

Aus der Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

BEST DETECT- Inzidenz zerebraler Läsionen im MRT nach
elektrischer Kardioversion

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Selma Guttman

aus Berlin

Datum der Promotion: 18.12.2020

Vorwort

Hiermit erkläre ich, dass bereits Teile aus dieser Monographie publiziert worden sind. Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Publikation 1:

Bellmann B, Guttman S, Lin T, Bathe-Peters R, Koehler L, Steffens D, Kasner M, Tscholl V, Nagel P, Roser M, Haeusler KG, Fiebach JB, Landmesser U, Rillig A.

Incidence of MRI-detected brain lesions and neurocognitive function after electrical cardioversion in anticoagulated patients with persistent atrial fibrillation.

Europace 19. June 2017

Publikation 2:

Bellmann B, Fiebach JB, Guttman S, Lin T, Haeusler KG, Bathe-Peters R, Koehler L, Steffens D, Kasner M, Tscholl V, Nagel P, Roser M, Landmesser U, Rillig A.

Incidence of MRI-detected brain lesions and neurocognitive function after electrical cardioversion in anticoagulated patients with persistent atrial fibrillation.

Int J Cardiol. 2017 Sep 15

Inhaltsverzeichnis

VORWORT	2
ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	4
ZUSAMMENFASSUNG	5
ABSTRACT	7
EINLEITUNG	9
PATHOGENESE	9
TRIGGER-HYPOTHESE	9
REMODELLING VORHOFSTRUKTUR	11
MULTIPLE WAVELET-HYPOTHESE UND ROTOREN- HYPOTHESE	11
DIAGNOSTIK UND KLASSIFIKATION DES VHF	11
KLINISCHE SYMPTOMATIK DES VHF	12
THERAPIE UND KOMPLIKATIONEN VON VHF	13
FREQUENZKONTROLLE	13
RHYTHMUSKONTROLLE	14
MEDIKAMENTÖSE KARDIOVERSION.....	15
ELEKTRISCHE KARDIOVERSION.....	15
INTERVENTIONELLE THERAPIEVERFAHREN.....	15
PULMONALVENENISOLATION (PVI)	16
KOMPLIKATIONEN DES VHF	16
ZIELSETZUNG DIESER ARBEIT	19
METHODIK	21
TRANSÖSOPHAGEALE ECHOKARDIOGRAFIE VOR DER EKV	21
ZEREBRALE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	22
ELEKTRISCHE KARDIOVERSION.....	22
NEUROLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	23
KOGNITIVE UNTERSUCHUNGEN.....	25
RHYTHMUS FOLLOW-UP	25
STATISTISCHE ANALYSEN	27
ERGEBNISSE	27
NEUROLOGISCHE UNTERSUCHUNG UND ZEREBRALES MRT BEIM FOLLOW UP.....	28
RHYTHMUS FOLLOW-UP	30
DISKUSSION	30
LIMITATIONEN	35
SCHLUSSFOLGERUNGEN	35
LITERATURVERZEICHNIS	36
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	42
ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	43
LEBENS LAUF	44
PUBLIKATIONS LISTE	45
DANKSAGUNG	47

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Management der Rhythmuskontrolle bei kürzlich neu aufgetretenem Vorhofflimmern (VHF).....	14
Abbildung 2: Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern	18
Abbildung 3: modifizierter National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)	24
Abbildung 4: Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA), Testversion 3.....	26
Abbildung 5: Flow-Chart der Studienpopulation	27
Abbildung 6: normales zerebrales MRT zwei Wochen nach der elektrischen Kardioversion.....	29
Tabelle 1: kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität assoziiert mit Vorhofflimmern.....	10
Tabelle 2: EHRA Score zur Einteilung Schweregrad der Symptomatik bei VHF	13
Tabelle 3: Einschätzung des Schlaganfallrisikos pro Jahr anhand des CHA ₂ DS ₂ -Vasc-Score	17
Tabelle 4: HAS-BLED-Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos bei Therapie des VHF mit Antikoagulanzen (INR= International Normalized Ratio).....	19
Tabelle 5: Ausgangswerte der Studienpopulation.....	28
Tabelle 6: Ergebnisse der neurologischen und neurokognitiven Untersuchungen vor und zwei Wochen nach der elektrischen Kardioversion beim Follow-up	29
Tabelle 7: Auswertung der 24h-Holter-EKGs.....	30
Tabelle 8: Auswertung der neurologischen Funktion vor und nach eKV der einzelnen Patientengruppen DOAK vs. Phenprocoumon	32
Tabelle 9: Auswertung der kognitiven Funktion vor und nach eKV der einzelnen Patientengruppen DOAK vs. Phenprocoumon	32

Zusammenfassung

Hintergrund

Die weltweit häufigste Herzrhythmusstörung im Erwachsenenalter ist das Vorhofflimmern. Etwa 10 % der Bevölkerung im Alter von 80 Jahren betrifft diese Erkrankung. In Deutschland ist ungefähr 1% der Bevölkerung, also etwa 800.000 Menschen betroffen. Für Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ist die elektrische Kardioversion eine etablierte Therapieoption. In den ersten Wochen nach der elektrischen Kardioversion steigt das Risiko für klinisch relevante zerebrale Thrombembolien, weswegen eine Antikoagulation für diesen Zeitraum empfohlen wird. Unabhängig von klinisch bemerkten cerebralen thrombembolischen Ereignissen kann es zum Auftreten stummer cerebraler Läsionen kommen. Zu Beginn dieser klinischen Studie gab es wenige Daten zur Inzidenz von akuten zerebralen Läsionen nach elektrischer Kardioversion, vor allem bei Patienten die mit neuen oralen Antikoagulantien behandelt wurden.

Ziele

Anhand dieser Arbeit soll mittels einer zerebralen MRT die Inzidenz von akuten zerebralen Läsionen evaluiert werden. Weiteres Ziel ist die Beurteilung der neurologischen und kognitiven Funktionen nach elektrischer Kardioversion. Alle Patienten erhielten im Anschluss an die elektrische Kardioversion entweder Phenprocoumon oder direkte orale Antikoagulantien.

Methoden und Ergebnisse

Die prospektive, monozentrische BEST-DETECT-Studie umfasst 77 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (mittleres Alter $71,3 \pm 5,3$ Jahre, davon 34 weiblich). Ein 3 Tesla MRT erfolgte 24 Stunden vor und zwei Wochen nach der elektrischen Kardioversion, um die zerebralen Läsionen detektieren zu können. Zudem wurde die

Beurteilung der kognitiven Funktionen anhand des Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) und eine Einschätzung der neurologischen Funktionen mittels National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) vor und nach Kardioversion vorgenommen. Direkte orale Antikoagulantien erhielten 65 Patienten (Apixaban 34/77 (44%), Rivaroxaban 16/77 (21%), Edoxaban 4/77 (5%), Dabigatran 11/77 (14%) und 12/77 (16%) Patienten erhielten Phenprocoumon). Der mittlere CHa₂DS₂-Vasc-Score aller Studienteilnehmer betrug $2,9 \pm 0,6$. Bei keinem Patienten konnte beim Follow up eine neue akute zerebrale Läsion im 3 Tesla MRT detektiert werden. Neurologische sowie kognitive Funktionen waren nach der elektrischen Kardioversion unverändert (NIHSS-Score: $p= 0,63$; MoCA Score: $p= 0,65$).

Schlussfolgerung

Es konnte gezeigt werden, dass die elektrische Kardioversion eine gut etablierte und sichere Methode ist, um Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus zu konvertieren. Des Weiteren haben Patienten ein geringes Risiko eine Einschränkung der neurokognitiven Funktion oder ein stummes thrombembolisches Ereignis zu entwickeln, insbesondere wenn sie mit oralen Antikoagulantien im Anschluss an die Kardioversion behandelt werden.

Abstract

Background

Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia among adults worldwide, affecting 10% of the people aged 80 years or older; 1% of the German population, are affected. Patients suffering from persistent atrial fibrillation benefit from electrical cardioversion as an established option of therapy. The risk of clinically relevant cerebral thromboembolism is increased during the first weeks after electrical cardioversion, therefore anticoagulation during this period is recommended. Despite of clinical recognized cerebral thromboembolic events, there is a risk for the appearance of silent cerebral lesions. There were data lacking regarding acute cerebral lesions after electrical cardioversion, particularly in patients treated with non-vitamin K antagonists.

Aims

The aim of this work is to evaluate the incidence of MRI detected acute brain lesions, as well as to evaluate the neurologic und cognitive function after electrical cardioversion. All patients were treated with Phenprocoumon or Non-vitamin K Antagonists after electrical cardioversion.

Methods and Results

The prospective monocentric BEST-DETECT study included 77 patients with persistent atrial fibrillation (mean age $71,3 \pm 5,3$ age, 34 female). Cerebral 3 tesla MRI was performed 24 hours before and two weeks after electrical cardioversion to detect cerebral lesions. Furthermore, the cognitive function was evaluated using the Montreal Cognitive Assessment test (MoCA) and neurologic function was estimated using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) before and after cardioversion. 65 patients were treated with Non-vitamin K anatagonists (Apixaban 34/77 (44%), Rivaroxaban 16/77 (21%), Edoxaban 4/77 (5%), Dabigatran 11/77 (14%) and 12/77 (16%) were treated with Phenprocoumon. The mean CHA₂DS₂-Vasc-score of the study

population was $2,9 \pm 0,6$. Cerebral 3 tesla MRI detected no new acute brain lesion among the study population after cardioversion. Cognitive and neurologic function presented unaffected at the follow-up (NIHSS- Score: $p= 0,63$; MoCA Score: $p= 0,65$).

Conclusion

Electrical cardioversion is a well-established and safe therapy method for patients with persistent atrial fibrillation to restore sinus rhythm. In addition, when treated with oral anticoagulants immediately after cardioversion patients have a low risk of developing neurocognitive decline or silent thromboembolic events.

Einleitung

Die weltweit häufigste Herzrhythmusstörung (HRST) im Erwachsenenalter ist das Vorhofflimmern (VHF). Etwa 10% der Bevölkerung im Alter von 80 Jahren betrifft diese Erkrankung [1, 2]. In Deutschland sind ungefähr 1% der Bevölkerung, also etwa 800.000 Menschen betroffen [3]. Einige Risikofaktoren für die Entwicklung von VHF sind arterielle Hypertonie, Adipositas, koronare Herzkrankheit, akuter Myokardinfarkt, Herzklappenvitien, herzchirurgische Eingriffe, Herzinsuffizienz, bradykarde Herzrhythmusstörungen und genetische Faktoren [3]. Die möglichen Auswirkungen von VHF sind in Tabelle 1 dargestellt.

Pathogenese

Die pathophysiologische Entstehung dieser tachykarden HRST basiert auf einer Störung der koordinierten Vorhoferregung, es kommt zu einem Reentry-Mechanismus, der von diversen Zentren im Vorhof hervorgerufen wird. Ein einheitlicher Erklärungsansatz zur Entstehung des Reentry-Mechanismus liegt derzeit nicht vor, es existieren aber mehrere Hypothesen.

Trigger-Hypothese

VHF kann insbesondere durch Trigger aus den Pulmonalvenen ausgelöst werden [4]. Als Ursache gelten fokale elektrische Depolarisationen in den Muskelbündeln innerhalb der Pulmonalvenen [4]. Dies ist Grundlage für das heute vielfach angewandte interventionelle Verfahren der kathetergestützten Pulmonalvenenisolation (PVI), bei der eine elektrische Isolation der Pulmonalvenen mittels Katheterablation in einer Elimination dieser Trigger resultiert [5].

Vorkommen	Assoziation mit Vorhofflimmern
Tod	steigende Mortalität, besonders kardiovaskulär bedingt durch Herzversagen, plötzlichen Tod oder Schlaganfall.
Schlaganfall	in 20-30% der Fälle durch VHF bedingt; steigende Anzahl an Patienten mit Schlaganfall die an klinisch stummen, paroxysmalen VHF leiden.
Krankenhauseinweisungen	10-40% der VHF-Patienten werden jedes Jahr in Krankenhäuser eingewiesen.
Lebensqualität	Eingeschränkte Lebensqualität bei VHF Patienten unabhängig von anderen kardiovaskulären Konditionen.
Linksventrikuläre Dysfunktion und Herzversagen	bei 20-30 % der Patienten liegt eine linksventrikuläre Dysfunktion vor, die durch VHF verursacht wird oder sich dadurch verschlechtert. Sie kann aber auch erhalten bleiben trotz lang-anhaltendem VHF.
Kognitive Verschlechterung und vaskuläre Demenz	kognitive Verschlechterung und vaskuläre Demenz können bei antikoagulierten Patienten mit VHF auftreten; „white matter lesions“ im Gehirn treten häufiger bei VHF Patienten auf als bei Patienten ohne VHF.

Tabelle 1: kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität assoziiert mit VHF (VHF= Vorhofflimmern) (modifizierte Abbildung aus den ESC-Guidelines zum Management von Vorhofflimmern [6])

Remodelling Vorhofstruktur

Im Vorhof des Herzens wird durch verschiedene Risikofaktoren (z.B. Hypertonus) aber auch durch das VHF selbst ein strukturelles Remodelling beobachtet [6]. Dieses äußert sich in einer vermehrten Induktion von inflammatorischen Zellen im Vorhof, einer Hypertrophie der Myozyten und einer Infiltration von Fettzellen im Vorhof [7-10]. Aufgrund des strukturellen Remodellings kommt es zu einer elektrischen Dissoziation zwischen den einzelnen Muskelfasern [11]. Diese funktionellen und strukturellen Veränderungen im Vorhofmyokard sowie der generell verminderte Blutfluss im linken Vorhofohr können zu einem prothrombotischen Milieu führen. Daher können auch kurze Episoden von VHF zu einer vermehrten Expression von prothrombotischen Faktoren an der Endotheloberfläche des Vorhofs führen, wie zum Beispiel die Aktivierung von Thrombozyten und Entzündungszellen. Dies resultiert wiederum in einem gesteigerten prothrombotischen Milieu [12, 13].

Multiple Wavelet-Hypothese und Rotoren- Hypothese

Die "multiple-wavelet-hypothesis" geht von mehreren Erregungsfronten in beiden Vorhöfen aus, die koexistieren und voneinander unabhängig sind [14]. Wenn diese dann aufeinandertreffen, kommt es zur Auslöschung und gleichzeitig werden neue Erregungsfronten hervorgerufen [14].

Bei der Rotoren-Hypothese treten im linken Vorhof ein oder mehrere kreisende Erregungen (sog. Rotoren) auf, die die hochfrequente periodische Aktivität des VHF erzeugen [15]. Auch hier kommt es zu einer Ausbreitung der Wellenfronten über die gesamten Vorhöfe, bis sie im Verlauf in unabhängige Tochterwellen brechen [15]. Somit können diese verantwortlich für die typische ungeordnete fibrillatorische Aktivität der Vorhöfe sein [15].

Diagnostik und Klassifikation des VHF

Typische Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) beim VHF sind zum einen fehlende p-Wellen, bzw. p-Wellen mit wechselnder Morphologie als Zeichen der

unkoordinierten Vorhoferregung und zum anderen irreguläre RR-Intervalle die als „Arrhythmia absoluta“ bezeichnet werden und durch die unregelmäßige Überleitung auf die Herzkammern entstehen.

VHF wird gemäß der Leitlinie von 2016 der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) in fünf verschiedene Typen eingeteilt. Dabei entscheidend sind der Zeitpunkt der Diagnosestellung und die Dauer des VHF zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Neu aufgetretenes VHF wurde vorher noch nicht diagnostiziert, unabhängig von der Dauer der HRST und möglichen VHF-assoziierten Symptomen [6]. Paroxysmales VHF kann selbstlimitierend sein, meist nach 48 Stunden oder aber bis zu sieben Tage andauern mit spontaner Konversion in den Sinusrhythmus oder es wird durch Kardioversion innerhalb von 48 Stunden beendet [6]. VHF, welches länger als 7 Tage besteht oder durch elektrische oder medikamentöse Kardioversion nach 7 Tagen kardiovertiert wird, bezeichnet man als persistierendes VHF [6]. Besteht das VHF für ≥ 1 Jahr spricht man von einem lang-anhaltend persistierenden VHF [6]. Beim permanenten VHF wird die HRST vom Patienten und behandelnden Arzt toleriert und keine Rhythmus-erhaltende Behandlung mehr angestrebt [6].

Klinische Symptomatik des VHF

Die Symptomatik des VHF ist sehr variabel und es können durchaus auch asymptomatische Episoden des VHF auftreten. Die Symptome reichen von Dyspnoe und Müdigkeit, Palpitation, Schwindel bis hin zu Angina pectoris, allerdings können diese Symptome auch durch bereits bestehende Erkrankungen hervorgerufen werden [16].

Eine Einteilung der Symptomatik bezüglich ihres Schweregrades erfolgt anhand des EHRA Scores (European Heart Rhythm Association score of atrial fibrillation). Die ESC hat in ihrer Leitlinie von 2016 eine Klasse IC Empfehlung ausgesprochen zur Verwendung des modifizierten EHRA-Scores [6] (Tabelle 2). Patienten, die nach dem Score zur Gruppe 1 gehören, präsentieren sich weitestgehend asymptomatisch, wohingegen Patienten in der Gruppe 4 ihren normalen täglichen Aktivitäten nicht mehr nachgehen können, da sie das VHF auch in Ruhe kaum tolerieren [3].

EHRA Score	Symptome	Beschreibung
1	keine	VHF bleibt asymptomatisch
2a	mild	Alltagsaktivität nicht beeinträchtigt
2b	moderat	Alltagsaktivität nicht beeinträchtigt, aber Patienten fühlen sich gestört durch Symptomatik
3	schwerwiegend	Alltagsaktivität beeinträchtigt durch ausgeprägte Symptomatik
4	behindernd	Alltagsaktivitäten sind nicht mehr möglich

Tabelle 2: EHRA Score zur Einteilung Schweregrad der Symptomatik bei VHF (modifizierte Tabelle aus den ESC-Guidelines zum Management vom Vorhofflimmern [6])

Therapie und Komplikationen von VHF

Grundsätzlich stehen an erster Stelle Maßnahmen zur Thrombembolieprophylaxe und zur Frequenzkontrolle bei hämodynamisch stabilen Patienten, um zu hohe Kammerfrequenzen und die Entstehung thrombembolischer Ereignisse zu vermeiden. Im Verlauf wird in Abhängigkeit von der Symptomatik bzw. Komorbiditäten und Patientenalter in vielen Fällen eine Rhythmuskontrolle mit Wiederherstellung und Erhalt des Sinusrhythmus angestrebt. Des Weiteren sollten auch die auslösenden oder die VHF- unterhaltenden Begleiterkrankungen therapiert werden.

Frequenzkontrolle

Die Frequenzkontrolle trägt oft zu einer Verbesserung der bestehenden Symptomatik von VHF- Patienten bei und erfolgt medikamentös durch die Verwendung von Beta-Blockern, Herzglykosiden (Digoxin), Calciumkanal-Blockern (Diltiazem und Verapamil) oder

gegebenenfalls als eine Kombinationstherapie der genannten Medikamente [6]. Beta-Blocker als Monotherapie gelten als vorrangige Erstlinientherapie bei VHF zur Frequenzkontrolle [6]. Im Gegensatz zu Digoxin erzielen Beta-Blocker eine bessere Herzfrequenzkontrolle, daher erhalten sie von der ESC in der aktuellen Leitlinie zum Management von VHF eine Klasse IB Empfehlung [6].

Rhythmuskontrolle

Eine Rhythmuskontrolle erfolgt primär, wenn die Symptomatik trotz adäquater Frequenzkontrolle persistiert (Klasse IB Empfehlung) [6]. Hierzu gibt es verschiedene Möglichkeiten: Die medikamentöse (mKV) oder elektrische Kardioversion (eKV), bzw. die Katheterablation. Eine Übersicht zum Management des VHF ist in Abbildung 1 dargestellt.

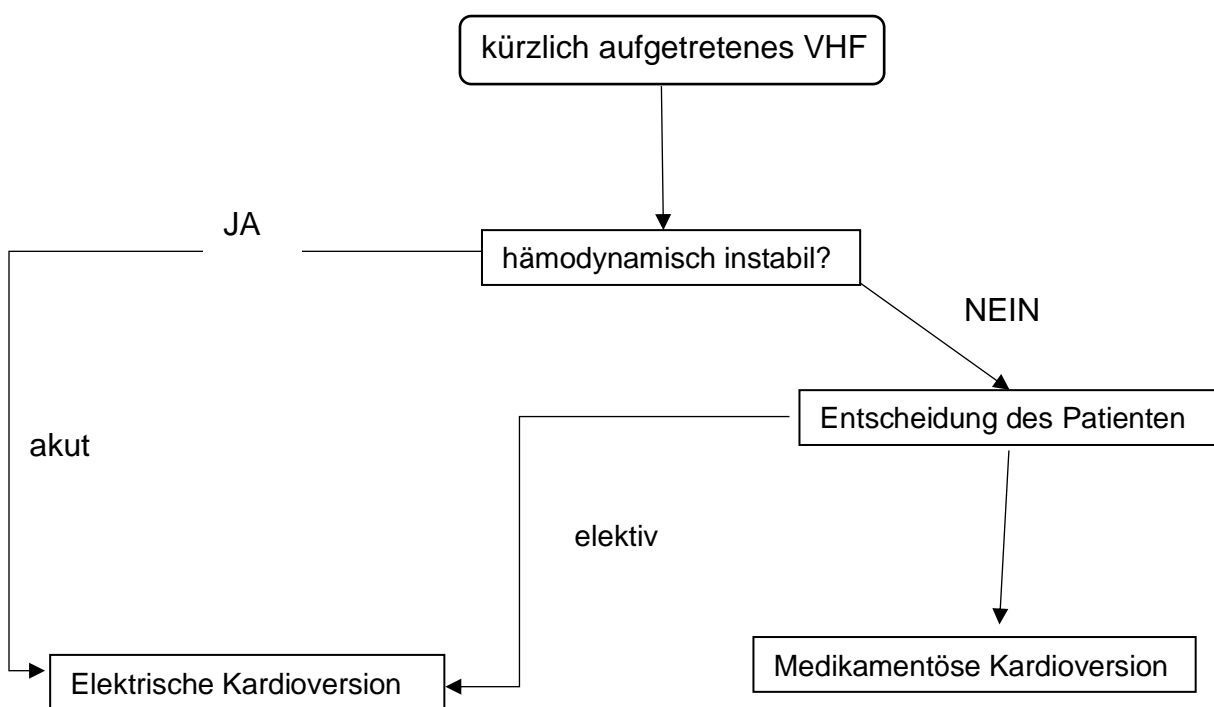


Abbildung 1: Management der Rhythmuskontrolle bei kürzlich neu aufgetretenem Vorhofflimmern (VHF) (modifizierte Abbildung aus den ESC-Guidelines zum Management von Vorhofflimmern [6])

Medikamentöse Kardioversion

Bei der mKV können Antiarrhythmika oral oder intravenös verabreicht werden. Amiodaron, Flecainid, Ibutilid, Propafenon und Vernakalant sind laut der Europäischen VHF-Leitlinie zur mKV geeignet, jedoch besteht für Vernakalant nur eine eingeschränkte Zulassung und Ibutilid ist in Deutschland nicht verfügbar [17]. Ein weiteres Procedere ist die sogenannte „pill in the pocket“ Therapie: Dabei erhalten die Patienten mit VHF <48h Dauer ohne oder mit nur geringer bestehender struktureller Herzkrankheit eine orale Gabe von Propafenon oder Flecainid. Dies wird unter EKG-Überwachung durchgeführt und kann bei erfolgreicher und komplikationsloser Therapie vom Patienten bei einem VHF-Rezidiv zukünftig alleine zu Hause durchgeführt werden [17]. Ebenso kann auch Amiodaron in hoch dosierter oraler Dosis verabreicht werden, um bei kürzlich aufgetretenem VHF eine mKV zu erzielen [18]. Bei 50% der Patienten mit kürzlich aufgetretenem VHF ist die medikamentöse Kardioversion erfolgreich, allerdings erreicht man eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus schneller und effektiver durch die elektrische Kardioversion [19-25].

Elektrische Kardioversion

Die eKV kommt zum Einsatz, wenn die Patienten mit VHF hämodynamisch instabil werden oder als Alternative zur mKV (Klasse IB Empfehlung) [24, 26-28]. Hierzu werden die Patienten unter Kurznarkose in der Regel mit Midazolam oder Propofol und kontinuierlicher Überwachung der Vitalparameter mit einer biphasischen Schockabgabe eines Defibrillators behandelt. Die anterior-posteriore Elektrodenposition erzeugt ein stärkeres Schockfeld im linken Vorhof als die antero-laterale Position, weshalb hiermit eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus häufiger gelingt [29-31].

Interventionelle Therapieverfahren

Ein weiterer Ansatz zur Behandlung des VHF besteht in der interventionellen Therapie mittels Katheter-Ablationsverfahren. Bei diesen Verfahren kann bei Patienten mit symptomatischem paroxysmalen oder persistierenden VHF der SR erhalten oder

wiederhergestellt werden. Die Klasse-IA-Empfehlung bezieht sich hierbei auf eine Zweitlinientherapie, nach Intoleranz oder Versagen der antiarrhythmischen medikamentösen Therapie [6]. Eine Klasse IIaC-Empfehlung zur Katheterablation liegt bei symptomatischem persistierendem VHF vor [6].

Pulmonalvenenisolation (PVI)

Grundlage der PVI stellt der vermutete Pathomechanismus des VHF dar: die „Trigger-Hypothese“. Bei der PVI werden zunächst die Gefäßostien dargestellt, um dann die vorhofnahe Muskulatur der Pulmonalvenen in der Regel mit Hilfe einer Hochfrequenzstrom- Katheterablation zu veröden [5]. Zudem existieren alternative Energiequellen wie die Cryo-Ablation oder Laser-Ablation. Dadurch wird der Trigger in den Pulmonalvenen vom atrialen Myokard isoliert und eine Weiterleitung des myoelektrischen Impulses auf den Vorhof unterbunden [5].

Komplikationen des VHF

Patienten, die unter VHF leiden, haben neben klinischen Symptomen zudem ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von thrombembolischen Ereignissen sowie Schlaganfällen. Eine Einschätzung des Schlaganfall- und Embolierisikos bei Patienten mit VHF erfolgt durch Erhebung des CHA₂DS₂-Vasc-Score. Prädiktive Faktoren sind demnach das Vorliegen von Gefäßerkrankungen, das Alter und Hypertonus. Weitere Faktoren sind bereits bestehende oder vorangegangene Erkrankungen wie Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken und chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion. Anhand des ermittelten Scores ergibt sich für den Patienten eine Einschätzung des Schlaganfallrisikos pro Jahr (Tabelle 3).

CHA ₂ DS ₂ -Vasc- Score	Schlaganfallrisikos/Jahr in %
0	0%
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2%

Tabelle 3: Einschätzung des Schlaganfallrisikos pro Jahr anhand des CHA₂DS₂-Vasc-Score (modifizierte Abbildung aus den ESC-Guidelines zum Management von Vorhofflimmern [6])

Liegt der CHA₂DS₂-Vasc- Score ≥ 2 sollte eine orale Antikoagulation mit einem Ziel INR (International Normalized Ratio) von 2,0-3,0 erfolgen, da das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden bei 2,2% pro Jahr liegt (Klasse IA-Empfehlung) [2]. Bei steigendem Score erhöht sich auch das Risiko für einen Schlaganfall. Bei einem CHA₂DS₂-Vasc-Score= 1 sollte eine orale Antikoagulation nach individueller Abwägung unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos erwogen werden (Abbildung 2 und Tabelle 4) [2].

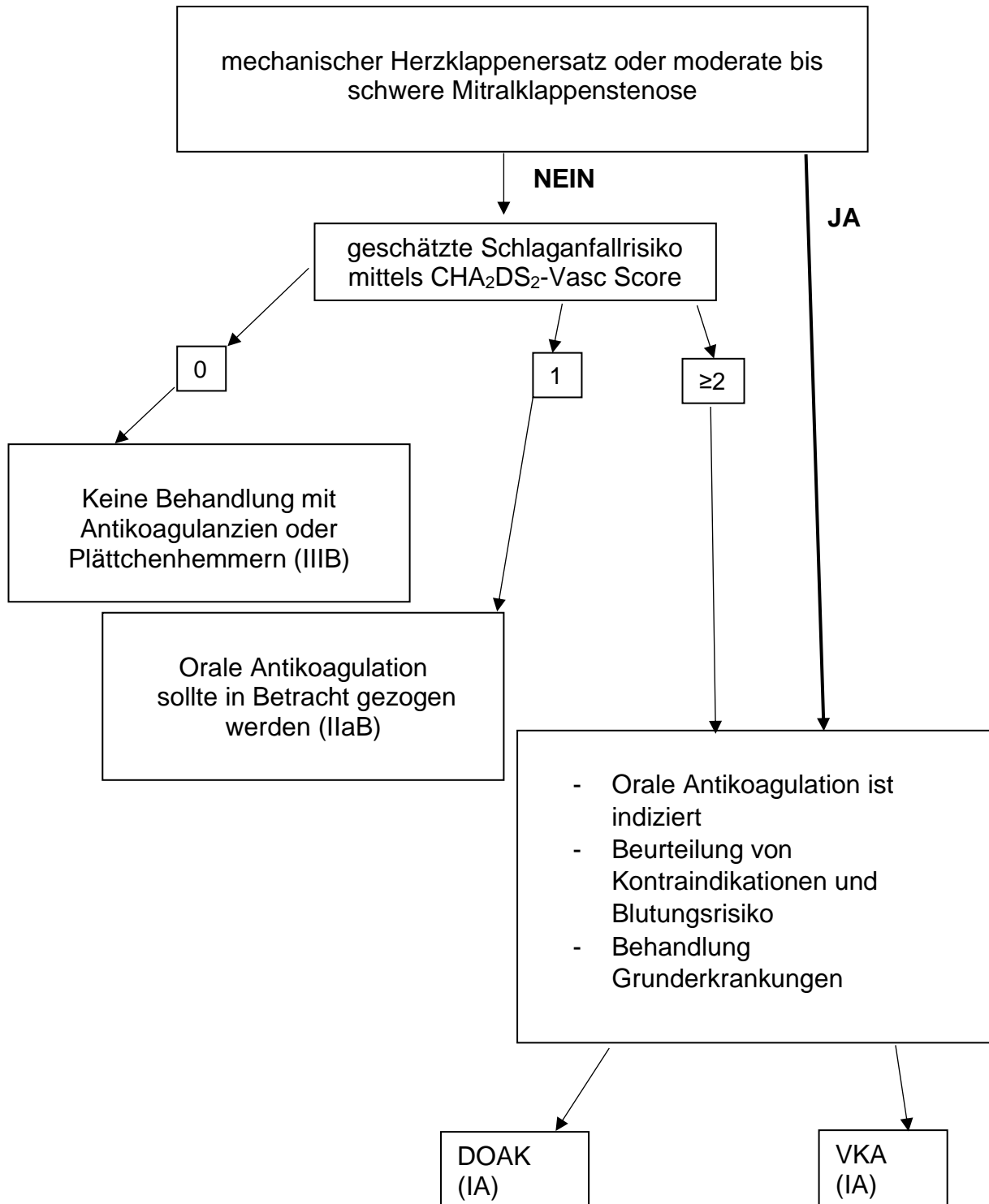


Abbildung 2: Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern (DOAK= direkte orale Antikoagulanzen; VKA= Vitamin-K-Antagonisten) (modifizierte Abbildung aus den ESC-Guidelines zum Management von Vorhofflimmern [6])

Score	Parameter	Punkt
H	Hypertonie	1 Punkt
A	Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion	1-2 Punkte
S	Schlaganfall	1 Punkt
B	Blutung	1 Punkt
L	Schwankende INR-Werte	1 Punkt
E	Alter > 65 Jahre	1 Punkt
D	Medikamenteneinnahme oder Alkoholkonsum	1-2 Punkte

Tabelle 4: HAS-BLED-Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos bei Therapie des VHF mit Antikoagulanzen (INR= International Normalized Ratio) (modifizierte Abbildung aus den ESC-Guidelines zum Management von Vorhofflimmern [6])

Zum Ausschluss von Thromben im Vorhof oder Vorhofohr werden eine periprozedurale Antikoagulation und ein transösophageales Echokardiogramm (TEE) vor der elektrischen Kardioversion empfohlen (Klasse IB-Empfehlung) [2].

Für die direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) wird in der Europäischen VHF-Leitlinie eine Klasse-IA-Empfehlung ausgesprochen, da diese bei vergleichbarer Schlaganfallreduktion weniger intrakranielle Blutungen hervorrufen als zum Beispiel Vitamin-K- Antagonisten [34]. Zudem wird zur Sekundärprävention eines ischämischen Schlaganfalls ebenfalls ein DOAK vorgezogen im Vergleich zum Vitamin-K-Antagonist (VKA) Phenprocoumon (Klasse IB-Empfehlung) [32].

Zielsetzung dieser Arbeit

Neben den genannten Symptomen ist VHF auch die Hauptursache bei vier von fünf Schlaganfällen [16]. Zusätzlich wird VHF in Zusammenhang gebracht mit einer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit, am ehesten, weil subklinische oder klinisch stumme Schlaganfälle möglicherweise auch zu Gedächtnisbeeinträchtigungen führen können [33]. In der Vergangenheit gab es zwei Studien, die sich mit dem Auftreten dieser klinisch stummen zerebralen Läsionen nach erfolgter eKV befasst haben. Da man annahm, dass die meisten embolischen Ereignisse innerhalb von vier Wochen nach eKV

auftreten, wurde der Zeitpunkt zur Follow-up Untersuchung in einer dieser Studien nach vier Wochen festgelegt [34]. Bei dieser Studie zeigten 6 von 127 Patienten (4,7%) mit persistierenden VHF neue zerebrale Läsionen nach vier Wochen im 1,5 Tesla MRT [34]. Eine Metaanalyse von 32 weiteren Studien zeigte aber, dass die meisten klinisch stummen Embolien innerhalb der ersten Woche postinterventionell auftreten [35]. Die zweite Studie wählte einen kürzeren Follow-up Zeitraum für das zerebrale MRT und konnte bei 62 Patienten mit persistierendem VHF keine neuen Läsionen im 1,5 Tesla MRT nach 24 Stunden nachweisen [36]. Die Durchführung eines MRTs innerhalb von 24h nach eKV kann allerdings kritisch diskutiert werden, da hier das atriale stunning möglicherweise noch zumindest teilweise besteht und eine Ausschwemmung von thrombembolischem Material insgesamt weniger wahrscheinlich ist. Beide Studien haben nur Patienten betrachtet, bei denen eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon durchgeführt wurde.

Im Rahmen der klinischen Pilotstudie „BEST DETECT“ soll nun die Inzidenz von klinisch stummen zerebralen Läsionen nach eKV unter Antikoagulation mit DOAKs evaluiert werden.

Als „atrial stunning“ wird die vorübergehende mechanische Dysfunktion vom Vorhof und dem Vorhofohr genannt, nachdem das VHF oder Vorhofflattern wieder in den SR konvertiert wurde [37]. Calcium-Akkumulation im Zytosol [38-43], Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie des Vorhofs [37] und Hibernation des Vorhofs [44-46] werden als mögliche Auslöser angenommen. Die Inzidenz des atrial Stunnings nach KV variiert zwischen 38% bis zu 80% [37]. Man vermutet einen Zusammenhang zwischen atrialem Stunning und Stunning des linken Vorhofohres als Ursache für das steigende Risiko eines thrombembolischen Ereignisses Stunden bis Wochen nach der Kardioversion von VHF in den SR [47-51]. Deshalb ist es wichtig, diesen Zustand bei der Festlegung des Follow-up Termins nach KV zu berücksichtigen. Bei der BEST DETECT Studie wurde das Follow-up für ein Schädel-MRT daher für den Zeitraum 14 Tage nach der eKV terminiert.

Methodik

Im Zeitraum von April 2016 und April 2019 wurden in dieser Studie 77 Patienten eingeschlossen. Es handelt sich um eine prospektive, monozentrische Pilotstudie, welche in der Medizinischen Klinik für Kardiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, am Campus Benjamin Franklin durchgeführt wurde. Die Studie wird von der Deutschen Stiftung für Herzforschung finanziert, eine Genehmigung von der lokalen Ethikkommission liegt vor (EA4/031/15).

In die Studie wurden Patienten mit persistierendem VHF eingeschlossen, welche mindestens 18 Jahre alt waren und einen CHA₂DS₂-Vasc- Score ≥ 2 hatten. Zudem mussten sie Ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme abgeben. Kontraindikationen für ein zerebrales MRT und TEE oder Gründe, die gegen eine orale Antikoagulation sprachen, waren als Ausschlusskriterien festgelegt. Des Weiteren wurden keine Patienten mit paroxysmalem oder permanentem VHF in diese Studie aufgenommen. Weitere Ausschlusskriterien waren kardiale Interventionen, die in den letzten 3 Monaten vor der geplanten eKV durchgeführt wurden oder das Vorliegen eines Schlaganfalls oder zerebralen ischämischen oder hämorrhagischen Ereignisses im selben Zeitintervall.

Alle Patienten erhielten vor der eKV und an einem Follow-up Termin (FU) 2 Wochen nach der eKV eine zerebrale Bildgebung mittels 3 Tesla MRT sowie eine neurologische und kognitive Untersuchung (Details s.u.). Zum Ausschluss intrakardialer Thromben erhielten alle Patienten ein TEE vor der eKV und die orale Antikoagulation wurde für mindestens 4 Wochen nach der eKV fortgeführt.

Transösophageale Echokardiografie vor der eKV

Die transösophageale Echokardiographie beschreibt die Ultraschalluntersuchung des Herzens, die durch den Ösophagus erfolgt. Dadurch lassen sich einige Bereiche des Herzens und der großen angrenzenden Gefäße besser im Detail erkennen. Insbesondere mögliche Thromben im linken Vorhofohr können so vor der eKV detektiert werden. Die TEE-Untersuchung im Rahmen dieser Studie erfolgte bei allen Patienten unter Narkose mit Propofol und Midazolam. Verwendete Geräte stammten von der Firma GE (Vivid E9

und Vivid S6, GE Healthcare, Milwaukee, USA). Die Auswertung der Bilder erfolgte mithilfe der Software des Herstellers (Echopac, GE). Der linke Vorhof sowie das linke Vorhofrohr wurden auf spontane Echokontraste und Thromben untersucht. Zusätzlich wurde der Durchmesser des linken Vorhofs und die Flussgeschwindigkeit im linken Vorhofrohr bestimmt.

Zerebrale Magnetresonanztomographie

Eine zerebrale Magnetresonanztomographie (MRT) wurde bei jedem Patienten innerhalb von 24 Stunden vor der eKV und zwei Wochen nach der eKV im Rahmen des Follow-ups durchgeführt. Die zerebralen 3 Tesla MRTs (Tim Trio; Siemens AG, Erlangen, Germany) wurden am Centrum für Schlaganfallforschung Berlin, Standort Campus Benjamin Franklin durchgeführt. Folgende Sequenzen wurden verwendet: hoch auflösende Diffusions-gewichtete Bildgebung DWI (TE= 93ms; TR=8900ms; Größenraster 192x192; Gesichtsfeld 230mm; Schichtdicke= 2,5mm, 50 Schichten; $b_0 = 0\text{s/mm}^2$, $b_1 = 1000\text{s/mm}^2$; Abstand= 0mm), 3D fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (TE= 364ms; TR= 5000ms; TI =1800ms; Größenraster = 256x256; Gesichtsfeld =280mm; Schichtdicke 1,1mm, 144 Schichten) und T2* (TE =20ms; TR =669ms; Größenraster = 320x320; Gesichtsfeld = 220mm; Schichtdicke = 5mm, 25 Schichten; Abstand = 0,5mm). Sämtliche Ergebnisse wurden von einem qualifizierten Neuroradiologen am Standort Campus Benjamin Franklin der Charité Universitätsmedizin Berlin, Abteilung für Neurologie, begutachtet und verifiziert. Dabei diente die MRT-Aufnahme 24 Stunden vor der eKV als Ausgangsbild, um spätere, neue Läsionen sicher abgrenzen zu können.

Elektrische Kardioversion

Die externe elektrische Kardioversion erfolgt als R-Zacken synchrone Impulsabgabe eines biphasischen Schocks von 150-200 Joule. Die eKV wurde überwiegend in anterior-posteriorer Positionierung der Patch-Elektroden in Kurznarkose mit Etomidate und Midazolam vorgenommen. Das Ziel dieser Behandlung ist es, den Patienten in einen stabilen Sinusrhythmus zu überführen. Daher ist es wichtig, dass die Schockabgabe QRS-synchron erfolgt, um einen Einfall der Schockabgabe in die vulnerable Phase der

Repolarisation zu vermeiden, da hier die Gefahr der Induktion von Kammerflimmern besteht. Zeigte sich die erste Schockabgabe frustrierend, erhielten die Patienten eine zweite und gegebenenfalls noch eine dritte Schockabgabe, mit einer Energie von 200 Joule. Während der externen eKV wurden die wichtigsten Vitalparameter konstant überwacht. Hierzu erfolgten die kontinuierliche Messung der peripheren Sauerstoffsättigung und eine nicht-invasive Blutdruckmessung. Zudem wurde ein 12-Kanal-EKG geschrieben, um mögliche Rhythmusstörungen detektieren zu können, die als Komplikation nach einer elektrischen Kardioversion auftreten können. Nach erfolgter eKV wurden die Patienten durchgehend auf der kardiologischen Normalstation telemetrisch überwacht.

Neurologische Untersuchungen

Alle Studienteilnehmer erhielten innerhalb von 24 Stunden vor und zwei Wochen nach der eKV eine neurologische und kognitive Untersuchung. Die neurologische Untersuchung und Beurteilung erfolgte anhand des National Institutes of Stroke Scale (NIHSS) Score (Abbildung 3). Mithilfe dessen können akute Schlaganfälle anhand der Symptomatik früh erkannt werden oder eine Verlaufsbeurteilung eines Schlaganfalls vorgenommen werden. Der NIHSS Score umfasst 13 neurologische Parameter, unter anderem die Vigilanz, die Sprache sowie die Motorik der Extremitäten. Je höher die ermittelte Gesamtpunktzahl des NIHSS Score ist, desto schwerwiegender ist ein Schlaganfall. Die Erhebung des NIHSS Score erfolgte durch ein Team von zertifizierten Neurologen (CSB- Centrum für Schlaganfallforschung Berlin, am Campus Benjamin Franklin).

1a	Bewusstsein	0 wach, unmittelbar antwortend 1 benommen, aufmerksam bei geringer Stimulation 2 somnolent/soporös, aufmerksam bei wiederholter/starker Stimulation 3 Koma; nur motorische/vegetative/gar keine Reflexe	
1b	Orientierung	<i>Frage nach Alter und Monat</i> 0 beide richtig 1 eine richtig 2 keine richtig	
1c	Befolgung von Aufforderungen	<i>Aufforderung Öffnen und Schließen Hand & Augen</i> 0 beide richtig 1 eine richtig 2 keine richtig	
2	Gesichtsfeld	0 normal/nicht beurteilbar 1 partielle Hemianopsie 2 komplette/bilaterale Hemianopsie	
3	Okulomotorik	0 normal 1 partielle Blickparese (abnorm überwindbare Blickwanddeviation/mangelnde Kooperation) 2 forcierte Blickdeviation/komplette Blickparese durch VOR nicht überwindbar	
4	Fazialisparese	0 normal 1 geringe Parese (Asymmetrie der unteren Gesichtshälfte) 2 partielle Parese (untere Gesichtshälfte) 3 vollständige Parese (obere und untere Gesichtshälfte)	
5	Sprache/Aphasie	0 normal 1 leicht bis mittelschwer (Beschreibung Bilder schwierig bis unmögl.) 2 schwer (Zuhörer trägt das Gespräch u. muss in hohem Umfang raten u. interpretieren) 3 globale Aphasie, Stumm/bei Koma	
6	Dysarthrie	0 normal 1 leicht bis mittelschwer (mind.: einige Worte verwaschen, höchstens: nur mit Schwierigkeiten zu verstehen) 2 schwer (verwaschene Sprache unverständlich/stumm, anarthrisch)	
7	Ataxie	0 keine/Plegie/Verständnisschwierigkeiten 1 in einer Extremität 2 in zwei Extremitäten	
8	Motorik Beine	0 kein Absinken innerhalb von 5 Sek. bei 30° (auch Amputation/Versteifung) 1 Absinken, aber kein Berühren der Unterlage 2 Anheben gegen Schwerkraft möglich. Halten nicht möglich 3 kein aktives Anheben gegen Schwerkraft, Bein fällt 4 keine Bewegung	rechtes Bein
			linkes Bein
9	Motorik Arme	0 kein Absinken innerhalb von 10 Sek. bei 90° (auch Amputation/Versteifung) 1 Absinken, aber kein Berühren der Unterlage 2 Anheben gegen Schwerkraft möglich, Halten nicht möglich 3 kein aktives Anheben gegen Schwerkraft, Arm fällt 4 keine Bewegung	rechter Arm
			linker Arm
10	Sensibilität	0 normal 1 leicht bis mittelschwer (z.B. reduzierte Spitz-Stumpf Diskriminierung) 2 schwer bis vollständig	
11	Neglect	0 normal/nicht beurteilbar 1 halbseitige Unaufmerksamkeit einer Qualität/Auslöschung bei bilateraler Stimulation 2 schwere halbseitige Unaufmerksamkeit/ in mehreren Qualitäten	
SUMME			

Abbildung 3: modifizierter National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) verwendet vor und nach eKV zur Einschätzung der neurologischen Funktion

Kognitive Untersuchungen

Die kognitiven Untersuchungen wurden anhand des Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) durchgeführt und bewertet (Abbildung 4). Dieser einseitige Test sollte von allen Patienten möglichst in einem Zeitrahmen von zehn Minuten bearbeitet werden. Es gab zwei verschiedene Testversionen, um einen Lerneffekt zwischen dem ersten und dem Follow-up Termin zu vermeiden. Beim MoCA werden unter anderem das Sprachverständnis, die Aufmerksamkeit und die allgemeine Orientierung überprüft. Eine Punktzahl von ≥ 26 von maximal 30 erreichbaren Punkten wurde als normal gewertet, Werte unter 26 lassen auf eine kognitive Beeinträchtigung schließen.

Rhythmus Follow-up

Alle Patienten erhielten zwei Wochen nach der eKV ein Rhythmus Follow-up, welches ein 12-Kanal-Ruhe-EKG und ein 24-Stunden-Holter-EKG beinhaltete. VHF-Rezidive wurden als eine länger als 30 Sekunden andauernde Episode von VHF im Ruhe- oder 24-Stunden-Holter-EKG definiert.

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Alternative Version 3

NAME : _____
Ausbildung : _____
Geschlecht : _____
Geburtsdatum : _____
DATUM: _____

VISUOSPATIAL / EXEKUTIV							PUNKTE
	<p>Zylinder nachzeichnen</p>	<p>Eine Uhr zeichnen (Zehn nach neun) (3 Punkte)</p>					___/5
BENENNEN							
							___/3
GEDÄCHTNIS							
Wortliste vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)		ZUG	EI	HUT	STUHL	BLAU	Keine Punkte
		1. Versuch					
		2. Versuch					
AUFMERKSAMKEIT							
Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/ Sek.) In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen [] 5 4 1 8 7 Rückwärts wiederholen [] 1 7 4							___/2
Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.). Patient soll bei jedem Buchstaben "A" mit der Hand klopfen. Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAA B							___/1
Fortlaufendes Abziehen von 7, mit 80 anfangen [] 73 [] 66 [] 59 [] 52 [] 45 4 oder 5 korrekte Ergebnisse: 3 P., 2 oder 3 korrekt: 2 P., 1 korrekt: 1 P., 0 korrekt: 0 P.							___/3
SPRACHE							
Wiederholen: Sie hörte, sein Rechtsanwalt war derjenige, der nach dem Unfall klagte. [] Die kleinen Mädchen, denen zu viele Süßigkeiten gegeben wurden, bekamen Magenschmerzen. []							___/2
Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben M beginnen [] ____ (N ≥ 11 Wörter)							___/1
ABSTRAKTION							
Gemeinsamkeit von z.B. Banane - Apfelsine = Frucht [] Auge - Ohr [] Trompete - Klavier							___/2
ERINNERUNG							
Worte erinnern OHNE HINWEIS	ZUG	EI	HUT	STUHL	BLAU	Punkte nur bei richtigem Nennen OHNE Hinweis	___/5
Hinweis zu Kategorie							
Optional Mehrfachauswahl							
ORIENTIERUNG							
[] Datum [] Monat [] Jahr [] Wochentag [] Ort [] Stadt							___/6
© Z.Nasreddine MD deutsche Adaptation (2012): K Retz, MD and A Costa Untersucher: _____		Normal ≥ 26 / 30 www.mocatest.org			TOTAL ___/30 + 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung		

Abbildung 4: Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA), Testversion 3, verwendet beim Follow-up nach der elektrischen Kardioversion

Statistische Analysen

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung zusammengefasst und dargestellt. Diese wurden mit Hilfe des Student t-Test analysiert. Kategorische Variablen wurden als relative und absolute Häufigkeiten angegeben und mit Hilfe des Chi Quadrat Test analysiert. Das Vorkommen von Ereignissen ist in absoluten Zahlen und Prozenten dargestellt. Ein Wahrscheinlichkeitswert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Ergebnisse

In dieser Studie wurden insgesamt 77 Patienten mit persistierendem VHF untersucht (Abbildung 5). Bei 6 Patienten wurde kein zweites c-MRT durchgeführt, da sie aus unterschiedlichen Gründen ihre Teilnahme an der Studie beendeten. Im ersten c-MRT vor der eKV zeigte sich bei vier Patienten eine „white matter lesion“ (WML), nebenbefundlich zeigte sich bei einem Patienten zusätzlich ein alter Infarkt der Arteria choroidea anterior. Die WML stellt sich als hyperintense Dichteminderung des Marklagers in der T2-Wichtung des MRTs dar und kennzeichnet die diffuse Degeneration der Substantia alba durch flächige Demyelinisierung. Diese erscheint meist symmetrisch periventriculär und kommt u.a. gehäuft bei Patienten mit vaskulären Störungen oder dementiellen Prozessen vor.

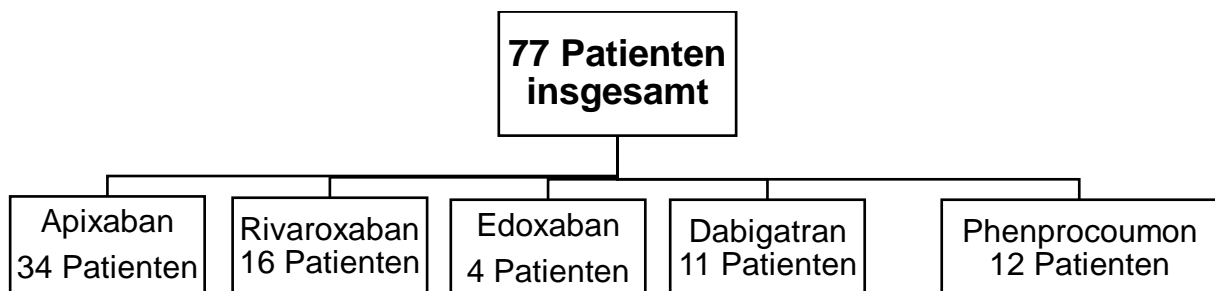


Abbildung 5: Flow-Chart der Studienpopulation

Die Baseline-Charakteristika der gesamten Studienpopulation und die Aufteilung der einzelnen Präparate sind in Tabelle 5 dargestellt.

Patientenanzahl	77
Alter, Jahren (Mittel, SA)	71,3 ± 5,3
Frauen, n (%)	34 (44)
BMI (Mittel, SA)	26,7 ± 4,6
LVEF, % (Mittel, SA)	57,6 ± 4,6
persistierendes Vorhofflimmern, n (%)	77 (100)
Koronare Herzerkrankung, n (%)	14 (18)
arterielle Hypertonie, n (%)	65 (84)
Diabetes Mellitus, n (%)	18 (23)
Durchmesser linker Vorhof, cm (Mittel, SA)	65,3 ± 10,6
CHA ₂ DS ₂ -Vasc-Score (Mittel, SA)	2,9 ± 0,6
Apixaban, n (%)	34 (44)
Dabigatran, n (%)	11 (15)
Edoxaban, n (%)	4 (5)
Phenprocoumon, n (%)	12 (16)
Rivaroxaban, n (%)	16 (21)

Tabelle 5: Ausgangswerte der Studienpopulation (SA= Standardabweichung, BMI= Body Mass Index, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion)

Neurologische Untersuchung und zerebrales MRT beim Follow up

Zum Aufnahmezeitpunkt ins Krankenhaus hatte kein Studienteilnehmer ein neurologisches Defizit. Sowohl die neurologischen als auch die kognitiven Funktionen zeigten vor und nach der eKV keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 6). Des Weiteren konnte bei keinem Studienteilnehmer eine neue akute zerebrale Läsion im zerebralen MRT im Rahmen des Follow-ups zwei Wochen nach eKV nachgewiesen werden (Abbildung 6).

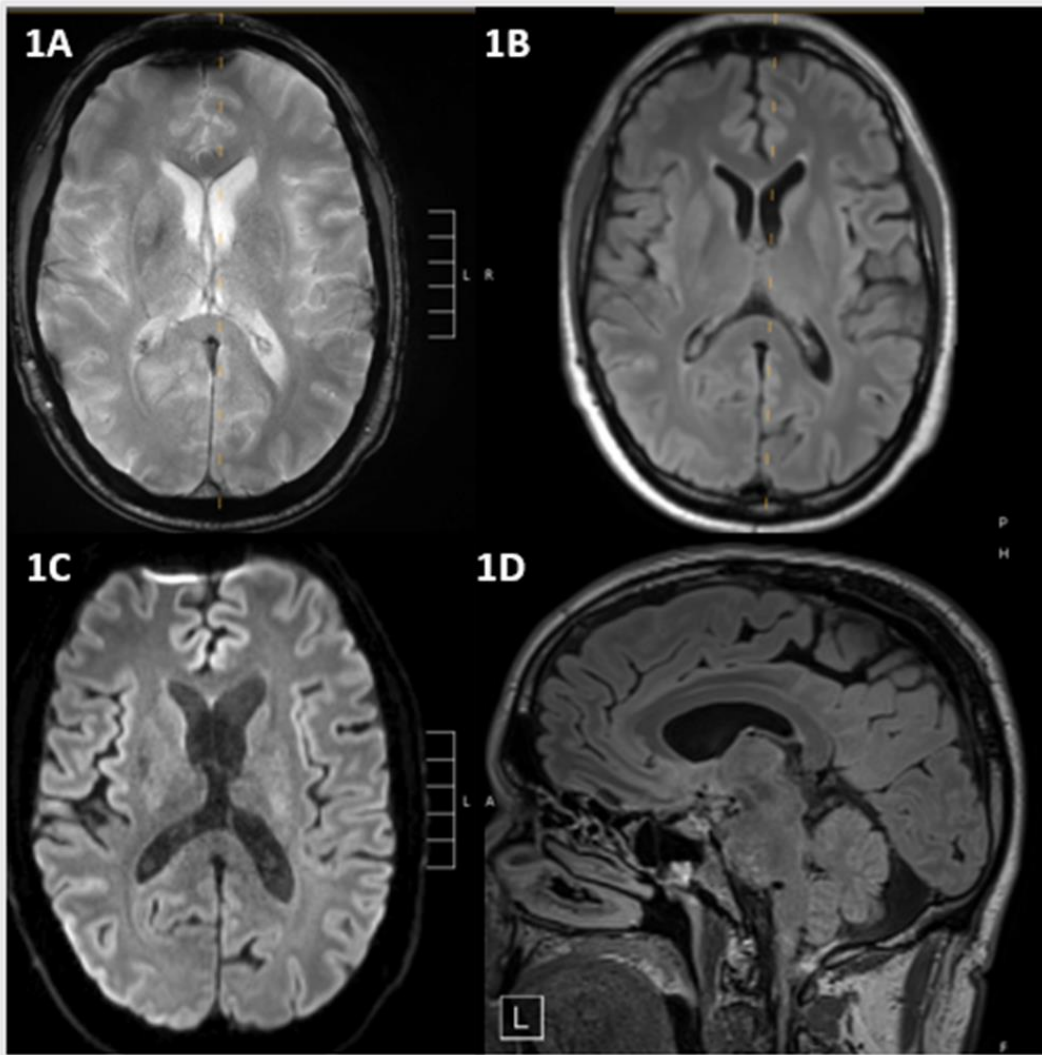


Abbildung 6: Die Abbildung zeigt ein normales zerebrales MRT zwei Wochen nach der elektrischen Kardioversion in T2* (1A), FLAIR (1B), DWI (1C), T1 (1D) Auflösung mit einem 3 Tesla MRT

	Ausgangswert vor elektrischer Kardioversion	Zwei Wochen nach elektrischer Kardioversion	p-Wert
Montreal-Cognitive-Assessment Test (Mittel, SA)	26,04± 1,8	26,27± 1,3	0,65
National Institutes of Health Stroke Scale (Mittel, SA)	0,16± 0,2	0,20± 0,3	0,63

Tabelle 6: Ergebnisse der neurologischen und neurokognitiven Untersuchungen vor und zwei Wochen nach der elektrischen Kardioversion beim Follow-up (SA= Standardabweichung)

Rhythmus Follow-up

Alle Studienteilnehmer erhielten nach circa 14 Tagen beim Follow up- Termin ein 12-Kanal-Ruhe-EKG sowie ein ambulantes 24h-Holter-EKG. Von den 77 Patienten erhielten 18 (23%) kein Langzeit- EKG, davon haben 6 Studienteilnehmer (35%) aus verschiedenen Gründen nicht mehr am Follow-up teilgenommen. Bei den anderen Teilnehmern konnte im 12-Kanal-Ruhe-EKG bei 9 (53%) ein Sinusrhythmus und bei 3 (17%) VHF nachgewiesen werden. Die durchschnittliche Herzfrequenz im Sinusrhythmus lag bei $73,78 \pm 11,27$ Schlägen/Minute, im VHF bei $99,67 \pm 5,3$ Schlägen/Minute.

Die Auswertung der restlichen 24h-Holter-EKGs ergab bei 45 (76%) Patienten einen Sinusrhythmus und bei 14 (24%) VHF. Die detaillierte Auswertung der durchgeführten 24h- Holter-EKGs wird in Tabelle 7 dargestellt. Die durchschnittliche Herzfrequenz der Patienten mit Sinusrhythmus im 24-Holter EKG lag bei $74,2 \pm 13,9$ Schlägen/Minute, mit VHF bei $90,6 \pm 16,15$ Schlägen/Minute.

	minimale Herzfrequenz	mittlere Herzfrequenz	maximale Herzfrequenz
SR im 24h-Holter-EKG (Mittel, SA; n= 45)	$53,40 \pm 4,37$	$63,70 \pm 4,34$	$105,71 \pm 10,64$
VHF im 24h-Holter-EKG (Mittel, SA; n= 14)	$63,30 \pm 9,25$	$82,43 \pm 10,45$	$126,21 \pm 10,90$

Tabelle 7: Auswertung der 24h-Holter-EKGs mit Angabe der Herzfrequenz in Schlägen/Minute (SA= Standardabweichung, n= Gesamtzahl)

Diskussion

Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Studie, die zeigt, dass Patienten mit persistierendem VHF, die eine eKV erhalten haben, ein geringes Risiko haben eine im 3 Tesla MRT detektierte akute zerebrale Läsion (ACL) zu entwickeln. Ferner konnte kein signifikanter Unterschied in der neurologischen und kognitiven Funktion vor und nach der

eKV bei dieser Studienpopulation festgestellt werden.

Patienten mit VHF unter einer oralen Antikoagulation mit Phenprocoumon haben ein nachweisbares Vorkommen von klinisch relevanten zerebralen Embolien nach TEE und eKV. Eine frühere Studie zeigte, dass stumme zerebrale Läsionen im 1,5 Tesla MRT nach eKV bei circa 5% der Patienten vorkamen [34]. Bei der BEST DETECT Studie wurde ein 3 Tesla MRT verwendet, welches eine deutlich bessere Auflösung und damit eine genauere Analyse ermöglicht. Wir nahmen zu Studienbeginn an, eine höhere Rate von ACL zu detektieren. Aufgrund der Tatsache, dass kein Patient innerhalb dieser Studienpopulation eine akute neue zerebrale Läsion entwickelt hat, liegt es nahe, dass bei der eKV, insbesondere bei Patienten die mit DOAKs behandelt werden, nur ein geringes Risiko für das Auftreten einer ACL besteht.

Der richtige Zeitpunkt des Follow-up Termins für das zerebrale MRT ist ein wichtiger Faktor, wenn man das zeitliche Auftreten einer ACL nach eKV betrachtet. Bei Patienten, die mit Phenprocoumon behandelt wurden, konnten keine neuen zerebralen Läsionen im zerebralen MRT einen Tag nach der eKV nachgewiesen werden [36]. Hingegen berichtet eine andere Studie über eine Inzidenz der ACL von 5%, jedoch erhielten diese Patienten ihr zerebrales MRT vier Wochen nach der eKV [34]. Möglicherweise ist ein Zeit-Intervall von 24h bis zum Kontroll-MRT zu kurz um cerebrale Läsionen nach eKV sicher zu erkennen [36], da die Normalisierung der Funktion des linken Vorhofs einige Tage bis zwei Wochen dauern kann [37] und sich zerebrale Läsionen somit erst nach einem Intervall von mindestens 48 Stunden eindeutig darstellen lassen. Dies ist der Grund, warum auch in der BEST-DETECT Studie ein Zeitintervall von 2 Wochen für die Durchführung eines cerebralen MRTs gewählt wurde.

Ein Vergleich zwischen den Patienten mit DOAKs und denen die mit Phenprocoumon behandelt wurden, zeigte in unserer Studie, dass die Mittelwerte mit Standardabweichung hinsichtlich des MoCa-Testes und des NIHSS der jeweiligen Patientengruppen nicht gleich sind, jedoch überschneiden sie sich. Daher lässt sich kein Unterschied hinsichtlich der neurokognitiven Funktionen vor und nach eKV ausmachen. Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 8 und 9 dargestellt.

	NIHSS vor eKV (Mittel, SA)	NIHSS nach eKV (Mittel, SA)
Phenprocoumon (n= 12)	0,17 ± 0,2	0,55 ± 0,4
Apixaban (n= 34)	0,16 ± 0,2	0,18 ± 0,3
Edoxaban (n= 4)	0,00 ± 0,0	0,00 ± 0,0
Rivaroxaban (n= 16)	0,19 ± 0,3	0,00 ± 0,00
Dabigatran (n= 11)	0,18 ± 0,2	0,20 ± 0,3

Tabelle 8: Auswertung der neurologischen Funktion vor und nach eKV der einzelnen Patientengruppen DOAK vs. Phenprocoumon (SA= Standardabweichung, n= Gesamtzahl)

	MoCA vor eKV (Mittel, SA)	MoCA nach eKV (Mittel, SA)
Phenprocoumon (n= 12)	25,67 ± 1,1	26,46 ± 1,3
Apixaban (n= 34)	25,88 ± 1,9	25,53 ± 1,3
Edoxaban (n= 4)	26,75 ± 1,6	27,00 ± 1,7
Rivaroxaban (n= 16)	25,56 ± 2,1	27,00 ± 1,2
Dabigatran (n= 11)	27,36 ± 1,2	27,20 ± 1,4

Tabelle 9: Auswertung der kognitiven Funktion vor und nach eKV der einzelnen Patientengruppen DOAK vs. Phenprocoumon (SA= Standardabweichung, n= Gesamtzahl)

Die Empfehlung der aktuellen Leitlinie zur Sekundärprävention eines ischämischen Schlaganfalls mit DOAKs spiegelt sich auch in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv wieder. So erhielten nur 12 (16%) der Patienten den Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon und 65 (84%) der Patienten DOAKs. Dieser Trend zeigt sich auch in dem weltweit steigenden Gebrauch der DOAKs zur Antikoagulation bei Patienten mit VHF [52]. Im Jahr 2016 lag der Anteil der Neueinstellungen mit DOAKs bei VHF laut internationalem GARFIELD-AF Register bei 43%, das ORBIT-AF Register verzeichnete 71% für den amerikanischen Raum [52]. Begründet wird diese Klasse IA-Empfehlung unter anderem damit, dass bei der Therapie mit DOAKs ca. 50% weniger intrakranielle Blutungen beobachtet wurden und zudem 9-13% weniger kardiovaskuläre Todesfälle auftraten [32]. Zurzeit gibt es keine randomisierten Vergleichsdaten, welche eine klare Empfehlung für die Wahl eines spezifischen DOAKs vorgeben [32], daher erfolgt die Auswahl weiterhin auf individualisierter Basis [32].

Insgesamt konnte in der BEST-DETECT Studie bei 18 (23%) Patienten kein vollständiges Follow-up einschliesslich LZ-EKG durchgeführt werden. Dies ist zum einen bedingt dadurch, dass 6 Patienten kein weiteres Follow-up durchführen lassen wollten, zum anderen bedingt durch 12 weitere Patienten, bei denen entweder aus technischen Gründen oder auf Patientenwunsch kein LZ-EKG im Follow-up durchgeführt wurde. Bei 3 dieser Patienten konnte allerdings ein VHF im FU im Ruhe-EKG dokumentiert werden und somit ein VHF-Rezidiv auch ohne LZ-EKG nachgewiesen werden. Eine Auswertung des verfügbaren Rhythmus Follow-up zeigt nach eKV von 59 erfolgten 24-Holter-EKGs 45 (76%) Patienten im SR und 14 (24%) im VHF. In der Gesamtauswertung wiesen 54 (76%) Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des Follow-ups einen SR auf, entweder im 24-Holter-EKG oder im 12-Kanal-Ruhe-EKG. Damit liegt die Erfolgsrate der eKV etwas unter dem beschriebenen Durchschnitt von 85% [17].

Das Vorkommen von „white matter lesions“ (WML) im 3 Tesla MRT kann die kognitiven Funktionen von Patienten beeinflussen [53]. Die Rotterdam Scan Study wies einen höheren Anteil von WML bei Frauen als bei Männern nach [53]. In unserer Studie hatten 16 (48%) Frauen und 17 (52%) der Männer solche Befunde im Initial-c-MRT. Unterscheidet man den Schweregrad der Läsionen, so ist auch hier der Anteil der leichtgradigen WML bei den Frauen höher mit 9 (56%) und 7 (44%) bei den Männern. In der Gesamtzahl der Befunde traten bei 33 (43%) der Patienten „white matter lesions“ auf,

44 (57%) der Patienten hatten keine Auffälligkeiten dieser Art im Initial-c-MRT. Die Ergebnisse zeigten zudem, dass das Vorkommen von WML mit steigendem Alter zunehmen kann [53]. Der Altersdurchschnitt der BEST-DETECT Patienten lag mit „white matter lesions“ bei $74,6 \pm 3,7$ und ohne bei $68,8 \pm 6,0$ Jahren. Auf Basis der geringen Patientenanzahl in unserer Studie konnte der Trend zwar bestätigt werden, aber kein signifikanter Unterschied unter Berücksichtigung der Standardabweichung nachgewiesen werden.

Neben der Rotterdam Scan Study beschrieb auch eine weitere Studie den Zusammenhang zwischen „white matter lesions“ und der Abnahme der kognitiven Funktionen, sowie dem verminderten Volumen der frontalen Hirnlappenregion [54]. Strukturelle Veränderungen innerhalb der WML und die Abnahme der kognitiven Funktion korrelieren miteinander und zeigten einen signifikanten Zusammenhang in der Auswertung des MoCA Test [54]. Diese Aussage konnte auch in einer anderen Studie bestätigt werden. Die Ergebnisse des MoCA Test zeigten ebenfalls bei Patienten mit WML geringere Punktzahlen, als bei solchen ohne [55]. Die Auswahl des Testverfahrens zur Überprüfung der kognitiven Funktionen ist ebenso relevant, da sich beim errechneten Score signifikante Unterschiede in Zusammenhang mit strukturellen Veränderungen wie WML zeigen (MoCA $p < 0,05$). Bei Verwendung des Mini-Mental-Status-Test (=MMSE $p > 0,05$) liegen jedoch keine signifikanten Unterschiede vor [54]. Beide Testverfahren eignen sich im klinischen Alltag zum Screening von kognitiven Einschränkungen. Leichtere kognitive Defizite lassen sich aber eher mit Hilfe des MoCA-Test nachweisen (Sensitivität MoCA= 90%, Sensitivität MMSE= 18%) [56]. Auch bei Vorliegen eines gering ausgeprägten Morbus Alzheimer ist der MoCA-Test sensitiver als der MMSE (Sensitivität MoCA= 100%, MMSE=78%) [56]. Anhand der Spezifität ergibt sich ein Vorteil für den MMSE (100%) gegenüber dem MoCA-Test (87%) [56]. Das Ziel der BEST-DETECT-Studie lag jedoch primär im Aufzeigen von kognitiven Unterschieden. Daher erscheint der MoCA-Test geeignet zur Bewertung der kognitiven Funktionen im Rahmen dieser Studie. Die Beurteilung der neurologischen Funktionen erfolgte anhand des NIHSS. Dieser lässt eine zuverlässige prognostische Aussage über den Schweregrad eines Schlaganfalls zu [57]. Die Gesamtgenauigkeit beträgt 0,83 (95% Konfidenzintervall(KI) 0,79 bis 0,87), die Sensitivität liegt bei 0,71 (95 % KI 0,64 bis 0,79) und die Spezifität bei 0,90 (95% KI 0,86 bis 0,94) [57]. Deswegen wurde in der BEST-DETECT-Studie der NIHSS angewandt, um eventuelle ACL, die im c-MRT nachweisbar sind, anhand eines Scores quantifizieren zu

können. Des Weiteren besteht auch ein Zusammenhang bei gering ausgeprägten Schlaganfällen und dem ermittelten Score des NIHSS. So können anhand der Höhe des ermittelten Scores Rückschlüsse auf das Volumen des cerebralen Infarktes in der DWI gezogen werden [58].

Limitationen

Die BEST-DETECT-Studie wurde als monozentrische Pilotstudie durchgeführt, daher ist die Anzahl der untersuchten Patienten limitiert. Für eine endgültige Aussage zur Inzidenz cerebraler Läsionen nach eKV wäre eine prospektive Studie mit einer entsprechend großen Patientenzahl notwendig.

Schlussfolgerungen

Es konnte gezeigt werden, dass die elektrische Kardioversion eine gut etablierte und sichere Methode ist, um Patienten mit persistierendem VHF in den SR zu konvertieren. Dabei gab es bei keinem Patienten Komplikationen nach der eKV. Patienten die DOAKs erhalten, weisen eine sehr geringe Inzidenz von akuten neuen zerebralen Läsionen nach eKV auf. Somit ist das Risiko, auch eine im 3 Tesla MRT detektierbare ACL zu entwickeln, gering. Auch die kognitiven und neurologischen Funktionen wiesen keine signifikanten Unterschiede vor und nach der eKV auf.

Literaturverzeichnis

- 1) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N-9N
- 2) Trappe JH: Atrial fibrillation. Established and innovative methods of evaluation and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109 (1-2): 1-7. DOI:10.3238/aerztebl2012.0001
- 3) Lemeš C, Kuck K.-H., Mathew S. Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern „Where do we go?“ *Herz* 2017; 42: 357-363
- 4) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339: 659–666
- 5) Mathew S, Kuck K-H, Tilz R. Vorhofflimmern: Interventionelle Therapien – In den Rhythmus bringen. *Dtsch Arztebl* 2014; 111(15): 24
- 6) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H.-C., Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis A S, Oldgren J, Alexandru Popescu B, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. ESC Scientific Document Group; 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 38, 7 October 2016, Pages 2893–2962
- 7) Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96:1180–1184
- 8) Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, Amour J, Leprince P, Dutour A, Clement K, Hatem SN. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokines. *Eur Heart J* 2013;36:795–805a.
- 9) Rocken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C, Roessner A, Goette A. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:2091–2097
- 10) Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, Sabatschus I, Vogel M, Frechen D, Schoendube F, Hanrath P, Allessie MA. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103: 691–698
- 11) Allessie MA, de Groot NM, Houben RP, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, Crijns HJ. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:606–615

- 12) Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH, Leong DP, Brooks AG, Young GD, Kistler PM, Kalman JM, Worthley MI, Sanders P. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:852–860
- 13) Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J* 2013;34:1475–1480
- 14) Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *American Heart Journal* 1964; 67: 200–20
- 15) Vaquero M, Calvo D, Jalife J. Cardiac fibrillation: from ion channels to rotors in the human heart. *Heart Rhythm* 2008; 5, 872–9
- 16) Meinertz T, Kirch W, Rosin L, Pittrow D, Willich SN, Kirchhof P. ATRIUM investigators: Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 897-905
- 17) Klein HH, Trappe HJ. Cardioversion in non-valvular atrial fibrillation. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 856–62. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0856
- 18) Nadarasa K, Williams MJA. Single high oral dose amiodarone for cardioversion of recent onset atrial fibrillation. *Heart, Lung and Circ* 2012; 21: 444-8
- 19) Dankner R, Shahar A, Novikov I, Agmon U, Ziv A, Hod H. Treatment of stable atrial fibrillation in the emergency department: a population-based comparison of electrical direct-current versus pharmacological cardioversion or conservative management. *Cardiology* 2009;112:270–278
- 20) Chen WS, Gao BR, Chen WQ, Li ZZ, Xu ZY, Zhang YH, Yang K, Guan XQ. Comparison of pharmacological and electrical cardioversion in permanent atrial fibrillation after prosthetic cardiac valve replacement: a prospective randomized trial. *J Int Med Res* 2013;41:1067–1073
- 21) Gitt AK, Smolka W, Michailov G, Bernhardt A, Pittrow D, Lewalter T. Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: results of the German RHYTHM-AF Study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:713–723
- 22) Cristoni L, Tampieri A, Mucci F, Iannone P, Venturi A, Cavazza M, Lenzi T. Cardioversion of acute atrial fibrillation in the short observation unit: comparison of a protocol focused on electrical cardioversion with simple antiarrhythmic treatment. *Emerg Med J* 2011;28:932–937
- 23) Bellone A, Etteri M, Vettorello M, Bonetti C, Clerici D, Gini G, Maino C, Mariani M, Natalizi A, Nessi I, Rampoldi A, Colombo L. Cardioversion of acute atrial fibrillation in the emergency department: a prospective randomised trial. *Emerg Med J* 2012;29:188–191

- 24) Crijns HJ, Weijs B, Fairley AM, Lewalter T, Maggioni AP, Martin A, Ponikowski P, Rosenqvist M, Sanders P, Scanavacca M, Bash LD, Chazelle F, Bernhardt A, Gitt AK, Lip GY, Le Heuzey JY. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol* 2014;172:588–594
- 25) Lip GY, Gitt AK, Le Heuzey JY, Bash LD, Morabito CJ, Bernhardt AA, Sisk CM, Chazelle F, Crijns HJ. Overtreatment and undertreatment with anticoagulation in relation to cardioversion of atrial fibrillation (the RHYTHM-AF study). *Am J Cardiol* 2014;113:480–484
- 26) Coll-Vinent B, Sala X, Fernandez C, Bragulat E, Espinosa G, Miro O, Milla J, Sanchez M. Sedation for cardioversion in the emergency department: analysis of effectiveness in four protocols. *Ann Emerg Med* 2003;42:767–772
- 27) del Arco C, Martin A, Laguna P, Gargantilla P. Analysis of current management of atrial fibrillation in the acute setting: GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med* 2005;46: 424–430
- 28) Scheuermeyer FX, Grafstein E, Heilbron B, Innes G. Emergency department management and 1-year outcomes of patients with atrial flutter. *Ann Emerg Med* 2011; 57:564–571.e2
- 29) Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Scheiner MA, Lerman BB. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000;101:1282–1287
- 30) Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Böcker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Anterior-posterior versus anteriorlateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1275–1279
- 31) Alp N, Rahman S, Bell J, Shahi M. Randomised comparison of antero-lateral versus antero-posterior paddle positions for DC cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2000;75:211–216
- 32) Eckardt L, Deneke T, Diener H.C., Hindricks G, Hoffmeister H.M., Hohnloser S.H., Kirchhof P, Stellbrink C. Kommentar zu den 2016 Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management von Vorhofflimmern. *Kardiologie* 2017; 11:193-204
- 33) Haeusler KG, Koch L, Herm J, Kopp UA, Heuschmann PU, Endres M, Schultheiss HP, Schirdewan A, Fiebach JB. 3 Tesla MRI-detected brain lesions after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: results of the MACPAF study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013 Jan;24(1):14-21. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02420.x. Epub 2012 Aug 22

- 34) Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Lüderitz B, Omran H. Incidence of cerebral embolism after cardioversion of atrial fibrillation: a prospective study with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Jun;18(6):649-53. PMID:15947768
- 35) Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after elective cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998;82:1545-7
- 36) Vázquez M, Santos E, Rodríguez I, Pato A, Vilar M, Arias JC, Fernández R, Costas I, Ghioldi A, Sanmartin M, Tardáguila F. Assessment of silent microembolism by magnetic resonance imaging after cardioversion in atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012 Feb;65(2):139-42. doi: 10.1016/j.recesp.2011.08.017. Epub 2011 Dec 5. English, Spanish. PMID:22153725
- 37) Khan IA. Atrial stunning: basics and clinical considerations *Int J Cardiol.* 2003 Dec;92(2-3):113-28
- 38) Daoud EG, Marcovitz P, Knight BP, Goyal R, Man KC, Strickberger SA, Armstrong WF, Morady F. Short-term effect of atrial fibrillation on atrial contractile function in humans. *Circulation.* 1999 Jun 15;99(23):3024-7.
- 39) Sun H, Gaspo R, Leblanc N, Nattel S. Cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. *Circulation.* 1998 Aug 18;98(7):719-27
- 40) Lee HC, Clusin WT. Cytosolic calcium staircase in cultured myocardial cells. *Circ Res.* 1987 Dec;61(6):934-9. PMID:3677345
- 41) Thandroyen FT, Morris AC, Hagler HK, Ziman B, Pai L, Willerson JT, Buja LM. Intracellular calcium transients and arrhythmia in isolated heart cells. *Circ Res.* 1991 Sep;69(3):810-9. PMID:1873874
- 42) Kitakaze M, Weisman HF, Marban E. Contractile dysfunction and ATP depletion after transient calcium overload in perfused ferret hearts. *Circulation.* 1988 Mar;77(3):685-95.
- 43) Leistad E, Aksnes G, Verburg E, Christensen G. Atrial contractile dysfunction after short-term atrial fibrillation is reduced by verapamil but increased by BAY K8644. *Circulation.* 1996 May 1;93(9):1747-54 PMID:8653882
- 44) Ausma J, Wijffels M, van Eys G, Koide M, Ramaekers F, Allessie M, Borgers M. Dedifferentiation of atrial cardiomyocytes as a result of chronic atrial fibrillation. *Am J Pathol.* 1997 Oct;151(4):985-97. PMID: 9327732
- 45) Ausma J, Wijffels M, Thoné F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation.* 1997 Nov 4;96(9):3157-63. PMID: 9386188

- 46) Wouters L, Liu GS, Flameng W, Thijssen V, Thone F, Borgers M. Structural remodelling of atrial myocardium in patients with cardiac valve disease and atrial fibrillation. *Exp Clin Cardiol* 2000;5: 158-63
- 47) Grimm RA, Stewart WJ, Maloney JD, Cohen GI, Pearce GL, Salcedo EE, Klein AL. Impact of electrical cardioversion for atrial fibrillation on left atrial appendage function and spontaneous echo contrast: characterization by simultaneous transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Nov 1;22(5):1359-66. PMID:8227792
- 48) Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, Feneley MP. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for "atrial stunning" as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Feb;23(2):307-16. PMID:8294679
- 49) Irani WN, Grayburn PA, Afridi I. Prevalence of thrombus, spontaneous echo contrast, and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter. A prospective study using transesophageal echocardiography. *Circulation*. 1997 Feb 18;95(4):962-6. PMID:9054758
- 50) Grimm RA, Stewart WJ, Arheart K, Thomas JD, Klein AL. Left atrial appendage "stunning" after electrical cardioversion of atrial flutter: an attenuated response compared with atrial fibrillation as the mechanism for lower susceptibility to thromboembolic events. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Mar 1;29(3):582-9. PMID: 9060897
- 51) Missault L, Jordaens L, Gheeraert P, Adang L, Clement D. Embolic stroke after unanticoagulated cardioversion despite prior exclusion of atrial thrombi by transoesophageal echocardiography. *Eur Heart J*. 1994 Sep;15(9):1279-80. PMID:7982431
- 52) Steinberg BA, Gao H, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Camm AJ, Ezekowitz MD, Fonarow GC, Gersh BJ, Goldhaber S, Haas S, Hacke W, Kowey PR, Ansell J, Mahaffey KW, Naccarelli G, Reiffel JA, Turpie A, Verheugt F, Piccini JP, Kakkar A, Peterson ED, Fox KAA. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J*. 2017 Dec;194:132-140. doi: 10.1016/j.ahj.2017.08.011. Epub 2017 Aug 24
- 53) de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol*. 2000 Feb;47(2):145-51.
- 54) Wang J, Liang Y, Chen H, Wang W, Wang Y, Liang Y, Zhang Y. Structural changes in white matter lesion patients and their correlation with cognitive impairment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 May 21;15:1355-1363. doi: 10.2147/NDT.S194803. eCollection 2019.

- 55) Conen D, Rodondi N, Müller A, Beer JH, Ammann P, Moschovitis G, Auricchio A, Hayoz D, Kobza R, Shah D, Novak J, Schläpfer J, Di Valentino M, Aeschbacher S, Blum S, Meyre P, Sticherling C, Bonati LH, Ehret G, Moutzouri E, Fischer U, Monsch AU, Stippich C, Wuerfel J, Sinnecker T, Coslovsky M, Schwenkglenks M, Kühne M, Osswald S. Relationships of Overt and Silent Brain Lesions With Cognitive Function in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar 12;73(9):989-999. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.039.
- 56) Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9.
- 57) Muir KW, Weir CJ, Murray GD, Povey C, Lees KR. Stroke. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. 1996 Oct;27(10):1817-20. DOI:10.1161/01.str.27.10.1817
- 58) Yaghi S, Herber C, Boehme AK, Andrews H, Willey JZ, Rostanski SK, Siket M, Jayaraman MV, McTaggart RA, Furie KL, Marshall RS, Lazar RM, Boden-Albala B. The Association between Diffusion MRI-Defined Infarct Volume and NIHSS Score in Patients with Minor Acute Stroke. *J Neuroimaging*. 2017 Jul;27(4):388-391. doi: 10.1111/jon.12423. Epub 2017 Jan 9.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Selma Guttmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „BEST DETECT- Inzidenz zerebraler Läsionen im MRT nach elektrischer Kardioversion/ Incidence of MRI-detected brain lesions and neurocognitive function after electrical cardioversion in anticoagulated patients with persistent atrial fibrillation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Selma Guttmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Incidence of MRI-detected brain lesions and neurocognitive function after electrical cardioversion in anticoagulated patients with persistent atrial fibrillation.

Bellmann B, Fiebach JB, Guttmann S, Lin T, Haeusler KG, Bathe-Peters R, Koehler L, Steffens D, Kasner M, Tscholl V, Nagel P, Roser M, Landmesser U, Rillig A.

Int J Cardiol. 2017 Sep 15;243:239-243. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.102. Epub 2017 Jun 1.

PMID: 28592382

Beitrag im Einzelnen: Betreuung des Follow-up Termins nach der elektrischen

Kardioversion, dies beinhaltete die Durchführung des Montreal Cognitive Assessment Test, die Anlage des 24h-Holter-EKG, das Schreiben eines 12-Kanal-Ruhe-EKGs sowie die Kontaktaufnahme zum CSB Trial Team zur Evaluation des National Institute of Stroke Scale Scores. Zusätzlich Umsetzung der Datenerhebung und Erfassung in der Datenbank.

Incidence of MRI-detected brain lesions and neurocognitive function after electrical cardioversion in anticoagulated patients with persistent atrial fibrillation.

Bellmann B, Guttmann S, Lin T, Bathe-Peters R, Koehler L, Steffens D, Kasner M, Tscholl V, Nagel P, Roser M, Haeusler KG, Fiebach JB, Landmesser U, Rillig A.

June 2017 Europace 19(suppl_3):iii37-iii37

DOI: 10.1093/ehjci/eux141

Beitrag im Einzelnen: Betreuung des Follow-up Termins nach der elektrischen

Kardioversion, dies beinhaltete die Durchführung des Montreal Cognitive Assessment Test, die Anlage des 24h-Holter-EKG, das Schreiben eines 12-Kanal-Ruhe-EKGs sowie die Kontaktaufnahme zum CSB Trial Team zur Evaluation des National Institute of Stroke Scale Scores. Zusätzlich Umsetzung der Datenerhebung und Erfassung in der Datenbank.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift und Datum der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

1. Velocity characteristics of atrial fibrillation sources determined by electrographic flow mapping before and after catheter ablation.

Bellmann B, Zettwitz M, Lin T, Ruppertsberg P, Guttman S, Tscholl V, Nagel P, Roser M, Landmesser U, Rillig A.

Int J Cardiol. 2019 Jul 1;286:56-60. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.006. Epub 2019 Feb 11.

PMID: 30773268

2. Identification of active atrial fibrillation sources and their discrimination from passive rotors using electrographical flow mapping.

Bellmann B, Lin T, Ruppertsberg P, Zettwitz M, Guttman S, Tscholl V, Nagel P, Roser M, Landmesser U, Rillig A.

Clin Res Cardiol. 2018 Nov;107(11):1021-1032. doi: 10.1007/s00392-018-1274-7. Epub 2018 May 9.

PMID:29744616

3. Long-term follow up of 3 T MRI-detected brain lesions after percutaneous catheter-based left atrial appendage closure.

Bellmann B, Rillig A, Skurk C, Leistner DM, Haeusler KG, Lin T, Geran R, Koehler L, Guttman S, Tscholl V, Roser M, Lenz K, Villringer K, Wun Park J, Fiebach JB, Landmesser U.

Catheter Cardiovasc Interv. 2018 Aug 1;92(2):327-333. doi: 10.1002/ccd.27611. Epub 2018 May 8.

PMID: 29737618

4. Left atrial appendage angiography is associated with the incidence and number of magnetic resonance imaging-detected brain lesions after percutaneous catheter-based left atrial appendage closure.

Rillig A, Bellmann B, Skurk C, Leistner DM, Haeusler KG, Lin T, Geran R, Koehler L, Guttman S, Steffens D, Kasner M, Jakob P, Tscholl V, Roser M, Lenz K, Villringer K, Park JW, Fiebach JB, Landmesser U.

Heart Rhythm. 2018 Jan;15(1):3-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.11.015.

PMID: 29304951

5. Incidence of MRI-detected brain lesions and neurocognitive function after electrical cardioversion in anticoagulated patients with persistent atrial fibrillation.

Bellmann B, Fiebach JB, Guttman S, Lin T, Haeusler KG, Bathe-Peters R, Koehler L, Steffens D, Kasner M, Tscholl V, Nagel P, Roser M, Landmesser U, Rillig A.

Int J Cardiol. 2017 Sep 15;243:239-243. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.102. Epub 2017 Jun 1.

PMID: 28592382

6. Electrographic Flow Mapping: A novel technology for endocardial driver identification in patients with persistent atrial fibrillation

Bellmann B, Lin T, Zettwitz M, Guttman S, Tscholl V, Nagel P, Roser M, Lenz K, Landmesser U, Rillig A.

June 2017 Europace 19 (suppl_3):iii54-iii55

DOI: 10.1093/ehjci/eux141.056

7. Incidence of MRI-detected brain lesions and neurocognitive function after electrical cardioversion in anticoagulated patients with persistent atrial fibrillation.

Bellmann B, Guttman S, Lin T, Bathe-Peters R, Koehler L, Steffens D, Kasner M, Tscholl V, Nagel P, Roser M, Haeusler KG, Fiebach JB, Landmesser U, Rillig A.

June 2017 Europace 19(suppl_3):iii37-iii37

DOI: 10.1093/ehjci/eux141

Danksagung

Im Folgenden ist es mir ein besonderes Anliegen, mich bei Personen, die mich bei meiner Promotion unterstützt haben, zu bedanken.

Ich danke Univ.-Prof. Dr. med. Ulf Landmesser, dem Klinikdirektor der Medizinischen Klinik für Kardiologie am Campus Charité Benjamin Franklin Berlin, für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit in seiner Klinik zu promovieren.

Besonders bedanken möchte ich bei PD Dr. med. Andreas Rillig für die wissenschaftliche Betreuung meiner Promotion, die konstruktive Kritik und ständige Unterstützung. Ich möchte mich besonders für seine engmaschige Betreuung und stetige Erreichbarkeit ausdrücklich bedanken. Ich schätze mich glücklich, bei einem so verlässlichen und zugewandten Doktorvater promovieren zu dürfen.

Weiterhin bedanke ich mich sehr herzlich bei meiner ersten Betreuerin Dr. med. Barbara Bellmann, ohne die ich nie auf das Thema aufmerksam geworden wäre. Einen besseren Einstieg in die wissenschaftliche Arbeit hätte es nicht geben können. Ich bedanke mich auch für die fortwährende hervorragende Zusammenarbeit, auch nachdem Sie die Promotion nicht mehr betreute.

Dr. med. Sebastian Biewener danke ich sehr für die Übernahme der Betreuung meiner Promotion nach Dr. med. Barbara Bellmann, ohne Ihn hätte ich die Promotion nicht weiterführen können.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Katja Hubert und dem restlichen Team aus der kardiologischen Studienambulanz am Campus Charité Benjamin Franklin Berlin, die mir bei Fragen stets weiterhelfen konnten und für einen reibungslosen organisatorischen Ablauf sorgten.

Meinem Vater Dr.rer.nat. Peter Guttmann danke ich außerordentlich für die unzähligen Korrekturlesungen und konstruktive Kritik an der Arbeit. Vor allem in Fragen zur Statistik war er mir eine enorme Hilfe. Besonderer Dank gilt auch meiner ganzen Familie, die mich immer in meinem Weg sehr bestärkt und unterstützt haben, sowohl im Studium als auch der Promotion, Ihnen widme ich diese Arbeit.