

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Aus dem Deutschen Herzzentrum München  
des Freistaates Bayern  
Klinik an der Technischen Universität München

Diagnostische Genauigkeit der  
Dual-Source Computertomographie in der  
Detektion von Thromben im linken Herzohr vor  
Katheterablation von Vorhofflimmern

Sophie Theresa Maria Berglar

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. I. V. Deisenhofer

2. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

Die Dissertation wurde am 10.04.2013 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.02.2016 angenommen.

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Vorhofflimmern.....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Klassifikation.....	2
1.1.3 Epidemiologie .....	2
1.1.4 Ätiologie.....	4
1.1.5 Mechanismen und Pathophysiologie.....	6
1.1.6 Symptome, Komplikationen und Prognose.....	8
1.1.7 Therapieprinzipien.....	11
1.2 Katheterablation von Vorhofflimmern .....	12
1.2.1 Rationale und Indikation .....	12
1.2.2 Ablationstechnik.....	13
1.2.3 Effektivität und Outcome .....	15
1.2.4 Komplikationen .....	16
1.3 Bildgebung vor Ablation .....	18
1.3.1 Transösophageale Echokardiographie.....	18
1.3.2 Computertomographie.....	20
<b>2 Methoden</b>	<b>24</b>
2.1 Studienpopulation.....	24
2.2 CT.....	25
2.2.1 Geräte .....	25
2.2.2 Bildakquisition .....	26
2.2.3 Bildrekonstruktion.....	32
2.2.4 Bildevaluation .....	32
2.3 TEE.....	34
2.3.1 Bildakquisition .....	34
2.3.2 Bildevaluation .....	35

2.4	Statistische Auswertung und Darstellung der Ergebnisse .....	36
2.5	Gepoolte Analyse .....	36
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>37</b>
3.1	Gesamtkollektiv Kohorte 1 .....	37
3.1.1	Basischarakteristika .....	37
3.1.2	Diagnostische Genauigkeit der DSCT in der Detektion von LAA-Thromben.....	38
3.1.3	Klinische Charakteristika von Patienten mit KM-Füllungsdefekt oder Minderkontrastierung des LAA.....	39
3.1.4	Klinische Charakteristika von Patienten mit Thrombus in der TEE .....	40
3.2	Vergleich von getriggelter und ungetriggelter CT .....	41
3.2.1	Basischarakteristika .....	41
3.2.2	Diagnostische Genauigkeit von getriggelter und ungetriggelter DSCT in der Detektion von LAA-Thromben .....	42
3.3	Vergleich der angewandten CT-Protokolle .....	43
3.3.1	Basischarakteristika .....	43
3.3.2	Diagnostische Genauigkeit der verschiedenen CT-Protokolle in der Detektion von LAA-Thromben .....	44
3.4	CT-Parameter und Strahlendosis .....	45
3.4.1	Gesamtkollektiv Kohorte 1 .....	45
3.4.2	CT-Parameter von Patienten mit KM-Füllungsdefekt in der DSCT .....	46
3.4.3	Vergleich von getriggelter und ungetriggelter CT .....	46
3.4.4	Vergleich der angewandten CT-Protokolle .....	46
3.5	Gepoolte Analyse .....	47
3.5.1	Diagnostische Genauigkeit der CT in der Detektion von LAA-Thromben.....	48
3.6	Gesamtkollektiv Kohorte 2 .....	49
3.6.1	Basischarakteristika .....	49
3.6.2	Ergebnisse der Bildgebung.....	50
3.6.3	Klinische Charakteristika von Patienten mit alleiniger DSCT verglichen mit Patienten mit DSCT und TEE .....	51
3.6.4	CT-Parameter und Strahlendosis.....	52
3.7	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse .....	53
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>54</b>
4.1	Diagnostische Genauigkeit der DSCT in der Detektion von LAA-Thromben.....	54
4.2	Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studien.....	56
4.3	Thrombus-Prävalenz.....	57

4.4	Charakteristika von Patienten mit tatsächlichem TEE-Thrombus und Patienten mit KM-Füllungsdefekt .....	58
4.5	Einfluss der EKG-Triggerung und des CT-Protokolls .....	60
4.6	Evaluation der Strahlenbelastung .....	62
4.7	Prospektive Evaluation eines neuen Bildgebungskonzeptes zum Ausschluss von LAA-Thromben vor VHF-Ablation .....	64
4.8	Studienlimitationen.....	65
4.9	Klinische Bedeutung und Schlussfolgerung.....	66
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>68</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>70</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>95</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>97</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>99</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>100</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>3D</b>	dreidimensional
<b>ALARA</b>	As Low As Reasonably Achievable
<b>art.</b>	arteriell
<b>atyp.</b>	atypisch
<b>AV</b>	atrio-ventrikulär
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>CFAEs</b>	Komplexe fraktionierte atriale Elektrogramme
<b>COPD</b>	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CT +</b>	KM-Füllungsdefekt oder Minderkontrastierung des LAA in der CT
<b>CT -</b>	unauffällige Darstellung des LAA in der CT
<b>DCM</b>	Dilatative Kardiomyopathie
<b>diast.</b>	diastolisch
<b>DLP</b>	Dosis-Längen-Produkt
<b>DSCT</b>	Dual-Source Computertomographie
<b>E<sub>eff</sub></b>	effektive Energiedosis
<b>EKG</b>	Elektrokardiographie
<b>ES</b>	Extrasystolen
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>G</b>	Gauche
<b>Gy</b>	Gray
<b>HCM</b>	Hypertrophe Kardiomyopathie
<b>HOCM</b>	Hypertrophisch-obstruktive Kardiomyopathie

<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>κ</b>	Konversionskoeffizient für Thorax-CT-Untersuchungen
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>KM</b>	Kontrastmittel
<b>kV</b>	Kilovolt
<b>LA</b>	linker Vorhof
<b>LAA</b>	left atrial appendage; linkes Herzohr
<b>LV</b>	linksventrikulär
<b>MDCT</b>	Multi-Detector Computertomographie
<b>min</b>	Minute
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>n</b>	Anzahl
<b>NPW</b>	Negativ prädiktiver Wert
<b>PPW</b>	Positiv prädiktiver Wert
<b>PV</b>	Pulmonalvenen
<b>PVI</b>	Pulmonalvenenisolation
<b>RF</b>	Radiofrequenz
<b>RR</b>	Riva Rocci; Blutdruck
<b>s</b>	Sekunde
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SEC</b>	Spontaner Echokontrast
<b>SM</b>	Schrittmacher
<b>SR</b>	Sinusrhythmus
<b>SR ES -</b>	SR ohne ES
<b>SR ES +</b>	SR mit vereinzelt ES
<b>SR ES ++</b>	SR mit zahlreichen ES
<b>Sv</b>	Sievert
<b> syst.</b>	systolisch

<b>TEE</b>	Transösophageale Echokardiographie
<b>TEE +</b>	Thrombus in der TEE
<b>TEE -</b>	kein Thrombus in der TEE
<b>TIA</b>	Transitorisch-ischämische Attacke
<b>TTE</b>	Transthorakale Echokardiographie
<b>VHF</b>	Vorhofflimmern

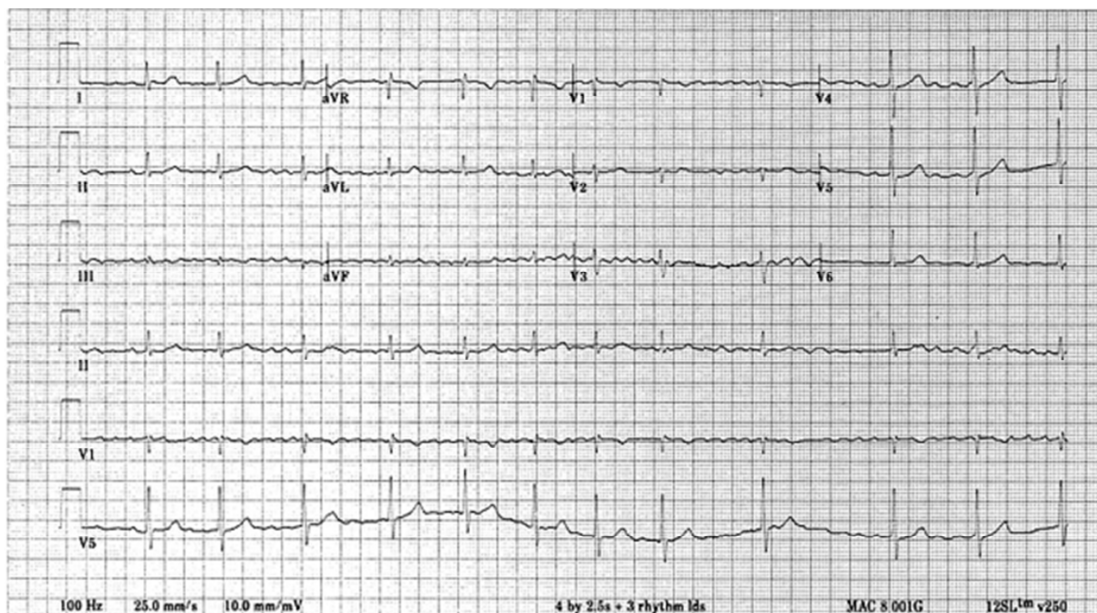


# 1 Einleitung

## 1.1 Vorhofflimmern

### 1.1.1 Definition

Vorhofflimmern (VHF), die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung, ist gekennzeichnet durch eine schnelle, unkoordinierte Erregung und Kontraktion der Vorhöfe (> 350 Schläge/min) mit konsekutiver Störung ihrer mechanischen Funktion und - eine intakte atrio-ventrikuläre (AV-) Überleitung vorausgesetzt - einen unregelmäßigen, meist schnellen Herzrhythmus auf ventrikulärer Ebene. Im Oberflächen-Elektrokardiogramm (EKG) von VHF sind die typischen, monomorphen P-Wellen des Sinusrhythmus (SR) ersetzt durch schnelle, unregelmäßige, in Form und Amplitude stark variierende Flimmerwellen (f-Wellen) als Ausdruck der unkoordinierten Vorhoferregung. Diese Flimmerwellen sind gefolgt von einer unregelmäßigen, häufig schnellen Erregung der Kammern mit Herzfrequenzen von 90-170 Schlägen/min. Die ventrikuläre Antwort auf das VHF ist dabei abhängig von den Leitungseigenschaften des AV-Knotens, dem Verhältnis von Sympathiko- und Parasympathikotonus, der Einnahme von Medikamenten, die die AV-Überleitung beeinflussen, und der möglichen Anwesenheit akzessorischer Leitungsbahnen (FUSTER 2006; CALKINS 2007).



**Abbildung 1:** VHF-EKG mit kontrollierter ventrikulärer Frequenz. Die P-Wellen des SR sind durch Flimmerwellen ersetzt, die Überleitung der Vorhoferregung auf die Kammern erfolgt vollkommen unregelmäßig. (FUSTER 2006)

### 1.1.2 Klassifikation

Unter der Vielzahl von Klassifikationssystemen für VHF soll hier auf das von der European Society of Cardiology (ESC) in den 2010 veröffentlichten Leitlinien zum Management von Patienten mit VHF entwickelte Konzept verwiesen werden, das in Abhängigkeit von klinischem Erscheinungsbild und Dauer der Rhythmusstörung fünf Formen von VHF unterscheidet (CAMM 2010):

- (1) **Erstmals diagnostiziertes VHF**, unabhängig von der Dauer der Rhythmusstörung sowie der Art und Schwere der Symptomatik.
- (2) **Paroxysmales VHF**, das definiert ist als rezidivierendes VHF ( $\geq 2$  Episoden), welches innerhalb von sieben Tagen, meist jedoch innerhalb von 48 Stunden, spontan sistiert.
- (3) **Persistierendes VHF**, das mehr als sieben Tage anhält, jedoch durch pharmakologische oder elektrische Kardioversion terminierbar ist.
- (4) Die Kategorie des persistierenden VHF beinhaltet zudem Fälle von **lang-anhaltendem persistierendem VHF** („long-standing persistent AF“) von mehr als einem Jahr Dauer.
- (5) **Permanentes VHF**, das durch Kardioversion nicht beendet werden konnte bzw. bei dem VHF als Herzrhythmus akzeptiert wird und deshalb keine Kardioversion versucht wurde.

Darüber hinaus wurde noch eine Form von idiopathischem VHF („lone AF“) beschrieben. Dieser Begriff wird verwendet für VHF-Patienten, die jünger als 60 Jahre sind und bei denen sich weder klinisch noch echokardiographisch Hinweise für eine kardiopulmonale Grunderkrankung, einschließlich eines arteriellen Hypertonus, ergeben (KOPECKY 1987).

### 1.1.3 Epidemiologie

VHF tritt als häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung mit einer Prävalenz von etwa 1-2% in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung auf (FEINBERG 1995; GO 2001; STEWART 2001).

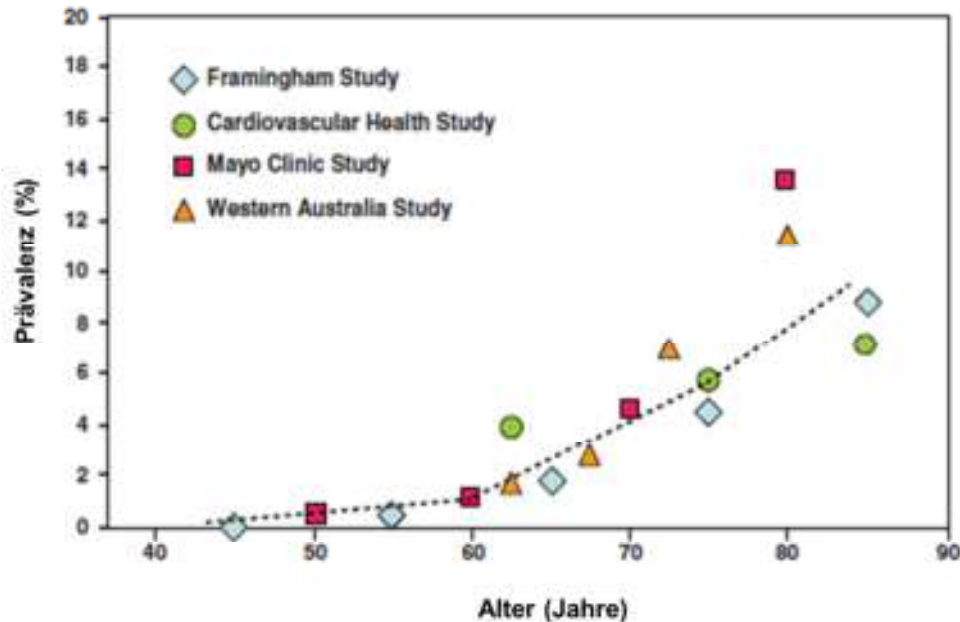
Schätzungen von Feinberg et al. zufolge seien 2,23 Millionen US-Bürger (0,89% der US-Bevölkerung) von VHF betroffen (FEINBERG 1995), angesichts einer Vielzahl asymptomatischer Patienten ist tatsächlich von einer höheren Prävalenz auszugehen.

Das Lebenszeitrisiko an VHF zu erkranken, wird mit 25% angegeben (LLOYD-JONES 2004).

VHF ist vorwiegend eine Erkrankung des älteren Menschen, wobei es auch eine nicht zu vernachlässigende Kohorte junger Patienten gibt. Mehr als 70% der VHF-Patienten sind jedoch 65 Jahre und älter, das mittlere Alter beträgt 75 Jahre (FEINBERG 1995; GO 2001).

Die Altersabhängigkeit des Auftretens von VHF zeigte sich unter anderem in der Framingham Heart Study, in der ein Anstieg der Prävalenz von 0,5% in der Altersgruppe der 50- bis 60-jährigen auf 8,8% bei den Über-80-jährigen beobachtet werden konnte (WOLF 1991). Drei weitere große

Populationsstudien - die Cardiovascular Health Study, die Western Australia Study und die Mayo Clinic Study - berichteten ähnliche Zahlen (FURBERG 1994; LAKE 1989; PHILLIPS 1990).



**Abbildung 2:** Altersabhängigkeit der Prävalenz von VHF in vier großen Populationsstudien. Die gestrichelte Kurve entspricht der geschätzten Prävalenz. (PADANILAM 2008)

In Anbetracht der aktuellen demographischen Entwicklung mit einer zunehmenden Alterung der Gesellschaft und damit verbunden einer steigenden Inzidenz an kardiovaskulären Erkrankungen ist zukünftig mit einem weiteren Anstieg der VHF-Prävalenz zu rechnen.

Unter der Annahme, dass der Anteil der Über-65-jährigen an der Gesamtbevölkerung der USA bis zum Jahr 2050 bei mehr als 20% liegen wird, ist ein Anstieg der Prävalenz um das 2,5-fache zu erwarten (GO 2001; GO 2005).

Neben dem steigenden Alter als stärksten Prädiktor für das Auftreten von VHF zeigte sich auch eine Abhängigkeit der Prävalenz von Geschlecht und ethnischem Hintergrund.

Vergleicht man die Prävalenz unter Männern und Frauen aller Altersgruppen, tritt VHF häufiger bei Männern als bei Frauen auf (GO 2001; FURBERG 1994; KANNEL 1983).

Bisher verfügbare Daten lassen zudem darauf schließen, dass das altersadaptierte Risiko für VHF unter der weißen Bevölkerung annähernd doppelt so hoch ist wie unter der schwarzen Bevölkerung (GO 2001; RUO 2004).

Analog zur Prävalenz lässt sich auch eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Inzidenz von VHF erkennen. So wird in der Framingham Studie ein Anstieg der Neuerkrankungsrate von weniger als 0,1% bei den Unter-40-jährigen beider Geschlechter auf 1,5% pro Jahr bei den Frauen bzw. 2% bei den Männern über 80 Jahren verzeichnet (PSATY 1997; WOLF 1987; KRAHN 1995).

### 1.1.4 Ätiologie

**Kardiovaskuläre Risikofaktoren** VHF tritt zumeist bei Patienten mit kardiovaskulärer Grunderkrankung auf. Als Hauptrisikofaktoren gelten arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Myokardinfarkt und Herzklappenerkrankungen (BENJAMIN 1994; PSATY 1997; KANNEL 1982).

Die hypertensive Herzerkrankung mit konsekutiver linksventrikulärer (LV-) Hypertrophie infolge eines langjährigen Hypertonus ist dabei aufgrund der hohen Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der Allgemeinbevölkerung die dem VHF am häufigsten zugrundeliegende kardiovaskuläre Erkrankung (KANNEL 1982).

Das Auftreten von VHF wird zudem häufig in Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz beobachtet, wobei beide Faktoren sich gegenseitig bedingen. So gilt eine bestehende Herzinsuffizienz als Prädispositionsfaktor für VHF, welches seinerseits wiederum zu einer Verschlechterung der zugrundeliegenden Herzinsuffizienz beiträgt (WANG 2003).

Während die Inzidenz von VHF bei Patienten mit chronisch stabiler koronarer Herzerkrankung relativ gering ist (CAMERON 1988; KRAMER 1982), tritt es - zumindest passager - bei 6-10% der Patienten mit akutem Myokardinfarkt auf und ist dabei mit einer schlechten Prognose verbunden (WONG 2000; ELDAR 1998).

Herzklappenerkrankungen, insbesondere die Mitralklappe betreffend, gelten ebenfalls als Risikofaktor, wobei die Bedeutung rheumatischer Klappenerkrankungen, die mit einer hohen VHF-Prävalenz assoziiert sind, zumindest in den Industrienationen aufgrund der abnehmenden Inzidenz des rheumatischen Fiebers zunehmend rückläufig ist (DIKER 1996; LEVY 1999).

Hypertrophie und dilatative Kardiomyopathie (HCM und DCM) (ROBINSON 1990; GLANCY 1970), entzündliche Erkrankungen wie (Lupus-) Myokarditis (ANSARI 1985) und Perikarditis (SPODICK 1976) sowie kongenitale Herzfehler, insbesondere ein Vorhofseptumdefekt (GLANCY 1970), sind weitere Faktoren, die ein Auftreten von VHF begünstigen.

**Extrakardiale Risikofaktoren** Neben den genannten kardiovaskulären Erkrankungen stehen auch eine Reihe extrakardialer Risikofaktoren im Zusammenhang mit dem Auftreten von VHF.

Pulmonale Erkrankungen wie Lungenarterienembolie (WEBER 1966; GOLDHABER 1999) und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (DAVIDSON 1989; BUCH 2003) sind hier beispielhaft zu nennen.

Als bedeutender Risikofaktor konnte Übergewicht identifiziert werden, das durch die mit zunehmendem Gewicht einhergehende Dilatation des linken Vorhofs das Auftreten von VHF begünstigt (WANG 2004; COROMILAS 2004; FROST 2005).

Zudem gilt eine manifeste bzw. latente Hyperthyreose als Prädispositionsfaktor für die Entstehung der Rhythmusstörung (WOEBER 1992; SAWIN 1994; AUER 2001).

Ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen VHF und einer bestehenden obstruktiven Schlafapnoe wurde ebenfalls beschrieben (KANAGALA 2003; GAMI 2004; SCHULZ 2005).

Das Auftreten von VHF in der frühen postoperativen Phase nach kardiochirurgischen Eingriffen, insbesondere nach Bypass- und Herzklappenoperationen, stellt keine Seltenheit dar (MAISEL 2001; PIRES 1995; RUBIN 1987; CRESWELL 1993), es lässt sich in niedrigerer Inzidenz jedoch auch nach extrakardialen Thoraxeingriffen beobachten (VAPORCIYAN 2004).

Dem autonomen Nervensystem, insbesondere einem erhöhten vagalen Tonus, aber auch einem gesteigerten Sympathikotonus, wird ebenfalls eine Bedeutung in der Entstehung und Unterhaltung von VHF zugeschrieben (COUMEL 1993; COUMEL 1994; COUMEL 1996).

Vagal mediiertes VHF tritt dabei vorwiegend bei jungen, herzgesunden Patienten zu Zeiten von erhöhtem Parasympathikotonus, so etwa nachts, nach den Mahlzeiten oder nach körperlichem Training auf, während ein gesteigerter Sympathikotonus VHF zumeist untertags bei Patienten mit organischer Herzerkrankung bedingt (HERWEG 1998).

Exzessiver Alkoholenuss vermag ebenso Episoden von VHF auszulösen - ein Phänomen, das vorwiegend an Wochenenden und in der Ferienzeit zu beobachten ist und deshalb als „Holiday Heart Syndrome“ bezeichnet wird (ETTINGER 1978).

VHF kann zudem im Zusammenhang mit der Einnahme von Medikamenten, so z.B. Theophyllin, (VARRIALE 1993) oder Adenosin (STRICKBERGER 1997), auftreten.

Die Beobachtung, dass für Individuen, deren Eltern bereits VHF haben, ein erhöhtes Risiko besteht, ebenfalls VHF zu entwickeln, lässt auf eine erbliche Komponente der Rhythmusstörung schließen (DARBAR 2003; FOX 2004). Die kausale Rolle genetischer Faktoren in der Entstehung der familiären Form von VHF wurde in einer Reihe von Studien untersucht (BRUGADA 1997; CHEN 2003; ELLINOR 2003), die spezifischen molekularen Mechanismen blieben jedoch weitgehend unverstanden.

**Tabelle 1:** Zusammenfassung der Risikofaktoren von VHF

<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	Arterieller Hypertonus
	Herzinsuffizienz
	Diabetes mellitus
	Akuter Myokardinfarkt
	Herzklappenerkrankungen
	HCM/HOCM
	DCM
	Kongenitale Herzfehler
	Myokarditis
	Perikarditis
<b>Extrakardiale Risikofaktoren</b>	Lungenembolie
	COPD
	Herz-/Thoraxchirurgische Eingriffe
	Hyperthyreose
	Obstruktive Schlafapnoe
	erhöhter Sympathiko-/Parasympathikotonus
	Übergewicht
	Alkohol
	Medikamente
genetische Faktoren	

### 1.1.5 Mechanismen und Pathophysiologie

Durch jahrelange, intensive wissenschaftliche Forschung konnten beträchtliche Erkenntnisse über die Mechanismen, die der Initiierung und Unterhaltung von VHF zugrunde liegen, gewonnen werden.

Basierend auf diesen Erkenntnissen finden überwiegend zwei konkurrierende Konzepte zur Pathogenese von VHF Zustimmung: die „multiple-wavelet“-Theorie und das Konzept eines ektopen Fokus.

In den 80er Jahren war die von Moe und Kollegen beschriebene und durch experimentelle Arbeiten bestätigte (ALLESSIE 1985) „multiple-wavelet“-Theorie als führendes Konzept weitgehend anerkannt. Gemäß dieses Konzeptes sei VHF Resultat einer Vielzahl kleiner Erregungskreisläufe, die sich völlig ungeordnet über beide Vorhöfe ausbreiteten, miteinander kollidierten, sich dabei gegenseitig auslöschten oder immer neue Mikro-Reentries erzeugten und so das VHF aufrechterhielten (MOE 1959).

Die Hypothese, wonach VHF eine sich selbst-unterhaltende Arrhythmie unabhängig von einem autonomen Fokus sei, war nicht nur unter Elektrophysiologen weltweit akzeptiert, sie war zudem Grundlage der operativen „Maze“-Prozedur, die durch das Setzen linearer chirurgischer Läsionen

in beiden Vorhöfen, die diese in elektrisch voneinander isolierte Kompartimente gliederten, VHF bei einer Vielzahl von Patienten erfolgreich beseitigte (COX 1991; COX 1996).

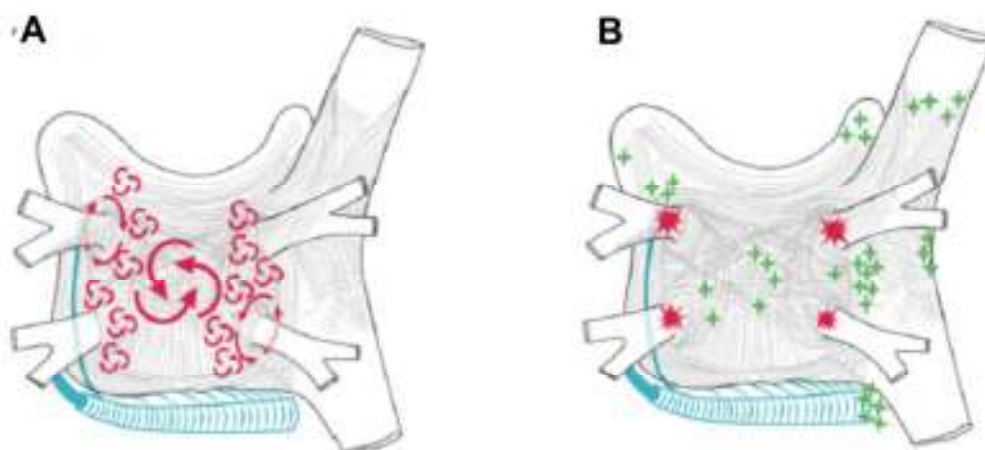
Zweifel an der uneingeschränkten Gültigkeit der „multiple-wavelet“-Theorie kamen durch die Beobachtung von Haissaguerre et al. auf, dass VHF zumindest bei einigen Patienten durch Entladungen ektopter Foci vorwiegend in den Pulmonalvenen (PV), die sich dann als Flimmerwellen über das gesamte Vorhofmyokard ausbreiteten, verursacht sei, und dass die Ablation dieser fokalen Trigger VHF beseitigen könne (HAISSAGUERRE 1998; JAIS 1997).

Neben den PV als häufigstem Ursprung dieser ektopter Impulse konnten auch in Vena cava superior, Crista terminalis, Coronarsinus und im Bereich von Marshall-Vene und -Ligament sowie der posterioren Wand des linken Vorhofs autonome Foci identifiziert werden (CHEN 1999; HSU 2004; LIN 2003; SCHMITT 2002).

Eine mögliche Interpretation dieser sich scheinbar widersprechenden Theorien wäre, dass paroxysmales VHF durch autonome Aktivität ektopter Foci verursacht sei, während bei persistierendem VHF eine Vielzahl dieser sich ungeordnet über die Vorhöfe ausbreitenden Mikro-Reentries Grundlage der Rhythmusstörung seien (JALIFE 2008).

Rezidivierende Episoden von paroxysmalem VHF führen dabei im Laufe der Zeit zu einer Reihe von strukturellen und elektrophysiologischen Veränderungen der Vorhöfe, die als atriales Remodelling bezeichnet werden und die ihrerseits eine wichtige Rolle in der Unterhaltung der Arrhythmie spielen (VAN WAGONER 2008; ALLESSIE 2002; EVERETT 2000).

Fortschreitendes strukturelles und elektrophysiologisches Remodelling erhöht die Häufigkeit und verlängert die Dauer von VHF-Episoden und führt so zu chronischem VHF, eine Beobachtung, die in der Aussage „Atrial fibrillation begets atrial fibrillation“ Ausdruck findet (WIJFFELS 1995).



**Abbildung 3:** Mechanismen von VHF. (A) "Multiple wavelet"-Theorie. Abgebildet sind zahlreiche Mikro-Reentries, die sich völlig ungeordnet über das Vorhofmyokard ausbreiten. (B) Konzept eines ektopten Fokus. Darstellung typischer Foci in den PV sowie von non-PV Triggern. (CALKINS 2007)

### 1.1.6 Symptome, Komplikationen und Prognose

VHF, das an sich als benigne, nicht-lebensbedrohliche Rhythmusstörung gilt, ist trotzdem mit einer Reihe negativer Folgen assoziiert.

So ist es mit beträchtlicher Morbidität, in erster Linie durch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten thrombembolischer Komplikationen (FLEGEL 1987; WOLF 1991; WOLF 1987; RISK FACTORS FOR STROKE 1994), aber auch durch seine Beteiligung an der Entstehung oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz (DRIES 1998; WANG 2003), verbunden.

Darüber hinaus fühlen sich viele Patienten durch die Rhythmusstörung mit ihren häufig stark beeinträchtigenden Symptomen - Palpitationen oder Herzrasen, thorakales Druck- oder Engegefühl, Dyspnoe und Müdigkeit, welche die körperliche Leistungsfähigkeit nicht selten merklich mindern, sowie Schwindel und in seltenen Fällen Synkopen (FUSTER 2006) - in ihrer Lebensqualität deutlich eingeschränkt (JENKINS 1996). Aber auch asymptomatische Patienten beklagen bedingt durch das Wissen um die Diagnose und die damit verbundenen Konsequenzen eine geringere Lebensqualität und -zufriedenheit als gesunde Kontrollpersonen (SAVELIEVA 2001).

VHF geht jedoch nicht nur mit signifikanter Morbidität einher, es hat zudem eine erhöhte Mortalität zur Folge. So ist die Mortalitätsrate unter VHF-Patienten etwa doppelt so hoch wie unter gesunden Kontrollpersonen und schwankt dabei in Abhängigkeit von der Schwere der kardiovaskulären Grunderkrankung (FLEGEL 1987; KANNEL 1983; KRAHN 1995).

Neben den genannten medizinischen Folgen verursacht VHF durch Produktivitätsausfall und hohe Hospitalisierungsraten auch immense Kosten (LE HEUZEY 2004; STEWART 2004). Die jährlichen Ausgaben belaufen sich auf annähernd 3.000 Euro pro Patient (LE HEUZEY 2004), für die Europäische Union ergeben sich Gesamtkosten in Höhe von 13,5 Billionen Euro pro Jahr (FUSTER 2006). Angesichts steigender Prävalenzen weltweit unterstreicht dies die substantielle sozioökonomische Bedeutung präventiver Maßnahmen zur Reduktion der VHF-Inzidenz (LLOYD-JONES 2004).

**Thrombembolische Komplikationen** Die schwerwiegendste Komplikation bei Patienten mit VHF stellt das Auftreten thrombembolischer Ereignisse, in erster Linie ischämischer Schlaganfälle, seltener peripher-arterieller Embolien, dar (GO 2003).

VHF, rezidivierend-paroxysmales ebenso wie persistierendes (HART 2000; RISK FACTORS FOR STROKE 1994), ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten ischämischer Hirninfarkte. Diese treten bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF in Abhängigkeit von der kardiovaskulären Grunderkrankung zwei- bis siebenmal häufiger auf als bei Patienten ohne VHF (FLEGEL 1987; WOLF 1991; WOLF 1987; KRAHN 1995), bei Patienten mit rheumatischer Herzklappenerkrankung ist das Schlaganfallrisiko sogar um den Faktor 17 erhöht (WOLF 1978).



Die jährliche Rate ischämischer Schlaganfälle bei VHF-Patienten liegt bei durchschnittlich 5% (FLEGEL 1987; WOLF 1991; WOLF 1987; KRAHN 1995; RISK FACTORS FOR STROKE 1994) und steigt mit zunehmendem Alter an: beträgt sie in der Altersgruppe von 50-59 Jahren noch 1,5%, so steigt sie bei den 80-89-jährigen bis auf 23,5% an (WOLF 1991).

Kardio-embolische Schlaganfälle bei VHF machen dabei insgesamt 15-25% aller ischämischen Hirninfarkte aus (WOLF 1991; RISK FACTORS FOR STROKE 1994) und sind im Vergleich zu Schlaganfällen anderer Genese mit einer höheren Mortalität, schwereren Folgeschäden, längeren Krankenhausaufenthalten und vermehrter Pflegebedürftigkeit verbunden (SAXENA 2001; LIN 1996; MARINI 2005; KIMURA 2005; STEGER 2004).

Anhand der gesammelten Daten fünf großer Schlaganfall-Präventionsstudien (THE EFFECT OF LOW-DOSE WARFARIN 1990; STROKE PREVENTION IN ATRIAL FIBRILLATION STUDY 1991; ETZEKOWITZ 1992; PETERSEN 1989; CONNOLLY 1991) konnte einige klinische sowie echokardiographische Risikofaktoren für kardio-embolische Schlaganfälle bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF identifiziert werden.

Wichtige klinische Risikofaktoren sind thrombembolische Ereignisse in der Vorgeschichte, Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus, zunehmendes Alter und Diabetes mellitus, wobei ein Schlaganfall oder eine transitorisch-ischämische Attacke (TIA) in der Vorgeschichte als stärkster unabhängiger Prädiktor gilt (HART 1999; RISK FACTORS FOR STROKE 1994).

Zudem zeigen sich auch einige echokardiographische Befunde mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert. Eine in der transthorakalen Echokardiographie (TTE) nachweisbare mittel- bis hochgradig eingeschränkte systolische (syst.) LV-Funktion und in geringerem Maße eine Dilatation des linken Vorhofs gehen mit einem erhöhten Risiko einher (LIP 1996; ECHOCARDIOGRAPHIC PREDICTORS OF STROKE 1998; PREDICTORS OF THROMBEMBOLISM 1992).

Mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) konnten ebenfalls einige Merkmale identifiziert werden, die ein erhöhtes Schlaganfallrisiko bedingen. Dies sind in erster Linie Veränderungen, die den linken Vorhof betreffen, so eine Dilatation desselbigen, eine reduzierte Blutflussgeschwindigkeit insbesondere im linken Herzohr (LAA) oder der Nachweis von spontanem Echokontrast (SEC) oder eines Thrombus. Aber auch komplexe atherosklerotische Plaques der Aorta stellen ein Risiko dar (PREDICTORS OF THROMBEMBOLISM 1992; BLACK 1993; JONES 1996; HEPPELL 1997; ZABALGOITIA 1998).

**Tabelle 2:** Zusammenfassung klinischer und echokardiographischer Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall bei VHF

<b>Klinische Risikofaktoren</b>	Schlaganfall/TIA in der Vorgeschichte
	Arterieller Hypertonus
	Alter
	Diabetes mellitus
	Herzinsuffizienz
<b>Echokardiographische Risikofaktoren</b>	eingeschränkte systolische LV-Funktion
	Dilatation des linken Vorhofs
	reduzierte Flussgeschwindigkeiten in LA und LAA
	Nachweis von SEC
	Nachweis eines Thrombus
	komplexe atherosklerotische Plaques der Aorta

Das individuelle Schlaganfallrisiko variiert dabei in Abhängigkeit vom Vorliegen verschiedener Risikofaktoren.

So ist idiopathisches VHF („lone AF“), das Patienten unter 60 Jahre ohne kardiovaskuläre oder kardiopulmonale Grunderkrankung betrifft, mit einem vergleichsweise niedrigen jährlichen Schlaganfallrisiko von 0,5% verbunden (KOPECKY 1987).

Die Abschätzung des individuellen Risikos eines jeden Patienten kann anhand einzelner klinischer und echokardiographischer Risikofaktoren oder aber unter Anwendung eines klinischen Risikomodells, das bereits eine Kombination von Risikofaktoren beinhaltet, erfolgen.

Diese klinischen Risikomodelle dienen nicht nur der Risikostratifizierung, sie sind auch von großer Bedeutung hinsichtlich der Abschätzung von Notwendigkeit und Nutzen einer antithrombotischen Therapie (HART 1999).

Das sogenannte CHADS<sup>2</sup>-Score-Klassifikationssystem ist eines der einfachsten und effektivsten Risikomodelle und findet im klinischen Alltag vielfach Anwendung.

Der **CHADS<sup>2</sup>**-Score als Akronym für **C**ongestive heart failure, **H**ypertension, **A**ge >75 years, **D**iabetes, **S**troke [**doubled**] ist ein Punktesystem von 0 bis maximal 6 Punkten, in das als klinische Risikofaktoren Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus, Alter >75 Jahre und Diabetes mellitus mit jeweils einem Punkt, eine TIA oder ein Schlaganfall in der Vorgeschichte mit zwei Punkten einfließen. Patienten mit einem CHADS<sup>2</sup>-Score von 0 gelten als Niedrigrisiko-Patienten, ein CHADS<sup>2</sup>-Score von 1 oder 2 ist mit einem mittleren, ein Score  $\geq 3$  mit einem hohen Risiko für das Auftreten eines ischämischen Hirninfarktes bei VHF verbunden (GAGE 2001).

Die Validität des CHADS<sup>2</sup>-Scores in der Vorhersage thrombembolischer Komplikationen bei Patienten mit VHF konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (FANG 2008, GAGE 2001).

### 1.1.7 Therapieprinzipien

Die zwei Hauptziele der Therapie von VHF sind die Besserung von Symptomen sowie die Prävention thrombembolischer Komplikationen.

Um Ersteres zu gewährleisten, finden prinzipiell zwei verschiedene Therapiekonzepte Anwendung: Frequenzkontrolle und Rhythmuskontrolle.

Unabhängig von der Wahl des Therapiekonzeptes besteht für jeden Patienten in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil die Notwendigkeit einer antithrombotischen Therapie, für einen Großteil der Patienten als orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten, zur Vermeidung thrombembolischer Komplikationen (FUSTER 2006).

**Frequenzkontrolle** Ziel der Frequenzkontrolle ist eine Besserung der Symptomatik durch Verlangsamung der Frequenz auf ventrikulärer Ebene sowie das Vermeiden hämodynamischer Auswirkungen des VHF, ohne dass dabei ein konkreter Versuch unternommen wird, eine Konversion des VHF in normalen SR zu erreichen (FUSTER 2006).

Adäquate Frequenzkontrolle kann entweder medikamentös durch Substanzen, die eine Verlangsamung der Erregungsüberleitung im AV-Knoten bewirken (v.a.  $\beta$ -Blocker, Digitalispräparate und nicht-dihydropyridinische Calcium-Kanal-Antagonisten) oder als ultima ratio bei Versagen der medikamentösen Therapie durch Radiofrequenz (RF)-Ablation des AV-Knotens mit konsekutiver Implantation eines permanenten Schrittmachers (SM) erreicht werden (FUSTER 2006; BRIGNOLE 1997; BRIGNOLE 1998; WOOD 2000).

**Rhythmuskontrolle** Das Prinzip der Rhythmuskontrolle schließt die Wiederherstellung von normalem SR sowie anschließend Maßnahmen zur Aufrechterhaltung des SR ein.

Die Konversion des VHF in SR erfolgt entweder durch pharmakologische Kardioversion (v.a. durch Klasse Ia- und Klasse III-Antiarrhythmika) oder durch R-Zacken-synchrone, externe elektrische Kardioversion. Nach erfolgreicher Kardioversion wird versucht, VHF-Rezidiven durch prophylaktische medikamentös-antiarrhythmische Therapie vorzubeugen (FUSTER 2006).

Als nicht-medikamentöse, interventionelle Therapieansätze zur Rhythmuskontrolle finden die chirurgische Ablation bei Patienten, die sich primär aus anderer Indikation einer offenen Herzoperation unterziehen müssen, sowie in den vergangenen Jahren mit zunehmendem Fortschritt in der Kathetertechnik vor allem auch die RF-Ablation Anwendung (FUSTER 2006).

**Tabelle 3:** Überblick über medikamentöse und interventionelle Therapieoptionen bei VHF

Therapieprinzipien	Frequenzkontrolle	medikamentös	Antithrombotische Therapie
		interventionell	
	Rhythmuskontrolle	medikamentös	
		interventionell	

## 1.2 Katheterablation von Vorhofflimmern

### 1.2.1 Rationale und Indikation

Die limitierte Wirksamkeit antiarrhythmischer Medikamente zur Rhythmuskontrolle sowie ihre zahlreichen, auch ernstzunehmenden Nebenwirkungen haben dazu geführt, dass zunehmend nicht-pharmakologische, interventionelle Therapieansätze in Betracht gezogen wurden.

Im Zuge einer kontinuierlichen Weiterentwicklung der Kathetertechnik hat sich in den vergangenen Jahren vor allem die RF-Katheterablation als vielversprechende Therapieoption für Patienten mit symptomatischem VHF etabliert.

In den 2010 von der ESC veröffentlichten Leitlinien über das Management von Patienten mit VHF wird die Katheterablation in spezialisierten Zentren als vernünftige Alternative zur medikamentösen Therapie für Patienten mit symptomatischem, therapierefraktären VHF bezeichnet (CAMM 2010).

Als primäre Indikation für eine Katheterablation gilt symptomatisches VHF, das sich als refraktär für mindestens ein Klasse I- oder Klasse-III-Antiarrhythmikum erwiesen hat (CALKINS 2007).

Hauptziel der Ablation ist dabei eine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten durch Eliminierung der durch das VHF bedingten Symptome.

Die Katheterablation ist als invasives Verfahren, das mit hohen technischen Anforderungen, jedoch vergleichsweise niedrigem Komplikationsrisiko (CAPPATO 2010) verbunden ist, nicht generell als „first line“-Therapie anzuwenden, die Entscheidung sollte vielmehr für jeden Patienten individuell unter Abwägung von Nutzen und Risiken der Prozedur getroffen werden (CALKINS 2007; CAMM 2010).

### 1.2.2 Ablationstechnik

**Historische Entwicklung** Die RF-Katheterablation zielt als kurativer Therapieansatz ebenso wie die offen-chirurgische Ablation auf die dem VHF zugrunde liegenden Mechanismen ab:

Beseitigung von VHF durch Eliminierung der Trigger, die es initiieren bzw. durch Modifikation des unterhaltenden arrhythmogenen Substrates (CALKINS 2007).

Entsprechend den unterschiedlichen Mechanismen, deren Beteiligung an der Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF diskutiert wurde, wurden im Laufe der Zeit diverse Ablationsstrategien entwickelt, angewendet und wieder verworfen, so auch die Übertragung des erfolgreichen Konzeptes der operativen „Maze-Prozedur (COX 1991; COX 1996) auf die Kathetertechnik (PACKER 2003; SWARTZ 1994).

Die Beobachtung von Haissaguerre et al., dass vorzeitige Depolarisationen im Bereich der PV-Ostien VHF triggern können und dass durch Elimination dieser ektopen Foci ein erneutes Auftreten von VHF verhindert werden kann, entfachte schließlich neuen Enthusiasmus für katheterbasierte Therapieverfahren (HAISSAGUERRE 1998).

Neben den PV als häufigstem Ursprung dieser ektopen Potentiale konnten bei etwa einem Drittel der Patienten, die sich aufgrund von paroxysmale VHF zur Ablation vorstellten, weitere Trigger im linken und rechten Vorhof (posteriore Wand des linken Vorhofs, obere Hohlvene, Crista terminalis, Marshall-Ligament und -Vene, Coronarsinus) identifiziert werden (CHEN SA, Tai CT et al. 1999; HSU 2004; LIN 2003; SCHMITT 2002).

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde zunächst versucht, durch alleinige Ablation dieser ektopen Foci VHF zu beseitigen. In einem Kollektiv von 45 Patienten mit paroxysmale VHF waren acht Monate nach fokaler Ablation innerhalb der PV 62% frei von symptomatischem VHF, bei etwa 70% der Patienten war hierfür jedoch mehr als eine Prozedur erforderlich (HAISSAGUERRE 1998). In einem anderen, 79 Patienten umfassenden Kollektiv lag die Erfolgsrate bei 86% (CHEN SA, Hsieh MH et al. 1999).

Die lange Prozedurdauer sowie hohe Rezidiv- und Komplikationsraten, in erster Linie PV-Stenosen infolge fokaler Ablation in den PV-Ostien (CHEN SA, Hsieh MH et al. 1999; HAISSAGUERRE, Jais et al. 2000), gaben den Anstoß, das Konzept der fokalen Ablation ektoper Trigger zu überdenken und eine Weiterentwicklung der Katheterablation von VHF voranzutreiben.

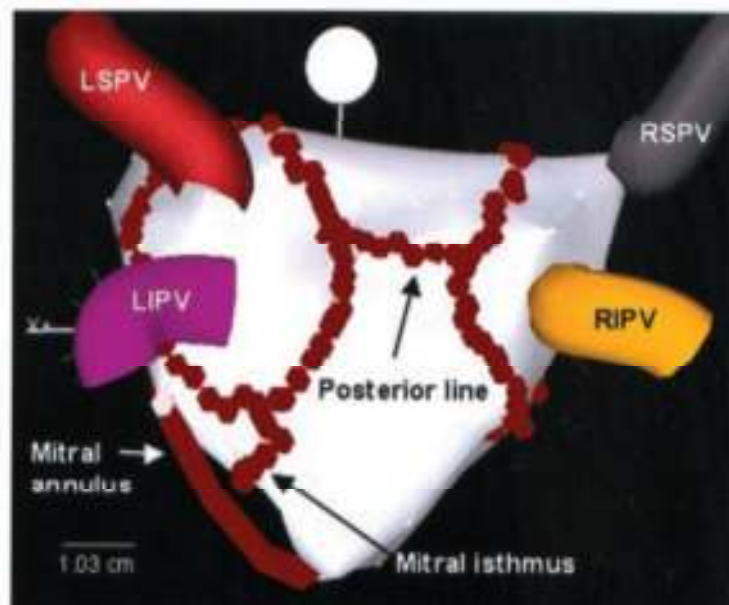
**Aktuell** Basierend auf der Erkenntnis, dass die PV sowohl in der Triggerung, als auch in der Unterhaltung von VHF eine entscheidende Rolle spielen und unter Berücksichtigung der Limitationen der fokalen Ablationstechnik, werden heutzutage auf empirischer Basis alle vier PV vom angrenzenden Vorhofmyokard elektrisch isoliert.

Ungeachtet der guten Erfolgsraten der segmentalen Pulmonalvenenisolation (PVI) (KARCH 2005; ORAL 2002) stellt die zirkumferentielle PVI das derzeit gängigste Ablationsverfahren dar (CALKINS 2007; CAPPATO 2010).

Bei der zirkumferentiellen PVI erfolgt die Isolierung aller vier PV durch das Ziehen zweier kontinuierlicher Ablationslinien rings um die rechts- sowie linksseitigen PV im Abstand von 1-2 cm von den PV-Ostien. Diese sich einzig an anatomischen Verhältnissen orientierende Ablationstechnik wird gesteuert durch eine dreidimensionale (3D-) Rekonstruktion der Anatomie des linken Vorhofs, die mittels eines elektroanatomischen Mappingsystems angefertigt wird (PAPPONE 2000; PAPPONE 2001).

Um die Effizienz der Methode zu verbessern, wurde von Pappone et al. vorgeschlagen, die zirkumferentielle PVI um eine zusätzliche lineare Ablationslinie entlang des Daches oder der posterioren Wand des linken Vorhofs, welche die beiden zirkulären Ablationslinien um die PV verbindet, zu erweitern. Dem Auftreten von atypischem, linksatrialen Vorhofflattern soll eine weitere Ablationslinie von der zirkulären Läsion im Bereich der linken unteren PV zum Mitralklappenring entgegenwirken (PAPPONE 2004).

Unter Anwendung dieser Ablationstechnik berichten Pappone et al. von Erfolgsraten von 85% bei paroxysmalem oder persistierendem VHF bzw. 68% bei Patienten mit permanentem VHF (PAPPONE 2001).



**Abbildung 4:** Ablationsläsionen im linken Vorhof nach zirkumferentieller PVI in posterior-anteriorer Ansicht. Rot eingezeichnet sind die beiden zirkulären Ablationslinien um die links- und rechtsseitigen PV sowie weitere Ablationslinien an der Hinterwand des linken Vorhofs und im Bereich des Mitralklappenisthmus. (ORAL 2003)

Neben der PVI als gegenwärtig gängigstem Verfahren zur Katheterablation von VHF finden auch alternative Ablationsstrategien wie die Elimination von komplexen fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAEs), denen eine bedeutende Rolle in der Unterhaltung der Arrhythmie zugeschrieben wird, mit vielversprechendem Erfolg Anwendung (NADEMANEE 2004).

Bei der Wahl der Ablationstechnik muss unterschieden werden zwischen Patienten mit paroxysmalem und Patienten mit persistierendem VHF. Während paroxysmales VHF bei einem Großteil der Patienten durch alleinige PVI beseitigt werden kann, sind die Erfolgsraten bei Patienten mit persistierendem VHF limitiert (ORAL 2002). Bei persistierendem VHF ist zusätzlich zur Elimination der Trigger in den PV durch PVI auch noch eine Ablation bzw. Modifikation des die Rhythmusstörung unterhaltenden Substrates notwendig (DEISENHOFER 2006; JAIS 2008).

Dabei finden verschiedene Techniken der Substratmodifikation Anwendung, so z.B. das Setzen linearer Läsionen besonders in der posterioren Wand des linken Vorhofs, aber auch im an die PV-Ostien angrenzenden Vorhofmyokard oder die Ablation von CFAEs (DEISENHOFER 2006).

Eine Forschungsgruppe in Bordeaux erarbeitete ein sequentielles Vorgehen in fünf Schritten für Patienten mit persistierendem VHF: (1) PVI; (2) Ziehen einer linearen Dachlinie zwischen den beiden oberen PV; (3) Ablation im Bereich des inferioren linken Vorhofs und des Coronarsinus; (4) Elimination von CFAEs im linken Vorhof und (5) Ablation des Mitralisthmus. Mit der Wiederherstellung von normalem SR als Endpunkt der Prozedur, sei es durch direkte Konversion des VHF in SR oder aber über den Zwischenschritt einer atrialen Tachykardie mit anschließender Ablation, wird von einer Erfolgsrate dieser Ablationsstrategie von 87% berichtet (JAIS 2008; HAISSAGUERRE 2005). Angesichts der Komplexität der Prozedur ist die Anwendung dieser Ablationsstrategie jedoch ausschließlich spezialisierten Zentren zu empfehlen (DEISENHOFER 2006).

### **1.2.3 Effektivität und Outcome**

In den vergangenen Jahren, im Zuge einer schrittweisen Weiterentwicklung der Kathetertechnik sowie mit zunehmender Erfahrung der behandelnden Elektrophysiologen, hat sich die Katheterablation als sehr effektive Methode zur kurativen Therapie von VHF etabliert.

Mögen die Erfolgsraten der Katheterablation auch nicht bei 100% liegen, so konnte sie sich in verschiedenen randomisierten, klinischen Studien doch als effektive Strategie mit signifikant niedrigerer Rezidivrate als unter medikamentös-antiarrhythmischer Therapie erweisen (KRITTAYAPHONG 2003; WAZNI 2005; STABILE 2006; ORAL, Pappone et al. 2006; PAPPONE 2006; JAIS 2008; FORLEO 2008; WILBER 2010; PACKER 2010; NOHERIA 2008; TERASAWA 2009) (siehe Tabelle 4).

In einer 2009 veröffentlichten Meta-Analyse wird von einer Erfolgsrate der Katheterablation von 77% berichtet, verglichen mit einer 52%-igen Erfolgsrate antiarrhythmischer Medikation (CALKINS 2009). In einer anderen Meta-Analyse aus dem Jahr 2008 steht eine 76%-ige Erfolgsrate der

zirkumferentiellen PVI einer lediglich 19%-igen Erfolgsrate der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie gegenüber (NOHERIA 2008).

Die RF-Ablation von VHF hat sich dabei nicht nur als effektiver als die Pharmakotherapie erwiesen, sie ist zudem in der Lage Morbidität und Mortalität, die mit einer Langzeit-Antiarrhythmika-Therapie verbunden sind, zu reduzieren (PAPPONE 2003).

Die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung von SR durch Ablation hat darüber hinaus eine signifikante Verbesserung der systolischen LV-Funktion (JAIS 2004; HSU 2004; CHEN MS 2004; TONDO 2006), eine Verkleinerung des linken Vorhofs im Sinne eines „reverse remodeling“ (JAYAM 2005; SCHARF 2003; TSAO 2005) und eine geringere Morbidität und Mortalität durch Herzinsuffizienz und thrombembolische Ereignisse zur Folge (HSU 2004; PAPPONE 2003).

Patienten erfahren nach Ablation häufig eine Besserung von Symptomen und körperlicher Leistungsfähigkeit bei subjektiv höherer Lebensqualität (HSU 2004; PAPPONE 2003; CHEN MS 2004; TONDO 2006).

Auf lange Sicht erweist sich die Katheterablation von VHF zudem als kosteneffizienter als medikamentöse Therapiestrategien (WEERASOORIYA 2003).

**Tabelle 4:** Erfolgsraten der VHF-Ablation im Vergleich zur medikamentös-antiarrhythmischen Therapie in randomisierten klinischen Studien (CAMM 2010)

Studie	Patientenzahl (n)	Art von VHF	Erfolgsrate (nach 1 Jahr)	
			Ablation	Antiarrhythmika
Krittayaphong et al. 2003	30	paroxysmal, persistierend	79%	40%
Wazni et al. 2005 (RAAFT)	70	überwiegend paroxysmal	87%	37%
Stabile et al. 2005 (CACAF)	245	paroxysmal, persistierend	56%	9%
Oral et al. 2006	245	persistierend	74%	4%
Pappone et al. 2006 (APAF)	198	paroxysmal	86%	22%
Jais et al. 2008 (A4 study)	112	paroxysmal	89%	23%
Forleo et al. 2008	70	paroxysmal, persistierend	80%	43%
Wilber et al. 2010 (Thermocool)	176	paroxysmal	66%	16%
Packer et al. 2010 (STOP-AF)	245	paroxysmal	69,9%	7,3%

#### 1.2.4 Komplikationen

Die Katheterablation von VHF ist als eine der komplexesten und technisch anspruchsvollsten elektrophysiologischen Prozeduren mit einigen Risiken verbunden.

Von schwerwiegenden Komplikationen, definiert als Ereignisse, die eine Verlängerung des stationären Krankenhausaufenthaltes oder eine interventionelle Therapie erfordern, bleibende Schäden verursachen oder schlimmstenfalls zum Tod führen, wird in einer von Cappato et al. durchgeführten Befragung von 85 Zentren weltweit in etwa 4,5% der Fälle berichtet. Bei insgesamt 16.309 Patienten, die sich in einem Zeitraum von 2003 bis 2006 aufgrund von paroxysmalem oder chroni-



schem VHF einer Katheterablation unterzogen, kam es zu 25 Todesfällen (0,15%) (CAPPATO 2010).

Die berichteten Komplikationen umfassen dabei Risiken, die generell mit Katheteruntersuchungen des Herzens verbunden sind, sowie jene, die spezifisch für die Katheterablation von VHF sind.

Zu den schwerwiegendsten Komplikationen gehören thrombembolische Ereignisse, in erster Linie ischämische Schlaganfälle, seltener peripher-arterielle Embolien, die im Rahmen von VHF-Ablationen mit einer Häufigkeit von 0,4-1,4% auftreten (DAGRES 2009; SCHERR 2009; BERTAGLIA 2007; WAZNI 2007).

Für das hohe periprozedurale Embolierisiko spielen verschiedene Mechanismen eine Rolle:

- (1) Thrombenbildung an Kathetern und Schleusen, die im linken Vorhof zu liegen kommen (KEANE 2004; MALEKI 2005; OKUYAMA 2006);
- (2) Embolisation von koaguliertem Gewebe an der Spitze des Ablationskatheters oder im Bereich von endokardialen Ablationsläsionen (YOKOYAMA 2006; EVERETT 2009);
- (3) Luftembolien durch Luftinsufflation über transeptale Schleusen (MOFRAD 2006; SILVA 2003) und
- (4) Verschleppung vorbestehender Thromben, in erster Linie aus dem LAA, durch Kathetermanipulation im linken Vorhof (KHAN 2008; MARTINEZ, Lin et al. 2009).

Als häufigste potentiell lebensbedrohliche Komplikation der VHF-Ablation ist die Myokardperforation mit konsekutiver Perikardtamponade zu nennen, deren Häufigkeit mit 1,3% angegeben wird (CAPPATO 2010).

Eine weitere wohlbekannt Komplikation der VHF-Ablation sind PV-Stenosen infolge thermischer Schädigung der PV-Muskulatur, deren Häufigkeit in Abhängigkeit von der Ablationstechnik variiert. War die fokale Ablation ektoper Foci in den PV-Ostien noch mit einer inakzeptabel hohen Rate an PV-Stenosen verbunden (CHEN SA, Hsieh MH et al. 1999; HAISSAGUERRE 2000), so hat die PVI, bei der RF-Energie ausschließlich außerhalb der PV-Ostien appliziert wird, zu einem deutlichen Absinken der Inzidenz auf etwa 1,3% geführt (CAPPATO 2010).

Die Ausbildung einer atrio-ösophagealen Fistel infolge der engen anatomischen Beziehung des Ösophagus zum linken Vorhof, ist eine sehr seltene, dabei aber häufig tödlich verlaufende Komplikation, die insbesondere bei ausgedehnter Ablation im Bereich der posterioren Wand des linken Vorhofs auftreten kann (PAPPONE 2004; SCANAVACCA 2004).

Als weitere Risiken der VHF-Ablation sind eine Zwerchfelllähmung infolge einer Schädigung des Nervus phrenicus, Gefäßkomplikationen durch Punktion und Kathetermanipulation (Aneurysma spurium der Femoralarterie, Arterio-venöse Fisteln) oder eine Schädigung der Mitralklappe zu nennen (CAPPATO 2010).

**Tabelle 5:** Überblick über die Komplikationen der VHF-Ablation (CAPPATO 2010)

Komplikation	Häufigkeit (%)
Tod	0,15
Perikardtamponade	1,31
Pneumothorax	0,09
Hämatothorax	0,02
Sepsis, Abszess, Endokarditis	0,01
Zwerchfelllähmung	0,17
Femorales-Pseudoaneurysma	0,93
Arterio-venöse Fistel	0,54
Klappenschädigung (OP-bedürftig)	0,07
Atrio-ösophageale Fistel	0,04
Schlaganfall	0,23
TIA	0,71
interventionsbedürftige PV-Stenose	0,29
<b>Gesamt</b>	<b>4,54</b>

**Ausblick** Angesichts ihrer Überlegenheit gegenüber den gängigen primären Therapiestrategien (hohe Erfolgsrate bei vertretbarer Komplikationsrate) und der weiterhin zu erwartenden Fortschritte in Technik und Technologie wurde die Katheterablation in den 2010 von der ESC veröffentlichten Leitlinien zum Management von Patienten mit VHF bereits als „first-line“-Therapie für ein ausgewähltes Patientenkollektiv empfohlen (CAPPATO 2010). Ein breiterer Einsatz als „first-line“-Therapie wird zukünftig zu diskutieren und evaluieren sein.

## 1.3 Bildgebung vor Ablation

### 1.3.1 Transösophageale Echokardiographie

Patienten, die sich aufgrund von symptomatischem, medikamentös-therapierefraktärem VHF einer Katheterablation unterziehen, haben vor, während und nach der Prozedur ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Komplikationen, die trotz Präventionsmaßnahmen in 0,4-1,4% der Fälle auftreten (DAGRES 2009; SCHERR 2009; BERTAGLIA 2007; WAZNI 2007).

Die große Mehrheit der cerebralen Ischämien-Verursachenden Thromben bei VHF hat dabei ihren Ursprung im LAA (GOLDMANN 1999; BLACKSHEAR 1996).

Das Vorliegen eines Thrombus im linken Vorhof bzw. LAA gilt aufgrund des damit verbundenen erhöhten periprozeduralen Thrombembolierisikos als absolute Kontraindikation für eine Katheterablation von VHF (CALKINS 2007).

Aus diesem Grund wird in den 2007 erschienenen Leitlinien zur Katheter- und chirurgischen Ablation von VHF empfohlen, bei Patienten mit persistierendem VHF, die sich zum Zeitpunkt der Ablation mit VHF präsentieren, vor der Prozedur eine TEE zum Ausschluss eines LAA-Thrombus durchzuführen, auch wenn standardmäßig bei allen Patienten vor Ablation eine therapeutische Antikoagulation besteht (CALKINS 2007).

Von besonderer Bedeutung ist der Thrombenausschluss vor Ablation bei Patienten mit signifikant vergrößertem linken Vorhof, insbesondere in Gegenwart weiterer klinischer oder echokardiographischer Schlaganfall-Risikofaktoren (CALKINS 2007).

In vielen Zentren, so auch im Deutschen Herzzentrum München, wird jedoch standardmäßig bei allen Patienten, also auch bei jenen mit paroxysmalem VHF, die im SR sind und keine strukturelle Herzerkrankung oder Risikofaktoren für einen Schlaganfall aufweisen - Patienten also, bei denen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Thrombus gering ist - vor VHF-Ablation eine TEE zum Ausschluss von LAA-Thromben durchgeführt.

Dabei gilt die TEE gegenwärtig **als Goldstandard in der Detektion von Thromben im linken Vorhof und LAA vor VHF-Ablation** (CALKINS 2007).

Im Vergleich zur TTE ermöglicht sie eine genaue Darstellung der posterioren kardialen Strukturen einschließlich linkem Vorhof und LAA und ist ihr überlegen in der Detektion von links-atrialen Thromben und spontanem Echokonstrast („smoke“) (PEARSON 1991; DANIEL 1988; CASTELLO 1990; MANNING 1995), der als Risikofaktor für die Entstehung solider Thromben und das Auftreten thrombembolischer Ereignisse gilt, jedoch keine Kontraindikation für eine Ablation darstellt (SINGH 2009).

Die TTE erlaubt die Detektion von LAA-Thromben aufgrund einer eingeschränkten Visualisierung des LAA lediglich mit einer Sensitivität von 39-63% (MANNING 1995), für die TEE werden dagegen eine Sensitivität von 93-100% und eine Spezifität von 99-100% angegeben (MANNING 1995; HWANG 1993).

Als Standarduntersuchung zum Ausschluss von Thromben vor Ablation ist die TEE jedoch mit einer Reihe von Limitationen verbunden.

Verglichen mit der offen-chirurgischen Inspektion des Vorhofohrs zeigt sie im Ausschluss von LAA-Thromben zwar einen hohen negativ prädiktiven Wert (NPW) von 100% bei jedoch eingeschränktem positiv prädiktivem Wert (PPW) von 86% (MANNING 1995).

Als semi-invasives Bildgebungsverfahren wird sie zudem trotz Lokalanästhesie von Mund- und Rachenschleimhaut sowie bei Bedarf medikamentöser Sedierung häufig als unangenehme Untersuchung empfunden, die nicht von allen Patienten problemlos toleriert wird.

Zudem ist die TEE, die an und für sich als sicheres diagnostisches Verfahren mit niedriger Komplikationsrate gilt, nicht frei von Risiken. Es wird von einer Mortalität von bis zu 0,3% berichtet (COTE 2008).

Dies ist Anlass, zunehmend nicht-invasive Bildgebungsmodalitäten wie die kardiale Computertomographie (CT) als Alternative zur TEE in Betracht zu ziehen und hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit in der Detektion von LAA-Thromben vor Ablation zu evaluieren.

### 1.3.2 Computertomographie

Aufgrund der komplexen, häufig multifaktoriellen Pathogenese und der vielfältigen Mechanismen, die an der Initiierung und Unterhaltung von VHF beteiligt sind, verlangt eine erfolgreiche Katheterablation dieser Rhythmusstörung häufig zahlreiche RF-Applikationen und ausgedehnte Ablationsläsionen im Bereich der PV und im angrenzenden linken Vorhof (PAPPONE 2004).

Effektivität und Sicherheit der Prozedur sind dabei in hohem Maße von einer detaillierten Kenntnis der anatomischen Gegebenheiten des linken Vorhofs und der PV abhängig (ESTNER 2006; TANG 2008).

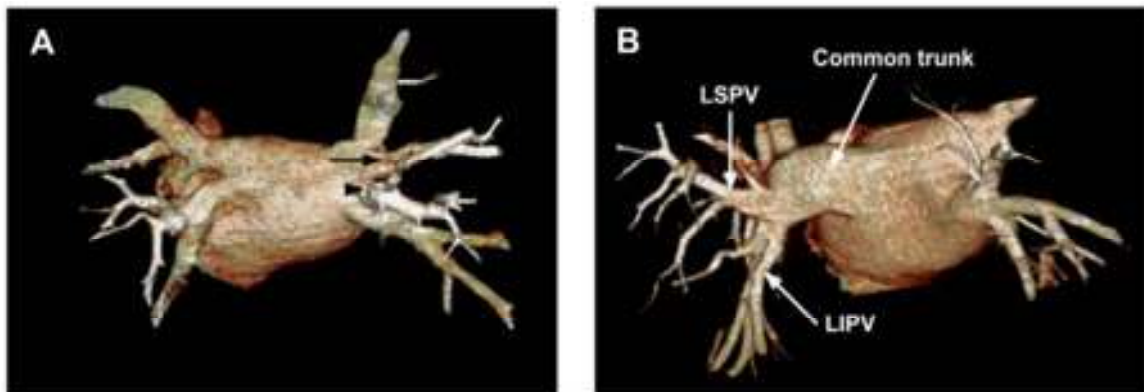
Folglich stellt die kardiale Bildgebung vor Ablation ein wichtiges Hilfsmittel für eine erfolgreiche und komplikationsarme Prozedur dar.

Die kardiale CT ist häufig Methode der Wahl zur Darstellung der Anatomie von linkem Vorhof und PV (SCHARF 2003; STANFORD 2005; SCHWARTZMANN 2003) und bietet dem behandelnden Elektrophysiologen darüber hinaus eine Reihe von Vorteilen für die anschließende Ablation.

Sie vermittelt bereits vor der Prozedur Kenntnis über die anatomischen Charakteristika von PV (Anzahl, Größe, Lokalisation) und linkem Vorhof (TSAO 2008; ORAL 2008).

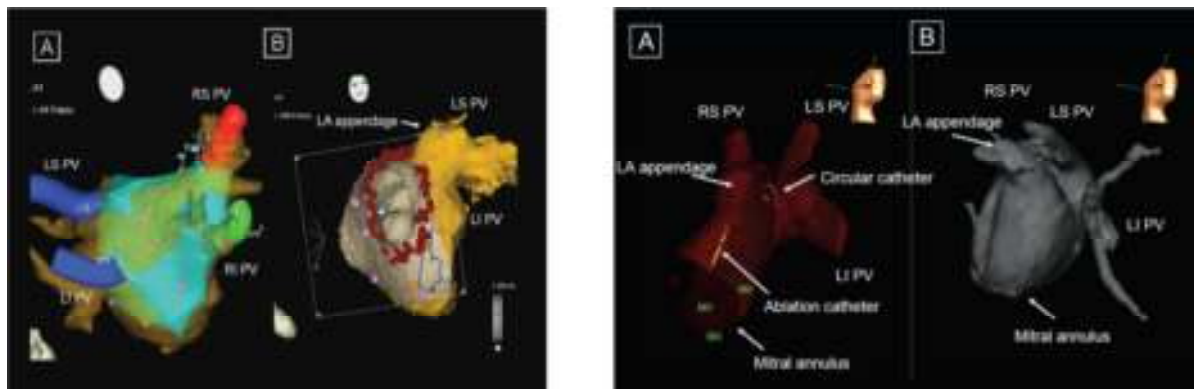
Die PV, die eine bedeutende Rolle in der Triggerung und Unterhaltung von VHF spielen, stellen eine wichtige Zielstruktur zur Eliminierung von VHF mittels RF-Ablation dar (HAISSAGUERRE 1998). Eine detaillierte Kenntnis der Morphologie der PV und ihrer Beziehung zum linken Vorhof ist somit unerlässlich für das Mapping und eine erfolgreiche und sichere Ablation (DONG 2006; ESTNER 2006; KISTLER 2006; MIKAELIAN 2005; RUBENSTEIN 2006; TANG 2008).

Bekanntere Varianten der PV-Anatomie wie zusätzliche PV, ein gemeinsames Ostium der rechten oder linken PV, sog. „early branching“ der rechten unteren PV oder eine „right top“ PV (KATO 2003; TSAO 2001; SCHWARTZMANN 2003; SCHWARTZMANN 2004; MANSOUR 2004; MAROM 2004; PEREZ-LUGONES 2004), die einen substantiellen Einfluss auf die Planung und erfolgreiche Durchführung der Prozedur haben, sind durch die CT-Bildgebung bereits vorab identifizierbar (TSAO 2008).



**Abbildung 5:** CT-3D-Volumendarstellung von linkem Vorhof und PV-Varianten. (A) Zusätzliche rechte PV (B) Gemeinsames Ostium der linken PV (TSAO 2008)

Darüber hinaus vermag die Integration der präprozedural angefertigten kardialen CT-Bilder mit nicht-fluoroskopischen, elektroanatomischen Mapping- und Navigationssystemen (CARTO, Biosense Webster; Ensite NavX und Ensite, Endocardial Solution), die eine 3D-Rekonstruktion der Herzhöhlen erlauben (DONG 2006; ESTNER 2006; KISTLER 2006; MIKAELIAN 2005; RUBENSTEIN 2006; TANG 2008), bei adäquater Bildintegration den Ablauf von Mapping und Ablation zu erleichtern und zu kürzerer Prozedurdauer und verbesserter Effizienz beizutragen (BERTAGLIA 2009; DELLA BELLA 2009).



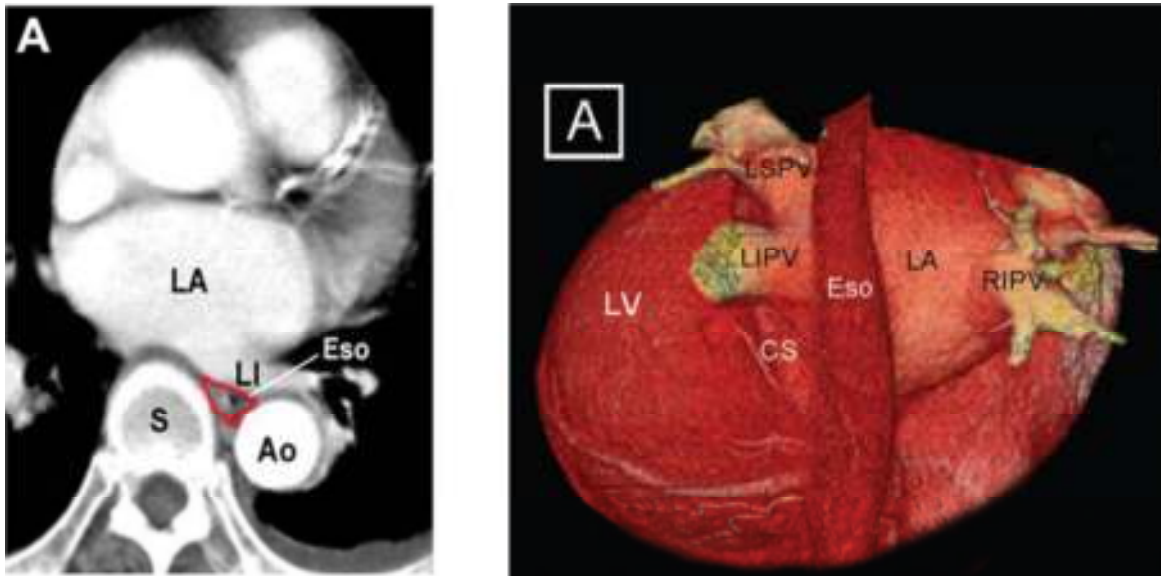
**Abbildung 6:** Integration von 3D-Rekonstruktionen des linken Vorhofs (B) mit elektroanatomischen Mapping-Systemen (A) (links CARTO, rechts NavX) (ORAL 2008)

Schließlich kann die kardiale CT-Bildgebung Aufschluss über die topographische Beziehung des linken Vorhofs zu benachbarten Strukturen, in erster Linie den Ösophagus, aber auch vaskulären Strukturen, geben (TSAO 2008; ORAL 2008).

Aufgrund der engen räumlichen Beziehung von linkem Vorhof und Ösophagus stellt die Ausbildung einer atrio-ösophagealen Fistel eine zwar seltene, aber häufig fatale Komplikation der VHF-Ablation dar, insbesondere bei ausgedehnter Ablation im Bereich der posterioren Wand des linken Vorhofs (PAPPONE 2004; SCANAVACCA 2004).

Besseres Verständnis der anatomischen Lagebeziehung zwischen Ösophagus einerseits und linkem Vorhof bzw. PV andererseits kann dazu beitragen, das Auftreten dieser Komplikation zu reduzieren (LEMOLA 2004; KOTTKAMP 2005; TSAO 2005).

Angesichts der von einigen Untersuchern beschriebenen Mobilität des Ösophagus und somit möglicher zwischenzeitlicher Lageänderung ist die tatsächliche Bedeutung der vor Ablation angefertigten CT-Bilder in diesem Zusammenhang umstritten.



**Abbildung 7:** CT-Darstellung der engen anatomischen Beziehung von linkem Vorhof (LA) und Ösophagus (Eso) in axialer Ansicht (links) und 3D-Darstellung (rechts). (TSAO 2008; ORAL 2008)

Alles in allem stellt die kardiale CT-Bildgebung vor Ablation jedoch einen entscheidenden Baustein für eine erfolgreiche und sichere anschließende Prozedur dar.

Im Zuge einer kontinuierlichen Weiterentwicklung und ständigen Verbesserung ihrer Qualität werden weitere Anwendungsmöglichkeiten der kardialen CT im Rahmen des Ablationsprozesses evaluiert.

Mehrere Arbeitsgruppen untersuchten bereits die diagnostische Genauigkeit der kardialen CT in der Detektion von LAA-Thromben vor VHF-Ablation verglichen mit dem Goldstandard TEE und berichteten von vielversprechenden Ergebnissen mit guten Spezifitäten von 88-96% bei jedoch niedrigem positiv prädiktivem Wert (PPW) von 12-50% (MARTINEZ, Lin et al. 2009; KAPA 2010; SINGH 2009; TANG 2008; JABER 2004).

Die publizierten Daten sind in ihrer Aussagekraft jedoch eingeschränkt, da es sich um überwiegend kleine Studienpopulationen handelte, die zudem mit Ausnahme eines Kollektivs (KAPA 2010) alle mit älterer CT-Technologie (4- oder 64-Zeilen Multidetector CT [MDCT]) und nicht mit der neuen Dual-Source CT (DSCT) untersucht wurden.

Keine Studie verwendete den High-pitch-Spiralscan-Modus der Zweitgeneration-DSCT (ACHENBACH 2009), Daten zur Strahlenbelastung der CT-Bildgebung vor Ablation wurden bislang ebenfalls nicht erfasst.

So gilt gegenwärtig weiterhin die TEE als Goldstandard zum Ausschluss von LAA-Thromben vor Katheterablation von VHF, die Anwendung der CT zum Thrombenausschluss vor Ablation bedarf weiterer, eingehender Evaluation.

Vor diesem Hintergrund standen nun im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit:

- (1) Die Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit der DSCT in der Detektion von LAA-Thromben vor VHF-Ablation im Vergleich zum Goldstandard TEE in einem großen Patientenkollektiv. Zudem sollte ein möglicher Einfluss der EKG-Triggerung und des CT-Protokolls, darunter des High-pitch-Modus, auf die Beurteilbarkeit des LAA erfasst werden.
- (2) Die Erfassung der Strahlenbelastung, mit der die kardiale CT-Bildgebung vor Ablation verbunden ist.
- (3) Die Durchführung einer gepoolten Analyse der publizierten Daten aller Studien, die bislang die CT zum Ausschluss von LAA-Thromben verglichen mit dem Goldstandard TEE evaluierten.
- (4) Die prospektive Evaluation eines neuen Bildgebungskonzeptes zum Ausschluss von LAA-Thromben vor VHF-Ablation alleine mittels DSCT unter Anwendung eines optimierten Kontrastmittel (KM)-Protokolls.

## 2 Methoden

### 2.1 Studienpopulation

Alle Patienten, die sich im Untersuchungszeitraum von Oktober 2006 bis Juli 2011 aufgrund von symptomatischem VHF im Deutschen Herzzentrum München erstmals zur PVI vorstellten und die vor Ablation eine Herz-CT zur Darstellung der Anatomie von linkem Vorhof und PV bekamen, wurden in die Studie eingeschlossen.

Die Gesamtstudienpopulation setzt sich dabei aus zwei Kohorten zusammen: einer Kohorte 1 mit 622 Patienten, die sich zwischen Oktober 2006 und Dezember 2009 zur VHF-Ablation vorstellten, und einer Kohorte 2 mit 551 Patienten, bei denen die Ablation im Zeitraum von Februar 2010 bis Juli 2011 erfolgte.

Da in Kohorte 1 die Evaluation der diagnostischen Genauigkeit der DSCT in der Detektion von LAA-Thromben vor VHF-Ablation im Vergleich zum Goldstandard TEE im Vordergrund stand, wurde bei allen 622 Patienten dieser Kohorte vor Ablation neben der CT auch noch eine TEE zum Ausschluss von LAA-Thromben durchgeführt. Bedingung für den Studieneinschluss war, dass beide Untersuchungen innerhalb eines Zeitraums von 48 Stunden erfolgt sein mussten.

In Kohorte 2 sollte die prospektive Untersuchung eines neuen Bildgebungskonzeptes erfolgen, das den Ausschluss von LAA-Thromben vor VHF-Ablation primär alleine mittels DSCT unter Anwendung eines optimierten KM-Protokolls vorsieht. Bei den 551 Patienten der Kohorte 2 wurde vor Ablation nur dann ergänzend eine TEE durchgeführt, wenn mittels CT ein Thrombus nicht sicher ausgeschlossen werden konnte.

Um bei der Beurteilung dieses neuen Bildgebungskonzeptes einen möglichen Lerneffekt („learning curve“) in der Detektion von LAA-Thromben mittels DSCT auf Seiten der befundenden Ärzte zu erfassen, wurde der Gesamtuntersuchungszeitraum der Kohorte 2 von Februar 2010 bis Juli 2011 zur Ergebnisauswertung in zwei Teilzeiträume aufgeteilt: eine halbjährige Lernphase von Februar 2010 bis August 2010 sowie den Folgezeitraum von August 2010 bis Juli 2011.

Alle Patienten der Kohorten 1 und 2 erhielten vor Ablation für mindestens vier Wochen einen Vitamin-K-Antagonisten zur oralen Antikoagulation mit Ziel-INR im therapeutischen Bereich von 2-3 mit wöchentlichen INR-Kontrollen beim Hausarzt und Dokumentation der gemessenen Werte.

Am Vortag der stationären Aufnahme wurde die orale Antikoagulation pausiert, eine überlappende Heparinisierung wurde nicht vorgenommen.



Klinische Daten der Studienteilnehmer, darunter demographische Daten, BMI, Art des VHF (paroxysmal, persistierend, permanent) sowie Risikofaktoren für das Auftreten thrombembolischer Ereignisse bei Patienten mit VHF (arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, TIA oder Schlaganfall in der Vorgeschichte), wurden prospektiv ermittelt.

Zur Abschätzung des individuellen Schlaganfall-Risikos wurde für jeden Patienten ein CHADS<sup>2</sup>-Score von 0 bis maximal 6 Punkten errechnet, wobei als Risikofaktoren Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus, Alter >75 Jahre und Diabetes mellitus mit jeweils 1 Punkt, eine TIA oder ein Schlaganfall in der Vorgeschichte mit 2 Punkten in die Berechnung eingingen (GAGE 2001).

Um den Einfluss dieser Schlaganfall-Risikofaktoren sowie weiterer klinischer Parameter auf das Ergebnis der CT-Bildgebung bzw. die Beurteilbarkeit des LAA in der DSCT zu evaluieren, wurden in der statistischen Auswertung der Kohorte 1 Patienten mit KM-Füllungsdefekt verglichen mit Patienten mit unauffälliger Darstellung des LAA in der CT, in Kohorte 2 wurden Patienten, bei denen der Thrombenausschluss alleine mittels DSCT möglich war, verglichen mit Patienten, bei denen zusätzlich eine TEE erforderlich war.

## 2.2 CT

### 2.2.1 Geräte

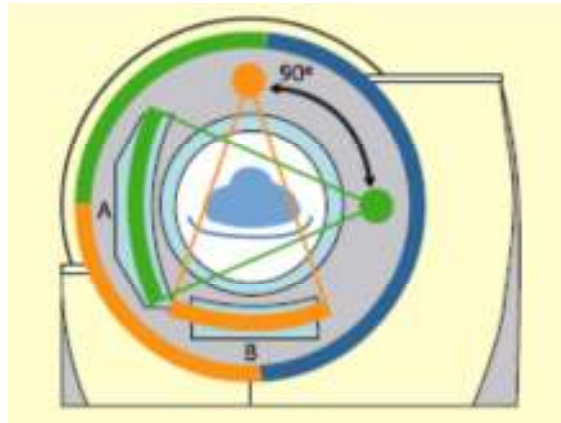
Bei allen Patienten wurde standardmäßig einen Tag vor Ablation eine Kardio-CT zur Darstellung der Anatomie des linken Vorhofs und der PV durchgeführt.

Dabei wurden zwei unterschiedliche Dual-Source-Geräte für die Untersuchung eingesetzt:

Von Oktober 2006 bis April 2009 ein Dual-Source CT der ersten Generation (Somatom Definition) und im anschließenden Untersuchungszeitraum bis Juli 2011 eines der zweiten Generation (Somatom Definition Flash, beide Geräte von Siemens Medical Solution, Forchheim, Deutschland).

Dual-Source-Geräte, bei denen zwei in einem Winkel von 90° in der Gantry angebrachte, kontinuierlich rotierende Messsysteme, jeweils aus einer Strahlenquelle und einem Detektor bestehend, bei konstantem Tischvorschub gleichzeitig jeweils 64 überlappende 0,6 mm-Schichten pro Rotation aufnehmen, ermöglichen im Vergleich zur gängigen 64-Zeilen-MDCT eine Verbesserung des räumlichen und zeitlichen Auflösungsvermögens.

Für die DSCT ergeben sich somit eine Detektor-Kollimation von 2x64x0,6 mm, eine Gantry-Rotationszeit von 330 ms und eine zeitliche Auflösung von 83 ms (ALKADHI 2009).



**Abbildung 8:** Schematische Darstellung des Aufbaus eines DSCT mit zwei um 90° versetzten Messsystemen A und B. (ALKADHI 2009)

Eine Besonderheit von Dual-Source-Geräten der zweiten Generation ist der sogenannte High-pitch-Spiralscan-Modus, der durch einen schnelleren Tischvorschub durch die Gantry mit Pitch-Werten bis 3,4 eine Darstellung des gesamten Herzvolumens während eines einzigen Herzzyklus ermöglicht, resultierend in kürzeren Aufnahmezeiten und einer geringeren Strahlenexposition (ALKADHI 2009).

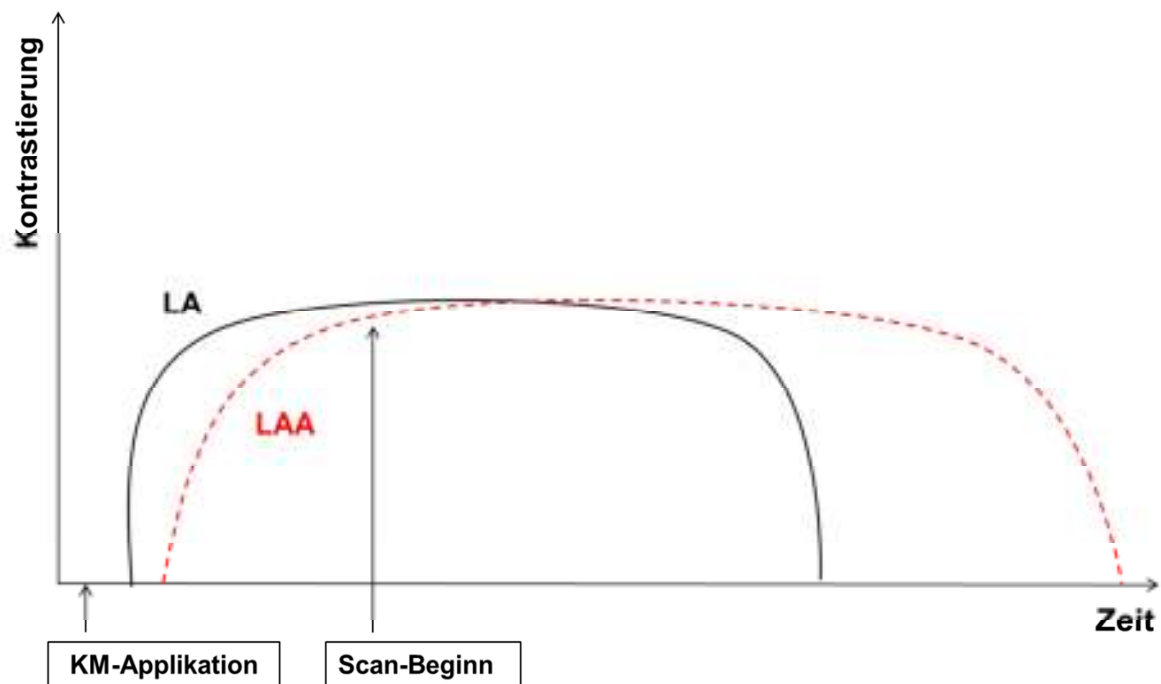
### 2.2.2 Bildakquisition

Für die CT-Bildgebung wurde isoosmolares, nicht-ionisiertes, jodhaltiges KM (Imeron®350, Bracco Imaging Deutschland GmbH) mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 4-5 ml/s über eine periphere 18G-Verweilkanüle in eine antekubitale Vene appliziert, gefolgt von einem 50 ml-Bolus reiner Kochsalz-Lösung mit derselben Fließgeschwindigkeit. Die KM-Menge war jeweils individuell an den Test-Bolus, das ausgewählte CT-Protokoll, die Scanzeit sowie den BMI des Patienten angepasst.

Die Bildakquisition erfolgte anschließend während einer Atempause in Atemmittellage, wobei das gesamte Herzvolumen von der Trachealbifurkation bis zur Spitze des linken Ventrikels gescannt wurde.

Eine optimale zeitliche Koordination zwischen KM-Applikation und Beginn der Datenakquisition wurde durch Anwendung des Test-Bolus-Prinzips erreicht.

In Kohorte 1 war das Timing der Bildakquisition nach KM-Applikation auf eine optimierte Darstellung von linkem Vorhof und PV abgestimmt, in Kohorte 2 wurde darüber hinaus versucht, eine optimale Visualisierung des LAA zu gewährleisten, indem der Beginn der Datenakquisition nach KM-Applikation verzögert, angepasst an die niedrigen Flussgeschwindigkeiten im LAA, erfolgte.



**Abbildung 9:** Schematische Darstellung des in Kohorte 2 angewendeten KM-Protokolls mit verzögertem Scanbeginn nach KM-Applikation.

Zur Minimierung von Bewegungsartefakten wurde Patienten mit einer Herzfrequenz  $>60$  Schlägen/min zur Frequenzkontrolle ein  $\beta$ -Blocker als Prämedikation verordnet.

Dazu wurden vor der Untersuchung unter laufender Herzfrequenz- und Blutdruckkontrolle 5 mg Metoprolol intravenös appliziert. Bei ungenügendem Effekt folgten weitere Injektionen bis zu einer Gesamtdosis von maximal 20 mg. Trat auch dann keine adäquate Frequenzsenkung unter den Zielwert von 60 Schlägen/min ein, wurde die Bildgebung mit der erreichten Herzfrequenz durchgeführt.

Um dem ALARA-Prinzip („As Low As Reasonably Achievable“) der diagnostischen Radiologie gerecht zu werden, wurde zur Reduktion der Strahlendosis bei allen Patienten mit einem Körpergewicht  $<90$  kg bzw. einem BMI  $<30$  kg/m<sup>2</sup> eine Röhrenspannung von 100 kV anstelle der üblichen 120 kV appliziert.

Bei adipösen Patienten mit einem BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup> konnte durch Erhöhung der Röhrenspannung auf 120 kV trotz vermehrter Streustrahlung eine hohe Bildqualität und damit verbunden eine hohe diagnostische Genauigkeit gewahrt werden.

**EKG-Triggerung** Die CT-Bildgebung wurde entweder mit EKG-Triggerung oder ungetriggert durchgeführt.

Bei Anwendung der EKG-Triggerung wird der Zeitpunkt der Datenakquisition innerhalb eines Herzzyklus (prospektive EKG-Triggerung) bzw. die anschließende Bildrekonstruktion (retrospektive EKG-Triggerung) durch das simultan aufgezeichnete EKG-Signal des Patienten gesteuert.

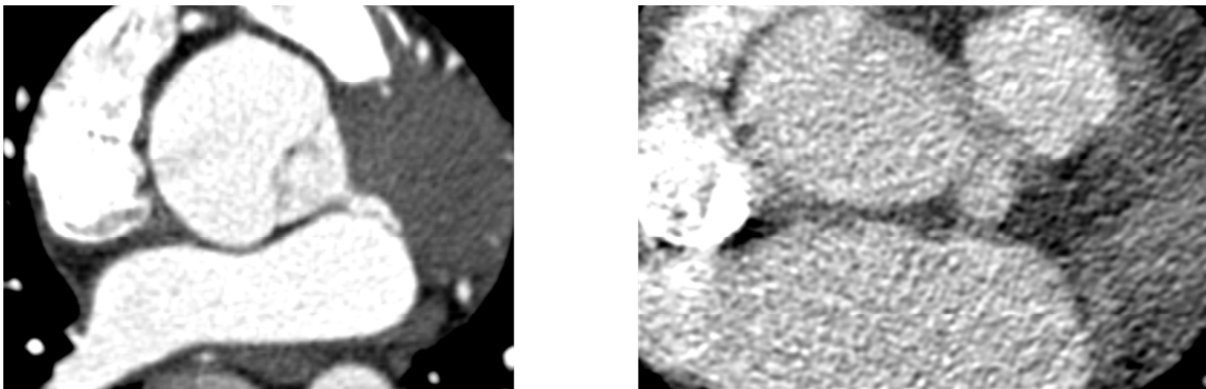
Ziel der EKG-Synchronisation ist die Reduktion von Pulsationsartefakten, die durch die Herzaktion entstehen, um so eine höhere Bildqualität und damit verbunden eine bessere Beurteilbarkeit zu gewährleisten.

Die durch Bewegungsartefakte verminderte Bildqualität der ungetriggerten CT ist für die Darstellung der Anatomie von linkem Vorhof und PV vor Ablation ausreichend, nicht jedoch beispielsweise für eine adäquate Beurteilung der Koronararterien. Andererseits ist die höhere Detailgenauigkeit in der Darstellung, die die getriggerte CT im Vergleich zur ungetriggerten Untersuchung erlaubt, auch mit einer höheren Strahlenbelastung für den Patienten verbunden (ALKADHI 2009). Die Entscheidung für oder gegen eine Anwendung der EKG-Triggerung war in der hier untersuchten Studienpopulation im Wesentlichen abhängig von Herzrhythmus und Herzfrequenz des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung, sie lag letztendlich aber im Ermessen des untersuchenden Radiologen.

Bei Patienten mit stabilem SR oder lediglich vereinzelt Extrasystolen (ES) wurde ganz überwiegend eine EKG-getriggerte CT durchgeführt. Patienten mit VHF oder vermehrten ES erhielten zumeist eine ungetriggerte CT, Datenakquisition und Bildrekonstruktion erfolgten hier also unabhängig vom EKG-Signal des Patienten.

Mit Verfügbarkeit der Zweitgeneration-DSCT wurde ab Mai 2009 bei allen Patienten eine EKG-getriggerte Untersuchung im High-pitch-Modus durchgeführt.

Um einen möglichen Einfluss der EKG-Triggerung auf die Beurteilbarkeit des LAA hinsichtlich des Vorliegens eines Thrombus zu erfassen, wurden in der statistischen Auswertung der Kohorte 1 Patienten mit getriggelter CT verglichen mit Patienten, bei denen die CT ungetriggert durchgeführt wurde.



**Abbildung 10:** Beispiel einer getriggerten (links) bzw. ungetriggerten (rechts) kardialen CT

**CT-Protokolle** Insgesamt wurden drei verschiedene CT-Protokolle zur Darstellung der Anatomie des linken Vorhofs und der PV angewendet: der Standard-Spiralscan, die prospektiv EKG-synchronisierte, sequentielle Herz-CT und der High-pitch-Spiralscan.

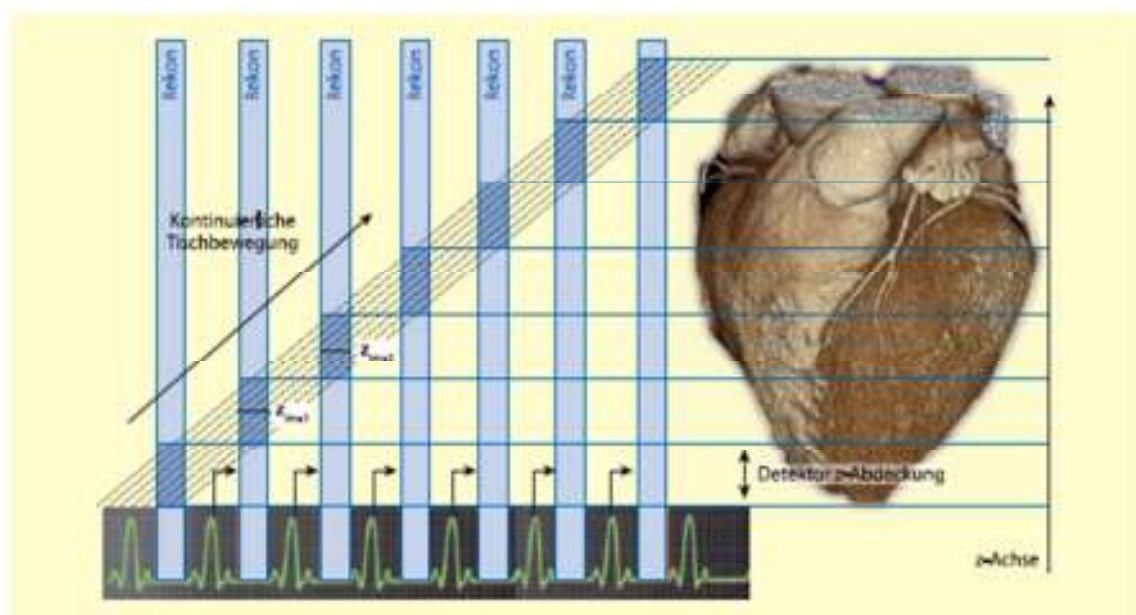
Mit dem Ziel, eine möglichst optimale Bildqualität bei minimaler Strahlenbelastung zu gewährleisten, war die Wahl des jeweiligen CT-Protokolls wiederum im Wesentlichen von Herzfrequenz und Herzrhythmus des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung, d.h. dem Vorhandensein von ES oder Arrhythmien, abhängig.

#### (1) Standard-Spiralscan

Bei Anwendung des Standard-Protokolls wird das Herz mit einem Spiralscan abgedeckt, wobei der Untersuchungstisch mit konstanter Geschwindigkeit mit Pitch-Werten von 0,2-1,4 (abhängig von der Herzfrequenz des Patienten) entlang der Patientenlängsachse (z-Richtung) bewegt wird und kontinuierlich Messdaten erfasst werden (ALKHADI 2009).

Im untersuchten Patientenkollektiv wurde der Standard-Spiralscan entweder ungetriggert (bei VHF oder gehäuften ES) oder mit retrospektiver EKG-Triggerung (bei stabilem SR oder nur vereinzelt ES) durchgeführt.

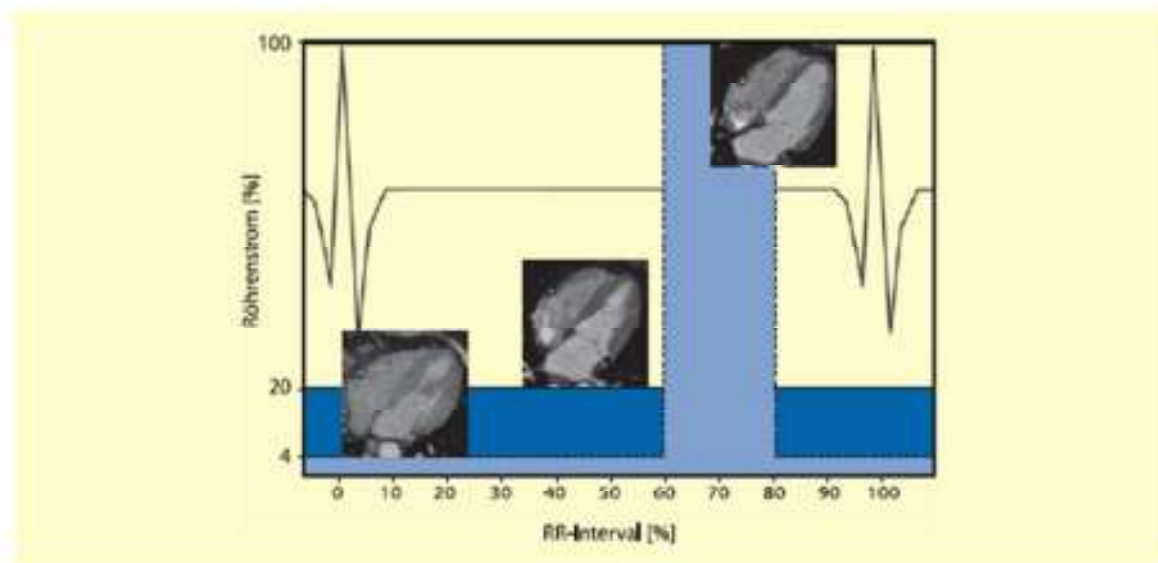
Bei der getriggerten Untersuchung diente das simultan aufgezeichnete EKG-Signal des Patienten nach der Datenakquisition zur retrospektiven Auswahl derjenigen Messdaten aus dem gesamten Spiraldatensatz, die während verschiedenen Herzzyklen jeweils zur gleichen, durch den Untersucher festgelegten Phase innerhalb des Herzzyklus aufgezeichnet wurden. Die so ausgewählten Daten wurden anschließend zur Bildrekonstruktion herangezogen.



**Abbildung 11:** Darstellung des Prinzips des EKG-synchronisierten Standard-Spiralscans (ALKADHI 2009)

Zur Reduktion der Strahlenbelastung wurde bei getriggerten Untersuchungen das Prinzip der EKG-basierten Röhrenstrommodulation (sog. EKG-Pulsing) angewendet.

Hierbei wird der voreingestellte Nominalwert des Röhrenstroms nur während einer bestimmten, vom untersuchenden Radiologen festgelegten Phase des Herzzyklus, die anschließend auch zur Datenrekonstruktion herangezogen wird - für gewöhnlich mid-diastolisch - appliziert. Außerhalb dieses sog. Pulsing-Fensters kann durch Absenken des Röhrenstroms auf 20% oder 4% (MinDose) des nominalen Röhrenstroms eine Dosisreduktion um bis zu 50% erreicht werden (ALKADHI 2009).



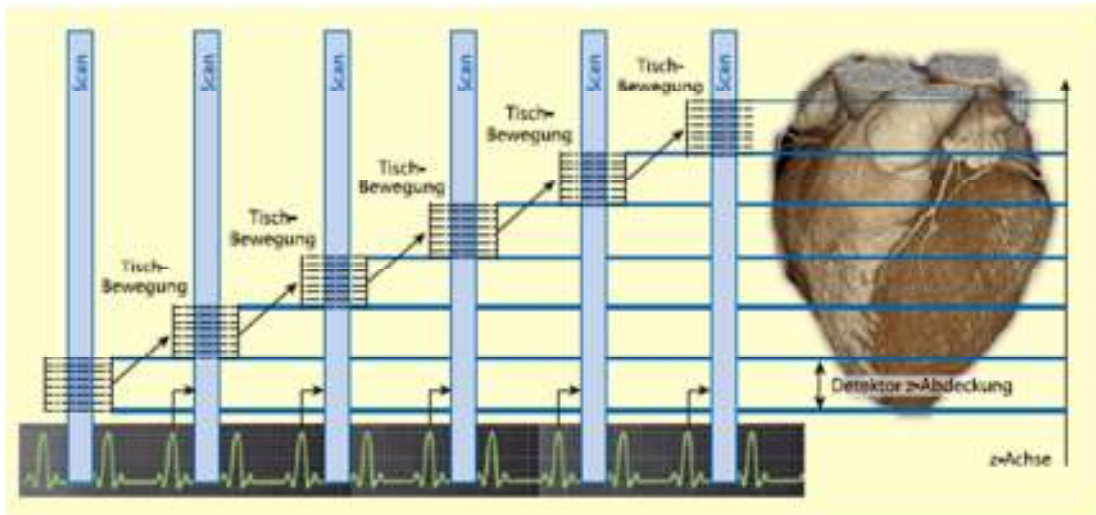
**Abbildung 12:** Prinzip der EKG-basierten Röhrenstrommodulation (ALKADHI 2009)

## (2) Prospektiv EKG-synchronisierte, sequentielle Herz-CT

Bei der prospektiv EKG-synchronisierten, sequentiellen Herz-CT erfolgen Datenakquisition und Strahlenexposition des Patienten nur zu einer bestimmten, vor Beginn der Untersuchung unter Einbeziehung des EKG-Signals festgelegten Phase innerhalb des Herzzyklus.

Der Untersuchungstisch wird lediglich zwischen den einzelnen Aufnahmen in Patientenz-Richtung zur nächsten z-Position fortbewegt, während der Datenakquisition ist er stationär (sog. Step-and-shoot-Technik).

Für Patienten mit niedriger Herzfrequenz und regelmäßigem Herzschlag stellt die prospektiv EKG-synchronisierte, sequentielle CT-Untersuchung des Herzens die Methode der Wahl zur Minimierung der Strahlendosis dar (ALKADHI 2009).



**Abbildung 13:** Darstellung des Prinzips der EKG-synchronisierten, sequentiellen CT (ALKADHI 2009)

### (3) High-pitch-Spiralscan

Der High-pitch-Modus der Dual-Source-Geräte der zweiten Generation ermöglicht durch eine erhöhte Tischgeschwindigkeit mit Pitch-Werten bis 3,4 die Datenakquisition für das gesamte Herzvolumen während eines einzigen Herzzyklus, resultierend in kürzeren Scanzeiten und einer verminderten Strahlenexposition des Patienten (ALKADHI 2009; ACHENBACH 2009).

Bei allen Patienten, die sich ab Mai 2009 zur VHF-Ablation vorstellten, wurde der nun verfügbare High-pitch-Modus angewendet.

Ein möglicher Einfluss des CT-Protokolls auf die Beurteilbarkeit des LAA hinsichtlich Thromben wurde in der Ergebnisauswertung der Kohorte 1 durch Vergleich der drei Protokolltypen untersucht.

**Effektive Energiedosis** Zur Abschätzung der Strahlenexposition des Patienten während der CT-Bildgebung wurde die effektive Energiedosis wie von der „European Working Group for Guidelines on Quality Criteria in CT“ vorgeschlagen als Produkt aus Dosislängenprodukt (DLP) und einem Konversionskoeffizienten  $\kappa$  für Thorax-CT-Untersuchungen ( $\kappa=0,014 \text{ mSv}/(\text{mGy}\cdot\text{cm})$ , gemittelt für beide Geschlechter) berechnet (BONGARTZ 2004).

$$E_{\text{eff}} = \text{DLP} * 0,014 \text{ mSv}/(\text{mGy}\cdot\text{cm})$$

### 2.2.3 Bildrekonstruktion

Im Anschluss an die Datenakquisition erfolgte die Rekonstruktion der CT-Bilder.

In der Mehrzahl der Fälle wurden dabei in der Mid-Diastole gewonnene Bilddaten zur Rekonstruktion verwendet. Das optimale Zeitfenster für die Bilddatenrekonstruktion während eines Herzzyklus wurde zur Minimierung von Bewegungsartefakten für jeden Patienten jedoch individuell und herzfrequenzabhängig gewählt.

Falls erforderlich und in Abhängigkeit vom gewählten CT-Protokoll verfügbar, wurden zusätzlich während der Systole aufgezeichnete Daten zur Rekonstruktion herangezogen.

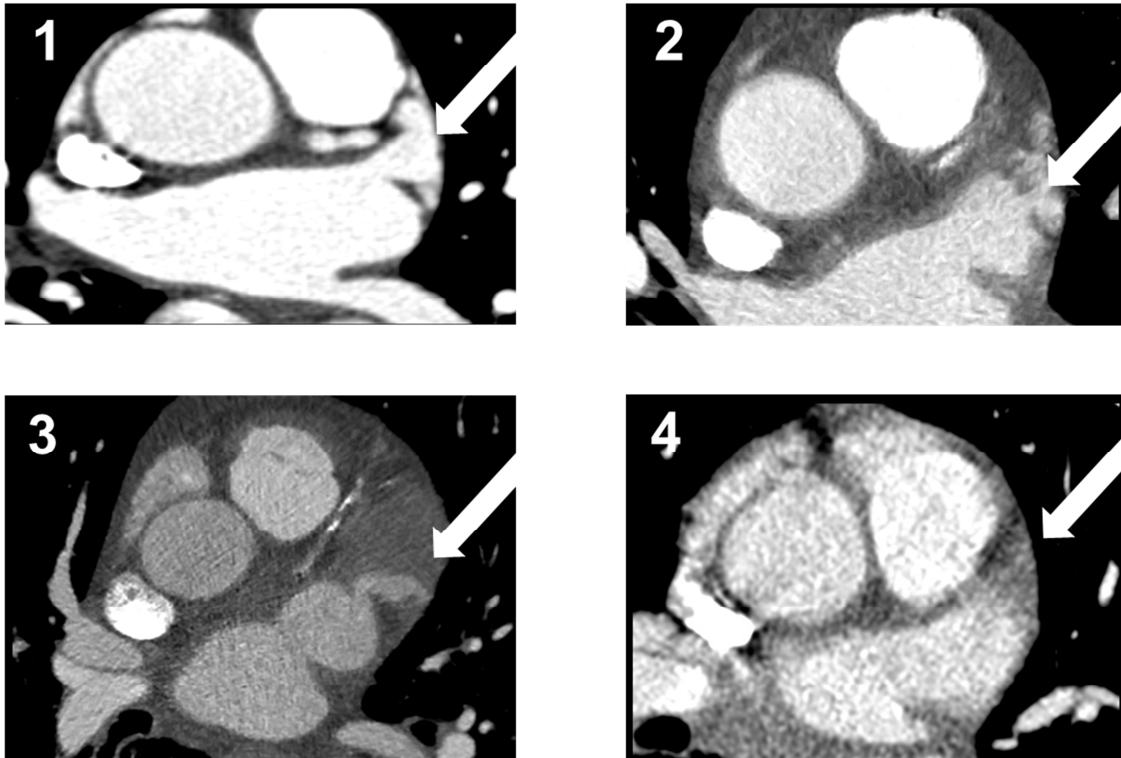
### 2.2.4 Bildevaluation

Die CT-Bilder wurden anschließend von zwei Ärzten, einem Radiologen und einem Kardiologen, beide mit langjähriger Erfahrung in der Befundung kardialer CT-Bilder, unabhängig voneinander und ohne Kenntnis über das Ergebnis der TEE, beurteilt.

Entsprechend der Kontrastierung des LAA wurden folgende vier Entitäten definiert:

- (1) Sicherer Ausschluss eines Thrombus im Falle eines vollständig und homogen kontrastierten LAA ohne nachweisbaren KM-Füllungsdefekt;
- (2) Nachweis von Trabekeln bei Darstellung einer gut umschriebenen, fadenförmigen KM-Aussparung, deren Verlauf von einer Wand des LAA zur gegenüberliegenden nachverfolgt werden kann;
- (3) Eindeutiger Nachweis eines Thrombus im Falle einer scharf abgrenzbaren, plump konfigurierten KM-Aussparung im LAA;
- (4) Eine unscharfe, schwer abgrenzbare Minderkontrastierung, die weder einen definitiven Thrombennachweis noch einen sicheren Thrombenausschluss zulässt.





**Abbildung 14:** Kategorisierung des LAA im CT: (1) Kein Thrombus (2) Trabekel (3) Thrombus (4) Thrombus nicht sicher auszuschließen

Im Falle der Entitäten 1 und 2 konnte ein Thrombus ausgeschlossen werden, die Entitäten 3 und 4 wurden als Thrombus gewertet.

Die beiden befundenden Ärzte waren angehalten, ausschließlich anhand der axialen CT-Bilder entsprechend der beschriebenen Kategorisierung eine eindeutige Entscheidung - Thrombus oder kein Thrombus - zu treffen.

Bei zunächst unterschiedlicher Interpretation durch die beiden Untersucher erfolgte die endgültige Befunderhebung schließlich nach Rücksprache gemeinsam.

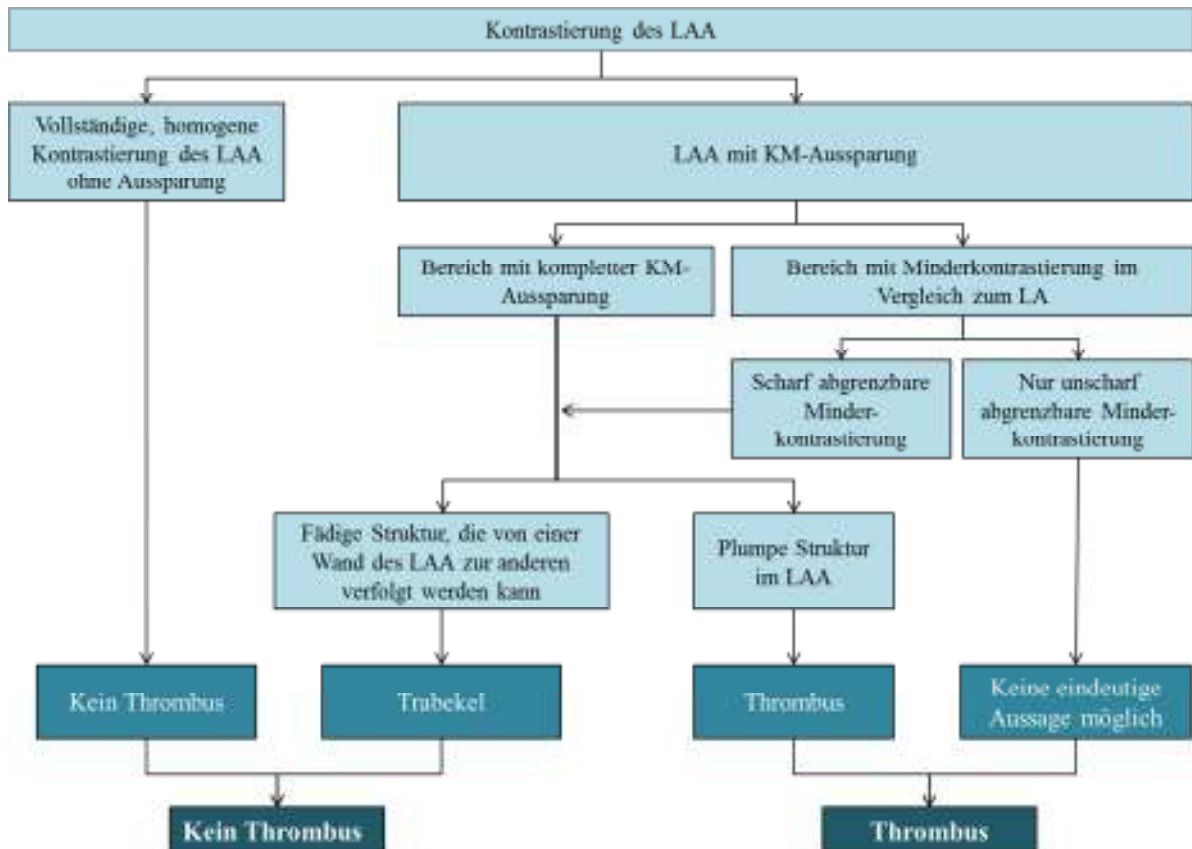


Abbildung 15: Algorithmus zur Beurteilung des LAA im CT

## 2.3 TEE

### 2.3.1 Bildakquisition

Unmittelbar vor Beginn der Untersuchung wurde bei jedem Patienten eine Lokalanästhesie der Mundhöhle und des Rachenraumes mit Xylocain-Rachenspray durchgeführt. Bei Bedarf wurde zusätzlich Midazolam mit einer Startdosis von 2 mg intravenös appliziert und bis zu einer ausreichend tiefen Sedierung titriert.

Anschließend wurde die multiplane 4-7 MHz-Sonde (Philips probe T6210 oder Omni3 Transducer), verbunden mit einem Philips iE33-Ultraschallgerät (Philips Healthcare, Eindhoven, Niederlande), durch den Rachen in die Speiseröhre eingeführt und auf einer für eine adäquate Beurteilung des linken Vorhofs geeigneten Höhe, meist im mittleren bis distalen Drittel des Ösophagus, positioniert.

Das Hauptaugenmerk des untersuchenden Kardiologen lag dabei auf der Visualisierung von linkem Vorhof und LAA.

Das Vorhofrohr wurde zunächst mit dem linken Vorhof als Schallfenster in horizontaler (0°) Schnittebene dargestellt. Um jedoch die gesamte Struktur sichtbar zu machen und damit eine adä-

quate Beurteilbarkeit zu gewährleisten, erfolgte anschließend die kontinuierliche Erfassung des LAA von 0°-120° mit der Ultraschallsonde.

Die Aufmerksamkeit des Untersuchers richtete sich auf die Identifizierung eines möglichen Thrombus sowie dessen Differenzierung von normalen anatomischen Strukturen innerhalb des LAA, so z.B. den Musculi pectinati.

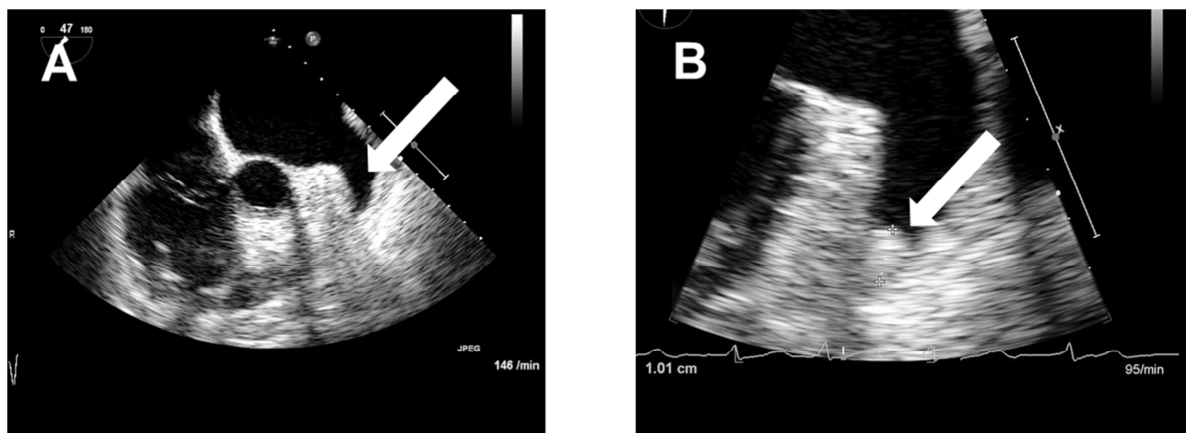
### 2.3.2 Bildevaluation

Ein Thrombus in der TEE war definiert als solide, gut umschriebene, echoreiche Struktur innerhalb des LAA, die eindeutig vom umliegenden Endokard abgrenzbar war.

Der Nachweis von SEC im linken Vorhof oder LAA wurde ebenfalls dokumentiert, jedoch nicht als Thrombus gewertet.

Analog zur CT-Bildgebung wurden die TEE-Bilder von zwei erfahrenen Kardiologen unabhängig voneinander und ohne Kenntnis über das Ergebnis der CT hinsichtlich der Frage nach dem Vorliegen eines LAA-Thrombus beurteilt.

Im Falle einer initial unterschiedlichen Beurteilung durch die beiden untersuchenden Ärzte wurde der endgültige Befund auch hier auf Basis eines Konsens erhoben.



**Abbildung 16:** (A) TEE mit unauffälliger Darstellung des LAA (B) TEE mit LAA-Thrombus

## 2.4 Statistische Auswertung und Darstellung der Ergebnisse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS für Windows Version 18.0 (SPSS Inc., Illinois, USA), Tabellen wurden mittels Microsoft Office Excel 2010 erstellt. Die graphische Darstellung der Ergebnisse in Diagrammen erfolgte ebenfalls mittels Microsoft Office Excel 2010.

Stetige (numerische) Variablen wurden als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben, qualitative (dichotome) Merkmale als Häufigkeiten.

Der Vergleich stetiger Merkmale zwischen zwei Gruppen erfolgte mittels t-test für unverbundene Stichproben, dichotome (kategoriale) Variablen wurden mittels Pearson Chi-Quadrat-Test verglichen. Wiesen über 20% der Zellen einer Vierfeldertafel oder Kreuztabelle eine erwartete Häufigkeit  $<5$  auf, wurde statt des Chi-Quadrat-Tests der exakte Test nach Fisher angewendet.

Zur Abschätzung der diagnostischen Genauigkeit der DSCT in der Detektion von LAA-Thromben wurden Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPW) und negativ prädiktiver Wert (NPW) dieser Methode anhand von Vierfeldertafeln berechnet, wobei die TEE als Goldstandard angenommen wurde.

Als Konfidenzintervalle (KI) wurden 95%-Konfidenzintervalle errechnet, ein p-Wert  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

## 2.5 Gepoolte Analyse

Um alle relevanten Arbeiten zu identifizieren, die bislang die diagnostische Genauigkeit der CT im Ausschluss von LAA-Thromben vor Ablation evaluierten und im Zeitraum von 2000 bis 2010 veröffentlicht wurden, wurde eine PubMed-Suche unter Angabe der Suchbegriffe „atrial fibrillation AND left atrial appendage AND computed tomography AND thrombus“ durchgeführt.

Alle von PubMed aufgeführten Artikel, die die Detektion von Thromben mittels DSCT oder MDCT verglichen mit dem Goldstandard TEE untersuchten, wurden schließlich in die gepoolte Analyse miteinbezogen.

Studien, in denen die Entitäten Thrombus und SEC in der TEE nicht getrennt voneinander betrachtet wurden, sondern ein in der TEE nachgewiesener SEC einem Thrombus entsprechend gewertet wurde, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Gesamtkollektiv Kohorte 1

#### 3.1.1 Basischarakteristika

Die Kohorte 1 umfasste insgesamt 622 Patienten, die sich im Untersuchungszeitraum von Oktober 2006 bis Dezember 2009 aufgrund von symptomatischem VHF zur PVI vorstellten und innerhalb von 48 Stunden eine kardiale CT zur Darstellung der Anatomie von linkem Vorhof und PV sowie eine TEE zum Ausschluss von LAA-Thromben bekamen.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten im Alter von 22 bis 81 Jahren waren im Durchschnitt  $60 \pm 10$  Jahre alt und überwiegend männlichen Geschlechts (69%).

Die Mehrheit unter ihnen hatte paroxysmales VHF (61%), die Hälfte der Patienten präsentierte sich auch zum Zeitpunkt der CT im VHF.

95% der Patienten waren zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme suffizient oral antikoaguliert mit INR-Wert im therapeutischen Zielbereich von 2-3.

Der zur Abschätzung des individuellen Schlaganfallrisikos für jeden Patienten berechnete CHADS<sup>2</sup>-Score lag durchschnittlich bei  $1,30 \pm 1,01$ , für annähernd zwei Drittel der Patienten (63%) errechnete sich ein Score  $\leq 1$ .

Arterielle Hypertonie und Herzinsuffizienz konnten mit einer Prävalenz von 69% bzw. 31% als häufigste klinische Risikofaktoren identifiziert werden.

Zur Verteilung der klinischen Charakteristika des Gesamtkollektivs siehe Tabelle 6.

**Tabelle 6:** Basischarakteristika des Gesamtkollektivs und entsprechend des Ergebnisses der CT-Bildgebung

Klinische Parameter		Gesamtkollektiv (n=622)	CT+ (n=70)	CT- (n=552)	p-Wert CT+ vs CT-
Alter (Jahre)	MW ± SD Altersklasse	60 ± 10 22-81	61 ± 10 22-81	60 ± 10 29-81	0,281
Geschlecht männlich		427 (69%)	46 (66%)	381 (69%)	0,574
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	MW ± SD	27,4 ± 4,36	27,9 ± 4,58	27,2 ± 4,33	0,247
Diagnose	Paroxysmales VHF	380 (61%)	28 (40%)	352 (64%)	<0,0001
	Persistierendes VHF	198 (32%)	29 (41%)	169 (31%)	
	Permanentes VHF	26 (4%)	6 (9%)	20 (4%)	
	Atyp. Vorhofflattern	18 (3%)	7 (10%)	11 (2%)	
INR von 2-3 bei Aufnahme		589 (95%)	65 (93%)	524 (95%)	0,404
Schlaganfall-Risikofaktoren	Herzinsuffizienz	195 (31%)	34 (49%)	161 (29%)	0,001
	Art. Hypertonus	432 (69%)	55 (79%)	377 (68%)	0,079
	Alter >75 Jahre	34 (5%)	5 (7%)	29 (5%)	1
	Diabetes mellitus	57 (9%)	10 (14%)	47 (9%)	0,115
	Schlaganfall/TIA	46 (7%)	8 (11%)	38 (7%)	0,32
CHADS <sup>2</sup> -Score	MW ± SD	1,30 ± 1,01	1,71 ± 1,11	1,25 ± 0,99	<0,0001
	0	137 (22%)	9 (13%)	128 (23%)	<0,0001
	1	254 (41%)	21 (30%)	233 (42%)	
	2	157 (25%)	26 (37%)	131 (24%)	
	3	56 (9%)	11 (16%)	45 (8%)	
	4	16 (3%)	1 (1%)	15 (3%)	
	5	2 (<1%)	2 (3%)	0	
6	0	0	0		
EKG-Triggerung	getriggert	332 (53%)	31 (44%)	301 (55%)	0,106
	ungetriggert	290 (47%)	39 (56%)	251 (45%)	
Herzrhythmus (n=564)	Sinusrhythmus	275 (49%)	22 (37%)	253 (50%)	0,174
	SR ES -	253 (45%)	21 (35%)	232 (46%)	
	SR ES +	9 (2%)	1 (2%)	8 (2%)	
	SR ES ++	13 (2%)	0	13 (3%)	
	VHF	280 (50%)	38 (63%)	242 (48%)	
Atriale Tachykardie	7 (1%)	0	7 (1%)		
CT-Protokoll	Standard	416 (67%)	50 (71%)	366 (66%)	0,692
	Sequenz	62 (10%)	6 (9%)	56 (10%)	
	High-pitch	144 (23%)	14 (20%)	130 (24%)	

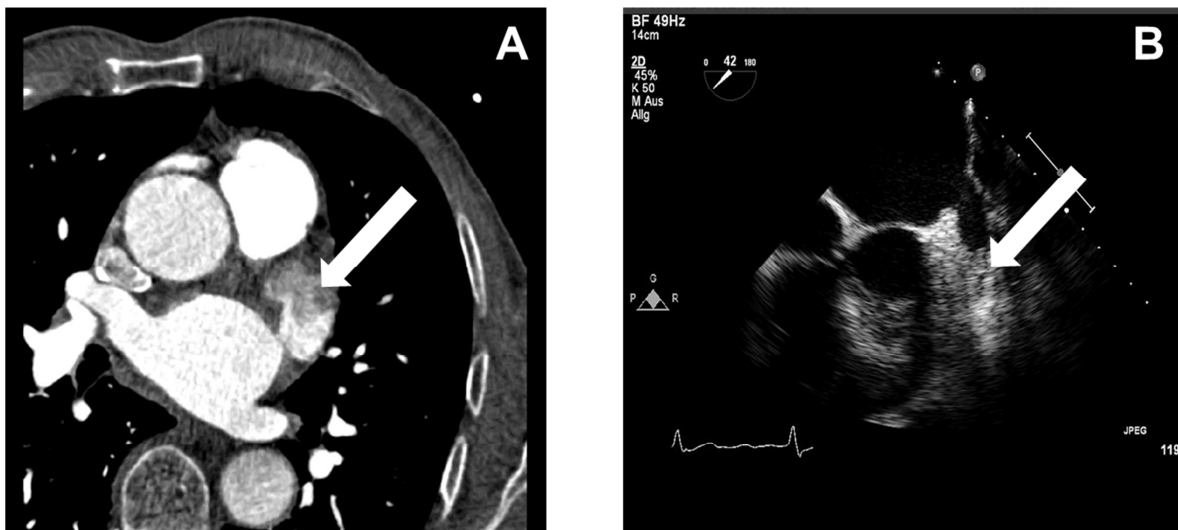
### 3.1.2 Diagnostische Genauigkeit der DSCT in der Detektion von LAA-Thromben

Die Thrombus-Prävalenz im untersuchten Patientenkollektiv lag bei 0,5% (3 von 622).

Alle drei Patienten, bei denen in der TEE ein Thrombus nachgewiesen wurde, wurden auch in der DSCT erkannt (siehe Abbildung 17 und Tabelle 7).

Bei allen 552 Patienten (88,7%), bei denen sich in der CT eine homogene, vollständige Kontrastierung des LAA ohne KM-Aussparung zeigte, konnte auch in der anschließenden TEE ein Thrombus ausgeschlossen werden.

Bei insgesamt 67 Patienten, bei denen sich in der DSCT ein KM-Füllungsdefekt bzw. eine Minderkontrastierung des LAA zeigte, konnte der CT-Befund durch die TEE nicht bestätigt werden. Der Anteil an falsch-positiven CT-Befunden lag somit bei 10,8%.



**Abbildung 17:** (A) CT eines Patienten mit KM-Füllungsdefekt im LAA. (B) Das TEE des gleichen Patienten bestätigt das Vorliegen eines LAA-Thrombus.

**Tabelle 7:** Vierfeldertafel für das Gesamtkollektiv

Gesamtkollektiv	TEE +	TEE -	gesamt
CT +	3 (0,5%)	67 (10,8%)	70
CT -	0 (0%)	552 (88,7%)	552
gesamt	3	619	Σ 622

Für die DSCT errechneten sich eine Sensitivität von 100% (KI: 29-100%), eine Spezifität von 89,2% (KI: 86-91%), ein PPW von 4,3% (KI: 0-12%) und ein NPW von 100% (KI: 99-100%) in der Detektion von LAA-Thromben verglichen mit dem Goldstandard TEE.

### 3.1.3 Klinische Charakteristika von Patienten mit KM-Füllungsdefekt oder Minderkontrastierung des LAA

Patienten mit KM-Füllungsdefekt bzw. Minderkontrastierung des LAA in der DSCT hatten einen signifikant höheren durchschnittlichen CHADS<sup>2</sup>-Score als Patienten mit vollständig, homogen kontrastiertem LAA ( $1,71 \pm 1,11$  vs.  $1,25 \pm 0,99$ ;  $p < 0,0001$ ) (siehe Tabelle 6 unter 3.1.1).

Signifikante Unterschiede zeigten sich auch hinsichtlich der Verteilung des CHADS<sup>2</sup>-Scores innerhalb der Vergleichsgruppen. So wies die Mehrheit der Patienten mit auffälliger Darstellung des LAA in der CT einen CHADS<sup>2</sup>-Score  $\geq 2$  auf (57%), während sich für fast zwei Drittel (65%) der Patienten mit unauffälligem CT-Befund ein Score von 0 oder 1 errechnete.

Dies war in erster Linie auf eine signifikant höhere Prävalenz der Herzinsuffizienz in erstgenannter Gruppe zurückzuführen (49% vs. 29%;  $p=0,001$ ), wobei auch die übrigen Risikofaktoren für ischämische Schlaganfälle bei VHF hier in höherer Prävalenz auftraten.

Auch hinsichtlich der Art des VHF sowie des Herzrhythmus zum Zeitpunkt der CT-Bildgebung ließen sich deutliche Unterschiede erkennen. Patienten mit unauffälliger Darstellung des LAA in der DSCT wiesen häufiger die Diagnose paroxysmales VHF auf (64% vs. 40%), während die Hälfte der Patienten mit KM-Füllungsdefekt in der DSCT persistierendes oder permanentes VHF hatte. Patienten mit homogener Kontrastierung des LAA waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zudem öfter im SR als Patienten mit KM-Füllungsdefekt in der CT (50% vs. 37%).

Keine wesentlichen Unterschiede ergaben sich zwischen den Vergleichsgruppen hinsichtlich Alter, Geschlechtsverteilung und BMI.

Zum Vergleich der klinischen Parameter von Patienten mit KM-Füllungsdefekt (CT+) und Patienten mit unauffälliger CT (CT-) siehe Tabelle 6 unter 3.1.1.

#### **3.1.4 Klinische Charakteristika von Patienten mit Thrombus in der TEE**

Die drei Patienten mit KM-Füllungsdefekt in der DSCT, bei denen in der TEE tatsächlich ein LAA-Thrombus nachgewiesen werden konnte, waren mit  $70 \pm 10$  Jahren durchschnittlich zehn Jahre älter als Patienten ohne Thrombus. Alle konnten unter therapeutischer Antikoagulation bei Aufnahme einen INR im Zielbereich von 2-3 nachweisen.

Der durchschnittliche CHADS<sup>2</sup>-Score als klinischer Parameter zur Abschätzung des individuellen Schlaganfallrisikos bei VHF war bei Patienten mit tatsächlichem Thrombus in der TEE (CT+ TEE+) nicht signifikant höher als bei Patienten mit KM-Füllungsdefekt in der CT, aber Normalbefund in der TEE (CT+ TEE-) ( $2,67 \pm 1,53$  vs.  $1,67 \pm 1,08$ ;  $p=0,278$ ), jedoch signifikant höher als bei Patienten mit unauffälliger Darstellung des LAA sowohl in CT als auch TEE (CT- TEE-) ( $2,67 \pm 1,53$  vs.  $1,25 \pm 0,99$ ;  $p=0,044$ ) (vergleiche Tabelle 8).

Im untersuchten Patientenkollektiv konnte bei keinem Patienten unter 61 Jahren und ohne klinische Schlaganfall-Risikofaktoren basierend auf dem CHADS<sup>2</sup>-Klassifikationssystem (CHADS<sup>2</sup>-Score von 0) ein Thrombus in der TEE nachgewiesen werden.



**Tabelle 8:** CHADS<sup>2</sup>-Score entsprechend des Ergebnisses von CT und TEE

CHADS <sup>2</sup> -Score	CT+ TEE+ (n=3)	CT+ TEE- (n=67)	CT- TEE- (n=552)	<i>p</i> -Wert CT+TEE+ vs. CT+TEE-	<i>p</i> -Wert CT+TEE+ vs. CT-TEE-	<i>p</i> -Wert CT+TEE- vs. CT-TEE-
MW ± SD	2,67 ± 1,53	1,67 ± 1,08	1,25 ± 0,99	0,278	<b>0,044</b>	<b>0,004</b>
0	0	9 (13%)	128 (23%)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,009</b>	<b>&lt;0,0001</b>
1	1 (33%)	20 (30%)	233 (42%)			
2	0	26 (39%)	131 (24%)			
3	1 (33%)	10 (15%)	45 (8%)			
4	1 (33%)	0	15 (3%)			
5	0	2 (3%)	0			
6	0	0	0			

### 3.2 Vergleich von getriggelter und ungetriggelter CT

Um einen möglichen Einfluss der EKG-Triggerung auf die Beurteilbarkeit des LAA hinsichtlich des Vorliegens eines Thrombus zu erfassen, wurden Patienten mit getriggelter CT verglichen mit Patienten, bei denen die CT ungetriggert durchgeführt wurde.

#### 3.2.1 Basischarakteristika

Von den insgesamt 622 Patienten der Kohorte 1 wurde bei 290 Patienten (47%) eine ungetriggerte CT als Standard-Spiralscan durchgeführt, 332 Patienten (53%) erhielten eine EKG-getriggerte Untersuchung als Standard-Spiralscan (38%), sequentielle CT (19%) oder High-pitch-Spiralscan (43%).

Die Entscheidung für oder gegen eine EKG-Triggerung wurde im Wesentlichen in Abhängigkeit von Herzfrequenz und Herzrhythmus des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung getroffen.

Demzufolge präsentierten sich Patienten mit ungetriggelter CT überwiegend im VHF oder mit einem anderen schnellen Vorhofrhythmus (84%), während Patienten mit EKG-getriggelter CT mehrheitlich im SR waren (72%).

Konsistent damit war auch die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Formen von VHF in den Vergleichsgruppen signifikant unterschiedlich. So hatten Patienten mit getriggelter CT häufiger paroxysmales VHF als Patienten, bei denen die CT ungetriggert durchgeführt wurde (73% vs. 47%). 49% der Patienten mit ungetriggelter CT hatten dagegen persistierendes oder permanentes VHF, während dies lediglich auf 25% der Patienten mit getriggelter CT zutraf.

Hinsichtlich der übrigen Basischarakteristika ergaben sich abgesehen vom BMI keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen.

Zur Verteilung der klinischen Parameter siehe Tabelle 9.

**Tabelle 9:** Basischarakteristika von Patienten mit getriggelter und ungetriggelter CT

Klinische Parameter		Gesamtkollektiv (n=622)	Getriggert (n=332)	Ungetriggert (n=290)	p-Wert getriggert vs ungetriggert
Alter (Jahre)	MW ± SD Altersklasse	60 ± 10 22-81	60 ± 9 32-81	60 ± 10 22-81	0,649
Geschlecht männlich		427 (69%)	220 (66%)	207 (71%)	0,15
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	MW ± SD	27,4 ± 4,36	26,7 ± 4,02	28,1 ± 4,62	<0,0001
Diagnose	Paroxysmales VHF Persistierendes VHF Permanentes VHF Atyp. Vorhofflattern	380 (61%) 198 (32%) 26 (4%) 18 (3%)	244 (73%) 75 (23%) 5 (2%) 8 (2%)	136 (47%) 123 (42%) 21 (7%) 10 (3%)	<0,0001
INR von 2-3 bei Aufnahme		589 (95%)	320 (96%)	269 (93%)	0,061
Schlaganfall-Risikofaktoren	Herzinsuffizienz	195 (31%)	95 (29%)	100 (34%)	0,241
	Art. Hypertonus	432 (69%)	235 (71%)	197 (68%)	0,586
	Alter >75 Jahre	34 (5%)	19 (6%)	15 (5%)	0,806
	Diabetes mellitus	57 (9%)	25 (8%)	32 (11%)	0,081
	Schlaganfall/TIA	46 (7%)	24 (7%)	22 (8%)	0,991
CHADS <sup>2</sup> -Score	MW ± SD	1,30 ± 1,01	1,28 ± 0,98	1,34 ± 1,05	0,412
	0	137 (22%)	72 (22%)	65 (22%)	
	1	254 (41%)	143 (43%)	111 (38%)	
	2	157 (25%)	81 (24%)	76 (26%)	
	3	56 (9%)	27 (8%)	29 (10%)	
	4	16 (3%)	9 (3%)	7 (3%)	
	5	2 (<1%)	0	2 (<1%)	
6	0	0	0		
Herzrhythmus (n=564)	Sinusrhythmus	275 (49%)	239 (72%)	36 (16%)	<0,0001
	SR ES -	253 (45%)	225 (68%)	28 (12%)	
	SR ES +	9 (2%)	8 (2%)	1 (<1%)	
	SR ES ++	13 (2%)	6 (2%)	7 (3%)	
	VHF	280 (50%)	91 (28%)	189 (81%)	
	Atriale Tachykardie	7 (1%)	0	7 (3%)	
CT-Protokoll	Standard	416 (67%)	126 (38%)	290 (100%)	<0,0001
	Sequenz	62 (10%)	62 (19%)	0	
	High-pitch	144 (23%)	144 (43%)	0	

### 3.2.2 Diagnostische Genauigkeit von getriggelter und ungetriggelter DSCT in der Detektion von LAA-Thromben

Zwei der drei Patienten mit in der TEE bestätigtem LAA-Thrombus bekamen eine EKG-getriggerte CT, einer befand sich in der Vergleichsgruppe mit ungetriggelter CT.

Bei 30 von 332 Patienten (9,0%) mit getriggelter CT und 37 von 290 Patienten (12,8%) mit ungetriggelter Untersuchung, bei denen in der CT ein KM-Füllungsdefekt bzw. eine Minderkontrastierung des LAA auffiel, konnte der CT-Befund in der TEE nicht bestätigt werden.

Der Anteil an falsch-positiven CT-Befunden war zwischen den Vergleichsgruppen jedoch statistisch nicht signifikant unterschiedlich (12,8% vs. 9,0%; p=0,105).

**Tabelle 10:** Vierfeldertafeln für getriggerte und ungetriggerte CT

Getriggert	TEE +	TEE -	gesamt	Ungetriggert	TEE +	TEE -	gesamt
CT +	2 (0,6%)	30 (9,0%)	32	CT +	1 (0,3%)	37 (12,8%)	38
CT -	0 (0%)	300 (90,4%)	300	CT -	0 (0%)	252 (86,9%)	252
gesamt	2	330	Σ 332	gesamt	1	289	Σ 290

Verglichen mit dem Goldstandard TEE ergaben sich für die EKG-getriggerte CT eine Sensitivität von 100% (KI: 15-100%) und eine Spezifität von 90,8% (KI: 87-93%) bei einem PPW von 6,3% (KI: 0-20%) und einem NPW von 100% (KI: 98-100%) in der Detektion von LAA-Thromben.

Sensitivität und Spezifität der ungetriggerten CT lagen bei 100% (KI: 2-100%) bzw. 87,4% (KI: 83-90%), PPW und NPW bei 2,6% (KI: 0-13%) bzw. 100% (KI: 98-100%).

**Tabelle 11:** Diagnostische Genauigkeit von getriggert und ungetriggert CT in der Detektion von LAA-Thromben im Vergleich

Testgenauigkeit	Getriggert	Ungetriggert
<b>Sensitivität</b>	100%	100%
<b>Spezifität</b>	90,8%	87,4%
<b>PPW</b>	6,3%	2,6%
<b>NPW</b>	100%	100%

### 3.3 Vergleich der angewandten CT-Protokolle

Ein möglicher Einfluss des CT-Protokolls auf das Ergebnis der CT-Bildgebung wurde durch Vergleich der verschiedenen Protokolltypen untersucht.

#### 3.3.1 Basischarakteristika

Insgesamt wurden in der Kohorte 1 drei verschiedene CT-Protokolle zur Darstellung der PV-Anatomie vor Ablation angewendet.

Bei 416 der 622 Patienten (67%) wurde ein Standard-Spiralscan entweder als getriggerte (30%), oder aber als ungetriggerte Untersuchung (70%) durchgeführt. 62 Patienten (10%) bekamen eine prospektiv EKG-synchronisierte, sequentielle CT, bei allen 144 Patienten (23%), die sich ab Mai 2009 zur VHF-Ablation vorstellten, wurde der nun verfügbare High-pitch-Spiralscan angewendet.

Die Wahl des jeweiligen CT-Protokolls war dabei entscheidend abhängig von Herzfrequenz und Herzrhythmus des Patienten zum Zeitpunkt der CT, folglich zeigten sich hier auch deutliche Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen.

So war der Großteil der Patienten mit Standard-Spiralscan während der Untersuchung im VHF (61%), konsistent mit einem hohen Anteil (70%) an ungetriggerten Untersuchungen in dieser Gruppe, während 98% der Patienten mit Sequenz-Protokoll im SR waren. Von den 144 Patienten, die sich ab Mai 2009 zur PVI vorstellten und bei denen unabhängig von Herzfrequenz und Herzrhythmus der High-pitch-Modus angewendet wurde, waren 58% im SR, 42% hatten VHF.

Zur Verteilung der klinischen Parameter in den Vergleichsgruppen siehe nachfolgende Tabelle 12.

Tabelle 12: Basischarakteristika entsprechend der angewandten CT-Protokolle

Klinische Parameter		Gesamtkollektiv (n=622)	Standard (n=116)	Sequenz (n=62)	High-pitch (n=144)	p-Wert High-pitch vs Standard	p-Wert High-pitch vs Sequenz	p-Wert Standard vs Sequenz
Alter (Jahre)	MW ± SD Altersklasse	60 ± 10 22-81	60 ± 10 22-81	60 ± 9 42-80	62 ± 10 34-80	0,456	0,924	1
Geschlecht männlich		427 (69%)	286 (69%)	44 (71%)	97 (67%)	0,757	0,609	0,725
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	MW ± SD	27,4 ± 4,36	27,7 ± 4,42	25,9 ± 4,94	26,9 ± 3,73	0,075	0,542	0,006
Diagnose	Paroxysmales VHF Persistierendes VHF Permanentes VHF Atyp. Vorhofflattern	380 (61%) 198 (32%) 26 (4%) 18 (3%)	230 (55%) 149 (36%) 23 (6%) 12 (3%)	57 (92%) 5 (8%) 0 0	93 (65%) 44 (31%) 3 (2%) 4 (3%)	0,159	0,001	<0,0001
INR von 2-3 bei Aufnahme		589 (95%)	388 (93%)	61 (98%)	140 (97%)	0,078	1	0,155
Schlaganfall-Risikofaktoren	Herzinsuffizienz Art. Hypertonus Alter >75 Jahre Diabetes mellitus Schlaganfall/TIA	195 (31%) 432 (69%) 34 (5%) 57 (9%) 46 (7%)	130 (31%) 275 (66%) 22 (5%) 39 (9%) 34 (8%)	10 (16%) 43 (69%) 3 (5%) 6 (10%) 7 (11%)	55 (38%) 114 (79%) 9 (6%) 12 (8%) 5 (3%)	0,127 0,003 0,425 0,708 0,079	0,002 0,129 1 0,754 0,047	0,015 0,613 1 0,939 0,334
CHADS <sup>2</sup> -Score	MW ± SD 0 1 2 3 4 5 6	1,30 ± 1,01 137 (22%) 254 (41%) 157 (25%) 56 (9%) 16 (3%) 2 (<1%) 0	1,28 ± 1,06 104 (25%) 159 (38%) 99 (24%) 41 (10%) 11 (3%) 2 (<1%) 0	1,23 ± 1,05 14 (23%) 31 (50%) 9 (15%) 5 (8%) 3 (5%) 0 0	1,40 ± 0,84 19 (12%) 64 (44%) 49 (34%) 10 (7%) 2 (1%) 0 0	0,85	0,869	1
Herzrhythmus (n=564)	Sinusrhythmus SR ES - SR ES + SR ES ++ VHF Atriale Tachykardie	275 (49%) 253 (45%) 9 (2%) 13 (2%) 280 (50%) 7 (1%)	131 (37%) 118 (28%) 5 (1%) 8 (2%) 219 (61%) 7 (2%)	60 (98%) 56 (92%) 3 (5%) 1 (2%) 1 (2%) 0	84 (58%) 79 (55%) 1 (<1%) 4 (2%) 60 (42%) 0	<0,0001	<0,0001	<0,0001

### 3.3.2 Diagnostische Genauigkeit der verschiedenen CT-Protokolle in der Detektion von LAA-Thromben

Die drei Patienten mit tatsächlichem Thrombus in der TEE fanden sich in der Gruppe mit Standard-Protokoll wieder.

Der Anteil an falsch-positiven CT-Befunden lag in dieser Gruppe bei 11,3%, für das Sequenz- und High-pitch-Protokoll bei jeweils 9,7%. Die errechneten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen waren jeweils statistisch nicht signifikant (Standard vs. Sequenz: p=0,676; Standard vs. High-pitch: p=0,655; High-pitch vs. Sequenz: p=0,992).

Tabelle 13: Vierfeldertafeln für die verschiedenen CT-Protokolle

Standard	TEE +	TEE -	gesamt
CT +	3 (0,7%)	47 (11,3%)	50
CT -	0 (0%)	366 (88%)	366
gesamt	3	413	Σ 416

Sequenz	TEE +	TEE -	gesamt
CT +	0 (0%)	6 (9,7%)	6
CT -	0 (0%)	56 (90,3%)	56
gesamt	0	62	Σ 62

High-pitch	TEE +	TEE -	gesamt
CT +	0 (0%)	14 (9,7%)	14
CT -	0 (0%)	130 (90,3%)	130
gesamt	0	144	Σ 144

Für den Standard-Spiralscan errechneten sich eine Sensitivität und Spezifität von 100% (KI: 29-100%) respektive 88,6% (KI: 85-91%) bei einem PPW von 6% (KI: 1-16%) und einem NPW von 100% (KI: 99-100%).

Spezifität und NPW lagen für die sequentielle CT bei 90,3% (KI: 80-96%) bzw. 100% (KI: 93-100%), für den High-pitch-Modus ebenfalls bei 90,3% (KI: 84-94%) bzw. 100% (KI: 97-100%).

**Tabelle 14:** Diagnostische Genauigkeit der verschiedenen CT-Protokolle in der Detektion von LAA-Thromben im Vergleich

Testgenauigkeit	Standard	Sequenz	High-pitch
<b>Sensitivität</b>	100%	entfällt	entfällt
<b>Spezifität</b>	88,6%	90,3%	90,3%
<b>PPW</b>	6%	entfällt	entfällt
<b>NPW</b>	100%	100%	100%

### 3.4 CT-Parameter und Strahlendosis

#### 3.4.1 Gesamtkollektiv Kohorte 1

Für die 622 Patienten der Kohorte 1 wurde eine durchschnittliche Herzfrequenz von  $66 \pm 20$  Schlägen/min gemessen, bei 71 Patienten war eine Frequenzkontrolle mittels  $\beta$ -Blocker-Gabe notwendig. Der Blutdruck (RR) lag während der Untersuchung im Mittel bei Werten von  $139 \pm 20$  mmHg systolisch (syst.) und  $82 \pm 12$  mmHg diastolisch (diast.).

Zur Darstellung der Anatomie von linkem Vorhof und PV vor Ablation wurden pro Patient  $104 \pm 18$  ml KM appliziert.

Bei einem durchschnittlichen DLP von  $222 \pm 234$  mGy\*cm errechnete sich als Produkt aus DLP und Konversionskoeffizient  $\kappa=0,014$  mSv/(mGy\*cm) eine mittlere effektive Energiedosis von  $2,79 \pm 3,25$  mSv (bei einem Wertebereich von 0,22-20,7 mSv).

**Tabelle 15:** CT-Parameter des Gesamtkollektivs und entsprechend des Ergebnisses der CT-Bildgebung

CT-Parameter		Gesamtkollektiv (n=622)	CT+ (n=70)	CT- (n=552)	p-Wert CT+ vs. CT-
<b>Herzfrequenz (Schläge/min)</b>	<i>MW <math>\pm</math> SD</i>	$66 \pm 20$	$64 \pm 14$	$66 \pm 18$	0,656
<b>RR syst. (mmHg)</b>	<i>MW <math>\pm</math> SD</i>	$139 \pm 20$	$138 \pm 19$	$139 \pm 20$	0,793
<b>RR diast. (mmHg)</b>	<i>MW <math>\pm</math> SD</i>	$82 \pm 12$	$84 \pm 15$	$82 \pm 12$	0,307
<b>KM-Menge (ml)</b>	<i>MW <math>\pm</math> SD</i>	$104 \pm 18$	$103 \pm 16$	$104 \pm 18$	0,398
<b>DLP (mGy*cm)</b>	<i>MW <math>\pm</math> SD</i>	$222 \pm 234$	$249 \pm 276$	$218 \pm 224$	0,206
<b>Effektive Energiedosis (mSV)</b>	<i>MW <math>\pm</math> SD</i>	$2,79 \pm 3,25$	$2,98 \pm 3,78$	$2,77 \pm 3,12$	0,206

### 3.4.2 CT-Parameter von Patienten mit KM-Füllungsdefekt in der DSCT

Bei vergleichbaren mittleren Herzfrequenzen, RR-Werten und benötigter KM-Menge war das DLP ( $249 \pm 276$  vs.  $218 \pm 224$  mGy\*cm;  $p=0,206$ ) und folglich auch die effektive Strahlendosis ( $2,98 \pm 3,78$  vs.  $2,77 \pm 3,12$  mSv;  $p=0,206$ ) bei Patienten mit KM-Füllungsdefekt in der CT (CT+) höher als bei Patienten mit unauffälliger Kontrastierung des LAA (CT-), die Unterschiede waren jedoch jeweils statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 15 unter 3.4.1). Hinsichtlich des BMI ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen ( $27,9 \pm 4,58$  vs.  $27,2 \pm 4,33$  kg/m<sup>2</sup>;  $p=0,247$ ) (siehe Tabelle 6 unter 3.1.1).

### 3.4.3 Vergleich von getriggertem und ungetriggertem CT

Für ungetriggerte CT-Aufnahmen wurde pro Patient signifikant weniger KM verbraucht als für EKG-getriggerte Untersuchungen ( $94 \pm 13$  vs.  $112 \pm 17$  ml;  $p<0,0001$ ).

Das DLP war für getriggerte Untersuchungen ebenfalls signifikant höher als für ungetriggerte ( $282 \pm 287$  vs.  $136 \pm 55$  mGy\*cm;  $p<0,0001$ ), dementsprechend waren diese Patienten auch einer höheren Strahlenbelastung, ausgedrückt als effektive Energiedosis, ausgesetzt als jene Patienten, bei denen auf eine EKG-Triggerung verzichtet wurde ( $3,91 \pm 4,02$  vs.  $1,52 \pm 1,02$  mSv;  $p<0,0001$ ). Der durchschnittliche BMI war bei Patienten mit ungetriggertem CT signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ( $28,1 \pm 4,62$  vs.  $26,7 \pm 4,02$  kg/m<sup>2</sup>;  $p<0,0001$ ) (siehe Tabelle 9 unter 3.2.1).

**Tabelle 16:** CT-Parameter von Patienten mit getriggertem und ungetriggertem CT

CT-Parameter		Gesamtkollektiv (n=622)	getriggert (n=332)	ungetriggert (n=290)	p-Wert getriggert vs ungetriggert
Herzfrequenz (Schläge/min)	MW ± SD	66 ± 20	66 ± 20	entfällt	entfällt
RR syst. (mmHg)	MW ± SD	139 ± 20	139 ± 20	138 ± 21	0,791
RR diast. (mmHg)	MW ± SD	82 ± 12	81 ± 12	84 ± 13	0,014
KM-Menge (ml)	MW ± SD	104 ± 18	112 ± 17	94 ± 13	<0,0001
DLP (mGy*cm)	MW ± SD	222 ± 234	282 ± 287	136 ± 55	<0,0001
Effektive Energiedosis (mSv)	MW ± SD	2,79 ± 3,25	3,91 ± 4,02	1,52 ± 1,02	<0,0001

### 3.4.4 Vergleich der angewandten CT-Protokolle

Vergleicht man die CT-Parameter für den High-pitch-Spiralscan mit denen des Standard-Spiralscans sowie denen der sequentiellen CT, fällt auf, dass Patienten mit High-pitch-Spiralscan eine signifikant höhere Herzfrequenz hatten als Patienten mit Standard-Spiralscan ( $71 \pm 24$  vs.  $65 \pm 17$  Schläge/min;  $p=0,030$ ) oder EKG-getriggertem, sequentieller CT ( $71 \pm 24$  vs.  $55 \pm 8$  Schläge/min;  $p<0,0001$ ).

Die benötigte KM-Menge pro Patient war in der High-pitch-Gruppe signifikant niedriger als bei sequentieller CT ( $103 \pm 10$  vs.  $112 \pm 11$  ml;  $p=0,001$ ), unterschied sich jedoch nicht von der eines Standard-Spiralscans ( $103 \pm 10$  vs.  $103 \pm 20$  ml;  $p=1$ ).

Das DLP und damit verbunden auch die effektive Energiedosis konnten durch Anwendung des High-pitch-Modus signifikant reduziert werden verglichen mit dem Standard-Spiralscan ( $1,35 \pm 0,68$  vs.  $3,32 \pm 3,78$  mSv;  $p<0,0001$ ) und dem Sequenz-Modus ( $1,35 \pm 0,68$  vs.  $2,61 \pm 1,36$  mSv;  $p=0,025$ ). Hinsichtlich des durchschnittlichen BMI unterschieden sich die Vergleichsgruppen nicht signifikant voneinander (High-pitch vs. Standard:  $26,9 \pm 3,73$  vs.  $27,7 \pm 4,42$  kg/m<sup>2</sup>;  $p=0,075$ ; High-pitch vs. Sequenz:  $26,9 \pm 3,73$  vs.  $25,9 \pm 4,94$  kg/m<sup>2</sup>;  $p=0,542$ ) (siehe Tabelle 12 unter 3.3.1).

**Tabelle 17:** CT-Parameter entsprechend des CT-Protokolls

CT-Parameter		Gesamtkollektiv (n=622)	Standard (n=416)	Sequenz (n=62)	High-pitch (n=144)	p-Wert <i>High-pitch vs Standard</i>	p-Wert <i>High-pitch vs Sequenz</i>
Herzfrequenz (Schläge/min)	<i>MW ± SD</i>	66 ± 20	65 ± 17	55 ± 8	71 ± 24	<b>0,03</b>	<b>&lt;0,0001</b>
RR syst. (mmHg)	<i>MW ± SD</i>	139 ± 20	139 ± 21	141 ± 19	138 ± 19	1	0,847
RR diast. (mmHg)	<i>MW ± SD</i>	82 ± 12	83 ± 13	79 ± 8	82 ± 12	1	0,207
KM-Menge (ml)	<i>MW ± SD</i>	104 ± 18	103 ± 20	112 ± 11	103 ± 10	1	<b>0,001</b>
DLP (mGy*cm)	<i>MW ± SD</i>	222 ± 234	276 ± 273	189 ± 95	98 ± 48	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,021</b>
Effektive Energiedosis (mSv)	<i>MW ± SD</i>	2,79 ± 3,25	3,32 ± 3,78	2,61 ± 1,36	1,35 ± 0,68	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,025</b>

### 3.5 Gepoolte Analyse

Mittels Pubmed-Suche konnten zunächst 19 relevante Publikationen aus den Jahren 2000 bis 2010 identifiziert werden, die die Genauigkeit der CT in der Detektion von LAA-Thromben verglichen mit dem Goldstandard TEE untersuchten.

Fünf Arbeiten konnten letztendlich die geforderten Einschlusskriterien erfüllen: Jaber et al. (JABER 2004) untersuchten 31 Patienten mit einer EKG-getriggerten 4-Zeilen MDCT, Singh et al. (SINGH 2009) 51 Patienten mit einer getriggerten 64-Zeilen MDCT, Tang et al. (TANG 2008) 170 Patienten und Martinez et al. (MARTINEZ, Lin et al. 2009) 402 Patienten jeweils mit einer unge-triggerten 64-Zeilen MDCT und schließlich Kapa et al. (KAPA 2010) 255 Patienten mit einer EKG-getriggerten DSCT.

Drei Artikel wurden nicht in die gepoolte Analyse miteingeschlossen, da der Nachweis von Thromben bzw. SEC in der TEE nicht als unterschiedliche Entitäten gewertet wurden (KIM 2007; PATEL 2008; TANI 2003), einer, weil nur bei einem Teil der Studienpopulation eine TEE durchgeführt wurde (KHAN 2008). Bei sechs Artikeln handelte es sich um Case Reports (MARTINEZ, Kirsch et al. 2009; GUNDUZ 2009; KHAN 2001; SCHWARTZMANN 2007; SONODA 2007; YONG 2007), einer erschien als Editorial (GARCIA 2009), einer konzentrierte sich vornehmlich auf die Untersuchung der „Interobserver“-Variabilität (GOTTLIEB 2008), bei zwei weiteren lag

das Hauptaugenmerk auf der Untersuchung ischämischer Infarkte (LOMBARDO 2006; SHI-NOKAWA 2001).

**Tabelle 18:** Überblick über die in die gepoolte Analyse eingeschlossenen Studien

Studie	Patienten- zahl	CT-Bildgebung	Thrombus- Prävalenz (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)
DHZ 2011	622	DSCT getriggert/ungetriggert	0,5	100	89,2	4,3	100
Kapa et al. 2010	255	DSCT getriggert	1,6	100	88,4	12,1	100
Martinez et al. 2009	402	64-Zeilen MDCT ungetriggert	2,2	100	92,1	22,5	100
Singh et al. 2009	51	64-Zeilen MDCT getriggert	3,9	100	95,9	50	100
Tang et al. 2008	170	64-Zeilen MDCT ungetriggert	6,5	36,4	93,7	28,6	95,5
Jaber et al. 2004	31	4-Zeilen MDCT getriggert	16,1	100	100	100	100
Gesamt	1531		2,2	79,4	90,7	16	99,5

### 3.5.1 Diagnostische Genauigkeit der CT in der Detektion von LAA-Thromben

Fasst man die Daten aller sechs Studien zusammen, wurden insgesamt 1.531 Patienten zur Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit der CT in der Detektion von LAA-Thromben eingeschlossen.

Die Gesamt-Thrombus-Prävalenz lag bei 2,2%. Bei insgesamt sieben Patienten (0,5%) wurde ein in der TEE nachgewiesener Thrombus in der CT nicht entdeckt. All diese sieben falsch-negativen CT-Befunde traten in dem von Tang et al. (TANG 2008) untersuchten Patientenkollektiv auf.

Der Anteil an falsch-positiven CT-Befunden lag für die sechs Kollektive zusammen bei 9,1%.

**Tabelle 19:** Vierfeldertafel der gesammelten Daten von sechs Kollektiven

Gepoolte Analyse	TEE +	TEE -	gesamt
CT +	27 (1,8%)	139 (9,1%)	166
CT -	7 (0,5%)	1358 (88,7%)	1365
gesamt	34	1497	∑ 1531

Anhand der gesammelten Daten errechneten sich letztlich eine Sensitivität von 79,4% (KI: 62-91%), eine Spezifität von 90,7% (KI: 89-92%), ein PPW von 16% (KI: 11-22%) und ein NPW von 99,5% (KI: 98-99%) für die CT in der Detektion von LAA-Thromben verglichen mit der TEE als Goldstandard.



## 3.6 Gesamtkollektiv Kohorte 2

### 3.6.1 Basischarakteristika

Die 551 Patienten der Kohorte 2, bei denen der Thrombenausschluss vor VHF-Ablation zunächst alleine mittels DSCT erfolgte und nur bei zweifelhaftem CT-Befund zusätzlich eine TEE zur Bestätigung durchgeführt wurde, waren durchschnittlich  $63 \pm 10$  Jahre alt und zu knapp zwei Dritteln männlichen Geschlechts (66%).

49% der Patienten hatten paroxysmales VHF, 52% der Patienten waren auch zum Zeitpunkt der CT-Bildgebung im VHF.

Der CHADS<sup>2</sup>-Score lag im Mittel bei  $1,38 \pm 1,06$ , für 59% der Patienten ließ sich ein Score von 0 oder 1 errechnen.

Arterielle Hypertonie und Herzinsuffizienz konnten als Risikofaktoren mit der höchsten Prävalenz identifiziert werden (63% bzw. 32%).

Zur Verteilung der klinischen Parameter in der Kohorte 2 siehe Tabelle 20.

**Tabelle 20:** Basischarakteristika des Gesamtkollektivs und entsprechend der erforderlichen Bildgebung

Klinische Parameter		Gesamtkollektiv (n=552)	nur CT (n=496)	CT und TEE (n=55)	p-Wert nur CT vs CT und TEE
Alter (Jahre)	MW ± SD	63 ± 10	63 ± 10	65 ± 9	0,171
	Altersklasse	13-86	13-86	43-85	
Geschlecht männlich		362 (66%)	329 (66%)	33 (60%)	0,348
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	MW ± SD	27,8 ± 4,69	27,6 ± 4,55	29,3 ± 5,46	0,567
Diagnose	Paroxysmales VHF	270 (49%)	258 (52%)	12 (22%)	<0,0001
	Persistierendes VHF	214 (39%)	179 (36%)	35 (64%)	
	Permanentes VHF	16 (3%)	12 (2%)	4 (7%)	
	Atyp. Vorhofflattern	51 (9%)	47 (9%)	4 (7%)	
Schlaganfall-Risikofaktoren	Herzinsuffizienz	176 (32%)	165 (33%)	11 (20%)	0,055
	Art. Hypertonus	347 (63%)	299 (62%)	48 (87%)	<0,0001
	Alter >75 Jahre	64 (12%)	58 (12%)	6 (11%)	0,897
	Diabetes mellitus	40 (7%)	29 (6%)	11 (20%)	<0,0001
	Schlaganfall/TIA	54 (10%)	47 (9%)	7 (13%)	0,541
CHADS <sup>2</sup> -Score	MW ± SD	1,38 ± 1,06	1,35 ± 1,05	2,11 ± 1,18	<0,0001
	0	110 (20%)	107 (22%)	3 (5%)	<0,0001
	1	215 (39%)	200 (40%)	15 (27%)	
	2	162 (29%)	144 (29%)	18 (33%)	
	3	43 (8%)	29 (6%)	14 (25%)	
	4	13 (2%)	11 (2%)	2 (4%)	
	5	7 (1%)	4 (1%)	3 (5%)	
6	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)		
Herzrhythmus (n=279)	Sinusrhythmus	130 (47%)	113 (49%)	17 (36%)	0,076
	SR ES -	112 (40%)	100 (43%)	12 (26%)	
	SR ES +	14 (5%)	9 (4%)	3 (6%)	
	SR ES ++	4 (2%)	2 (1%)	2 (4%)	
	VHF	146 (52%)	116 (50%)	30 (64%)	
	Atriale Tachykardie	2 (<1%)	2 (1%)	0 (0%)	

### 3.6.2 Ergebnisse der Bildgebung

„**Learning curve**“ Während der sechsmonatigen Lernphase von Februar 2010 bis August 2010 konnte bei 157 von 198 Patienten (79%) schon alleine mittels DSCT das Vorliegen eines LAA-Thrombus ausgeschlossen werden, bei 41 Patienten (21%) war der CT-Befund nicht eindeutig, so dass zum sicheren Thrombenausschluss zusätzlich noch eine TEE notwendig war.

Bei 8 dieser 41 Patienten konnte in der anschließenden TEE tatsächlich ein Thrombus nachgewiesen werden, bei den restlichen 33 Patienten zeigte sich eine unauffällige Darstellung des LAA.

Der Anteil an falsch-positiven CT-Befunden lag in dieser Frühpopulation der Kohorte 2 somit bei 16,7% (33 von 198).

Im Folgezeitraum von August 2010 bis Juli 2011 konnte bei 339 von 353 Patienten (96%) ein LAA-Thrombus bereits in der DSCT sicher ausgeschlossen werden, bei 14 Patienten (4%) musste anschließend noch eine TEE durchgeführt werden.

Der Anteil an zusätzlich benötigten TEE-Untersuchungen konnte damit im Vergleich zur sechsmonatigen Lernphase signifikant reduziert werden (21% vs. 4%;  $p < 0,0001$ ) (siehe Abbildung 18).

Bei einem der 14 Patienten mit doppelter Bildgebung konnte in der anschließenden TEE ein LAA-Thrombus nachgewiesen werden, bei 13 Patienten war die TEE unauffällig.

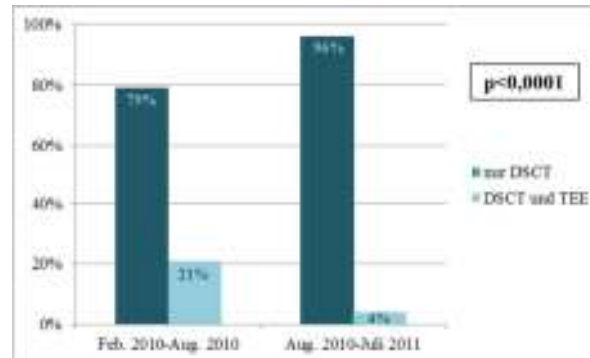
Der Anteil an falsch-positiven CT-Befunden betrug in dieser Spätpopulation der Kohorte 2 somit 3,7% (13 von 353) und war signifikant niedriger als in der Frühpopulation (3,7% vs. 16,7%;  $p < 0,0001$ ).

**Tabelle 21:** Ergebnisse der Bildgebung in Kohorte 2 während der sechsmonatigen Lernphase von Februar 2010 bis August 2010 und im Folgezeitraum bis Juli 2011

Feb. 2010-Aug. 2010	CT+	CT-	Aug. 2010-Juli 2011	CT+	CT-
TEE +	8 (4,0%)	X	TEE +	1 (0,3%)	X
TEE -	33 (16,7%)		TEE -	13 (3,7%)	
	41 (20,7%)	157 (79,3%)		14 (4,0%)	339 (96,0%)
	Σ 198			Σ 353	

Unter der Annahme, dass der NPW der DSCT in der Detektion von LAA-Thromben wie auch in Kohorte 1 100% sei - d.h. bei allen Patienten, bei denen bereits mittels DSCT ein Thrombus ausgeschlossen werden konnte, hätte auch eine im Anschluss durchgeführte TEE einen unauffälligen Befund des LAA erbracht - ergaben sich für die DSCT während der sechsmonatigen Lernphase von Februar 2010 bis August 2010 bei einer Thrombus-Prävalenz von 4% eine Sensitivität von 100% (KI: 63-100%), eine Spezifität von 83,6% (KI: 76-87%) und ein PPW von 19,5% (KI: 8-34%).

Für den Folgezeitraum bis Juli 2011 errechneten sich bei einer Thrombus-Prävalenz von 0,3% eine Sensitivität von 100% (KI: 2-100%), eine Spezifität von 96,3% (KI: 93-98%) und ein PPW von 7,1% (KI: 0-33%).



**Abbildung 18:** „Learning curve“: Anteil von Patienten mit alleiniger DSCT bzw. CT und TEE von Februar 2010 bis August 2010 und von August 2010 bis Juli 2011

**Vergleich mit Kohorte 1** Durch Anwendung des optimierten KM-Protokolls mit verzögertem Scan-Beginn nach KM-Applikation konnte nach Ablauf einer sechsmonatigen Lernphase im Hauptuntersuchungszeitraum von August 2010 bis Juli 2011 eine signifikante Reduktion des Anteils an falsch-positiven CT-Befunden (3,7% vs. 10,8%;  $p < 0,0001$ ) und damit eine deutliche Verbesserung der Spezifität von 89,2% auf 96,3% im Vergleich zur Kohorte 1 erreicht werden.

### 3.6.3 Klinische Charakteristika von Patienten mit alleiniger DSCT verglichen mit Patienten mit DSCT und TEE

Um den Einfluss klinischer Parameter auf die Beurteilbarkeit des LAA in der DSCT zu erfassen, wurden jene 496 Patienten, bei denen die DSCT alleine zum sicheren Ausschluss eines Thrombus ausreichend war, verglichen mit jenen 55 Patienten, bei denen zudem eine TEE erforderlich war.

Signifikante Unterschiede ergaben sich hierbei hinsichtlich der Art des VHF und des Herzrhythmus zum Zeitpunkt der DSCT. So hatten Erstere häufiger paroxysmales VHF (52% vs. 22%), während bei Patienten mit CT- und TEE-Bildgebung die Diagnose persistierendes VHF überwog (64%).

Dementsprechend hatten unter ihnen auch während der CT-Bildgebung deutlich mehr Patienten VHF als in der Vergleichsgruppe (64% vs. 50%).

Vergleicht man den durchschnittlichen CHADS<sup>2</sup>-Score beider Gruppen, so hatten Patienten, bei denen sowohl CT als auch TEE zum Thrombenausschluss erforderlich waren, einen signifikant höheren Wert als Patienten, bei denen bereits mittels DSCT ein Thrombus sicher ausgeschlossen werden konnte ( $2,11 \pm 1,18$  vs.  $1,35 \pm 1,05$ ;  $p < 0,0001$ ).

Dies war in erster Linie auf eine höhere Prävalenz von arteriellem Hypertonus (87% vs. 62%;  $p < 0,0001$ ), Diabetes mellitus (20% vs. 6%;  $p < 0,0001$ ) und Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte (13% vs. 9%;  $p = 0,541$ ) in erstgenannter Gruppe zurückzuführen.

Zwei Drittel der Patienten, bei denen beide Bildgebungsmodalitäten notwendig waren, hatten einen CHADS<sup>2</sup>-Score  $\geq 2$ , in der Vergleichsgruppe traf dies lediglich auf 38% der Patienten zu.

Hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung und BMI ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Zum Vergleich der klinischen Charakteristika siehe Tabelle 20 unter 3.6.1.

### 3.6.4 CT-Parameter und Strahlendosis

Die 551 Patienten der Kohorte 2 hatten zum Zeitpunkt der CT-Bildgebung eine mittlere Herzfrequenz von  $72 \pm 21$  Schlägen/min, bei 48 Patienten war vor der Untersuchung eine  $\beta$ -Blocker-Gabe zur Senkung der Herzfrequenz notwendig.

Unter Anwendung des speziellen KM-Protokolls zur optimierten Darstellung des LAA wurden durchschnittlich  $108 \pm 14$  ml KM pro Patient appliziert.

Die effektive Energiedosis betrug für Patienten der Kohorte 2  $1,36 \pm 0,69$  mSv.

Der Vergleich der CT-Parameter von Patienten mit alleiniger DSCT und Patienten, bei denen sowohl eine CT als auch eine TEE zum Thrombenausschluss notwendig waren, zeigte signifikant höhere diastolische RR-Werte in zweitgenannter Gruppe ( $87 \pm 15$  vs.  $82 \pm 13$  mmHg;  $p = 0,037$ ), hinsichtlich der weiteren CT-Parameter und des BMI ( $27,6 \pm 4,55$  vs.  $29,3 \pm 5,46$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,567$ ) (siehe Tabelle 20 unter 3.6.1) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 22:** CT-Parameter der Kohorte 2 und entsprechend der erforderlichen Bildgebung

CT-Parameter		Gesamtkollektiv (n=551)	nur CT (n=496)	CT + TEE (n=55)	p-Wert nur CT vs. CT+TEE
Herzfrequenz (Schläge/min)	MW $\pm$ SD	72 $\pm$ 21	71 $\pm$ 20	75 $\pm$ 7	0,15
RR syst. (mmHg)	MW $\pm$ SD	142 $\pm$ 63	143 $\pm$ 68	141 $\pm$ 26	0,842
RR diast. (mmHg)	MW $\pm$ SD	83 $\pm$ 13	82 $\pm$ 13	87 $\pm$ 15	<b>0,037</b>
KM-Menge (ml)	MW $\pm$ SD	108 $\pm$ 14	108 $\pm$ 13	111 $\pm$ 18	0,99
DLP (mGy*cm)	MW $\pm$ SD	97 $\pm$ 49	97 $\pm$ 50	97 $\pm$ 41	0,718
Effektive Energiedosis (mSV)	MW $\pm$ SD	1,36 $\pm$ 0,69	1,36 $\pm$ 0,70	1,37 $\pm$ 0,61	0,67

**Vergleich mit Kohorte 1** Im Vergleich zur Kohorte 1 konnte in Kohorte 2 die Strahlendosis durch ausschließliche Anwendung des High-pitch-Modus um mehr als die Hälfte reduziert werden ( $1,36 \pm 0,69$  vs.  $2,79 \pm 3,25$  mSv;  $p < 0,0001$ ), durch Anwendung des optimierten KM-Protokolls erhöhte sich der KM-Verbrauch pro Patient jedoch signifikant ( $108 \pm 14$  vs.  $104 \pm 18$  ml;  $p < 0,0001$ ). Zum Vergleich der weiteren CT-Parameter siehe nachfolgende Tabelle 23.

Tabelle 23: Vergleich der CT-Parameter der Kohorten 1 und 2

CT-Parameter		Kohorte 1 (n=622)	Kohorte 2 (n=551)	<i>p</i> -Wert <i>Kohorte 1 vs. Kohorte 2</i>
Herzfrequenz (Schläge/min)	<i>MW</i> ± <i>SD</i>	66 ± 20	72 ± 21	<0,0001
RR syst. (mmHg)	<i>MW</i> ± <i>SD</i>	139 ± 20	142 ± 63	0,171
RR diast. (mmHg)	<i>MW</i> ± <i>SD</i>	82 ± 12	83 ± 13	0,349
KM-Menge (ml)	<i>MW</i> ± <i>SD</i>	104 ± 18	108 ± 14	<0,0001
DLP (mGy*cm)	<i>MW</i> ± <i>SD</i>	222 ± 234	97 ± 49	<0,0001
Effektive Energiedosis (mSV)	<i>MW</i> ± <i>SD</i>	2,79 ± 3,25	1,36 ± 0,69	<0,0001

### 3.7 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

- (1) Die DSCT erlaubt den Ausschluss von LAA-Thromben vor VHF-Ablation mit hohem NPW und guter Spezifität verglichen mit dem Goldstandard TEE.
- (2) Die EKG-Triggerung und die Wahl des CT-Protokolls haben keinen signifikanten Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit der DSCT in der Detektion von LAA-Thromben.
- (3) Der High-pitch-Spiralscan-Modus reduziert die Strahlendosis und den KM-Verbrauch der prä-ablativen CT-Bildgebung.
- (4) Durch Anwendung eines neuen Bildgebungskonzeptes zum Ausschluss von LAA-Thromben primär alleine mittels DSCT kann ein Großteil der TEE-Untersuchungen vor VHF-Ablation eingespart werden.

## 4 Diskussion

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit stand die Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit der DSCT in der Detektion von LAA-Thromben vor VHF-Ablation verglichen mit dem Goldstandard TEE in einem großen Patientenkollektiv.

Dabei sollte zudem ein möglicher Einfluss der EKG-Triggerung und des angewandten CT-Protokolls auf die Beurteilbarkeit des LAA hinsichtlich des Vorliegens eines Thrombus erfasst werden und die Strahlenbelastung, mit der die CT-Bildgebung vor Ablation verbunden ist, evaluiert werden.

Darüber hinaus war es ein Anliegen, eine gepoolte Analyse der Daten aller Studien zu bieten, die bisher die Genauigkeit der CT in der Detektion von LAA-Thromben unter Annahme der TEE als Goldstandard untersuchten.

Schließlich sollte noch die Validität eines prospektiven Bildgebungskonzeptes zum Ausschluss von LAA-Thromben vor VHF-Ablation alleine mittels DSCT unter Anwendung eines optimierten KM-Protokolls evaluiert werden.

Die hier vorliegende Studie ist die bislang größte, welche die Zuverlässigkeit der DSCT im Ausschluss von LAA-Thromben vor VHF-Ablation verglichen mit der TEE untersuchte und zugleich die erste, die dabei den High-pitch-Spiralscan der Zweitgeneration-Dual-Source CT-Geräte anwendete und die Strahlenbelastung der CT-Bildgebung vor Ablation evaluierte.

### 4.1 Diagnostische Genauigkeit der DSCT in der Detektion von LAA-Thromben

Die DSCT erlaubt bei Patienten, die sich aufgrund von symptomatischem, therapierefraktären VHF einer Katheterablation unterziehen, vor Ablation neben einer detaillierten Darstellung der Anatomie von linkem Vorhof und PV auch den Ausschluss von LAA-Thromben mit hohem NPW und hoher Sensitivität von jeweils 100% bei guter Spezifität von 89,2% und eingeschränktem PPW von 4,3% verglichen mit dem Goldstandard TEE.

Die Beobachtung, dass in dem hier untersuchten Patientenkollektiv kein mittels TEE gesicherter Thrombus in der DSCT übersehen wurde (Sensitivität von 100%), ist dabei von größter Bedeutung, gilt ein vorbestehender LAA-Thrombus aufgrund des erhöhten periprozeduralen Risikos für das

Auftreten thrombembolischer Ereignisse doch als absolute Kontraindikation für eine nachfolgende Ablation.

Vor einer abschließenden Beurteilung der Sensitivität der DSCT in der Detektion von LAA-Thromben soll jedoch bereits in diesem Zusammenhang auf die geringe Thrombus-Prävalenz bei niedrigem mittleren CHADS<sup>2</sup>-Score im untersuchten Patientenkollektiv als limitierender Faktor hingewiesen werden, eine ausführliche Diskussion hierzu folgt unter 4.3.

Bei der Beurteilung der Spezifität der DSCT im Vergleich zur TEE ist zu bedenken, dass falsch-positive CT-Befunde zu einem gewissen Grad auch durch den eingeschränkten PPW (86%) der TEE in der Detektion von LAA-Thromben verglichen mit der offen-chirurgischen Inspektion des linken Herzhohls begründet sind (MANNING 1995), was letztlich in einer erniedrigten Spezifität Ausdruck findet. Mit 89,2% weist die DSCT in der vorliegenden Arbeit dennoch eine gute Spezifität im Ausschluss von LAA-Thromben vor VHF-Ablation auf.

Ungeachtet des bereits zufriedenstellenden Ergebnisses für die Spezifität ist hier noch Potenzial für weitere Verbesserungen vorhanden.

Eine mögliche Maßnahme zur Reduktion des Anteils an falsch-positiven CT-Befunden und somit zur Erhöhung der Spezifität ist ein an die niedrigen Flussgeschwindigkeiten im LAA angepasster, verzögerter Beginn der Datenakquisition nach KM-Applikation, um eine homogenere Kontrastierung und damit bessere Beurteilbarkeit des LAA zu erreichen (SINGH 2009).

Die Anwendung eines solchen optimierten KM-Protokolls wurde in der Kohorte 2 der hier vorliegenden Arbeit prospektiv evaluiert und wird unter 4.7 ausführlich diskutiert.

Tani et al. (TANI 2003) schlagen zudem vor, den Einfluss der Gravitationskraft auf die Verteilung des KM durch Lagerung des Patienten in Bauch- anstatt Rückenlage zu nutzen, um auf diese Weise eine gleichmäßigere Verteilung des KM im LAA zu ermöglichen.

In ihrer 96 Patienten mit chronischem VHF umfassenden Studienpopulation konnte durch entsprechende Veränderung der Patientenlagerung eine Erhöhung des PPW von KM-Füllungsdefekten in der CT für einen Thrombus in der TEE von 69% auf 100% erreicht werden (TANI 2003), eine prospektive Untersuchung der Wirksamkeit dieser Maßnahme steht bislang jedoch aus.

Zusätzlich zur rein visuellen Beurteilung des LAA nach qualitativen Gesichtspunkten - Ist ein KM-Füllungsdefekt nachweisbar oder nicht? - könnte die Anwendung von quantitativen Untersuchungsmethoden, so z.B. Messung und Vergleich von Hounsfield-Einheiten in LAA und linkem Vorhof oder Aorta ascendens, wie bereits von einigen Forschungsgruppen beschrieben (SINGH 2009; KIM 2007; PATEL 2008), ebenfalls zu einer Verbesserung der Spezifität beitragen.

Im Vergleich zur alleinigen visuellen Beurteilung des LAA ist eine zusätzliche quantitative Evaluation jedoch mit einem erheblichen zeitlichen Mehraufwand verbunden.

Ob die genannten Maßnahmen tatsächlich zu einer signifikanten Verbesserung der Spezifität der DSCT in der Detektion von LAA-Thromben beizutragen vermögen, ist zum jetzigen Zeitpunkt unklar und bedarf weiterer, eingehender Untersuchung.

Der hohe NPW von 100% der DSCT in der Detektion von LAA-Thromben rechtfertigt im Falle einer unauffälligen Kontrastierung des LAA in der CT den sicheren Ausschluss eines LAA-Thrombus bei Patienten vor VHF-Ablation alleine mittels CT und den Verzicht auf eine zusätzliche Bildgebung mittels TEE.

## 4.2 Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studien

Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen im Einklang mit den Daten bisher publizierter Studien, in denen die Genauigkeit der CT in der Detektion von LAA-Thromben im Vergleich zum Goldstandard TEE evaluiert wurde (JABER 2004; TANG 2008; SINGH 2009; MARTINEZ, Lin et al. 2009; KAPA 2010).

Auch sie berichten von durchweg hohen NPW von 95,5% (TANG 2008) bzw. 100% (JABER 2004; SINGH 2009; MARTINEZ, Lin et al. 2009; KAPA 2010) sowie leicht variierenden, aber guten Spezifitäten von 88-96%.

Die bisher zu dieser Thematik veröffentlichten und letztlich auch in die gepoolte Analyse miteingeschlossenen Arbeiten sind in der Aussagekraft ihrer Ergebnisse und in der Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Arbeit jedoch durch eine Reihe von Limitationen eingeschränkt.

So waren die untersuchten Studienpopulationen zahlenmäßig größtenteils recht begrenzt. Während lediglich das von Martinez et al. (MARTINEZ, Lin et al. 2009) untersuchte Kollektiv mit 402 Patienten von der Anzahl eingeschlossener Patienten mit der hier untersuchten Studienpopulation vergleichbar war, wurden von Jaber et al. (JABER 2004) und Singh et al. (SINGH 2009) nur 31 bzw. 51 Patienten in die Untersuchungen eingeschlossen.

Zudem wurde bisher lediglich in dem von Kapa et al. (KAPA 2010) untersuchten Patientenkollektiv für die CT-Bildgebung die moderne Dual-Source CT-Technologie angewendet, während alle anderen Studien ältere CT-Geräte - im Falle von Jaber et al. ein 4-Zeilen MDCT (JABER 2004), ansonsten 64-Zeilen MDCT-Geräte (TANG 2008; SINGH 2009; MARTINEZ, Lin et al. 2009) - verwendeten.

Keine der genannten Studien evaluierte dabei den High-pitch-Spiralscan-Modus der Dual-Source CT-Geräte der zweiten Generation oder erfasste die Strahlendosis, mit der die CT-Bildgebung präablationem verbunden ist.



In der Analyse der gesammelten Daten aller Studien, die die diagnostische Genauigkeit der CT im Ausschluss von LAA-Thromben verglichen mit der TEE evaluierten und dabei insgesamt 1.531 Patienten mit symptomatischem VHF vor PVI untersuchten, fällt bei hohem NPW von 99,5% und adäquater Spezifität von 90,7% auf, dass bei insgesamt sieben Patienten ein in der TEE nachgewiesener Thrombus in der CT nicht erkannt wurde.

All diese sieben falsch-negativen CT-Befunde entstammen der Single-Center-Studie von Tang et al., die 170 Patienten mit ungetriggelter 64-Zeilen MDCT untersuchten (TANG 2008).

Der Anteil an falsch-negativen CT-Befunden war in diesem Patientenkollektiv mit 4,1% hoch, die Sensitivität mit 36,4% eingeschränkt.

In allen anderen in die gepoolte Analyse eingeschlossenen Studien wurde, wie auch in der vorliegenden Arbeit, kein Thrombus in der CT übersehen, die Sensitivität der CT in der Detektion von LAA-Thromben lag hier also jeweils bei 100%.

Aufgrund der Tatsache, dass alle falsch-negativen CT-Befunde in ein und demselben Zentrum auftraten, mögen zentrumsspezifische Faktoren hierfür eine entscheidende Rolle gespielt haben.

In besagter Studie von Tang et al. (TANG 2008) wurde zudem ein 64-Zeilen MDCT für die CT-Bildgebung verwendet, wohingegen in den beiden Kollektiven, in denen die Bildgebung mit modernen Dual-Source CT-Geräten durchgeführt wurde (KAPA 2010, DHZ 2011), kein Thrombus in der CT übersehen wurde.

In Anbetracht dieser Ergebnisse kann zumindest die moderne DSCT, die sich gegenüber der MDCT durch ein höheres zeitliches und räumliches Auflösungsvermögen auch bei Patienten mit schnellem und unregelmäßigem Herzschlag auszeichnet (ALKADHI 2009) und die somit eine genauere Darstellung und bessere Beurteilbarkeit gerade sich schnell bewogender Strukturen wie des LAA erlaubt (KAPA 2010), als zuverlässige Methode zum Ausschluss von LAA-Thromben vor VHF-Ablation angesehen werden.

### 4.3 Thrombus-Prävalenz

In der Analyse der gesammelten Daten aller Arbeitsgruppen, die bislang die Zuverlässigkeit der CT im Ausschluss von LAA-Thromben vor VHF-Ablation untersuchten, fällt auf, dass die Thrombus-Prävalenz bei Patienten, die sich aufgrund von symptomatischem VHF zur Katheterablation vorstellen, im Allgemeinen gering ist.

Die in die gepoolte Analyse eingeschlossenen Studien berichten von Prävalenzen zwischen 1,6% (KAPA 2010) und 6,5% (TANG 2008), das von Jaber et al. untersuchte, 31 Patienten umfassende Kollektiv, stellt mit seiner beträchtlichen Thrombus-Prävalenz von 16,1% eine Ausnahme dar (JABER 2004).

Verglichen mit den eben genannten Zahlen war die Prävalenz im hier untersuchten Patientenkollektiv mit 0,5% sogar noch einmal deutlich niedriger, bei lediglich drei von 622 Patienten der Kohorte 1 konnte vor Ablation ein LAA-Thrombus in der TEE nachgewiesen werden.

Diese vergleichsweise sehr geringe Thrombus-Prävalenz ist zu weiten Teilen mit dem hohen Prozentsatz an effektiv oral antikoagulierten Patienten erklärbar, konnten doch immerhin 95% der eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme einen INR im therapeutischen Zielbereich von 2-3 nachweisen.

Dieses Ergebnis unterstreicht wiederum die Wichtigkeit und auch Effizienz einer suffizienten oralen Antikoagulation bei VHF-Patienten vor Ablation.

Der niedrige durchschnittliche CHADS<sup>2</sup>-Score ( $1,31 \pm 1,01$ ) mit 63% der Patienten mit einem Wert von 0 oder 1 sowie der recht hohe Anteil von Patienten mit paroxysmalem VHF (61%) und mit normalem SR zum Zeitpunkt der Untersuchung (50%) mögen zudem zur geringen Thrombus-Prävalenz beigetragen haben.

Angesichts dieser sehr niedrigen Thrombus-Prävalenz sind Analysen und Vergleiche der Sensitivität der DSCT in der Detektion von LAA-Thromben vor VHF-Ablation in diesem Kollektiv nur bedingt aussagekräftig.

Anders als in einigen zu dieser Thematik bereits veröffentlichten Studien, die letztlich aus diesem Grund auch nicht in die gepoolte Analyse gingen (TANI 2003; KIM 2007; PATEL 2008), wurden in der vorliegenden Arbeit nur echte LAA-Thromben in der TEE - d.h. solide, gut umschriebene, vom umgebenden Endokard eindeutig abgrenzbare, echoreiche Strukturen - nicht jedoch TEE-Phänomene wie „sludge“ oder SEC gewertet.

Da der Nachweis von SEC in der TEE nicht als Kontraindikation für eine anschließende Ablation gilt (SINGH 2009) und SEC als Flussphänomen infolge der „low flow“-Bedingungen im LAA keine solide Formation darstellt, durch orale Antikoagulation unbeeinflusst bleibt (BLACK 1991) und in der CT nicht nachweisbar ist (SHAPIRO 2007; JABER 2004; TANG 2008), wobei hierzu auch gegensätzliche Daten veröffentlicht wurden (PATEL 2008; KIM 2007), wurde darauf verzichtet, die Korrelation von KM-Füllungsdefekten in der DSCT mit TEE-Erscheinungen wie SEC oder „sludge“ zu untersuchen.

#### **4.4 Charakteristika von Patienten mit tatsächlichem TEE-Thrombus und Patienten mit KM-Füllungsdefekt**

Erwartungsgemäß zeigte sich ein höherer CHADS<sup>2</sup>-Score assoziiert mit dem Vorliegen eines LAA-Thrombus in der TEE. So errechneten sich deutliche Unterschiede im mittleren CHADS<sup>2</sup>-Score von Patienten mit tatsächlichem Thrombus in der TEE (CT+ TEE+) verglichen mit Patienten mit

KM-Füllungsdefekt in der DSCT, aber unauffälliger TEE (CT+ TEE-) sowie Patienten mit unauffälliger DSCT und TEE (CT- TEE-) (2,67 vs. 1,67 vs. 1,25).

In der Kohorte 1 konnte bei keinem Patienten unter 61 Jahren mit einem CHADS<sup>2</sup>-Score von 0, d.h. ohne klinischen Schlaganfall-Risikofaktor bei VHF, ein Thrombus in der TEE nachgewiesen werden.

Bei der Analyse dieser Zahlen soll jedoch noch einmal darauf hingewiesen werden, dass insgesamt lediglich drei der 622 Patienten tatsächlich einen LAA-Thrombus in der TEE hatten, so dass die Daten hierzu nur eingeschränkt aussagekräftig sind.

Allerdings stimmen sie mit den Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen überein, die ebenfalls von höheren CHADS<sup>2</sup>-Scores bei Patienten mit TEE-Thrombus verglichen mit Patienten ohne Thrombus berichten (KAPA 2010; MARTINEZ, Lin et al. 2009).

Die Beobachtung, dass alle drei Patienten, bei denen tatsächlich ein LAA-Thrombus in der TEE nachgewiesen werden konnte, einen INR im Zielbereich von 2-3 aufwiesen, verdeutlicht, dass auch eine suffiziente orale Antikoagulation das Vorliegen eines Thrombus nicht auszuschließt.

Dies unterstreicht wiederum die Bedeutung einer adäquaten Bildgebung von linkem Vorhof und LAA zum Ausschluss eines Thrombus vor linksatrialer Katheterablation, unabhängig davon, ob eine therapeutische Antikoagulation besteht oder nicht.

In Anbetracht der Tatsache, dass zwei der drei Patienten mit LAA-Thrombus paroxysmales VHF hatten und zum Zeitpunkt der CT-Untersuchung im SR waren, erscheint es vernünftig, wie bereits von zahlreichen Zentren praktiziert, routinemäßig bei allen Patienten vor VHF-Ablation das Vorliegen eines Thrombus bildgebend auszuschließen und dies, anders als von Calkins et al. empfohlen, nicht nur auf Patienten mit persistierendem VHF, die auch während der Untersuchung VHF haben, zu beschränken (CALKINS 2007).

Ein höherer CHADS<sup>2</sup>-Score scheint nicht nur prädiktiv für das Vorliegen eines Thrombus in der TEE zu sein, höhere Werte waren gleichermaßen mit größerer Wahrscheinlichkeit mit einem KM-Füllungsdefekt in der DSCT assoziiert.

So hatten Patienten mit KM-Aussparung oder Minderkontrastierung des LAA in der CT (CT+) durchschnittlich einen signifikant höheren CHADS<sup>2</sup>-Score als Patienten, bei denen sich der LAA in der DSCT unauffällig darstellte (CT-) (1,71 vs. 1,25), eine Beobachtung, die auch in Übereinstimmung mit den Daten anderer Studien steht (KAPA 2010; MARTINEZ, Lin et al. 2009).

Als klinischer Risikofaktor war in erster Linie eine Herzinsuffizienz mit einem KM-Füllungsdefekt bzw. einer Minderkontrastierung des LAA in der CT assoziiert. Diese Beobachtung lässt sich schlüssig damit erklären, dass eine Herzinsuffizienz mit einer verminderten Ejektionsfraktion einhergeht, welche wiederum ein geringeres Herzzeitvolumen und damit auch eine langsamere Kontrastierung des LAA zur Folge hat.

## 4.5 Einfluss der EKG-Triggerung und des CT-Protokolls

**EKG-Triggerung** Als Limitation der bisher publizierten Arbeiten ist zudem zu nennen, dass die CT-Bildgebung jeweils gemäß eines Standard-Protokolls für alle Patienten entweder ausschließlich als EKG-getriggerte Untersuchung (KAPA 2010; SINGH 2009; JABER 2004) oder aber ungetriggert (MARTINEZ, Lin et al. 2009, TANG 2008) durchgeführt wurde, unabhängig davon, mit welchem Herzrhythmus sich der einzelne Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung präsentierte. Überlegungen hinsichtlich der in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht des Patienten individuell unterschiedlichen vertretbaren Strahlenexposition wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

Ein möglicher Einfluss der EKG-Triggerung auf die Beurteilbarkeit des LAA und damit auf die Zuverlässigkeit der CT im Ausschluss von LAA-Thromben konnte daher bislang in keiner der Studien untersucht werden.

Bedenkt man die Pulsationsartefakte infolge der Herzaktion, die bei der ungetriggerten CT zwar eine suffiziente Abbildung und Beurteilung der PV, nicht aber der Koronararterien erlauben, während die getriggerte CT im Gegensatz dazu eine hohe Detailgenauigkeit in der Darstellung ermöglicht (ALKADHI 2009), lässt die Anwendung der EKG-Triggerung eine zuverlässigere Detektion von LAA-Thromben im Vergleich zur ungetriggerten CT-Bildgebung erwarten (SHAPIRO 2007). Ein von Kapa et al. diskutierter Vergleich zweier Studien, die jeweils die Zuverlässigkeit der CT im Ausschluss von LAA-Thromben untersuchten - eine davon mit EKG-Triggerung (KAPA 2010), eine ohne (MARTINEZ, Lin et al. 2009) - lässt bei identisch hohem NPW von 100% und sogar etwas höherer Spezifität im Kollektiv mit ungetriggelter CT (92,1% vs. 88,4%) jedoch bereits darauf schließen, dass die EKG-Triggerung ohne signifikanten Einfluss auf die Beurteilbarkeit des LAA hinsichtlich Thromben ist. Kapa et al. werten die etwas geringere Spezifität in ihrem mit EKG-getriggelter DSCT untersuchten Kollektiv (88,4%) im Vergleich zu dem mit ungetriggelter MDCT untersuchten Kollektiv von Martinez et al. (92,1%) als Folge einer Überinterpretation auffälliger Signale im LAA in ihrer Studienpopulation (KAPA 2010).

In der vorliegenden Arbeit, in der sowohl EKG-getriggerte, als auch ungetriggerte CT-Untersuchungen durchgeführt wurden - die Entscheidung wurde für jeden Patienten individuell in Abhängigkeit von Herzfrequenz und Herzrhythmus sowie möglicherweise indizierter Zusatzuntersuchungen (z.B. Koronardarstellung) getroffen - konnte nun erstmals ein möglicher Einfluss der EKG-Triggerung auf die diagnostische Genauigkeit der CT in der Detektion von LAA-Thromben untersucht werden.

Bei identischem NPW von 100% ergab sich für die getriggerte CT eine Spezifität von 90,8%, die Spezifität der ungetriggerten CT lag bei 87,4%. Der Unterschied erwies sich dabei als statistisch nicht signifikant.

Die EKG-Triggerung bzw. Bewegungsartefakte, die vermehrt im Rahmen der ungetriggerten CT auftreten, scheinen somit keinen wesentlichen Einfluss auf die Zuverlässigkeit der CT in der Detektion von LAA-Thromben zu haben.

Die Beobachtung, dass die ungetriggerte CT zur Beurteilung der Koronararterien insuffizient ist, jedoch eine ebenso zuverlässige Evaluation des LAA hinsichtlich Thromben erlaubt wie die EKG-getriggerte CT, könnte durch das größere Volumen des LAA im Vergleich zu den Koronarien und somit einer geringeren Anfälligkeit für Pulsationsartefakte bedingt sein.

Die getriggerte CT, die aufgrund ihrer hohen Detailgenauigkeit in der Darstellung und nur weniger störender Pulsationsartefakte zusätzlich eine Beurteilung des Koronarstatus erlaubt, ist im Vergleich zur ungetriggerten Untersuchung bekanntermaßen mit einer höheren Strahlenbelastung für den Patienten verbunden (HAUSLEITER 2006; HAUSLEITER, Meyer et al. 2009).

So war die effektive Strahlendosis in der vorliegenden Studie für Patienten mit getriggelter CT auch signifikant höher als für Patienten, bei denen eine ungetriggerte Untersuchung durchgeführt wurde ( $3,91 \pm 4,02$  mSv vs.  $1,52 \pm 1,02$  mSv;  $p < 0,0001$ ), die Menge an benötigtem KM unterschied sich ebenfalls signifikant zugunsten der ungetriggerten CT ( $112 \pm 17$  ml vs.  $94 \pm 13$  ml;  $p < 0,0001$ ).

Bei letztlich vergleichbarer diagnostischer Genauigkeit der getriggerten und ungetriggerten CT in der Detektion von LAA-Thromben vor VHF-Ablation sollte die Entscheidung für oder gegen eine EKG-Triggerung schlussendlich in Abhängigkeit von möglicherweise indizierten Zusatzuntersuchungen (z.B. Koronararteriendarstellung) oder Begleiterkrankungen des Patienten (z.B. eingeschränkte Nierenfunktion) und unter Berücksichtigung der individuell vertretbaren Strahlenbelastung getroffen werden.

**CT-Protokoll** Anders als in den bisher veröffentlichten Studien dieser Art, in denen die CT-Untersuchung jeweils entsprechend eines Standard-Protokolls durchgeführt wurde, fanden in der hier vorliegenden Arbeit insgesamt drei verschiedene CT-Protokolle Anwendung:

der Standard-Spiralscan, der entweder EKG-getriggert oder ungetriggert durchgeführt wurde, die prospektiv EKG-synchronisierte, sequentielle CT und der High-pitch-Spiralscan.

Die Wahl des CT-Protokolls war dabei angepasst an Herzfrequenz und Herzrhythmus des Patienten. Mit Verfügbarkeit des High-pitch-Modus der Zweitgeneration-DSCT wurde dieser ab Mai 2009 bei allen Patienten, die sich aufgrund von symptomatischem VHF zur PVI vorstellten, angewendet.

Bei einem NPW von durchgehend 100% ergab sich für den Standard-Spiralscan eine Spezifität von 88,6%, für die sequentielle CT und den High-pitch-Spiralscan errechnete sich jeweils eine Spezifität von 90,3%, die Unterschiede waren dabei statistisch nicht signifikant.

Weitere Aussagen über die diagnostische Genauigkeit (Sensitivität, PPW) waren aufgrund der geringen Gesamt-Thrombus-Prävalenz nicht möglich, fanden sich doch alle Patienten mit TEE-Thrombus in der Gruppe mit Standard-Spiralscan wieder.

Ein Vergleich der CT-Protokolle hinsichtlich der Zuverlässigkeit im Thrombenausschluss war somit nur eingeschränkt möglich, soweit beurteilbar ließ sich letztendlich kein relevanter Einfluss des CT-Protokolls auf die Beurteilbarkeit des LAA hinsichtlich des Vorliegens eines Thrombus erkennen.

## 4.6 Evaluation der Strahlenbelastung

Die hier vorliegende Studie ist die Erste, in der die Strahlenbelastung, mit der die kardiale CT-Bildgebung vor VHF-Ablation für den Patienten verbunden ist, erfasst wurde.

Die Strahlenbelastung, ausgedrückt als effektive Energiedosis, der Patienten der Kohorte 1 unabhängig von EKG-Triggerung oder angewendetem CT-Protokoll ausgesetzt waren, lag bei durchschnittlich  $2,79 \pm 3,25$  mSv.

Verglichen mit den in der Literatur angegebenen Dosiswerten für die Koronarangiographie, die in Abhängigkeit des verwendeten CT-Gerätes, des gewählten CT-Protokolls und der EKG-Triggerung zwischen 1-4 mSv für die prospektiv EKG-synchronisierte DSCT und 9-15 mSv für die retrospektiv EKG-getriggerte 64-Zeilen MDCT schwanken (ALKADHI 2009), war die Strahlenexposition für Patienten in dieser Studie gering.

Dies ist u.a. zurückzuführen auf die gemäß des ALARA-Prinzips („As Low As Reasonably Achievable“) ergriffenen, effektiven Maßnahmen zur Reduktion der Strahlendosis, so die Reduktion der Röhrenspannung von 120 kV auf 100 kV bei allen normalgewichtigen Patienten und die Anwendung der EKG-basierten Röhrenstrommodulation (HAUSLEITER 2006; HAUSLEITER, Meyer et al. 2009).

Der High-pitch-Spiralscan-Modus der Dual-Source CT-Geräte der zweiten Generation, der in der vorliegenden Arbeit erstmals hinsichtlich seiner Zuverlässigkeit im Ausschluss von LAA-Thromben vor VHF-Ablation evaluiert wurde, erlaubt durch einen raschen Tischvorschub (Pitch-Werte bis 3,4) die Datenakquisition für das gesamte Herzvolumen während eines einzigen Herzzyklus auch bei hohen Herzfrequenzen - auf die Verabreichung eines  $\beta$ -Blockers zur Frequenzsenkung kann dabei oftmals verzichtet werden - resultierend in kürzeren Scanzeiten und einer geringeren Strahlenexposition des Patienten (ALKADHI 2009).

Verglichen mit der mittleren effektiven Energiedosis von  $2,79 \pm 3,25$  mSv für das Gesamtkollektiv konnte durch Anwendung des High-pitch-Modus die Strahlenbelastung um mehr als 50% reduziert werden. Für Patienten, die mit High-pitch-Spiralscan untersucht wurden, betrug die effektive Energiedosis durchschnittlich lediglich noch  $1,35 \pm 0,68$  mSv.

Die effektive Energiedosis für Patienten mit High-pitch-Modus war dabei nicht nur signifikant niedriger als für Patienten mit Standard-Spiralscan (High-pitch vs. Standard:  $1,35 \pm 0,68$  vs.  $3,32 \pm 3,78$  mSv;  $p < 0,0001$ ), sie konnte auch im Vergleich zur prospektiv EKG-synchronisierten, sequentiellen CT, die durch Anwendung der sog. Step-and-shoot-Technik bereits mit einer geringeren Strahlenbelastung verbunden ist - Datenakquisition und auch Strahlenexposition des Patienten erfolgen hier nämlich nur zu einer bestimmten, vorab festgelegten Phase innerhalb eines Herzzyklus (ALKADHI 2009; HAUSLEITER, Meyer et al. 2009) - nochmals signifikant reduziert werden (High-pitch vs. Sequenz:  $1,35 \pm 0,68$  mSv vs.  $2,61 \pm 1,36$  mSv;  $p < 0,0001$ ).

Auch die durchschnittliche Menge an KM, die für die Untersuchung von Patienten der Kohorte 1 benötigt wurde, war mit  $104 \pm 18$  ml gering verglichen mit den bis zu 150 ml, von denen in bisher veröffentlichten Arbeiten berichtet wird (KAPA 2010; MARTINEZ, Lin et al. 2009).

Bei Anwendung des High-pitch-Modus war im Mittel die gleiche KM-Menge nötig wie für einen Standard-Spiralscan ( $103 \pm 10$  ml vs.  $103 \pm 20$  ml;  $p=1$ ), verglichen mit der sequentiellen CT musste sogar deutlich weniger KM appliziert werden ( $103 \pm 10$  ml vs.  $112 \pm 11$  ml;  $p=0,001$ ).

Bedenkt man das Patientengut, dass sich aufgrund von symptomatischem, therapierefraktären VHF einer Katheterablation unterzieht, so handelt es sich überwiegend um Patienten fortgeschrittenen Alters mit häufig weiteren kardiovaskulären und extrakardialen Grunderkrankungen, darunter nicht selten einer bereits eingeschränkten Nierenfunktion. Eine möglichst geringe Menge an KM im Rahmen der CT-Bildgebung vor Ablation ist somit von nicht zu vernachlässigender Bedeutung, werden doch am nächsten Tag während der Prozedur nochmals etwa 100 ml KM appliziert.

Trotz der vergleichsweise niedrigen Strahlendosis und geringen KM-Menge erlaubt die DSCT mit ihrem High-pitch-Modus aufgrund ihres hohen zeitlichen Auflösungsvermögens neben einer adäquaten Darstellung von PV, linkem Vorhof und LAA vor Ablation auch noch weitere Untersuchungen. So ermöglicht sie eine Beurteilung des Koronarstatus bei Patienten im SR (HAUSLEITER, Bischoff et al. 2009; ACHENBACH 2011), aber auch bei Patienten mit hoher Herzfrequenz und unregelmäßigem Herzschlag (ALKADHI 2009) in hoher Qualität - eine Untersuchung, die von großer prognostischer Bedeutung hinsichtlich zukünftiger kardialer Ereignisse ist (HADAMITZKY 2009).

Bei vergleichbarer diagnostischer Genauigkeit in der Detektion von LAA-Thromben sollte zur Darstellung der Anatomie von linkem Vorhof und PV sowie zum Ausschluss von LAA-Thromben vor VHF-Ablation aus den genannten Gründen dem High-pitch-Spiralscan bei Verfügbarkeit eines

Dual-Source-Gerätes der zweiten Generation der Vorzug gegenüber dem Standard-Spiralscan und der sequentiellen CT gegeben werden.

#### 4.7 Prospektive Evaluation eines neuen Bildgebungskonzeptes zum Ausschluss von LAA-Thromben vor VHF-Ablation

Basierend auf den Erkenntnissen dieser sowie weiterer bereits publizierter Studien, die die Zuverlässigkeit der CT im Ausschluss von LAA-Thromben vor VHF-Ablation evaluierten (JABER 2004; TANG 2008; SINGH 2009; MARTINEZ, Lin et al. 2009; KAPA 2010), wird im Deutschen Herzzentrum München seit Februar 2010 bei allen Patienten, die sich aufgrund von symptomatischem, therapierefraktären VHF zur PVI vorstellen, zunächst alleine eine DSCT zum Ausschluss von LAA-Thromben und zur Darstellung der PV-Anatomie durchgeführt. Dabei wird anders als zuvor ein spezielles KM-Protokoll für eine optimierte Kontrastierung des LAA angewendet.

Lediglich bei Patienten, bei denen nicht schon mittels DSCT ein LAA-Thrombus sicher ausgeschlossen werden kann, wird im Anschluss auch noch eine TEE durchgeführt.

Im Gesamtuntersuchungszeitraum von Februar 2010 bis Juli 2011 war bei 55 von insgesamt 551 Patienten (10%) eine doppelte Bildgebung mit CT und TEE notwendig, bei den übrigen 496 Patienten (90%) konnte bereits in der DSCT ein Thrombus sicher ausgeschlossen werden.

Insgesamt konnten also durch Anwendung des beschriebenen Konzeptes im Untersuchungszeitraum von knapp eineinhalb Jahren 496 TEE-Untersuchungen eingespart werden. Auf ein Jahr gerechnet, sind dies etwa 350 TEE-Untersuchungen weniger, die vor VHF-Ablation durchgeführt werden müssen, gleichbedeutend mit beträchtlicher Zeit- und Kostenersparnis.

**„Learning curve“** In die abschließende Beurteilung dieses neuen Bildgebungskonzeptes muss zudem ein deutlicher Lerneffekt auf Seiten der befundenden Radiologen miteinbezogen werden.

So konnte der Anteil an zusätzlich zur DSCT benötigten TEE-Untersuchungen von 21% während der sechsmonatigen Anfangsphase von Februar 2010 bis August 2010 auf 4% in der Folgezeit bis Juli 2011 reduziert werden - eine Entwicklung, die zukünftig weiteres Einsparpotenzial verspricht.

**Optimiertes KM-Protokoll** Anders als in Kohorte 1, in der die DSCT primär auf eine optimale Darstellung der Anatomie von linkem Vorhof und PV abzielte, wurde in Kohorte 2 versucht, durch Anwendung eines optimierten KM-Protokolls mit verzögertem Scanbeginn nach KM-Applikation, angepasst an die niedrigen Flussgeschwindigkeiten im LAA, auch eine verbesserte Darstellung des LAA zu erreichen. Durch diese Maßnahme, die mit einem etwas höheren KM-Verbrauch als in Kohorte 1 verbunden war ( $108 \pm 18$  vs.  $104 \pm 18$  ml;  $p < 0,0001$ ), sollte eine homogenere Kontrastierung und damit bessere Beurteilbarkeit des LAA hinsichtlich des Vorliegens von Thromben erreicht werden.



Lässt man die anfängliche sechsmonatige Lernphase außer Acht, so konnte im Folgezeitraum von August 2010 bis Juli 2011 der Anteil an falsch-positiven CT-Befunden durch Anwendung des optimierten KM-Protokolls im Vergleich zur Kohorte 1 signifikant reduziert werden (3,7% vs. 10,8%;  $p < 0,0001$ ).

Geht man, basierend auf den Ergebnissen der Kohorte 1 und anderer publizierter Studien dieser Art (KAPA 2010; MARTINEZ, Lin et al. 2009; SINGH 2009; JABER 2004), von einem NPW von 100% von KM-Füllungsdefekten in der DSCT für einen Thrombus in der TEE aus, konnte durch Anwendung des optimierten KM-Protokolls auch eine deutliche Verbesserung der Spezifität von 89,2% auf 96,3% erreicht werden.

Inwiefern weitere Maßnahmen wie die Veränderung der Patientenlagerung oder die Anwendung semiquantitativer Verfahren zur Beurteilung des LAA hinsichtlich Thromben zu einer zusätzlichen Verbesserung der Spezifität beizutragen vermögen, bedarf prospektiver Evaluation.

## 4.8 Studienlimitationen

Wie bereits beschrieben, besitzt die vorliegende Arbeit einige Vorzüge gegenüber den bisher veröffentlichten Studien, die ebenfalls die diagnostische Genauigkeit der CT in der Detektion von LAA-Thromben evaluierten. Jedoch ist auch sie nicht frei von Limitationen.

(1) Als Hauptlimitation dieser Studie, wie auch schon in anderen Arbeiten diskutiert (KAPA 2010; MARTINEZ, Lin et al. 2009), ist anzuführen, dass die TEE und nicht die offen-chirurgische Inspektion des LAA auf Thromben als Goldstandard für die Detektion von LAA-Thromben angenommen und zum Vergleich mit der DSCT herangezogen wurde.

Verglichen mit der direkten Inspektion des LAA weist die TEE bei guter Sensitivität und Spezifität sowie hohem NPW einen eingeschränkten PPW von 86% auf (MANNING 1995).

Aufgrund dieses eingeschränkten PPW der TEE kann es vorkommen, dass Befunde, bei denen es sich eigentlich um „sludge“ oder schweren SEC handelt, als Thrombus fehlinterpretiert werden, in der CT aber richtigerweise kein Thrombus nachgewiesen werden kann. Unter Annahme der TEE als Goldstandard wird in solchen Fällen letztlich die Spezifität der DSCT in der Detektion von LAA-Thromben negativ beeinflusst.

Allerdings ist es natürlich nicht praktikabel, die offen-chirurgische Inspektion anstatt der TEE als Vergleichsuntersuchung heranzuziehen, so dass diese Limitation in Kauf genommen werden muss.

(2) Da in Kohorte 1 die primäre Indikation für die kardiale CT-Bildgebung vor Ablation die Darstellung der Anatomie von linkem Vorhof und PV und nicht der Ausschluss von LAA-Thromben war, wurden hier keine Versuche unternommen, eine optimale Visualisierung des LAA zu gewährleisten.

Maßnahmen, die eine homogenere Kontrastierung und damit bessere Beurteilbarkeit des LAA versprechen, so ein verzögertes Timing von KM-Applikation und Beginn der Datenakquisition oder die Veränderung der Patientenposition von Rücken- in Bauchlage (SINGH 2009; TANI 2003), wurden hier also nicht ergriffen, um eine Verbesserung der Spezifität der DSCT im Vergleich zur TEE zu erreichen. Erst anschließend in Kohorte 2 wurde eine optimierte Darstellung des LAA untersucht.

(3) Auch wenn die Wahrscheinlichkeit einer zwischenzeitlichen Thrombusbildung bei einer zeitlichen Latenz von maximal 48 Stunden zwischen CT-Bildgebung und Durchführung der TEE sehr gering ist und die Patienten in diesem Zeitraum bei Gerinnungskontrollen zudem INR-Werte im therapeutischen Bereich aufwiesen, ist diese Möglichkeit und damit eine Beeinflussung der Studienergebnisse nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen.

(4) Eine weitere Limitation dieser wie auch der anderen bereits publizierten Studien ist die niedrige Thrombus-Prävalenz im untersuchten Patientenkollektiv, die den gängigen Standard einer effektiven, engmaschig kontrollierten oralen Antikoagulation bei einem Großteil der Patienten, die sich aufgrund von symptomatischem VHF einer Katheterablation unterziehen, widerspiegelt.

Neben dem hohen Prozentsatz an suffizient antikoagulierten Patienten (95%) mögen auch der niedrige mittlere CHADS<sup>2</sup>-Score, der beträchtliche Anteil von Patienten mit der paroxysmalen Form von VHF (61%) und die Tatsache, dass knapp die Hälfte der Studienpopulation zum Zeitpunkt der CT-Bildgebung im SR war, zu der im Vergleich zu den vorab publizierten Studien nochmals geringeren Thrombus-Prävalenz in dem hier untersuchten Kollektiv beigetragen haben.

Aufgrund der niedrigen Prävalenz von LAA-Thromben in der Kohorte 1 sind Schlussfolgerungen zur Sensitivität der DSCT in der Detektion von LAA-Thromben letztlich nur bedingt aussagekräftig, auch ein Vergleich der verschiedenen CT-Protokolle sowie von getriggelter und ungetriggelter DSCT hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit ist nur eingeschränkt möglich.

## 4.9 Klinische Bedeutung und Schlussfolgerung

Die nicht-invasive kardiale Bildgebung mittels DSCT erlaubt bei VHF-Patienten vor Katheterablation neben einer detaillierten Darstellung der Anatomie von linkem Vorhof und PV auch den Ausschluss von LAA-Thromben, die eine absolute Kontraindikation für eine anschließende Ablation darstellen, mit hohem NPW und guter Spezifität.

Angesichts des hohen NPW der DSCT ist es gerechtfertigt, die Ablation bei unauffälliger Darstellung des LAA ohne KM-Aussparung in der CT auch ohne zusätzliche Beurteilung des LAA mittels TEE durchzuführen.

Der Nachweis eines KM-Füllungsdefektes oder einer Minderkontrastierung des LAA in der CT sollte andererseits nicht pauschal als Kontraindikation für eine Ablation, sondern vielmehr als Indikation für eine ergänzende Beurteilung mittels des aktuellen Goldstandards TEE angesehen werden.

Unter diesen Umständen ist die DSCT in der Lage, bei einem Großteil der Patienten vor Katheterablation von VHF die TEE als Standarduntersuchung zum Ausschluss von LAA-Thromben zu ersetzen.

Aufgrund der trotz Anwendung des High-pitch-Spiralscans nicht zu vernachlässigenden Strahlenbelastung der CT-Bildgebung sollte der Thrombenausschluss nur dann mittels DSCT anstatt TEE erfolgen, wenn unabhängig davon eine CT-Untersuchung, so zur Darstellung der PV-Anatomie vor VHF-Ablation, indiziert ist.

Besteht primär keine Indikation für eine CT-Bildgebung, beispielsweise zum Thrombenausschluss vor Kardioversion, sollte aus Strahlenschutzgründen weiterhin der TEE der Vorzug gegeben werden.

Auch bei Patienten, die sich bei VHF-Rezidiv zur Re-Ablation vorstellen, sollte zum Ausschluss eines LAA-Thrombus eine TEE durchgeführt werden, da diese Patienten bereits vor der ersten Ablation eine CT zur Darstellung der PV-Anatomie bekommen haben und somit keine weitere CT indiziert ist.

Aus Kliniksicht birgt das Konzept, die DSCT als alleinige Bildgebungsmodalität zur Detektion von LAA-Thromben vor VHF-Ablation einzusetzen und eine zusätzliche TEE nur bei Patienten durchzuführen, bei denen der Thrombenausschluss mittels CT nicht sicher möglich war, Potential für beträchtliche Personal-, Zeit- und Kosteneinsparungen.

Aus Patientensicht bedeutet es für bis zu 96% der Patienten, die sich aufgrund von symptomatischem, therapierefraktären VHF einer Katheterablation unterziehen, den Verzicht auf eine invasive, häufig als unangenehm empfundene und schlecht tolerierte Untersuchung, die nicht ohne Risiken ist.

## 5 Zusammenfassung

Im Mittelpunkt der hier vorliegenden Arbeit standen:

- (1) Die Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit der DSCT in der Detektion von LAA-Thromben vor VHF-Ablation in einem großen Patientenkollektiv verglichen mit dem Goldstandard TEE. Dabei sollte auch ein möglicher Einfluss der EKG-Triggerung und des CT-Protokolls, darunter des High-pitch-Spiralscans, auf die Beurteilbarkeit des LAA erfasst werden.
- (2) Die Evaluation der Strahlenbelastung, mit der die kardiale CT-Bildgebung vor Ablation verbunden ist.
- (3) Die Durchführung einer gepoolten Analyse der publizierten Daten aller Studien, die bisher die diagnostische Genauigkeit der CT im Ausschluss von LAA-Thromben verglichen mit der TEE evaluierten.
- (4) Die prospektive Untersuchung eines neuen Bildgebungskonzeptes zum Ausschluss von LAA-Thromben vor VHF-Ablation alleine mittels DSCT unter Anwendung eines optimierten KM-Protokolls.

Die vorliegende Studie ist die bislang Größte, welche die Zuverlässigkeit der DSCT im Ausschluss von LAA-Thromben vor VHF-Ablation verglichen mit der TEE untersuchte und zugleich die Erste, die dabei den High-pitch-Modus anwendete und Daten zur Strahlenbelastung der CT-Bildgebung vor Ablation erfasste.

Die **Hauptergebnisse** lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- (1) Die DSCT erlaubt den Ausschluss von LAA-Thromben vor VHF-Ablation mit hohem NPW und hoher Sensitivität von jeweils 100% bei guter Spezifität von 89,2% und eingeschränktem PPW von 4,3% verglichen mit dem Goldstandard TEE.  
Ein signifikanter Einfluss der EKG-Triggerung oder des gewählten CT-Protokolls auf die diagnostische Genauigkeit der DSCT war nicht zu erkennen.
- (2) Der High-pitch-Spiralscan der Zweitgeneration-DSCT reduziert die effektive Energiedosis und die Menge an benötigtem KM.

(3) In der gepoolten Analyse errechneten sich für die CT ein NPW von 99,5%, eine Sensitivität von 79,4%, eine Spezifität von 90,7% und ein PPW von 16% in der Detektion von LAA-Thromben vor VHF-Ablation verglichen mit der TEE.

Insgesamt sieben Thromben wurden in der CT übersehen. All diese sieben falsch-negativen CT-Befunde entstammen dabei dem von Tang et al. mit 64-Zeilen MDCT untersuchten Kollektiv, in der DSCT hingegen wurde kein Thrombus übersehen.

(4) Durch das neue Bildgebungskonzept zum Ausschluss von LAA-Thromben primär alleine mittels DSCT unter Anwendung eines optimierten KM-Protokolls können bis zu 96% der TEE-Untersuchungen vor VHF-Ablation eingespart werden.

## Literaturverzeichnis

- ACHENBACH S, Marwan M, Schepis T, Pflederer T, Bruder H, Allmendinger T, Petersilka M, Anders K, Lell M, Kuettner A, Ropers D, Daniel WG, Flohr T. *High-pitch spiral acquisition: a new scan mode for coronary CT angiography*. J Cardiovasc Comput Tomogr 2009; **3**:117-121.
- ACHENBACH S, Goroll T, Seltmann M, Pflederer T, Anders K, Ropers D, Daniel WG, Uder M, Lell M, Marwan M. *Detection of Coronary Artery Stenoses by Low-Dose, Prospectively ECG-Triggered, High-Pitch Spiral Coronary CT Angiography*. JACC Cardiovasc Imaging 2011; **4**:328-337.
- ALKADHI H, Leschka S, Marincek B, Flohr T. *Praxisbuch Herz-CT*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2009.
- ALLESSIE MA, Lammers WJ, Bonke FI, Hollen J. *Experimental evaluation of Moe's wavelet hypothesis of atrial fibrillation*. In: Zipes DP, Jalife J (Hrsg.). *Cardiac electrophysiology and arrhythmias*. New York: Grune and Stratton, 1985; 265-276.
- ALLESSIE M, Ausma J, Schotten U. *Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation*. Cardiovasc Res 2002; **54**:230-246.
- ANSARI A, Larson PH, Bates HD. *Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus: Current perspective*. Prog Cardiovasc Dis 1985; **27**:421-434.
- AUER J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. *Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation*. Am Heart J 2001; **142**:838-842.
- BENJAMIN EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study*. JAMA 1994; **27**:840-844.
- BERTAGLIA E, Zoppo F, Tondo C, Colella A, Mantovan R, Senatore G, Bottoni N, Carreras G, Coro L, Turco P, Mantica M, Stabile G. *Early complications of pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation: a multicenter prospective registry on procedural safety*. Heart Rhythm 2007; **4**:1265-1271.

- BERTAGLIA E, Bella PD, Tondo C, Proclemer A, Bottoni N, De Ponti R, Landolina M, Bongiorni MG, Coro L, Stabile G, Dello Russo A, Verlato R, Mantica M, Zoppo F. *Image integration increases efficacy of paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: results from the CartoMerge Italian Registry*. *Europace* 2009; **11**:1004-1010.
- BLACK IW, Hopkins AP, Lee LC, Walsh WF. *Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis*. *J Am Coll Cardiol* 1991; **18**:398-404.
- BLACK IW, Chesterman CN, Hopkins AP, Lee LC, Chong BH, Walsh WF. *Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation*. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**:451-457.
- BLACKSHEAR JL, Odell JA. *Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation*. *Ann Thorac Surg* 1996; **61**:755-759.
- BONGARTZ G, Golding SJ, Jurik AG, Leonardi M, van Persijen van Meerten E, Rodriguez R, Schneider K, Calzado A, Geleijns J, Jessen KA, Panzer W, Shrimpton PC, Tosi G. *European Guidelines for Multislice Computed Tomography: Appendix C*. Funded by the European Commission; March 2004; [http://www.msct.eu/PDF\\_FILES/Appendix paediatric CT Dosimetry.pdf](http://www.msct.eu/PDF_FILES/Appendix%20paediatric%20CT%20Dosimetry.pdf)
- BRIGNOLE M, Gianfranchi L, Menozzi C, Alboni P, Musso G, Bongiorni MG, Gasparini M, Raviele A, Lolli G, Paparella N, Acquarone S. *Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized, controlled study*. *Circulation* 1997; **96**:2617-2624.
- BRIGNOLE M, Menozzi C, Gianfranchi L, Musso G, Mureddu R, Bottoni N, Lolli G. *Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study*. *Circulation* 1998; **98**:953-960.
- BRUGADA R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, Marian AJ, Iglesias A, Mont L, Brugada J, Girona J, Domingo A, Bachinski LL, Roberts R. *Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation*. *N Engl J Med* 1997; **336**:905-911.
- BUCH P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. *Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study*. *Eur Respir J* 2003; **21**:1012-1016.

- CALKINS H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJG, Damiano RJ Jr., Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Lluis Mont J, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele a, Ruskin JN, Shemin RJ. *HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-up. A Report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation*. *Europace* 2007; **9**:335-379.
- CALKINS H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. *Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses*. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; **2**:349-361.
- CAMERON A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. *Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry)*. *Am J Cardiol* 1988; **61**:714-717.
- CAMM AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbüchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponokowski P, Rutten FH. *Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J* 2010; **31**:2369-2429.
- CAPPATO R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Packer D, Skanes A. *Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation*. *Circulation* 2005; **111**:1100-1105.
- CAPPATOR R. Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, 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.
- CARSON PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. *The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group*. *Circulation* 1993; **87**:VI102-VI110.
- CASTELLO R, Pearson AC, Labovitz AJ. *Prevalence and clinical implications of atrial spontaneous echo contrast in patients undergoing transesophageal echocardiography*. *Am J Cardiol* 1990; **65**:1149-1153.



- CHEN SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS. *Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation.* Circulation 1999; **100**:1879-1886.
- CHEN SA, Tai CT, Yu WC, Chen YJ, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, Prakash VS, Ding YA, Chang MS. *Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation.* J Cardiovasc Electrophysiol 1999; **10**:328-335.
- CHEN MS, Marrouche NF, Khaykin Y, Gillinov AM, Wazni O, Martin DO, Rossillo A, Verma A, Cummings J, Erciyes D, Saad E, Bhargava M, Bash D, Schweikert R, Burkhardt D, Williams-Andrews M, Perez-Lugones A, Abdul-Karim A, Saliba W, Natale A. *Pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function.* J Am Coll Cardiol 2004; **43**:1004-1009.
- CHEN YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, Jin HW, Sun H, Su XY, Zhuang QN, Yang YQ, Li YB, Liu Y, Xu HJ, Li XF, Ma N, Mou CP, Chen Z, Barhanain J, Huang W. *KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation.* Science 2003; **299**:251-254.
- CONNOLLY SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. *Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study.* J Am Coll Cardiol 1991; **18**:349-355.
- COROMILAS J. *Obesity and atrial fibrillation: is one epidemic feeding the other?* JAMA 2004; **292**:2519-2520.
- CORRADO G, Tadeo G, Beretta S, Tagliagambe LM, Manzillo GF, Spata M, Santarone M. *Atrial thrombi resolution after prolonged anticoagulation in patients with atrial fibrillation: A transesophageal echocardiographic study.* Chest 1999; **115**:140-143.
- COTE G, Denault A. *Transesophageal echocardiography-related complications.* Can J Anaesth 2008; **55**:622-647.
- COUMEL P. *Cardiac arrhythmias and the autonomic nervous system.* J Cardiovasc Electrophysiol 1993; **4**:338-355.
- COUMEL P. *Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone?* Eur Heart J. 1994; **15** (suppl A):9-16.
- COUMEL P. *Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias.* J Cardiovasc Electrophysiol 1996; **7**:999-1007.

- COX JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith PK, Corr PB, Boineau JP. *The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation.* J Thorac Cardiovasc Surg. 1991; **101**:406-426.
- COX JL, Schuessler RB, Lappas DG, Boineau JP. *An 8 ½-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation.* Ann Surg 1996; **224**:267-273; discussion 273-265.
- CRENSHAW BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. *Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries.* J Am Coll Cardiol 1997; **30**:406-413.
- CRESWELL LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. *Hazards of postoperative atrial arrhythmias.* Ann Thorac Surg 1993; **56**:539-549.
- DAGRES N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, Arya A, Husser D, Rallidis LS, Kremastinos DT, Piorkowski C. *Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern?* J Cardiovasc Electrophysiol 2009; **20**:1014-1019.
- DANIEL WG, Nellessen U, Schröder E, Nonnast-Daniel B, Bednarski P, Nikutta T, Lichtlen P. *Left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease: An indicator for an increased thromboembolic risk.* J Am Coll Cardiol 1988; **11**:1204-1211.
- DARBAR D, Herron KJ, Ballew JD, Jahangir A, Gersh BJ, Shen WK, Hammill SC, Packer DL, Olson TM. *Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder.* J Am Coll Cardiol 2003; **41**:2185-2192.
- DAVIDSON E, Weinberger I, Rotenberg Z, Fuchs J, Agmon J. *Atrial fibrillation: Cause and time of onset.* Arch Intern Med 1989; **149**:457-459.
- DEISENHOFER I, Estner H, Pustowoit A. *Catheter ablation of atrial fibrillation.* In: Schmitt C, Deisenhofer I, Zrenner B (Hrsg.). *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias-A practical approach.* Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2006; 211-246.
- DELLA BELLA P, Fassini G, Cireddu M, Riva S, Carbucicchio C, Giraldi F, Maccabelli G, Trevisi N, Moltrasio M, Pepi M, Galli CA, Andreini D, Ballerini G, Pontone G. *Image integration-guided catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study.* J Cardiovasc Electrophysiol 2009; **20**:258-265.

- DIKER E, Aydogdu S, Ozdemir M, Kural T, Polat K, Cehreli S, Erdogan A, Göksel S. *Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease*. Am J Cardiol 1996; **77**:96-98.
- DOLL N, Borger MA, Fabricius A, Stephan S, Gummert J, Mohr FW, Hauss J, Kottkamp H, Hindricks G. *Esophageal perforating during left atrial radiofrequency ablation: Is the risk too high?* J Thorac Cardiovasc Surg 2003; **125**:836-842.
- DONG J, Calkins H, Solomon SB, Lai S, Dalal D, Lardo A, Brem E, Preiss A, Berger RD, Halperin H, Dickfeld T. *Integrated electroanatomic mapping with three-dimensional computed tomographic images for real-time guided ablations*. Circulation 2006; **113**:186-194.
- DRIES DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. *Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials*. Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol 1998; **32**:695-703.
- Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials*. Arch Intern Med 1998; **158**:1316-1320.
- ELDAR M, Canetti M, Rotstein Z, Boyko V, Gottlieb S, Kaplinsky E, Behar S. *Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era*. SPRINT and Thrombolytic Survey Groups. Circulation 1998; **97**:965-970.
- ELLINOR PT, Shin JT, Moore RK, Yoerger DM, MacRae CA. *Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16*. Circulation 2003; **107**:2880-2883.
- ESTNER HL, Deisenhofer I, Luik A, Ndrepepa G, Von Bary C, Zrenner B. *Electrical isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation: reduction of fluoroscopy exposure and procedure duration by the use of a non-fluoroscopic navigation system (NavX<sup>®</sup>)*. Europace 2006; **8**:583-587.
- ETTINGER PO, Wu CF, De La Cruz C Jr., Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. *Arrhythmias and the "holiday heart"*. Alcohol-associated cardiac rhythm disorders. Am Heart J 1978; **95**:555-562.
- ETZEKOWITZ MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, Krause-Steinrauf H, Kurtzke JF, Nazarian SM, Radford MJ. *Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation*. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 1992; **327**:1406-1412.

- EVERETT TH, Li H, Mangrum JM, Mc Rury ID, Mitchell MA, Redick JA, Haines DE. *Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation*. *Circulation* 2000; **102**:1454-1460.
- EVERETT TH, Lee KW, Wilson EE, Guerra JM, Varosy PD, Olgin JE. *Safety profiles and lesion size of different radiofrequency ablation technologies: a comparison of large tip, open and closed irrigation catheters*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; **20**:325-335.
- FANG MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE. *Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation*. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**:810-815.
- FEINBERG WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. *Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications*. *Arch Intern Med* 1995; **155**:469-473.
- FLEGEL KM, Shipley MJ, Rose G. *Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation*. *Lancet* 1987; **1**:526-529.
- FORLEO GB, Mantica M, Luca LDE, Leo R, Santini L, Panigada S, Sanctis VDE, Pappalardo A, Laurenzi F, Avella A, Casella M, Dello Russo A, Romeo F, Pelargonio G, Tondo C. *Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with Diabetes mellitus Type 2: Results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; **20**:22-28.
- FOX CS, Parise H, D'Agostino RB Sr., Lloyd-Jones DM, Yasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. *Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring*. *JAMA* 2004; **291**:2851-2855.
- FROST L, Hune LJ, Vestergaard P. *Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study*. *Am J Med* 2005; **118**:489-495.
- FURBERG CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju RM. *Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects: The Cardiovascular Health Study*. *Am J Cardiol* 1994; **74**:236-241.

- FUSTER V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, ACC/AHA TASK FORCE MEMBERS, Smith SC Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel V, ESC COMMITTEE FOR PRACTICE GUIDELINES, Priori SG, Bland JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekaki J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. *ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society*. *Circulation* 2006; **114**:e257-e354.
- GAGE BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. *Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation*. *JAMA* 2001; **285**:2864-2870.
- GAMI AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. *Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea*. *Circulation* 2004; **110**:364-367.
- GARCIA MJ. *Detection of left atrial appendage thrombus by cardiac computed tomography: a word of caution*. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; **2**:77-79.
- GLANCY DL, O'Brien KP, Gold HK, Epstein SE. *Atrial fibrillation in patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis*. *Br Heart J* 1970; **32**:652-659.
- GO AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. *JAMA* 2001; **285**:2370-2375.
- GO AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, Jensvold NG, Selby JV, Singer DE. *Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice?* *JAMA* 2003; **290**:2685-2692.
- GO AS. *The epidemiology of atrial fibrillation in elderly persons: the tip of the iceberg*. *Am J Geriatr Cardiol* 2005; **14**:56-61.

- GOLDHABER SZ, Visani L, De Rosa M. *Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER)*. Lancet 1999; **353**:1386-1389.
- GOLDMANN ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgaitia M, Asinger RW, Safford R, Halperin JL. *Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation I: Reduced flow velocity in the left atrial appendage (the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF-III) study)*. J Am Soc Echocardiogr 1999; **12**:1080-1087
- GOTTLIEB I, Pinheiro A, Brinker JA, Corretti MC, Mayer SA, Bluemke DA, Lima JA, Marine JE, Berger R, Calkins H, Abraham TP, Henrikson CA. *Diagnostic accuracy of arterial phase 64-slice multidetector CT angiography for left atrial appendage thrombus in patients undergoing atrial fibrillation ablation*. J Cardiovasc Electrophysiol 2008; **19**:247-251.
- GÜNDÜZ S, Ozkan M, Biteker M, Güneysu T. *Mechanical mitral valve thrombosis and giant left atrial thrombus: comparison of transesophageal echocardiography and 64-slice multidetector computed tomography*. Turk Kardiyol Dern Ars 2009; **37**:483-487.
- HADAMITZKY M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schömig A, Hausleiter J. *Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease*. JACC Cardiovasc Imaging 2009; **2**:404-411.
- 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.
- HAISSAGUERRE M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clementy J. *Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci*. Circulation 2000; **101**:1409-1417.
- HAISSAGUERRE M, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P. *Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination*. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; **16**:1125-1137.
- HART RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. *Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials*. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Stroke 1999; **30**:1223-1229.

- HART RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. *Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation investigators.* J Am Coll Cardiol 2000; **35(I)**:183-187.
- HAUSLEITER J, Meyer T, Hadamitzky M, Huber E, Zankl M, , Martinoff S, Kastrati A, Schömig A. *Radiation dose estimates from cardiac multislice computed tomography in daily practice: impact of different scanning protocols on effective dose estimates.* Circulation 2006; **113**:1305-1310.
- HAUSLEITER J, Meyer T, Hermann F, Hadamitzky M, Krebs M, Gerber TC, Mc Collough C, Martinoff S, Kastrati A, Schömig A, Achenbach S. *Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography.* JACC Cardiovasc Imaging 2009; **301**:500-507.
- HAUSLEITER J, Bischoff B, Hein F, Meyer T, Hadamitzky M, Thierfelder C, Allmendinger T, Flohr TG, Schömig A, Martinoff S. *Feasibility of dual-source cardiac CT angiography with high-pitch scan protocols.* J Cardiovasc Comput Tomogr 2009; **3**:236-242.
- HEPPELL RM, Berkin KE, Mc Lenachan JM, Davies JA. *Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation.* Heart 1997; **77**:407-411.
- HERWEG B, Dalal P, Nagy B, Schweitzer P. *Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation.* Am J Cardiol 1998; **82**:869-874.
- HINDRICKS G, Piorowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, Kottkamp H. *Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence.* Circulation 2005; **112**:307-313.
- HSIEH MH, Tai CT, Tsai CF, Lin WS, Lin YK, Tsao HM, Huang JL, Ueng KC, Yu WC, Chan P, Ding YA, Chang MS, Chen SA. *Clinical outcome of very late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation.* J Cardiovasc Electrophysiol. 2003; **14**:598-601.
- HSU LF, Jais P, Keane D, Wharton JM, Deisenhofer I, Hocini M, Shah BC, Sanders P, Scavee C, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. *Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava.* Circulation 2004; **109**:828-832.
- HSU LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Scavee C. *Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure.* N Engl J Med 2004; **351**:2373-2383.

- HWANG JJ, Chen JJ, Lin SC, Tseng YZ, Kuan P, Lien WP, Lin FY, Chu SH, Hung CR, How SW. *Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi in patients with rheumatic heart disease having undergone mitral valve operations.* Am J Cardiol 1993; **72**:677-681.
- JABER WA, White RD, Kuzmiak SA, Boyle JM, Natale A, Apperson-Hansen C, Thomas JD, Asher CR. *Comparison of ability to identify left atrial thrombus by three-dimensional tomography versus transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation.* Am J Cardiol 2004; **93**:486-489.
- JAIS P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clementy J. *A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation.* Circulation 1997; **95**:572-576.
- JAIS P, Hocini M, Hsu LF, Sanders P, Scavee C, Weerasooriya R, Macle L, Raybaud F, Garrigue S, Shah DC, Le Metayer P, Clementy J, Haissaguerre M. *Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus.* Circulation 2004; **110**:2996-3002.
- JAIS P, Cauchemez B, Daoud E, Macle M, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. *Catheter ablation vs antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: The A4-study.* Circulation 2008; **118**:2498-2505.
- JAIS P, O'Neill M, Hocini M, Sacher F, Derval N, Clementy J, Haissaguerre M. *Chronic atrial fibrillation and catheter ablation.* In: Natale A, Jalife J (Hrsg.). Atrial Fibrillation-From Bench To Bedside. Humana Press, Totowa, NJ, 2008; 237-244.
- JALIFE J, Berenfeld O. *Dominant Frequency Mapping to Assess the Consequences of Remodeling in the Mechanism of Atrial Fibrillation.* In: Natale A, Jalife J (Hrsg.). Atrial Fibrillation-From Bench To Bedside. Humana Press, Totowa, NJ, 2008; 77-100.
- JAYAM VK, Dong J, Vasamreddy CR, Lickfett L, Kato R, Dickfeld T, Eldadah Z, Dalal D, Blumke DA, Berger R, Halperin HR, Calkins H. *Atrial volume reduction following catheter ablation of atrial fibrillation and relation to reduction in pulmonary vein size: an evaluation using magnetic resonance angiography.* J Interv Card Electrophysiol 2005; **13**:107-114.
- JENKINS LS, Bubien RS. *Quality of life in patients with atrial fibrillation.* Cardiol Clin. 1996; **14**:597-606.
- JONES EF, Calafiore P, McNeil JJ, Tonkin AM, Donnan GA. *Atrial fibrillation with left atrial spontaneous contrast detected by transesophageal echocardiography is a potent risk factor for stroke.* Am J Cardiol 1996; **78**:425-429.



- KANAGALA R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballmann KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. *Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation*. *Circulation* 2003; **107**:2589-2594.
- KANEKO K, Hirono O, Fatema K, Zhang X, Takeishi Y, Kayama T, Kubota I. *Direct evidence that sustained dysfunction of left atrial appendage contributes to the occurrence of cardiogenic brain embolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation*. *Intern Med (Tokyo, Japan)* 2003; **42**:1077-1083.
- KANNEL WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. *Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study*. *N Engl J Med* 1982; **306**:1018-1022.
- KANNEL WB, Abbott RD, Savage DD, Mc Namara PM. *Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study*. *Am Heart J* 1983; **106**:389-396.
- KAPA S, Martinez MW, Williamson EE, Ommen SR, Syed IS, Feng D, Packer DL, Brady PA. *ECG-gated dual-source CT for detection of left atrial appendage thrombus in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation*. *J Interv Card Electrophysiol* 2010; **29**:75-81.
- KARCH MR, Zrenner B, Deisenhofer I, Schreieck J, Ndrepepa G, Dong J, Lamprecht K, Barthel P, Luciani E, Schömig A, Schmitt C. *Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies*. *Circulation* 2005; **111**:2875-2880.
- KATO R, Lickfett L, Meininger G, Dickfeld T, Wu R, Juang G, Angkeow P, LaCorte J, Bluemke D, Berger R, Halperin HR, Calkins H. *Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: lessons learned by use of magnetic resonance imaging*. *Circulation* 2003; **107**:2004-2010.
- KEANE D, Mansour M, Singh J. *Detection by intracardiac echocardiography of early formation of left atrial thrombus during pulmonary vein isolation*. *Europace* 2004; **6**:109-110.
- KHAN GN, Dairywala IT, Liu Z, Li P, Carroll J, Vannan MA. *Three-dimensional echocardiography of left atrial appendage thrombus*. *Echocardiography* 2001; **18**:163-166.
- KHAN MN, Usmani A, Noor S, Elayi S, Ching CK, Di Biase L, Patel D, Burkhardt D, Cummings J, Schweikert R, Saliba W, Natale A. *Low incidence of left atrial or left atrial appendage thrombus in patients with paroxysmal atrial fibrillation and normal EF who present for pulmonary vein antrum isolation procedure*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; **19**:356-358.

- KIM YY, Klein AL, Halliburton SS, Popovic ZB, Kuzmiak SA, Sola S, Garcia MJ, Schoenhagen P, Natale A, Desai MY. *Left atrial appendage filling defects identified by multidetector computed tomography in patients undergoing radiofrequency pulmonary vein antral isolation: a comparison with transesophageal echocardiography.* Am Heart J 2007; **154**:1199-1205.
- KIMURA K, Minematsu K, Yamaguchi T. *Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15.831 patients with acute ischemic stroke.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; **76**:679-683.
- KISTLER PM, Earley MJ, Harris S, Abrams D, Ellis S, Sporton SC, Schilling RJ. *Validation of three-dimensional cardiac image integration: use of integrated CT image into electroanatomic mapping system to perform catheter ablation of atrial fibrillation.* J Cardiovasc Electrophysiol 2006; **17**:341-348.
- KLEIN AL, Grimm RA, Black IW, Leung DY, Chung MK, Vaughn SE, Murray D, Miller DP, Arheart KL. *Cardioversion guided by transesophageal echocardiography. The ACUTE pilot study: a randomized, controlled trial: Assessment of Cardioversion on Using Transesophageal Echocardiography.* Ann Intern Med 1997; **126**:200-209.
- KOPECKY SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR, Jr., Ilstrup DM, Frye RL. *The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades.* N Engl J Med 1987; **317**:669-674.
- KOPECKY SL, Gersh BJ, McGoon MD, Chu CP, Ilstrup DM, Chesebro JH, Whisnant JP. *Lone atrial fibrillation in elderly persons: a marker for cardiovascular risk.* Arch Intern Med. 1999; **159**:1118-1122.
- KOTTKAMP H, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Dorszewski A, Schirdewahn P, Gerds-Li JH, Hindricks G. *Topographic variability of the esophageal left atrial relation influencing ablation lines in patients with atrial fibrillation.* J Cardiovasc Electrophysiol 2005; **16**:146-150.
- KRAHN AD, Manfreda J, Tate RB, Matthewson FA, Cuddy TE. *The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study.* Am J Med 1995; **98**:476-484.
- KRAMER RJ, Zeldis SM, Hamby RI. *Atrial fibrillation, a marker for abnormal left ventricular function in coronary heart disease.* Br Heart J 1982; **47**:606-608.

- KRITTAYAPHONG R, Raungrattanaamporn O, Bhuripanyo K, Sriratanasathavorn C, Pooranawattanakul S, Punlee K, Kangkagate C. *A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation*. J Med Assoc Thai 2003; **86**: Suppl. 1:S8-S16.
- LAKE RR, McCall MG, Cullen KJ, Rosman DL, de Klerk NH. *Atrial fibrillation and mortality in an elderly population*. Aus N Z J Med 1989; **19**:321-326.
- LE HEUZEY JY, Paziaud O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, Guize L. *Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study*. Am Heart J 2004; **147**:121-126.
- LEMOLA K, Sneider M, Desjardins B, Case I, Han J, Good E, Tamirisa K, Tsemo A, Chugh A, Bogun F, Pelosi F Jr., Kazerooni E, Morady F, Oral H. *Computed tomographic analysis of the anatomy of the left atrium and the esophagus: implications for left atrial catheter ablation*. Circulation 2004; **110**:3655-3660.
- LEVY S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedovsky JL, Sebaoun A. *Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study*. The College of French Cardiologists. Circulation 1999; **99**:3028-3035.
- LIN HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. *Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham study*. Stroke 1996; **27**:1760-1764.
- LIN WS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, Huang JL, Yu WC, Yang SP, Ding YA, Chang MS, Chen SA. *Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy*. Circulation 2003; **107**:3176-3183.
- LIP GY. *Intracardiac thrombus formation in cardiac impairment: The role of anticoagulant therapy*. Postgrad Med J 1996; **72**:731-738.
- LLOYD-JONES DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. *Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study*. Circulation 2004; **110**:1042-1046.
- LOMBARDO RM, Reina C, Abrignani MG, Braschi A, De Castro S. *Embolic stroke, sinus rhythm and left atrial mechanical function*. Eur J Echocardiogr 2006; **7**:401-404.
- MAISEL WH, Rawn JD, Stevenson WG. *Atrial fibrillation after cardiac surgery*. Ann Intern Med 2001; **135**:1061-1073.

- MALEKI K, Mohammadi R, Hart D, Cotiga D, Farhat N, Steinberg JS. *Intracardiac ultrasound detection of thrombus on transseptal sheath: incidence, treatment, and prevention*. J Cardiovasc Electrophysiol 2005; **16**:561-565.
- MANNING WJ, Silverman DI, Gordon S, Krumholz HM, Douglas PS. *Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi*. N Engl J Med 1993; **328**:750-755.
- MANNING WJ, Silverman DI, Keighley CS, Oettgen P, Douglas PS. *Transesophageal echocardiography facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation. Final results from a prospective 4,5 year study*. J Am Coll Cardiol 1995; **25**:1354-1361.
- MANNING WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA, Haering JM, Rooney PS, Maslow AD, Johnson RG, Douglas PS. *Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. A prospective, intraoperative study*. Ann Intern Med 1995; **123**:817-822.
- MANSOUR M, Holmvang G, Sosnovik D, Migrino R, Abbara S, Ruskin J, Keane D. *Assessment of pulmonary vein anatomic variability by magnetic resonance imaging: implications for catheter ablation techniques for atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; **15**:387-393.
- MARINI C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A . *Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study*. Stroke 2005; **36**:1115-1119.
- MAROM EM, Herndon JE, Kim YH, McAdams HP. *Variations in pulmonary venous drainage to the left atrium: implications for radiofrequency ablation*. Radiology 2004; **230**:824-829.
- MARTINEZ MW, Kirsch J, Williamson EE, Syed IS, Feng D, Ommen S, Packer DL, Brady PA. *Utility of nongated multidetector computed tomography for detection of left atrial thrombus in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation*. JACC Cardiovasc Imaging 2009; **2**:69-76.
- MARTINEZ MW, Lin G, Williamson EE, Brady PA. *Dual source computed tomography with delayed imaging for left atrial appendage thrombus compared with transesophageal echocardiography*. Heart 2009; **95**:460.
- MIKAELIAN BJ, Malchano ZJ, Neuzil P, Weichet J, Doshi SK, Ruskin JN, Reddy VY. *Images in cardiovascular medicine. Integration of three-dimensional cardiac computed tomography images with real-time electroanatomic mapping to guide catheter ablation of atrial fibrillation*. Circulation 2005; **112**:e35-e36.

- MOE GK, Abildskov JA. *Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge*. Am Heart J. 1959; **58**:59-70.
- MOFRAD P, Choucair W, Hulme P, Moore H. *Case report: Cerebral air embolization in the electrophysiology laboratory during transseptal catheterization: curative treatment of acute left hemiparesis with prompt hyperbaric oxygen therapy*. J Interv Card Electrophysiol 2006; **16**:105-109.
- MURGATROYD FD, Gibson SM, Baiyan X, O’Nunain S, Poloniecki JD, Ward DE, Malik M, Cramm AJ. *Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation*. Circulation 1999; **99**:2765-2770.
- NADEMANEE K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunawat C, Ngarmukos T. *A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate*. J Am Coll Cardiol 2004; **43**:2044-2053.
- NOHERIA A, Kumar A, Wylie JV Jr., Josephson ME. *Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review*. Arch Intern Med 2008; **168**:581-586.
- OKUYAMA Y, Kashiwase K, Mizuno H, Oka T, Takeda Y, Komatsu S, Hirayama A, Kodama K. *Development of thrombus on a transseptal sheath in the left atrium during attempted electrical pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation*. Europace 2006; **8**:191-192.
- ORAL H, Knight BP, Tada H, Özaydin M, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SWK, Greenstein R, Pelosi F Jr., Strickberger SA, Morady F. *Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation*. Circulation 2002; **105**:1077-1081.
- ORAL H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, Veerareddy S, Pelosi F Jr., Morady F. *Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. Segmental Pulmonary Vein Ostial Ablation Versus Left Atrial Ablation*. Circulation 2003; **108**:2355-2360.
- ORAL H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr., Bates ER, Lehmann MH, Vice-domini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. *Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation*. N Engl J Med 2006; **354**:934-941
- ORAL H, Morady F. *Integrative Approaches to Imaging: Fluoroscopy, CT, MRI, Echocardiography, and Three-Dimensional Electroanatomical and Noncontact Mapping*. In: Natale A, Jalife J (Hrsg.). Atrial Fibrillation-From Bench To Bedside. Humana Press, Totowa, NJ, 2008; 349-362.

- PACKER DL. *Linear ablation for atrial fibrillation: the pendulum swings back*. In: Haissaguerre M, Zipes DP (Hrsg.). *Catheter Ablation of Arrhythmias*. Armonk NY: Futura 2002; 107-129.
- PACKER DL, Asirvatham S, Munger TM. *Progress in non-pharmacologic therapy of atrial fibrillation*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; **14**:296-309.
- PACKER DL et al. *Sustained Treatment Of Paroxysmal Atrial Fibrillation (STOP-AF)*. American College of Cardiology 2010 Scientific Sessions, March 15<sup>th</sup> 2010.
- PADANILAM BJ, Prystowsky EN. *Epidemiology of Atrial Fibrillation. The Rising Prevalence*. In: Natale A, Jalife J (Hrsg.). *Atrial Fibrillation-From Bench To Bedside*. Humana Press, Totowa, NJ, 2008; 3-11.
- PAPPONE C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S. *Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation*. *Circulation* 2000; **102**:2619-2628.
- PAPPONE C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabro MP, Mazzone P, Ficarra E, Di Gioia C, Gulletta S, Nardi S, Santinelli V, Benussi S, Alfieri O. *Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation*. *Circulation* 2001; **104**:2539-2544.
- PAPPONE C, Rosanino S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, Gulletta S, Gugliotta F, Pappone A, Santinelli V, Tortoriello V, Sala S, Zangrillo A, Crescenzi G, Benussi S, Alfieri O. *Mortality, morbidity and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study*. *J Am Col Cardiol* 2003; **42**:185-197.
- PAPPONE C, Oral H, Santinelli V, Vicedomini G, Lang CC, Manguso F, Torracca L, Benussi S, Alfieri O, Hong R, Lau W, Hirata K, Shikuma N, Hall B, Morady F. *Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation*. *Circulation* 2004; **109**: 2724-2726.
- PAPPONE C, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Santinelli O, Ferro A, Gulletta S, Sala S, Sora N, Paglino G, Augello G, Agricola E, Zangrillo A, Alfieri O, Santinelli V. *Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach*. *Circulation* 2004; **110**:3036-3042.

- PAPPONE C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A, Manguso F, Santinelli V. *A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study.* J Am Coll Cardiol 2006; **48**:2340-2347.
- PATEL A, Au E, Donegan K, Kim RJ, Lin FY, Stein KM, Markowitz SM, Iwai S, Weinsaft JW, Min JK, Lerman BB. *Multidetector row computed tomography for identification of left atrial appendage filling defects in patients undergoing pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation: comparison with transesophageal echocardiography.* Heart Rhythm 2008; **5**:253-260.
- PEARSON AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. *Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology.* J Am Coll Cardiol 1991; **17**:66-72.
- PEREZ-LUGONES A, Schwartzman PR, Schweikert R, Tchou PJ, Saliba W, Marrouche NF, Castle LW, White RD, Natale A. *Three-dimensional reconstruction of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation and controls: morphological characteristics of different veins.* Pacing Clin Electrophysiol 2003; **26**:8-15.
- PETERSEN P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. *Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study.* Lancet 1989; **1**:175-179.
- PHILLIPS SJ, Whisnant JP, O'Fallon WM, Frye RL. *Prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus in residents of Rochester, Minnesota.* Mayo Clin Proc 1990; **65**:344-359.
- PIRES LA, Wagshal AB, Lancey R, Huang SK. *Arrhythmias and conduction disturbances after coronary artery bypass graft surgery: epidemiology, management and prognosis.* Am Heart J 1995; **129**:799-808.
- Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.* Ann Intern Med 1992; **116**:6-12.
- PROBST P, Goldschlager N, Selzer A. *Left atrial size and atrial fibrillation in mitral stenosis. Factors influencing their relationship.* Circulation 1973; **48**:1282-1287.
- PSATY BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. *Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults.* Circulation 1997; **96**:2455-2461.

- Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials.* Arch Intern Med 1994; **154**:1449-1457.
- ROBINSON K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, Mc Kenna WJ. *Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study.* J Am Coll Cardiol 1990; **15**:1279-1285.
- ROSANIO S, Pappone C, Vicedomini G, Tocchi M, Mazzone P, Gulletta S, Gugliotta F, Nardi S, Di Candia C, Salvati A. *Chronic atrial fibrillation. Is it a curable condition?* Eur Heart J 2001; **22**:361.
- RUBENSTEIN J, Kadish A. *Three-dimensional image integration: a first experience with guidance of atrial fibrillation ablations.* J Cardiovasc Electrophysiol 2006; **17**:467-468.
- RUBIN DA, Nieminski KE, Reed GE, Herman MV. *Predictors, prevention, and long term prognosis of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operations.* J Thorac Cardiovasc Surg 1987; **94**:331-335.
- RUO B, Capra AM, Jensvold NG, Go AS. *Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the Epidemiology, Practice, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study.* J Am Coll Cardiol 2004; **43**:429-435.
- SAVELIEVA I, Paquette M, Dorian P, Lüderitz B, Camm AJ. *Quality of life in patients with silent atrial fibrillation.* Heart 2001; **85**:216-217.
- SAWIN CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. *Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons.* N Engl J Med 1994; **331**:1249-1252.
- SAXENA R, Lewis S, Berge E, Sandercock PA, Koudtaal PJ. *Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3.169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial.* Stroke 2001; **32**:2333-2337.
- SCANAVACCA MI, D'Avila A, Parga J, Sosa E. *Left atrial-esophageal fistula following radio-frequency catheter ablation of atrial fibrillation.* J Cardiovasc Electrophysiol 2004; **15**:960-962.
- SCHARF C, Sneider M, Case I, Chugh A, Lai SWK, Pelosi F Jr., Knight BP, Kazerooni E, Morady F, Oral H. *Anatomy of the pulmonary veins in patients with atrial fibrillation and effects of segmental ostial ablation analyzed by computed tomography.* J Cardiovasc Electrophysiol 2003; **14**:150-155.



- SCHERR D, Sharma K, Dalal D, Spragg D, Chilukuri K, Cheng A, Dong J, Henrikson CA, Nazarian S, Berger R, Calkins H, Marine JE. *Incidence and Predictors of Periprocedural Cerebrovascular Accident in Patients Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol 2009; **20**:1357-1363.
- SCHMITT C, Ndrepepa G, Weber S, Schmieder S, Weyerbrock S, Schneider M, Karch M, Deisenhofer I, Sreieck J, Zrenner B, Schömig A. *Biaxial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation*. Am J Cardiol 2002; **89**:1381-1387.
- SCHULZ R, Eisele HJ, Seeger W. *Nocturnal atrial fibrillation in a patient with obstructive sleep apnoea*. Thorax 2005; **60**:174.
- SCHWARTZMAN D, Lacomis J, Wigginton WG. *Characterization of left atrium and distal pulmonary vein morphology using multidimensional computed tomography*. J Am Coll Cardiol 2003; **41**:1349-1357.
- SCHWARTZMAN D, Bazaz R, Nosbisch J. *Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy*. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; **15**:560-566.
- SCHWARTZMAN D, Katz WE, Smith AJ, Anderson WD. *Malpositioning of a left atrial appendage occlusion device? A case with implications for percutaneous transcatheter left atrial appendage occlusion device therapy*. Heart Rhythm 2007; **4**:648-650.
- SENATORE G, Stabile G, Bertaglia E, Donnici G, De Simone A, Zoppo F, Turco P, Pascotto P, Fazzari M. *Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol 2005; **45**:873-876.
- SHAPIRO MD, Neilan TG, Jassal DS, Samy B, Nasir K, Hoffmann U, Sarwar A, Butler J, Cury RC. *Multidetector computed tomography for the detection of left atrial appendage thrombus: a comparative study with transesophageal echocardiography*. J Comput Assist Tomogr 2007; **31**:905-909.
- SHINOKAWA N, Hirai T, Takashima S, Kameyama T, Nakagawa K, Asanoi H, Inoue H. *A transesophageal echocardiographic study on risk factors for stroke in elderly patients with atrial fibrillation: a comparison with younger patients*. Chest 2001; **120**:840-846.
- SILVA RM, Mont L, Berruezo A, Fosch X, Wayar L, Alvarenga N, Chueca E, Brugada J. *[Radiofrequency ablation in the treatment of focal atrial fibrillation using circumferential mapping and segmentary disconnection of pulmonary veins]*. Rev Esp Cardiol 2003; **56**:361-367.

- SINGER DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Go AS. *The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation*. Ann Intern Med 2009; **151**:297-305.
- SINGH NK, Nallamotheu N, Zuck VP, Issa ZF. *Left atrial appendage filling defects on 64-slice multidetector computed tomography in patients undergoing pulmonary vein isolation: predictors and comparison to transesophageal echocardiography*. J Comput Assist Tomogr 2009; **33**:946-951.
- SONODA M, Higashi K, Shimokawahara H, Tanaka H, Kashima K, Nakamura K. *[Multiple atrial ball thrombi with stalk mimicking myxoma without valve disease: a case report]*. J Cardiol 2007; **49**:287-293.
- SPODICK DH. *Arrhythmias during acute pericarditis. A prospective study of 100 consecutive cases*. JAMA 1976; **235**:39-41.
- STABILE G, Bertaglia G, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M, Vitale DF. *Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study)*. Eur Heart J 2006; **27**:216-221.
- STANFORD W, Breen JF. *CT evaluation of left atrial pulmonary venous anatomy*. Int J Cardiovasc Imaging 2005; **21**:133-139.
- STEGER C, Pratter A, Martinek-Bregel M, Avanzini M, Valentin A, Slany J, Stöllberger C. *Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry*. Eur Heart J. 2004; **25**:1734-1740.
- STEWART S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. *Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study*. Heart 2001; **86**:516-521.
- STEWART S, Murphy N, Walker A, Mc Guire A, Mc Murray JJ. *Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK*. Heart 2004; **90**:286-292.
- STRICKBERGER SA, Man KC, Daoud EG, Goyal R, Brinkman K, Knight BP, Weiss R, Bahu M, Morady F. *Adenosine-induced atrial arrhythmia: a prospective analysis*. Ann Intern Med 1997; **127**:417-422.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results*. Circulation 1991; **84**:527-539.

- SWARTZ JF, Plellesels G, Silvers J, Petten L, Cervantez D. *A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans*. Circulation 1994; **90**:I-335.
- TANG K, Ma J, Zhang S, Zhang JY, Wei YD, Chen YQ, Yu XJ, Xu YW. *A randomized prospective comparison of CartoMerge and CartoXP to guide circumferential pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation*. Chin Med J 2008; **121**:508-512.
- TANG RB, Dong JZ, Zhang ZQ, Li ZA, Liu XP, Kang JP, Yu RH, Long DY, Ma CS. *Comparison of contrast enhanced 64-slice computed tomography and transesophageal echocardiography in detection of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation*. J Interv Card Electrophysiol 2008; **22**:199-203.
- TANI T, Yamakami S, Matsushita T, Okamoto M, Toyama J, Suzuki S, Fukutomi T, Itoh M. *Usefulness of electron beam tomography in the prone position for detecting atrial thrombi in chronic atrial fibrillation*. J Comput Assist Tomogr 2003; **27**:78-84.
- TANNO K, Kobayashi Y, Kurano K. et al. *Histopathology of canine hearts subjected to catheter ablation using radiofrequency energy*. Jpn Circ J. 1994; **58**:123-135.
- TERASAWA T, Balk EM, Chung M, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, Lau J, Stanley IP. *Systematic review: comparative effectiveness of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation*. Ann Intern Med 2009; **151**:191-202.
- The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators*. N Engl J Med 1990; **323**:1505-1511.
- TIKOFF G, Schmidt AM, Hecht HH. *Atrial fibrillation in atrial septal defect*. Arch Intern Med 1968; **121**:402-405.
- TONDO C, Mantica M, Russo G, Avella A, De Luca L, Pappalardo A, Fagundes RL, Picchio E, Laurenzi F, Piazza V, Bisceglia I. *Pulmonary vein vestibule ablation for the control of atrial fibrillation in patients with impaired left ventricular function*. Pacing Clin Electrophysiol 2006; **29**:962-970.
- TSAO HM, Wu MH, Yu WC, Tai CT, Lin YK, Hsieh MG, Ding YA, Chang MS, Chen SA. *Role of right middle pulmonary vein in patients with paroxysmal atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; **12**:1353-1357.

- TSAO HM, Wu MH, Higa S, Lee KT, Tai CT, Hsu NW, Chang CY, Chen SA. *Anatomic relationship of the esophagus and left atrium: implication for catheter ablation of atrial fibrillation.* Chest 2005; **128**:2581-2587.
- TSAO HM, Wu MH, Huang BH, Lee SH, Lee KT, Tai CT, Lin YK, Hsieh MH, Kuo JY, Lei MH, Chen SA. *Morphologic remodeling of pulmonary veins and left atrium after catheter ablation of atrial fibrillation: insight from long-term follow-up of three-dimensional magnetic resonance imaging.* J Cardiovasc Electrophysiol 2005; **16**:7-12.
- TSAO HM, Chen SA. *CT and MR Images in Atrial Fibrillation.* In: Natale A, Jalife J (Hrsg). Atrial Fibrillation-From Bench To Bedside. Humana Press, Totowa, NJ, 2008; 341-347
- VAN WAGONER DR. *Electrical and Structural Remodeling in Atrial Fibrillation. The Role of Oxidant Stress and Systemic Inflammation.* In: Natale A, Jalife J (Hrsg). Atrial Fibrillation-From Bench To Bedside. Humana Press, Totowa, NJ, 2008; 57-68
- VAPORCIYAN AA, Correa AM, Rice DC, Roth JA, Smythe WR, Swisher SG, Walsh GL, Putnam JB Jr.. *Risk factors associated with atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery: Analysis of 2588 patients.* J Thorac Cardiovasc Surg 2004; **127**:779-786.
- VARRIALE P, Ramaprasad S. *Aminophylline induced atrial fibrillation.* Pacing Clin Electrophysiol 1993; **16**:1953-1955.
- WANG TJ, Larson MG, Levy D, Ramachandran VS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. *Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study.* Circulation 2003; **107**:2920-2925.
- WANG TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Ramachandran VS, Benjamin EJ. *Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation.* JAMA 2004; **292**:2471-2477.
- WAZNI OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviela A, Themistoklakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. *Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial.* JAMA 2005; **293**:2634-2640
- WAZNI OM, Beheiry S, Fahmy T, Barrett C, Hao S, Patel D, Di Biase L, Martin DO, Kanj M, Arruda M, Cummings J, Schweikert R, Saliba W, Natale A. *Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratio: comparison of strategies of anticoagulation management in the periprocedural period.* Circulation 2007; **116**:2531-2534.

- WEBER DM, Phillips JH Jr. *A re-evaluation of electrocardiographic changes accompanying acute pulmonary embolism*. Am J Med Sci 1966; **251**:381-398.
- WEERASOORIYA R, Jais P, Le Heuzey JY, Scavee C, Choi KJ, Macle L, Rayboud F, Hocini M, Shah DC, Lavergne T, Clementy J, Haissaguerre M. *Cost analysis of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation*. Pacing Clin Electrophysiol 2003; **26**:292-294.
- WIJFFELS MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats*. Circulation 1995; **92**:1954-1968.
- WILBER DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA. *Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial*. JAMA 2010; **303**:333-340.
- WOEBER KA. *Thyrotoxicosis and the heart*. N Engl J Med 1992; **327**:94-98.
- WOLF PA, Dawber TR, Thomas HE Jr., Kannel WB. *Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study*. Neurology 1978; **28**:973-977.
- WOLF PA, Abbott RD, Kannel WB. *Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study*. Arch Intern Med 1987; **147**:1561-1564.
- WOLF PA, Abbott RD, Kannel WB. *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study*. Stroke 1991; **22**:983-988.
- WONG CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, Ohman EM. *New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience*. Am Heart J 2000; **140**:878-885.
- WOOD MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. *Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis*. Circulation 2000; **101**:1138-1144.
- YOKOYAMA K, Nakagawa H, Wittkampf FH, Pitha JV, Lazzara R, Jackman WM. *Comparison of electrode cooling between internal and open irrigation in radiofrequency ablation lesion depth and incidence of thrombus and steam pop*. Circulation 2006; **113**:11-19.
- YONG HS, Kim EJ, Choi CU. *Giant left atrial appendage aneurysm*. Eur Heart J 2007; **28**:2207.

ZABALGOITIA M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. *Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators.* J Am Coll Cardiol 1998; **31**:1622-1626.

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b>	VHF-EKG mit kontrollierter ventrikulärer Frequenz.....	1
<b>Abbildung 2:</b>	Altersabhängigkeit der Prävalenz von VHF in vier großen Populationsstudien....	3
<b>Abbildung 3:</b>	Mechanismen von VHF. (A) "Multiple wavelet"-Theorie (B) Konzept eines ektopen Fokus.....	7
<b>Abbildung 4:</b>	Ablationsläsionen im linken Vorhof nach zirkumferentieller PVI (posterior- anteriore Ansicht).....	14
<b>Abbildung 5:</b>	CT-3D-Volumendarstellung von linkem Vorhof und PV-Varianten.....	21
<b>Abbildung 6:</b>	Integration von 3D-Rekonstruktionen des linken Vorhofs (B) mit elektroanatomischen Mapping-Systemen (A).....	21
<b>Abbildung 7:</b>	CT-Darstellung der engen anatomischen Beziehung von linkem Vorhof (LA) und Ösophagus (Eso) .....	22
<b>Abbildung 8:</b>	Schematische Darstellung des Aufbaus eines DSCT.....	26
<b>Abbildung 9:</b>	Schematische Darstellung des in Kohorte 2 angewendeten KM-Protokolls mit verzögertem Scanbeginn nach KM-Applikation.....	27
<b>Abbildung 10:</b>	Beispiele einer getriggerten (links) und ungetriggerten (rechts) kardialen CT....	28
<b>Abbildung 11:</b>	Darstellung des Prinzips des EKG-synchronisierten Standard-Spiralscans.....	29
<b>Abbildung 12:</b>	Prinzip der EKG-basierten Röhrenstrommodulation.....	30
<b>Abbildung 13:</b>	Darstellung des Prinzips der EKG-synchronisierten, sequentiellen CT.....	31
<b>Abbildung 14:</b>	Kategorisierung des LAA im CT.....	33
<b>Abbildung 15:</b>	Algorithmus zur Beurteilung des LAA im CT.....	34
<b>Abbildung 16:</b>	TEE mit unauffälliger Darstellung des LAA bzw. mit LAA-Thrombus.....	35
<b>Abbildung 17:</b>	CT mit KM-Füllungsdefekt und TEE mit LAA-Thrombus.....	39

**Abbildung 18:** „Learning curve“ im Ausschluss von LAA-Thromben alleine mittels DSCT.....51



## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Zusammenfassung der Risikofaktoren von VHF.....	6
<b>Tabelle 2:</b>	Zusammenfassung klinischer und echokardiographischer Schlaganfall-Risikofaktoren bei VHF.....	10
<b>Tabelle 3:</b>	Überblick über medikamentöse und interventionelle Therapieoptionen bei VHF ...	12
<b>Tabelle 4:</b>	Erfolgsraten der VHF-Ablation im Vergleich zur medikamentös-antiarrhythmischen Therapie in randomisierten klinischen Studien.....	16
<b>Tabelle 5:</b>	Überblick über die Komplikationen der VHF-Ablation.....	18
<b>Tabelle 6:</b>	Basischarakteristika des Gesamtkollektivs und entsprechend der CT-Bildgebung..	38
<b>Tabelle 7:</b>	Vierfeldertafel für das Gesamtkollektiv .....	39
<b>Tabelle 8:</b>	CHADS <sup>2</sup> -Score entsprechend des Ergebnisses von CT und TEE .....	41
<b>Tabelle 9:</b>	Basischarakteristika von Patienten mit getriggelter und ungetriggelter CT.....	42
<b>Tabelle 10:</b>	Vierfeldertafeln für getriggerte und ungetriggerte CT .....	42
<b>Tabelle 11:</b>	Diagnostische Genauigkeit von getriggelter und ungetriggelter CT.....	43
<b>Tabelle 12:</b>	Basischarakteristika entsprechend der angewandten CT-Protokolle.....	44
<b>Tabelle 13:</b>	Vierfeldertafeln für die verschiedenen CT-Protokolle .....	44
<b>Tabelle 14:</b>	Diagnostische Genauigkeit der verschiedenen CT-Protokolle .....	45
<b>Tabelle 15:</b>	CT-Parameter des Gesamtkollektivs und entsprechend der CT-Bildgebung .....	45
<b>Tabelle 16:</b>	CT-Parameter von Patienten mit getriggelter und ungetriggelter CT .....	46
<b>Tabelle 17:</b>	CT-Parameter entsprechend des CT-Protokolls .....	47
<b>Tabelle 18:</b>	Überblick über die in die gepoolte Analyse eingeschlossenen Studien.....	48

<b>Tabelle 19:</b>	Vierfeldertafel der gesammelten Daten von sechs Kollektiven.....	48
<b>Tabelle 20:</b>	Basischarakteristika des Gesamtkollektivs und entsprechend der erforderlichen Bildgebung.....	49
<b>Tabelle 21:</b>	Ergebnisse der Bildgebung in Kohorte 2.....	50
<b>Tabelle 22:</b>	CT-Parameter der Kohorte 2 und entsprechend der erforderlichen Bildgebung .....	52
<b>Tabelle 23:</b>	Vergleich der CT-Parameter der Kohorten 1 und 2.....	53

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Dr. Clemens Jilek, dem Betreuer meiner Doktorarbeit, für die Überlassung dieses interessanten Themas und für die mehr als dreijährige hervorragende Betreuung, die das Anfertigen dieser Arbeit erst möglich gemacht haben. Vielen Dank auch für die kritischen und konstruktiven Korrekturvorschläge vor der Abgabe meiner Dissertation, die zur Verbesserung der Arbeit beigetragen haben, sowie die wertvollen Tipps für meine weitere Berufsplanung.

Frau Dr. Tanja Meyer danke ich für ihre kompetente und geduldige Hilfe in allen „CT-Fragen“ und dem gesamten EPU-Team, insbesondere meiner Doktormutter Frau Dr. Deisenhofer, möchte ich danken für die Möglichkeit, jederzeit bei VHF-Ablationen im EPU-Labor dabei zu sein und für die stete, unermüdliche Bereitschaft Wissen zu teilen, was mir den Einstieg in das komplexe Thema der VHF-Ablation erleichtert hat und mein Interesse für die Kardiologie und insbesondere die Rhythmologie geweckt hat.

Von ganzem Herzen danke ich Christian Berglar für die großartige Unterstützung in allen Computer-Fragen und ganz besonders für seine Geduld und sein Verständnis während der stressigen Zeit der Anfertigung dieser Dissertation sowie für die schönen Stunden abseits meines Schreibtisches.

Zu guter Letzt geht ein herzliches Dankeschön an meine Eltern, die immer für mich da waren und sind und die mir eine sorgenfreie Studien- und Promotionszeit ermöglicht haben.

# Lebenslauf

## Persönliche Angaben

Name	Sophie Theresa Maria Berglar (geb. Loibl)
Geburtsdatum	29.07.1985
Geburtsort	Augsburg
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet

## Schulbildung

Sep. 1992 - Juli 1996	Grundschule Buchbach
Sep. 1996 - Juni 2005	Gymnasium Dorfen
24. Juni 2005	Allgemeine Hochschulreife

## Medizinstudium

Okt. 2005 - Mai 2012	Studium der Humanmedizin an der Ludwigs-Maximilians-Universität München und der Technischen Universität München
10. Juli 2012	Approbation als Ärztin

## Promotion

Feb. 2010 - April 2013	Promotion am Deutschen Herzzentrum München
------------------------	--

## Beruf

seit 01. Feb. 2013	Assistenzärztin in der Neurologischen Klinik des RoMed Klinikums Rosenheim
--------------------	--