

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

DISSERTATION

**„Zerebrale Ischämien im Zuge einer Pulmonal-  
venenisolation bei symptomatischem paroxysma-  
len Vorhofflimmern - Ergebnisse einer prospekti-  
ven monozentrischen randomisierten Studie“**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Juliane Maria Herm

aus Berlin

Datum der Promotion: 22.06.2014

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	1
Zusammenfassung .....	2
Abstract .....	3
Einleitung .....	4
Methodik .....	6
Ergebnisse .....	9
Diskussion .....	11
Schlussfolgerung .....	13
Literaturverzeichnis .....	14
Abbildung 1: Studienpopulation der MACPAF-Studie.....	17
Eidesstattliche Versicherung .....	18
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	19
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen .....	20
1. Publikation .....	20
2. Publikation .....	29
3. Publikation .....	37
Lebenslauf .....	48
Publikationsliste .....	50
Danksagung .....	52

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die linksatriale Pulmonalvenenisolation (PVI) ist eine etablierte therapeutische Option bei symptomatischem Vorhofflimmern (VHF). Akute zerebrale Ischämien sind eine bekannte Komplikation der PVI und treten bei etwa 0,5-1% aller Patienten auf. Darüber hinaus treten bei bis zu 39% aller Patienten mittels Magnetresonanztomographie (MRT) detektierbare zerebrale Ischämien ohne konsekutive neurologische Defizite auf, deren klinische Relevanz bislang nicht abschließend geklärt ist.

**Methodik:** In die prospektive monozentrische Studie „Mesh Ablator versus Cryoballoon Pulmonary Vein Ablation of Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation“ (MACPAF) wurden bis zum vorzeitigen Abbruch der Studie 44 Patienten mit symptomatischem paroxysmalen VHF eingeschlossen. Diese wurden 1:1 für eine PVI unter Verwendung des HD Mesh Ablator® oder des Arctic Front® Katheters randomisiert. Eine zerebrale MRT bei 3 Tesla, eine neurologische Untersuchung und eine neuropsychologische Testung erfolgten vor und innerhalb von 48 Stunden nach PVI, sowie nach sechs Monaten. Primärer Endpunkt war das Erreichen einer vollständigen PVI gemessen am Erregungsleitungsblock (EB) aller Pulmonalvenen (PV). Sekundäre Endpunkte waren das Auftreten zerebraler Ischämien und deren neuro(psycho)logische Folgen.

**Ergebnisse:** Es erfolgten 41 Ablationen bei 37 der 44 eingeschlossenen Patienten, die im Median 63 Jahre alt, zu 43% weiblich waren und einen medianen CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score von 2 aufwiesen. Im Rahmen der Intention-to-treat-Analyse bestand ein vollständiger EB bei 9,5% der HD Mesh Ablator® randomisierten Patienten, sowie bei 56,5% der Arctic Front® randomisierten Patienten (p=0,001). Im unmittelbar postinterventionell durchgeführten MRT fanden sich 56 akute zerebrale Läsionen bei 16 (43%) aller 37 Patienten, ohne dass fokal-neurologische oder neuropsychologische Defizite nachgewiesen werden konnten. Sechs Monate nach erfolgter PVI waren lediglich sieben (12,5%) dieser Läsionen als zerebrale Gliose in 5 (31,3%) der 16 Patienten nachweisbar. Auch bei persistierenden zerebralen Läsionen ließ sich kein neuro(psycho)logisches Defizit aufzeigen.

**Schlussfolgerung:** Im Rahmen der prospektiven randomisierten MACPAF-Studie zeigte sich der Arctic Front® Katheter dem HD Mesh Ablator® Katheter im Hinblick auf das Erreichen einer vollständigen PVI aller PV überlegen. Postinterventionell fanden sich im MRT bei 43% aller Patienten zumindest eine akute zerebrale Läsion.

Auch wenn jede achte zerebrale Läsion nach sechs Monaten eine Gliose verursachte, konnten keine signifikanten neurokognitiven Defizite nachgewiesen werden.

## **Abstract**

**Introduction:** Pulmonary vein isolation (PVI) is an established therapeutic approach in symptomatic atrial fibrillation (AF). Acute cerebral ischemia is a known complication and occurs in about 0.5-1% of all patients. Furthermore, magnetic resonance imaging (MRI) has detected cerebral ischemia without consecutive neurological deficits in up to 39% of all patients. The clinical relevance of these brain lesions is fully understood.

**Method:** According to the protocol of the prospective monocentric study „Mesh Ablator versus Cryoballoon Pulmonary Vein Ablation of Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation“ (MACPAF), patients with symptomatic paroxysmal AF were randomized 1:1 to PVI using the HD Mesh Ablator<sup>®</sup> or the Arctic Front<sup>®</sup> catheter. Until premature study termination, 44 patients were included. Cerebral 3 Tesla MRI, neurological examination and neuropsychological testing were performed before and within 48 hours after PVI, as well as after six months. The primary endpoint was achieving complete PVI, verified by an exit-block (EB) of all pulmonary veins (PV). Secondary endpoints were the incidence of cerebral ischemia and their neuro(psycho)logical impact.

**Results:** We performed 41 ablations in 37 of 44 randomized patients. Median age was 63 years, 43% were female and median CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score was 2. According to intention-to-treat analysis, complete EB was achieved in 9.5% of all patients randomized to the HD Mesh Ablator<sup>®</sup>, and in 56.5% of all patients randomized to the Arctic Front<sup>®</sup> catheter (p=0.001). MRI immediately after PVI showed 56 acute cerebral lesions in 16 (43%) of all 37 patients while no neurological or neurocognitive deficits could be detected. After six months, seven (13%) of these acute brain lesions could be detected as cerebral gliosis in 5 (31%) of 16 patients. However, persisting brain lesions had no effect on cognitive performance.

**Conclusion:** The MACPAF study revealed superiority of the Arctic Front<sup>®</sup> catheter over the HD Mesh Ablator<sup>®</sup> catheter concerning complete PVI of all PV. According to post-procedural 3T MRI, at least one ischemic brain lesion was found in 43% of all patients. While every eighth cerebral lesion formed a glial scar after six months, this was not associated with a significantly impaired cognitive function.

## Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist die weltweit häufigste klinisch relevante Herzrhythmusstörung und betrifft in Europa derzeit etwa sechs Millionen Menschen, wobei aufgrund der demographischen Entwicklung mit einem weiteren Anstieg der Prävalenz gerechnet wird (1). Etwa 15% aller ischämischen Schlaganfälle werden durch eine VHF-assoziierte linksatriale Thrombusbildung bedingt. Schlaganfallpatienten mit VHF haben eine vergleichsweise hohe Morbidität und Mortalität sowie ein hohes Rezidiv-Risiko für einen Schlaganfall (1). Zudem begünstigt VHF das Auftreten einer Herzinsuffizienz und neurokognitiver Defizite bis hin zu einer Demenz (2). Konsekutiv wurden Sinusrhythmus-(SR) erhaltende Therapie-Ansätze entwickelt, die im Gegensatz zu einer Frequenz-kontrollierenden Therapie zu einer verbesserten Lebensqualität durch Linderung der Beschwerden (Palpitationen, Schwindel, Synkopen) bei sogenanntem symptomatischem VHF führen können (3).

So wird die linksatriale Pulmonalvenenisolation (PVI) seit einigen Jahren immer häufiger zur Therapie des symptomatischen VHF eingesetzt und in den aktuellen europäischen Leitlinien mit einer Klasse I (Level A) Empfehlung für therapierefraktäres paroxysmales VHF geführt (1). Bei diesem Verfahren wird durch die Unterbrechung der Überleitung elektrischer Aktivität aus den Pulmonalvenen (PV) in den linken Vorhof in 70-90% der Fälle eine Symptomkontrolle und bei etwa 45% der (zumeist mehrfach) abladierten Patienten eine anhaltende Wiederherstellung des SR erreicht (4). Bislang konnte jedoch noch nicht anhand von prospektiven klinischen Studien belegt werden, dass eine PVI mit einer Reduktion der VHF-assoziierten Mortalität und -Morbidität einhergeht (5–7). Die linksatriale Katheterablation ist weiterhin mit einer peri-interventionellen Komplikationsrate (ischämische Schlaganfälle, Perikard-Tamponaden, Pulmonalvenen-Stenosen und sehr selten ösophago-atriale Fisteln) von etwa 4% assoziiert (8). Nach linksatrialer Katheterablation wurden zudem neurokognitive Defizite berichtet (9). Während ischämische Schlaganfälle bei 0,5 bis 1% aller Patienten auftreten, fanden sich bei 4-39% aller Patienten mittels 1,5 Tesla Magnetresonanztomographie (MRT) post-interventionell nachweisbare zerebrale Ischämien ohne konsekutives neurologisches Defizit (2). Als mögliche Ursachen einer Thrombusbildung mit nachfolgend zerebraler Embolie werden der Katheter selbst, induzierte Endothelläsionen, die Hitzeentwicklung bei Energie-Applikationen, peri-prozedurale elektrische Kardioversionen und mögliche Luft-Embolien diskutiert (10).

Um eine Isolation der Pulmonalvenen durchzuführen, stehen verschiedene Kathetersysteme zur Verfügung. Während die zirkumferentielle Punkt-für-Punkt Radiofrequenz (RF) Ablation seit Jahren die am häufigsten angewandte Methode ist, wurden in den letzten Jahren auch Ballon-basierte Katheter entwickelt, die durch ringförmige Energieapplikation die Prozedur vereinfachen und verkürzen sollen. Der Kryoballon-Katheter Arctic Front<sup>®</sup> (Medtronic, Inc.) basiert auf der Applikation von Erfrierungsnarben durch Wärmeentzug, gilt als sicher und findet eine zunehmend breite Anwendung (11). Im Gegensatz dazu ist der HD Mesh Ablator<sup>®</sup> (C.R. Bard, Inc.) ein Ballon-Katheter, welcher auf konventioneller RF-Energie basiert.

Die Themen der vorliegenden Promotion waren der vordefinierte primäre Endpunkt der MACPAF-Studie: Effektivität zweier Ballon-basierter Katheter-Systeme (Arctic Front<sup>®</sup> und HD Mesh Ablator<sup>®</sup>) mit Bezug auf das Erreichen einer vollständigen Isolation aller PV; beziehungsweise die sekundären Endpunkte Häufigkeit (MRT-detektierter) zerebraler Ischämien nach linksatrialer Katheterablation und Nachweis neuropsychologischer Defizite nach linksatrialer Katheterablation.

## **Methodik**

Es wurden Patienten mit symptomatischem paroxysmalen VHF, die zuvor erfolglos medikamentös antiarrhythmisch behandelt worden waren, in die MACPAF Studie eingeschlossen und 1:1 für den Katheter Arctic Front<sup>®</sup> oder HD Mesh Ablator<sup>®</sup> randomisiert. Ausschlusskriterien waren eine vorangegangene linksatriale Katheterablation, eine strukturelle Herzerkrankung, eine Lebenserwartung von unter zwei Jahren und bestehende Kontraindikationen für eine MRT. Als primärer Endpunkt wurde die Effektivität der PVI anhand des Erreichens eines Erregungsleitungsblocks (EB) aller PV definiert. Der EB wurde als Blockierung der Erregungsleitung von der Pulmonalvene zum Vorhof definiert und anhand einer repetitiven Stimulation in der Pulmonalvene und Messung im Vorhof verifiziert.

### ***Fallzahlplanung und Statistik***

Die geplante Fallzahl für den primären Endpunkt belief sich auf 108 Patienten. Da sich ein Katheter in der ersten Interim-Analyse als deutlich unterlegen erwies, wurde die Studie durch das Sicherheitskomitee (Prof. Schauerte, Aachen; Prof. Schellinger, Minden) nach Einschluss von insgesamt 44 Patienten vorzeitig abgebrochen. Von diesen 44 Patienten erhielten 37 Patienten insgesamt 41 Studien-konforme Ablationen. Sieben Patienten wurden aufgrund des Rückzugs des Einverständnisses (n=2), des Wechsels auf nicht-studienkonforme Katheter (n=2), des Wechsels der Ablationsmethode (n=1), erfolgloser transseptaler Punktion (n=1) oder aufgrund eines pathologischen zerebralen MRT-Befundes (n=1) ausgeschlossen (siehe Abbildung 1). Die Zwischenanalyse erfolgte nach 32 der 37 abladierten Patienten. Bei fünf nachfolgenden, bereits zuvor randomisierten, Patienten wurde die PVI unabhängig von der Randomisierung mit dem Arctic-Front<sup>®</sup> Katheter durchgeführt.

Hinsichtlich des primären Endpunktes wurden alle 44 randomisierten Patienten in einer Intention-to-treat- (ITT)-Analyse untersucht. In der Per-Protocol-(PP)-Analyse des primären Endpunktes wurden alle 32 vor der Zwischenanalyse abladierten Patienten berücksichtigt. Bezüglich der sekundären Endpunkte wurden alle 37 abladierten Patienten untersucht (siehe Abbildung 1).

Für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Bei normalverteilten Werten wurde das arithmetische Mittel und die Standardabweichung berechnet, während bei nicht-normalverteilten Werten der Median und der Interquar-

tilenabstand (IQA) gewählt wurde. Um Unterschiede zwischen dichotomen Variablen zu bestimmen, wurde der exakte Test nach Fisher verwandt. Nominale Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-Test verglichen. Alle statistischen Tests waren explorativ und konnten aufgrund der geringen Fallzahl nicht für multiples Testen adjustiert werden.

### ***Studienablauf***

Nach Aufklärung und Studieneinschluss der Patienten erfolgte eine 1:1 Randomisierung zu einem der Katheter-Systeme unter Berücksichtigung des Geschlechts. Etwa vier Wochen vor Ablation wurde die links-pectorale Implantation eines Loop-Rekorders (Reveal XT; Medtronic®) durchgeführt. Innerhalb von 24 Stunden vor und 24-48 Stunden nach Ablation erfolgte eine zerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT), sowie eine neuro(psycho)logische Untersuchung. Die Nachuntersuchungen fanden zu folgendem Zeitpunkten statt: Tag 30 (Anamnese und Untersuchung, Auslesen des Loop-Rekorders), Tag 90 (Anamnese und neurologische Untersuchung, Auslesen des Loop-Rekorders), Tag 180 (Anamnese und neurologische Untersuchung, neuropsychologische Testung, Auslesen des Loop-Rekorders, cMRT), Tag 360 (Anamnese und Untersuchung, Auslesen des Loop-Rekorders).

### ***Pulmonalvenenisolation***

Nach Punktion der linken Vena femoralis wurden zwei zehnpolige Diagnostik-Katheter in den Coronarvenensinus und in den rechten Ventrikel inklusive His-Bündelableitung positioniert. Ein Pigtail-Katheter wurde über die linke Vena femoralis im Aortenbulbus (später Aorta descendens) zur anatomischen Orientierung während der transseptalen Punktion und kontinuierlichen arteriellen Druckmessung platziert. Die transseptale Punktion über den Brockenbrough-Katheter erfolgte nach Applikation eines Heparin-Bolus über die rechte Vena femoralis unter fluoroskopischer Kontrolle sowie unter kontinuierlicher Druckmessung an der Nadelspitze. Nun wurde der HD Mesh Ablator® oder der Arctic Front® Katheter in den linken Vorhof eingeführt. Weitere Heparin-Boli wurden appliziert um eine "activated clotting time" (ACT) von > 300 s aufrecht zu erhalten. Im Rahmen der HD Mesh Ablator® Ablation wurden RF-Applikationen mit einer Zieltemperatur von 58 °C und einer maximalen Energie von 80–100 W angestrebt. Die maximale Zeit pro Energieapplikation lag bei 300 s und pro PV bei 1000 s absolut. Im Falle der Arctic Front® Ablation wurde jede PV mit



mindestens zwei Kryo-Applikationen von 300 s behandelt. Im Anschluss an die Behandlung wurden alle PV mit einem spiralförmigen Diagnostikkatheter auf das Erreichen eines EB hin untersucht. Konnte dieser nicht festgestellt werden, erfolgten weitere Ablationsabgaben. Bestand nach der Ablation noch VHF, wurde eine elektrische Kardioversion durchgeführt. Nachfolgend wurden alle Patienten stationär mindestens 48 Stunden telemetrisch überwacht.

### ***MRT und neuro(psycho)logische Untersuchung***

Die MRT-Untersuchungen fanden an einem 3 Tesla (T) Gerät (Tim Trio; Siemens AG, Erlangen, BRD) statt. Die Auswertung erfolgte verblindet durch einen Facharzt für Neuroradiologie. Die folgenden MRT-Sequenzen wurden verwendet: T2\*, Diffusions-gewichtete Sequenz (DWI), Fluidattenuated Inversion Recovery (FLAIR) und Time-of-Flight Angiographie (TOF-MRA).

Im Rahmen der neurologischen Untersuchungen wurden der „National Institute of Health Stroke Scale“ (NIHSS) Wert erfasst. Die neuropsychologische Untersuchung umfasste folgende Tests: Trail Making Test A und B, Stroop-Test, Kategorie- und Buchstaben-Wortflüssigkeitstests, Untertest 3 des Deutschen Leistungsprüfsystems, den Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest nach Rey, der Digit-span-Test (vorwärts und rückwärts), die revidierte Wechsler Gedächtnis-Skala, den Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest und die komplexe Zeichnung des Rey-Osterrieth-Complex Figure Tests. Anhand dieser Testungen erfolgte in ca. 60 Minuten die Beurteilung der Domänen: Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Kurz-Zeitgedächtnis, verbales und non-verbales Lernen, sowie des Abstraktionsvermögens. Sofern verfügbar wurden zu den unterschiedlichen Test-Zeitpunkten verschiedene Test-Versionen verwendet.

## **Ergebnisse**

Es wurden 44 Patienten mit einem medianen Alter von 63 Jahren [IQA 54-68], 43% weiblich, medianer CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 2,0 [IQA 1-3] in die Studie eingeschlossen und 1:1 für den HD Mesh Ablator<sup>®</sup> (n = 21) bzw. den Arctic Front<sup>®</sup> Katheter (n=23) randomisiert. Von diesen erhielten 37 Patienten mit einem medianen Alter von 63 Jahren [IQA 57-68], 41% weiblich, medianer CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 2,0 [IQA 1-3], 41 Ablationen unter Verwendung des Arctic Front<sup>®</sup> Katheters (n=26) oder des HD Mesh Ablator<sup>®</sup> Katheters (n=15). Es bestand gemäß der ITT- wie auch der PP-Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten in beiden Katheter-Studienarmen hinsichtlich Alter, Geschlecht, kardiovaskulärem Risikoprofil, Vormedikation oder der PV-Anatomie.

### ***Primärer Endpunkt***

Entsprechend der ITT-Analyse konnte ein EB in allen PV in 13 (56,5%) von 23 Arctic Front<sup>®</sup> Patienten und in 2 (9,5%) von 21 HD Mesh Ablator<sup>®</sup> Patienten erreicht werden (p=0,001). In der PP-Analyse wurde der EB bei 13 (76,5%) von 17 Arctic Front<sup>®</sup>-Patienten und bei keinem der 15 HD Mesh Ablator<sup>®</sup> Patienten erreicht (p<0,0001).

### ***Sekundäre Endpunkte***

Das Auftreten von Komplikationen unterschied sich zwischen den beiden Katheter-Systemen nicht. In jedem Studienarm kam es zu je einer schweren Komplikation (Perikard-Tamponade, retroperitoneales Hämatom). Geringfügige Komplikationen (wie bspw. ein nicht interventionspflichtiger Perikarderguss, eine transiente ST-Strecken-Hebung oder ein inguinales Aneurysma spurium) traten bei je zwei Patienten pro Studienarm auf. Bei keinem der ablatierten Patienten fanden sich fokalneurologische Defizite. Im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes kam es bei zwei (11,8%) Arctic Front<sup>®</sup>- und sieben (46,7%) HD Mesh Ablator<sup>®</sup>- Patienten zu einem VHF-Rezidiv. Während Alter, Geschlecht, bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren, Vormedikation, die kardiale Ejektionsfraktion oder die Größe des linken Vorhofs diesbezüglich keinen Einfluss hatten, bestand ein grenzwertig signifikanter Trend für das Auftreten eines VHF-Rezidivs bei HD Mesh Ablator<sup>®</sup>- Patienten (p=0,049).

In der 2,5 mm geschichteten DWI konnten post-interventionell bei 16 (43%) Patienten insgesamt 56 akute zerebrale Läsionen nach 18 (43,9%) von 41 Ablationen

nachgewiesen werden. Diese zerebralen Läsionen waren bei über der Hälfte der Patienten multipel, klein (medianes Volumen 11,8 mm<sup>3</sup> [IQA 6-25]) und über das gesamte Gehirn verteilt. Unabhängige Einflussfaktoren für das Auftreten solcher zerebralen Läsionen fanden sich nicht, insbesondere hatten weder die Gerinnungshemmung gemäß ACT-Wert ( $p=0,84$ ) noch eine peri-interventionelle Kardioversion ( $p=0,44$ ) einen nachweisbaren Effekt. Post-interventionell konnten keine signifikanten neuropsychologischen Defizite bei Patienten mit und ohne zerebrale Läsionen festgestellt werden. Auch eine Ablation per se hatte keinen signifikanten Einfluss auf die kognitive Funktion. Neurologische Defizite gemessen am NIHSS fanden sich bei keinem Patienten post-interventionell.

Ein nach sechs Monaten erfolgtes zerebrales MRT zeigte bei keinem Patienten eine akute DWI-Läsion. Sieben (12,5%) der 56 post-ablational detektierten Läsionen stellten sich nach 6 Monaten in der FLAIR-Sequenz als Gliose in 5 (31,3%) der 16 Patienten dar. Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Ablations-spezifische Faktoren wie das eingesetzte Katheter-System oder der ACT-Wert beeinflussten das Auftreten persistierender zerebraler Läsionen nicht. Einzig das Bestehen einer korrespondierenden FLAIR-Läsion unmittelbar post-Ablation war mit persistierenden Gliosen assoziiert ( $p<0.001$ ). Zudem fand sich ein Trend zu Läsionspersistenz bei hohem Läsionsvolumen ( $p=0.06$ ) oder einem hohen axialen Läsions-Durchmesser ( $p=0.07$ ). Alle persistierenden zerebralen Läsionen traten bei Arctic Front<sup>®</sup>- Patienten auf. Es fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Katheter-Systemen in Bezug auf Auftreten, Anzahl und Lokalisation der akuten zerebralen Ischämien.

## Diskussion

Die PVI ist ein möglicher therapeutischer Ansatz bei symptomatischem VHF, welcher auf die Wiederherstellung des SR abzielt. Im Rahmen der prospektiven, monozentrischen MACPAF-Studie untersuchten wir die Effektivität zweier Ballon-basierter Kathetersysteme. Verglichen wurden der auf Kryo-Energie basierende Arctic Front<sup>®</sup> Katheter und der HD Mesh Ablator<sup>®</sup> Katheter, welcher auf RF - Energie beruht.

Um einen vollständigen EB aller PV herbeizuführen, war der HD Mesh Ablator<sup>®</sup> Katheter dem Arctic Front<sup>®</sup> Katheter gemäß der ITT-Analyse wie auch der PP-Analyse unterlegen. Weder anatomische Gegebenheiten noch Patienten-Charakteristika hatten einen signifikanten Einfluss auf das Erreichen eines vollständigen EB. Bisherige, zumeist monozentrische, Ablationsstudien hatten Isolationsraten von 54–93% durch den HD Mesh Ablator<sup>®</sup> Katheter berichtet, wobei in keiner dieser Studien die in der MACPAF-Studie geforderte Verifikation durch einen zusätzlichen zehnpoligen Spiral-Diagnostikkatheter erfolgt war (12–14). Bisher hatten nur Mansour et al. in einer Subgruppe der Patienten die PVI mit einem Spiralkatheter verifiziert und dabei lediglich eine Isolationsrate von 40% befunden (15). Die Beurteilung eines EB mithilfe des HD Mesh Ablator<sup>®</sup> Katheters ist aufgrund der schwierigen Signalinterpretation nicht verlässlich. Auch die sonst oft gewählte alleinige Bestimmung eines Leitungsblocks vom Vorhof in die Pulmonalvene („Eintritts-Block“) ist unserer Meinung nach zur Entscheidung über die Isolation der PV nicht ausreichend. So konnten wir in einigen Fällen die nach vollständigem „Eintritts-Block“ erfolgreich geglaubte PVI aufgrund des Fehlens eines Leitungsblocks von der PV zum Vorhof (EB) nicht verifizieren. In Übereinstimmung mit der geringeren Rate vollständiger PVI wurde noch während des stationären Aufenthaltes bei fast 50% der HD Mesh Ablator<sup>®</sup>- Patienten ein VHF-Rezidiv nachgewiesen. Verfügbare Studien zeigen, dass ein dauerhafter SR nach 12 Monaten in weniger als einem Drittel aller mittels HD Mesh Ablator<sup>®</sup> Katheter ablatierten Patienten erreicht werden konnte (16,17). Die einzige bislang publizierte Studie mit einem Follow-up von über 12 Monaten berichtete über eine 100%ige VHF-Rezidivrate nach 18 Monaten bei 42 Patienten (16). Die Ergebnisse der nach 6 und 12 Monaten erfolgten Nachuntersuchungen der MACPAF-Studie werden aufgrund des bei der Mehrzahl der Patienten implantierten Loop-Rekorders valide Aussagen zur Effektivität der eingesetzten Katheter-Systeme liefern können. Eine Analyse läuft derzeit.

Interventionell bedingte Komplikationen traten in ca. 6% der abladierten MACPAF-Patienten auf und unterschieden sich nicht zwischen den Katheter-Typen. Während bei keinem Patienten ein akutes fokalneurologisches Defizit auftrat, wiesen 43% aller abladierten Patienten post-interventionell akute zerebrale Läsionen auf, die anhand der 2,5 mm geschichteten DWI nachgewiesen werden konnten. Dies liegt deutlich über den bisher publizierten Prävalenzen von 7-14% aller Patienten (10). Lediglich Studien, die einen Multielektroden-Katheter verwendeten, beobachteten eine Rate von bis zu 39% (18,19). Die im Rahmen der MACPAF Studie nachgewiesene Quote von 43% dürfte durch die vergleichsweise geringere Schichtdicke der DWI-Sequenz von 2,5 mm und die Verwendung eines 3Tesla MRT bedingt sein. Letzteres resultierte in einer besseren räumlichen Auflösung (20) und einem niedrigeren Kontrast-Rausch-Verhältnis (21).

Es zeigte sich zudem ein Trend für zerebrale Läsionen bei Patienten mit vergleichsweise geringer kardialer Ejektionsfraktion bzw. peri-interventionellem Auftreten von VHF.

Im Rahmen der MACPAF-Studie konnten wir 13% der post-ablational nachgewiesenen zerebralen Ischämien anhand der 5 mm geschichteten FLAIR-Sequenz nach sechs Monaten als Gliose nachweisen. Hierbei waren das Bestehen einer korrespondierenden FLAIR-Läsion post-interventionell sowie vergleichsweise große DWI-Läsionen signifikant häufiger mit einer Narbenbildung assoziiert. Interessanterweise traten alle persistierenden Gliosen bei Arctic Front<sup>®</sup>-Patienten auf, wobei aufgrund der geringen Patientenzahl infolge des Abbruchs der MACPAF-Studie kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Katheter-Systemen nachweisbar war. Deneke et al. berichtete, 6% der 50 peri-interventionellen zerebralen Läsionen bei 14 Patienten nach bis zu 12 Monaten als persistierende Läsionen nachgewiesen zu haben (19). Im Gegensatz hierzu fand Rillig et al. bei keinem von 9 Patienten eine persistierende Gliose nach 21 Monaten (22). Die geringere Anzahl persistierender Gliosen in der Literatur dürfte durch die niedrigen Fallzahlen und die höheren Schichtdicken der verwendeten DWI und FLAIR-Sequenzen an 1,5Tesla-Geräten bedingt sein.

Die klinische Relevanz peri-interventioneller zerebraler Läsionen ist bisher weitestgehend unbekannt. Anhand einer kleinen monozentrischen Fall-Kontroll-Studie mit erkennbaren methodischen Schwächen wurde ein vermindertes verbales Gedächtnis nach Ablation berichtet, ohne dass sich eine Korrelation mit nachweisbaren zerebralen Läsionen ergab (23). Zudem weist eine nicht MRT-basierte Studie auf eine ver-

minderte kognitive Funktion nach erfolgter Ablation hin (9). Im Rahmen der MACPAF-Studie konnten wir keine Verschlechterung in einzelnen kognitiven Domänen (Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Kurzzeitgedächtnis, Lernen (verbal und nonverbal), Abstraktionsvermögen) bei Patienten mit akuten peri-interventionellen zerebralen Ischämien feststellen. Patienten mit persistierenden zerebralen Läsionen hatten sechs Monate nach Ablation vergleichbare neuropsychologische Testergebnisse wie Patienten ohne persistierende zerebrale Läsionen. Prospektive multizentrische Studien mit einer höheren Patientenzahl sind erforderlich, um die Relevanz Ablations-assoziiertes zerebraler Läsionen für die Kognition abschließend zu beurteilen.

Die MACPAF-Studie genügte hohen apparativen Standards und ist die bisher einzige publizierte randomisierte Ablationsstudie, die das Auftreten zerebraler Läsionen mittels eines 3Tesla MRTs und einer hochauflösenden DWI untersucht hat. Auch sah die MACPAF-Studie neben seriellen MRT-Messungen und neurologischen Untersuchungen auch eine serielle neuropsychologische Testung vor. Relevante Limitationen sind das monozentrische Design und die durch den vorzeitigen Abbruch der Studie bedingte geringe Fallzahl, welche die Aussagekraft der Studie mindert. Auch limitiert die unterschiedliche Schichtdicke von DWI und FLAIR die Aussagekraft bezüglich persistierenden zerebralen Läsionen.

## **Schlussfolgerung**

Im Rahmen der prospektiven monozentrischen randomisierten MACPAF-Studie zeigte sich der Arctic Front<sup>®</sup> Katheter dem HD Mesh Ablator<sup>®</sup> Katheter in Bezug auf eine komplette Isolation aller Pulmonalvenen überlegen. Unmittelbar post-interventionell fanden sich bei 43% der aufgrund eines symptomatischen Vorhofflimmerns abladerten Patienten (teils multiple) zerebrale ischämische Läsionen, die nicht mit manifesten neurologischen Defiziten oder einer signifikanten Beeinträchtigung kognitiver Funktionen einhergingen. Sechs Monate nach erfolgter Ablation fand sich bei 13% der post-interventionell nachgewiesenen akuten zerebralen Ischämien eine korrespondierende zerebrale Gliose, wobei auch diese Patienten keine relevanten kognitiven Defizite aufwiesen.

## Literaturverzeichnis

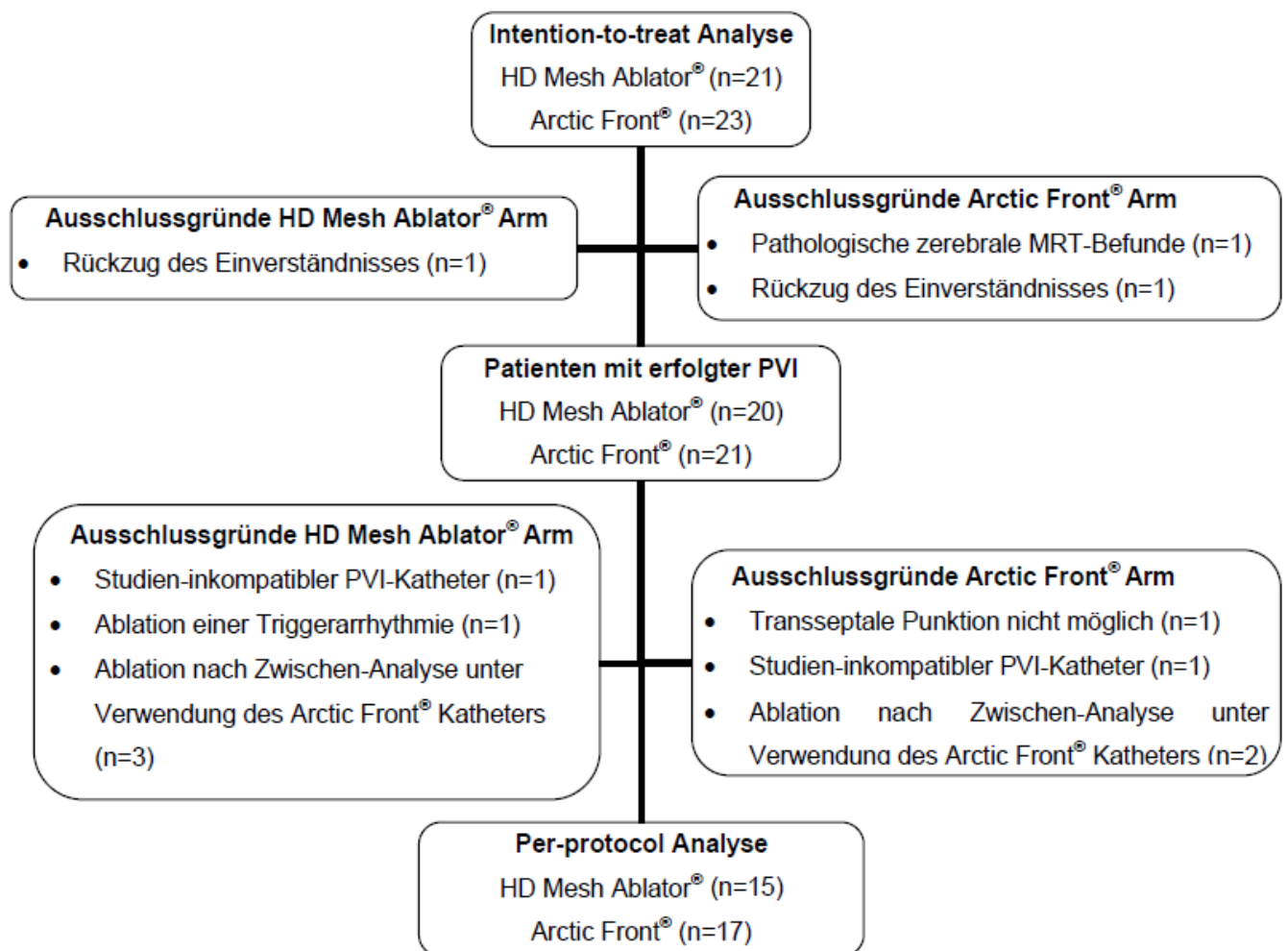
1. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Vardas P, Al-Attar N, Alfieri O, Angelini A, Blömstrom-Lundqvist C, Colonna P, De Sutter J, Ernst S, Goette A, Gorenek B, Hatala R, Heidbüchel H, Heldal M, Kristensen SD, Le Heuzey J-Y, Mavrakis H, Mont L, Filardi PP, Ponikowski P, Prendergast B, Rutten FH, Schotten U, Van Gelder IC, Verheugt FWA. 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. *Europace* 2012;14:1385–1413.
2. Haeusler KG, Tebbe U, Willems S, Sprenger C, Kirchhof P, Endres M. Neurologische Komplikationen nach linksatrialer Katheterablation bei Vorhofflimmern. *Nervenarzt* 2012;11:830–835.
3. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448.e1–19.
4. Tilz RR, Rillig A, Thum A-M, Arya A, Wohlmuth P, Metzner A, Mathew S, Yoshiga Y, Wissner E, Kuck K-H, Ouyang F. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1921–1929.
5. Hunter RJ, Schilling RJ. Long-term outcome after catheter ablation for atrial fibrillation: safety, efficacy and impact on prognosis. *Heart* 2010;96:1259–1263.
6. Kirchhof P. Can we improve outcomes in AF patients by early therapy? *BMC Med.* 2009;7:72.
7. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Lappe DL, Day JD. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:839–845.

8. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim Y-H, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:32–38.
9. Medi C, Evered L, Silbert B, Teh A, Halloran K, Morton J, Kistler P, Kalman J. Subtle post-procedural cognitive dysfunction after atrial fibrillation ablation. *JACC* 2013;62:531–539.
10. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:265–270.
11. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, Deyell MW, Rivard L, Macle L, Thibault B, Talajic M, Roy D, Dubuc M. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: A systematic review of published studies. *Heart Rhythm* 2011;8:1444–1451.
12. De Greef Y, Tavernier R, Duytschaever M, Stockman D. Pulmonary vein isolation with the 30 and 35 mm high-density mesh ablator. *Europace* 2010;12:1428–1434.
13. Steinwender C, Hönig S, Leisch F, Hofmann R. Acute results of pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation using a single mesh catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:147–152.
14. Hofmann R, Hönig S, Leisch F, Steinwender C. Pulmonary vein isolation with Mesh Ablator versus cryoballoon catheters: 6-month outcomes. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;29:179–185.
15. Mansour M, Forleo GB, Pappalardo A, Heist EK, Avella A, Laurenzi F, De Girolamo P, Bencardino G, Dello Russo A, Mantica M, Ruskin JN, Tondo C. Initial experience with the Mesh catheter for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008;5:1510–1516.
16. Maagh P, van Bracht M, Butz T, Trappe H-J, Meissner A. Eighteen months follow-up of the clinical efficacy of the high density mesh ablator (HDMA) in patients with atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;29:43–52.



17. Steinwender C, Hönig S, Leisch F, Hofmann R. One-year follow-up after pulmonary vein isolation using a single mesh catheter in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010;7:333–339.
18. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, Scaglione M, Toso E, Halimi F, Schade A, Froehner S, Ziegler V, Sergi D, Cesarani F, Blandino A. Incidence of Silent Cerebral Thromboembolic Lesions After Atrial Fibrillation Ablation May Change According To Technology Used: Comparison of Irrigated Radiofrequency, Multipolar Nonirrigated Catheter and Cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:961–968.
19. Deneke T, Shin D-I, Balta O, Bünz K, Fassbender F, Mügge A, Anders H, Horlitz M, Päsler M, Karthikapallil S, Arentz T, Beyer D, Bansmann M. Postablation asymptomatic cerebral lesions: Long-term follow-up using magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm* 2011;8:1705–1711.
20. Benameur K, Bykowski JL, Luby M, Warach S, Latour LL. Higher Prevalence of Cortical Lesions Observed in Patients with Acute Stroke Using High-Resolution Diffusion-Weighted Imaging. *Am J Neuroradiol* 2006;27:1987–1989.
21. Kuhl CK, Textor J, Gieseke J, von Falkenhausen M, Gernert S, Urbach H, Schild HH. Acute and subacute ischemic stroke at high-field-strength (3.0-T) diffusion-weighted MR imaging: intraindividual comparative study. *Radiology* 2005;234:509–516.
22. Rillig A, Meyerfeldt U, Tilz RR, Talazko J, Arya A, Zvereva V, Birkemeyer R, Miljak T, Hajredini B, Wohlmuth P, Fink U, Jung W. Incidence and long-term follow-up of silent cerebral lesions after pulmonary vein isolation using a remote robotic navigation system as compared with manual ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:15–21.
23. Schwarz N, Kuniss M, Nedelmann M, Kaps M, Bachmann G, Neumann T, Pitschner H-F, Gerriets T. Neuropsychological decline after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010;7:1761–1767.

Abbildung 1: Studienpopulation der MACPAF-Studie



## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Juliane Herm, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Zerebrale Ischämien im Zuge einer Pulmonalvenenisolation bei symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern - Ergebnisse einer prospektiven monozentrischen randomisierten Studie“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen**

Juliane Herm hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1:** Koch L\*, Haeusler KG\*, Herm J, Safak E, Fischer R, Malzahn U, Werncke T, Heuschmann PU, Endres M, Fiebach JB, Schultheiss HP, Schirdewan A. Mesh ablator vs. cryoballoon pulmonary vein ablation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: results of the MACPAF study. *Europace* 2012,14(10):1441-9.

Beitrag im Einzelnen: Datenerfassung, Vorarbeit für statistische Auswertung, Literaturrecherche, Mitarbeit bei der Erstellung der Publikationsschrift

**Publikation 2:** Haeusler KG\*, Koch L\*, Herm J, Kopp UA, Heuschmann PU, Endres M, Schultheiss HP, Schirdewan A, Fiebach JB. 3Tesla MRI-detected brain lesions after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: Results of the MACPAF Study. *JCE* 2013; 24(1):14-21.

Beitrag im Einzelnen: Studienkoordination, Befragung und neuropsychologische Testung der Patienten im Rahmen der Studie, Vorarbeit für Datenerfassung, statistische Auswertung, Literaturrecherche, Mitarbeit bei der Erstellung der Publikationsschrift mit substanziellem Anteil.

**Publikation 3:** Herm J\*, Fiebach FB\*, Koch L, Kopp UA, Kunze C, Wollboldt C, Brunecker P, Schultheiss HP, Schirdewan A, Endres M, Haeusler KG. Neuropsychological effects of MRI-detected brain lesions after left atrial catheter ablation for atrial fibrillation: Long term results of the MACPAF Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013,6:843-850.

Beitrag im Einzelnen: Studienkoordination, Befragung und neuropsychologische Testung der Patienten im Rahmen der Studie, Datenerfassung, statistische Auswertung, Literaturrecherche, Mitarbeit bei der Erstellung der Publikationsschrift mit substanziellem Anteil

Unterschrift der Doktorandin

## **Druckexemplare der ausgewählten Publikationen**

### **1. Publikation**

Koch L\*, Haeusler KG\*, Herm J, Safak E, Fischer R, Malzahn U, Werncke T, Heuschmann PU, Endres M, Fiebach JB, Schultheiss HP, Schirdewan A. Mesh ablator vs. cryoballoon pulmonary vein ablation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: results of the MACPAF study. *Europace* 2012,14(10):1441-9.

Link: <http://dx.doi.org/10.1093/europace/eus084>



















## **2. Publikation**

Haeusler KG\*, Koch L\*, Herm J, Kopp UA, Heuschmann PU, Endres M, Schultheiss HP, Schirdewan A, Fiebach JB. 3Tesla MRI-detected brain lesions after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: Results of the MACPAF Study. JCE 2013; 24(1):14-21.

Link: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.2012.02420.x>

















### **3. Publikation**

Herm J\*, Fiebach FB\*, Koch L, Kopp UA, Kunze C, Wollboldt C, Brunecker P, Schultheiss HP, Schirdewan A, Endres M, Haeusler KG. Neuropsychological effects of MRI-detected brain lesions after left atrial catheter ablation for atrial fibrillation: Long term results of the MACPAF Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013,6:843-850.

Link: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000174>

























## **Lebenslauf**

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



## Publikationsliste

1. **Herm J\***, Fiebach FB\*, Koch L, Kopp UA, Kunze C, Wollboldt C, Brunecker P, Schultheiss HP, Schirdewan A, Endres M, Haeusler KG. Neuropsychological effects of MRI-detected brain lesions after left atrial catheter ablation for atrial fibrillation: Long term results of the MACPAF Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013,6:843-850.
2. **Herm J**, Konieczny M, Jungehulsing GJ, Endres M, Villringer A, Malzahn U, Heuschmann PU, Haeusler KG. Should transesophageal echocardiography be performed in acute stroke patients with atrial fibrillation? *J Clin Neurosci* 2013,4:554-559.
3. Haeusler KG, **Herm J**, Kunze C, Krüll M, Brechtel L, Lock J, Hohenhaus M, Heuschmann PU, Fiebach JB, Haverkamp W, Endres M, Jungehulsing GJ. Rate of cardiac arrhythmias and silent brain lesions in experienced marathon runners: rationale, design and baseline data of the Berlin Beat of Running study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012,12:69.
4. Koch L\*, Haeusler KG\*, **Herm J**, Safak E, Fischer R, Malzahn U, Werncke T, Heuschmann PU, Endres M, Fiebach JB, Schultheiss HP, Schirdewan A. Mesh ablator vs. cryoballoon pulmonary vein ablation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: results of the MACPAF study. *Europace* 2012,14(10):1441-1449.
5. Haeusler KG\*, Koch L\*, **Herm J**, Kopp UA, Heuschmann PU, Endres M, Schultheiss HP, Schirdewan A, Fiebach JB. 3Tesla MRI-detected brain lesions after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: Results of the MACPAF Study. *JCE* 2013; 24(1):14-21.
6. Haeusler KG, **Herm J**, Hoppe B, Kasabov R, Malzahn U, Endres M, Koscielny J, Jungehulsing GJ. Thrombophilia screening in young patients with cryptogenic stroke. Prevalence of gene polymorphisms compared to healthy blood donors and impact on secondary stroke prevention. *Hamostaseologie* 2012,32(2):147-152.
7. Haeusler KG\*, Koch L\*, **Ueberreiter J**, Coban N, Safak E, Kunze C, Villringer K, Endres M, Schultheiss HP, Fiebach JB, Schirdewan A. Safety and reliability of the

insertable Reveal XT recorder in patients undergoing 3 Tesla brain magnetic resonance imaging. Heart Rhythm 2011(3):373-6. .

8. Haeusler KG, Koch L, **Ueberreiter J**, Endres M, Schultheiss HP, Heuschmann PU, Schirdewan A, Fiebach JB. Stroke risk associated with balloon based catheter ablation for atrial fibrillation: Rationale and design of the MACPAF Study. BMC Neurol 2010,10:63.

### **Vorträge**

Herm J, Konieczny M, Jungehulsing GJ, Endres M, Villringer A, Malzahn U, Heuschmann PU, Haeusler KG. Should transesophageal echocardiography be performed in acute stroke patients with atrial fibrillation? Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Wiesbaden 2011.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Menschen bedanken, die diese Arbeit ermöglicht haben: bei meinen Eltern und meinem Ehemann für die große Unterstützung, die sie mir stets gezeigt haben; bei meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD Dr. med. Karl Georg Häusler, der mich stets mit größtem Engagement beraten und gefördert hat; Herrn PD Dr. med. Jochen Fiebach, der mit Rat und Tat an meiner Seite stand; Frau Dr. med. Lydia Koch und Herrn Dr. med. Alexander Schirdewan, deren Hilfe bei der Interpretation kardiologischer Daten unerlässlich war; Herrn PD Dr. Jan Jungehülsing, der mich stets förderte; sowie Frau Claudia Kunze, Herrn Dr. med. Marc Hohenhaus und Herrn Christian Wollboldt, deren praktische Unterstützung mir eine große Hilfe war.