegen.

Zwischen beiden Algorithmen konnte hinsichtlich der Anzahl der erforderlichen QRS-Komplexe zur Detektion von AF kein signifikanter Unterschied (P = 0,138) festgestellt werden. Im Mittel benötigen beide Algorithmen etwa 8 QRS-Komplexe. Im Vergleich zum ShA braucht der WA damit nicht mehr QRS-Komplexe bis zur Detektion, arbeitet jedoch zuverlässiger.

Bei der Detektion von AF lag die Falsch Positivrate, sowie die Falsch Negativrate des Wavelet-Algorithmus deutlich unter der des Shouldice-Algorithmus (Falsch Positivrate: WA: 27,7%, ShA: 78,7%; Falsch Negativrate: WA 3,5%, ShA 8,9%). In 94,4% der Fälle, in denen AF durch den WA detektiert wurde, lag es auch tatsächlich vor; beim ShA hingegen nur in 84,9%. Der Anteil der nicht als AF klassifizierten Patienten, bei denen auch tatsächlich kein AF vorlag, lag beim WA bei 79,1% und beim ShA bei 33,3%.

Der Wavelet-Algorithmus ist dem Shouldice-Algorithmus damit in der Güte der sicheren Unterscheidung zwischen SR und AF überlegen.

Insbesondere bietet der Wavelet-Algorithmus durch die multiskalare Periodizitätssuche die Möglichkeit zur sicheren Detektion auch bei verrauschten oder artefaktüberlagerten EKGs im Vergleich zum Shouldice-Algorithmus.

Die Berechnungszeit lag beim ShA mit 960 ms ebenfalls deutlich über der des WA, der 137 ms benötigte.

4.3 Literaturvergleich des Wavelet-Algorithmus mit anderen AF-Detektionsalgorithmen

Der Algorithmus von Dash et. al braucht zur zuverlässigen Erkennung von AF ein Intervall von mindestens 64 Schlägen (Dash S et al. 2009). Sarkar et al. benötigen eine Mindestzeit von 3 Min. (Sarkar S et al. 2008) und Park et al. sogar 60 Min. (Park J et al. 2009). Die beschriebenen Algorithmen von Duverney et al.,

Murgatroyd et al. und Logan et al., die sich insbesondere für die Verwendung in Langzeit-EKGs eignen, erkennen AF erst nach einer längeren Zeitspanne von bis zu 24h (Duverney D et al. 2002, Logan H and JS Healey 2005, Murgatroyd FD et al. 1995).

Algorithmen, die eine derart lange Zeit zur Detektion benötigen, eignen sich weniger gut für die Anwendung bei Patienten mit kurzen AF-Episoden. Bei diesen und asymptomatischen Patienten bleibt AF häufig für lange Zeit unerkannt und kann neben einer eingeschränkten Lebensqualität (Savelieva I et al. 2001) zu thrombembolischen Komplikationen (Camm AJ et al. 2010) führen.

Weitere Algorithmen, die in dieser Arbeit dargestellt werden, weisen im Vergleich zum WA geringere Sensitivitäten und Spezifitäten auf.

Dash et al. erreichten beispielsweise eine Sensitivität von 94,4% (Spezifität 95,1%), Tateno et al. 94,4% (Spezifität 97,2%), Park et al. 91,4% (Spezifität 92,9%), Cubanski et al. 82,4% (Spezifität 96,6%), Wild 89,0% (Spezifität 88,0%). Die Berechnungszeiten, die die Algorithmen benötigen, lagen bei 64 RR-Intervallen bei Dash et al., 100 RR-Intervallen bei Tateno et al., 60 Min. bei Park et al. und 10 RR-Intervallen bei Cubanski et al.. Wild benutzte in seinem Algorithmus Langzeit-EKGs (Cubanski D et al. 1994, Dash S et al. 2009, Park J et al. 2009, Tateno K and L Glass 2001, Wild J 2006).

In der Arbeit von Jiang et al. konnte eine Sensitivität von 96,3%, und eine Spezifität von 96,8% erreicht werden. Die Testung erfolgte an einer Kohorte von 45 Personen, die mit Langzeit-EKGs ausgestattet waren. Die Größe der Kohorte ist relativ gering. Um eine zuverlässige Aussage über die Güte des Detektionsalgorithmus zu treffen, sollte eine größere Anzahl von Personen in die Testung eingeschlossen werden (Jiang K et al. 2012).

Langley et al. verglichen 2012 drei verschiedene Methoden zur Detektion von AF: den Variationskoeffizienten-Test, die Berechnung des Mittelwerts aufeinanderfolgender RR-Intervall-Differenzen und die Entropie-Schätzung. Diese Algorithmen wurden an 2297 EKGs getestet und mithilfe einer ROC verglichen. Dabei konnten Sensitivitäten zwischen 90,5% und 95,2%, sowie Spezifitäten zwischen 98,3% und 93,4% erreicht werden (Langley P et al. 2012).

Der WA ist den meisten Algorithmen in Bezug auf Sensitivität und Schnelligkeit überlegen

4.4 Limitationen

Im Folgenden werden Limitationen, die bei dieser Arbeit beachtet werden müssen, genannt.
In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Testung des Algorithmus an kurzen EKG-Episoden, da insbesondere die Berechnungszeit untersucht werden sollte. Die weiteren Arbeiten, die dargestellt wurden wie die von Wild, Jiang et al. und Park et al. testeten die Detektionsalgorithmen an Langzeit-EKGs, die bis zu einer Dauer von 24h aufgezeichnet wurden (Jiang K et al. 2012, Park J et al. 2009, Wild J 2006). Die Sensitivitäten und Spezifitäten können dabei im Gegensatz zu einer Testung an kurzen Episoden stark variieren. Zur Nutzung des Wavelet-Algorithmus in einer Langzeit-EKG-Auswerte-Software wäre eine Testung an Langzeit-EKGs sinnvoll.

4.5 Klinischer Ausblick

Der Wavelet-Algorithmus arbeitet signifikant schneller als der weit verbreitete Shouldice-Algorithmus und eignet sich damit besonders zur Analyse kurzer Episoden von AF. Dabei ist der WA dem ShA hinsichtlich Sensitivität und Spezifität statistisch signifikant überlegen.
Eine mögliche Verwendung besteht insbesondere in der Implementierung in eine Langzeit-EKG-Auswerte-Software, einen implantierbaren Loop-Recorder (ILR) oder andere implantierbare Aggregate zur besseren Diskriminierung von AF wie z.B. Schrittmachern oder automatischen implantierbaren Defibrillatoren (AICD). Mithilfe eines ILR ist es möglich Patienten, die ein erhöhtes Risiko für AF aufweisen, oder bei denen Palpitationen oder Synkopen auftraten, über einen Zeitraum von 1-2 Jahren hin auf das Auftreten von AF-Episoden zu überwachen. Insbesondere zur Abklärung von Synkopen hat sich diese Methode als hilfreich herausgestellt (Bovin A et al. 2012).

5 Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist weltweit die häufigste Herzrhythmusstörung und führt zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Viele Patienten mit Vorhofflimmern haben keine Symptome, sodass die Diagnosestellung häufig erst nach Auftreten einer mit Vorhofflimmern verbundenen Komplikation erfolgt. Besonders das etwa 5fach erhöhte Risiko für einen thrombembolischen Schlaganfall, ist gefürchtet. Die Vielzahl an Hospitalisationen, die durch Vorhofflimmern bedingt sind, stellt eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar.
Eine frühzeitige Identifikation und Therapieeinleitung von Patienten mit dieser Rhythmusstörung ist daher wichtig und kann wesentlich zur Prognoseverbesserung beitragen.

Da viele Patienten asymptomatisch sind oder bei ihnen nur kurze Episoden von Vorhofflimmern auftreten, gestaltet sich die Diagnostik häufig schwierig. Um auch diese Patienten frühzeitig identifizieren zu können und eine Therapie einzuleiten, ist die schnelle Erkennung auch kurzer Flimmer-Episoden daher von großer Bedeutung.
In der vorliegenden Arbeit wurde ein neuer Algorithmus zur Detektion von Vorhofflimmern, der auf der Wavelet-Transformation basiert, mit dem bereits häufig verwendeten Shouldice-Algorithmus verglichen. Dabei konnte gezeigt werden, dass der Wavelet-Algorithmus dem Shouldice-Algorithmus in der sicheren Unterscheidung zwischen Sinusrhythmus und Vorhofflimmern überlegen ist. Zusätzlich benötigt der Wavelet-Algorithmus einen geringeren Rechenaufwand als der Shouldice-Algorithmus. Beide Algorithmen wurden mit einer Receiver Operating Characteristic (ROC), die das Vermögen diagnostischer Tests beurteilt, verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass der Wavelet-Algorithmus signifikant die bessere Methode gegenüber dem Shouldice-Algorithmus darstellte.

Der Wavelet-Algorithmus bietet die Möglichkeit auch sehr kurze Vorhofflimmerepisoden zuverlässig zu detektieren und kann vielfältig klinisch verwendet werden.

Mögliche Einsatzgebiete stellen Langzeit-EKGs, automatische implantierbare Defibrillatoren, sowie Loop-Recorder dar. Die Identifikation von Patienten mit Vorhofflimmern kann durch den Wavelet-Algorithmus wesentlich verbessert und die Behandlung optimiert werden.

6 Literaturverzeichnis

Allessie MA, Bonke FI, Schopman FJ (1977) Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. Circ Res. 41(1):9-18.

Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kleber AG, Lab MJ, Legato MJ, Rosen MR, Schwartz PJ, Spooner PM, Van Wagoner DR, Waldo AL (2001) Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. Circulation. 103(5):769-777.

Andresen D, Brüggemann T, Ehlers C, Wiedemann M. Vorhofflimmern Vorhofflattern
Steinkopff Verlag Darmstadt; 2007.

Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, Collins JJ, Jr., Cohn LH, Burstin HR (1996) Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. Circulation. 94(3):390-397.

Aronow WS (2008) Etiology, pathophysiology, and treatment of atrial fibrillation: part 1. Cardiol Rev. 16(4):181-188.

Aronow WS, Ahn C, Gutstein H (1996) Prevalence of atrial fibrillation and association of atrial fibrillation with prior and new thromboembolic stroke in older patients. J Am Geriatr Soc. 44(5):521-523.

Babaeizadeh S, Gregg RE, Helfenbein ED, Lindauer JM, Zhou SH (2009) Improvements in atrial fibrillation detection for real-time monitoring. J Electrocardiol. 42(6):522-526.

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(11):840-844.

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(10):946-952.

Bergh J, Ekstedt, F., Lindberg, M., editor. Wavelets mit Anwendungen in Signal- und Bildverarbeitung: Springer Verlag; 2007.

Bovin A, Malczynski J, Dalsgaard D (2012) Implantable loop recorder is an effective diagnostic tool for unexplained syncope. Dan Med J. 59(10):A4518.

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 31(19):2369-2429.

Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P (2012) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Europace. 14(10):1385-1413.

Coumel P, Attuel P, Lavallee J, Flammang D, Leclercq JF, Slama R (1978) [The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin]. Arch Mal Coeur Vaiss. 71(6):645-656.

Cubanski D, Cyganski D, Antman EM, Feldman CL (1994) A neural network system for detection of atrial fibrillation in ambulatory electrocardiograms. J Cardiovasc Electrophysiol. 5(7):602-608.

Dash S, Chon KH, Lu S, Raeder EA (2009) Automatic real time detection of atrial fibrillation. Ann Biomed Eng. 37(9):1701-1709.

Daubechies I (1988) Orthonomal bases of compactly supported wavelets. Comm Pure Appl Math. 41:909-996.

de Chazal P (2001) Automated assessment of Atrial Fbrillation. Computers in Cardiology. 28:117-120.

DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988) Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics. 44(3):837-845.

Djousse L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG, Massaro JM, D'Agostino RB, Wolf PA, Ellison RC (2004) Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. Am J Cardiol. 93(6):710-713.

Duverney D, Gaspoz JM, Pichot V, Roche F, Brion R, Antoniadis A, Barthelemy JC (2002) High accuracy of automatic detection of atrial fibrillation using wavelet transform of heart rate intervals. Pacing Clin Electrophysiol. 25(4 Pt 1):457-462.

Fawcett T (2006) An introduction to ROC analysis. Pattern recognition letters. 27:861-874.

Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG (1995) Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med. 155(5):469-473.

Fischer GW (2009) Atrial fibrillation in the elderly. Anesthesiol Clin. 27(3):417-427, table of contents.

Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L (2004) Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. Arch Intern Med. 164(15):1675-1678.

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(18):2370-2375.

Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U (2000) Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 35(6):1669-1677.

Grossmann A, Morlet, J. (1984) Decomposition of Hardy functions into square integrable wavelets of constant shape. SIAM J Math Anal, . 15:723-736.

Haar A (1910) Zur Theorie der orthogonalen Funktionensysteme. Mathematische Annalen. 69(3):331-371.

Haïssaguerre M, Jais 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(10):659-666.

Hanley JA, McNeil BJ (1982) The Meaning and Use of the Area under a Receiver Oparting Characteristic (ROC) Curve. Radiology. 143:29-36.

Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ (2005) Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 45(11):1832-1839.

Jais 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(3):572-576.

Jiang K, Huang C, Ye SM, Chen H (2012) High accuracy in automatic detection of atrial fibrillation for Holter monitoring. J Zhejiang Univ Sci B. 13(9):751-756.

Kammeyer K-D, Krischel, K., editor. Digitale Signalverarbeitung. Wiesbaden:

Vieweg+Teubner Verlag; 2009.

Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D (1998) Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. Am J Cardiol. 82(8A):2N-9N.

Kikillus N, Hammer G, Wieland S, Bolz A (2007) Algorithm for identifying patients with paroxysmal atrial fibrillation without appearance on the ECG. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2007:275-278.

Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA (1994) High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. Circulation. 89(4):1665-1680.

Langley P, Dewhurst M, Di Marco LY, Adams P, Dewhurst F, Mwita JC, Walker R, Murray A (2012) Accuracy of algorithms for detection of atrial fibrillation from short duration beat interval recordings. Med Eng Phys. 34(10):1441-1447.

Le Heuzey JY, Paziaud O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, Guize L (2004) Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. Am Heart J. 147(1):121-126.

Lee J, McManus D, Chon K (2011) Atrial Fibrillation detection using time-varying coherence function and Shannon Entropy. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2011:4685-4688.

Levy S (2000) Classification system of atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol. 15(1):54-57.

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(1):87-95.

Logan H, Healey JS (2005) Robust Detection of Atrial Fibrillation for a Long Term Telemonitoring System. Computers in Cardiology. 32:619-622.

Mallat S (1989) Multiresolution approximations and wavelet orthonormal bases of L^2. Trans Amer Math Soc. 315:69-87.

Mallat S (1998) A wavelet tour of signal processing. Academic Press.

Mallat S, editor. A Wavelet tour of signal processing. 3 ed: Elsevier; 2009.

Metz CE (2006) Receiver Operating Characteristic Analysis: A Tool for the quantitative Evaluation of Observer Performance and Imaging Systems. J Am Coll Radiol. 3:413-422.

Meyer Y (1986) Principe d'incertitude, bases hilbertiennes et algèbres d'opérateurs. Séminaire Bourbaki:662.

Meyer Y, editor. Wavelets – Algorithms and Applications: SIAM; 1993.

Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA (1964) A Computer Model of Atrial Fibrillation. Am Heart J. 67:200-220.

Moody G, Mark R (1983) A new method for detecting Atrial fibrillation using R-R Intervals. Computers in Cardiology:227-230.

Murgatroyd FD, Xie B, Copie X, Blankoff I, Camm AJ, Malik M (1995) Identification of atrial fibrillation episodes in ambulatory electrocardiographic recordings: validation of a method for obtaining labeled R-R interval files. Pacing Clin Electrophysiol. 18(6):1315-1320.

Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ (2005) Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 26(22):2422-2434.

Osranek M, Fatema K, Qaddoura F, Al-Saileek A, Barnes ME, Bailey KR, Gersh BJ, Tsang TS, Zehr KJ, Seward JB (2006) Left atrial volume predicts the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery: a prospective study. J Am Coll Cardiol.

48(4):779-786.

Park J, Lee S, Jeon M (2009) Atrial fibrillation detection by heart rate variability in Poincare plot. Biomed Eng Online. 8:38.

Reardon M, Camm AJ (1996) Atrial fibrillation in the elderly. Clin Cardiol. 19(10):765-775.

Sarkar S, Ritscher D, Mehra R (2008) A detector for a chronic implantable atrial tachyarrhythmia monitor. IEEE Trans Biomed Eng. 55(3):1219-1224.

Savelieva I, Paquette M, Dorian P, Luderitz B, Camm AJ (2001) Quality of life in patients with silent atrial fibrillation. Heart. 85(2):216-217.

Shouldice RB, Heneghan C, de Chazal P (2007) Automated detection of paroxysmal atrial fibrillation from inter-heartbeat intervals. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2007:686-689.

Strömberg J-O (1981) A modified Franklin system and higher order spline systems on Rn as unconditional bases for Hardy spaces. Proc Con in Honor of Antoni Zygmund. 2:475-493.

Tateno K, Glass L (2001) Automatic detection of atrial fibrillation using the coefficient of variation and density histograms of RR and deltaRR intervals. Med Biol Eng Comput. 39(6):664-671.

Topol, Eric J. Textbook of Cardiovascular Medicine. 2 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Unser M, Blu, T. (2000) Fractional Splines and Wavelets. SIAM REVIEW. 42(1):43-67.

van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooi AJ, van Tintelen JP, Bonne G, Yaou RB, Duboc D, Rossenbacker T, Heidbuchel H, de Visser M, Crijns HJ, Pinto YM (2005) Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene

mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? J Mol Med. 83(1):79-83.

van der Hooft CS, Heeringa J, van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH (2004) Drug-induced atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 44(11):2117-2124.

Wang J, Sun YM, Yang YQ (2012) Mutation spectrum of the GATA4 gene in patients with idiopathic atrial fibrillation. Mol Biol Rep. 39(8):8127-8135.

Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ (2004) Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA. 292(20):2471-2477.

Wild J (2006) Detection of Atrial Fibrillation using P wave template matching. Czech Technical University of Prague.

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 22(8):983-988.

7 Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

8 Publikationen

Hoffmann B A, Bakucz P, Rostock T, Steven D, Drewitz I, Sultan A, Gosau N, Schwarzer S, Salukhe T V, Servatius H, Willems S (2010) Schnelle Detektion von sehr kurzen Vorhofflimmerflimmerepisoden mittels Wavelet Transformation im Oberflächen-EKG. Clin Res Cardiol 99, Suppl 1, (P1380 – 76. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, 2010, Mannheim)

9 Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei den Menschen bedanken ohne die es mir nicht möglich gewesen wäre diese Arbeit zu schreiben.

An erster Stelle bedanke ich mich vielmals bei Herrn Prof. Dr. med. Stephan Willems, Direktor der Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie am Universitären Herzzentrum Hamburg für die uneingeschränkte Unterstützung der vorliegenden Promotionsarbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. Dipl.-Ing. (FH) Boris A. Hoffmann bedanken, der mich durch sein fachliches Wissen hervorragend unterstützt hat, der bei allen Fragen zur Erstellung dieser Arbeit immer ein zuverlässiger und freundlicher Ansprechpartner für mich war und mir somit eine erstklassige Betreuung gegeben hat.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Peter Bakucz von der Firma GS Elektromedizinische Geräte vielmals für die Testung der Daten durch den Detektionsalgorithmus bedanken.

Vielen Dank auch an Herrn Prof. Dr. rer. pol. Karl Wegscheider, Direktor des Institutes für Med. Biometrie und Epidemiologie und Dr. Dr. med. András Treszl, wissenschaftlicher Mitarbeiter des Institutes für Medizinische Biometrie und Epidemiologie für die freundliche Unterstützung bei der Erstellung der Statistik.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie des Universitären Herzzentrums für die freundliche Unterstützung bei der Zusammenstellung der Daten bedanken.

Zum Schluss möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern und Geschwistern bedanken. Die liebevolle Unterstützung während meines Medizinstudiums und in jeder Lebenslage ist von unschätzbarem Wert.

10 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe.
Die von mir benutzten Quellen und wörtlich übernommenen Inhalte habe ich nach Auflage, Erscheinungsjahr, Band und Seite gekennzeichnet.
Ich versichere außerdem, dass ich diese Dissertation bisher an keiner anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt habe und mich an keiner anderen Hochschule zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den