

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Department für Kardiologie und Angiologie, Abteilung für Rhythmologie
- Leiter der Abteilung: Prof. Dr. med. Lars Eckardt -

**Auswirkung von prä- und intraprozeduraler Antikoagulation
bei Vorhofflimmerablationen auf zerebrale Mikroembolien**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Hüscherath, Andreas
aus Ratingen

2018

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Herrmann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gerold Mönning

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Michael Mohr

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.2018

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Department für Kardiologie und Angiologie, Abteilung für Rhythmologie

- Leiter der Abteilung: Prof. Dr. med. Lars Eckardt -

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Gerold Mönning, Koreferent: PD Dr.med. Michael Mohr

Zusammenfassung

Auswirkung von prä- und intraprozeduraler Antikoagulation bei
Vorhofflimmerablationen auf zerebrale Mikroembolien

Hüschelrath, Andreas

Schlaganfall und Thromboembolien sind seltene, gefährliche Komplikationen bei der Durchführung einer Pulmonalvenenisolation (PVI) zur Therapie von Vorhofflimmern. Die direkte Messung von mikroembolischen Signalen (MES) erlaubt eine Einschätzung des thromboembolischen Risikos. Der Einfluss einer präprozeduralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA), sowie der intraprozeduralen Heparindosierung auf die Menge der gemessenen zerebralen Mikroembolien ist unklar und soll mit dieser Studie geklärt werden. Ein positives Votum des Ethikrates vom 21.03.2014 liegt vor (Aktenzeichen: 2013-437-f-S).

Für diese prospektive Studie wurden 88 konsekutive Patienten (weiblich:männlich 24:64, Alter 60,19±11,42 Jahre) mit erster PVI mittels Punkt-für-Punkt Radiofrequenz-Ablation in drei Gruppen (1: VKA mit $INR \geq 2$, 2: VKA mit $INR < 2$, 3: Keine VKA) eingeteilt. Im Zeitraum von 1. bis 2. transseptaler Punktion (TSP), sowie während der Ablationsimpulse (AI) finden sich signifikant mehr MES bei Patienten ohne VKA (3), vor allem gegenüber $INR \geq 2$ (TSP: $M(VKA)=16,33 \pm 15,43$ MES, $M(1)=14,31 \pm 9,89$ MES, $M(3)=44,20 \pm 56,65$ MES; $p(VKA vs 3)=0,028$; $p(1 vs 3)=0,044$); (AI: $M(VKA)=79,42 \pm 78,43$ MES, $M(1)=73,49 \pm 90,37$ MES, $M(3)=96,75 \pm 69,79$ MES; $p(VKA vs 3)=0,047$, $p(1 vs 3)=0,025$).

Einzelzeiträume zwischen zwei ACT-Messungen (activated clotting time) spiegeln die Effektivität der intraprozeduralen Antikoagulation mit Heparin wider. In der 1.ACT-Quartile ($ACT \leq 211s$) eines 62 Patienten starken Kollektivs zeigen sich signifikant höhere MES/min-Werte als bei höherer ACT ($M(1st)=2,02 \pm 1,83$ vs. $M(2-4th)=1,47 \pm 1,70$ MES/min; $p=0,045$). Eine ROC-Analyse zeigt einen direkten Zusammenhang zwischen hohen MES-Werten und Zugehörigkeit zu niedrigen ACT-Werten ($ACT \leq 211s$, AUC 61,1%, $p=0,027$). Die Ergebnisse legen nahe, dass Patienten von einer Antikoagulation vor Durchführung einer PVI profitieren, insbesondere wenn diese effektiv ist ($INR \geq 2$). Zusätzlich sollte ein hoher Zielwert für die ACT zur Reduzierung von MES angestrebt werden, da eine niedrige ACT ($\leq 211s$) mit einer höheren Embolielast einhergeht.

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Auswirkung von prä- und intraprozeduraler Antikoagulation bei
Vorhofflimmerablationen auf zerebrale Mikroembolien

im

Universitätsklinikum Münster
Department für Kardiologie und Angiologie
Abteilung für Rhythmologie
- Leiter der Abteilung: Prof. Dr. med. Lars Eckardt -

unter der Anleitung von: Prof. Dr. med. Gerold Mönning

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Ort, Datum

Andreas Hüschelrath

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	3
2.1	Vorhofflimmern	3
2.1.1	Definition und Epidemiologie	3
2.1.2	Klassifikation	3
2.1.3	Pathophysiologie	4
2.1.4	Klinik und Komplikationen	5
2.1.5	Leitliniengerechte Therapie	8
2.2	Vorhofflimmerablation	11
2.2.1	Einleitung und Indikation	11
2.2.2	Wirkung	12
2.2.3	Präinterventionelles Management	13
2.2.4	Durchführung der Katheterablation und postinterventionelles Management	13
2.2.5	Komplikationen	17
2.3	Dopplersonographie	17
2.3.1	Prinzip der Dopplersonographie	17
2.3.2	Extrakranielle und transkraniale Dopplersonographie	20
2.4	Zerebrale Mikroemboliedetektion	21
2.4.1	Einleitung	21
2.4.2	Kriterien der Mikroemboliedetektion	23
3	Fragestellungen und Ziele der Studie	25
4	Methodik	26
4.1	Studiendesign	26
4.2	Patientenselektion	27
4.2.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien	27
4.2.2	Sicherheitsendpunkte	29
4.3	Klinische Durchführung	29
4.3.1	Präinterventionelles Patientenmanagement	29
4.3.2	Antikoagulationsmanagement	30
4.3.3	Standardprotokoll der PVI	31
4.3.4	Periinterventionelle Mikroemboliedetektion	35
4.3.5	Postinterventionelle Nachsorge	37
4.4	Datenakquise und -verarbeitung	38

4.4.1	Patientendaten	38
4.4.2	Interventionelle Parameter.....	40
4.4.3	Daten aus der MES-Detektion	40
4.4.4	Statistische Auswertung	41
4.4.5	Inter-observer Agreement.....	42
4.4.6	Darstellung der Ergebnisse	42
5	Ergebnisse	44
5.1	Studienkollektiv	44
5.2	Auswirkungen von VKA auf MES	45
5.2.1	Gruppengetrennte Baseline-Charakteristika	45
5.2.2	Mittelwertvergleich im prä-TSP-Zeitraum (präTSP)	49
5.2.3	Mittelwertvergleich im TSP-Zeitraum (TSP1-2 und TSP2-KM).....	49
5.2.4	Mittelwertvergleich im Zeitraum zwischen Pulmonalisangiographie und Ablationsbeginn (KW).....	52
5.2.5	Mittelwertvergleich der MES im gesamten Ablationszeitraum (GA)	53
5.2.6	Vergleich der MES während der Ablationsimpulse (AI)	53
5.2.7	Vergleich der MES zwischen den Ablationsimpulsen (ZAI)	55
5.2.8	Vergleich der MES zwischen den Ablationszeiträumen (AI) und den ablationsfreien Zeiträumen (ZAI) innerhalb der Gruppen	56
5.3	Auswirkungen der ACT auf MES.....	58
5.3.1	Baseline-Charakteristika der Versuchgruppe der ACT-Studie.....	58
5.3.2	Quartilengetrennte Analyse	60
5.3.3	Vergleich der 1.ACT-Quartile mit der 2.-4.ACT-Quartile.....	61
5.3.4	ROC-Kurve MES zu ACTs mit AUC	63
5.3.5	Vergleich von Patienten mit und ohne Heparin-gabe.....	64
6	Diskussion.....	65
6.1	Antikoagulatorisches Regime im Rahmen der PVI.....	65
6.2	Der Einfluss der Antikoagulation auf MES.....	68
6.3	Methodenwahl und Kriterien beim Studiendesign	69
6.4	Vergleich des Effekts von VKA auf MES	70
6.4.1	Baseline-Charakteristik.....	70
6.4.2	MES im prä-TSP-Zeitraum	72
6.4.3	MES im TSP-Zeitraum.....	73
6.4.4	MES während der Ablationen (AI), in den ablationsfreien Zeiten (ZAI), sowie im Gesamtzeitraum ab der ersten Ablation (GA).....	74

6.5	Auswirkungen unterschiedlicher ACT-Werte auf MES	75
6.5.1	Baseline-Charakteristik.....	76
6.5.2	Quartilengetrennte Analyse	77
6.5.3	Interpretation der ROC-Kurve.....	77
6.5.4	Interpretation des Vergleichs der Heparin-Gruppen.....	78
6.6	Perspektiven	79
6.7	Einschränkungen.....	80
7	Zusammenfassung	82
8	Literaturverzeichnis.....	83
9	Anhang	I
9.1	Danksagungen	I
9.2	Lebenslauf.....	II
9.3	Abkürzungsverzeichnis	III
9.4	Votum des Ethikrates	VI

Abbildungen

Abb. 1	Elektrische Isolation einer PV	16
Abb. 2	Prinzip der Dopplersonographie	19
Abb. 3	Extrakranielle Duplexsonographie	21
Abb. 4	Aufnahme eines mikroembolischen Signals	24
Abb. 5	Schematische Darstellung der Katheterlage während der Ablation	34
Abb. 6	3D-Rekonstruktion in der NavX-Software mit Isolationslinien	35
Abb. 7	Originalansicht einer Mikroemboliedetektion mit der QL-Software	36
Abb. 8	Schematische Darstellung einer Mikroemboliedetektion	37
Abb. 9	Vergleich der MES der Antikoagulationsgruppen zwischen TSP 1 und TSP 2	51
Abb. 10	Vergleich der MES von Patienten mit und ohne VKA-Therapie zwischen TSP 1 und TSP 2	52
Abb. 11	Vergleich der MES der Antikoagulationsgruppen während der Ablationsimpulse	54
Abb. 12	Vergleich der MES von Patienten mit und ohne VKA-Therapie während der Ablationsimpulse	55
Abb. 13	Vergleich der MES während und zwischen der Ablationsimpulse zwischen den Antikoagulationsgruppen	56
Abb. 14	Vergleich der MES/min zwischen den ACT-Quartilen	60
Abb. 15	Vergleich der MES/min zwischen der 1. und der 2.-4. ACT-Quartile	61
Abb. 16	ROC-Kurve des Zusammenhangs von MES/min und Zugehörigkeit zur 1. ACT-Quartile	63
Abb. 17	Vergleich der MES/min in Bezug auf eine erfolgte Heparinapplikation	64

Tabellen

Tab. 1	CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score nach ESC-Guidelines	7
Tab. 2	Ein- und Ausschlusskriterien	28
Tab. 3	Standardisiert erhobene Patientendaten	39
Tab. 4	Definition der Zeiträume für die MES-Detektion	41
Tab. 5	Baseline-Charakteristika der VKA-Studie	48
Tab. 6	Mittelwertvergleich der MES der Gruppen G1-G3 der VKA-Studie	57
Tab. 7	Mittelwertvergleich der MES zwischen Patienten mit und ohne VKA-Therapie	57
Tab. 8	Vergleich der Baseline-Charakteristika der ACT-Studie mit der Grundgesamtheit	59
Tab. 9	Vergleich der MES/min zwischen den ACT-Quartilen	62
Tab. 10	Vergleich der MES/min zwischen der 1. und der 2.-4. ACT-Quartile	62

1 Einleitung

Vorhofflimmern (AF) ist die weltweit häufigste Herzrhythmusstörung. Obwohl sie zu den benignen Rhythmusstörungen gezählt wird, besteht vor allem durch cerebrale thromboembolische Ereignisse eine deutlich erhöhte Sterblichkeit. Symptomatische Formen sind mit teils stark eingeschränkter Leistungsfähigkeit verbunden, die bei Betroffenen den Leidensdruck erhöhen und den Wunsch nach einer rhythmisierenden Behandlung verstärken. In den vergangenen Dekaden sind große Fortschritte sowohl in der Behandlung der Arrhythmie selber, als auch in der Prävention von Folgeschäden gemacht worden. Die wichtigen medikamentösen Säulen, bestehend aus Antiarrhythmika und Antikoagulation, werden zunehmend durch interventionelle und chirurgische Verfahren ergänzt. Insbesondere die Katheterablation eines Vorhofflimmerns, meist als Pulmonalvenenisolation (PVI) durchgeführt, gewinnt immer mehr an Bedeutung.

Obwohl die PVI als sicheres Verfahren mit guten Erfolgsraten, insbesondere bei paroxysmale AF, gilt, können in ca. 4,5% der Fälle teils gravierende Komplikationen durch den Eingriff entstehen¹. Die stetig steigenden Fallzahlen und die steigende Zahl von Zentren, die eine PVI anbieten, erhöhen die Notwendigkeit die Komplikationsraten zu senken. Wie bei AF selbst, ist auch periinterventionell die Gefahr von cerebralen Thromboembolien wie TIA und Schlaganfall erhöht, das Risiko beträgt etwa 0,5-1%¹. Der Einfluss einzelner Faktoren auf eben dieses Risiko ist bis heute weitgehend unklar und Gegenstand aktueller Forschung. Die direkte Evaluation einzelner Faktoren auf das thromboembolische Risiko ist aufgrund der benötigten großen Fallzahlen in der Praxis oft schwierig.

Mit der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) gelingt die Darstellung mikroembolischer Signale (MES) in der cerebralen Strombahn. MES sind bereits mehrfach in der Neurologie und Gefäßchirurgie mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko in Verbindung gebracht worden^{2,3}. Dies bestätigt sich in den Kollektiven auch bei kardiogenen Emboliequellen², auch wenn für die PVI

bislang keine ausreichenden Daten vorliegen. Bekannt ist jedoch, dass bei einer PVI regelhaft MES auftreten⁴⁻⁶. Vorstudien in der Abteilung für Rhythmologie des Department für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Münster konnten bereits für unterschiedliche Ablationstechniken signifikante Unterschiede in der Anzahl der MES zeigen⁷. Der Einfluss der periprozeduralen Antikoagulation auf das Risiko für thromboembolische Komplikationen ist nicht abschließend geklärt. Aufgrund der ersten, vielversprechenden Ergebnisse eines Patientenkollektivs von Kochhäuser et.al., in dem sich Hinweise auf weniger MES bei Patienten mit oraler Antikoagulation (OAK) im Vergleich zu Patienten ohne OAK fanden⁷, entschieden wir uns zur Verfeinerung der Fragestellung und Fortführung der Studie. Zum Zeitpunkt der Studie gab es gleichwertige Empfehlungen für die Durchführung einer PVI unter therapeutischem INR bei OAK mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und für eine Unterbrechung der OAK-Therapie und Bridging mit niedermolekularem Heparin⁸. Wir randomisierten Patienten mit VKA daher in eine Gruppe ohne Therapieunterbrechung und eine Gruppe mit Bridging und verglichen zusätzlich mit einem Kollektiv ohne OAK. Zusätzlich besteht weiterhin Unklarheit über den anzustrebenden Bereich der "activated clotting time" (ACT) und somit über die Höhe der Heparindosis. In insgesamt 62 konsekutiven Patienten untersuchten wir daher zusätzlich den Einfluss unterschiedlicher ACT-Werte auf die Anzahl an MES während der Ablation.

2 Grundlagen

2.1 Vorhofflimmern

2.1.1 Definition und Epidemiologie

AF zählt zu den supraventrikulären Tachyarrhythmien und ist mit einer Prävalenz von 1-2% der Gesamtbevölkerung die häufigste Rhythmusstörung überhaupt⁹⁻¹². Die Prävalenz nimmt mit steigendem Alter exponentiell zu, sodass nur etwa 0,1% der Erwachsenen unter 55, jedoch 9% der über 80-jährigen betroffen sind⁹. Ca. 70% aller Fälle finden sich bei Patienten im Alter von 65 bis 85 Jahren, das Lebenszeitrisko für AF beträgt mit 40 Jahren 26% für Männer und 23% für Frauen^{11,13} und verändert sich bis zu einem Alter von 75 Jahren kaum¹⁴. Die altersspezifische Prävalenz weist zwar in der Altersgruppe zwischen 65 und 69 mit 5,8% für Männer vs. 2,8% für Frauen eine deutliche Geschlechterdominanz auf, diese zeigt sich allerdings in älteren Patientengruppen nicht mehr (Altersgruppe 70-79: 5,9% Männer zu 5,8% Frauen)¹⁵. Die Mortalität gegenüber der gesunden Bevölkerung ist durch AF etwa 2-fach erhöht^{16,17}. Neben steigenden Alters konnten in der „Framingham Heart Study“ geschlechterunabhängig Diabetes Mellitus, Hypertonus, Herzinsuffizienz und Herzklappenfehler sowie für Männer ein vorausgegangener Myokardinfarkt als Risikofaktoren für das Auftreten eines AF identifiziert werden¹⁸.

2.1.2 Klassifikation

Die aktualisierten ESC-Leitlinien von 2016 charakterisieren AF, im Vergleich zur engeren Definition der zum Zeitpunkt der Studie geltenden Leitlinien von 2010, nun lediglich durch folgende Eigenschaften^{11,19}:

1. Das Oberflächen-EKG zeigt "absolut" unregelmäßige RR-Abstände.
2. Im Oberflächen-EKG ist keine definitive P-Welle zu erkennen, auch wenn zwischenzeitlich scheinbar normale atriale Aktivität in einzelnen EKG-Ableitungen zu erkennen ist (am häufigsten V1).

3. Eine dokumentierte AF-Episode sollte eine Mindestdauer von 30s haben. Klinisch ist eine Einteilung in bis zu 5 Untergruppen des AF basierend auf der Länge und Häufigkeit des Auftretens der Arrhythmie allgemein akzeptiert^{11,19}:

1. Erstmalig diagnostiziertes AF, unabhängig von der Länge der Arrhythmie
2. Paroxysmales AF: Üblicherweise innerhalb von 48h, in seltenen Ausnahmen bis zu 7 Tagen, selbst-terminierendes AF
3. Persistierendes AF: AF, das länger als 7 Tage andauert oder nur mit einer elektrischen oder medikamentösen Kardioversion durchbrochen werden kann
4. Langanhaltendes, persistierendes AF (Long-standing persistent AF): Bereits über 1 Jahr anhaltendes AF zum Zeitpunkt der Entscheidung für ein rhythmuskontrollierendes Therapieregime
5. Permanentes AF: Von Arzt und Patient "akzeptiertes" AF ohne rhythmuskontrollierende Therapie.

Zusätzlich wird oft zwischen primärem, idiopathischem AF ("lone atrial fibrillation"), welches ca. 15% der Fälle ausmacht²⁰ und sekundärem AF unterschieden. Sekundäres AF bezeichnet hierbei das Vorhandensein mindestens einer der oben genannten Risikofaktoren oder Grunderkrankungen. Weiter unterscheidet man sekundäres AF aufgrund der Häufigkeit einer Komorbidität mit Herzklappenfehler in valvuläres und nicht-valvuläres AF²¹.

2.1.3 Pathophysiologie

Pathophysiologisch gesehen wird AF entweder durch eine atriale, kreisende Erregung ("atrial reentry") oder einen hochfrequenten, ektopen Erregungsfokus oder durch die Kombination beider ausgelöst^{22,23}. Haïssaguerre et. al konnten in einer klinischen Studie an 45 Patienten mit paroxysmalem, durch ektope Schläge ausgelöstem AF zeigen, dass die ektopen Foki oftmals in muskulären Taschen der Pulmonalvenen liegen²⁴. Die häufigste Verlaufsform des AF ist der Übergang eines initial paroxysmalen AF, bei dem normalerweise mindestens ein ektope Fokus ("driver") aus den Pulmonalvenen eine initiiierende Rolle spielt, in ein persistierendes AF. Der Progress wird hauptsächlich durch atriales Remodeling, einen strukturellen Umbau der Vorhofmuskulatur mit z.B.

Größenzunahme des Vorhofs²⁵ und einer Verkürzung der elektrischen Refraktärzeit der Zellen, unterstützt²⁶. Zusätzlich findet sich oftmals ein Fortschreiten der zugrunde liegenden, strukturellen Herzerkrankung²⁷. In den fortgeschrittenen Stadien überwiegen daher atriale Reentry-Vorgänge gegenüber den pulmonalvenösen Triggern²². Weit fortgeschrittenes, persistierendes und permanentes AF kennzeichnet sich morphologisch durch irreversible, strukturelle Veränderungen im Vorhof, die eine Konversion in den Sinusrhythmus durch große oder multiple Reentry-Kreise extrem schwierig bis unmöglich machen, wie auch die auf die „Euro Heart Survey on AF“ Bezug nehmende Studie von de Vos et. al. nahe legt²⁷. Der Zusammenhang zwischen Begleiterkrankungen und strukturellen, atrialen Veränderungen spiegelt sich im HATCH-Score (Hypertension, Alter größer als 75 Jahre, vorausgegangene TIA oder Stroke, COPD, Herzinsuffizienz) wieder, der als Risikoscore für eine Progression des AF verwendet werden kann²⁸.

Durch die wegfallende Pumpfunktion des Atriums und den somit erniedrigten enddiastolischen Druck im linken Ventrikel (LV), kommt es zu einer ca. 20% erniedrigten Auswurfleistung des Herzens und einem konsekutiven, systolischen Blutdruckabfall von 10-15%^{29,30}.

Die ungeordnete elektrische Vorhoferregung wird durch die Filterfunktion des AV-Knotens häufig in eine unrythmische Kammerfrequenz von 100-150bpm (sog. "Tachyarrhythmia absoluta") übersetzt. Es kommen jedoch auch normofrequente, unregelmäßige Kammerrhythmen und Bradyarrhythmien (weniger als 60bpm) vor³¹.

2.1.4 Klinik und Komplikationen

Die symptomatische Ausprägung von AF variiert stark. Besonders paroxysmales AF geht oftmals mit Palpitationen (bis zu 80%), Leistungsabfall, Schwindelgefühl und Angst- und Beklemmungszuständen einher. Bei persistierendem AF stehen häufiger Dyspnoe (bis zu 50%) und pectanginöse Beschwerden im Vordergrund³¹⁻³³. Außerdem führt die oftmals vorhandene Tachyarrhythmie und das damit verbundene, niedrige Herzminutenvolumen (HMV) zu Polyurie, einem peripheren Pulsdefizit und Synkopen. Trotzdem sind

ein Viertel bis ein Drittel der Patienten, vorrangig mit persistierendem und permanentem AF, asymptomatisch^{33,34}. Zur einheitlichen Evaluation der Symptomatik wird die modifizierte Symptomskala der European Heart Rhythm Association (EHRA) empfohlen, die 5 Schweregrade anhand der Beeinträchtigung der Alltagsaktivität definiert und dadurch einen Anhaltspunkt für die Therapiebedürftigkeit bietet¹⁹.

Die Hauptgefahren des AF sind einerseits das akute Linksherzversagen durch Tachy- oder Bradyarrhythmie, andererseits thromboembolische Komplikationen durch die Bildung von Vorhofthromben³¹.

Akutes Linksherzversagen wird durch schnelle, irreguläre AV-Überleitung der Vorhoferregung kombiniert mit Verlust der atrialen Pumpfunktion und konsekutiver, enddiastolischer Druckerniedrigung im linken Ventrikel ausgelöst^{11,19,29,30}. Zusätzlich kann AF auch langfristig über Remodeling-Vorgänge eine chronische Herzinsuffizienz auslösen oder zumindest verstärken^{35,36}. In einer Meta-Analyse mehrerer europäischer Studien zeigte sich eine Komorbidität von AF und chronischer Herzinsuffizienz in 22-42% der Fälle¹².

Die größte Gefahr eines AF ist das deutlich erhöhte, thromboembolische Risiko im großen Kreislauf und hier insbesondere in den hirnversorgenden Gefäßen. In verschiedenen großen Studien ergab sich ein gegenüber der gesunden Bevölkerung fünf- bis siebenfach erhöhtes Schlaganfallrisiko^{16,37,38} und eine signifikant erhöhte Schwere des resultierenden Schlaganfalls im Bezug auf Mortalität, höheres Wiederholungsrisiko und schlechteres neurologisches Outcome im Vergleich zu anderen Schlaganfallsätiologien³⁹. Jeder fünfte Schlaganfall entsteht durch AF^{11,12,19}. AF-assoziierte Schlaganfälle entstehen durch Thrombenbildung im linken Vorhof, bevorzugt im Bereich des Vorhofohrs. Bei AF kommt es bedingt durch die fehlende Vorhofkontraktion gerade in diesem Bereich zu Verwirbelungen und Stase im Blutfluss^{40,41}. Hughes et al. und "The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group" konnten in zwei großen, systematischen Reviews nachweisen, dass das Vorhandensein von zusätzlichen Risikofaktoren das Schlaganfallrisiko signifikant erhöht^{42,43}. Diese sind im CHA₂DS₂-VASc-Score, dem in Europa wichtigsten Score zur

Beurteilung des Thromboserisikos und der Indikationsstellung für eine antikoagulatorische Therapie, zusammengefasst (s. Tabelle 1, S.7).

(a) Risk factors for stroke and thrombo-embolism in non-valvular AF		
'Major' risk factors	'Clinically relevant non-major' risk factors	
Previous stroke, TIA, or systemic embolism Age ≥ 75 years	Heart failure or moderate to severe LV systolic dysfunction (e.g. LV EF $\leq 40\%$) Hypertension - Diabetes mellitus Female sex - Age 65–74 years Vascular disease ^a	
(b) Risk factor-based approach expressed as a point based scoring system, with the acronym CHA₂DS₂-VASc (Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1, or 2 points)		
Risk factor	Score	
Congestive heart failure/LV dysfunction	1	
Hypertension	1	
Age ≥ 75	2	
Diabetes mellitus	1	
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2	
Vascular disease ^a	1	
Age 65–74	1	
Sex category (i.e. female sex)	1	
Maximum score	9	
(c) Adjusted stroke rate according to CHA₂DS₂-VASc score		
CHA₂DS₂-VASc score	Patients (n = 7329)	Adjusted stroke rate (%/year)^b
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

Tabelle 1:

CHA₂DS₂-VASc-Score nach ESC-Guidelines. Im Gegensatz zum CHADS₂-Score werden beim CHA₂DS₂-VASc-Score zusätzlich zu stattgefundenen Thrombembolien auch hohes Alter (>75 Jahren) mit 2 Punkten bewertet und geschlechtsspezifische Aspekte sowie vaskuläre Vorerkrankungen mit einbezogen. Tabelle (c) bezieht sich auf die jährliche Inzidenzerhöhung für Schlaganfälle bei entsprechenden Score-Werten, bezogen auf die Studie von Lip et.al.¹¹⁴

^a "Vascular disease" entspricht z.B. vorangegangener Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Aortenplaques, etc.

^b entnommen aus Lip et.al.¹¹⁴

Tabelle aus Camm et.al., "Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)", 2010, Table 8¹¹

2.1.5 Leitliniengerechte Therapie

Da in der Regel keine kausale Ursache für AF vorliegt, ist die Therapie größtenteils symptomatisch. Ziele sind die langfristige Prävention von Komplikationen durch Gerinnungshemmung, Kontrolle der Ventrikelfrequenz und Therapie von kardialen Begleiterkrankungen, sowie ggf. Symptomlinderung durch Rhythmuskontrolle. Diese kann medikamentös, durch Kardioversion (CV) oder durch Katheterablation erfolgen¹¹.

Hauptziel der gerinnungshemmenden Therapie ist die Vermeidung der in 2.1.4. genannten, thromboembolischen Komplikationen, insbesondere eines Schlaganfalls. Hart et.al. konnten in einer großen Meta-Analyse zeigen, dass INR-kontrollierte Gabe von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie z.B. Phenprocoumon (Marcumar®) eine Risikoreduzierung für Schlaganfälle von ca. 60% und die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern (z.B. ASS) eine Risikoreduzierung von 20% gegenüber keiner antithrombotischen Therapie bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern bringt⁴⁴. In diesem Zusammenhang stellen die Autoren auch klar, dass eine Vitamin-K-basierte Therapie einer reinen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern mit einer zusätzlichen Risikoreduzierung von 40% überlegen ist. Zusätzlich ist das Risiko von intrakraniellen Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmern vor allem bei älteren Patienten höher als unter effektiver VKA-Therapie⁴⁵. Aus der Gruppe der Nicht-Vitamin-K-oralen Antikoagulanzen (NOAC) gibt es für Dabigatran⁴⁶, Rivaroxaban⁴⁷, Apixaban⁴⁸ und Edoxaban⁴⁹ Ergebnisse aus Phase-III-Studien, dass eine vergleichbare Schlaganfallprophylaxe wie mit VKA bei signifikant geringerem Risiko für fatale und intrakranielle Blutungen erreicht werden kann. Aufgrund der positiven Studienergebnisse wurden NOACs bereits 2012 in die ESC-Guidelines zur Schlaganfallprophylaxe bei AF aufgenommen⁸. Eine große Metaanalyse von Ruff et.al. 2014 bestätigte die oben genannten Vorteile einer NOAC-Therapie bei lediglich erhöhtem Risiko für gastrointestinale Blutungen⁵⁰, sodass in den aktuellen Leitlinien bei Beginn einer OAK eine Therapie mit NOACs gegenüber VKAs bevorzugt werden sollte¹⁹. Eine solche OAK wird für alle Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren neben dem Geschlecht, also Männer mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 Punkte und Frauen mit CHA₂DS₂-

VASc-Score ≥ 3 Punkte, empfohlen¹⁹. Patienten mit nur einem Risikofaktor neben dem Geschlecht scheinen ebenfalls von einer Antikoagulation mit VKA oder NOAC zu profitieren, jedoch sollte individuell gegen das Risiko einer Blutung abgewägt werden. Nur bei Patienten mit sehr niedrigem Risiko, also Patienten unter 65 Jahre ohne zusätzliche Risikofaktoren (CHA₂DS₂-VASc-Score 0 oder 1, je nach Geschlecht), kann auf eine OAK verzichtet werden¹⁹. Thrombozytenaggregationshemmer wurden bereits in den Leitlinien von 2012 als Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel nur in Ausnahmefällen bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 und Ablehnung des Patienten von VKA oder NOAC empfohlen⁸ und werden seit 2016 als nicht indiziert zur Senkung des Schlaganfallrisikos bei AF angesehen¹⁹.

Zur Abschätzung des Blutungsrisikos wird der HAS-BLED-Score aufgrund seines guten prädiktiven Werts und der gleichzeitig einfachen klinischen Anwendbarkeit empfohlen⁵¹. Ab einem HAS-BLED-Score von 3 werden Patienten als Hochrisiko ("high-risk") geführt und benötigen regelmäßige Therapiekontrollen¹¹. Es wird explizit darauf hingewiesen, dass ein erhöhtes Blutungsrisiko nicht zum Therapieabbruch führen sollte, sondern eine Reduktion beeinflussbarer Risikofaktoren zur Folge haben sollte¹⁹.

Im Rahmen der symptomatischen Therapie unterscheidet man Therapieregime, die auf Frequenzkontrolle (FK) abzielen von denjenigen, deren Ziel Rhythmuskontrolle (RK) ist. Die medikamentöse Komponente Letzterer wird auch als antiarrhythmische, medikamentöse Therapie (anti-arrhythmic drug treatment, ADT) bezeichnet. Bei akuter kardialer Dekompensation, die in der Regel auf einem neu- oder wiederaufgetretenen AF mit schneller AV-Knoten-Überleitung und somit einer schnellen unregelmäßigen Ventrikelfrequenz beruht, haben sich β -Blocker und Calciumantagonisten zur FK oral oder i.v. bewährt^{11,19}. Eine Kombination mit Digoxin kann bei ungenügendem Therapieeffekt erwägt werden. Besteht die Symptomatik trotz FK weiter oder ist generell eine RK gewünscht, besteht die Möglichkeit einer antiarrhythmischen Bolustherapie. Mittel der ersten Wahl ist hier, solange keine strukturelle Herzerkrankung vorliegt, Flecainid i.v. oder oral¹¹. Flecainid zeigt auch bei mehrfach auftretendem AF gute Konversionsraten, weshalb es bei geeigneten

Patienten zur ambulanten Therapie als Bedarfsmedikation genutzt werden kann (sog. "pill-in-the-pocket"-Therapie)⁵². Bei struktureller Herzerkrankung ist Amiodaron i.v. empfohlen¹⁹. Bei hämodynamischer Instabilität oder medikamentösen Therapieversagens steht die sofortige Kardioversion (direct current cardioversion - DCC) als Therapiealternative mit einer Konversionsrate von bis zu 90% zur Verfügung^{19,53}.

Für die Langzeittherapie sind sowohl die Schwere der Symptomatik, als auch die Häufigkeit und Dauer des AF, sowie individuelle Faktoren des Patienten, insbesondere das Alter, entscheidend. Trotz der offensichtlichen Outcome-Unterschiede von Patienten im Sinusrhythmus und AF-Patienten, konnte bisher keine Studie eine Prognoseverbesserung für rhythmuskontrollierende Therapien im Vergleich zu FK zeigen^{19,31}. Es erscheint deshalb ratsam bei älteren, symptomarmen Patienten tendenziell eher eine FK anzustreben und bei jüngeren, stärker symptomatischen Patienten eine RK¹¹. Da die Frequenz bei AF hauptsächlich durch die AV-Knoten-Refraktärzeit und den sympathischen bzw. parasympathischen Tonus bestimmt wird, kommen in frequenzkontrollierenden Therapie vorrangig β -Blocker, Calciumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ, Digoxin, sowie ggf. Dronedaron und Amiodaron zur Anwendung. Es wird eine Herzfrequenz <110bpm angestrebt. Für Langzeit-RK konnten Lafuente-Lafuente et.al. in einer großen Meta-Analyse für Klasse IA (z.B. Disopyramid), IC (z.B. Flecainid, Propafenon) und III (z.B. Amiodaron, Dronedaron) Antiarrhythmika eine signifikante Verringerung der Häufigkeit von AF feststellen⁵⁴. Zusätzlich fanden sich jedoch für Klasse IA-Antiarrhythmika eine erhöhte Mortalität und für alle Substanzklassen eine erhöhte Häufigkeit von Nebenwirkungen, insbesondere eine proarrhythmische Wirkung für alle Antiarrhythmika außer Amiodaron und Propafenon⁵⁴. Die ESC spricht Klasse-IA-Empfehlungen für Dronedaron, Flecainid, Propafenon, Sotalol, sowie Amiodaron je nach zusätzlicher Herzerkrankung aus, mit dem Verweis, dass Amiodaron aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungsspektrums eher 2.Wahl ist¹⁹. Als Therapiealternative zur medikamentösen RK steht die linksatriale Katheterablation zur Verfügung (s.2.2).

Zusammenfassend richtet sich die Therapie von AF schwerpunktmäßig auf die Prävention von thromboembolischen Ereignissen über objektive Evaluation und geeignete Durchführung einer oralen Antikoagulation. Zusätzlich ist eine Symptomlinderung mit einer individuell angepassten, rhythmus- oder frequenzkontrollierenden Therapie essentiell.

2.2 Vorhofflimmerablation

2.2.1 Einleitung und Indikation

Die Vorhofflimmerablation (hier synonym "Pulmonalvenenisolation (PVI)") stellt eine Therapiealternative zur ADT mit kurativem Ansatz zur RK dar. Durch die Ergebnisse von Haïssaguerre et. al konnten 1998 erstmalig die Pulmonalvenen als Fokus für ein interventionelles Ablationsverfahren ausgemacht werden²⁴. Anfängliche Strategien, analog zur AV-Knotenablation direkt die Triggerpunkte in den Pulmonalvenenostien zu veröden, wurden zugunsten der circumferentielle Punkt-zu-Punkt-Ablation unmittelbar im Atrium mittels gekühltem Radiofrequenz-Katheter (iRF-Katheter) verlassen. Zusätzliche aktuelle Optionen sind Multielektrodenkatheter wie z.B. PVAC®, sowie die Kryoablation, die sich jedoch nicht flächendeckend durchgesetzt haben. Insbesondere bei der Therapie von paroxysmalem AF zeigt die PVI eine hohe Erfolgsrate (ca. 80% AF-freie Patienten nach 1 Jahr), sodass eine Klasse IA-Empfehlung in den ESC-Leitlinien von 2012 und 2016 für Patienten mit symptomatischem, paroxysmalem AF und Therapieversagen mindestens einer antiarrhythmischen Therapie besteht^{8,19}. Umstritten ist jedoch der Nutzen als Erstlinientherapie bei selbigen Patienten, sowie im Rahmen der Therapie eines persistierenden AF. Der Vergleich einer antiarrhythmischen, medikamentösen Therapie mit der PVI erbrachte in drei großen Studien (APAF, A4, MANTRA-PAF⁵⁵⁻⁵⁷) teils kontroverse Ergebnisse. In allen 3 Studien zeigt sich eine PVI bezüglich der Erhaltung eines Sinusrhythmus der ADT zum Endpunkt der Studie überlegen. Insbesondere die A4-Studie konnte zusätzlich bessere Lebensqualität, physische Leistungsfähigkeit und eine geringere Symptomlast zeigen⁵⁵. In der MANTRA-PAF-Studie, der einzigen Studie, die nicht nur an

einem spezialisierten Zentrum durchgeführt wurde, sondern auch kleinere Kliniken mit eingeschlossen hat, ließ sich jedoch lediglich die höhere Leistungsfähigkeit reproduzieren⁵⁷. Zusätzlich war in dieser Studie auffällig, dass nur die isolierte Betrachtung der AF-Last in den Vergleichsgruppen nach 24 Monaten einen Vorteil für die PVI zeigte, nicht jedoch nach 3, 6, 12 und 18 Monaten, sowie kumulativ für den gesamten Nachbeobachtungszeitraum. Eine gesicherte Aussage über die bessere Wirksamkeit einer PVI als Erstlinientherapie bei AF war laut der Autoren in diesem Setting nicht möglich. Obwohl die PVI also in keiner Studie schlechtere Ergebnisse zeigt als eine medikamentöse RK, erhält sie aufgrund ihrer Risiken keine definitive Empfehlung als Erstlinientherapie.

Aufgrund der deutlich steigenden Fallzahlen wurde 2012 ein Konsens zur Durchführung von AF-Ablationen durch die internationalen Fachgesellschaften HRS/EHRA/ECAS erarbeitet⁵⁸. Das periinterventionelle Procedere in der hier vorgestellten Studie orientiert sich seit der Veröffentlichung an diesem Konsens.

2.2.2 Wirkung

Auch wenn verschiedene Techniken bei der Ablation zur Anwendung kommen, hat sich die flüssigkeitsgekühlte Radiofrequenzablation (iRF, irrigated-tip RF-Ablation) weitestgehend durchgesetzt. Hierbei werden gezielt an der Katheterspitze Stromimpulse abgegeben, die im anliegenden Gewebe zu einer irreversiblen Koagulationsnekrose führen und im Verlauf eine nicht-leitende Myokardnarbe hinterlassen. Das der Ablation zugrundeliegende Prinzip ist eine Isolierung der pulmonalvenennahen Anteile vom Rest des linken Vorhofmyokards und somit entweder ein Block der von den o.g. ektopen Triggerpunkten ausgehenden elektrischen Impulse oder eine Modifikation des vulnerablen, arrhythmogenen und für den Wiedereintritt verantwortlichen Myokards⁵⁸. Dieses Modell könnte auch die bessere Wirksamkeit bei paroxysmalem AF im Gegensatz zu persistierendem AF erklären, bei dem bereits Remodeling-Vorgänge im Atrium zu kreisenden Erregungen abseits der Pulmonalvenen (PV) geführt haben.

2.2.3 Präinterventionelles Management

Aufgrund der großen Vielfalt an technischen Möglichkeiten im Bereich der PVI, sind die Anforderungen an das präinterventionelle Management uneinheitlich. Der HRS/EHRA/ECAS-Konsens von 2012 empfiehlt aufgrund der großen Bandbreite von Normvarianten eine Darstellung der Anatomie des linken Vorhofs vor Beginn der Ablation, z.B. mittels Multislice-Computertomographie oder Cardio-MRT⁵⁸. Darüber hinaus haben sich elektroanatomische Mapping-Systeme während der PVI weitgehend durchgesetzt, die zuverlässigere Ergebnisse liefern, wenn zur 3D-Rekonstruktion des Atriums eine CT/MRT-Aufnahme vorliegt.

Mit dem antikoagulatorischen Regime befasst sich unsere im Folgenden vorgestellte Studie. War es bis vor wenigen Jahren noch Leitlinien-Empfehlung VKA vor Ablation abzusetzen und ein Bridging mit niedermolekularem Heparin oder unfraktioniertem Heparin durchzuführen, wurde 2012 eine gleichwertige Empfehlung für eine fortlaufende OAK mit VKA und ein Bridging ausgesprochen⁸. Es gibt Hinweise auf ein verringertes thromboembolisches Risiko, sowie ein geringeres Blutungsrisiko unter therapeutischem INR⁵⁸⁻⁶⁰. Erst 2014 konnten Di Biase et.al. diese Effekte in einer größeren Studie zeigen⁶¹, sodass in den ESC-Leitlinien von 2016 ein Bridging nun nicht mehr empfohlen wird¹⁹. Für eine ununterbrochene Antikoagulation mit NOAC gibt es in den bislang veröffentlichten Arbeiten insbesondere für Dabigatran und Rivaroxaban keine Sicherheitsbedenken^{62,63}. Die präinterventionelle Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) zum Ausschluss von atrialen Thromben wird für die meisten Patienten empfohlen, kann jedoch im Einzelfall bei effektiver AK für mindestens 3 Wochen unterbleiben⁵⁸.

2.2.4 Durchführung der Katheterablation und postinterventionelles

Management

Bezüglich der Durchführung einer PVI als iRF-Ablation gibt es kein international standardisiertes Protokoll. Der HRS/EHRA/ECAS-Konsensus empfiehlt eine Beachtung der folgenden Eckpunkte⁵⁸:

1. Ziel einer AF-Ablation, die auf die PV und/oder deren Antrum gerichtet ist, sollte eine gezielte, elektrische Isolation vom linken Atrium sein.
2. Eine erfolgreiche Isolation ist durch einen Eingangsblock ("entrance block") vom Atrium in die PV gekennzeichnet und sollte mindestens 20min nach der initialen Isolierung weiter bestehen. Dieser zeigt sich als Verschwinden sog. Spike-Potentiale in den Ableitungen des Mapping-Katheters in der PV (s. Abb. 1, S.16).
3. Eine Impulsabgabe in den PV muss vermieden werden, um Stenosen zu vermeiden.
4. Fokale, atriale Triggerpunkte außerhalb der PV sollten im Rahmen einer PVI ebenfalls isoliert werden.
5. Die Impulsstärke sollte abgeschwächt werden bei Ablationen an der posterioren Wand nahe des Ösophagus.
6. Ausgedehntere Ablationstechniken können insbesondere bei long-standing, persistent AF in Erwägung gezogen werden.

Zur Verwendung der technischen Hilfsmittel herrscht keine Einigkeit. Eine intrakardiale Echokardiographie (ICE), sowie eine Pulmonalvenenangiographie können bei der technischen Durchführung einer PVI helfen, sind jedoch nicht zwingend empfohlen. Ähnliches gilt für elektroanatomische Mapping-Systeme (CARTO® oder NavX®). Diese werden von den meisten Untersuchern gegenüber einer rein radiographischen Darstellung bevorzugt, da zusammen mit CT/MRT-Bildern eine gute 3D-Rekonstruktion mit detaillierter Darstellung der Katheterlage im Atrium in Echtzeit erzielt werden kann. Nachteile sind jedoch der zusätzliche Zeitaufwand zur Erstellung der Rekonstruktion mittels Abtastung der atrialen Wände, sowie unbefriedigende Rekonstruktionsergebnisse bei schlechter Übereinstimmung der vorherigen Bildgebung mit der Katheterabtastung.

Es bestehen mit verschiedenen Kathetern (z.B. Multielektroden Over-the-wire-Katheter, PVAC ®) und unterschiedlichen Techniken (z.B. Kryoablation) weitere Möglichkeiten, die für diese Studie nicht relevant sind und daher an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt werden.

Postinterventionell sollten komplikationsfreie Patienten für 8-12 Wochen eine zusätzliche ADT erhalten, bis die myokardiale Narbenbildung vollständig abgeschlossen ist, um AF-Rezidive zu vermeiden¹⁹. Zusätzlich wird eine OAK für mindestens 2 Monate, bei vorhandenen Risikofaktoren für einen Schlaganfall (s. 2.1.5) lebenslang, empfohlen^{19,58}.

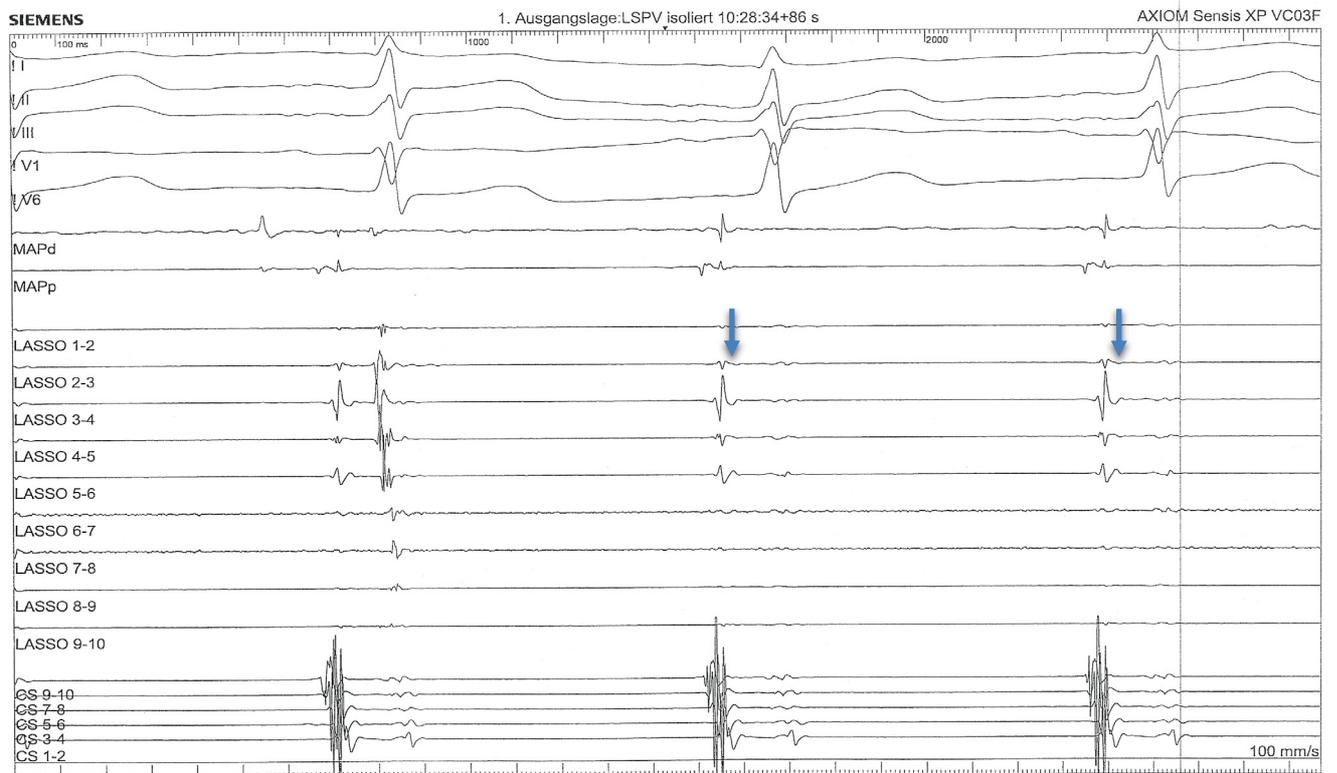
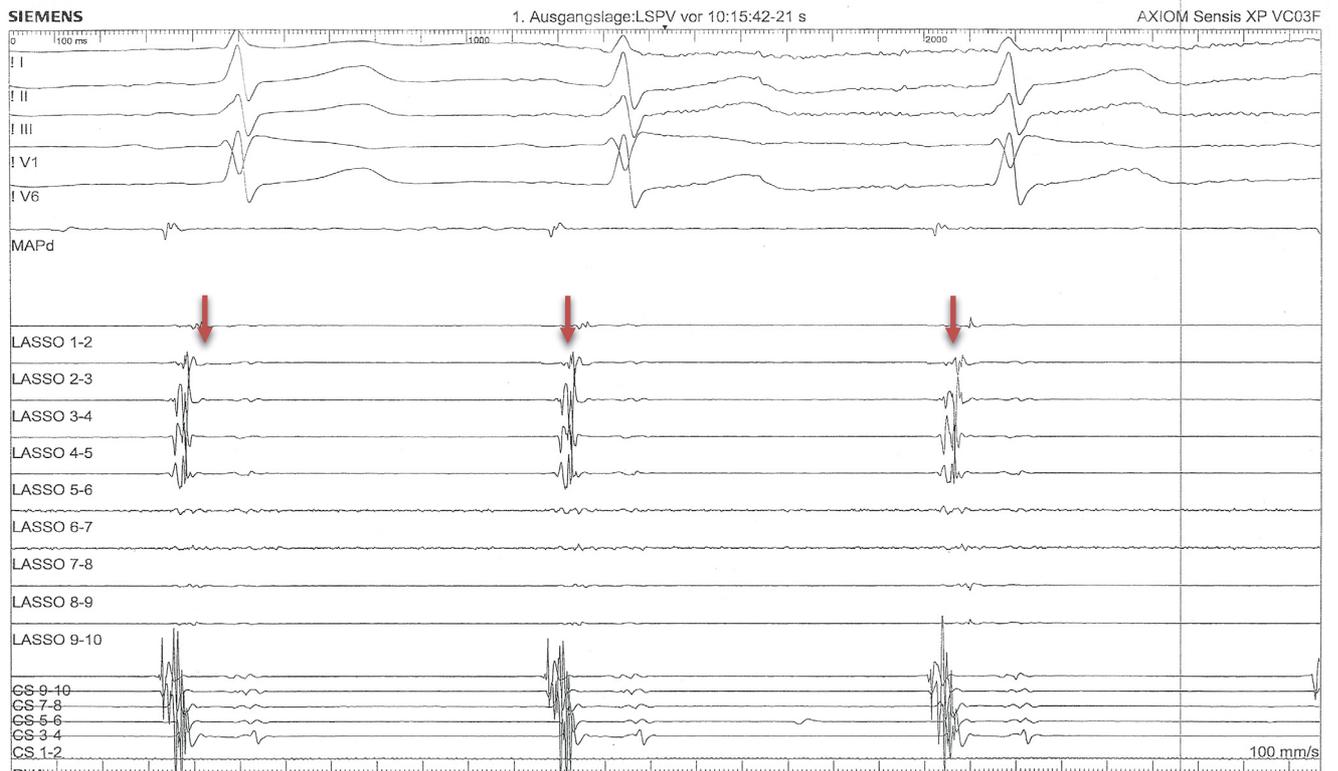


Abb. 1: Periprozedurale elektrokardiographische Ableitungen vor (oben) und nach (unten) Isolation der linken, superioren PV. Im zirkulären Mapping-Katheter (Lasso) erkennt man die PV-Potentiale als scharfe Spikes (↓), die durch die Ablation verschwinden (↓).

2.2.5 Komplikationen

Mit einer Komplikationsrate von etwa 4,5% und einer Mortalität von 0,1% gilt die PVI als grundsätzlich sicheres Verfahren^{1,58,64}. Eine große Analyse von Cappato et.al. aus dem Jahr 2012 zählt zu den häufigsten ernststen Komplikationen Perikardergüsse (1,31%), Pulmonalvenenstenosen (1,32%), femorale Pseudoaneurysmen (0,93%), sowie cerebrale Thromboembolien wie TIA (0,71%) und Schlaganfall (0,23%)¹. Ferner kam es in der Folge von über 8% der Ablationen zu einem atypischen, linksatrialen Flattern. Deutlich seltener sind sehr schwere Komplikationen wie eine atrioösophageale Fistelbildung (0,1-0,25%⁵⁸) oder Beschädigung des Nervus Phrenicus. Auch Infektionen treten auf, sind aber selten. Bislang nicht endgültig geklärt ist die Rolle von stillen, cerebralen Läsionen, die in Studien in 11-38% der Patienten mit PVI im postproceduralen MRT aufgefallen waren^{65,66}. Deneke et.al. konnten außerdem zeigen, dass von 50 Läsionen, die am ersten postproceduralen Tag im MRT sichtbar wurden, 47 nach zwei Wochen ohne gliale Narbe abheilten⁶⁷. Neurologische Defizite zeigten sich in keiner der o.g. Studien. Die Gesamtmortalität der PVI liegt bei 0,1%⁵⁸. Die Komplikationsrate ist stark untersucherabhängig, weshalb empfohlen wird, die Ablationen nur in hochspezialisierten Zentren mit erfahrenen Untersuchern durchzuführen^{11,19}.

2.3 Dopplersonographie

2.3.1 Prinzip der Dopplersonographie

Die Dopplersonographie (Dopplerultraschall, DUS) beruht auf dem Doppler-Effekt. Dieser beschreibt, dass die Frequenz des Echos eines Schallpulses, das von einem bewegten Objekt erzeugt wird, niedriger oder höher (je nach Bewegungsrichtung des Objekts) ist, als die ursprüngliche Frequenz des Pulses. Diesen Frequenzunterschied nennt man Doppler-Shift. Die Überlagerung von ausgesandter und reflektierter Schallwelle erzeugt als neue Welle das sog. Doppler-Signal, dessen Frequenz die Differenz von Schallpuls und Echo widerspiegelt (Doppler-Frequenz). Diese ist abhängig von der

Sendefrequenz sowie der Geschwindigkeit des bewegten Objekts auf den Sender zu oder von ihm weg. Bei einer schrägen Bewegungsrichtung in Relation zum ausgesandten Signal, gehen nur die direkt vom Sender ausgehenden und auf ihn zukommenden Anteile des Geschwindigkeitsvektors ein (s. Abb. 2, S.19). Verläuft die Bewegung senkrecht zur Einstrahlungsrichtung, entsteht kein Doppler-Shift.

Den Doppler-Shift macht man sich in der Spektral-Doppler-Sonographie, in Kombination mit dem Dopplerwinkel, zur Errechnung der Flussgeschwindigkeit und Flussrichtung in einem Blutgefäß zu Nutze. So kann man mit dem Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler) eine graphische Darstellung der Flussgeschwindigkeiten erstellen, bei der jedes Einzelsignal auf einem Geschwindigkeits-Zeit-Diagramm aufgetragen wird. Die Duplexsonographie beinhaltet zusätzlich eine Farb-Doppler-Sonographie, die den Fluss in Gefäßen farbkodiert nach der Flussrichtung im B-Bild einblendet.

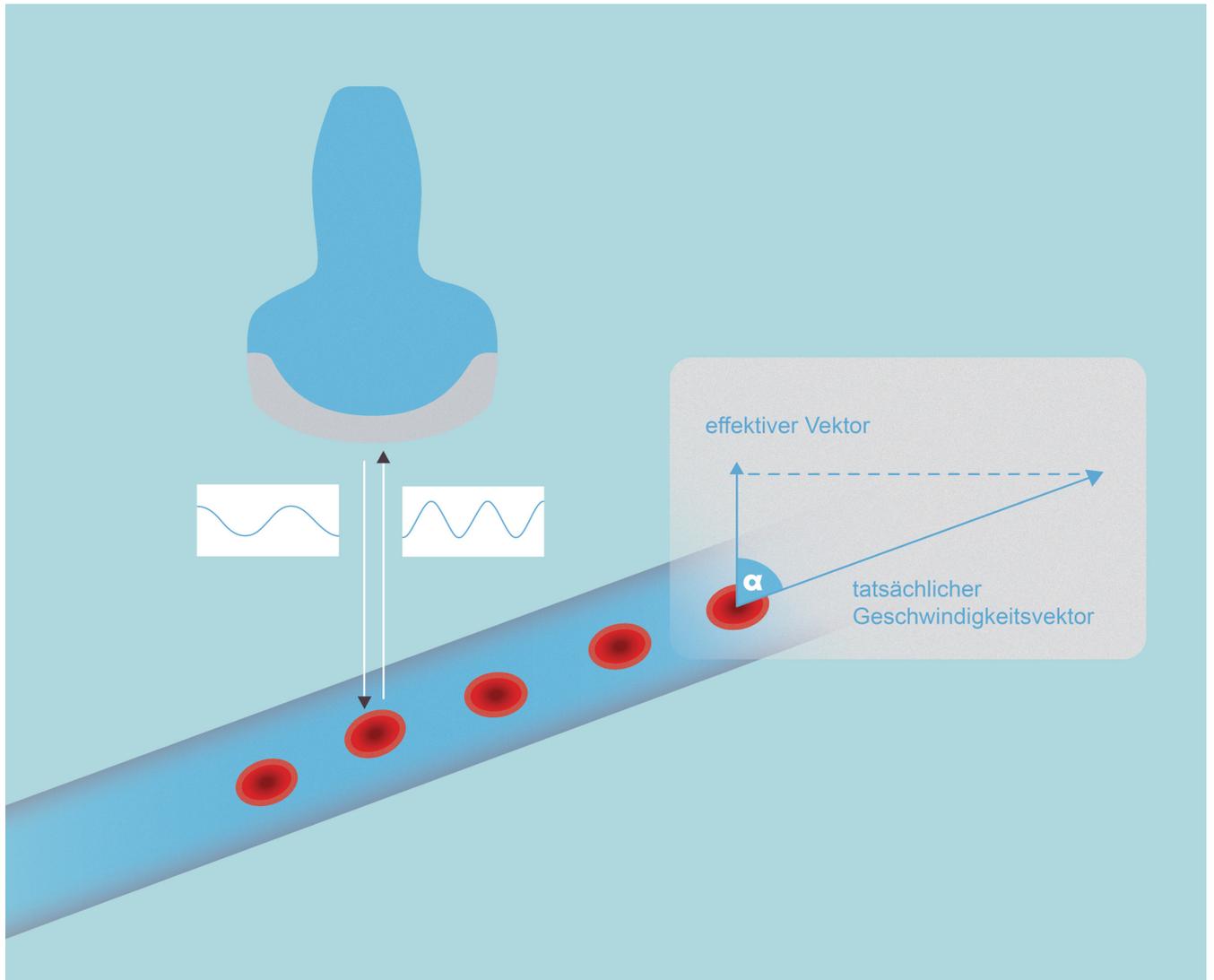


Abb. 2: Nur Bewegungen auf den Schallkopf zu oder von diesem weg erzeugen einen Doppler-Shift. Bei schräger Bewegungsrichtung geht nur der effektive Vektor (der Anteil des Geschwindigkeitsvektors, der direkt auf den Schallkopf zu führt) ein. Der entstehende Winkel α wird als "Dopplerwinkel" bezeichnet. Ist $\alpha=90^\circ$, ist der effektive Vektor gleich 0 - es entsteht kein Doppler-Shift.

Illustration von J. Clossen

2.3.2 Extrakranielle und transkranielle Dopplersonographie

In der hier vorgestellten Studie nutzten wir die Duplexsonographie zum Ausschluss von relevanten Stenosen und zusätzlichen Emboliequellen in den Karotiden, sowie eine transkranielle Dopplersonographie (TCD) zur in 2.4 vorgestellten Mikroembolusdetektion in der A. cerebri media.

Die Duplexsonographie der Halsgefäße (s.Abb. 3, S.21), insbesondere der Aa. carotis communis et interna et externa ermöglicht die Detektion von relevanten Stenosen im Rahmen eines Screenings ohne Belastung des Patienten⁶⁸. Eine große Metaanalyse von Nederkoorn et al. zeigte, dass für die Diskriminierung von Stenosen mit einer Lumeneinengung <70% und 70-99% eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 87% mit einer Duplexsonographie erzielt werden kann⁶⁹. Okklusionen können mit einer Sensitivität von 98% bei einer Spezifität von 100% detektiert werden. Verschiedene Studien zeigen, dass relevante, auch asymptomatische Stenosen >50% des Gefäßdurchmessers durch Plaques eine Quelle für das Auftreten von Mikroembolien in den nachfolgenden Strombahnen sein können⁷⁰⁻⁷⁴. Ein Screening zum Ausschluss nicht-kardialer Emboliequellen mittels Duplexsonographie der Halsgefäße erscheint also sinnvoll.

Mithilfe der transkraniellen Dopplersonographie ist es möglich, den Blutfluss in den intrakraniellen Gefäßen an der Hirnbasis über einen längeren Zeitraum aufzuzeichnen⁷⁵. So findet die Methode aufgrund der einfachen und kostengünstigen Durchführung Anwendung in der Suche nach Stenosen, intraoperativen Überwachung, zur Aufzeichnung von dynamischen, reaktiven Blutflussänderungen, als Screening auf Kollateralkreisläufe und zur Detektion von beweglichen Emboli (s. 2.4)⁷⁵. Eine Einschränkung stellt das Fehlen eines Schallfensters in ca. 10% der Bevölkerung dar⁷⁵.

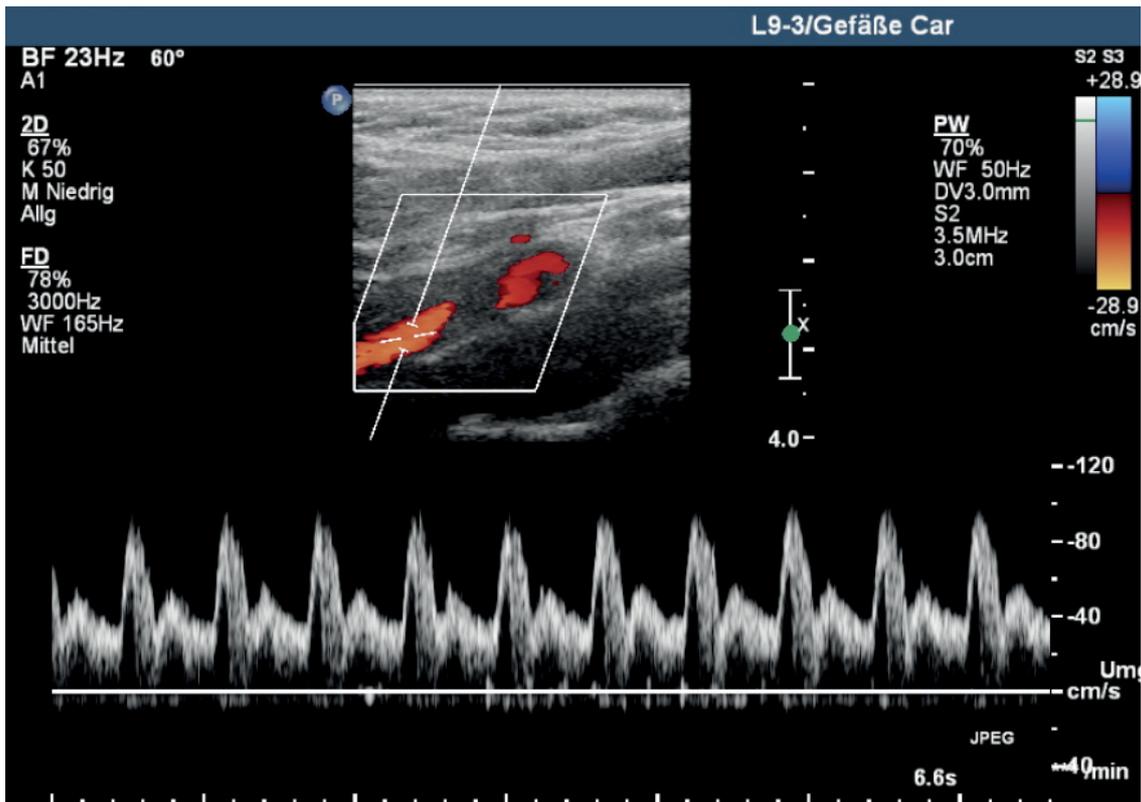


Abb. 3: Extrakranielle Duplexsonographie zum Ausschluss von Stenosen. Dargestellt ist eine PW-Dopplerkurve der A. carotis interna kurz nach ihrem Abgang aus der A. carotis communis. Aus einer eigenen Aufnahme

2.4 Zerebrale Mikroemboliedetektion

2.4.1 Einleitung

Zerebrale Mikroembolien sind gasförmige oder solide, bewegliche Formationen in den Hirnarterien, die in der TCD anhand fester Parameter detektiert werden können. Klinisch verhalten sich diese zwar stumm, jedoch konnten verschiedene Arbeiten zeigen, dass das Risiko für thromboembolische Ereignisse (Schlaganfall, TIA) unter bestimmten Bedingungen bei Auftreten von Mikroembolien signifikant erhöht ist. So konnten Markus et.al. zeigen, dass bei asymptomatischen Carotisstenosen das Auftreten von Mikroembolien mit einer signifikanten Risikoerhöhung für einen Schlaganfall einhergeht (hazard ratio 2

Jahre nach Diagnose: 5,57, $p=0,007$)³. Ein solcher Zusammenhang fand sich wiederholt für symptomatische Carotisstenosen in mehreren Studien^{72,76,77}. Die Detektion von Mikroembolien im Rahmen von Carotis Endarteriektomien kann hochspezifisch Patienten mit erhöhtem Risiko für postoperative, cerebrale Ischämien identifizieren⁷⁸⁻⁸¹. Poppert et.al. konnten in einer großen Studie darstellen, dass bei Schlaganfallpatienten mit extrakranieller Emboliequelle öfter MES aufgezeichnet werden können, als bei bspw. lakunären Infarkten⁸². In einer großen Metaanalyse von 2009 konnten King und Markus zeigen, dass die Studienergebnisse vor allem für diese Gebiete konsistent sind²:

Vorhersagewahrscheinlichkeit für Schlaganfall und TIA bei:

- symptomatischer Carotisstenose: OR 6.39 , $p=0,02$
- asymptomatischer Carotisstenose: OR 12,00 , $p=0,002$
- Carotisendarterektomie: OR 32.04 , $p<0.0001$
- akutem Schlaganfall: OR 3.71 , $p=0,002$

Für andere Anwendungsgebiete, vor allem für kardiogene Emboliequellen sowie für Mikroembolien im Rahmen kardiologischer Interventionen, ist die Datenlage bisher nicht ausreichend für definitive Aussagen zur klinischen Relevanz von Mikroembolien, auch wenn sich in vorhandenen Studien zu künstlichen Aortenklappen, sowie Myokardinfarkt und Bypasschirurgie der Zusammenhang zwischen mikroembolischen Signalen (MES) und erhöhtem Schlaganfallrisiko bestätigt². Grundsätzlich scheint sich jedoch ein selteneres Vorkommen von MES bei kardiogenen Schlaganfällen im Vergleich zu Schlaganfällen, die mit einer Carotisstenose assoziiert sind, zu zeigen.

Studien zur transkraniellen Mikroembolusdetektion in Verbindung mit der PVI betrachten in der Regel nur kleine Kollektive⁴⁻⁶. Es zeigt sich jedoch in allen Studien ein regelhaftes Vorkommen von MES periinterventionell, die sowohl vom verwendeten Katheter, als auch von der abgegebenen Energiemenge abhängen^{4,5}. Kilicaslan et.al. fanden durch die parallele Aufzeichnung einer intrakardialen Echokardiographie (ICE), dass ca.85% der MES nach dem Auftreten von intrakardialen, kleinen Gasformationen (microbubbles) detektiert werden⁴. Der Zusammenhang zwischen dem periprozeduralen

Schlaganfallrisiko und dem Auftreten von Mikroembolien konnte bislang in keiner Studie gesichert werden.

2.4.2 Kriterien der Mikroemboliedetektion

Diagnostisch zeigt sich ein Mikroembolus durch eine sehr kurze Intensitätsanhebung im Dopplerspektrum eines Blutgefäßes. Diese entsteht durch die wesentlich höhere Reflexion eines Partikels im Vergleich zur Reflexion der Erythrozyten, wobei ein gasförmiger Partikel aufgrund der entstehenden Grenzfläche im flüssigen Medium eine stärkere Reflexion erzeugt und somit zumindest theoretisch von einem festen Embolus differenziert werden kann⁸³. In der Praxis resultiert ein typischer, "ploppender" oder kratzender Ton und eine dichte, strichartige Darstellung im aufgezeichneten Dopplerspektrum (s. Abb. 4, S.24).

Zur Vereinheitlichung und Vergleichbarkeit der MES-Detektion und den daraus resultierenden Studien wurde 1998 von Ringelstein et.al. ein internationaler Konsens erarbeitet⁸⁴. Um eine Mikroembolie vom physiologischen Dopplerspektrum und von Artefakten durch z.B. Bewegung zu unterscheiden, sind laut dieses Konsens verschiedene Kriterien sowie Geräteeinstellungen notwendig.

1. Da MES nur zwischen 10 und 100ms dauern, darf ein einzelnes, analysiertes Datensegment 5 bis 10ms nicht überschreiten. Daraus ergibt sich eine spektrale Auflösung für die Fast Fourier Transformation (FFT) von 100 bis 200Hz.
2. Gasförmige, sowie große, solide Embolien können zur Übersteuerung führen und eine Diskriminierung von Embolie und Artefakt deutlich erschweren. Es sollte also eine möglichst niedrige Signalverstärkung gewählt werden, die gerade eben noch die Dopplerkurve erkennen lässt.
3. Um Artefakte durch Verwirbelungen nahe der Gefäßwand auszuschließen, wird ein Sample Volume von mind. 4mm empfohlen.
4. Es sollte ein Intensitätsunterschied von mindestens 12dB vorliegen, um spontane Fluktuationen im Dopplerspektrum auszuschließen. In der

Regel finden sich Mikroembolien in einem Spektrum von mehr als 15dB über der physiologischen Norm⁸⁵.

5. Signale, die sowohl innerhalb des positiven als auch des negativen Spektrums (bidirektional) liegen, sind als Artefakt zu werten.
6. Für eine Studie sollten identische US-Sonden verwendet werden.
7. Um untersucherabhängige Fehler durch unterschiedliche Interpretation zu minimieren, wird die Erstellung eines statistischen Korrekturwertes empfohlen.

Eine automatische Erkennung von Mikroemboli, sowie eine Unterscheidung von gasförmigen und festen Embolien, ist auch nach jetzigem Stand nicht sensitiv genug, um eine gute Vergleichbarkeit von Studien zu gewährleisten^{86,87}.

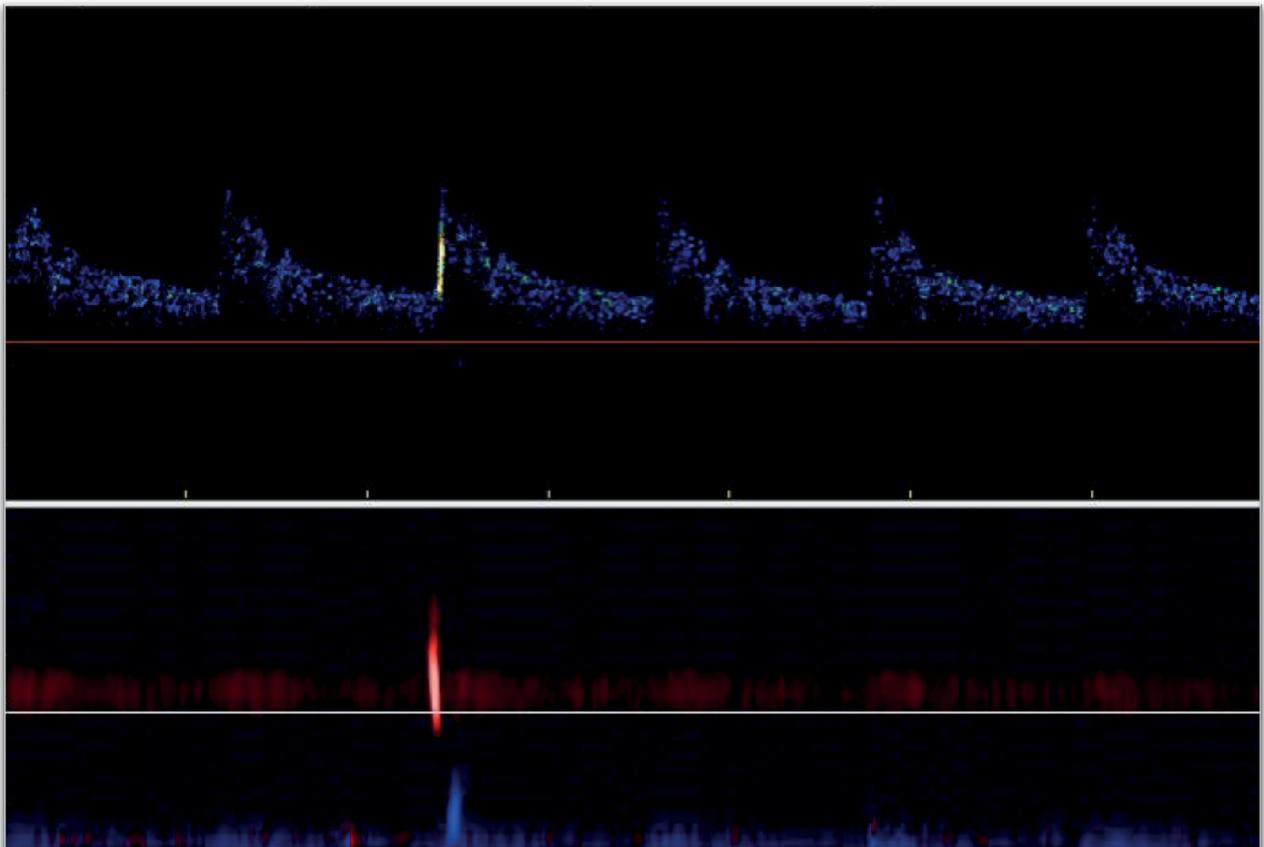


Abb. 4: Aufnahme eines mikroembolischen Signals in der A. cerebri media. Im Spektrogramm ist ein kurzer, scharf begrenzter, im positiven Bereich liegender Intensitätsanstieg zu erkennen (gelb). Korrelierend findet sich im M-Mode eine in Flussrichtung liegende Signalanhebung (hellrot bis weiß).

Aus einer eigenen Aufnahme mit der in 4.3.4 genannten Hard- und Software

3 Fragestellungen und Ziele der Studie

Hauptziel der Studie ist die Evaluation des Einflusses der Antikoagulation auf das periinterventionelle, thromboembolische Risiko einer Pulmonalvenenisolation. Hieraus ergeben sich zwei übergeordnete Fragestellungen:

1. Es soll insbesondere die Frage geklärt werden, ob eine pausierte oder ineffiziente Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten zum Ablationszeitpunkt eine Veränderung der Embolielast im Vergleich zu einer suffizienten Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten bewirkt. Im Hinblick auf die aktuelle Leitlinie einer PVI, die eine durchgängige Antikoagulation periinterventionell empfiehlt, soll so indirekt geprüft werden, ob diese mit einer Risikoreduktion für periinterventionelle, thromboembolische Komplikationen einhergeht. Zusätzlich soll geprüft werden, ob eine fehlende präprozedurale Antikoagulation einen Risikofaktor für MES darstellt.
2. Während einer PVI kommt es zur Gerinnungshemmung mit Heparin, die über die activated clotting time (ACT) kontrolliert wird. Die Höhe der ACT zum effektiven Schutz vor thromboembolischen Komplikationen bei vertretbarem Blutungsrisiko wird immer wieder diskutiert. Der direkte Einfluss der ACT auf die Anzahl der MES und somit das thromboembolische Risiko soll evaluiert werden.

Wie oben bereits ausgeführt, ist die aktuelle Datenlage zu Mikroembolien hinsichtlich ihrer Relevanz als Risikoschätzer für cerebrale, thromboembolische Ereignisse und ihrem möglichen klinischen Nutzen im Zusammenhang mit Vorhofflimmerablationen nicht befriedigend. Somit soll diese Studie auch zur Verbesserung der insuffizienten Datenlage beitragen.

4 Methodik

4.1 Studiendesign

Zur Evaluierung der Fragestellung 1 wurde eine prospektive, nicht randomisierte, einfach verblindete single-center Studie mit 3 Armen durchgeführt, die sich lediglich im für die Fragestellung relevanten Merkmal, nicht jedoch im weiteren peri- oder postinterventionellen Procedere unterscheiden. Die klinische Durchführung der Studie oblag, soweit im Folgenden nicht anders gekennzeichnet, zwei Untersuchern (J.U. und A.H.) unter Aufsicht eines kardiologischen, sowie eines neurologischen Betreuers, die den Facharztstandard gewährleisteten. Zur Reduktion von untersucherabhängigem Bias, wurden die aufgezeichneten TCD-Daten vor der Auswertung anonymisiert und die Auswertung verblindet durch J.U. und A.H. durchgeführt.

In Vorarbeiten konnte durch die Untersucher F.G. und P.L. die hier verwendete Methode etabliert werden. Die gemeinsame Datenbank wurde systematisch analysiert und Patienten, für die suffiziente Daten vorlagen und die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten (s.4.2.1), dem Kollektiv für Fragestellung 1 zugefügt.

Die zusätzliche Erhebung der Daten für die 2. Fragestellung erfolgte ausschließlich an den durch die zwei Untersucher J.U. und A.H. akquirierten Patienten.

Eine Aufklärung der Patienten über die erforderlichen Maßnahmen, mögliche Risiken, sowie das Ziel der Studie erfolgte durch eine(n) approbierte(n) Ärztin/Arzt spätestens am Vorabend der Intervention und nur in Ausnahmefällen am Interventionstag vor jeglichen medizinischen Maßnahmen, insbesondere vor einer Sedierung. Es wurde eine schriftlich dokumentierte Aufklärung im Sinne eines informed consent bei allen Studienteilnehmern erreicht. Die Studie wurde dem Ethikrat des Universitätsklinikums Münster vorgelegt und die Durchführung bewilligt (s.Kapitel 9.4, S.VI).

4.2 Patientenselektion

4.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Patientenauswahl wurde auf Basis der geplanten PVI der Abteilung für Rhythmologie, Department für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Münster getroffen. Patienten mit gesichertem paroxysmalem oder permanentem Vorhofflimmern und Indikation zur PVI wurden für die Studie berücksichtigt; Patienten mit langanhaltendem, persistierendem Vorhofflimmern wurden ausgeschlossen. Aufgrund des abgewandelten, weniger standardisierten Procederes bei einer Reisolierung eines AF-Redizivs, war eine vormalige interventionelle oder chirurgische, linksatriale Ablation, inklusive einer PVI, ein Ausschlusskriterium. Es wurden sowohl alle Katheterinterventionen ausgeschlossen, bei denen es neben der PVI in der gleichen Sitzung zu weiteren Ablationen kam, z.B. einer AV-Knotenablation, als auch Patienten mit zusätzlich vorbestehenden, atrialen Rhythmusstörungen. Weiterhin führten aufgrund des unklaren mikroembolischen Potentials vorangegangene kardiochirurgische Eingriffe und mittelgradige bis hochgradige Mitralklappenstenose oder Mitralklappeninsuffizienz zum Studienausschluss. Schließlich führten Vorhoffthromben in der transösophagealen Echokardiographie, Herzinsuffizienz NYHA Klasse III - IV, eine ventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) von $\leq 40\%$, eine schwere Lungenerkrankung, Kontraindikationen für eine Antikoagulation, sowie eine Schwangerschaft ebenfalls zum Ausschluss aus dieser Studie, falls die Patientensicherheit bei Durchführung einer PVI nicht gewährleistet werden konnte.

Im Augenmerk auf die Fragestellung 1 wurden nur Patienten mit einer laufenden oder pausierten antikoagulatorischen Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten (Marcumar®) oder ohne vorhandene Antikoagulation eingeschlossen. Bestand eine andersartige Antikoagulation in der Vorgeschichte (z.B. mit NOAC), musste diese seit mindestens 6 Monaten abgesetzt worden sein.

Zur Vermeidung von Messungenauigkeiten durch nicht-kardiale Emboliequellen, wurden Patienten mit einer Carotisstenose >50% oder dopplersonographisch sichtbarer Flussbeschleunigung nach einer Stenose in den extrakraniellen Arterien ausgeschlossen. Die Detektion von MES in Ruhe ohne kardiale Manipulation, die als Zeichen einer nicht-kardialen Emboliequellen gewertet werden muss, führte ebenso zum Studienausschluss wie ein fehlendes temporales Schallfenster oder eine durch Artefakte nicht auswertbare Aufzeichnung.

Zusätzliches Ausschlusskriterium war die fehlende, explizite, schriftliche Einverständnis des Patienten zur Teilnahme an der Studie nach erfolgter ärztlicher Aufklärung.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Paroxysmales oder persistierendes AF	Langanhaltendes, persistierendes AF
Indikation zur PVI	Re-Ablation nach interventionellem oder chirurgischem Ablationsversuch bei AF
Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten oder keine Antikoagulation	Weitere atriale Rhythmusstörung oder erweiterte Intervention mit Ablation einer weiteren Rhythmusstörung
Schriftliche Einverständnis zur Studienteilnahme des Patienten	Kardiochirurgischer Eingriff in der Vorgeschichte
	Mittel- bis hochgradige Mitralklappenstenose oder Mitralklappeninsuffizienz
	Sicherheitsbedenken (Herzinsuffizienz NYHA III-IV, ventrikuläre EF ≤ 40%, schwere Lungenerkrankung, KI zur

	Antikoagulation, Schwangerschaft)
	Andere Antikoagulation (außer VKA, Heparin) innerhalb von 6 Monaten vor PVI
	Carotisstenose >50% oder poststenotische Flussbeschleunigung im DUS
	MES in Ruhe
	Kein temporales Schallfenster

4.2.2 Sicherheitsendpunkte

Als Sicherheitsendpunkte wurden cerebrovaskuläre Ereignisse (insbesondere Schlaganfall und transient-ischämische Attacke), Myokardinfarkt, Tod, sowie signifikante Blutung mit einem Abfall des Hämoglobinwertes von ≥ 2 g/dl definiert, die gleichzeitig zum Abbruch einer PVI führen.

4.3 Klinische Durchführung

4.3.1 Präinterventionelles Patientenmanagement

Präklinisch erfolgte die Patientenvorselektion zur Studienteilnahme nach den o.g. Kriterien anhand der Wochenplanung der Rhythmologie und den elektronischen Patientenakten des Universitätsklinikums Münster. Die Indikation zur PVI wurde bei allen Patienten im Rahmen der Rhythmologie-Sprechstunde ambulant oder seltener im Rahmen eines stationären Aufenthaltes im Universitätsklinikum Münster durch einen Facharzt für Kardiologie im Vorfeld gestellt. Zum allgemeinen Vorgehen können zwei verschiedene Prozedere unterschieden werden.

Standardmäßig erfolgte die Patientenaufnahme am Tag vor der geplanten PVI. Im Rahmen der stationären Aufnahme erfolgte eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung durch einen ärztlichen Kollegen der

kardiologischen Ambulanz, sowie eine MSCT zur Ablationsplanung durch die Radiologie. Stationär wurde eine fokussierte Anamnese und Untersuchung durch einen Untersucher der Studie durchgeführt, indem etwaige Ausschlusskriterien, sowie die aktuelle Antikoagulation und die Art des Vorhofflimmerns, auch anhand vorliegender Arztberichte, eruiert wurden. Ergaben sich keine Ausschlusskriterien, erfolgte eine ärztliche Aufklärung über die Studie und bei Einwilligung im Anschluss eine Untersuchung der extra- und intrakraniellen Gefäße mittels DUS (10MHz-Sonde extrakraniell, 2MHz-Sonde intrakraniell) zum Ausschluss von Stenosen und spontanen MES und zur Festlegung der temporalen Schallfenster.

Abweichend vom oben genannten Procedere, konnten Patienten auf Wunsch erst am Ablationstag aufgenommen werden, falls bereits im Voraus ein MSCT durchgeführt wurde (s.4.3.3) und der Wunsch des Patienten bestand. Hier erfolgte lediglich präinterventionell die oben beschriebene stationäre Aufnahme, sowie Anamnese und Untersuchung durch die Studienuntersucher, sowie die ärztliche Aufklärung. Die extra- und transkranielle Doppleruntersuchung wurde frühestens 6 Stunden und spätestens 24 Stunden postinterventionell durchgeführt. Die in 4.2.1 beschriebenen Kriterien führten dann nachträglich zum Studienausschluss.

4.3.2 Antikoagulationsmanagement

Bezüglich der Antikoagulation ergaben sich 3 Arme der Studie:

1. Antikoagulation mit VKA (Marcumar®), periinterventionell effektiv
2. Antikoagulation mit VKA (Marcumar®), periinterventionell ineffektiv, Bridging mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin
3. Keine Antikoagulation oder nur Thrombozytenaggregationshemmung

Die Zuteilung zur Gruppe 1 oder 2 erfolgte für die Untersucher der Studie verblindet durch die Abteilung für Rhythmologie anhand eines standardisierten Anschreibens an Patienten und Hausarzt. Dieses enthielt neben dem Aufnahmetermin bezüglich der Antikoagulation entweder die Bitte um ununterbrochene Fortführung der VKA-Therapie auch periinterventionell mit therapeutischem INR von 2-3 (Zuteilung zu Gruppe 1) oder die Bitte um

Unterbrechung der VKA-Therapie 7 Tage präinterventionell und Bridging mit niedermolekularem Heparin oder, bei Kontraindikation, unfraktioniertem Heparin durch den Hausarzt (Zuteilung zu Gruppe 2) .

Patienten der Gruppe 3 ergaben sich aufgrund eines CHA₂DS₂-VASc-Scores von 0-1 und der Vormedikation des Patienten im Vorgespräch in der rhythmologischen Sprechstunde. Bei stationärer Aufnahme wurde das Fehlen einer Antikoagulation erneut anamnestisch und laborchemisch überprüft.

Die endgültige Gruppenzuteilung erfolgte bei stationärer Aufnahme anhand des INR als Maß für die Effektivität einer VKA-Therapie. Patienten, die einen INR von <1,7 zeigten, wurden, auch bei bislang ununterbrochener Antikoagulation, der Gruppe 2 zugewiesen und erhielten am Ablationstag kein Marcumar®, sowie ab der Zuweisung eine Gerinnungshemmung mit (un-)fraktioniertem Heparin. Patienten mit einem INR >2,0 wurden der Gruppe 1 zugewiesen und erhielten auch am Ablationstag eine passende Dosis Marcumar®. Bei INR-Werten zwischen 1,7 und 2,0 einen Tag präinterventionell und vorheriger Zuteilung zu Gruppe 1 wurde mittels einer leicht erhöhten Dosis Marcumar® am Abend versucht, einen therapeutischen INR am Ablationstag zu erreichen. Lag der INR in der Blutentnahme am Ablationstag <2,0 erfolgte nachträglich eine Zuteilung zu Gruppe 2.

Die Antikoagulation postinterventionell erfolgte leitliniengerecht.

4.3.3 Standardprotokoll der PVI

Alle Katheterablationen wurden von einem Team erfahrener Fachärzte für Kardiologie durchgeführt. Die PVI in dieser Studie basiert auf einem Standardprotokoll der Abteilung für Rhythmologie, Department für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Münster für eine flüssigkeitsgekühlte linksatriale Radiofrequenzablation (iRF Ablation) bei Vorhofflimmern, das sich an den Leitlinien des Expertenkonsens von 2012 der HRS/EHRA/ECAS orientiert⁵⁸. Es handelt sich um eine zirkumferentielle Punkt-zu-Punkt Ablation der rechten und linken Pulmonalveneneinmündungen, die der Isolation der o.g. pulmonalvenösen, ektopen Triggerpunkte vom Vorhofmyokard dient.

Nach sorgfältiger Indikationsstellung zur PVI wurde entweder ambulant oder bei stationärer Aufnahme eine Multislice-Computertomographie (MSCT) des linken Atriums zur Darstellung der genauen PV-Anatomie und möglicher Normvarianten (z.B. gemeinsame Mündung der rechten oder linken PV), sowie zur späteren 3D-Rekonstruktion (NavX-Software, EnSite Verismo, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) angefertigt. Vor Ablationsbeginn wurden mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) Vorhofthromben sowie Klappenfehler durch das abteilungseigene Echo-Labor ausgeschlossen. Während der PVI fand eine kontinuierliche Aufzeichnung eines oberflächlichen (bi- und unipolar), sowie intrakardialen (unipolar) Elektrokardiograms statt (Axiom Sensis XP, Siemens AG, Erlangen, Germany oder CardioLab, Prucka GE Medical The General Electric Company, Fairfield, Connecticut, USA). Die Abtastung erfolgte mit 1kHz, intrakardial gefiltert auf Signale im Frequenzbereich von 30Hz bis 250Hz, oberflächlich gefiltert auf 0,1Hz bis 100Hz.

Unter leichter Analgosedierung wurde zunächst die Femoralvene auf der dem Untersucher abgewandten Seite punktiert und ein steuerbarer, dekapolarer Katheter (Livewire, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) im Koronarsinus platziert, der sowohl der Detektion elektrischer Signale (s.o.) als auch der Stimulation der linksseitigen PV dient. Nach Punktion der untersuchernahen Femoralvene, wurde der Zugang zum linken Atrium über zwei separate, transseptale Punktionen unter Durchleuchtung im Bereich der Fossa ovalis erreicht. Es folgte der Vorschub einer nicht-steuerbaren Schleuse (Daig SL1 8-Fr, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) für den zirkulären, dekapolaren Lasso-Diagnostikkatheter (Inquiry Optima, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA), sowie einer langen, steuerbaren Schleuse (Agilis, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) für den Ablationskatheter zum linken Atrium. Bei korrekter Schleusenlage erfolgte eine gewichtsadaptierte Heparinisierung, die im Folgenden an der halbstündlich gemessenen activated clotting time (ACT) orientiert aufrecht erhalten wurde. Zielwert war eine ACT von 250-350s. Zur Bestimmung der intraprozeduralen, anatomischen Verhältnisse erfolgte eine selektive Pulmonalvenenangiographie mit ca. 40ml

nicht-ionischem Kontrastmittel (Ultravist 370, Bayer, Germany) in posterior-anterior, sowie links-anterior-oblique 60° Projektion. Nach korrekter Darstellung der Pulmonalvenen, wurde der Diagnostikkatheter, sowie der RF-Ablationskatheter (IBI Therapy Coolpath Duo, St. Jude Medical, 4mm, open-tip irrigated) eingebracht. Im Folgenden wurde mittels elektroanatomischem Mapping-System (Ensite NavX Velocity System, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA, with image integration) über Abtastung der Wand mit einem der Katheter ein 3D-Bild des Atriums erstellt und mit dem MSCT-Bild fusioniert, sodass die Ablation in der Regel mit deutlich reduzierter Strahlenbelastung durchgeführt werden konnte.

Zur Ablation wurde der Diagnostikkatheter nacheinander in das zu isolierende PV-Ostium eingelegt und zunächst eine zirkumferentielle Ablationslinie um beide ipsilateralen PV gelegt (s.Abb. 5, S.34 & 6, S.35). Im Anschluss erfolgte eine punktuelle Ablation bis zum Verschwinden sog. Spike-Potentiale in den Ableitungen des Diagnostikkatheters (s.Abb. 1, S.16). Das Vorgehen wurde kontralateral wiederholt, wobei an den linken PV oft eine zusätzliche Stimulierung über den CS-Katheter eine bessere Differenzierung von Spike-Potentialen zu normalen Vorhof- oder Vorhofrohrpotentialen erlaubte. Die maximale Energie des Ablationskatheters wurde auf 30W gesetzt, eine selektive Steigerung der Leistung auf 40W war möglich, falls eine PV-Isolierung nicht erreicht werden konnte. Das Temperaturmaximum wurde auf 43°C gesetzt, die Kühlung erfolgte manuell gesteuert mit 17 - 30 ml/min. Nach Abschluss der Ablation erfolgte eine Kontrolle der Ablationslinien mit dem Diagnostikkatheter und ggf. die Abgabe zusätzlicher Impulse. Trat während der Intervention AF auf, lag es im Ermessen des Untersuchers bereits während, spätestens aber am Ende der Ablation vor der Kontrolle über externe, elektrische CV einen Sinusrhythmus herzustellen. Die Gerinnung wurde nach Abschluss der Intervention bei einer ACT über 300s über die Gabe von Protamin normalisiert und ein Druckverband in beiden Leisten angelegt.

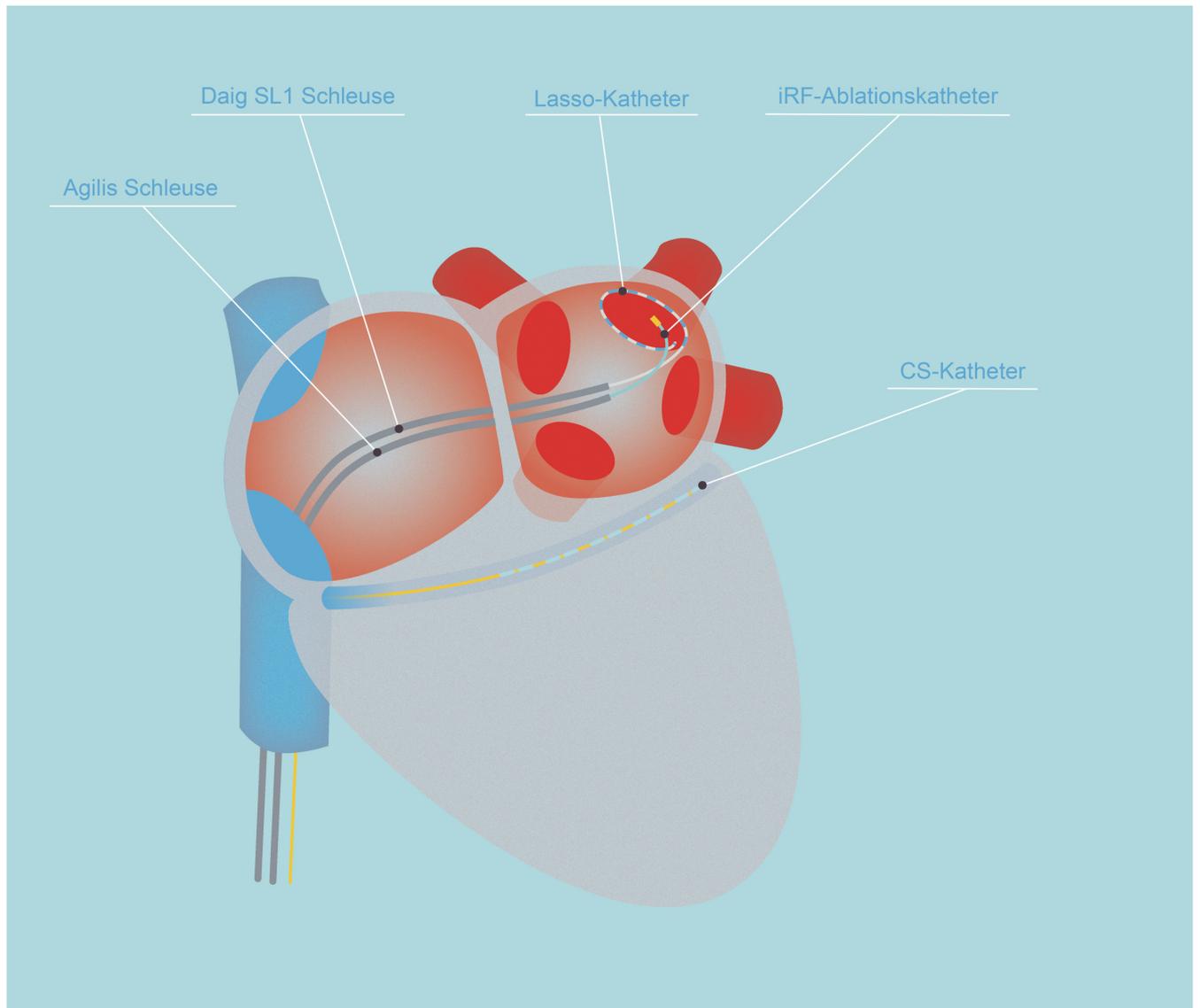


Abb. 5: Schematische Darstellung der Katheterlage während der Ablation der linken, superioren PV. Die beiden Schleusen kommen transseptal zum Liegen, der diagnostische Lasso-Katheter liegt in der PV. Die Spitze des Ablationskatheters kann gezielt eine Isolationslinie setzen (s.Abb. 6, S.35). Der im Koronarsinus gelegenen CS-Katheter dient sowohl der elektrografischen Aufzeichnung als auch der elektrischen Stimulation.

Illustration von J. Clossen

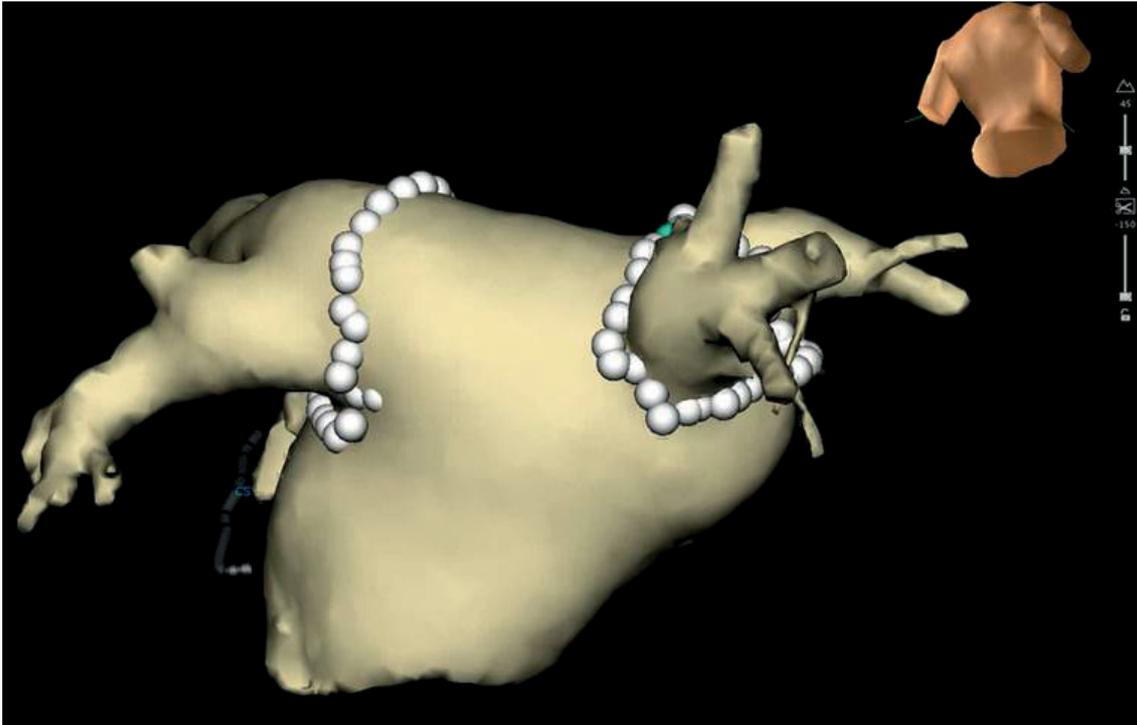


Abb. 6: 3D-Rekonstruktion des linken Atriums von posterior in der NavX-Software. Darstellung der zirkumferentiellen Ablationslinien um jeweils zwei ipsilaterale PV (weiße Punkte).

Aus der Abteilung für Rhythmologie, Kardiologie, Universitätsklinikum Münster

4.3.4 Periinterventionelle Mikroemboliedetektion

Die Durchführung der MES-Detektion mittels transkranieller, kontinuierlicher Dopplersonographie erfolgte jeweils durch einen der zwei Untersucher (A.H. oder J.U. bzw. F.G. und P.L.) gemäß den in 2.4.2 genannten internationalen Kriterien und ist im Folgenden im Detail aufgelistet.

Die Signalaufnahme erfolgte mittels zweier 2-Megahertz(Mhz)-Sonden (DWL-Monitoring-Probes 2MHz, Compumedics DWL, Singen, Germany), die beidseitig temporal aufgesetzt wurden (s. Abb. 8, S.37). Zur Fixierung wurde zunächst ein Bandsystem und im Verlauf ab Patient 75 ein anpassbarer Helm verwendet. Aufgrund der mechanischen Inkompatibilität der anfangs verwendeten Sonden mit diesem Helm, wurden ab Patient 75 passende Sonden mit gleichwertigen, technischen Spezifikationen verwendet. Die Signalverarbeitung fand bei allen Patienten durch die gleiche Hardware

(Doppler-Box™, Compumedics DWL, Singen, Germany) und Software (QL, Version 2.8.0.8, Compumedics DWL, Singen, Germany) statt. Die Geräteeinstellungen waren standardisiert bei allen Patienten auf ein Sample-Volume von 8mm, Detection threshold von 9dB und einen High-Pass-Filter von 100Hz. Die Tiefe ergab sich aus den anatomischen Gegebenheiten des Patienten. Bezüglich der Sensitivität wurde individuell der kleinstmögliche Wert gewählt, bei dem eine Dopplerkurve noch sicht- und hörbar war, um Fehlinterpretationen durch Artefakte zu minimieren. Es erfolgte die dopplersonographische Darstellung der A. cerebri media (ACM) beidseits vor der Punktion des atrialen Septums. Ziel war es eine durchgehende MES-Detektion während der Intervention zumindest einseitig ab diesem Zeitpunkt bis zum Rückzug durch das atriale Septum sicher zu stellen. Aufgrund einer möglichen Interferenz und daraus resultierenden technischen Defekten an der Doppler-Box oder den angeschlossenen Geräten, wurden die Sonden während einer periprozeduralen Kardioversion diskonnektiert. Die PVI wurde in allen Fällen erst nach Rekonnektierung und erfolgreicher, sonographischer Darstellung der ACM fortgesetzt.

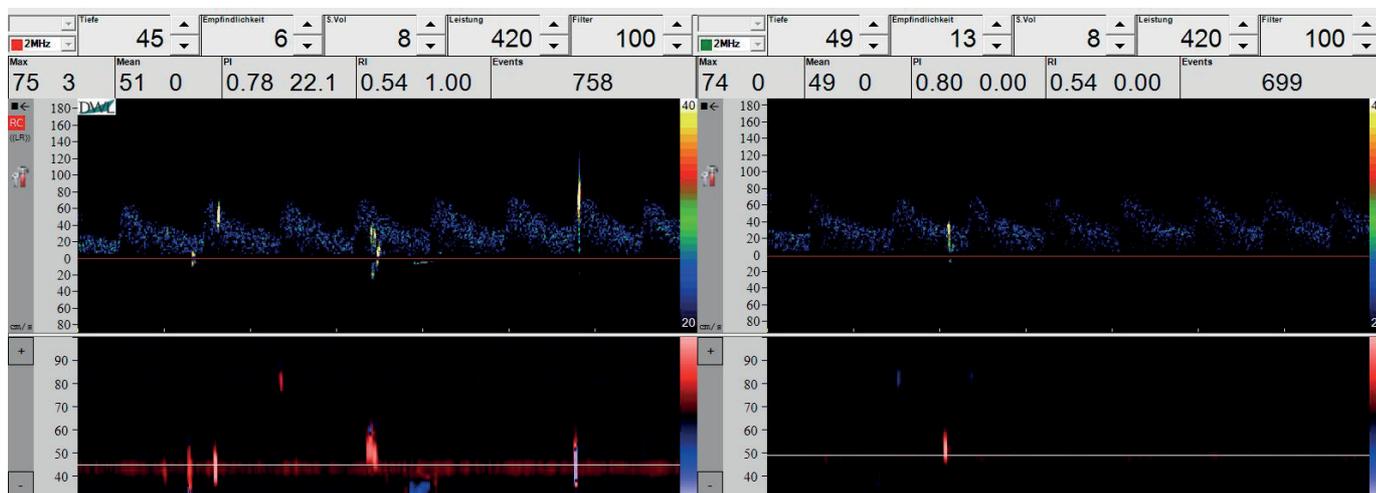


Abb. 7: Originalansicht einer Mikroemboliedetektion mit der QL-Software. Für beide Kanäle (rot, grün) wird jeweils ein PW-Spektrogramm (oben) und ein M-Mode-Bild (unten) der ACM abgeleitet. Tiefe und Empfindlichkeit orientieren sich an den individuellen Gegebenheiten, Sample-Volume, Leistung und Filter sind festgelegt. Im Bild sind MES in beiden Kanälen gut zu diskriminieren (s. 2.4.2).

Aus einer eigenen Aufnahme mit der in 4.3.4 genannten Hard- und Software

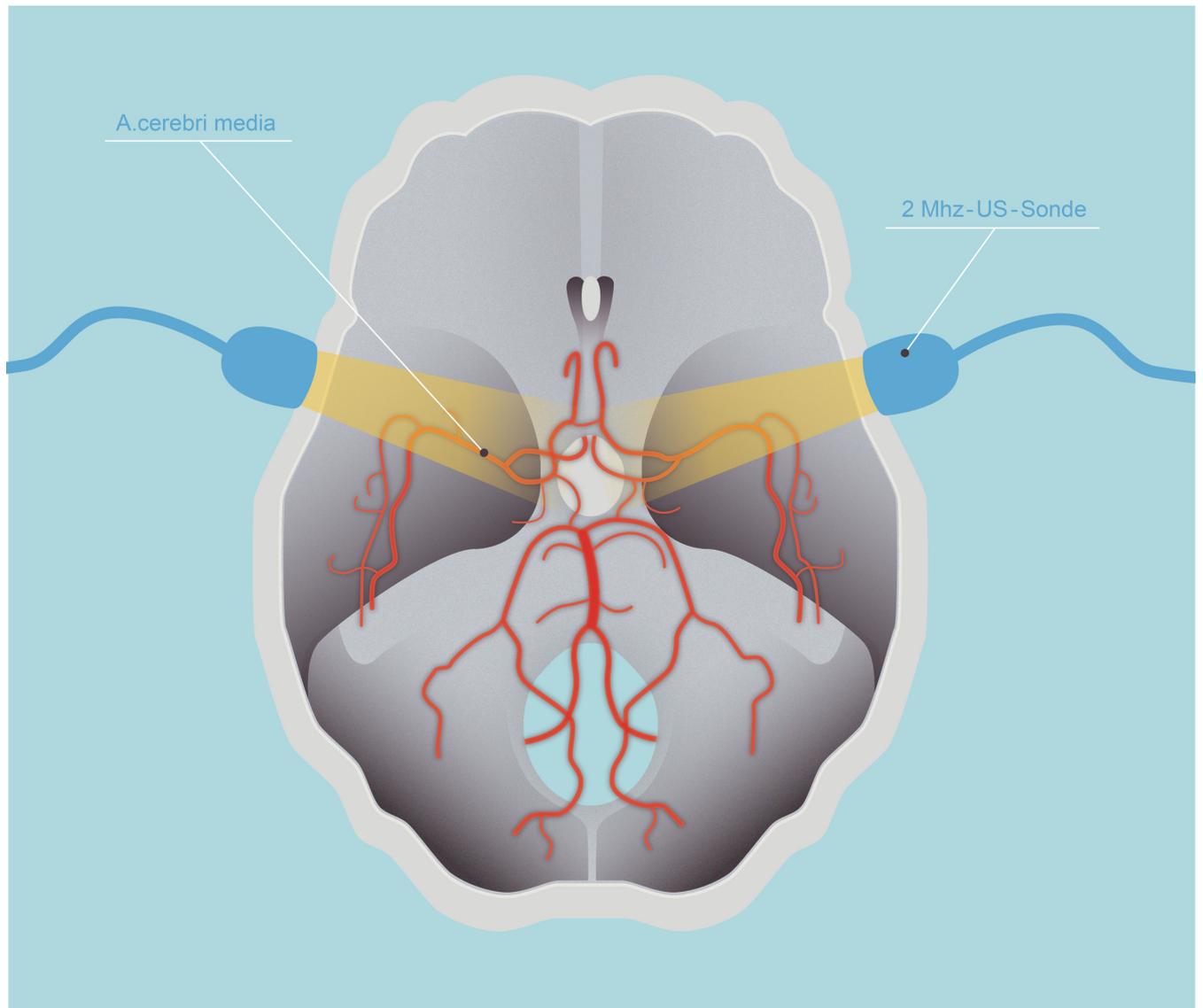


Abb. 8: Schematische Darstellung einer Mikroemboliedetektion. Die Signalaufnahme erfolgt durch zwei Ultraschallsonden (DWL-Monitoring-Probes 2MHz, Compumedics DWL) beidseitig temporal. Es erfolgt dopplersonographisch die Darstellung der A.cerebri media beidseits mittels Doppler-Box™ und QL-Software. Das abgeleitete Signal entspricht einer auf die Sonde gerichteten Dopplerkurve, sowie einer deutlichen Gefäßdarstellung im M-Mode in einer Tiefe von ca. 40-70mm (s. Abb. 7, S.36). Die Sonden sind im Helmsystem verankert (nicht dargestellt).

Illustration von J. Clossen

4.3.5 Postinterventionelle Nachsorge

Die Nachbetreuung erfolgte durch die Abteilung für Rhythmologie, Department für Kardiologie des Universitätsklinikums Münster stationär. Eine kontinuierliche EKG-Überwachung wurde bis zu 24 Stunden postinterventionell durchgeführt, zumindest aber bis zum Morgen des Folgetages. Innerhalb der ersten 6 Stunden verblieben die Punktionsstellen in der Leistenregion mittels Sandsäcken unter Druck und die Patienten in Bettruhe um Nachblutungen vorzubeugen. Standardmäßig verblieben die Patienten zwei Nächte postinterventionell im Krankenhaus.

Poststationär erfolgte die Weiterbetreuung durch den Hausarzt oder Kardiologen, sowie bei Wunsch durch die rhythmologische Sprechstunde des Universitätsklinikums Münster. Gemäß den geltenden Leitlinien wurde bis zur vollständigen Ausbildung der myokardialen Narben eine medikamentöse, antiarrhythmische Therapie etabliert¹¹.

Im Rahmen der Studie wurden alle Komplikationen der PVI periinterventionell sowie im stationären Aufenthalt dokumentiert. Zusätzlich wurde im Rahmen der Follow-Up Termine dokumentiert, ob es zu einem AF-Rezidiv bis 6 Monate nach der PVI kam.

4.4 Datenakquise und -verarbeitung

4.4.1 Patientendaten

Die Baseline-Charakteristika, sowie Angaben zur medizinischen Vorgeschichte des Patienten und Begleiterkrankungen wurden anhand eines standardisierten Protokolls aus den elektronischen Patientenakten des Universitätsklinikums Münster sowie aus vom Patienten vorgelegten, externen Arztbriefen und der Anamnese entnommen (s. Tabelle 3, S.39). Sämtliche Daten wurden nach korrekter Zuordnung der entsprechenden Daten der MES-Detektion (s.u.) anonymisiert.

Tabelle 3, standardisiert erhobene Patientendaten

Parameter	Wert und Einheit
Geschlecht	männlich (m), weiblich (w)
Geburtsdatum	Datumsformat
Alter	in Jahren
Antikoagulation	Marcumar, Marcumar pausiert, keine Antikoagulation, ASS, NOAC, Andere
INR	international standard
Rezidiv bis 6 Monate nach PVI	Ja / Nein
NYHA	international standard
Körpergröße	in cm
Gewicht	in kg
BMI	in kg / m ²
Arterielle Hypertonie	Ja / Nein
Arterielle Embolie, TIA oder Stroke in der Vorgeschichte	Ja / Nein
Strukturelle Herzerkrankung	Ja / Nein
Dilatative Kardiomyopathie (DCM)	Ja / Nein
Koronare Gefäßerkrankung	Ja / Nein
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	Ja / Nein
Koronarer Gefäßbypass	Ja / Nein
Herzklappenerkrankung	Ja / Nein
AF-Typ	Paroxysmal / Persistierend / Permanent
Ejektionsfraktion	in %
CHADS-Score	international standard
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	international standard

4.4.2 Interventionelle Parameter

Im Rahmen der Intervention wurden folgende Parameter erhoben:

- Ablationsimpulse, getrennt nach Seite und einzelnen Pulmonalvenen
- Kardioversion
- Heparinapplikation, Dosis in IE
- Werte der ACT-Messungen in Sekunden (nur Patienten der Studiengruppe von J.U. und A.H.)
- Protaminapplikation, Dosis in IE, falls durchgeführt
- Komplikationen und Besonderheiten, falls aufgetreten

Sämtliche Parameter wurden durch den jeweils anwesenden Untersucher in Echtzeit notiert und dem entsprechenden Zeitpunkt in der MES-Detektion manuell zugeordnet.

4.4.3 Daten aus der MES-Detektion

Es erfolgte bei allen Patienten eine vollständige Aufzeichnung der audiovisuellen Daten der transkraniellen Doppleruntersuchung mittels der entsprechenden Software (s.o.). Anhand von manuell gesetzten Markern wurden folgende Zeitpunkte in der Aufnahme markiert:

- Transseptale Punktion 1 und 2
- Kontrastmittelapplikation zur Pulmonalvenendarstellung
- Beginn eines Ablationsimpulses
- Ende eines Ablationsimpulses

Anschließend erfolgte die Auswertung der Rohdaten verblindet durch einen der Untersucher simultan audiovisuell nach Kanal getrennt in real-time. MES wurden nach den internationalen Konsensuskriterien durch Darstellung auf dem Monitor und gleichzeitiges Hören der charakteristischen Geräusche ermittelt (s.2.4.2) und den entsprechenden Zeiträumen zugeordnet (s. Tabelle 4, S.41).

Tabelle 4, Definition der Zeiträume für die MES-Detektion

Zeitraum	Definition
präTSP	Beginn der Aufzeichnung bis Marker "TSP 1"
TSP 1-2	Zwischen Marker "TSP 1" und Marker "TSP 2"
TSP 2 - KM	Zwischen Marker "TSP 2" und 1. Marker "KM"
KM	Zwischen 1. Marker "KM" und letztem Marker "KM" + 30s
KW	Zwischen letztem Marker "KM" + 30s und 1. Marker "Ablation Start"
AI	Ablationszeiträume, aufaddiert, jeweils zwischen Marker "Ablation Start" und Marker "Ablation Stop"
ZAI	Zwischen den Ablationszeiträumen, aufaddiert, jeweils zwischen Marker "Ablation Stop" und Marker "Ablation Start" bzw. Rückzug durch das atriale Septum
GA	Gesamtzeitraum d. Ablation, zwischen 1. Marker "Ablation Start" und Rückzug durch das atriale Septum
ACT	Zeitraum zwischen 2 ACT-Messungen im Zeitraum GA

4.4.4 Statistische Auswertung

Die vollständige Datensammlung und statistische Auswertung wurde mit IBM® SPSS Statistics, Version 23.0 durchgeführt. Die Primärdaten wurden in einem Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft® Excel, Versionen 2011 und 2016) gesammelt und anschließend übertragen.

Zur Vermeidung von starken Verzerrungen durch unterschiedlich lange ACT-Messzeiträume, wurden die gemessenen MES für diese Fragestellung zusätzlich zeitlich gemittelt als "MES pro Minute" (MES/min).

Der Vergleich der Anzahl der MES und der MES/min, sowie der Werte für INR, NYHA-Stadium, EF, CHADS₂ und CHA₂DS₂-VAsC-Score, erfolgte bei erfüllten Bedingungen mittels ANOVA und Zweistichproben-T-Test. Bei Varianzungleichheit fand der Welch-Test Anwendung. Fanden sich MES-Daten logarithmisch-normalverteilt, wurde vor der Testung zunächst eine

Transformation zum natürlichen Logarithmus durchgeführt. Fanden sich nicht-normalverteilte Daten, erfolgte die nicht-parametrische Testung mittels Kruskal-Wallis-H-Test und Mann-Whithney-U-Test. Verteilungsunterschiede wurden mittels χ^2 -Test (Chi-Quadrat-Test) auf Signifikanz geprüft.

4.4.5 Inter-observer Agreement

Ringelstein et.al. empfehlen die Bestimmung des Inter-observer Agreements, um Unterschiede zwischen den Untersuchern bei der Auswertung der TCD-Daten und der Diskrimination zwischen MES und Artefakt aufzudecken⁸⁴. Dazu wurde eine Aufnahme mit den selben technischen Voraussetzungen wie in 4.3.4 durchgeführt und von beiden Untersuchern, A.H. und J.U., separat analysiert. Beide Untersucher waren zu diesem Zeitpunkt bereits durch die Voruntersucher der Arbeiten von Leitz sowie Kochhäuser et.al.^{7,88} (F.G. und P.L.) in der Unterscheidung von MES und Artefakten gemäß den Konsensuskriterien ausführlich angelernt. Es erfolgte zunächst die Definition eines "Gold-Standards" für MES. Als MES wurden diejenigen Signale definiert, die von beiden Untersuchern unabhängig als MES gewertet wurden. Andere Signale wurden als Artefakte gewertet. Für die Bestimmung des inter-observer agreements erfolgte gemäß den Standards von Landis et.al. die Berechnung des ps+-Werts⁸⁹.

$$ps+ = 2 \text{ MES}_+ / (2 \text{ MES}_+ + \text{MES}_1 + \text{MES}_2)$$

MES₊ entspricht Signalen, die von beiden Untersuchern als MES identifiziert wurden, MES₁ Signalen, die nur Untersucher 1, nicht aber Untersucher 2 als MES identifiziert hat und MES₂ Signalen, die nur Untersucher 2, nicht aber Untersucher 1 als MES identifiziert hat. Es zeigte sich ein hohes inter-observer Agreement mit ps+ = 0,83.

4.4.6 Darstellung der Ergebnisse

Im Folgenden werden nominal- und ordinalskalierte Daten als Verteilungen entweder in absoluten Zahlen oder in Prozent (%) der Gesamtpopulation

angegeben. Anzahlen (n) werden als $n=(\text{Wert})$ angegeben. Intervall- oder verhältnisskalierte Daten werden als Mittelwert (M) mit Standardabweichung (SD) wie folgt dargestellt: $M=(\text{Wert})\pm SD(\text{Einheit})$. Bei nicht normalverteilten Daten erfolgt ebenfalls die Angabe des Medians (m). Signifikanzniveaus werden als p-Value angegeben: $p=(\text{Wert})$. Das Erreichen des Signifikanzniveaus von $p<0,05$ wird mit * gekennzeichnet. Statistische Tests werden nach internationalem Standard angegeben.

Die Ergebnisse sind in folgenden Tabellen zusammengefasst:

- Tabelle 5, S.48: Baseline-Charakteristika der VKA-Studie
- Tabelle 6, S.57: Mittelwertvergleich der MES der Gruppen G1-G3 der VKA-Studie
- Tabelle 7, S.57: Mittelwertvergleich der MES zwischen Patienten mit und ohne VKA-Therapie
- Tabelle 8, S.59: Vergleich der Baseline-Charakteristika der ACT-Studie mit der Grundgesamtheit
- Tabelle 9 S:62: Vergleich der MES/min zwischen den ACT-Quartilen
- Tabelle 10, S.62: Vergleich der MES/min zwischen der 1. und der 2.-4. ACT-Quartile

Die Darstellung der Daten in Tabellen und Abbildungen folgt dem oben genannten Schema.

5 Ergebnisse

5.1 Studienkollektiv

Von insgesamt 91 durch die Hauptuntersucher A.H. und J.U. untersuchten Patienten zwischen 2012 und 2013 erfüllten 62 Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien. Hauptausschlusskriterien waren die Verwendung eines anderen Ablationskatheters (Multielektroden Over-the-wire-Katheter, PVAC®, 20 Patienten), nicht verwertbare Aufnahmen bei fehlendem Schallfenster oder fehlender Compliance seitens des Patienten (5 Patienten), andere Rhythmusstörungen, die den Ablauf einer PVI verändern (1 Patient), sowie beidseitige Carotisstenose (1 Patient). Komplikationen, die zum nachträglichen Ausschluss bei nicht verwertbaren Daten führten, traten bei zwei Patienten auf (transitorisch-ischämische Attacke, TIA bzw. Perikarderguss bei atrialer Septumpunktion).

Zusätzlich bestand Zugriff auf die zuvor durch die Untersucher F.G. und P.L. erhobenen TCD-Daten aus einer gemeinsamen Datenbank. 26 Patienten trafen ebenfalls die Einschlusskriterien für die hier vorgestellte Studie und konnten nachträglich dem Kollektiv beigefügt werden.

Es ergibt sich somit ein Gesamtkollektiv von 88 Patienten.

Für die Beantwortung der Fragestellung, ob die Höhe der ACT einen Einfluss auf die Anzahl der MES nimmt, stehen Daten von insgesamt 62 konsekutiven Patienten der oben genannten Grundgesamtheit zur Verfügung. Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie nicht treffen, sind wie oben ausgeschlossen worden. Zusätzlich wurden alle von F.G. und P.L. untersuchten Patienten ausgeschlossen, da die eruierten ACT-Werte nicht sicher zeitlich zugeordnet werden konnten (26 Patienten).

5.2 Auswirkungen von VKA auf MES

5.2.1 Gruppengetrenne Baseline-Charakteristika

Bei einer Grundgesamtheit von 88 Patienten zeigt sich die Gruppenverteilung leicht schief (Gruppe 1: 25 Patienten, Gruppe 2: 29 Patienten, Gruppe 3: 34 Patienten). Insgesamt besteht ein deutliches Geschlechterungleichgewicht zugunsten der Männer (64 Männer vs. 24 Frauen), dass in allen Gruppen ähnlich verteilt ist. Die Altersverteilung ist, bei einem mittleren Alter der Studienpopulation von $M=60,19\pm 11,42$ Jahren (ys) ungleich, wobei Patienten der Gruppe 1 mit $M=67,44\pm 8,43$ ys im Mittel signifikant älter sind als Patienten der Gruppen 2 ($M=59,86\pm 9,82$ ys) und 3 ($M=55,15\pm 12,03$ ys), $p(1vs2)=0,004$, $p(1vs3)<0,001$. Gruppe 2 und Gruppe 3 sind nicht signifikant verschieden hinsichtlich des Alters, $p=0,097$. Keine signifikanten Unterschiede zeigen sich hingegen hinsichtlich Größe ($M=178,75\pm 8,78$ cm), Gewicht ($M=88,57\pm 15,46$ kg) und BMI ($M=27,53\pm 4,06$ kg/m²) zwischen den Studiengruppen.

Zur Evaluierung kardialer Vorerkrankungen wurde sowohl der klinische NYHA-Score der New York Heart Association, als auch die echographisch gemessene Ejektionsfraktion (EF) heran gezogen. Zur Beurteilung des NYHA-Scores wurden die Patienten mit paroxysmalem AF zu ihrer Belastungsfähigkeit außerhalb einer Vorhofflimmerepisode befragt. Bei Patienten mit persistierendem AF wurde, soweit möglich, ebenfalls eine nahe zurückliegende Zeitspanne ohne AF erfragt. Insgesamt zeigen sich 59,1% der Patienten im Stadium NYHA 1, 23,9% NYHA 2, 14,8% NYHA 3, sowie 2,3% NYHA 4 ($M=1,6$). Tendenziell haben Patienten der Gruppe 3 häufig ein Stadium NYHA 1 (64,7%), signifikante Unterschiede hinsichtlich der Verteilung gibt es jedoch nicht. Die EF wurde entweder direkt aus den Voruntersuchungen mittels TTE und TEE entnommen, oder aus maximal 3 Monate vor dem Ablationstermin zurückliegenden echokardiographischen Untersuchungen. Es zeigt sich ein $M=60,18\pm 7,02\%$, wobei Patienten der Gruppe 2 mit $M=57,72\pm 7,65\%$ eine signifikant geringere EF zeigen als Patienten der Gruppe 1 ($M=62,20\pm 7,17\%$, $p=0,032$). Weitere signifikante Unterschiede bestehen nicht.

Die relevanten Vorerkrankungen im Hinblick auf die Antikoagulation wurden anhand des CHADS₂ und des CHA₂DS₂-VASc-Scores evaluiert. Bezüglich beider Scores finden sich eindeutige Verteilungsunterschiede zwischen den Gruppen mit Antikoagulation und Gruppe 3. Der CHADS₂-Score hat in Gruppe 1 $M=1,4\pm 0,91$, in Gruppe 2 $M=1,24\pm 0,99$ und in Gruppe 3 $M=0,47\pm 0,66$ mit $p(1vs.3)<0,001$ und $p(2vs.3)<0,001$. Beim CHA₂DS₂-VASc-Score zeigen sich folgende Mittelwerte: Gruppe 1 $M=2,6\pm 1,55$, Gruppe 2 $M=1,9\pm 1,29$ und Gruppe 3 $M=0,9\pm 1,01$ mit $p(1vs.3)<0,001$ sowie $p(2vs.3)=0,001$.

Diese Verteilungsunterschiede spiegeln sich auch bei den Unterkategorien beider Scores wider, sodass bei Patienten ohne VKA weniger Vorerkrankungen bestehen als bei Patienten mit VKA. Insgesamt wurden die Häufigkeiten der folgenden Erkrankungen untersucht:

- Vorbestehende arterielle Hypertonie: 57 Patienten (64,8%)
- Diabetes mellitus: 3 Patienten (3,4%)
- Arterielle Embolie (TIA, Stroke): 8 Patienten (9,1%)
- Strukturelle Herzerkrankung: 32 Patienten (36,4%)
- Dilatative Kardiomyopathie: 12 Patienten (13,6%)
- Koronare Herzkrankheit: 15 Patienten (17,0%)
- Vorangegangener Myokardinfarkt: 5 Patienten (5,7%)
- Vorangegangene koronare Bypass-Operationen: 3 Patienten (3,4%)
- Aktuelle oder durchgemachte Herzklappenerkrankung: 12 Patienten (13,4%)

Es finden sich folgende Vorerkrankungen signifikant häufiger in den Gruppen 1 und 2 als in Gruppe 3:

- Vorbestehende arterielle Hypertonie: $p(1vs.3)=0,008$; $p(2vs.3)=0,001$
- Arterielle Embolie (TIA, Stroke): $p(1vs.3)=0,028$; $p(2vs.3)=0,040$
- Strukturelle Herzerkrankung: $p(1vs.3)=0,047$; $p(2vs.3)=0,058$ n.s.
- Koronare Herzkrankung: $p(1vs.3)=0,013$; $p(2vs.3)=0,233$ n.s.

Zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 bestehen keine signifikanten Unterschiede bezüglich sämtlicher, aufgeführter Vorerkrankungen.

Unter den Patienten hatten 65 (73,9%) zum Ablationszeitpunkt ein paroxysmales AF und 23 (26,1%) ein persistierendes AF. Im Vergleich der

Verteilung der AF-Typen ergibt sich in Gruppe 3 eine signifikante Häufung von Patienten mit paroxysmalem AF gegenüber Gruppe 1 ($p=0,015$). Diese Tendenz zeigt sich auch zwischen Gruppe 3 und Gruppe 2, erreicht jedoch das Signifikanzniveau nicht ($p=0,060$). Keine Unterschiede bestehen zwischen beiden Gruppen mit VKA-Therapie ($p=0,492$).

Der INR unterscheidet sich zwischen allen 3 Gruppen (Gruppe 1: $M=2,17\pm 0,15$; Gruppe 2: $M=1,65\pm 0,24$; Gruppe 3: $M=1,00\pm 0,01$), wobei alle Unterschiede signifikant sind, $p(1\text{vs.}2)<0,001$, $p(1\text{vs.}3)<0,001$, $p(2\text{vs.}3)<0,001$.

Komplikationen im stationären Aufenthalt traten bei insgesamt 5 Patienten auf (Perikarderguss: 3 Patienten, Rhythmusstörung außer AF: 2 Patienten). Keine Gruppe weist signifikant mehr Komplikationen auf.

Ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten erlitten insgesamt 32 Patienten (36,4%). Auch hier zeigen sich keine auffälligen Verteilungsmuster hinsichtlich der 3 Testgruppen.

Tabelle 5: Baseline-Charakteristika der Studie zur Wirkung von VKA auf die MES bei PVI.

	Gesamt		VKa-Therapie (G1+G2)		keine VKA-Therapie (G3)		ANOVA (G1, G2, G3)		p-Values Gruppier	VKA vs. No VKA
	Anzahl, n (%)	Gesamt (G1+G2)	VKA effektiv (G1)	VKA ineffektiv (G2)	VKA ineffektiv (G2)	keine VKA-Therapie (G3)	ANOVA (G1, G2, G3)			
Geschlecht										
Weiblich (Spalten-%)	24 (27,3%)	13 (24,1%)	6 (24,0%)	7 (24,1%)	7 (24,1%)	11 (32,4%)	11 (32,4%)		n.s.	0,396
Männlich (Spalten-%)	64 (72,7%)	41 (75,9%)	19 (76,0%)	22 (75,9%)	22 (75,9%)	23 (67,6%)	23 (67,6%)		n.s.	0,396
Alter (Jahre)	60,19 (±11,42)	63,37 (±9,88)	67,44 (±8,43)	59,86 (±9,82)	59,86 (±9,82)	55,15 (±12,03)	55,15 (±12,03)		<0,001*	p(1,2)=0,027; p(1,3)=<0,001
Größe (cm)	178,75 (±8,78)	177,91 (±8,22)	177,36 (±8,84)	178,38 (±7,77)	178,38 (±7,77)	180,09 (±9,57)	180,09 (±9,57)		0,485	0,259
Gewicht (kg)	88,57 (±15,46)	88,34 (±15,23)	86,44 (±13,03)	89,98 (±16,96)	89,98 (±16,96)	88,93 (±16,05)	88,93 (±16,05)		0,697	0,864
BMI (kg/m ²)	27,53 (±4,06)	27,84 (±4,35)	27,54 (±4,28)	28,10 (±4,47)	28,10 (±4,47)	27,03 (±3,55)	27,03 (±3,55)		0,582	0,362
NYHA-Index	1,6 (±0,82)	1,63 (±0,83)	1,52 (±0,71)	1,72 (±0,92)	1,72 (±0,92)	1,56 (±0,82)	1,56 (±0,82)		0,619	0,697
EF (%)	60,18 (±7,02)	59,80 (±7,70)	62,20 (±7,17)	57,72 (±7,65)	57,72 (±7,65)	60,79 (±5,85)	60,79 (±5,85)		0,051	0,519
CHADS ₂ -Score	0,99 (±0,94)	1,31 (±0,95)	1,40 (±0,91)	1,24 (±0,99)	1,24 (±0,99)	0,47 (±0,66)	0,47 (±0,66)		<0,001*	p(1,3)=<0,001; p(2,3)=0,002
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	1,70 (±1,45)	2,22 (±1,45)	2,60 (±1,55)	1,90 (±1,29)	1,90 (±1,29)	0,88 (±1,01)	0,88 (±1,01)		<0,001*	p(1,3)=<0,001; p(2,3)=0,003
Art. Hypertonie (Spalten-%)	57 (64,8%)	43 (79,6%)	19 (76,0%)	24 (82,8%)	24 (82,8%)	14 (41,2%)	14 (41,2%)		p(1,3)=0,008*	p(2,3)=0,001*
Diabetes mellitus (Spalten-%)	3 (3,4%)	3 (5,6%)	0 (0%)	3 (10,3%)	3 (10,3%)	0 (0%)	0 (0%)		n.s.	0,281
Art. Embolie - TIA, Stroke (Spalten-%)	8 (9,1%)	8 (14,8%)	4 (16,0%)	4 (13,8%)	4 (13,8%)	0 (0%)	0 (0%)		p(1,3)=0,028*	p(2,3)=0,040*
Strukturelle Herzerkrankung (Spalten-%)	32 (36,4%)	25 (46,3%)	12 (48,0%)	13 (44,8%)	13 (44,8%)	7 (20,6%)	7 (20,6%)		p(1,3)=0,047*	0,015*
DCM (Spalten-%)	12 (13,6%)	10 (18,5%)	4 (16,0%)	6 (20,7%)	6 (20,7%)	2 (5,9%)	2 (5,9%)		n.s.	0,118
KHK (Spalten-%)	15 (17,0%)	13 (24,1%)	8 (32,0%)	5 (17,2%)	5 (17,2%)	2 (5,9%)	2 (5,9%)		p(1,3)=0,013*	0,027*
Z.n. Myokardinfarkt (Spalten-%)	5 (5,7%)	5 (9,3%)	3 (12,0%)	2 (6,9%)	2 (6,9%)	0 (0%)	0 (0%)		n.s.	0,152
Z.n. Bypass-Operation (Spalten-%)	3 (3,4%)	3 (5,6%)	2 (8,0%)	1 (3,4%)	1 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)		n.s.	0,281
Herzklappenerkrankung (Spalten-%)	12 (13,6%)	7 (13%)	5 (20,0%)	2 (6,9%)	2 (6,9%)	5 (14,7%)	5 (14,7%)		n.s.	1
Vorhofflimmertyp										
paroxysmales AF (Spalten-%)	65 (73,9%)	35 (64,8%)	15 (60,0%)	20 (69%)	20 (69%)	30 (88,2%)	30 (88,2%)		p(1,3)=0,015*	0,015*
persistierendes AF (Spalten-%)	23 (26,1%)	19 (35,2%)	10 (40,0%)	9 (31%)	9 (31%)	4 (11,8%)	4 (11,8%)		p(1,3)=0,015*	0,015*
INR	1,55 (±0,51)	1,89 (±0,33)	2,17 (±0,15)	1,65 (±0,24)	1,65 (±0,24)	1,00 (±0,01)	1,00 (±0,01)		<0,001*	p(1,2;1,3;2,3)=<0,001
Komplikationen (Spalten-%)	5 (5,7%)	4 (7,4%)	2 (8,0%)	2 (6,8%)	2 (6,8%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)		n.s.	n.s.
Rezidiv in 6 Monaten (Spalten-%)	32 (36,4%)	21 (38,9%)	10 (40,0%)	11 (37,9%)	11 (37,9%)	11 (32,4%)	11 (32,4%)		n.s.	0,535

5.2.2 Mittelwertvergleich im prä-TSP-Zeitraum (präTSP)

Eine Datenakquise im Zeitraum bis zur ersten TSP ($\text{präTSP}_{\text{Mittel}}$) war nach den oben angegebenen Standards erfolgreich in 53 Patienten. Es ergibt sich $M(\text{präTSP}_{\text{Mittel}})=0,538\pm 1,43$ MES bei $m(\text{präTSP}_{\text{Mittel}})=0$ MES. Dabei zeigt sich bei 38 Patienten (71,7%) ein $n(\text{präTSP}_{\text{Mittel}})=0$ MES, bei insgesamt 45 Patienten (84,9%) ein $n(\text{präTSP}_{\text{Mittel}})\leq 1$ MES. Ausreißer sind ein $n(\text{präTSP}_{\text{Mittel}})=5,5$ MES ($>+3$ SD) (Patient Nr. 26) sowie ein $n(\text{präTSP}_{\text{Mittel}})=8,5$ MES ($>+4$ SD) (Patienten-Nr. 8). Zeitlich fanden sich alle vor der TSP gemessenen MES im Zeitraum $t < 1$ min vor der durchgeführten TSP.

Der Vergleich der Mittelwerte und Mediane zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen: $p(1\text{vs.}2)=0,36$; $p(1\text{vs.}3)=0,52$; $p(2\text{vs.}3)=0,11$; $p(\text{VKAvskeineVKA})=0,10$.

5.2.3 Mittelwertvergleich im TSP-Zeitraum (TSP1-2 und TSP2-KM)

Unterschieden werden nun die Zeiträume zwischen 1. und 2. TSP und zwischen 2. TSP und erster Kontrastmittelgabe.

Zwischen 1. und 2. TSP liegen Messwerte von insgesamt 61 Patienten vor, verteilt auf die Gruppen als: $n(\text{Gruppe 1})=22$, $n(\text{Gruppe 2})=17$, $n(\text{Gruppe 3})=22$. Bei einem Gesamtmittelwert $M(\text{TSP1-2}_{\text{gesamt}})=25,51\pm 37,85$ MES und $m(\text{TSP1-2}_{\text{gesamt}})=15$ MES ergeben sich zwei Ausreißer mit $n(\text{Pat.44, G3})=169$ MES ($>+3$ SD) und $n(\text{Pat.51, G3})=229$ MES ($>+5$ SD).

Die Mittelwerte der Gruppen 1 und 3 unterscheiden sich signifikant ($t=-2,08$ ($p=0,044$), $F=2,149$ n.s.) (s.Abb.9, S.51). Die Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen 2 und 3 ($t=-1,67$ ($p=0,107$), $F<0,001$ n.s.) und zwischen den Gruppen 1 und 2 ($t=-0,016$ ($p=0,988$), $F=1,882$ n.s.) sind statistisch nicht signifikant. Der Vergleich von Patienten mit Antikoagulation (Gruppen 1 und 2) und Patienten ohne Antikoagulation (Gruppe 3) zeigt ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($t=-2,249$ ($p=0,028$), $F=0,794$ n.s.) (s.Abb.10, S.52). Für den Zeitraum zwischen 2. TSP und erster KM-Applikation liegen Daten von allen 88 Patienten vor, die Gruppenverteilung ist somit mit der Studienpopulation identisch (vgl. 5.2.1). Die deskriptive Statistik der

Gesamtpopulation ergibt $M(\text{TSP2-KM}_{\text{Gesamt}})=70,51\pm 111,81$ MES, $m(\text{TSP2-KM}_{\text{Gesamt}})=38,0$ MES mit 2 Ausreißern $n(\text{Pat.56, G3})=305,5$ MES ($>+2$ SD) sowie $n(\text{Pat.103, G3})=910,0$ MES ($>+7$ SD) .

Es ergibt sich keine Signifikanz der gefundenen Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen 1 und 3 ($t= -1,387$ ($p=0,171$), $F=0,142$ n.s.), sowie den Gruppen 2 und 3 ($t= -1,496$ ($p=0,140$), $F=0,392$ n.s.). Die orientierende Überprüfung der Gruppen 1 und 2 bleibt ebenfalls nicht signifikant ($t= 0,008$ ($p=0,994$), $F=0,041$). Die unterschiedlichen Mittelwerte von Patienten mit und Patienten ohne Antikoagulation sind nicht signifikant, zeigen jedoch eine deutliche Tendenz ($t= -1,726$ ($p=0,088$), $F=0,357$ n.s.).

Zusammenfassend gibt es signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit effektiver Antikoagulation mit VKA und Patienten ohne Antikoagulation im Zeitraum zwischen 1. und 2. TSP ($p=0,044$). Zusätzlich zeigt sich im selben Zeitraum ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der MES zwischen Patienten mit VKA-Therapie, unabhängig von der Effektivität, und Patienten ohne VKA-Therapie ($p=0,028$). Für den Zeitraum zwischen 2. TSP und der ersten KM-Applikation gibt es keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der MES zwischen den Versuchsgruppen, jedoch eine Tendenz für einen Unterschied zwischen Patienten mit VKA-Therapie und Patienten ohne VKA-Therapie ($p=0,088$).

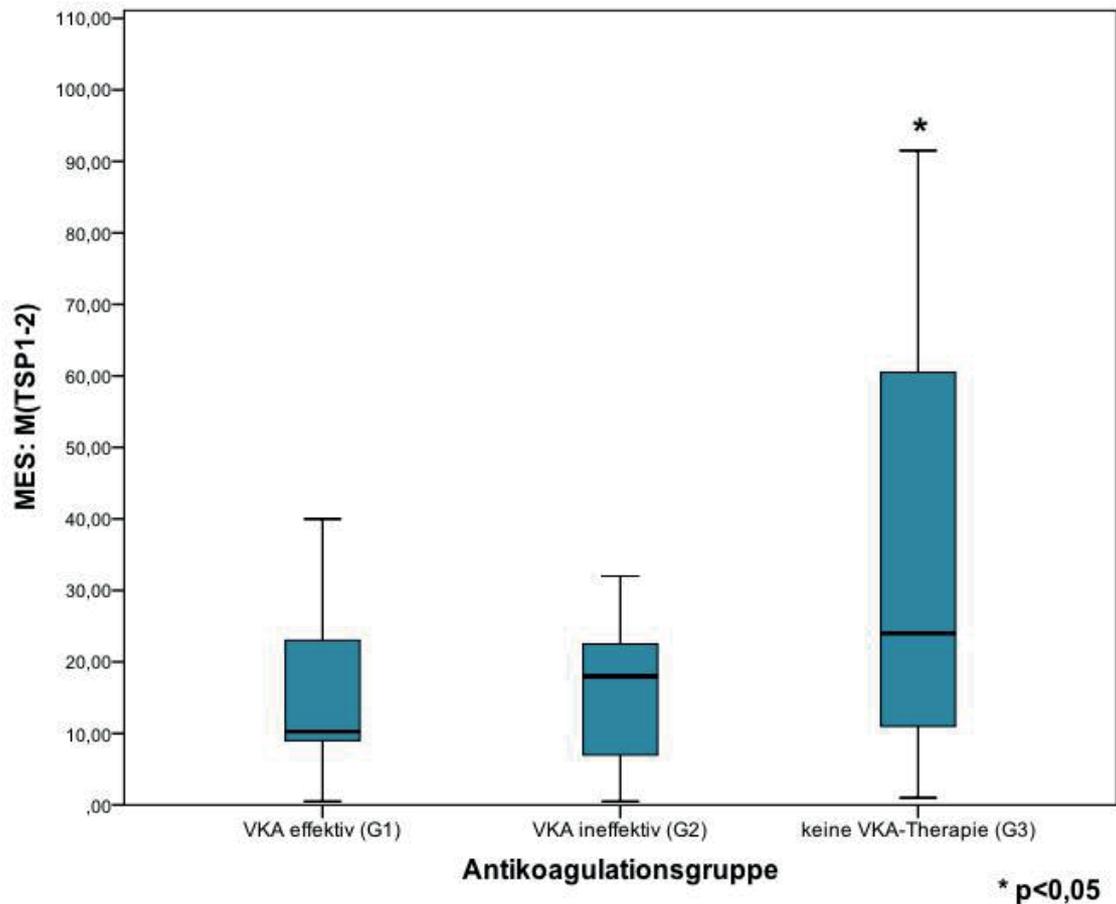


Abb. 9: Box-Plot-Diagramm mit Vergleich der $M(TSP1-2)$ der MES der Antikoagulationsgruppen G1, G2 und G3. Es findet sich ein signifikanter Mittelwertsunterschied zwischen G1 und G3 ($p=0,044$).

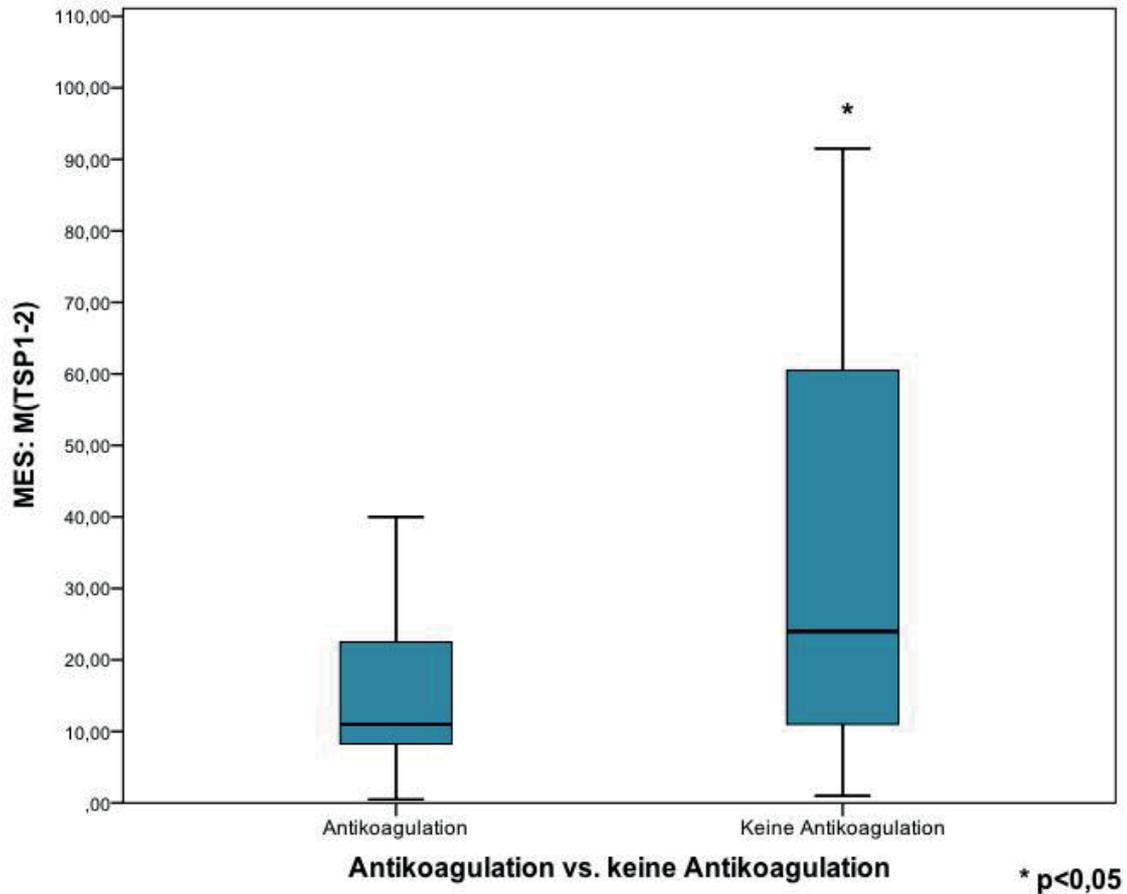


Abb. 10: Box-Plot-Diagramm mit Vergleich der $M(TSP1-2)$ der MES von Patienten mit Antikoagulation mit VKA und Patienten ohne Antikoagulation mit VKA. Es findet sich ein signifikanter Mittelwertsunterschied ($p=0,028$).

5.2.4 Mittelwertvergleich im Zeitraum zwischen Pulmonalisangiographie und Ablationsbeginn (KW)

Der Zeitraum zwischen der Pulmonalisangiographie und dem Ablationsbeginn, in dem Katheterwechsel und Vorhofmapping stattfanden (ab hier kurz: "KW"), beinhaltet Daten von 78 Patienten. Deskriptiv zeigen sich

$M(KW_{\text{Gesamt}})=186,38\pm 182,39$ MES, $m(KW_{\text{Gesamt}})=140,5$ MES. Es zeigten sich 4 Ausreißer, $n(\text{Pat.17, G1})=589,0$ MES ($>+2$ SD), $n(\text{Pat.56, G3})=624,5$ MES ($>+2$ SD), $n(\text{Pat.94, G3})=767,0$ MES ($>+3$ SD) und $n(\text{Pat.108, G3})=1147,0$ MES ($>+5$ SD).

Im Vergleich von Gruppe 1 zu Gruppe 3 ($t = -0,086$ ($p=0,932$), $F=4,681^*$ - varianzkorrigiert) sowie von Gruppe 2 zu Gruppe 3 ($t = -0,391$ ($p=0,698$), $F=5,467^*$ - varianzkorrigiert) als auch von Gruppe 1 zu Gruppe 2 ($t = -0,654$ ($p=0,516$), $F=0,077$ n.s.) ergeben sich keine signifikanten Mittelwertsunterschiede. Bezogen auf die Einteilung nach Antikoagulation vs. keine Antikoagulation ergeben sich bei gleicher Frage ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede ($t = 0,162$ ($p=0,872$), $F=8,485^*$ - varianzkorrigiert).

5.2.5 Mittelwertvergleich der MES im gesamten Ablationszeitraum (GA)

Der Zeitraum von Beginn des ersten Ablationsimpulses bis zum Rückzug des Katheters durch das Vorhofseptum wird definiert als gesamter Ablationszeitraum (GA). Die weitere Unterteilung erfolgt in die Zeiträume während der Impulsabgabe (AI, s. 5.1.6) und zwischen den Ablationsimpulsen (ZAI, s.5.1.7).

Für GA gelang die Datenakquise bei 88 Patienten. Statistisch ergibt sich $M(GA_{\text{Gesamt}})=155,78\pm 127,22$ MES und $m(GA_{\text{Gesamt}})=121,75$ MES. Insgesamt zeigen sich 5 Ausreißer im Bereich $>+2$ SD (3 Patienten) bzw. $>+3$ SD (2 Patienten).

Signifikante Unterschiede zeigen sich bei keinem der durchgeführten Mittelwertvergleiche zwischen den Studiengruppen:

- Gruppe 1 vs. Gruppe 2: $t = -0,885$ ($p=0,380$), $F = 0,054$ n.s.
- Gruppe 2 vs. Gruppe 3: $t = -1,090$ ($p=0,280$), $F = 0,378$ n.s.
- Gruppe 1 vs. Gruppe 2: $t = 0,177$ ($p=0,860$), $F = 0,109$ n.s.
- VKA vs. keine VKA: $t = -1,154$ ($p=0,252$), $F = 0,265$ n.s.

5.2.6 Vergleich der MES während der Ablationsimpulse (AI)

Für AI ergibt sich analog zu GA ein $n=88$ Patienten. Bezüglich der Anzahl der MES zeigt sich ein $M(AI_{\text{Gesamt}})=86,11\pm 75,28$ MES, $m(AI_{\text{Gesamt}})=67,25$ MES. Ausreißer bestehen in 4 Fällen ($>+2$ SD bei 2 Fällen, $>+3$ SD 1 Fall, $>+4$ SD 1 Fall).

Es zeigen sich signifikante Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen 1 und 3 ($t = -2,299$ ($p = 0,025$), $F = 0,358$ n.s.) sowie zwischen den Patienten mit und ohne Antikoagulation ($t = -2,016$ ($p = 0,047$), $F = 3,040$ n.s.) (s. Abb. 11, S.54 und Abb. 12, S.55). Die Vergleiche der Gruppen 2 und 3 ($t = -1,420$ ($p = 0,163$), $F = 4,836^*$ -varianzkorrigiert) sowie der Gruppen 1 und 2 ($t = -0,387$ ($p = 0,700$), $F = 1,951$ n.s.) zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Die Mittelwerte der MES-Anzahl zwischen Patienten mit effektiver Antikoagulation mit VKA und Patienten ohne Antikoagulation unterscheiden sich signifikant während der Ablationsimpulse ($p = 0,025$). Ebenso findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit VKA-Therapie, unabhängig von der Effektivität, und Patienten ohne Antikoagulation ($p = 0,047$).

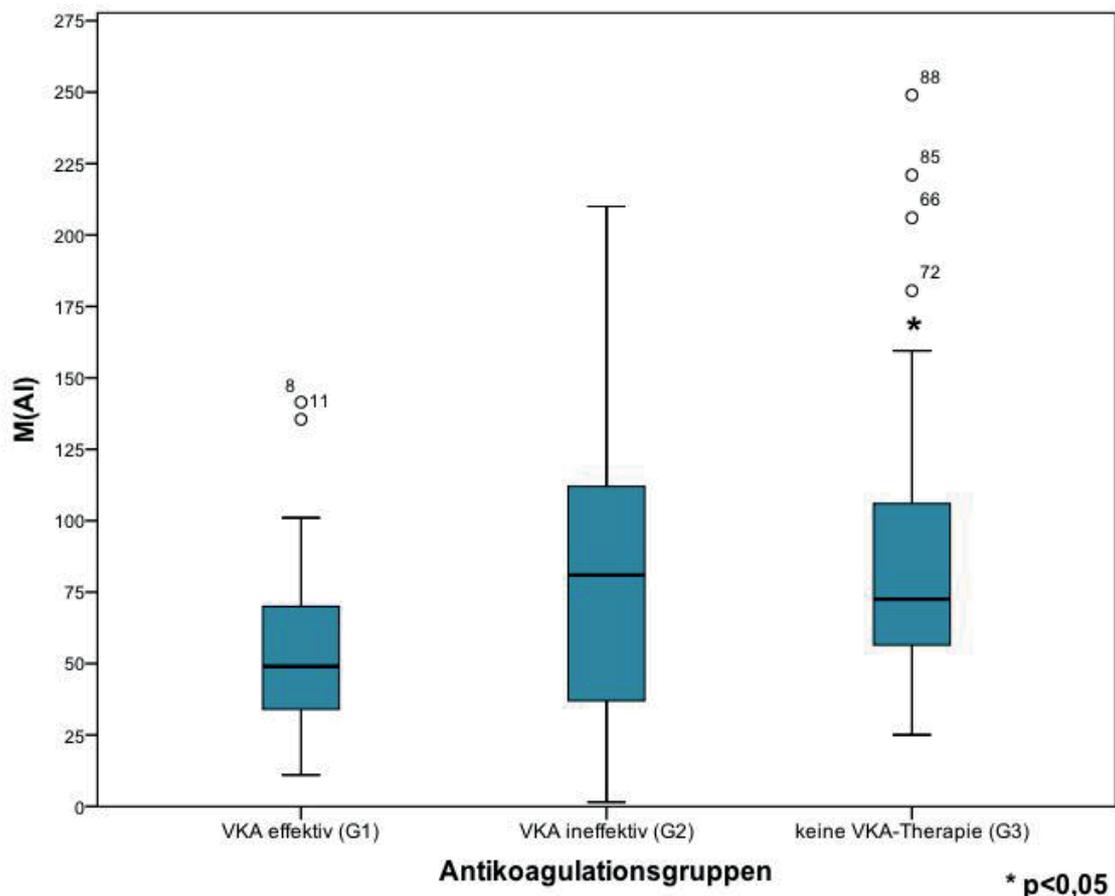


Abb. 11: Box-Plot-Diagramm mit Vergleich der $M(AI)$ der MES der Antikoagulationsgruppen G1, G2 und G3. Es finden sich signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen G1 und G3 ($p = 0,025$).

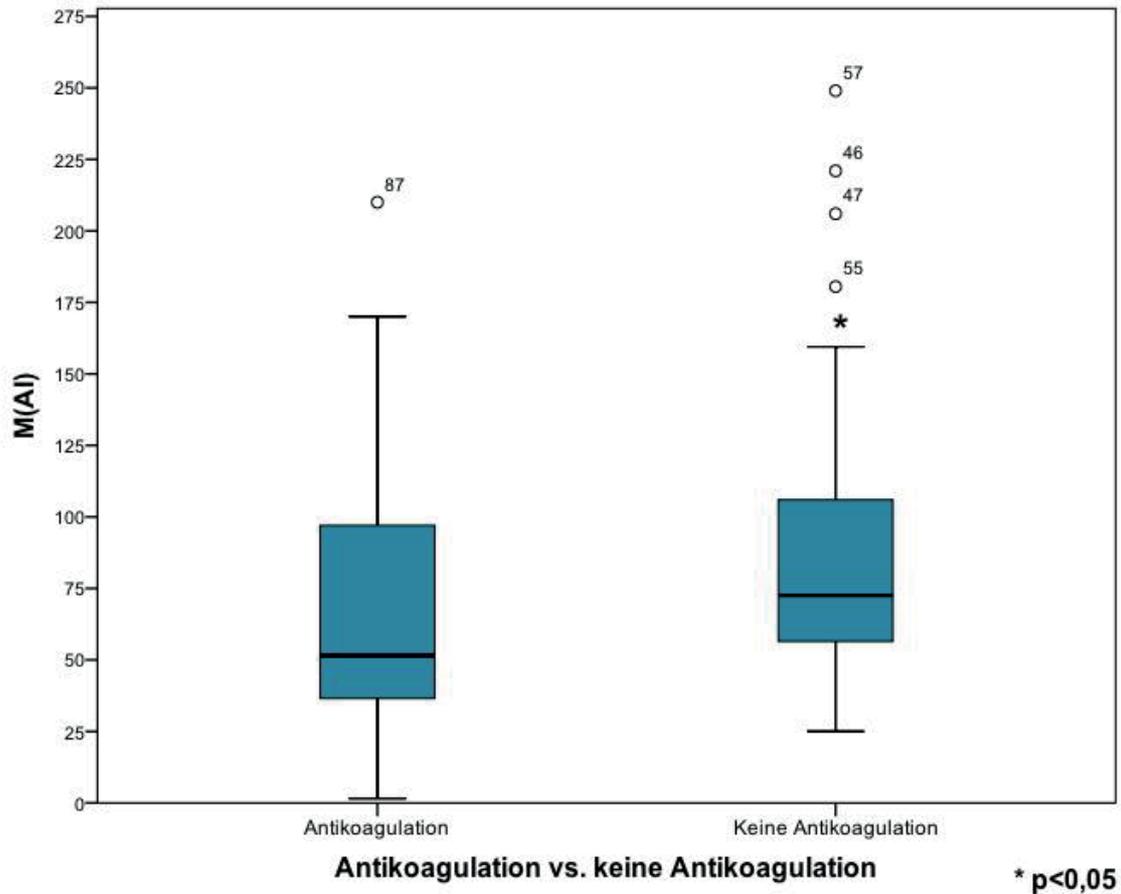


Abb. 12: Box-Plot-Diagramm mit Vergleich der $M(AI)$ der MES von Patienten mit Antikoagulation mit VKA und Patienten ohne Antikoagulation mit VKA. Es findet sich ein signifikanter Mittelwertsunterschied ($p=0,047$).

5.2.7 Vergleich der MES zwischen den Ablationsimpulsen (ZAI)

Im Zeitraum zwischen den Ablationsimpulsen (ZAI) wurden Daten von allen 88 Patienten erhoben. Für die MES-Anzahl ergibt sich $M(ZAI_{\text{Gesamt}})=69,66\pm 83,25$ MES und $m(ZAI_{\text{Gesamt}})=47,00$ MES, dabei zeigen sich 5 Ausreißer ($>+2SD$ in 2 Fällen, $>+3SD$ in 2 Fällen, $>+4SD$ in 1 Fall).

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Gruppen 1 und 3 ($t= 0,278$ ($p=0,782$), $F=0,087$ n.s.), zwischen den Gruppen 2 und 3 ($t= -0,498$ ($p=0,620$), $F=0,218$ n.s.) und zwischen den Gruppen 1 und 2 ($t= 0,736$ ($p=0,465$), $F=0,540$ n.s.). Der Mittelwertsunterschied zwischen Patienten mit VKA-Therapie und Patienten ohne Antikoagulation ist ebenfalls nicht signifikant ($t= -0,142$ ($p=0,888$), $F=0,014$ n.s.).

5.2.8 Vergleich der MES zwischen den Ablationszeiträumen (AI) und den ablationsfreien Zeiträumen (ZAI) innerhalb der Gruppen

Der Vergleich der Mittelwerte der MES zwischen den Zeiträumen AI und ZAI innerhalb der jeweiligen Gruppen ergab signifikant mehr MES im Zeitraum AI bei Patienten ohne VKA-Therapie ($t=2,881$ ($p=0,006$), $F=3,877$ n.s.). Kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten von AI und ZAI fanden sich in Gruppe 1 ($t=0,281$ ($p=0,780$), $F=1,862$ n.s.) sowie in Gruppe 2 ($t=1,392$ ($p=0,169$), $F=0,683$ n.s.). Auch bei Betrachtung aller Patienten mit VKA-Therapie findet sich kein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten von AI und ZAI ($t=1,252$ ($p=0,213$), $F=0,024$ n.s.) (s.Abb.13, S.56).

Signifikant mehr MES im Ablationszeitraum AI im Vergleich zu dem ablationsfreiem Zeitraum ZAI findet sich allein bei Patienten ohne VKA-Therapie ($p=0,006$).

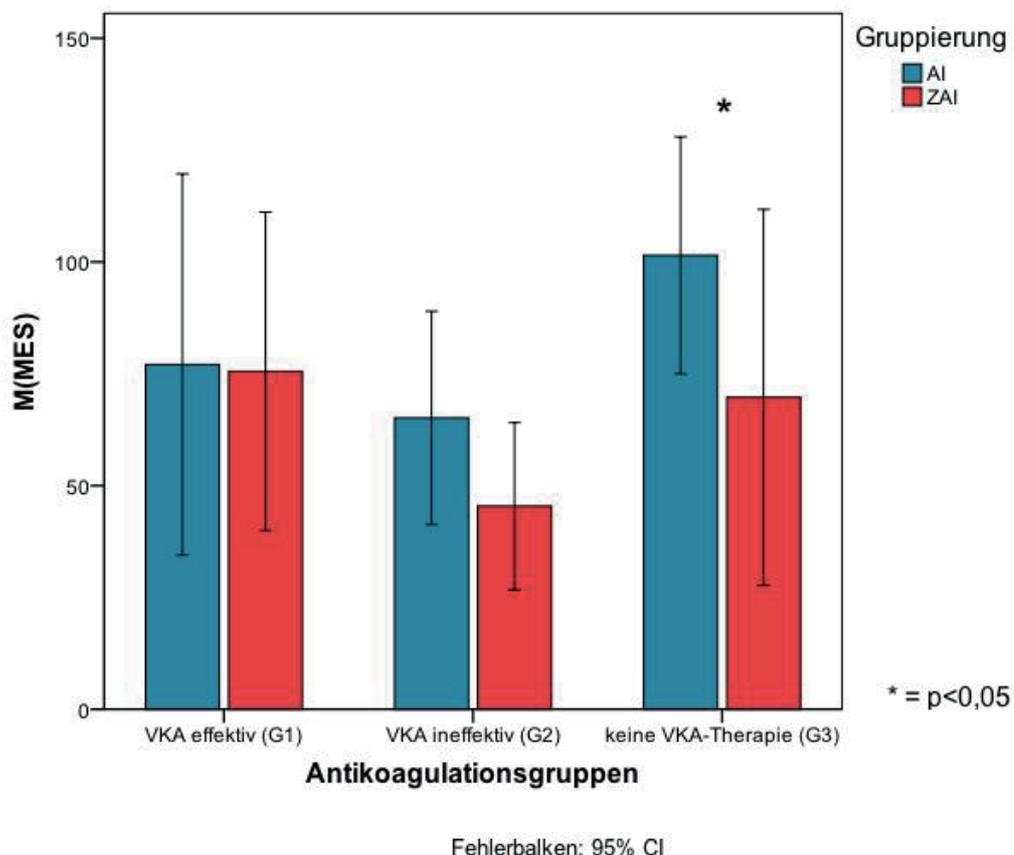


Abb. 13: Balkendiagramm mit Vergleich der $M(AI)$ und der $M(ZAI)$ der MES der Antikoagulationsgruppen. Nur für Patienten aus G3 finden sich ein signifikanter Mittelwertsunterschied zwischen AI und ZAI ($p=0,006$).

Tabelle 6: Mittelwertvergleich der MES-Messungen der Studie zur Wirkung von VKA auf die MES bei PVI. Vergleich der Gruppen G1, G2 und G3.

Zeiträume	Gesamt	Mittelwerte der MES-Messung			ANOVA	p-Values		
		VKA effektiv (G1)	VKA ineffektiv (G2)	keine VKA-Therapie (G3)		G1 vs. G2	G1 vs. G3	G2 vs. G3
prä-TSP	0,538 (±1,43)	0,69 (±2,00)	0,83 (±1,45)	0,18 (±0,47)	0,200	0,825	0,266	0,112
TSP1 - TSP2	25,51 (±37,85)	14,31 (±9,89)	18,88 (±20,65)	44,20 (±56,65)	0,092	0,988	0,044*	0,104
TSP2 - KM	70,51 (±111,81)	52,12 (±59,32)	46,21 (±35,76)	104,75 (±165,32)	0,235	0,994	0,171	0,140
KW	186,38 (±182,39)	165,17 (±124,64)	178,58 (±104,75)	206,85 (±249,76)	0,799	0,516	0,932	0,698
GA	155,78 (±127,22)	150,38 (±133,48)	144,02 (±108,85)	169,79 (±138,97)	0,512	0,860	0,380	0,280
AI	86,11 (±75,28)	73,94 (±90,37)	84,14 (±67,77)	96,75 (±69,79)	0,128	0,700	0,025*	0,163
ZAI	69,66 (±83,25)	76,44 (±80,28)	59,86 (±68,33)	73,04 (±97,42)	0,760	0,465	0,782	0,620

Tabelle 7: Mittelwertvergleich der MES-Messungen der Studie zur Wirkung von VKA auf die MES bei PVI. Vergleich von Patienten mit VKA- und ohne VKA-Therapie.

Zeiträume	Gesamt	Antikoagulationsgruppen		p-Values T-Test
		VKA-Therapie	Keine VKA-Therapie	
prä-TSP	0,538 (±1,43)	0,76 (±1,75)	0,18 (±0,47)	0,078
TSP1 - TSP2	25,51 (±37,85)	16,33 (±15,43)	44,20 (±56,65)	0,028*
TSP2 - KM	70,51 (±111,81)	48,94 (±47,73)	104,75 (±165,32)	0,088
KW	186,38 (±182,39)	171,88 (±114,10)	206,85 (±249,76)	0,872
GA	155,78 (±127,22)	146,96 (±119,74)	169,79 (±138,97)	0,252
AI	86,11 (±75,28)	79,42 (±78,43)	96,75 (±69,79)	0,047*
ZAI	69,66 (±83,25)	67,54 (±73,86)	73,04 (±97,42)	0,888

5.3 Auswirkungen der ACT auf MES

5.3.1 Baseline-Charakteristika der Versuchgruppe der ACT-Studie

In den Baseline-Charakteristika gibt es keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede zwischen den 62 eingeschlossenen und den 26 nachträglich ausgeschlossenen Patienten. Auch der direkte Vergleich der deskriptiven Statistik zeigt keine großen Abweichungen, sodass von einer repräsentativen Fallauswahl ausgegangen werden kann.

Eingeschlossen wurden nur ACT-Messungen, die vollständig zwischen den Zeitpunkten "Ablationsbeginn" und "Rückzug durch das atriale Septum" lagen (Zeitraum: Ablation gesamt, GA). Aus den Falldaten konnten somit insgesamt 175 Einzelmessungen gewonnen werden.

Deskriptiv zeigt sich eine mittlere ACT von $M(\text{ACT})=247,38\pm 52,89\text{s}$ und eine mittlere Zeit zwischen zwei ACTs von $M(t)=31,70\pm 13,75\text{min}$. Beide Variablen zeigen sich optisch normalverteilt. Eine Heparinabgabe nach gemessener ACT erfolgte nach 68 ACT-Messungen (38,9%) bei einer mittleren ACT von $M(\text{ACT})=201,76\pm 28,25\text{s}$ und $m(\text{ACT})=205$ (127-244)s. In diesen Fällen wurden im Mittel $M(\text{volHeparin})=3301,47\pm 1181,76$ IE, $m(\text{volHeparin})=2500$ (1000-5000)IE appliziert.

Tabelle 8: Vergleich der Baseline-Charakteristika der ACT-Studie mit der Grundgesamtheit.
Es zeichnen sich keine signifikanten Verteilungsunterschiede ab.

	ACT-Studie	Gesamt
Anzahl, n (%)	62 (100%)	88 (100%)
<i>Geschlecht</i>		
Weiblich (Spalten-%)	17 (27,4%)	24 (27,3%)
Männlich (Spalten-%)	45 (72,6%)	64 (72,7%)
Alter (Jahre)	59,81 (±11,69)	60,19 (±11,42)
Größe (cm)	178,35 (±8,77)	178,75 (±8,78)
Gewicht (kg)	88,54 (±15,12)	88,57 (±15,46)
BMI (kg/m ²)	27,65 (±3,95)	27,53 (±4,06)
NYHA-Index	1,45 (±0,72)	1,6 (±0,82)
EF (%)	60,76 (±6,74)	60,18 (±7,02)
CHADS ₂ -Score	1,11 (±1,04)	0,99 (±0,94)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	1,82 (±1,55)	1,70 (±1,45)
Art. Hypertonie (Spalten-%)	40 (64,5%)	57 (64,8%)
Diabetes mellitus (Spalten-%)	2 (3,2%)	3 (3,4%)
Art. Embolie - TIA,Stroke (Spalten-%)	8 (12,9%)	8 (9,1%)
Strukturelle Herzerkrankung (Spalten-%)	19 (30,6%)	32 (36,4%)
DCM (Spalten-%)	5 (8,1%)	12 (13,6%)
KHK (Spalten-%)	11 (17,7%)	15 (17,0%)
Z.n. Myokardinfarkt (Spalten-%)	5 (8,1%)	5 (5,7%)
Z.n. Bypass-Operation (Spalten-%)	3 (4,8%)	3 (3,4%)
Herzklappenerkrankung (Spalten-%)	7 (11,3%)	12 (13,6%)
<i>Vorhofflimmertyp</i>		
paroxysmales AF (Spalten-%)	46 (74,2%)	65 (73,9%)
persistierendes AF (Spalten-%)	16 (25,8%)	23 (26,1%)
INR	1,60 (±0,53)	1,55 (±0,51)
Komplikationen (Spalten-%)	5 (8,0%)	5 (5,7%)
Rezidiv in 6 Monaten (Spalten-%)	23 (37,1%)	32 (36,4%)

5.3.2 Quartilengetrennte Analyse

Die Analysen wurden quartilengetrennt bezüglich der ACT durchgeführt. Die Anzahl der MES pro Minute (MES/min) zeigt unterschiedliche Mittelwerte und Mediane zwischen den Gruppen.

Es zeigt sich eine knapp nicht-signifikante Tendenz in der ANOVA bezüglich der Mittelwertunterschiede (Mittel der Quadrate 1,556 ($p=0,066$), $F=2,443$). Die nicht-parametrische Testung deutet einen signifikanten Gruppenunterschied an (Chi-Quadrat 7,904; $p=0,048$). Eine post-hoc-Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test zeigt einen signifikanten Gruppenunterschied zwischen der 1. Quartile und der 4. Quartile: $U(45/42)=627,0$ ($z=-2,701$; $p=0,007$) (s. Abb.14, S.60).

Keine signifikanten Unterschiede finden sich bezüglich der Zeit zwischen zwei ACT-Messungen (ACT-Zeit).

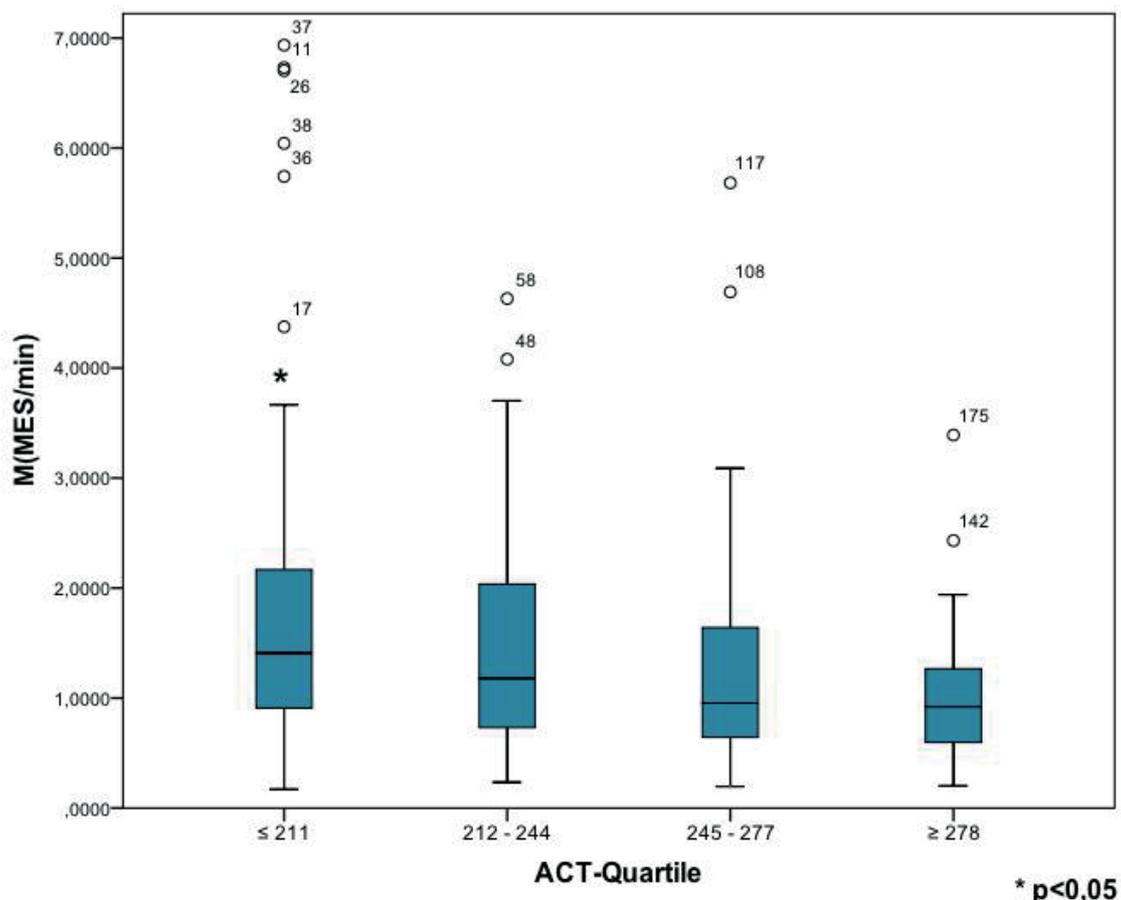


Abb. 14: Box-Plot-Diagramm der ACT-Quartilen, Analyse der MES/min.

Fehlende Extremwerte ($n=3$) im Diagramm sind je $>6,5$ MES/min. Es findet sich ein signifikant höherer Mittelwert in der 1. als in der 4. Quartile ($p=0,007$).

5.3.3 Vergleich der 1.ACT-Quartile mit der 2.-4.ACT-Quartile

Im Anschluss erfolgte ein Vergleich der 1.Quartile der ACTs mit der 2.-4. Quartile. Auch in diesem Vergleich zeigt sich ein Unterschied der Mittelwerte und Mediane für die MES/min.

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied sowohl der Mittelwerte ($t=-2,015$ ($p=0,045$), $F=1,942$ n.s.) als auch der Mediane ($U(45/127)=2224$ ($z=-2,207$, $p=0,027$)). Es zeigen sich also signifikant mehr MES/min bei niedriger ACT (1. Quartil) als bei höherer ACT (2.-4. Quartil) (s. Abb.15, S.61).

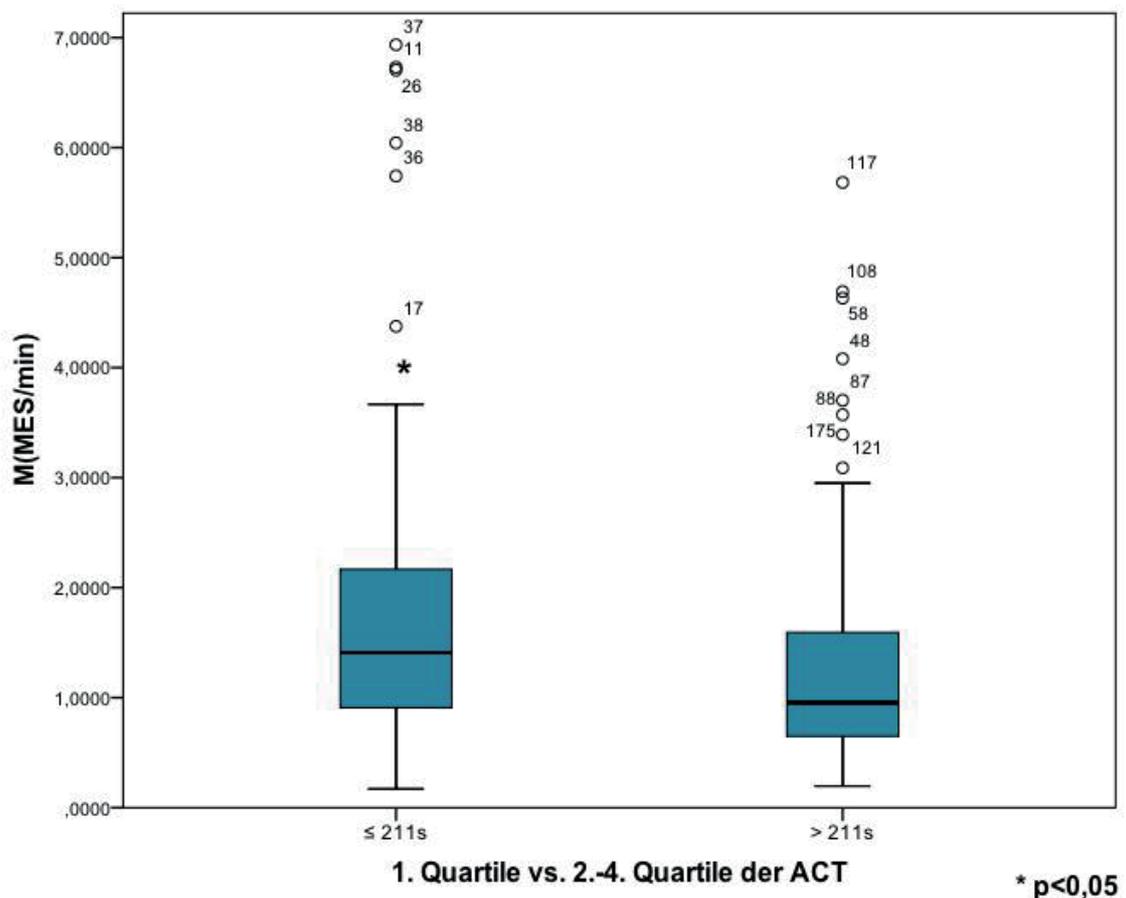


Abb. 15: Box-Plot Diagramm der MES/min der 1. Quartile im Vergleich zur 2.-4. Quartile der ACT. Fehlende Extremwerte ($n=3$) im Diagramm sind je $>6,5$ MES/min. Es findet sich ein signifikant höherer Mittelwert in der 1. Quartile ($p=0,045$).

Tabelle 9: Vergleich der MES im Bezug auf die Quartilen der ACT. Vergleich aller 4 Quartilen getrennt

	1. Quartil	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil	p-Values	post-hoc
Anzahl, n (in Spalten-%)	45 (25,7%)	44 (25,1%)	44 (25,1%)	42 (24,0%)		
ACT						
Grenzwerte in s	≤ 211	212-244	245-277	≥ 277		
Mittelwert, M (± SD)	184,62 (±20,42)	229,95 (±9,01)	260,73 (±9,41)	318,88 (±34,17)	< 0,001*	
MES/min						
Mittelwert, M (± SD)	2,015 (±1,833)	1,653 (±1,566)	1,707 (±2,364)	1,040 (±0,616)	0,066	
Median, m (Min-Max)	1,409 (0,171 - 6,764)	1,179 (0,233 - 8,592)	0,953 (0,196 - 11,727)	0,922 (0,201 - 3,391)	0,048*	p(1vs.4)=0,007*
ACT-Zeit, t (in min)	31,46 (± 13,32)	33,87 (±14,95)	29,60 (±13,14)	31,88 (±13,67)	0,548	

Tabelle 10: Vergleich der MES im Bezug auf die Quartilen der ACT. Vergleich der 1. mit der 2.-4. Quartile.

	1. Quartil	2.-4. Quartil	p-Values
Anzahl, n (in Spalten-%)	45 (25,7%)	130 (74,3%)	
ACT			
Grenzwerte in s	≤ 211	≥ 212	
Mittelwert, M (± SD)	184,62 (±20,42)	269,10 (±42,20)	<0,001*
MES/min			
Mittelwert, M (± SD)	2,015 (±1,833)	1,469 (±1,696)	0,045*
Median, m (Min-Max)	1,409 (0,171 - 6,764)	0,954 (0,196 - 11,727)	0,027*
ACT-Zeit, t (in min)	31,46 (± 13,32)	31,78 (±13,95)	0,893

5.3.4 ROC-Kurve MES zu ACTs mit AUC

Zur Klärung der Frage, ob ein hoher Wert der MES/min als Test zur Detektion einer niedrigen ACT herangezogen werden kann, wurde eine receiver-operating-characteristic-Kurve (ROC-Kurve) erstellt. Es zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen hohen MES-Werten und der Zugehörigkeit zur 1. ACT-Quartile, area under the curve (AUC) = 61,1% ($p=0,027$) (s.Abb.16, S.63). Es kann bei einem Cut-off-Wert von 1,0467MES/min eine Sensitivität von 71,1% bei einer Spezifität von 52,0% erreicht werden. Eine gesteigerte Spezifität (70,1%) ist auf Kosten einer niedrigen Sensitivität von 51,1% möglich, wird der Cut-off-Wert bei 1,3974MES/min gewählt.

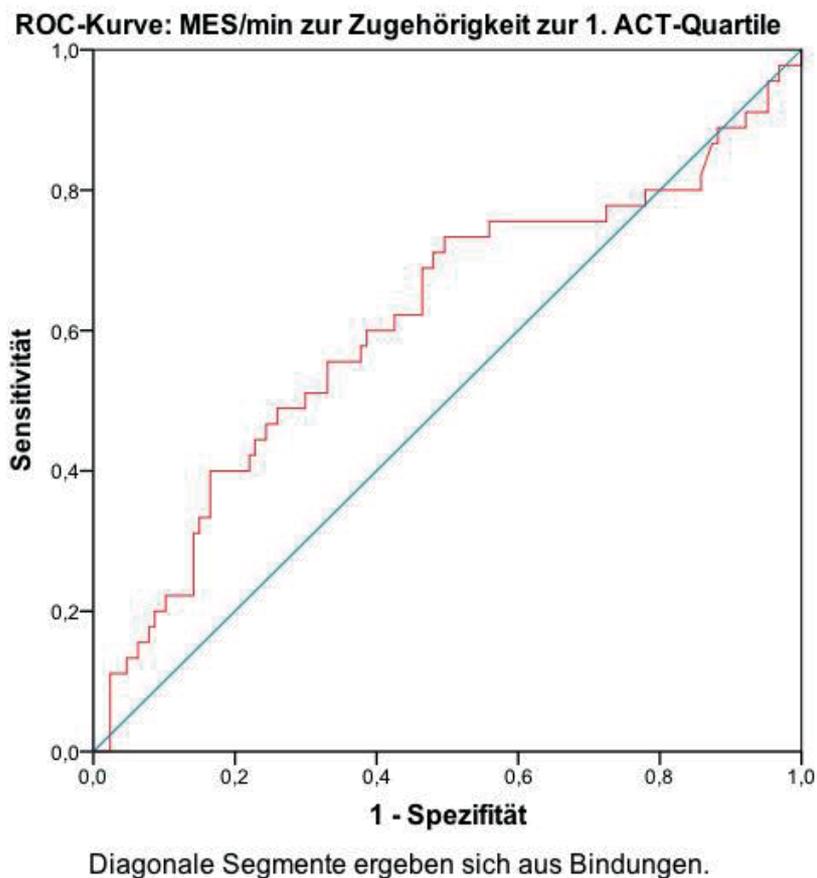


Abb. 16: ROC-Kurve mit dem Zusammenhang zwischen MES/min und Zugehörigkeit zur 1. Quartile der ACT-Gruppen. Hohe MES/min-Werte sind signifikant mit einer Zugehörigkeit zur 1. ACT-Quartile verbunden (AUC=61,1%, $p=0,027$).

5.3.5 Vergleich von Patienten mit und ohne Heparin-gabe

Der Vergleich von Einzelmessungen, gruppiert nach dem Merkmal "Heparinapplikation nach der ACT-Messung" (Ja = "H", Nein = "noH"), zeigt signifikante Verteilungsunterschiede. Zunächst zeigt sich ein signifikanter Mittelwertunterschied bezüglich der ACTs, $M(\text{ACT}_H)=201,76\pm 28,25\text{s}$ vs. $M(\text{ACT}_{\text{noH}})=276,36\pm 43,64\text{s}$ ($t=13,278$ ($p<0,001$), $F=7,295^*$ -varianzkorrigiert). Ebenfalls zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren MES-Werten pro Minute (MES/min) mit $M(\text{MES}_{\text{min}_H})=1,983\pm 1,847$ MES/min vs. $M(\text{MES}_{\text{min}_{\text{noH}}})=1,369\pm 1,637$ MES/min ($t= -2,627$ ($p=0,009$), $F=3,769$ n.s.). Es zeigt sich also bei Messungen mit Heparinapplikation eine signifikant niedrigere ACT ($p<0,001$), sowie eine signifikant höhere Anzahl an MES/min ($p=0,009$) (s.Abb.17, S.64).

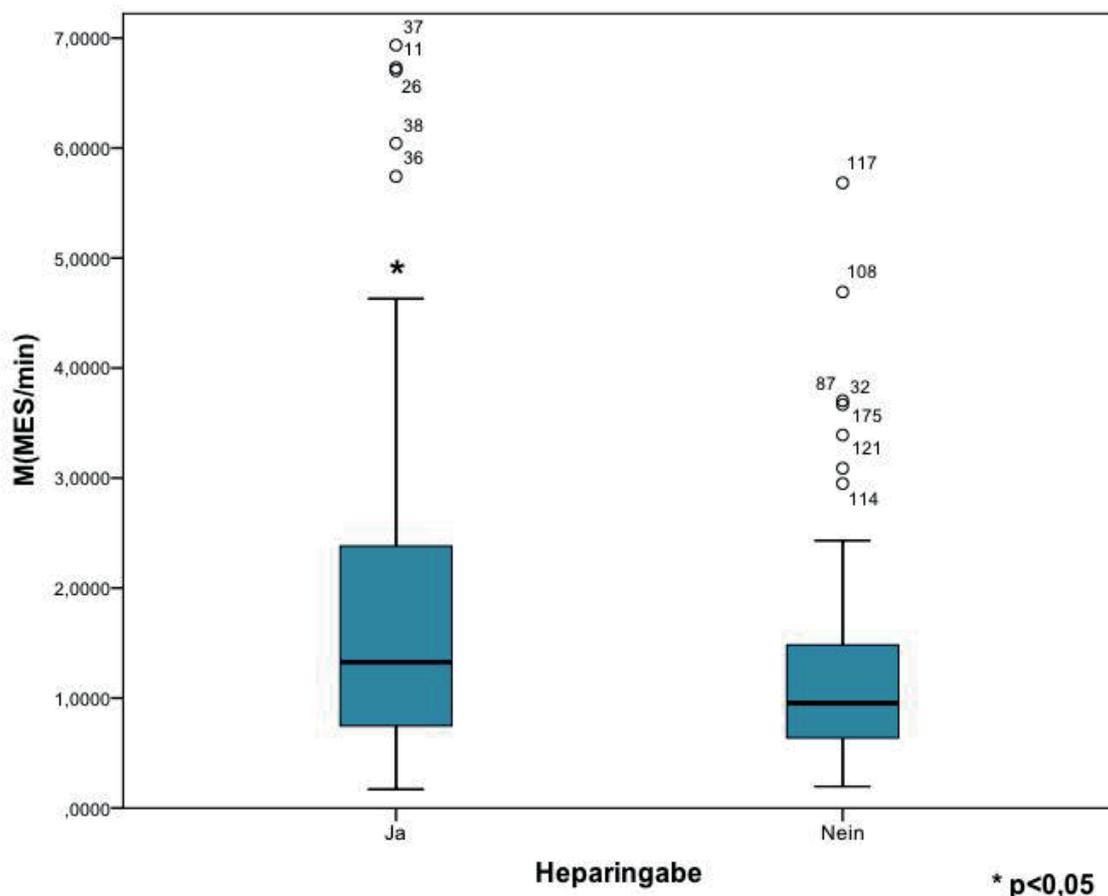


Abb. 17: Box-Plot-Diagramm mit Vergleich der MES/min in Relation zur Heparin-gabe. Fehlende Extremwerte im Diagramm sind in der Gruppe "Ja" die Messung "70", sowie in der Gruppe "nein" die Messungen "90" und "113" (je $>6,5$ MES/min). Es findet sich ein signifikant höherer Mittelwert in der Gruppe nach Heparinapplikation ($p=0,009$).

6 Diskussion

AF ist die häufigste kardiale Rhythmusstörung und tritt in über 70% der Fälle bei Patienten über 65 Jahren auf. Es ist anzunehmen, dass in einer alternden Bevölkerung, wie in den meisten Industrienationen zu finden, AF somit eine zunehmend stärkere Bedeutung gewinnen wird. Trotz der großen Fortschritte in der Diagnostik und Therapie von AF, die 2016 zu einer Neuauflage der ESC-Guidelines führten, wird insbesondere der Stellenwert einer PVI weiter erforscht¹⁹.

Ein Hauptrisikofaktor ist nach wie vor das thromboembolische Potential einer Katheterablation, im Falle der PVI aufgrund der Lage im linken Vorhof insbesondere das potentielle Risiko für TIA und Schlaganfall¹. Zur Prävention eines embolischen Geschehens in der arteriellen, cerebralen Strombahn werden unterschiedliche antikoagulatorische Regime eingesetzt, wobei bislang unklar ist, ob es bezüglich des intraprozeduralen, thromboembolischen Risikos Vorteile für ein Vorgehen gibt.

6.1 Antikoagulatorisches Regime im Rahmen der PVI

Bevor 2012 eine Neufassung der Konsensuskriterien zur Durchführung einer Ablation bei AF durch die Fachgesellschaften HRS/EHRA/ECAS erarbeitet wurde, wurde bei Patienten, die vor einer Ablation VKA erhielten, 2-5 Tage vor der Ablation die Antikoagulation mit VKA unterbrochen und mit nieder- oder hochmolekularem Heparin bis zur Intervention "überbrückt" (sog. "Bridging")⁵⁸. Hauptsächlich spielten Bedenken eine Rolle, dass unter therapeutischer Antikoagulation mit VKA, also einem INR $\geq 2,0$, ein erhöhtes Blutungsrisiko periprozedural bestehe. In großen Studien, insbesondere einer Studie von Hussein et.al., sowie einer Meta-Analyse von Vazques et.al. zeigte eine Ablationsbehandlung unter therapeutischen INR keine signifikant höheren Komplikationsraten bezüglich thromboembolischen oder hämorrhagischen Ereignissen periprozedural^{90,91}. Eine kleinere Studie von Kwak et.al. zeigte zusätzlich Vorteile bezüglich der postinterventionellen INR-Einstellung für Patienten mit kontinuierlicher VKA-Antikoagulation⁹². Diese und weitere

Arbeiten, zusammengefasst in einer Meta-Analyse von Santangeli et.al.⁹³, führten bereits 2012 in den o.g. Konsensuskriterien zu einer gleichwertigen Empfehlung einer kontinuierlichen Antikoagulation mit VKA und einer unterbrochenen VKA-Therapie mit Bridging. Weiterhin unklar blieb jedoch, ob eine kontinuierliche VKA-Therapie ggf. sogar Vorteile bezüglich des periprozeduralen Risikos für thromboembolische Ereignisse bietet. Dies konnten Di Biase et.al. erstmalig anhand der 2014 veröffentlichten Daten der COMPARE-Studie nachweisen. In dieser großen, multizentrischen RCT mit insgesamt 1584 Patienten, zeigte sich Bridging im Vergleich zu kontinuierlicher VKA-Applikation, in diesem Falle Warfarin, als starker Prädiktor für cerebrale, thromboembolische Ereignisse (OR 13, $p < 0,001$)⁶¹. Dies galt für thromboembolische Ereignisse im Zeitraum vom Ablationsbeginn bis 48h postinterventionell. Die genauere Analyse zeigte außerdem, dass diese Ereignisse vorrangig Patienten mit persistierendem und long-standing AF betrafen, ein Kollektiv, dass in anderen Studien oft aufgrund der schwierigeren Vergleichbarkeit ausgeschlossen wurde, in der klinischen Praxis aber eine nicht unerhebliche Anzahl der PVI ausmacht. Zusätzlich zeigte sich, entgegen der allgemeinen Befürchtungen, sogar eine signifikant niedrigere Inzidenz von geringen Blutungen (z.B. im Bereich der femoralen Einstichstellen) für Patienten unter VKA-Therapie. Diese Befunde führten maßgeblich zu der 2016 in den ESC-Leitlinien für AF herausgegebenen Empfehlung, eine PVI unter kontinuierlicher VKA-Therapie durchzuführen¹⁹. Diese Ergebnisse standen zum Zeitpunkt der in dieser Arbeit dargestellten Studie noch aus. Trotzdem ist auch in der Arbeit von Di Biase et.al. nicht abschließend geklärt, ob das Risiko für thromboembolische Komplikationen allein während der PVI erhöht ist, oder ob unter Umständen Anpassungsvorgänge nach Abschluss der PVI dieses Risiko steigern. In unserer Arbeit kann der Zusammenhang zwischen thromboembolischem Risiko und der Katheterablation genauer untersucht werden.

Eine inzwischen gängige Alternative zu VKA sind NOAC, wie z.B. Rivaroxaban, in der Behandlung von AF. Aufgrund zahlreicher großer Studien, die mindestens eine Gleichwertigkeit bezüglich der Prophylaxe von Schlaganfällen

bei AF von NOAC und VKA zeigten, erhielten diese Substanzen bereits 2012 in den ESC-Leitlinien eine gleichwertige Empfehlung als OAK⁸. Zu den Auswirkungen einer ununterbrochenen Antikoagulation mit NOAC im Rahmen einer PVI fehlten zum Zeitpunkt der hier vorgestellten Studie (2011-2013) noch belastbare Daten, die erst ab 2013 z.B. für Dabigatran veröffentlicht wurden⁶². Wir entschieden uns daher aufgrund der ungeklärten Patientensicherheit zunächst gegen einen weiteren Studienarm mit Patienten unter NOAC. In der 2015 veröffentlichten VENTURE-AF-Studie von Cappato et.al. konnte erstmalig in einer randomisierten Studie gezeigt werden, dass die Komplikationsrate einer PVI unter kontinuierlicher OAK mit Rivaroxaban nicht höher ist, als die Komplikationsrate unter effektiver Therapie mit VKA⁶³. Aufgrund ähnlicher Ergebnisse in verschiedenen Studien wurde eine kontinuierliche OAK mit NOAC einer kontinuierlichen OAK mit VKA periinterventionell in den ESC-Leitlinien von 2016 gleichgesetzt¹⁹.

Die intraprozedurale Antikoagulation basiert hauptsächlich auf der ACT-gesteuerten Gabe von hochmolekularem Heparin. Der angestrebte Zielbereich für die ACT ist nicht vollends geklärt, wobei ein Bereich zwischen 300s und 400s seitens des HRS/EHRA/ECAS-Konsens angestrebt werden sollte⁵⁸. Diese Empfehlung geht maßgeblich auf die Ergebnisse einer retrospektiven Arbeit von Wazni et.al. von 2005 zurück, die das Auftreten embolischer Ereignisse und denaturierten Gewebes am Ablationskatheter (char formations) in drei Gruppen von Patienten mit unterschiedlichen Ziel-ACTs untersucht haben und zeigen konnten, dass sehr hohe ACT-Werte (350-400s) mit einer signifikanten Reduktion von thromboembolischen Ereignissen assoziiert sind⁹⁴. Eine Schwäche der Arbeit ist sicher die große Heterogenität der Ablationstechniken, die im Studienzeitraum von 1998-2002 noch nicht den heutigen Grad der Standardisierung hatten. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Ren et.al., die eine ACT von 250-300s (Gruppe 1) mit höheren ACT-Werten (Gruppe 2) verglichen und feststellten, dass trotz einer höheren Anzahl von Patienten mit spontanem Echokontrast im linken Atrium vor der Ablation in Gruppe 2, mehr Thromben mittels intrakardialen Ultraschall in Gruppe 1 detektiert werden konnten⁹⁵. Obwohl die Ergebnisse für einen Zielwert von >300s sprechen, bleibt

unklar, inwiefern dies auf die aktuellen Ablationstechniken und antikoagulatorischen Leitlinien, insbesondere bezüglich der ununterbrochenen Einnahme oraler Antikoagulanzen, anwendbar ist. Ein entscheidender Punkt ist hier, dass sonographisch sichtbare Thromben im linken Atrium oft unmittelbar nach der TSP auftreten und sich überdurchschnittlich häufig an den transeptalen Schleusen bilden^{94,96}. Nicht verwunderlich ist daher, dass eine Heparinapplikation bereits vor der Punktion, sowie ein konsequentes Spülen der Schleusen mit höheren Dosen Heparin die Inzidenz solcher Formation senkt⁹⁶⁻⁹⁸. Der Einfluss einer ununterbrochenen OAK-Einnahme auf diesen Zeitraum ist unklar. Weiterhin haben lediglich Wazni et.al. die Bildung von "char formations" in Bezug auf verschiedene ACT-Werte untersucht. Die Bildung solcher als Zeichen einer Koagulation von Blut und Gewebe am Katheter wird begünstigt durch die Bildung von Luftbläschen (sog. microbubbles) während der Ablation. Dies geschieht typischerweise durch zu große Hitze an der Katheterspitze. Höhere ACT-Werte konnten die Bildung dieser Formationen nicht unterbinden, wobei der Einsatz von gekühlten RF-Kathetern zur Zeit der Studie noch nicht untersucht wurde und somit deren Einfluss unklar blieb⁹⁴. Die Wahl einer angemessenen ACT im Rahmen einer PVI ist auch aktuell nicht abschließend geklärt. Eine Subanalyse von Winkle et.al. von 2014 ihres Patientenkollektivs mit ACT-Werten ≤ 210 s während der Intervention zeigte keinen signifikanten Anstieg der Komplikationsrate, insbesondere nicht der Rate an thromboembolischen Ereignissen⁹⁹. Auch wenn die Autoren eine so niedrige Ziel-ACT nicht empfehlen, können sie deren mutmaßliche Nachteile nicht sicher nachweisen.

6.2 Der Einfluss der Antikoagulation auf MES

Per TCD messbare MES treten im Rahmen der PVI unabhängig vom periinterventionellen Management auf⁴⁻⁶. Vergleichsstudien, die den Einfluss verschiedener Antikoagulationsregime auf die Anzahl der MES untersuchen, stehen aktuell noch aus. Lediglich Di Biase et.al. untersuchten in einer prospektiven Multicenterstudie 2014 den Einfluss von kontinuierlicher vs.

diskontinuierlicher VKA-Therapie (hier: Warfarin) auf die Inzidenz stiller, thromboembolischer, cerebraler Läsionen (SCI) in der Diffusionsmagnetresonanztomographie (dMRT)¹⁰⁰. Hierfür untersuchten Di Biase et. al. insgesamt 428 Patienten aufgeteilt in 3 Gruppen (VKA ununterbrochen und $\text{INR} \geq 2,0$ + $\text{ACT} > 300\text{s}$, VKA ununterbrochen und $\text{INR} < 2,0$ und/oder ACT nicht dauerhaft $> 300\text{s}$, VKA unterbrochen mit Bridging) prä- und postinterventionell mittels dMRT. Es zeigte sich, dass Patienten mit therapeutischen INR und dauerhaft gut eingestellter ACT (Gruppe 1) die niedrigste Inzidenz für SCI hatten, wo hingegen Patienten mit Bridging (Gruppe 3) die höchste Inzidenz zeigten. Nakajima et.al. konnten bereits 2007 zeigen, dass MES zwar nicht automatisch zum Auftreten von SCI führen, jedoch übersignifikant häufig mit diesen verbunden sind und die Detektion von MES mittels TCD und von SCI mittels dMRT einen vergleichbaren Sachverhalt untersuchen¹⁰¹.

6.3 Methodenwahl und Kriterien beim Studiendesign

Diese Studie ist die erste prospektive Arbeit in der Abteilung für Rhythmologie des Department für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Münster zur Untersuchung des Einflusses der Antikoagulation auf zerebrale Mikroembolien. Durch Kochhäuser, Güner, Leitz et. al. konnte im Vorfeld bereits eine standardisierte Methode zur Messung von MES in unserer Klinik implementiert werden, welche sich an den Konsensuskriterien zur Mikroemboliedetektion (s.2.4.2) orientiert. Es gelang erstmalig vergleichbare Daten aus einer MES-Messung bei Patienten mit elektrophysiologischen Untersuchungen zu gewinnen. Kochhäuser et.al. konnten so den neuropsychologischen Einfluss von MES bei Patienten mit erstmaliger PVI evaluieren⁷. In weiteren Untersuchungen zeigten sich signifikant mehr MES bei Verwendung des PVAC®-Systems als bei Ablationen mit iRF-Kathetern, die durch eine ungünstige Überlappung von Elektroden zustande kamen und durch eine Softwaremodifikation erfolgreich gesenkt werden konnten^{7,88}.

Aus den bis Dezember 2011 gesammelten Daten ergaben sich bereits erste Hinweise für einen Einfluss der Antikoagulation auf die Häufigkeit von MES, die jedoch durch die großen Schwankungen zwischen Ablationen mit iRF-Kathetern und dem PVAC®-System nicht sicher geklärt werden konnten. Wir grenzten daher die Einschlusskriterien insbesondere bei der Katheterwahl, sowie bei der OAK zum Ausschluss möglicher Störvariablen ein und starteten die hier ausgeführte Studie mit der bereits vorab gut etablierten Methode. Larbig et.al. untersuchten zwischenzeitlich retrospektiv anhand der bis dahin erhobenen Daten, ob sich eine Korrelation zwischen MES und Antikoagulation zeigte¹⁰². Patienten mit vorangegangener Antikoagulation hatten signifikant weniger MES, als Patienten ohne vorherige Antikoagulation. Da es sich hierbei um ein retrospektives Ergebnis an einem Patientenkollektiv ohne Einschränkung bei der Wahl der Ablationskatheter handelte, konnten Verzerrungen auch weiterhin nicht ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie können nun erstmalig den Einfluss der prä- und periinterventionellen Antikoagulation auf cerebrale Mikroembolien klären.

6.4 Vergleich des Effekts von VKA auf MES

6.4.1 Baseline-Charakteristik

Die Baseline-Charakteristik der eingeschlossenen Patienten in die VKA-Studie zeigt unterschiedliche Verteilungen zwischen den drei verglichenen Gruppen. Es zeigt sich, dass Patienten der Gruppe 3 jünger und bezüglich der relevanten Vorerkrankungen gesünder sind, sowie mit höherer Wahrscheinlichkeit ein paroxysmales AF aufweisen.

Die Erklärung liegt mutmaßlich in der Gruppenzuteilung und ist daher studienbedingt. Aus Gründen der Patientensicherheit wurde auf eine vollständige Randomisierung der Patienten verzichtet, ein Absetzen der Antikoagulation über 6 Monate vor Ablation, bzw. der Beginn einer Antikoagulation mit VKA bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≤ 1 war nicht vertretbar und hätte einer leitliniengerechten Therapie sowohl aktuell als auch

zum Zeitpunkt der Studie widersprochen^{8,11,19}. Somit ergeben sich signifikante Unterschiede bezüglich des CHADS₂ und CHA₂DS₂-VASc-Scores zwischen den Gruppen mit VKA und der Gruppe ohne VKA, die sich insbesondere in den am häufigsten vorkommenden, im Score zusammengefassten, Erkrankungen widerspiegeln: Arterielle Hypertonie, arterielle Embolie (TIA, Stroke), strukturelle Herzerkrankung und koronare Herzkrankheit. Da auch das Alter Teil des in Deutschland in den Leitlinien verankerten CHA₂DS₂-VASc-Scores ist, fielen Patienten mit einem Alter ≥ 75 Jahren sicher (≥ 2 Punkte) und mit einem Alter von 65-74 Jahren überdurchschnittlich häufig (≥ 1 Punkt) in die Gruppen 1 und 2, was die signifikant höheren Durchschnittsalter dieser Gruppen gegenüber den Patienten der Gruppe 3 erklärt^{8,11,19}. Eine Erklärung für den Altersunterschied zwischen Gruppe 1 und 2 findet sich nicht. Die kardiale Belastbarkeit, ermittelt gemäß den NYHA-Kriterien, zeigt sich in allen Gruppen ähnlich gut, ebenso die echokardiographisch ermittelte EF. Bereits in den aktualisierten Leitlinien 2012 bekam die PVI bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und AF eine vorsichtige Empfehlung, wenn eine Rhythmuskontrolle mit Amiodaron nicht möglich war⁸. In den aktuellen Leitlinien von 2016 wird dieses Vorgehen verstärkt empfohlen (Klasse IIa, Level C), da durch eine PVI eine verbesserte EF erreicht werden kann, auch wenn die Durchführung der PVI oft deutlich erschwert ist¹⁹. In der durchgeführten Studie wurde auf den Einschluss von Patienten mit hochgradiger Herzinsuffizienz verzichtet (Ausschlusskriterium: EF $\leq 40\%$, s. 4.2.1), da sowohl eine prolongierte PVI als auch eine niedrige EF die MES-Messung beeinflussen können. Die Datenauswertung zeigt, dass diese Störfaktoren erfolgreich ausgeschlossen werden konnten. Konstitutionell zeigen sich die Gruppen ausgeglichen, wobei eine Neigung zu leichtem Übergewicht, gemessen an den WHO-Kriterien, in der Gesamtpopulation vorliegt¹⁰³.

Es finden sich signifikant mehr Patienten mit paroxysmalem und weniger Patienten mit persistierendem AF in Gruppe 3. Eine Begründung kann in der Pathophysiologie eines AF liegen, in der einer persistierenden Form oft ein paroxysmales AF vorangeht. Verschiedene Studien zeigen den Einfluss von Alter und Vorerkrankungen, insbesondere von arterieller Hypertonie, KHK und

Herzklappenerkrankungen, auf die pathophysiologischen Veränderungen, die mit AF assoziiert sind. Im Einzelnen finden sich Veränderungen der extrazellulären Matrix mit zunehmender Fibrosebildung, Ionenkanalveränderungen, vor allem von Ca²⁺-Kanälen, Veränderung der Myozyten, des Endothels, der Blutversorgung, des autonomen Nervensystems, sowie bei zunehmendem Alter vermehrte Amyloid-Einlagerung, die eine pro-arrhythmische Situation schaffen und sowohl das Auftreten als auch den Erhalt einer Rhythmusstörung begünstigen^{104–111}. Das Zusammenkommen mehrerer Risikofaktoren ist in dieser Studie überdurchschnittlich häufig mit dem Vorhandensein eines persistierenden AF assoziiert. Die Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von Jahangir et.al. und de Vos et.al., die zur Prognose, ob paroxysmales AF eine Progression in persistierendes AF zeigt, den HATCH-Score, der die o.g. Risikofaktoren beinhaltet, als effektiv evaluiert haben^{27,28}.

In dieser Studie zeigte sich kein Hinweis auf einen Einfluss von VKA auf die Redizivhäufigkeit nach PVI. Auch ein Hinweis auf eine veränderte Komplikationsrate bei Einnahme von VKA ergab sich nicht, wobei die geringe Häufigkeit von 5 hier keine abschließende Stellungnahme zulässt.

6.4.2 MES im prä-TSP-Zeitraum

Der prä-TSP-Zeitraum dient in dieser Studie als Kontrollzeitraum. Spontane MES können lediglich bei einem ektope, extrakardialen Fokus, oder durch die Katheter bei einem bestehenden rechts-links-Shunt, z.B. einem offenen Foramen ovale, auftreten. Präinterventionell wurden als wichtigste extrakardiale Emboliequelle die Aa.carotides sonographisch, sowie hämodynamisch relevante Shunts mittels TEE soweit möglich ausgeschlossen.

Bei der Auswertung der Daten fallen kleine Mengen an MES im Gesamtkollektiv im prä-TSP-Zeitraum auf ($M= 0,54 \pm 1,43$ MES, $m= 0$ MES). Bei der genaueren Analyse dieser MES fiel auf, dass nahezu alle gemessenen MES unmittelbar (< 60s) vor den manuell gesetzten TSP-Markern auftraten. In den meist mehrere Minuten dauernden Messzeiträumen bis dahin fanden sich keine MES. Es erscheint wahrscheinlich, dass eine Diskrepanz zwischen dem realen TSP-

Zeitpunkt und dem manuellen Setzen des Markers besteht, die TSP also bereits vor dem gesetzten Marker geschehen ist und sich hierbei thromboembolisches Material oder kleinere Gasbläschen gebildet haben. Diese Ergebnisse finden sich über alle Gruppen gleichermaßen verteilt.

Eine Verzerrung der Daten durch spontane MES kann aus den erhobenen Messwerten nicht vollständig ausgeschlossen werden, erscheint jedoch aufgrund der o.g. Zusammenhänge unwahrscheinlich.

6.4.3 MES im TSP-Zeitraum

Sowohl Wazni et.al. als auch Maleki et.al. beschrieben das Auftreten von Thromben in der Sonographie überdurchschnittlich häufig unmittelbar nach der TSP an den transeptalen Schleusen^{94,96}. Deren Inzidenz kann durch effektive Antikoagulation mittels Heparin vor der TSP gesenkt werden⁹⁸. Daraus ergibt sich die Hypothese, dass bei effektiver AK auch die Menge an MES im Zeitraum nach der TSP gesenkt werden kann. Im für diese Studie genutzten Ablationsprotokoll erfolgt die erste, körperrgewichtsadaptierte Heparin-gabe nach der erfolgreichen 2. TSP. So wird gewährleistet, dass bei Fehlpunktion z.B. in die Aorta oder die Perikardhöhle schwerwiegende Blutungskomplikationen vermieden werden können¹¹². Einen Einfluss auf die AK nimmt somit lediglich die vorher bestehende OAK.

Es fanden sich signifikant mehr MES bei Patienten ohne VKA-Therapie im Vergleich zu Patienten mit VKA-Therapie ($p=0,028$), sowie isoliert betrachtet vor allem gegenüber Patienten mit effektiver VKA-Therapie ($p=0,044$) im Zeitraum zwischen der 1. und der 2. TSP.

Die Gruppen 1 und 2 haben durchschnittlich ein höheres thromboembolisches Risiko als Gruppe 3, gemessen anhand des CHA₂DS₂-VASc-Scores (s. 6.1.1), sodass die niedrigeren MES-Zahlen der Gruppen 1 und 2 gegenüber der Gruppe 3 nur als direkte Wirkung der VKA gedeutet werden können. Dies legt nahe, dass eine Antikoagulation mit VKA, unabhängig von der Effektivität, einen protektiven Einfluss auf das thromboembolische Risiko hat, der sich isoliert betrachtet bei effektiver VKA-Therapie, nicht jedoch bei ineffektiver Therapie, zeigt. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine ununterbrochene Antikoagulation

mit VKA mit einem INR von 2-3, somit also das Procedere der Gruppe 1 dieser Studie¹⁹. Die o.g. Ergebnisse dieser Studie legen nun nahe, dass mit einer VKA-Therapie, insbesondere einer effektiven, nicht nur das prä- und postinterventionelle thromboembolische Risiko gesenkt werden kann, sondern auch das Risiko der Thrombenbildung während und nach einer transseptalen Punktion. Interessant wäre nun sicherlich, ob die Häufigkeit der MES weiter gesenkt werden kann, wenn zusätzlich vor der 1. TSP bereits der erste Heparinbolus appliziert wird. Somit ergäbe sich ein Anhaltspunkt, ob die Inkaufnahme eines erhöhten Blutungsrisikos durch eine Fehlpunktion einen ausreichenden Benefit bezüglich des thromboembolischen Risikos mit sich bringt.

Im Zeitraum nach der 2. TSP, also auch nach der Heparinabgabe, zeigt sich lediglich eine Tendenz für einen Vorteil der VKA-Therapie gegenüber keiner Antikoagulation. Heparin hat einen sofortigen Wirkeintritt bei intravenöser Applikation, die Verteilungszeit ist kurz. Die zuvor gesehenen Unterschiede zwischen den Gruppen scheinen durch die Heparinapplikation größtenteils ausgeglichen zu werden. Die Tendenz zu weniger MES unter VKA-Therapie deutet aber auch hier einen Vorteil gegenüber der alleinigen Heparinisierung an.

6.4.4 MES während der Ablationen (AI), in den ablationsfreien Zeiten (ZAI), sowie im Gesamtzeitraum ab der ersten Ablation (GA)

Es finden sich, bei Betrachtung der Ablationszeiträume, signifikant mehr MES während des Ablationsimpulses (AI) bei Patienten ohne VKA ($p=0,047$), vor allem isoliert betrachtet gegenüber Patienten mit effektiver VKA-Therapie ($p=0,025$). Kein Unterschied besteht in den ablationsfreien Zeiträumen (ZAI). Auch in der Gesamtbetrachtung des Ablationszeitraums (GA) ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Einzelgruppen zu erkennen. Durch die Abgabe von Impulsen mittels Radiofrequenzablationskathetern, kommt es zur verstärkten Bildung von Thromben am Fremdmaterial^{94,113}. Es läge also der Schluss nahe, dass während der Ablationsimpulse (AI) tendenziell mehr MES messbar sind als im Vergleichszeitraum ohne Ablationsimpuls (ZAI).

Dieser direkte Zusammenhang findet sich jedoch lediglich bei Patienten ohne VKA-Therapie ($p=0,006$), während Patienten mit effektiver oder ineffektiver VKA-Therapie keine signifikant erhöhte Anzahl von MES im Ablationszeitraum aufweisen (s. 5.1.8).

In Zusammenschau der Ergebnisse kann postuliert werden, dass VKA insbesondere dann eine zusätzliche protektive Wirkung zu hochmolekularem Heparin zeigen, wenn ein Ablationsimpuls als zusätzlicher Risikofaktor für MES vorliegt.

Die Effektivität einer Therapie mit VKA hinsichtlich einer Verringerung der MES-Last im Ablationszeitraum kann als absolute Risikoreduktion (ARR) dargestellt werden. Im Vergleich der Mittelwerte AI ergibt sich eine ARR durch eine effektive Therapie mit VKA, wie in Gruppe 1 der Studie, gegenüber keiner OAK von 23,57%.

Die fehlenden signifikanten Mittelwertsunterschiede im Gesamtzeitraum GA zwischen den Gruppen 1-3 sowie mit und ohne VKA-Therapie können auf die fehlenden Unterschiede in den Zeiträumen ZAI, die in die Berechnung von GA einfließen, zurückgeführt werden.

6.5 Auswirkungen unterschiedlicher ACT-Werte auf MES

Wie bereits ausgeführt, ist der angestrebte Zielbereich für die ACT während einer PVI umstritten. Aktuell wird ein Bereich von 300-400s empfohlen, hauptsächlich basierend auf den Ergebnissen der in 6.2 beschriebenen Studien, wobei auch PVI mit niedrigen Zielbereichen in einzelnen Studien keine höheren Komplikationsraten zeigen. Diese Arbeiten haben gemeinsam, dass sie Patienten nach ihren mittleren ACT-Werten oder Ausschlusskriterien (z.B. zwei aufeinanderfolgende ACTs $<300s$) gruppiert haben und als Endpunkte die tatsächlichen thromboembolischen Ereignisse und/oder erhöhten Echokontrast im Herzen als Korrelat einer Thrombenbildung gewählt haben^{94,95}. Dadurch wurden insbesondere die stark thrombogenen Zeiträume nach der TSP (s.o.) eingeschlossen und nicht von anderen Zeiträumen einer PVI abgegrenzt. Der direkte Einfluss einer bestimmten ACT auf das thromboembolische Risiko, z.B.

anhand von MES oder SCIs, in miteinander vergleichbaren Zeiträumen ist bislang nicht untersucht worden. Wir konnten dies retrospektiv mit den von uns gesammelten Daten nachweisen.

6.5.1 Baseline-Charakteristik

Die für diese Fragestellung geeigneten Patienten bieten eine repräsentative Stichprobe aus dem Gesamtkollektiv, unterscheiden sich also nicht signifikant bezüglich der Verteilungen von Geschlecht, Alter, Vorerkrankungen, Vorhofflimmertypen, sowie des gemessenen INRs von dem Studienkollektiv der VKA-Studie.

Die technischen Unterschiede in den Zeiträumen nach der ersten Heparinapplikation und dem Ablationsbeginn (Pulmonalvenenangiographie und KW), mit unterschiedlicher Häufigkeit der Kontrastmittelapplikation bei der Angiographie und unterschiedlich umfangreichem Mapping, führten retrospektiv zu massiven Schwankungen in der Häufigkeit mikroembolischer Signale. Eine Einbeziehung dieser Zeiträume stellte sich aufgrund der schlechten interindividuellen Vergleichbarkeit als nicht praktikabel dar. Der Zeitraum GA ist bei allen Patienten standardisiert durchgeführt worden und bietet eine gute Vergleichbarkeit, individuelle Unterschiede in der Anzahl von MES sind zwar vorhanden, jedoch aufgrund des großen Stichprobenumfangs an ACT-Zeiträumen vernachlässigbar gering. Zeiträume mit abweichenden Zusatzprozeduren, insbesondere Kardioversionen, wurden nicht einbezogen, da bei Kardioversionen im Rahmen von PVI verstärkt MES gemessen werden können⁶⁵. Zusammenfassend kann von einer guten Vergleichbarkeit der einzelnen Messzeiträume ausgegangen werden.

Die mittlere ACT von $M(\text{ACT}) = 247,38 \pm 52,89\text{s}$ liegt knapp unterhalb dem angestrebten ACT-Bereich von 250-350s (s. 2.2.4), die mittlere Zeit zwischen zwei ACTs bei ca. 30min. Gemäß den HRS/EHRA/ECAS-Konsensuskriterien war unser Zielbereich relativ niedrig, die Messabstände adäquat⁵⁸.

6.5.2 Quartilengetrennte Analyse

Die Aufteilung der Messwerte nach Quartilen ergab in der nicht-parametrischen Testung signifikante Medianunterschiede zwischen den einzelnen Quartilen. Insbesondere der Unterschied zwischen der 1. und der 4. Quartile, also von ACTs ≤ 211 s und ≥ 278 s war statistisch in der post-hoc-Analyse signifikant ($p=0,007$). Der Vergleich der 1. Quartile als sehr niedrige ACTs mit der 2.-4. Quartile ergibt signifikant geringere Emboliezahlen bei höheren ACTs ($p=0,045$).

Die Ergebnisse, insbesondere die negative Korrelation zwischen der ACT und der Häufigkeit mikroembolischer Signale, entsprechen dem erwarteten Ergebnis und bestätigen, dass eine pharmakologisch stärker kompromittierte Gerinnung mit einer geringeren thromboembolischen Last einhergeht.

Spiegelt die Häufigkeit von MES tatsächlich das thromboembolische Risiko wider, erscheint es vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse möglich, dass in der retrospektiven Stichprobe von Winkle et.al. mit ACTs ≤ 210 s, in der keine signifikant höheren Rate an Ereignissen gegenüber dem Kollektiv mit höheren ACTs festgestellt werden konnte, die nötige Patientenzahl für einen signifikanten Unterschied nicht erreicht wurde⁹⁹.

Offen bleibt, ob eine aggressivere Antikoagulation mit einer angestrebten ACT ≥ 300 s, wie die Studien von z.B. Wazni et.al. und Ren et.al. nahelegen, eine weitere Senkung der thromboembolischen Last im untersuchten Zeitraum bringt^{94,95}. Ebenfalls ungeklärt bleibt, aufgrund der Struktur unserer Studie, wie sich unterschiedliche ACT-Werte auf die thrombogenen Zeiträume im Bereich der TSP auswirken.

6.5.3 Interpretation der ROC-Kurve

Mithilfe der ROC-Kurve kann gezeigt werden, dass die Häufigkeit von MES in diesem Setting eine Vorhersage über die Höhe der ACT erlaubt ($p=0,027$). Die Vorhersagekraft ist allerdings verhältnismäßig schwach, da die interindividuellen Schwankungen in den Messwerten zu groß ausfallen. Als klinischer Test für eine Vorhersage der ACT ist die Mikroembolienmessung nicht

geeignet, Sensitivität und Spezifität erfüllen weder mit niedrigem Cut-Off-Wert (Sensitivität 71,1%, Spezifität 52,0%) noch mit hohem Cut-Off-Wert (Sensitivität 51,1%, Spezifität 70,1%) die Anforderungen, die ein solch umfangreiches Messverfahren rechtfertigen würden.

Umgekehrt lässt sich schließen, dass die ACT-Messung lediglich einen Anhaltspunkt für das thromboembolische Risiko des Patienten während einer Ablationsbehandlung bietet. Deutlich wird, dass eine höhere ACT angestrebt werden sollte, wenn die mikroembolische Last gesenkt werden soll. Über die Häufigkeit der MES gibt die ACT letztendlich jedoch nicht ausreichend genau Aufschluss. Solange die klinische Signifikanz von MES während der PVI ungeklärt bleibt, gibt es keinen Grund die ACT, als einfaches und kostengünstiges Verfahren der Überwachung des antikoagulatorischen Regimes durch die aufwendige Messung von MES zu ersetzen.

6.5.4 Interpretation des Vergleichs der Heparingruppen

Die Heparinapplikation wurde nur bei ACT-Messungen unterhalb des angestrebten Bereichs von 250-300s durchgeführt. Der Mittelwert von $M(\text{ACT}_H) = 201,76 \pm 28,25\text{s}$ und ein Maximum von $\text{ACT}_{\text{max}} = 244\text{s}$ deutet darauf hin, dass die Heparindosis zuvor zu niedrig gewählt wurde um den angestrebten Bereich zu erreichen. Im Vergleich zeigt sich, dass Patienten mit einer zuvor gut adaptierten Heparindosis tendenziell in der 3. und 4. Quartile der ACT-Gruppen zu finden sind, $M(\text{ACT}_{\text{noH}}) = 276,36 \pm 43,64\text{s}$.

Betrachtet man die signifikant höhere Anzahl an MES in der Heparin-Gruppe, zeigt sich, dass die ACT ein besserer Prädiktor für die erwartete MES-Häufigkeit ist als die applizierte Dosis von Heparin. Es erscheint zumindest bezüglich der thromboembolischen Last empfehlenswert, zunächst eine höhere ACT anzustreben, um möglichst keine Korrektur durch erneute Heparin-gabe bei niedrigen ACT-Werten durchführen zu müssen und eine frühzeitige effektive Antikoagulation bei der PVI zu erreichen. Inwiefern eine Heparinapplikation bei annähernd gleichen ACT-Werten einen Einfluss auf die Anzahl der MES hat, lässt sich anhand der zu geringen Datenmenge für diese Fragestellung nicht klären.

6.6 Perspektiven

Bereits Di Biase et.al. konnten im Rahmen der in 6.2 erörterten COMPARE-Studie zeigen, dass Patienten unter VKA-Therapie von einem effektiven INR während der Ablation hinsichtlich des thromboembolischen Risikos profitieren⁶¹. Der Vergleich zwischen Bridging und ununterbrochener VKA-Therapie zeigte in unserer Studie lediglich eine Tendenz zugunsten Letzterer. Durch eine Erweiterung der Studie mit einer höheren Patientenzahl, könnten sich signifikante Unterschiede zeigen. Aufgrund der deutlichen Evidenz zugunsten einer ununterbrochenen oralen Antikoagulation, ist eine solche Studie jedoch ethisch nicht vertretbar und sollte heute nicht mehr durchgeführt werden.

Die Befunde von Di Biase et.al. treffen vor allem auf Patienten mit persistierendem AF zu. Unklar blieb bislang, ob Patienten ohne antikoagulatorische Therapie aufgrund eines niedrigen thromboembolischen Risikos (CHA_2DS_2-VASc -Scores ≤ 1 Punkt), ein höheres thromboembolisches Risiko periinterventionell zu befürchten haben. Oftmals handelt es sich in dieser Gruppe um Patienten mit paroxysmalem AF ohne Begleiterkrankungen, für die eine PVI allgemein als sichere und effektive Therapie gilt. Die geltenden Empfehlungen für Patienten, die im Sinusrhythmus oder in $<48h$ anhaltendem AF eine PVI erhalten, empfehlen eine TEE, sehen diese aber nicht als unbedingt notwendig an. Eine präprozedurale Antikoagulation wird aktuell nicht empfohlen⁵⁸. Obwohl kardiale Thromben bei allen Patienten der Gruppe 3 der hier vorgestellten Studie ausgeschlossen wurden, waren die MES-Raten weiterhin erhöht. Unsere Daten legen also nahe, dass insbesondere bei diesen Patienten sowohl nach der TSP, als auch während der Ablationsimpulse ein höheres Risiko für cerebrale Embolien besteht. Eine RCT könnte klären, ob eine präprozedurale Antikoagulation, die eng zeitlich begrenzt (z.B. 3 Wochen) vor der Intervention bei diesen Patienten begonnen wird, die Häufigkeit von MES in den evaluierten Zeiträumen senkt. In Frage kommen hier, neben den für den Patienten mit erheblichem Kontrollaufwand verbundenen VKA, Nicht-Vitamin-K-orale Antikoagulanzen (NOAC) wie z.B. Rivaroxaban, die bereits für die Behandlung bei AF zugelassen sind und im Rahmen der PVI bislang

gleichwertige Ergebnisse bezüglich der Komplikationsraten zeigen⁶³. Um eine solche Studie sinnvoll durchführen zu können, ist es zusätzlich notwendig den grundsätzlichen Einfluss von NOAC auf MES zu klären. Hierfür bietet sich der Vergleich mit den hier vorgestellten Daten, insbesondere mit der Gruppe 1 der VKA-Studie, die in Bezug auf die Baseline-Charakteristika das gleiche Patientengut einschließen, an.

Diese Arbeit hat erstmalig den direkten Einfluss von unterschiedlichen ACT-Werten auf MES während einer PVI untersucht. Eine höhere ACT ist mit signifikant weniger MES assoziiert. Unklar bleibt jedoch aufgrund der geringen Datenmenge in diesem Bereich, wie sich ACT-Werte >300s auf die Häufigkeit von MES auswirken. Mit dem hier angewandten Untersuchungsprotokoll könnte, bei einem höheren ACT-Zielwert, diese Frage evaluiert werden.

6.7 Einschränkungen

Wie bereits ausgeführt, konnten wir die Studie nicht vollständig verblindet und randomisiert durchführen. Zunächst wäre eine randomisierte Zuteilung zur Gruppe ohne orale Antikoagulation für Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score >1 nicht vertretbar gewesen, so dass in Gruppe 3 überdurchschnittlich viele Patienten ohne Begleiterkrankungen akkumulierten. Zusätzlich war eine Verblindung für beide Untersucher während der Aufzeichnung im Katheterlabor nicht möglich, da die klinischen Daten im Rahmen der Intervention sowohl besprochen, wie auch notiert werden mussten. Um eine möglichst gute Verblindung zu erreichen, wurden die entsprechenden Mitschriften anonymisiert und die TCD-Messdaten zufällig von einem der zwei Untersucher ausgewertet und erst nach abgeschlossener MES-Zählung dem passenden Patienten zugeordnet. Da dabei zwangsläufig auch TCD-Daten von Patienten ausgewertet wurden, die der jeweilige Untersucher selber im Katheterlabor aufgezeichnet hat, kann eine Wiedererkennung nicht vollständig vermieden werden. Ein Untersucherbias kann also nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die Konsensuskriterien zur Detektion von MES von Ringelstein et.al. empfehlen die Berechnung der Übereinstimmungsrate zwischen den Untersuchern (inter-observer agreement) darüber, ob ein Signal in der Aufzeichnung als MES gewertet werden kann, oder als Artefakt abgelehnt werden muss⁸⁴. Für die zwei Hauptuntersucher J.U. und A.H. konnte dies, wie in 4.4.4 ausgeführt, erfolgreich durchgeführt werden, nicht jedoch der Vergleich zu den Untersuchern der Vorstudie (F.G. und P.L.). Da jedoch J.U. und A.H. die Technik zur Detektion von MES von besagten Untersuchern erlernt haben, ist eine ähnliche Diskrimination zwischen MES und Artefakten zu erwarten. Eine Beeinflussung der Ergebnisse ist unwahrscheinlich.

Im Rahmen der Auswertung wurde, wie auch in allen vorangegangenen Studien, nicht zwischen gasförmigen und festen MES unterschieden. Die Diskriminierung beider ist schwierig und weder durch verfügbare Software, noch durch manuelle Auswertung sicher zu bewältigen. Im Vergleich zu anderen Studien beschränkten wir die Wahl des Katheters auf das Modell eines Herstellers, so dass es unwahrscheinlich ist, dass höhere Anzahlen von MES durch einen alleinigen Anstieg von gasförmigen MES zustande kommt. Ausschließen lässt sich dies jedoch nicht mit letzter Sicherheit.

Zuletzt ist eine PVI ein komplexes Verfahren und bietet insbesondere im Bereich der Antikoagulation wie auch der möglichen Thrombenbildung multiple Einflussfaktoren, wie z.B. die Spülung der Schleusen mit Heparinlösung, unterschiedliche Temperaturen an der Katheterspitze, sowie unterschiedlich lange Ablationsintervalle. Es ist aufgrund des Verfahrens nahezu unmöglich alle Einflussfaktoren in einer großen Grundgesamtheit konstant zu halten. Mit den hier angewandten Standardprotokollen wurde versucht den Einfluss untersuchungsabhängiger Störvariablen gering zu halten, der Erfolg dieser Maßnahmen kann jedoch nicht abschließend geklärt werden.

7 Zusammenfassung

Die Antikoagulation im Rahmen einer AF-Ablation ist ein kontrovers diskutiertes Thema. In unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass eine Therapie mit VKA und insbesondere therapeutische INR-Werte am Tag der Ablation mit einer signifikant geringeren Anzahl an MES periinterventionell einhergehen. Dies stützt nicht nur die aktuell gängigen Empfehlungen, eine PVI unter effektiver Therapie mit VKA durchzuführen, sondern wirft zusätzlich die Frage auf, ob eine orale Antikoagulation bei Patienten mit niedrigem thromboembolischem Risikoprofil (CHA₂DS₂-VASc-Score ≤ 1 Punkt) bereits präinterventionell, statt wie gängig erst postinterventionell, begonnen werden sollte um das thromboembolische Risiko durch eine PVI zu senken.

Des Weiteren konnten wir erstmalig das Auftreten von MES direkt mit der Effektivität einer Gerinnungshemmung mit Heparin, gemessen an der ACT, in Verbindung bringen. Wie erwartbar zeigen sich bei höheren ACT-Werten weniger MES. Dies, in Verbindung mit den weitreichenden Erfahrungen der ACT-Messung, spricht für die Verwendung der MES-Messung zur Evaluation des thrombotischen und damit auch thromboembolischen Risikos. Zusätzlich bestätigt sich, dass niedrige ACTs (≤ 210 s) während einer PVI zur Sicherheit des Patienten vermieden werden sollten.

Die Relevanz von MES während einer PVI im Bezug auf das Risiko für cerebrale Embolien kann auch durch unsere Arbeit nicht abschließend geklärt werden. In der Zusammenschau der Literatur und auch den Erfahrungen der klinischen Medizin kristallisiert sich jedoch heraus, dass hohe Zahlen von MES soweit möglich vermieden werden sollten. Eine Verbesserung des antikoagulatorischen Managements zeigt sich in unserer Studie als wichtiger Eckpfeiler zur Verhinderung thromboembolischer Komplikationen im Rahmen von Vorhofflimmerablationen.

8 Literaturverzeichnis

1. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2010;3(1):32-38. doi:10.1161/CIRCEP.109.859116.
2. King A, Markus HS. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis *Stroke* 2009;40(12):3711-3717. doi:10.1161/STROKEAHA.109.563056.
3. Markus HS, King A, Shipley M, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet. Neurol.* 2010;9(7):663-71. doi:10.1016/S1474-4422(10)70120-4.
4. Kilicaslan F, Verma A, Saad E, et al. Transcranial Doppler detection of microembolic signals during pulmonary vein antrum isolation: implications for titration of radiofrequency energy. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006;17(5):495-501. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00451.x.
5. Sauren LD, VAN Belle Y, DE Roy L, et al. Transcranial measurement of cerebral microembolic signals during endocardial pulmonary vein isolation: comparison of three different ablation techniques. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2009;20(10):1102-7. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01509.x.
6. Nagy-Baló E, Tint D, Clemens M, et al. Transcranial measurement of cerebral microembolic signals during pulmonary vein isolation: a comparison of two ablation techniques. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013;6(3):473-80. doi:10.1161/CIRCEP.112.971747.
7. Kochhäuser S, Lohmann HH, Ritter MA, et al. Neuropsychological impact of cerebral microemboli in ablation of atrial fibrillation. *Clin. Res. Cardiol.* 2015;104(3):234-240. doi:10.1007/s00392-014-0777-0.
8. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 2012;33(21):2719-2747. doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
9. Chen LY, Shen W-K. Epidemiology of atrial fibrillation: a current perspective. *Heart Rhythm* 2007;4(3 Suppl):S1-6. doi:10.1016/j.hrthm.2006.12.018.

10. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285(18):2370-2375. doi:10.1001/jama.285.18.2370.
11. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2010;31(19):2369-429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
12. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin. Epidemiol.* 2014;6:213-220. doi:10.2147/CLEP.S47385.
13. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circ.* 2004;110(9):1042-1046. doi:10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
14. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur. Heart J.* 2006;27(8):949-953. doi:10.1093/eurheartj/ehi825.
15. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am. J. Cardiol.* 1994;74(3):236-241. doi:10.1016/0002-9149(94)90363-8.
16. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am. J. Med.* 2002;113(5):359-364. doi:10.1016/S0002-9343(02)01236-6.
17. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(9):986-992. doi:10.1016/j.jacc.2006.10.062.
18. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271(11):840-844. doi:10.1001/jama.1994.03510350050036.
19. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18(11):1609-1678. doi:10.1093/europace/euw295.

20. Markides V, Schilling RJ. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart* 2003;89(8):939-943. doi:10.1136/heart.89.8.939.
21. Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 1998;82(7):18N-28N. doi:10.1016/S0002-9149(98)00736-X.
22. Iwasaki Y, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circ.* 2011;124(20):2264-2274. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893.
23. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415(6868):219-226. doi:10.1038/415219a.
24. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(10):659-666. doi:10.1056/NEJM199809033391003.
25. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2008;1(1):62-73. doi:10.1161/CIRCEP.107.754564.
26. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2002;54(2):230-246. doi:10.1016/S0008-6363(02)00258-4.
27. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(8):725-31. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.040.
28. Jahangir A, Murarka S. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation factors promoting the HATCH score. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(8):732-4. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.010.
29. Alpert JS, Petersen P, Godtfredsen J. Atrial fibrillation: natural history, complications, and management. *Annu. Rev. Med.* 1988;39:41-52. doi:10.1146/annurev.me.39.020188.000353.
30. Linderer T, Chatterjee K, Parmley WW, Sievers RE, Glantz SA, Tyberg J V. Influence of atrial systole on the Frank-Starling relation and the end-diastolic pressure-diameter relation of the left ventricle. *Circ.* 1983;67(5):1045-1053. doi:10.1161/01.CIR.67.5.1045.
31. Herold G und Mitarbeiter. Innere Medizin. (2013 ed.) Köln: *Dr.med.Gerd Herold*, 2013: 290-293.
32. Lévy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets

- of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circ.* 1999;99(23):3028-3035. doi:10.1161/01.CIR.99.23.3028.
33. Kerr C, Boone J, Connolly S, et al. Follow-up of atrial fibrillation: The initial experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J.* 1996;17(suppl C):48-51. doi:10.1093/eurheartj/17.suppl_C.48.
 34. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2000;4(2):369-382. doi:10.1023/A:1009823001707.
 35. Dries D, Exner D, Gersh B, Domanski M, Waclawiw M, Stevenson L. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;32(3):695-703. doi:10.1016/S0735-1097(98)00297-6.
 36. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circ.* 2003;107(23):2920-2925. doi:10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E.
 37. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study. *Neurology* 1978;28(10):973. doi:10.1212/WNL.28.10.973.
 38. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987;329(8532):526-529. doi:10.1016/S0140-6736(87)90174-7.
 39. Lin H-J, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27(10):1760-1764. doi:10.1161/01.STR.27.10.1760.
 40. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001;32(3):803-808. doi:10.1161/01.STR.32.3.803.
 41. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1999;12(12):1080-1087. doi:10.1016/S0894-7317(99)70105-7.

42. Hughes M, Lip GYH Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: A systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb. Haemost.* 2008;99(2):295-304. doi:10.1160/TH07-08-0508.
43. The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69(6):546-554. doi:10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d.
44. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2007;146(12):857-867. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
45. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9586):493-503. doi:10.1016/S0140-6736(07)61233-1.
46. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(12):1139-1151. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
47. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(10):883-891. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
48. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ V, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(11):981-992. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
49. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(22):2093-2104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
50. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383(9921):955-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
51. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*

- 2010;138(5):1093-1100. doi:10.1378/chest.10-0134.
52. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N. Engl. J. Med.* 2004;351(23):2384-2391. doi:10.1056/NEJMoa041233.
 53. Trappe H-J. Atrial fibrillation: established and innovative methods of evaluation and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(1-2):1-7. doi: 10.3238/arztebl.2012.0001
 54. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero M, Mahé I, Bergmann J. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: A systematic review of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2006;166(7):719-728. doi:10.1001/archinte.166.7.719.
 55. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118(24):2498-2505. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582.
 56. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48(11):2340-7. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.037.
 57. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(17):1587-1595. doi:10.1056/NEJMoa1113566.
 58. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;14(4):528-606. doi:10.1093/europace/eus027.
 59. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation* 2010;121(23):2550-2556. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.921320.
 60. Wazni OM, Beheiry S, Fahmy T, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratio: comparison of strategies of anticoagulation management in the periprocedural period. *Circulation* 2007;116(22):2531-2534. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727784.
 61. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, et al. Periprocedural stroke and

- bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation* 2014;129(25):2638-2644.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006426.
62. Bassiouny M, Saliba W, Rickard J, et al. Use of dabigatran for periprocedural anticoagulation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2013.
doi:10.1161/CIRCEP.113.000320
 63. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2015;36(28):1805-1811.
doi:10.1093/eurheartj/ehv177.
 64. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53(19):1798-1803. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.022.
 65. Gaita F, Caponi D, Pianelli M, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122(17):1667-1673.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937953.
 66. Schrickel JW, Lickfett L, Lewalter T, et al. Incidence and predictors of silent cerebral embolism during pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2009;12(1):52-57. doi:10.1093/europace/eup350.
 67. Deneke T, Shin D-I, Balta O, et al. Postablation asymptomatic cerebral lesions: long-term follow-up using magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm* 2011;8(11):1705-11. doi:10.1016/j.hrthm.2011.06.030.
 68. Eliasziw M, Rankin RN, Fox AJ, Haynes RB, Barnett HJM. Accuracy and prognostic consequences of ultrasonography in identifying severe carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Stroke* 1995;26(10):1747-1752.
doi:10.1161/01.STR.26.10.1747.
 69. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MGM. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 2003;34(5):1324-1331. doi:10.1161/01.STR.0000068367.08991.A2.

70. Babikian VL, Hyde C, Pochay V, Winter MR. Clinical correlates of high-intensity transient signals detected on transcranial Doppler sonography in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 1994;25(8):1570-1573. doi:10.1161/01.STR.25.8.1570.
71. Eicke BM, von Lorentz J, Paulus W. Embolus detection in different degrees of carotid disease. *Neurol. Res.* 1995;17(3):181-4. doi:10.1080/01616412.1995.11740309.
72. Siebler M, Nachtmann A, Sitzler M, et al. Cerebral microembolism and the risk of ischemia in asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1995;26(11):2184-2186. doi:10.1161/01.STR.26.11.2184.
73. Droste DW, Dittrich R, Kemény V, Schulte-Altendorneburg G, Ringelstein EB. Prevalence and frequency of microembolic signals in 105 patients with extracranial carotid artery occlusive disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999;67(4):525-528. doi:10.1136/jnnp.67.4.525.
74. Stork JL, Kimura K, Levi CR, Chambers BR, Abbott AL, Donnan GA. Source of microembolic signals in patients with high-grade carotid stenosis. *Stroke* 2002;33(8):2014-2018. doi:10.1161/01.STR.0000021002.17394.7F.
75. Markus HS. Transcranial Doppler ultrasound. *Br. Med. Bull.* 2000;56(2):378-388. doi:10.1258/0007142001903021.
76. Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 1999;30(7):1440-1443. doi:10.1161/01.STR.30.7.1440.
77. Markus HS, Thomson ND, Brown MM. Asymptomatic cerebral embolic signals in symptomatic and asymptomatic carotid artery disease. *Brain* 1995;118(4):1005-1011. doi:10.1093/brain/118.4.1005.
78. Levi, C R; Malley HM, Fell G, Roberts AK, et al. Transcranial Doppler detected cerebral microembolism following carotid endarterectomy. High microembolic signal loads predict postoperative cerebral ischaemia. *Brain* 1997;120(4):621-629. doi:10.1093/brain/120.4.621.
79. Ackerstaff RGA, Suttorp MJ, van den Berg JC, et al. Prediction of early cerebral outcome by transcranial Doppler monitoring in carotid bifurcation angioplasty and stenting. *J. Vasc. Surg.* 2005;41(4):618-24. doi:10.1016/j.jvs.2005.01.034.
80. Ackerstaff RGA, Jansen C, Moll FL, Vermeulen FEE, Hamerlijnck RPHM,

- Mauser HW. The significance of microemboli detection by means of transcranial Doppler ultrasonography monitoring in carotid endarterectomy. *J. Vasc. Surg.* 1995;21(6):963-969. doi:10.1016/S0741-5214(95)70224-5.
81. Abbott AL, Levi CR, Stork JL, Donnan GA, Chambers BR. Timing of clinically significant microembolism after carotid endarterectomy. *Cerebrovasc. Dis.* 2007;23(5-6):362-7. doi:10.1159/000099135.
 82. Poppert H, Sadikovic S, Sander K, Wolf O, Sander D. Embolic signals in unselected stroke patients: prevalence and diagnostic benefit. *Stroke.* 2006;37(8):2039-43. doi:10.1161/01.STR.0000231644.47325.aa.
 83. Russell D, Madden KP, Clark WM, Sandset PM, Zivin JA. Detection of arterial emboli using Doppler ultrasound in rabbits. *Stroke* 1991;22(2):253-258. doi:10.1161/01.STR.22.2.253.
 84. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, et al. Consensus on Microembolus Detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 1998;29(3):725-729. doi:10.1161/01.STR.29.3.725.
 85. Droste DW, Hagedorn G, Notzold A, Siemens H-J, Sievers HH, Kaps M. Bigated transcranial Doppler for the detection of clinically silent circulating emboli in normal persons and patients with prosthetic cardiac valves. *Stroke* 1997;28(3):588-592. doi:10.1161/01.STR.28.3.588.
 86. Keunen RWM, Hoogenboezem R, Wijnands R, Van den Hengel ACM, Ackerstaff RGA. Introduction of an embolus detection system based on analysis of the transcranial Doppler audio-signal. *J. Med. Eng. Technol.* 2009;32(4):296-304. doi:10.1080/03091900701541265.
 87. Markus HS, Punter M. Can transcranial Doppler discriminate between solid and gaseous microemboli? Assessment of a dual-frequency transducer system. *Stroke.* 2005;36(8):1731-4. doi:10.1161/01.STR.0000173399.20127.b3.
 88. Leitz PR. Ablation of atrial fibrillation - a study to reduce the occurrence of cerebral micro-embolic signals during catheter ablation through a novel ablation protocol. Muenster, Univ. Muenster, Diss., 2016.
 89. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33(1):159-174. doi:10.2307/2529310.
 90. Vazquez SR, Johnson SA, Rondina MT. Peri-procedural anticoagulation in patients undergoing ablation for atrial fibrillation. *Thromb. Res.*

- 2010;126(2):e69-e77. doi:10.1016/j.thromres.2009.11.031.
91. Hussein AA, Martin DO, Saliba W, et al. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation under therapeutic international normalized ratio: a safe and efficacious periprocedural anticoagulation strategy. *Hear. Rhythm* 2009;6(10):1425-1429. doi:10.1016/j.hrthm.2009.07.007.
 92. Kwak JJ, Pak HN, Jang JK, et al. Safety and convenience of continuous warfarin strategy during the periprocedural period in patients who underwent catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2010;21(6):620-625. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01670.x.
 93. Santangeli P, Di Biase L, Horton R, et al. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications: evidence from a meta-analysis. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2012;5(2):302-311. doi: 10.1161/CIRCEP.111.964916.
 94. Wazni OM, Rossillo A, Marrouche NF, et al. Embolic events and char formation during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact of different anticoagulation regimens and importance of intracardiac echo imaging. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2005;16(6):576-581. doi:10.1111/j.1540-8167.2005.40480.x.
 95. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ, et al. Increased intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2005;16(5):474-477. doi:10.1046/j.1540-8167.2005.40465.x.
 96. Maleki K, Mohammadi R, Hart D, Cotiga D, Farhat N, Steinberg JS. Intracardiac ultrasound detection of thrombus on transseptal sheath: incidence, treatment, and prevention. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2005;16(6):561-565. doi:10.1111/j.1540-8167.2005.40686.x.
 97. Bruce CJ, Friedman PA, Narayan O, et al. Early heparinization decreases the incidence of left atrial thrombi detected by intracardiac echocardiography during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2008;22(3):211-219. doi:10.1007/s10840-008-9270-x.
 98. Asbach S, Biermann J, Bode C, Faber TS. Early heparin administration reduces risk for left atrial thrombus formation during atrial fibrillation ablation procedures. *Cardiol Res Pr.* 2011;2011:615087. doi:10.4061/2011/615087.

99. Winkle RA, Hardwin Mead R, Engel G, Kong MH, Patrawala RA. Atrial fibrillation ablation using open-irrigated tip radiofrequency: experience with intraprocedural activated clotting times ≤ 210 seconds. *Heart Rhythm* 2014;11(6):963-968. doi:10.1016/j.hrthm.2014.03.013.
100. Di Biase L, Gaita F, Toso E, et al. Does periprocedural anticoagulation management of atrial fibrillation affect the prevalence of silent thromboembolic lesion detected by diffusion cerebral magnetic resonance imaging in patients undergoing radiofrequency atrial fibrillation ablation with open irrigated catheters? Results from a prospective multicenter study. *Heart Rhythm* 2014;11(5):791-798. doi:10.1016/j.hrthm.2014.03.003.
101. Nakajima M, Kimura K, Shimode A, et al. Microembolic signals within 24 hours of stroke onset and diffusion-weighted MRI abnormalities. *Cerebrovasc. Dis.* 2007;23(4):282-288. doi:10.1159/000098328.
102. Larbig R, Dittrich R, Kochhaeuser S, et al. Influence of clinical parameters and anticoagulation on intraprocedural cerebral microembolic signals during pulmonary vein isolation. *PLoS One* 2016;11(6):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0157886.
103. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 2000;894i-xii, 1-253. Epub 2001/03/10. ISBN 92 4 120894 5.
104. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed. Pharmacother.* 2010;64(3):177-183. doi:10.1016/j.biopha.2009.09.017.
105. Röcken C, Peters B, Juenemann G, et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106(16):2091-2097. doi:10.1161/01.CIR.0000034511.06350.DF.
106. Xu J, Cui G, Esmailian F, et al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109(3):363-368. doi:10.1161/01.CIR.0000109495.02213.52.
107. Voigt N, Li N, Wang Q, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak and increased Na⁺-Ca²⁺ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2012;125(17):2059-2070. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067306.
108. Skolidis EI, Hamilos MI, Karalis IK, Chlouverakis G, Kochiadakis GE, Vardas PE. Isolated atrial microvascular dysfunction in patients with lone

- recurrent atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51(21):2053-2057. doi:10.1016/j.jacc.2008.01.055.
109. Aimé-Sempé C, Folliguet T, Rücker-Martin C, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;34(5):1577-1586. doi:10.1016/S0735-1097(99)00382-4.
 110. Boixel C, Fontaine V, Rücker-Martin C, et al. Fibrosis of the left atria during progression of heart failure is associated with increased matrix metalloproteinases in the rat. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42(2):336-344. doi:10.1016/S0735-1097(03)00578-3.
 111. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ. Res.* 2014;114(9):1500-1515. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303772.
 112. Earley MJ. How to perform a transseptal puncture. *Heart* 2008;95(1):85-92. doi:10.1136/hrt.2007.135939.
 113. Anselmino M, Matta M, Toso E, et al. Silent cerebral embolism during atrial fibrillation ablation: pathophysiology, prevention and management. *J. Atr. Fibrillation* 2013;6(2):16-22. doi:10.4022/jafib.796
 114. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010;41(12):2731-2738. doi:10.1161/STROKEAHA.110.590257.

9 Anhang

9.1 Danksagungen

9.2 Lebenslauf

9.3 Abkürzungsverzeichnis

*	signifikant
%	Prozent
°C	Grad Celsius
®	Registered Trademark
3D	dreidimensional
Abb.	Abbildung
ACM	Arteria cerebri media
ACT	Activated Clotting Time
ADT	anti-arrhythmic drug treatment, Antiarrhythmische Therapie
AF	Vorhofflimmern
AK	Antikoagulation
ANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse
ASS	Acetylsalizylsäure
AUC	Area under the Curve
AV	atrioventrikular
bpm	Beats per minute, Schläge pro Minute
Ca ²⁺	Calcium
cm	Zentimeter
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CS	Koronarsinus
CT	Computertomographie
CV	Kardioversion
dB	Dezibel
DCC	direct current cardioversion, sofortige Kardioversion
dMRT	Diffusionsmagnetresonanztomographie
DUS	Doppler-Ultraschall
EF	Ejektionsfraktion
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology

FFT	Fast Fourier Transformation
FK	Frequenzkontrolle
g/dl	Gramm/Deziliter
h	Stunde
HMV	Herzminutenvolumen
HRS/EHRA/ECAS	Heart Rhythm Society / European Heart Rhythm Association / European Cardiac Arrhythmia Society
Hz	Hertz
i.v.	intravenös
ICE	intrakardiale Echokardiographie
IE	internationale Einheit
INR	International Normalized Ratio
iRF	irrigated tip radiofrequency, flüssigkeitsgekühlte Radiofrequenz
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
kHz	Kilohertz
KI	Kontraindikation
LV	Linker Ventrikel
m	Männlich
<i>m</i>	Median
<i>M</i>	Mittelwert
MES	mikroembolische Signale
Mhz	Megahertz
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
MSCT	Multislice-Computertomographie
n	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
NOAC	nicht-Vitamin-K-orale Antikoagulanzen

NYHA	New York Heart Association
o.g.	oben genannt
OAK	orale Antikoagulation
OR	odds ratio
PV	Pulmonalvenen
PVAC®	Pulmonary Vein Ablation Catheter
PVI	Pulmonalvenenisolation
PW	pulsed-wave
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RF	Radiofrequenzablation
RK	Rhythmuskontrolle
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
s	Sekunde
s.	siehe
s.o.	siehe oben
SD	Standardabweichung
SIC	stille, thromboembolische, cerebrale Läsionen
Tab.	Tabelle
TCD	transkranielle Dopplersonographie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TSP	transseptale Punktion
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
W	Watt
w	Weiblich
WHO	World Health Organisation
ys	Jahre
z.B.	zum Beispiel
β	beta

9.4 Votum des Ethikrates



ETHIK KOMMISSION

der Ärztekammer Westfalen-Lippe
und der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität

Ethik-Kommission Münster · Gartenstraße 210–214 · 48147 Münster

Herrn
PD Dr. med. Gerald Mönning
Department für Kardiologie und Angiologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1,-Gebäude-A1
48149 Münster

Gartenstraße 210–214
48147 Münster, Germany
Tel.: +49 (0)251 929 2460
Fax: +49 (0)251 929 2478
E-Mail: ethik-kommission@aeekwl.de
www.ethik-kommission.uni-muenster.de

21. März 2014

Unser Aktenzeichen: 2013-437-f-S (bitte immer angeben!)
Studiencode: Pulmonalvenenisolation
Titel des Forschungsvorhabens:
„Untersuchung zum Einfluss der fortlaufenden Antikoagulation auf das Auftreten von Mikroembolien bei der Pulmonalvenenisolation“

Sehr geehrter Herr Dr. Mönning,

für das oben genannte Forschungsvorhaben haben Sie die Beratung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster („Ethik-Kommission“) beantragt.

Die Ethik-Kommission hat in ihrer Sitzung am 10.01.2014 über Ihren Antrag beraten, ergänzend vorgelegte Unterlagen in einem Ausschuss nach § 5 Abs. 1 Satz 3 ihrer Satzung geprüft, und beschlossen:

Die Ethik-Kommission hat keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens.

Die vorliegende Einschätzung gilt für das Forschungsvorhaben, wie es sich auf Grundlage der in Anhang 1 genannten Unterlagen darstellt.

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Für Ihren Antrag gewährt die Ethik-Kommission eine Ermäßigung der Verwaltungsgebühr auf 20 Prozent des regulären Gebührensatzes. Über die Gebühren haben Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid erhalten.

Allgemeine Hinweise:

Mit der vorliegenden Stellungnahme berät die Ethik-Kommission die der Ärztekammer Westfalen-Lippe angehörenden Ärztinnen und Ärzte zu den mit dem Forschungsvorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen gemäß § 15 Abs. 1 Berufsordnung ÄKWL. Die Einschätzung der Kommission ist als ergebnisoffene Beratung für den Antragsteller nicht bindend. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass unabhängig von der vorliegenden

Mitglieder: H.-W. Bothe (Vorsitzender), H. Pfeiffer (stellv. Vorsitzende),
F. U. Müller, P. Scheutzel, R. Rapp-Engels, M. Föcking, P. Hucklenbroich, J. Ritter, H. Schulze Mönking, H.-D. Steimeyer, D. Voß, M. Quante

Stellungnahme die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsvorhabens bei dessen Leiter und bei allen an dem Vorhaben teilnehmenden Ärzten bzw. Forschern verbleibt.

An der Beratung und Beschlussfassung haben die in Anhang 2 aufgeführten Mitglieder der Ethik-Kommission teilgenommen. Es haben keine Kommissionsmitglieder teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

Die Ethik-Kommission empfiehlt nachdrücklich die Registrierung klinischer Studien in einem öffentlich zugänglichen Register, das die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geforderten Voraussetzungen erfüllt, insbesondere deren Mindestangaben enthält. In Betracht kommende Register sowie ausführliche weiterführende Informationen stehen im Internetangebot der WHO zur Verfügung:

<http://www.who.int/ictrp/en/>

Zu den von zahlreichen Fachzeitschriften aufgestellten Anforderungen wird hingewiesen auf:

http://www.icmje.org/clin_trialup.htm

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ist organisiert und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den GCP-Richtlinien der ICH.

Die Kommission wünscht Ihrem Forschungsvorhaben gutes Gelingen und geht davon aus, dass Sie nach Abschluss des Vorhabens über die Ergebnisse berichten werden.

Mit freundlichen Grüßen


Univ.-Prof. Dr. med. Heidi Pfeiffer
stellv. Vorsitzende der Ethik-Kommission