

**I. Medizinische Klinik, Technische Universität München, Deutsches Herzzentrum**

**München des Freistaates Bayern**

**(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)**

# **TEE-geführte Kardioversion bei Patienten mit Vorhofflimmern ohne vorherige Antikoagulation**

**Philipp Halbfaß**

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. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. C.G. Schmitt
2. Univ.-Prof. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 10.08.2004 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.05.2005 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	1
<b>I. Einleitung</b>	2
I.1. Elektrophysiologische Veränderungen bei VHF	4
I.2. Thrombembolie bei VHF	5
I.3. Antikoagulation bei VHF	7
I.4. Blutungskomplikationen	8
I.5. Kardioversion	9
I.6. Aktuelle Richtlinien	10
I.7. Transösophageale Echokardiographie	11
<b>II. Methoden</b>	14
II.1. Einschlusskriterien	14
II.2. Studienendpunkte	14
II.3. Transösophageale Echokardiographie	15
II.3.1. Definition „Vorhofthrombus“	15
II.3.2. Definition „Smoke“	15
II.4. Kardioversion	17
4.1. Elektrische externe Kardioversion	17
4.2. Elektrische interne Kardioversion	19
4.3. Pharmakologische Kardioversion	20
II.5. Datenbank	20
II.6. Studiendesign	21
II.7. Statistik	23
<b>III. Ergebnisse</b>	24
III.1. Patientenkollektiv	24
III.2. Transösophageale Echokardiographie	25
III.3. Inzidenz von Thromben	26
3.1.1. TEE: Thromben im Bereich des linken Vorhofes	26
3.1.2. Vorhofthrombenausschluss in der transösophagealen Echokardiographie	27
3.1.3. Sonstige TEE-Befunde	27
III.3.2. Abhängigkeit vom Geschlecht	28
III.3.3. Abhängigkeit vom Alter	28
III.3.4. Abhängigkeit von stattgehabten Thrombembolien	29
III.3.5. Abhängigkeit von Grunderkrankungen	30
3.5.1. Arterielle Hypertonie	30
3.5.2. Adipositas	30
3.5.3. Koronare Herzerkrankung	31
3.5.4. Kardiomyopathie	31
3.5.5. Stattgehabter Myokardinfarkt	31
III.3.6. Mögliche Prädiktoren für Vorhofthromben	33

III.4. Inzidenz von Smoke	35
4.1. Inzidenz von „Smoke“ bei Verdacht auf bzw. Nachweis von Thromben im linken Vorhof	35
4.2.1. Abhängigkeit vom Geschlecht	36
4.2.2. Abhängigkeit vom Alter	37
4.2.3. Abhängigkeit von stattgehabten Thrombembolien	38
4.2.4. Abhängigkeit von arterieller Hypertonie	39
4.2.5. Abhängigkeit von Adipositas	39
4.2.6. Koronare Herzerkrankung	39
4.2.7. Kardiomyopathie	40
4.2.8. Myokardinfarkt	40
III.4.3. Mögliche Prädikatoren für das Vorliegen von „Smoke“ im Bereich des LA/LAA bei Patienten mit und ohne Vorhofthromben in der TEE	42
III.5. Kardioversion	43
5.1. elektrische Kardioversion	43
5.1.1. externe elektrische CV	43
5.1.2. interne elektrische CV	44
5.1.3. pharmakologische CV	44
5.2. spontane Konversion in den Sinusrhythmus	45
5.3. Nicht durchgeführte Kardioversionen und „Loss of Information“	45
III.6. Komplikationen der transösophagealen Echokardiographie	45
III.7. Komplikationen der CV	46
III.8. Komplikationen der Antikoagulation	46
III.9. Follow up	46
<b>IV. Diskussion</b>	48
V.1.1. Gegenwärtige Behandlungsempfehlungen	48
IV.1.2. Rate der in der TEE entdeckten Vorhofthromben	49
IV.1.3. Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofthromben im Bereich des linken Vorhofes	51
IV.1.4. Häufigkeit von „Smoke“ im Bereich des linken Vorhofes in der transösophagealen Echokardiographie	53
IV.1.5 Bedeutung von „Smoke“	54
IV.1.6 Risikofaktoren für das Auftreten von „Smoke“	54
IV.2 Embolische Ereignisse	56
IV.3. Risiko hämorrhagischer Komplikationen aufgrund der Antikoagulation	57
IV.4. Vorteile der TEE-geführten Kardioversion	58
<b>V. Zusammenfassung</b>	62
V.1. Methoden	62
V.2. Ergebnisse	63
V.3. Schlussfolgerung	64

**Verzeichnis benutzter Abkürzungen**

AK	Antikoagulation
CMP	Kardiomyopathie
CV	Kardioversion
EF	Ejektionsfraktion
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	Linker Vorhof
LAA	Linkes Vorhofohr
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
PRIND	Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
SR	Sinusrhythmus
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern

## I. Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Rhythmusstörung mit einer Gesamtprävalenz von 0,95% in der US-amerikanischen Bevölkerung. Männer sind dabei häufiger betroffen als Frauen (1,1% bzw. 0,8%). Die Prävalenz steigt mit dem Alter:

Unter 55 Jahren liegt sie bei 0,1% und steigt bei über 79jährigen auf 9%. In der Gruppe der über 59jährigen leiden 3,8% unter VHF (Go<sup>36</sup>, S.2373). Die Framingham-Studie (n=5070) geht von einer Prävalenz bei 50 bis 59-jährigen von 0,5%, bei 60 bis 69jährigen von 1,8%, bei 70 bis 79jährigen von 4,8% und bei über 79jährigen von 8,8% aus (Wolf<sup>89</sup>, S. 984).

Tabelle 1:

<b>Alter</b>	<b>50-59 J.</b>	<b>60-69 J.</b>	<b>70-79 J.</b>	<b>&gt;79 J.</b>
<b>Prävalenz</b>	<b>0,5%</b>	<b>1,8%</b>	<b>4,8%</b>	<b>8,8%</b>

In einer früheren Untersuchung im Rahmen der „Framingham-Studie“ trat VHF bei männlichen Patienten ca. 1,5 mal häufiger als bei weiblichen auf (Benjamin<sup>8</sup>, S. 842).

In einer neueren Untersuchung waren jedoch die absoluten Prävalenzen zwischen den beiden Geschlechtern gleich verteilt (Feinberg<sup>32</sup>, S. 471). Vorhofflimmern wird nach den Richtlinien der internationalen kardiologischen Gesellschaften (ACC/AHA/ESC) in 3 Kategorien eingeteilt: Tritt das VHF ein- oder mehrmals auf, terminiert aber spontan, wird es „paroxysmal“ genannt. „Persistierendes“ VHF liegt vor, wenn es andauert und

nur durch eine elektrische oder pharmakologische Kardioversion beendet werden kann.

„Permanentes“ VHF lässt sich nicht terminieren und hält dauerhaft an (Fuster<sup>34</sup>, S. 1857).

Paroxysmales VHF geht bei 8% aller Patienten in persistierendes VHF über (Kopecky<sup>50</sup>, S. 670). Vorhofflimmern zeigt unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung eine Progredienz in Abhängigkeit von seinem Bestehen (Godtfredsen<sup>37</sup>). Gestützt wird diese Annahme durch die allgemein klinische Erfahrung, dass die dauerhafte

Wiederherstellung des Sinusrhythmus umso schwieriger ist, je länger das VHF besteht.

Eine plausible Erklärung für diese epidemiologische „Beobachtung“ besteht in einem fortschreitenden strukturellen und elektrophysiologischen „Remodeling“, welches Vorhofflimmern unterhält oder das Wiederauftreten erleichtert (Wijffels<sup>89</sup>, S. 1966). Im Tiermodell wurde über Vorhofelektroden künstliches VHF ausgelöst und unterhalten.

Die Dauer des Vorhofflimmerns nahm zu, bis es nach 1 bis 3 Wochen in persistierendes überging. Moe und Mitarbeiter entwickelten die „Multiple Wavelet“ Hypothese (Moe<sup>60, 61, 62</sup>). Sie besagt, dass die Dauer des Vorhofflimmerns von der durchschnittlichen

Anzahl der gleichzeitig im Vorhof vorhandenen elektrischen Erregungen abhängt. Bei hoher Anzahl der Erregungen sei die Wahrscheinlichkeit, dass sich alle Erregungen gleichzeitig auslöschten, gering und das VHF halte an. Bei einer geringen Anzahl gleichzeitig vorhandener Erregungen wäre die Möglichkeit des gegenseitigen Auslöschens wahrscheinlicher und das VHF kann spontan terminieren.

In jüngerer Zeit konnte mit Hilfe von „High Density Mapping“ klinisch die Möglichkeit eines zufälligen „Reentry“-Mechanismus bei multiplen Erregungen nachgewiesen werden (Cox<sup>21</sup>; Konings<sup>49</sup>, Ss. 1672-74).

Die Anzahl der Erregungen, die gleichzeitig im Vorhof vorliegen können, wird sowohl durch die Herzmuskelmasse (Smeets<sup>78</sup>, S. 105) als auch durch die effektive

Refraktärzeit bestimmt (Rensma <sup>72</sup>, S. 409). Chronisches VHF wird somit wesentlich durch folgende drei Faktoren begünstigt:

1. Vorhofdilatation
2. Verkürzung der Refraktärzeit
3. Verringerung der Leitungsgeschwindigkeit im Vorhofmyokard (Allessie <sup>3</sup>, S. 177).

Hinzu kommt einerseits eine gesteigerte Heterogenität der Leitungsgeschwindigkeit im Vorhofmyokard („enhanced nonuniform anisotropy“), andererseits der räumlichen Dispersion der Refraktärzeit im Vorhofmyokard (Allessie <sup>3</sup>, Ss. 174-175+177; Boutjdir<sup>16</sup>, S. 1100; Le Heuzey <sup>51</sup>; Ramdat Misier <sup>71</sup>, Ss. 1534-35).

### I.1. Elektrophysiologische Veränderungen bei Vorhofflimmern

Elektrophysiologische Befunde bei Patienten mit VHF betreffen eine erhöhte Dispersion der Refraktärzeit („increased dispersion of refractory periods“), repetitive atriale Depolarisationen als Antwort auf vorzeitige Stimuli, fragmentierte atriale Aktivität, kurze Erregungswellenlänge, Areale mit langsamer Erregungsleitung („asynchrony of recovery of excitability“), fehlende oder inverse Frequenzadaptation der atrialen Refraktärperioden („nonadaption of refractory periods“) und kurze atriale Refraktärzeiten („shortening of cellular refractory periods“) (Allessie <sup>3</sup>, Ss. 174-175+177; Boutjdir <sup>16</sup>, S. 1100; Le Heuzey <sup>51</sup>; Ramdat Misier <sup>71</sup>, Ss. 1534-35). Die Grundlage zum Verständnis dieser elektrophysiologischen Befunde bilden die Versuche von Allessie und seiner Arbeitsgruppe an Herzen lebender Ziegen. Wiederholtes und andauerndes VHF resultierte nicht nur in einer dramatischen Zunahme der Vorhofflimmerdauer sondern auch in einer deutlichen Erhöhung der Flimmerfrequenz (Wijffels <sup>88</sup>, S. 1958). Eine weitere Beobachtung betraf Veränderungen der EKG-

Ableitung des Vorhofes während unterschiedlicher Zeitpunkte des Vorhofflimmerns: Während der Vorhof kurz nach Einsetzen des Vorhofflimmerns noch einheitlich durch breite Wellen erregt wird, stellt sich nach zweiwöchigem VHF eine wesentlich komplexere Erregungsausbreitung im Vorhof - gekennzeichnet durch multiple intra-atriale Leitungsblockaden - ein.

Außerdem verkürzte sich die Refraktärzeit deutlich während der ersten 24 Stunden Vorhofflimmerns (Wijffels<sup>88</sup>, S. 1963). Die Anfälligkeit der Vorhöfe für VHF war deutlich gesteigert. Aber schon 24 Stunden nachdem sich wieder Sinusrhythmus eingestellt hatte, sank die Vulnerabilität der Vorhöfe für VHF bereits auf 43% ab. Nach einer Woche im Sinusrhythmus betrug die Vulnerabilität lediglich 29% - vergleichbar mit der Anfälligkeit von Vorhöfen, die keinem VHF ausgesetzt waren. Es besteht also eine deutliche Korrelation zwischen der Anfälligkeit für Vorhofflimmern und der Dauer des vorangegangenen Vorhofflimmerns.

Allessie und seine Arbeitsgruppe zogen daraus den Schluss, dass die beste Vorbeugung gegen VHF in der möglichst frühen Beendigung der Rhythmusstörung liegt, um die elektrophysiologischen Voraussetzungen für eine Chronifizierung des Vorhofflimmerns zu unterbinden (Wijffels<sup>88</sup>, S. 1966).

## I.2. Trombembolien bei Vorhofflimmern

Eine der bedeutendsten Komplikationen von Vorhofflimmern stellen Schlaganfälle auf der Grundlage einer Thrombembolie aus dem linken Herzohr dar. Die Inzidenz von Schlaganfällen liegt signifikant höher in der Gruppe der Patienten mit VHF im Vergleich zur Normalbevölkerung (28,2% versus 6,8%) (Brand<sup>17</sup>, S. 3451). Umgekehrt ist VHF für die Mehrzahl aller kardial bedingten systemischen Thrombembolien



verantwortlich: So stellten Abbott et al. in ihrer Studie VHF bei 85% aller Patienten mit Thrombembolien fest (Abbott <sup>1</sup>, S. 460). Das Gehirn erwies sich als das am häufigsten betroffene Organ (Aberg <sup>2</sup>, S. 376; Hinton <sup>44</sup>, Ss. 511-12; Wolf <sup>91</sup>, S. 975). Das Risiko einer Embolie hängt von der zu Grunde liegenden Herzerkrankung ab (Brand <sup>17</sup>, S. 3451; Wolf <sup>89</sup>, S. 985+6). Entsprechend der Framingham-Studie erhöht sich das Risiko einer Embolie bei nicht-rheumatischem VHF auf das 5,6-fache und bei rheumatischem auf das 17,6-fache im Vergleich zur Kontrollgruppe (Wolf <sup>91</sup>, Ss. 974+75). Eine Metaanalyse geht davon aus, dass nicht-rheumatisches Vorhofflimmern etwa zwei Dritteln aller zerebro-vaskulär bedingten Ischämien zugrunde liegt (Sherman <sup>76</sup>, S. 69). Andererseits steht die Häufigkeit von Schlaganfällen bei Patienten mit chronisch persistierendem VHF in direkter Beziehung zur Dauer der Rhythmusstörung (Wolf <sup>91</sup>, S. 975). Schlaganfälle in Verbindung mit VHF treten in einem höheren Prozentsatz bei Älteren auf. Die Gruppe der 50 bis 59-jährigen repräsentiert 6,7% aller zerebro-vaskulären Ereignisse bei VHF, während die Gruppe der 80 bis 89-jährigen 36,2% ausmacht (Wolf <sup>90</sup>, S. 1562). Patienten mit einem erlittenen Schlaganfall tragen ein höheres Risiko für ein erneutes Ereignis.

Einen weiteren Risikofaktor stellt länger als ein Jahr bestehendes Vorhofflimmern dar (Flegel <sup>33</sup>, S. 528). Persistierendes VHF führt zu einer Vergrößerung und zu einem nahezu vollständigem Wegfall der Ejektionsfraktion des linken Vorhofes. Die Ein- und Ausstromgeschwindigkeit des linken Vorhofes sind stark vermindert (Mügge <sup>63</sup>, S. 605). Somit verhält sich das linke Herzohr wie ein großes statisches Reservoir. Die Flussverlangsamung führt zu einer erhöhten Koagulabilität und einem erhöhten Echoktrast des Blutes in diesem Bereich. Thrombenbildung und Thrombembolie können die Folge sein. Thromben im linken Vorhof, eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Stoddard <sup>80</sup>, S. 456) und Spontanechos in der transösophagealen

Echokardiographie scheinen mit einem erhöhten Embolierisiko einherzugehen (Cairns und Conolly <sup>18</sup>, S. 479; Mügge <sup>63</sup>, S. 605; Shively <sup>77</sup>, Ss. 1725-26).

### I.3. Antikoagulation bei Vorhofflimmern

In großen randomisierten Studien (BAATAF, AFASAK, EAFT, SPAF) ließ sich das Risiko einer Embolie bzw. eines Schlaganfalls bei Patienten mit VHF durch die Gabe von Warfarin um bis zu 86% senken (SPAF-study investigators <sup>81</sup>, S. 531; BAATAF-study investigators <sup>15</sup>, S. 1508; AFASAK-Studie: Petersen <sup>67</sup>, S.177). Auch Patienten mit nicht-rheumatischem VHF, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten, profitierten von einer Prävention mit Warfarin: Das Schlaganfallrisiko konnte um 40% gesenkt werden (Ezekowitz <sup>30</sup>, S. 1410). Die EAFT-Studie (European Atrial Fibrillation Trial) konnte eine um 67 % niedrigere Schlaganfallinzidenz (4% im Vgl. zu 12%) in der Gruppe der oral antikoagulierten Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe feststellen (EAFT study group <sup>28</sup>, S. 1258).

Zahlreiche Studien verglichen Warfarin und Aspirin hinsichtlich ihrer Wirksamkeit. In der Atrial-Fibrillation-Aspirin-and-Anticoagulation-Studie (AFASAK) zeigte sich eine signifikant geringere Thrombembolie-Rate in der mit Warfarin behandelten Gruppe im Vergleich zu der mit niedrig dosiertem Aspirin (75mg/Tag) behandelten Gruppe (Petersen <sup>67</sup>, S. 177). Die Verringerung der Inzidenz von Schlaganfällen oder systemischen Embolien betrug 42% in der Aspirin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (3,6% im Vgl. zu 6,3% pro Jahr). In der mit Warfarin behandelten Gruppe betrug sie 67% (2,3% im Vgl. zu 7,4% pro Jahr) (SPAF Investigators <sup>81</sup>, S. 535). Eine kombinierte Anwendung von Warfarin in niedriger Dosis (INR von 1,2 – 1,5) mit Aspirin (325mg/Tag) bei Patienten mit VHF und hohem Risiko eines Schlaganfalls

konnte nicht empfohlen werden, da die Mortalität und Inzidenz eines Schlaganfalls mit dieser Kombination höher lag als mit Warfarin in höherer Dosis (INR 2 – 3) allein (SPAF Investigators<sup>83</sup>, S. 635). Hylek konnte zeigen, dass eine Antikoagulation mit Warfarin bei einem INR-Wert von 2,0 oder größer sowohl den Schweregrad des Schlaganfalls als auch die 30-Tages-Mortalität wesentlich stärker senken konnte als eine Therapie mit Aspirin oder Warfarin bei einem INR-Wert < 2,0 (Hylek, Ss. 1023+24, 44). Eine Antikoagulation bei einem INR-Wert < 2,0 bot mit einer Mortalitätsrate ähnlich wie bei einem INR-Wert < 1,5 keinen wirksamen Schutz vor thrombembolischen Komplikationen.

Dem gegenüber steht ein Risiko ernsthafter Blutungskomplikationen von bis zu 4,2% (SPAF-Investigators<sup>82</sup>, S. 690).

#### I.4. Blutungskomplikationen

Sowohl die Therapie mit Aspirin als auch die mit Warfarin ziehen ein erhöhtes Blutungsrisiko nach sich. Die mit Warfarin behandelten Patienten über 75 Jahre erlitten häufiger (20%) kleinere hämorrhagische Komplikationen als die mit Aspirin behandelten (11%).

In der SPAF-II-Studie lag die Inzidenz großer Blutungskomplikationen bei Patienten unter 76 Jahren in der mit Aspirin behandelten Gruppe (325mg/d) bei 0,9%/Jahr und in der mit Warfarin behandelten bei 1,7%/Jahr (SPAF Investigators<sup>82</sup>, S. 690). Bei älteren Patienten steigt die Rate der Blutungskomplikationen unter Warfarin dramatisch an (4,2% pro Jahr in der Warfarin-Gruppe im Vergleich zu 1,6% in der Aspirin-Gruppe) (SPAF Investigators<sup>82</sup>, S. 690).

## I.5. Kardioversion

Die Kardioversion wird häufig als Therapie bei Patienten mit persistierendem VHF angewandt, um die Beschwerden zu lindern, die Herzfunktion zu verbessern und das Risiko der Thrombenbildung im Vorhof zu verringern (Bjerkelund <sup>9</sup>, S. 489; Levy <sup>53</sup>, S. 1301). Die Kardioversion selbst ist mit einem eigenen Risiko der Entwicklung eines Schlaganfalls aufgrund von Embolisation durch einen vorbestehenden oder sich nach der CV entwickelnden Thrombus im linken Vorhof behaftet (DeSilva <sup>25</sup>, S. 890; Mancini <sup>55</sup>, S. 617). Bei erfolgreicher Kardioversion kann davon ausgegangen werden, dass bis zu 7% aller Patienten, die keine Antikoagulation erhalten, eine Embolie erleiden (Black <sup>12</sup>, S. 2510 + 11; Weinberg <sup>86</sup>, S. 745). Eine Erklärung für dieses Phänomen könnte das „Atrial Stunning“ sein.

Unter „Atrial Stunning“ versteht man eine vorübergehend reduzierte Kontraktilität des atrialen Myokards nach Kardioversion, vor allem im Vorhofrohr. Dieses Phänomen tritt sowohl nach elektrischer und pharmakologischer Kardioversion als auch nach spontaner Konversion in den Sinusrhythmus auf (Fatkin <sup>31</sup>, S. 315; Grimm <sup>39</sup>, S. 1365; Harjai <sup>42</sup>, S. 484). Die Dauer der atrialen Dysfunktion ist abhängig davon, über welchen Zeitraum das Vorhofflimmern vor Kardioversion bestand: Bei weniger als 2 Wochen VHF ist „Stunning“ für ca. 24 h, bei 2-6 Wochen für ca. 1 Woche, bei mehr als 6 Wochen für bis zu 3 Wochen nach Wiedereinsetzen des Sinusrhythmus nachweisbar (Manning <sup>58-2</sup>, Ss. 1538-9). Grundlage des „Atrial Stunning“ bildet möglicherweise ein sowohl auf

anatomischer wie auch auf elektrophysiologischer Ebene stattfindender Vorgang („Remodeling“).

Tatsächlich konnten unmittelbar nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus reversible Bewegungsstörungen, Einschränkungen der Vorhoffunktion und elektrophysiologische Veränderungen festgestellt werden, die sich in einem Zeitrahmen von 40 Minuten bis zu einer Woche wieder zurückbildeten (Santini <sup>74</sup>, S. 2648; Wijffels <sup>88</sup>, S.1962; Louie <sup>54</sup>, S. 2085; Omran <sup>64</sup>, S. 136; Daoud <sup>24</sup>, S. 3025). Dem „Atrial Stunning“ könnte eine vorübergehende morphologische Veränderung der Myozyten entsprechen. Ausma et al. beschreiben strukturelle Veränderungen auf Zellebene ähnlich denen des chronisch „hibernating“ Myokards (Ausma <sup>6</sup>, Ss. 3158-60; Ausma <sup>7</sup>, Ss. 988-92; Dispersyn <sup>26</sup>, Ss. 951 ff). Die Erholung der mechanischen atrialen Funktion nach erfolgreicher CV - echokardiographisch gemessen als Fluss über der Mitral- und Trikuspidalklappe - ist unabhängig davon, ob die elektrische Kardioversion von intern oder von extern erfolgt ist (Lehmann <sup>52</sup>, Ss. 15+16).

#### I.6. Aktuelle Richtlinien

In der Zeit unmittelbar während Vorhofflimmerns und weiterhin auch nach erfolgreicher Kardioversion besteht das Risiko der Neubildung von Vorhofthromben aufgrund des „Atrial Stunning“, die Gefahr eines Vorhofflimmerrezidivs und einer daraus folgenden Thrombembolie. Um dieses Risiko zu verringern, werden Patienten mit Vorhofflimmern von mehr als zwei Tagen Dauer vor einer geplanten Kardioversion mit einer antikoagulierenden Therapie mit Marcumar behandelt. Die Antikoagulation soll bei Werten zwischen INR 2,0 und 3,0 liegen und sollte sich über 3 Wochen vor und 4 Wochen nach der Kardioversion erstrecken. Dieses konventionelle Vorgehen folgt den

Richtlinien des American College of Chest Physicians, der AHA, der ESC und der DGK zur antithrombotischen Therapie bei Vorhofflimmern (ACC/AHA/ESC: Dunn<sup>27</sup>, S. 124S; Fuster<sup>34</sup>, Ss. 1900-1; ESC: Levy<sup>53</sup>, Ss. 1303, 1314+15; Pritschett<sup>70</sup>, S. 1265). Zwar reduziert die antithrombotische Therapie das Risiko einer Embolie nach Kardioversion auf weniger als 1,6% (Weinberg<sup>86</sup>, S. 745; Bjerkelund<sup>10</sup> 1969, Embolierate: 0,8%; Arnold<sup>4</sup>, S. 853, Embolierate: 0%; Hylek<sup>45</sup>, S. 1025: bei INR 2,0-3,0 Strokerate: 0,4-0,9%), aber sie ist mit vermehrtem Aufwand und erhöhtem Blutungsrisiko behaftet (Hylek<sup>45</sup>, S. 1025: intrakranielle Blutungen: 0,3-0,5%). Mit einer echokardiographischen Darstellung des linken Vorhofes bzw. Vorhofohres lässt sich eine Aussage über das Vorliegen von Vorhofthromben machen.

#### I.7. Transösophageale Echokardiographie

Die transösophageale Echokardiographie stellt eine sehr genaue und zuverlässige Untersuchung zum Ausschluss von thrombotischem Material im Bereich des linken Vorhofes dar (Black<sup>11</sup>, S. 378; Manning<sup>56</sup>, S. 172; Orsinelli<sup>65</sup>, S.1339; Pearson<sup>66</sup>, Ss. 68-69). Sie erreicht diesbezüglich eine Sensitivität und Spezifität bis zu 100% (Aschenberg<sup>5</sup>, Ss. 164-65; Manning<sup>56</sup>, S. 172). Außerdem lassen sich mit Hilfe der TEE Patienten mit eingeschränkter Flussgeschwindigkeit im linken Vorhofohr identifizieren. Anhand dieses Kriteriums könnten Patienten mit einem erhöhten Thrombembolierisiko bei Vorhofflimmern erkannt werden (Mügge<sup>63</sup>, S. 606). Es handelt sich hierbei um ein Verfahren mit einer geringen Komplikationsrate (Daniel<sup>22</sup>, S. 819; Stoddard<sup>79</sup>, S. 1212).

Unter Berücksichtigung der Risiken der Antikoagulation und der sich manifestierenden morphologischen wie elektrophysiologischen Veränderungen mit zunehmender Vorhofflimmerdauer scheint eine unmittelbare, rasche Kardioversion ohne vorangehende Antikoagulation wünschenswert. Die „Compliance“ der Patienten könnte erhöht werden, wenn die Therapie mit Marcumar verkürzt würde und eine Therapie des VHF unmittelbar nach Diagnose erfolgte, wodurch auch die Dauer des Vorhofflimmerns verkürzt werden könnte. Durch Verkürzung der Dauer der Antikoagulation mit Marcumar könnte auch das Risiko ernsthafter Blutungskomplikationen vermindert werden. Durch Ausschluß von Thromben im linken Vorhof könnte die Sicherheit der Kardioversion ohne vorangehende Antikoagulation gewährleistet werden.

Einige Autoren propagierten, dass eine Antikoagulation von Patienten mit Vorhofflimmern sowohl vor als auch nach der Kardioversion entbehrlich sei, da sie die transösophageale Echokardiographie für so sicher in der Aufdeckung thrombotischen Materials im Bereich des linken Vorhofes hielten (Stoddard <sup>79</sup>, S. 1214). Stoddard et al. kardiovertierten 107 Patienten nach Ausschluss eines Thrombus im linken Vorhof ohne eine vorausgegangene Antikoagulation. 88 Patienten dieser Gruppe erhielten auch nach der Kardioversion keine Antikoagulation. Es wurden keine systemischen Embolien innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes von 4 Wochen beobachtet (Stoddard <sup>79</sup>, Ss. 1208-9). Petersen et al. führten eine elektrische Kardioversion bei 3 Patienten und eine Kardioversion mit Quinidin bei 65 Patienten ohne irgendeine Antikoagulation durch. Es wurde kein klinisch erkennbares embolisches Ereignis beobachtet (Petersen <sup>68</sup>, S. 623). Manning et al. führten nach Vorhofthrombenausschluss in der TEE und erfolgreicher Kardioversion keine Antikoagulation durch: So wurde keiner der 78 erfolgreich kardiovertierten Patienten mit Marcumar antikoaguliert. Ein thrombembolisches Ereignis wurde nicht beobachtet (Manning <sup>58-1</sup>, S. 752).

Die Annahme, dass eine Antikoagulation nach TEE-geführter Kardioversion verzichtbar sei, wurde durch die Tatsache widerlegt, dass sich Thromben auch erst nach erfolgreicher Kardioversion bilden können (Omran <sup>64</sup>, S. 134; Black <sup>12</sup>, Ss. 2512+3; Orsinelli <sup>65</sup>, S. 1338; Grimm <sup>38</sup>, S. 1365).

Die vorliegende Arbeit untersucht als retrospektive Studie die Sicherheit und Effektivität der TEE-geführten Kardioversion von Patienten mit Vorhofflimmern ohne vorangehende Antikoagulation im Hinblick auf embolische und hämorrhagische Komplikationen.



## **II. Methoden**

Es wurde eine retrospektive Analyse über den Behandlungsverlauf bei Patienten mit Kardioversion von persistierendem Vorhofflimmern im Zeitraum Januar 1993 bis März 2003 durchgeführt.

### **II.1. Einschlusskriterien:**

Als Einschlusskriterium wurde definiert:

1. Alter 18 Jahre oder älter;
2. persistierendes Vorhofflimmern mit einer Dauer von mehr als 48 Stunden;
3. fehlende oder insuffiziente Antikoagulation mit Marcumar. Als insuffizient galt eine Antikoagulation mit einer INR  $< 2,0$  im Verlauf der letzten drei Wochen oder eine Antikoagulation von weniger als drei Wochen Dauer im therapeutischen Bereich (INR 2,0 – 3,0), entsprechend den Empfehlungen der großen kardiologischen Gesellschaften;
4. Vorliegen einer transösophagealen Echokardiographie zum Ausschluss von Thromben im linken Atrium weniger als 24 Stunden vor durchgeführter Kardioversion.

### **II.2. Studienendpunkte:**

Primärer Endpunkt der Studie war ein thrombembolisches Ereignis während des Follow-up-Zeitraumes. Als sekundäre Endpunkte wurden zerebrale und transfusionspflichtige periphere Blutungskomplikationen als Folge der Antikoagulation, Inzidenz von Vorhofthromben, Persistenz von Vorhofthromben über mehr als vier Wochen und Erfolgsrate der Kardioversion definiert.

### **II.3. Transösophageale (TEE) und transthorakale Echokardiographie (TTE)**

Alle Untersuchungen erfolgten mit einem HP Sonos 5500 Sonographiergerät (Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA):

Für die TEE wurde eine multiplane Sonde mit 5 MHz und für die TTE eine Sonde mit 2,5 MHz verwendet.

Die linke Vorhofgröße wurde in der parasternalen Achse („long-axis view“) gemessen.

Nach einer mindestens 6-stündigen Nüchternphase wurde die TEE durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine Lokalanästhesie der hinteren Rachenwand und auf Wunsch auch eine Sedierung mit maximal 5 mg Midazolam i.v. kurz vor Untersuchungsbeginn.

Die TEE und TTE wurden von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt.

#### **II.3.1. Definition: Vorhofthrombus**

Eine in der Echokardiographie erkennbare echodichte Struktur im Bereich des linken Vorhofes bzw. des Vorhofohres, die sich von der Vorhofwand in Textur und Dichte abhob, wurde als Vorhofthrombus bezeichnet.

#### **II.3.2. Definition: „Smoke“**

Ein in der Echokardiographie sichtbares Spontanecho im Bereich des linken Vorhofes bzw. Vorhofohres als Indikator für einen eingeschränkten Blutfluss, wurde als „Smoke“ bezeichnet.

Abb. 1a TEE: linker Vorhof (LA), linker Ventrikel (LV), linkes Vorhofohr (LAA) – runde Struktur im Vorhofohr: thrombotisches Material.

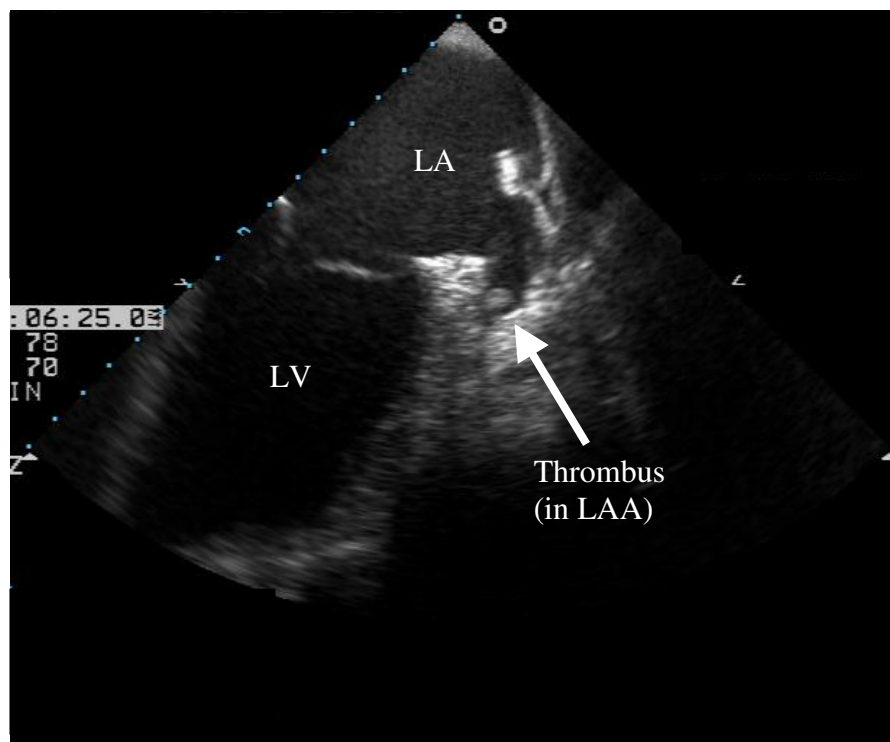
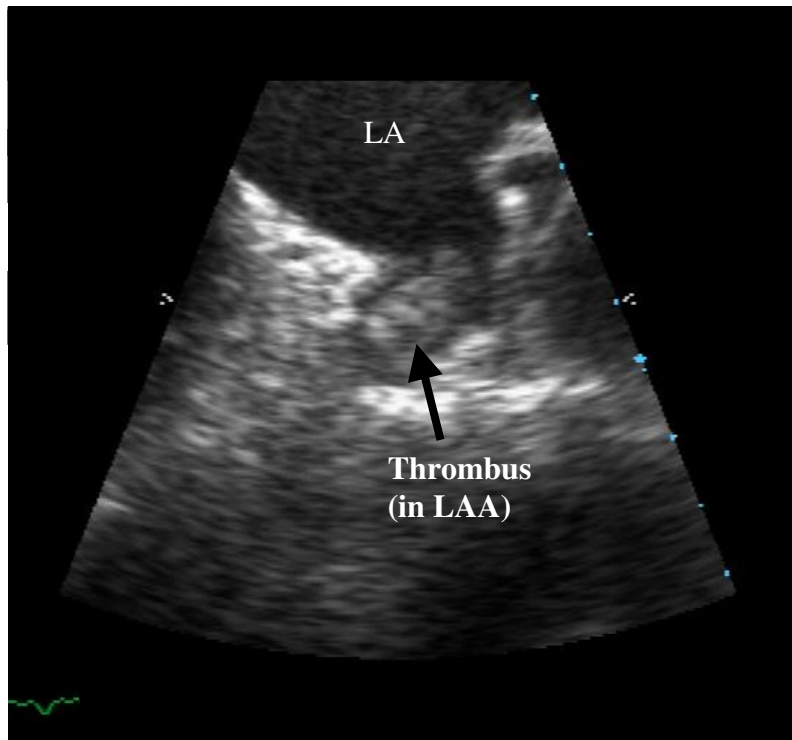


Abb. 1b TEE einen Monat später: linker Vorhof (LA) / linkes Vorhofohr (LAA) – ovale Struktur: thrombotisches Material besteht weiter trotz Marcumarisierung - Größenzunahme des Thrombus (größere Darstellung im Vgl. zu oberer Abb.)



#### **II.4. Kardioversion:**

Über die Durchführung und die Art der Kardioversion entschied der behandelnde Arzt unter klinischen Gesichtspunkten.

##### **II.4.1. Elektrische externe Kardioversion**

Eine mindestens 6-stündige Nüchternphase wurde eingehalten. Aktuelle Laborwerte, vor allem die Elektrolyte und der Gerinnungsstatus, lagen vor.

EKG-Monitoring und Pulsoxymetrie wurden angeschlossen und die Möglichkeit zur Durchführung einer kardiopulmonalen Reanimation bestand.

Die elektrische externe Kardioversion führten wir mit einem Life Pac 9 P Defibrillator (Physio-Control, Life Pak 9P, Defibrillator und Monitor) durch. Die Klebeelektroden (Fast Patch, Kendall, Meditrace 1010P) wurden entweder in anterior-lateraler Position oder in anterior-posteriorer Position angebracht.

Abb. 2a: Empfohlene Elektrodenposition zur transthorakalen Kardioversion: apex-anterior

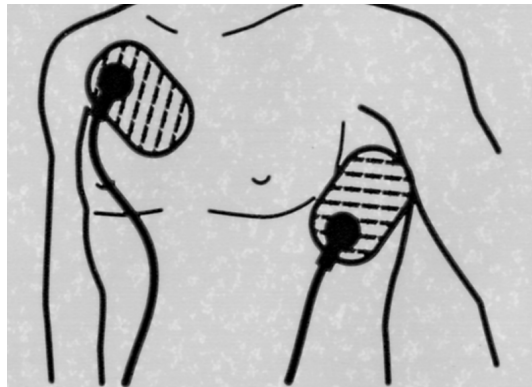
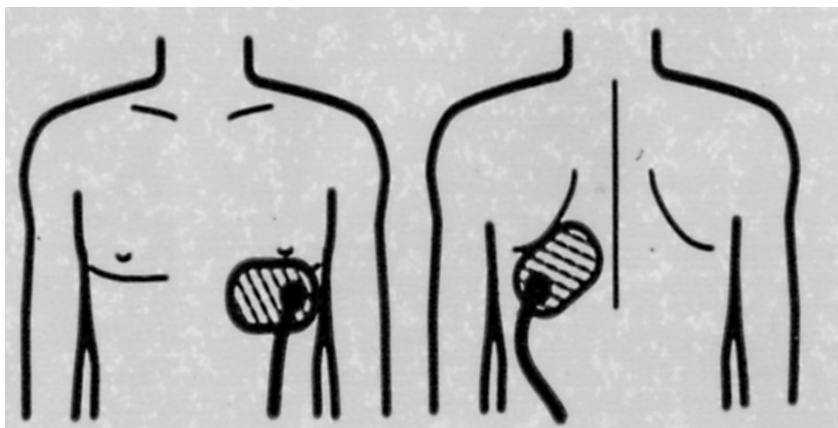


Abb. 2b: Apex-posteriore Elektrodenposition



Anschließend wurde bei allen Patienten eine Kurznarkose eingeleitet entweder mit Brevimytal (50 – 120 mg oder 1 – 1,5 mg/kg i.v.) oder Midazolam/Etomidate (1-3mg Midazolam und 0,1mg/kg Etomidate i.v.) oder Etomidate allein (0,15 – 0,3 mg/kg i.v.). Die maximal applizierte Energie betrug 360 J. Mit 200 J wurde zunächst begonnen. Nach Versagen bei dieser Energiemenge wurde bis auf 360 J erhöht. Die Schockabgabe erfolgte unter Entladung des Kondensators in Form eines monophasischen

Gleichstromschocks über eine Dauer von 3 bis 4 ms. Die Schockauslösung erfolgte R-Zacken synchronisiert.

Nach Kardioversion wurden die Patienten mindestens 6 Stunden überwacht (Sauerstoffsättigung, EKG, Blutdruckmessung).

#### II.4.2. Elektrische interne Kardioversion:

Die interne Kardioversion wurde mit einem Kathetersystem durchgeführt, das einem Swan-Ganz-Ballon Katheter ähnelt. Der „Single lead atrial conversion catheter“ (EP MedSystems, Inc.) ist ein 110-cm langer, 7.5 Fr dicker Katheter mit einem Latexballon an der Spitze für die Führung durch das Herz. Ein 0.025 Führungsdraht wird über eine 0.028 Schleuse eingeführt und ermöglicht die Platzierung. Die proximale und distale „high energy“ Elektrode für die interne Kardioversion besteht aus sechs 0.5-cm Platinringen mit einer Gesamtoberfläche von je  $2.4 \text{ cm}^2$ . Der mittlere Ring der proximalen Elektrode (Vorhofelektrode) ist separat für das „Vorhofsensing und – pacing“ geschaltet, während die anderen parallel geschaltet sind. Eine Elektrode im Bereich des Ventrikels - zwischen der proximalen und der distalen Elektrode – kann für ventrikuläres „Pacing und Sensing“ verwandt werden. Die sechs distalen Ringe sind ebenfalls parallel geschaltet (Pulmonalarterien-Elektrode).

Der Katheter wird so positioniert, dass die distale Anode in dem linken Vorhof und die proximale Kathode an der unteren lateralen Wand des rechten Vorhofes zu liegen kommt. Der externe Defibrillator (Alert, EP MedSystems, Inc.) liefert biphasische R-

Zacken-getriggerte Schocks mit variablem „tilt“ in Schritten von 0.5 J bis 15 J.

Zusätzlich registriert das Gerät Vorhof- und Ventrikelaktivität und kann den Vorhof oder den Ventrikel im AAI oder VVI-Modus oder asynchron (AOO, VOO) stimulieren. Interne Kardioversionen wurden im Herzkatheterlabor vorgenommen. Alle Patienten wurden mit 5 mg Diazepam oral sediert. Vor der Kardioversion wurden je nach Bedarf 2–10mg Midazolam verabreicht.

Während des Eingriffs erfolgte eine Überwachung der Sauerstoffsättigung mittels eines Pulsoxymeters und der Blutdruck wurde in regelmäßigen Abständen gemessen. Es wurde durchgehend ein 12-Kanal- und ein intraatriales EKG abgeleitet. Im Anschluss wurden die Patienten mindestens 6 Stunden überwacht (Sauerstoffsättigung, EKG, Blutdruckmessung).

#### II.4.3. Pharmakologische Kardioversion

In Ausnahmefällen erfolgte eine medikamentöse Kardioversion mit Cordarex. In einem Fall konnte eine erfolgreiche Kardioversion in den Sinusrhythmus mit Cordichin (Chinidin + Verapamil) erreicht werden.

Amiodaron (Cordarex) wurde intravenös in einer Initialdosis von 5 mg/kg KG über 3 min. unter EKG- und Blutdruckkontrolle injiziert. Eine zweite intravenöse Dosis wurde frühestens 15 min. danach gegeben.

Cordichin wurde in einer Dosierung bis zu 3 mal 250-500mg Chinidin + 80-160mg Verapamil per os verabreicht (auch hierbei unter EKG- und Blutdruckkontrolle).

Die pharmakologische Kardioversion fand unter Monitorkontrolle und unter Bereithaltung eines Defibrillators statt.

## II.5. Datenbank:

Zur Erfassung der Patientencharakteristika, Untersuchungsergebnisse und Therapieprotokolle erstellten wir eine relationale Datenbank mit „Filemaker“ (Version 5.0). Die patientenspezifischen Daten wurden in einer Stammdatei zusammengefasst. Über eine Kodierung aus Namen, Vornamen und Geburtsdatum ließ sich eine eindeutige Beziehung zwischen der Stammdatei und allen weiteren Dateien desselben Patienten herstellen. In Unterdateien wurde jedem Patienten eine oder mehrere TEE- und TTE-Protokolle und die entsprechenden Kardioversionsprotokolle zugewiesen. Jeder Kardioversionsdatei ließen sich wiederum ein Voruntersuchungsbericht, ein Nachuntersuchungsprotokoll unmittelbar nach erfolgter Kardioversion und eines bei Entlassung des Patienten zuordnen. Ferner konnten sich dieser Datei beliebig viele Followup-Berichte angliedern lassen.

Im TEE-Protokoll wurde vermerkt, ob thrombotisches Material zu erkennen war, ob ein Thrombus ausgeschlossen werden konnte oder ob ein sicherer Ausschluss nicht möglich war. „Smoke“ im linken Vorhof wurde im Protokoll vermerkt. Vorhofgröße, Ventrikelgröße und -wanddicke sowie Ejektionsfraktion des linken Ventrikels gingen in das TTE-Protokoll ein.

Der Voruntersuchungsbericht enthielt alle wesentlichen Vorerkrankungen und Risikofaktoren, die Vitalparameter bei Erstuntersuchung und die Vormedikation.

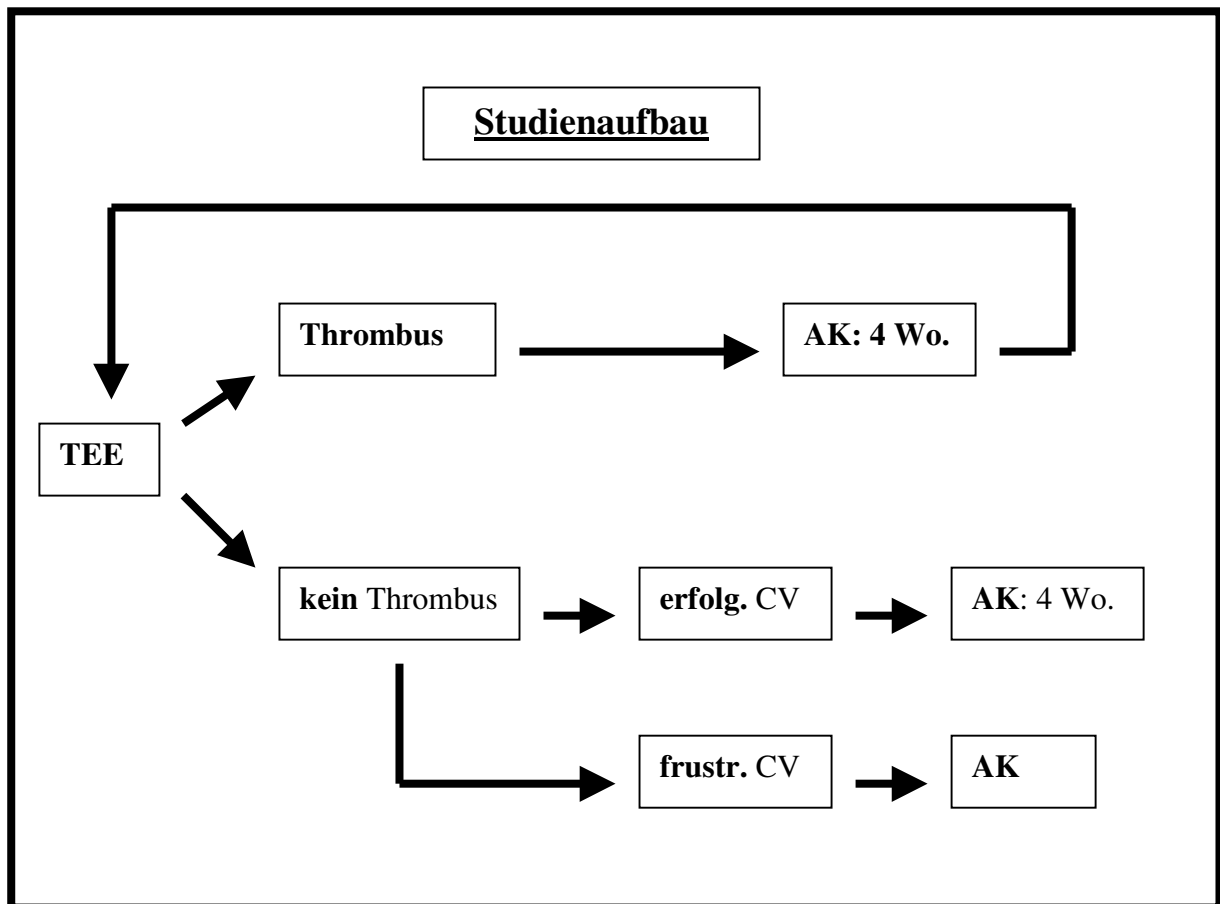
## II.6. Studiendesign:



Zunächst wurde bei allen Patienten eine TEE durchgeführt. Konnten Thromben im linken Vorhof bzw. Vorhofohr ausgeschlossen werden, erhielten die Patienten Marcumar - übergangsweise in Kombination mit Heparin bis eine suffiziente Antikoagulation (INR zwischen 2,0 und 3,0) bestand. Binnen 24 Stunden führten wir eine elektrische oder – in Ausnahmefällen – eine medikamentöse Kardioversion durch. Zeigte sich in dem im Anschluss durchgeführten EKG Sinusrhythmus, wurde die antithrombotische Therapie für vier Wochen fortgesetzt. Im Anschluss konnte bei weiterhin bestehendem stabilen SR die Therapie mit Marcumar beendet werden. Eine Wiedervorstellung wurde empfohlen.

Konnten Vorhofthromben nicht sicher ausgeschlossen werden oder wurden Thromben nachgewiesen, wurde ebenfalls eine Behandlung mit Heparin und Marcumar angesetzt. Nach vier Wochen wurde dann eine erneute Untersuchung des linken Vorhofs mit TEE durchgeführt. Ergaben sich keine Hinweise auf Thromben, wurde eine externe oder interne elektrische oder eine medikamentöse Kardioversion zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus innerhalb von 24 h nach Durchführung der TEE angestrebt. Im Anschluss verblieben die Patienten für mindestens 6 h zur Nachbeobachtung in der Klinik.

Abb. 3: Studienaufbau



## II.7. Statistik

Die Signifikanzgrenze wurde auf 5% bzw. auf 1% beidseitig festgelegt. War eine Abweichung in eine Richtung sehr wahrscheinlich, wurde die Signifikanzgrenze auf 5% bzw. 1% einseitig festgelegt.

Die Ergebnisse stellen sich als Mittelwerte +/- Standardabweichungen dar. Zum Vergleich der Verteilung des Patientenalters in den Gruppen mit und ohne Thrombus und in den Gruppen mit und ohne „Smoke“ wurde der Mann-Whitney-U-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Es wurde der Einfluss verschiedener Variablen auf die Zielvariablen Thrombus bzw. „Smoke“ im Bereich des linken Vorhofes unter Anwendung einer multiplen logistischen Regression mit „forward selection“ und zur Kontrolle mit „backward selection“ der Einflussvariablen untersucht.

Eine „Tendenz“ wurde angenommen, wenn p zwischen 0,05 und 0,10 lag.

### **III. Ergebnisse**

#### **III.1. Patientenkollektiv**

Die Studie schließt in dem Zeitraum vom 20.01.1993 bis zum 02.05.2003 334 Patienten der 1. Medizinischen Klinik der Technischen Universität, Klinikum rechts der Isar ein.

Bei 332 von 334 Patienten (99,4%) erfolgte vor geplanter Kardioversion eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss von Thromben im linken Vorhof.

Zwei Patienten konvertierten spontan in den Sinusrhythmus bevor eine TEE durchgeführt werden konnte.

Tabelle 2: Patientencharakteristika

<b>Variable</b>	<b>w (n = 87)</b>	<b>m (n = 247)</b>	<b>gesamt (n = 334)</b>
Alter – in Jahren	<b>70,8</b> +/- 8,4	<b>63,3</b> +/- 9,2	<b>65,2</b> +/- 9,5
Arterielle Hypertonie	<b>43</b> (49,4%)	<b>102</b> (41,3%)	<b>145</b> (43,4%)

Z.n. Myokardinfarkt	<b>6</b> (6,9%)	<b>25</b> (10,1%)	<b>31</b> (9,3%)
Adipositas*	<b>16</b> (18,4%)	<b>48</b> (19,4%)	<b>64</b> (19,2%)
KHK**	<b>13</b> (14,9%)	<b>66</b> (26,7%)	<b>79</b> (23,7%)
CMP***	<b>4</b> (4,6%)	<b>15</b> (6,1%)	<b>19</b> (5,7%)
EF****	<b>52,1</b>	<b>43,6</b>	<b>44,9 +/- 10,2</b>
Vorangegangene CV	<b>9</b> (10,3%)	<b>33</b> (13,4%)	<b>42</b> (12,9%)
<u>Stattgehabtes</u>			
<u>embolisches Ereignis:</u>			
• zentral arteriell	<b>11</b> (12,6%)	<b>19</b> (7,7%)	<b>30</b> (9,0%)
• peripher arteriell	<b>1</b> (1,1%)	<b>3</b> (1,2%)	<b>4</b> (1,2%)
<u>Marcumareinnahme</u>			
<u>vor CV:</u>			
• < 3 bzw. 4 Wochen			<b>2</b> (0,6%)
• INR < 2.0			<b>10</b> (3,0%)

Adipositas\* : BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>; KHK\*\* = Koronare Herzerkrankung; CMP\*\*\* = Kardiomyopathie; EF\*\*\*\* = Ejektionsfraktion.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 65,2 +/- 9,5 Jahren (w = 70,8 +/- 8,4 Jahre; m = 63,3 +/- 9,2 Jahre).

Bei 12 der 334 Patienten bestand bereits zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie eine Behandlung mit Marcumar: Bei 2 Patienten lag die Therapiedauer unter den erforderlichen drei Wochen vor Kardioversion und bei 10 Patienten lag die INR nicht im therapeutischen Bereich zwischen 2,0 und 3,0 trotz einer Dauer von mindestens 3 Wochen.

34 Patienten erlitten im Followup-Zeitraum Rezidive und wurden mehrfach kardiovertiert (27 Männer; 7 Frauen), davon zwei Patienten 2 mal und ein Patient 5 mal (über einen Zeitraum von 39 Monaten). Jedes Kardioversionsereignis wird im weiteren Verlauf als neues Ereignis betrachtet.

Bei 145 von 334 Patienten (43,4 %) lag eine arterielle Hypertonie vor. 31 der 334 Patienten (9,3 %) hatten vor Einschluss in die Studie einen Myokardinfarkt erlitten und

Adipositas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) lag bei 64 Patienten (19,2 %) vor. Die Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

### **III.2. Transösophageale Echokardiographie**

383 transösophageale Echokardiographien sind bei insgesamt 334 Patienten erfolgt.

Sieben geplante transösophageale Echokardiographien (1,8%) sind aus verschiedenen Gründen nicht erfolgt. In drei Fällen machte eine spontane Konversion in den Sinusrhythmus eine transösophageale Echokardiographie entbehrlich.

Tabelle 3 (S. 27) fasst die echokardiographischen Parameter zusammen.

### **III.3. Inzidenz von Thromben**

#### **III.3.1.1. TEE: Thromben im Bereich des linken Vorhofes**

Bei 35 von 383 (9,1 %) durchgeführten transösophagealen Echokardiographien waren Vorhofthromben eindeutig zu erkennen (n = 24; 6,3 %) oder konnten nicht sicher ausgeschlossen werden (n = 11; 2,9 %). Bei diesen Patienten konnte eine Kardioversion zunächst nicht durchgeführt werden.

Acht von 35 Patienten (22,9%) wurden nach mindestens 4-wöchiger Antikoagulation erneut echokardiographisch auf Vorhofthromben im linken Vorhof untersucht: Bei 6 der 8 Patienten konnte thrombotisches Material ausgeschlossen werden, während der Vorhofthrombus bei 2 der 8 Patienten trotz Antikoagulation in der wiederholten Echokardiographie persistierte (davon Vorhofthrombus-Ausschluss in der dritten TEE

mit anschließender erfolgreicher CV bei einem Patienten). Insgesamt wurden 4 der 8 Patienten schließlich kardiovertiert (erfolgreich n = 3; frustran n = 1). Der zeitliche Abstand zu der TEE, in der ein Vorhofthrombus diagnostiziert wurde, betrug 37, 40, 49 bzw. 70 Tage. Ein Patient konvertierte nach Thrombusausschluss in der erneuten TEE (37 Tage nach der ersten TEE) und bei geplanter Kardioversion spontan in den SR. Bei einem der 8 Patienten konnte ein nachgewiesener Thrombus weniger als 3 Wochen nach der ersten TEE echokardiographisch ausgeschlossen werden (eine CV ist nicht erfolgt). Bei einem weiteren der 8 Patienten konnten 172 Tage nach der ersten TEE Vorhofthromben ausgeschlossen werden.

#### III.3.1.2. Vorhofthrombenausschluss in der transösophagealen Echokardiographie

In den verbleibenden 348 Echokardiographien (90,9 %) konnte thrombotisches Material im Bereich des linken Vorhofes ausgeschlossen werden.

#### III.3.1.3. Sonstige TEE-Befunde

In zwei der 383 durchgeführten Echokardiographien zeigte sich eine mobile Struktur im Bereich der Aorta descendens. Bei einem Patienten wurde eine am akoronaren Aortenklappensegel angeheftete, rundliche echodichte Zusatzstruktur entdeckt, bei der es sich um einen primär valvulären Tumor (DD: Fibroelastom, Fibrom) oder um eine Vegetation gehandelt haben könnte. Diese Befunde wurden nicht als Vorhofthrombus

gewertet, galten aber dennoch als Kontraindikation gegen eine unmittelbare Kardioversion.

Tabelle 3: Echokardiographische Parameter

	<b>TEE ges.</b> n = 383	<b>TEE (w)</b> n = 95	<b>TEE (m)</b> n = 288	
Thrombus	35	11 (11,6%)	24 (8,3%)	n.s. (p>0,05)
LV-Hypertrophie	43	13 (13,7%)	30 (10,4%)	n.s. (p>0,05)

### III.3.2. Abhängigkeit vom Geschlecht

Bei 11 von 87 Frauen (12,6%) und bei 22 von 247 Männern (8,9%) lag ein Vorhofthrombus bzw. der V. a. thrombotisches Material im Bereich des LA/LAA vor (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Abhängigkeit vom Geschlecht

<b>Geschlecht</b>	<b>Gesamt</b>	<b>Patienten mit Thromben</b>	<b>Patienten ohne Thromben</b>
Frauen	87	11 (12,6%)	76 (87,4%)

Männer	247	22 (8,9%)	225 (91,1%)	
Gesamt	334	33	301	p=0,32

Bezüglich des Geschlechts ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Thromben (p = 0,32; Chi-Quadrat-Test).

### III.3.3. Abhängigkeit vom Alter

Das Durchschnittsalter der Patienten mit Vorhoffthromben bzw. V.a. Vorhoffthromben betrug 66,7 +/- 12,1 Jahre zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Dagegen lag das Durchschnittsalter in der Gruppe mit Thrombusausschluß bei 65,1 +/- 11,8 Jahren.

Ein Vergleich des Durchschnittsalters der Patienten in der Gruppe mit Vorhoffthromben und ohne Vorhoffthromben mit dem Mann-Whitney-Wilcoxon-Test ergab keinen signifikanten Unterschied (p > 0,05).

### III.3.4. Abhängigkeit von stattgehabten Thrombembolien

Insgesamt waren bei 34 von 334 Patienten (10,2%) thrombembolische Ereignisse in der Vorgeschichte bekannt.

Bei 8 von 33 Patienten (24,2%) mit nachgewiesenem Vorhoffthrombus oder bestehendem Verdacht auf einen Vorhoffthrombus in der transösophagealen



Echokardiographie ist anamnestisch mindestens ein vorausgegangenes arterielles embolisches Ereignis bekannt:

Hingegen traten bei 26 von 301 Patienten (8,6%) ohne den Nachweis oder Verdacht auf thrombotisches Material im linken Vorhof arterielle periphere oder zentrale Embolien in der Vorgeschichte auf (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Vergleich der Häufigkeit von arteriellen embolischen Ereignissen

	<b>Gesamt</b>	<b>Patienten mit Vorhofthromben</b>	<b>Patienten ohne Vorhofthromben</b>	
Arterielle Embolien in der Vorgeschichte	34	8 (24,2%)	26 (8,6%)	
Keine arteriellen Embolien bekannt	300	25 (75,8%)	275 (91,4%)	
Gesamt	334	33	301	p=0,005

Die Inzidenz von Vorhofthromben oder Verdacht auf Vorhofthromben ist signifikant höher in der Gruppe der Patienten mit arteriellen Embolien in der Vorgeschichte als in der Gruppe der Patienten ohne Embolien (p = 0,005; Chi-Quadrat-Test).

### **III.3.5. Abhängigkeit von Grunderkrankungen**

#### **III.3.5.1. Arterielle Hypertonie**

Bei 17 von 33 Patienten (51,5 %) mit Vorhofthromben in der TEE bestand eine arterielle Hypertonie, während bei 128 von 301 Patienten (42,5%) ohne Thrombus eine arterielle Hypertonie bekannt war (s. Tabelle 6).

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen bestehender arterieller Hypertonie und dem Vorliegen von Vorhofthromben ( $p > 0,05$ ; Chi-Quadrat-Test).

#### III.3.5.2. Adipositas

Adipositas ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) lag bei 4 von 33 Patienten (12,1%) mit Vorhofthromben in der TEE vor. In der Gruppe der Patienten, bei denen Thromben ausgeschlossen werden konnten, lag Adipositas bei 60 von 301 Patienten (19,9%) vor (s. Tabelle 6).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Adipositas und Vorhofthromben in der TEE konnte nicht gefunden werden ( $p > 0,05$ ).

#### III.3.5.3. Koronare Herzerkrankung

Eine koronare Herzerkrankung lag bei 11 von 33 Patienten (33,3%) mit thrombotischem Material vor, während bei 68 von 301 Patienten (22,6%) ohne Vorhofthromben eine koronare Herzerkrankung bestand (s. Tabelle 6).

Es lag kein signifikanter Zusammenhang zwischen bestehender KHK und dem Vorliegen von Vorhofthromben vor ( $p > 0,05$ ).

#### III.3.5.4. Kardiomyopathie

Bei 3 von 33 Patienten (9,1%) mit Thromben lag eine Kardiomyopathie vor, während bei 16 von 301 Patienten (5,3%) ohne Vorhofthromben eine Kardiomyopathie bekannt war (s. Tabelle 6).

Ein Zusammenhang zwischen vorbestehender Kardiomyopathie und Vorhofthromben in der TEE zeigte sich nicht ( $p > 0,05$ ).

#### III.3.5.5. Stattgehabter Myokardinfarkt

Ein Myokardinfarkt war bei 3 von 33 Patienten (9,1%) mit Vorhofthromben bekannt, während 28 von 301 Patienten (9,3%) mit Ausschluss eines Vorhofthrombus einen Myokardinfarkt erlitten hatten (s. Tabelle 6).

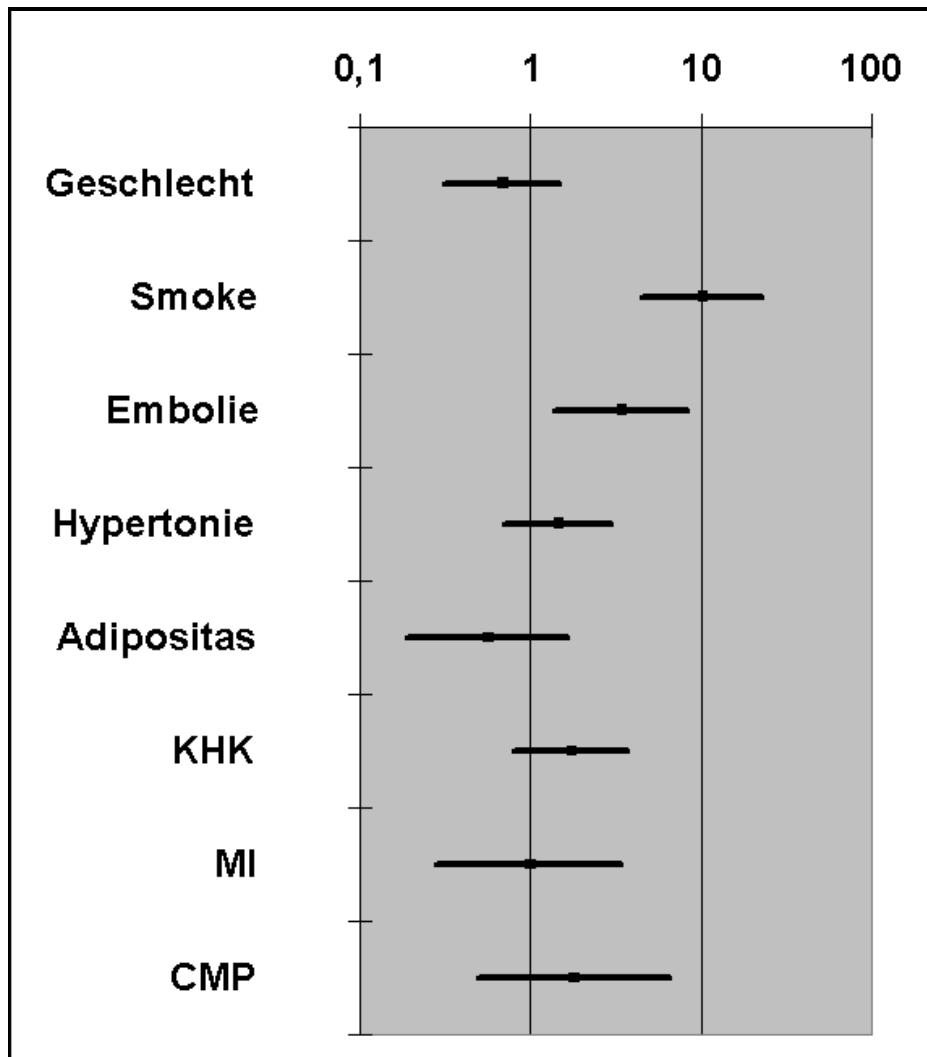
Ein Zusammenhang zwischen stattgehabtem Myokardinfarkt und Thromben im linken Vorhof konnte nicht festgestellt werden ( $p > 0,05$ ).

Tabelle 6: Abhängigkeit der Indizienz von Vorhofthromben von Grunderkrankungen

	<b>Gesamt</b> n = 334	<b>Patienten ohne Thromben</b> n = 301	<b>Patienten mit Thromben</b> n = 33	
<b>arterielle Hypertonie</b>	145 (43,4%)	128 (42,5%)	17 (51,5%)	n.s. ( $p=0,32$ )

<b>Adipositas</b>	64 (19,2%)	60 (19,9%)	4 (12,1%)	n.s. (p=0,28)
<b>Koronare Herzerkrankung</b>	79 (23,7%)	68 (22,6%)	11 (33,3%)	n.s. (p=0,17)
<b>Kardiomyopathie</b>	19 (5,7%)	16 (5,3%)	3 (9,1%)	n.s. (p=0,37)
<b>stattgehabter Myokardinfarkt</b>	31 (9,3%)	28 (9,3%)	3 (9,1%)	n.s. (p=0,97)

Abbildung 4: Univariate Analyse des Einflusses verschiedener Grunderkrankungen, des Geschlechts und von „Smoke“ auf Vorhofthromben (95% Konfidenzintervall)

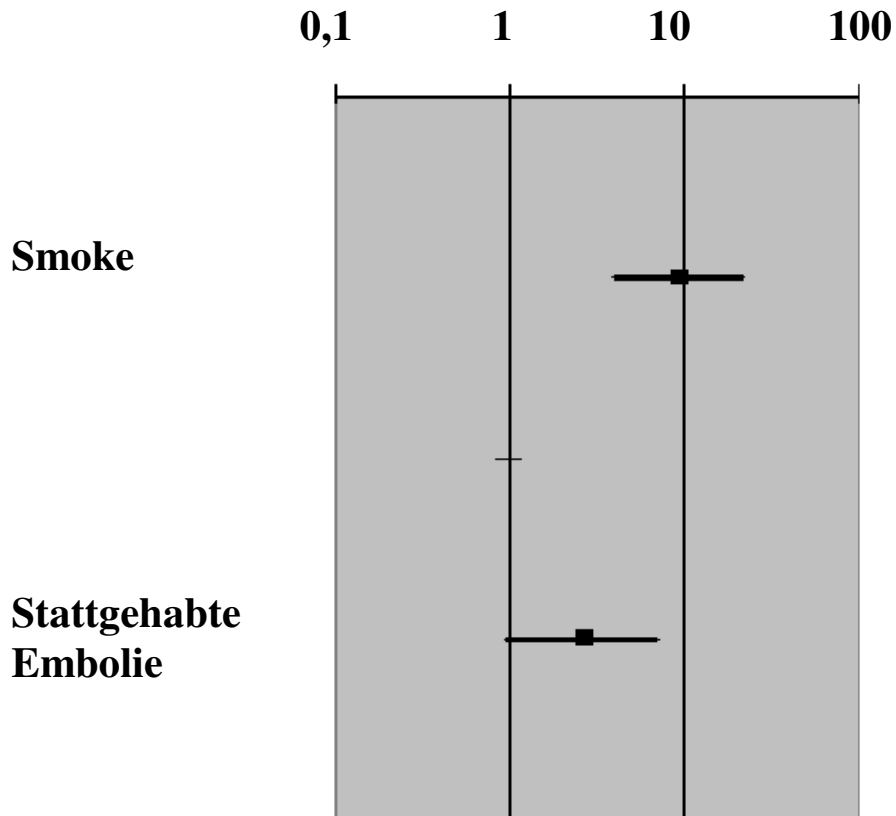


### III.3.6. Mögliche Prädiktoren für Vorhofthromben

Von den möglichen Einflussvariablen Geschlecht, „Smoke“, stattgehabte Embolie, Hypertonie, Adipositas, Koronare Herzerkrankung, stattgehabter Myokardinfarkt und Kardiomyopathie stellten sich lediglich „Smoke“ ( $p \leq 0,01$ ) und „stattgehabte Embolie“ ( $p \leq 0,05$ ) als Variablen mit signifikantem Einfluss auf das Vorliegen von Vorhofthromben heraus.

Die Odds Ratio für das Vorliegen von Vorhofthromben lag für die Variable „Smoke“ bei 9,22 und für die Variable „stattgehabte Embolie“ bei 2,60 (s. Abbildung 5).

Abb. 5: „Odds Ratio“ für Vorhofthromben in der TEE (multivariat Analyse)



#### III.4. Inzidenz von Smoke

Insgesamt wurden bei 38 von 334 Patienten (11,4%) in der TEE Smoke im Bereich des linken Vorhofes bzw. Vorhofohres festgestellt. Bei 12 (9 Männer, 3 Frauen) von 24 (15

Männer, 9 Frauen) durchgeführten transösophagealen Echokardiographien, in denen sich thrombotisches Material im linken Vorhof zeigte, lag zusätzlich auch „Smoke“ im Bereich des linken Vorhofes vor.

In 3 (2m, 1w) der 11 (8m, 3w) Echokardiographien, in denen Thromben nicht sicher ausgeschlossen werden konnten, lag zusätzlich „Smoke“ im Bereich des linken Vorhofes vor.

„Smoke“ ohne Verdacht auf thrombotisches Material wurde bei 27 transösophagealen Echokardiographien (21m, 6w) gesehen.

#### III.4.1. Inzidenz von „Smoke“ bei Verdacht auf bzw. Nachweis von Thromben im linken Vorhof

Bei 15 von 33 transösophagealen Echokardiographien (45,5%), in denen Thromben im linken Vorhof oder Vorhofohr bestanden bzw. nicht ausgeschlossen wurden, lag zusätzlich „Smoke“ vor. Im Vergleich dazu zeigte sich „Smoke“ in 23 von 301 transösophagealen Echokardiographien (7,6 %), in denen Thromben im Bereich des linken Vorhofes sicher ausgeschlossen werden konnten (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Auftreten von „Smoke“ bei Vorliegen von bzw. bei Ausschluss von Vorhofthromben in LA/LAA

	<b>Gesamt</b>	<b>„Smoke“</b>	<b>kein „Smoke“</b>
--	---------------	----------------	---------------------

<b>Nachweis oder V. a. Vorhofthrombus in LA / LAA</b>	33	15 (39,5%)	18 (6,1%)	
<b>Thrombus in LA ausgeschlossen</b>	301	23 (60,5%)	278 (93,9%)	
<b>Gesamt</b>	334	38	296	<b>p≤0,01</b>

Die Inzidenz von Vorhofthromben ist bei Patienten mit „Smoke“ im Bereich des linken Vorhofes signifikant höher als bei Patienten ohne „Smoke“ ( $p \leq 0,01$ ; Chi-Quadrat-Test).

Im Folgenden werden von 334 Patienten insgesamt 301 Patienten ohne Vorhofthromben in der TEE betrachtet. 33 Patienten mit Nachweis eines Vorhofthrombus in der TEE oder bestehendem Verdacht entfallen in den folgenden Berechnungen; sie wurden bereits in der Gruppe der Patienten mit Thromben in der TEE betrachtet.

#### III.4.2.1. Abhängigkeit vom Geschlecht

„Smoke“ (ohne Vorhofthrombus in der TEE) im Bereich des linken Vorhofes bzw. Vorhofes lag bei 23 Patienten vor, davon 6 Frauen und 17 Männer (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: „Smoke“ in Abhängigkeit vom Geschlecht



	<b>Gesamt n=301</b>	<b>Patienten mit „Smoke“ n=23</b>	<b>Patienten ohne „Smoke“ n=278</b>	
Frauen	76	6 (26,1%)	70 (25,2%)	
Männer	225	17 (73,9%)	208 (74,8%)	p=0,92

Bezüglich des Geschlechts ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von „Smoke“ (p = 0,92; Chi-Quadrat-Test).

#### III.4.2.2. Abhängigkeit vom Alter

Das Durchschnittsalter in der Gruppe der Patienten mit „Smoke“ im Bereich des linken Vorhofes betrug 67,8 +/- 11,2 Jahre, in der Gruppe der Patienten ohne „Smoke“ lag das Durchschnittsalter bei 64,9 +/- 11,9 Jahre (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: „Smoke“ in Abhängigkeit vom Alter

	<b>Patienten mit „Smoke“ n=23</b>	<b>Patienten ohne „Smoke“ n=278</b>	
Alter der Patienten	67,8 +/-11,2 Jahre	64,9 +/- 11,9 Jahre	p = 0,079.

Es zeigte sich eine dahingehende Tendenz, dass Patienten ohne „Smoke“ jünger waren als Patienten mit „Smoke“ in der TEE (p = 0,079).

### III.4.2.3. Abhängigkeit von stattgehabten Thrombembolien

4 von 23 Patienten mit „Smoke“ (17,4 %) hatten in der Vergangenheit mindestens einen Apoplex erlitten, davon ein Patient mehrere. Bei 22 von 278 Patienten (7,9 %), die weder thrombotisches Material noch „Smoke“ aufwiesen, waren arterielle Embolien in der Vorgeschichte bekannt (Apoplex n=15; TIA n=3; PRIND n=2; periphere arterielle Embolie n=2) (s. Tabelle 10).

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen stattgehabten Thrombembolien und „Smoke“ im linken Vorhof nachgewiesen werden ( $p \leq 0,05$ ).

Tabelle 10: „Smoke“ in Abhängigkeit von stattgehabten arteriellen Embolien

	gesamt n = 301	ohne „Smoke“ (ohne Vorhoffthromben) n = 278	mit „Smoke“ (ohne Vorhoffthromben) n = 23	
stattgehabte arterielle Embolien	26	22 (7,9%)	4 (17,4%)	
keine arteriellen Embolien	275	256 (92,1%)	19 (82,6%)	<b>P≤0,05</b>

### III.4.2.4. Abhängigkeit von arterieller Hypertonie

Arterielle Hypertonie lag bei 12 der 23 Patienten mit „Smoke“ (52,2 %) vor. In der Gruppe der Patienten ohne Vorhofthromben und ohne „Smoke“ litten 116 von 278 Patienten (41,7%) unter arterieller Hypertonie (s. Tabelle 11).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Arterieller Hypertonie und „Smoke“ im linken Vorhof war nicht nachzuweisen ( $p = 0,33$ ).

#### III.4.2.5. Abhängigkeit von Adipositas

Adipositas lag bei 3 der 23 Patienten mit „Smoke“ (13,0 %) vor. In der Gruppe der Patienten ohne „Smoke“ waren 57 von 278 Patienten adipös (20,5 %) (s. Tabelle 11).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Adipositas und „Smoke“ im linken Vorhof zeigte sich nicht ( $p = 0,39$ ).

#### III.4.2.6. Koronare Herzerkrankung

9 der 23 Patienten (39,1 %) mit „Smoke“ im linken Vorhof wiesen zum Zeitpunkt der Untersuchung eine koronare Herzerkrankung auf, während 59 von 278 Patienten (21,2%) ohne Thrombus bzw. „Smoke“ unter einer koronaren Herzkrankheit litten (s. Tabelle 11).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem alleinigen Vorliegen von „Smoke“ (ohne gleichzeitiges Vorliegen von Vorhofthromben) und vorbestehender KHK zeigte sich ( $p \leq 0,05$ ).

#### III.4.2.7. Kardiomyopathie

Eine Kardiomyopathie war bei keinem der 23 Patienten mit „Smoke“ bekannt. 16 von 278 Patienten (5,8 %) der Gruppe ohne „Smoke“ oder Vorhofthromben wiesen eine Kardiomyopathie auf (s. Tabelle 11).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Kardiomyopathie und „Smoke“ im linken Vorhof konnte nicht gezeigt werden ( $p = 0,24$ ).

#### III.4.2.8. Myokardinfarkt

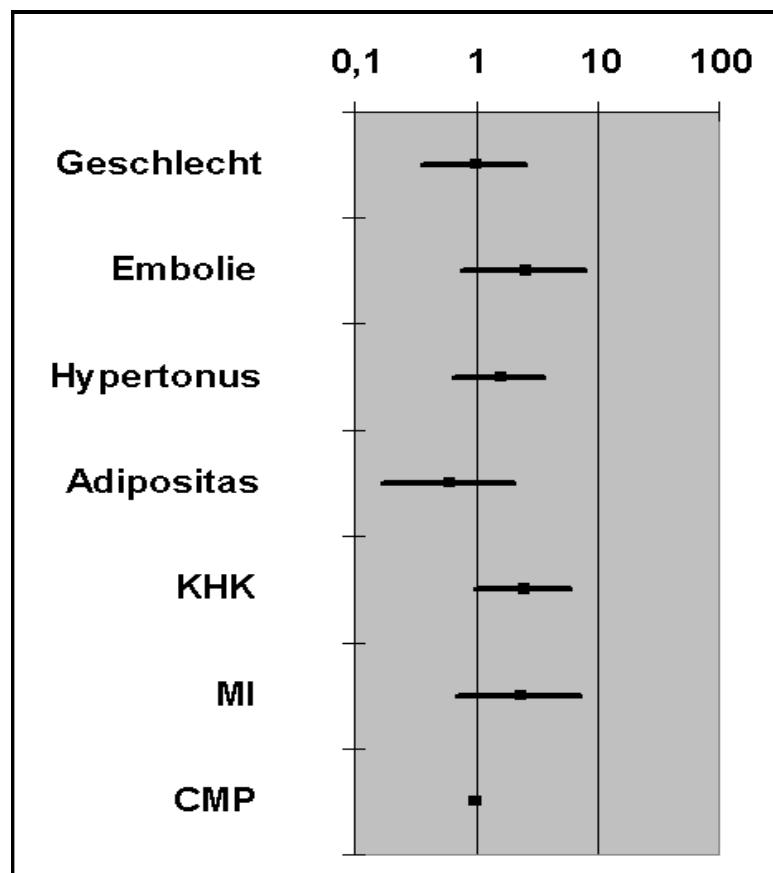
Einen Myokardinfarkt hatten 4 der 23 Patienten (17,4%) mit „Smoke“ erlitten, während 24 von 278 Patienten (8,6%) der Gruppe ohne „Smoke“ oder Vorhofthromben einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte erlitten hatten (s. Tabelle 11).

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen stattgehabtem Myokardinfarkt und „Smoke“ im linken Vorhof ( $p = 0,17$ ).

Tabelle 11: „Smoke“ in Abhängigkeit von Grunderkrankungen

	<b>Gesamt n = 301</b>	<b>mit „Smoke“ n = 23</b>	<b>ohne „Smoke“ n = 278</b>
art. Hypertonie	128	12 (52,2%)	116 (41,7%)
Adipositas	60	3 (13,0%)	57 (20,5%)
KHK	68	9 (39,1%)	59 (21,2%)
Kardiomyopathie	16	0	16 (5,8%)
erlittener Myokardinfarkt	28	4 (17,4%)	24 (8,6%)

Abb. 6: univariate Analyse des Einflusses verschiedener Grunderkrankungen auf „Smoke“



III.4.2. Mögliche Prädiktoren für das Vorliegen von „Smoke“ im Bereich des LA/LAA bei Patienten mit und ohne Vorhofthromben in der TEE

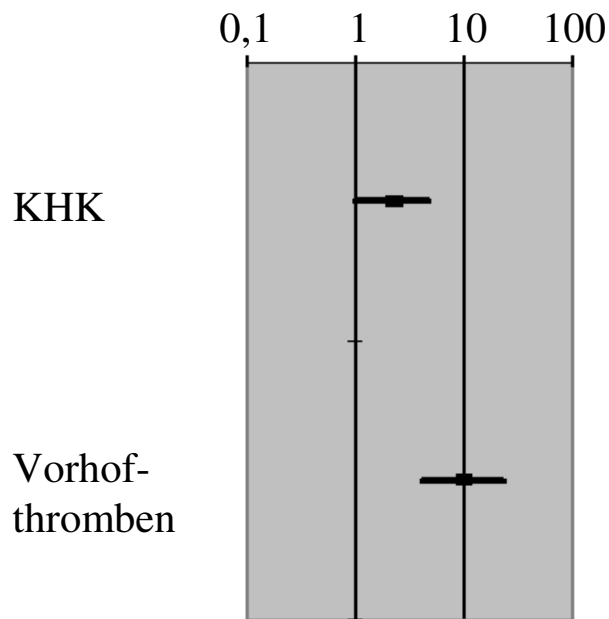
Für die Durchführung der multiplen logistischen Regression bezüglich verschiedener möglicher Prädiktoren für „Smoke“ wurden sowohl 301 Patienten ohne Vorhoffthromben wie auch 33 Patienten mit Vorhoffthromben berücksichtigt (insgesamt 334 Patienten).

Von den möglichen Einflussvariablen Geschlecht, Vorhoffthromben, stattgehabte Embolie, Hypertonie, Adipositas, Koronare Herzerkrankung, stattgehabter Myokardinfarkt und Kardiomyopathie stellten sich nach Durchführung der multiplen logistischen Regression lediglich Vorhoffthromben ( $p \leq 0,05$ ) und koronare Herzerkrankung ( $p = 0,015$ ) als Variablen mit signifikantem Einfluss auf das Vorliegen von „Smoke“ heraus.

Die Odds Ratio für das Vorliegen von „Smoke“ lag für die Variable Vorhoffthromben bei 9,70 und für die Variable koronare Herzerkrankung bei 2,19 (s. Abbildung 7).

Wurden lediglich die 301 der 334 Patienten mit Vorhoffthrombus-Ausschluss in der TEE betrachtet, ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen stattgehabten Thrombembolien und „Smoke“ im linken Vorhof ( $p = 0,019$ ).

Abb. 7: Odds Ratio für das Vorliegen von „Smoke“ (multivariat Analyse)



### **III.5. Kardioversion**

305 Kardioversionen wurden durchgeführt: Davon 178 externe elektrische (58,4%), 122 interne (40%) und 5 pharmakologische (1,6%) Kardioversionen.

Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Kardioversion betrug 64,5 +/- 9,3 Jahre.

#### **III.5.1. elektrische Kardioversion**

##### **III.5.1.1. externe elektrische CV**

Es wurden 178 externe elektrische Kardioversionen durchgeführt. Davon waren 149 Kardioversionen (84%) erfolgreich und 29 Kardioversionen (16%) frustran (s. Tabelle 12).

##### **III.5.1.2. interne elektrische CV**

Von 122 durchgeführten internen elektrischen Kardioversionen waren 100 Kardioversionen erfolgreich (82%) und 22 Kardioversionen frustan (18%). Kardioversionen mit einem Frührezidiv nach wenigen Sinusschlägen wurden als erfolglose Kardioversion gewertet (s. Tabelle 12).

Tabelle 12: Vergleich der Erfolgsquoten interner und externer Kardioversionen

	<b>Gesamt</b>	<b>Erfolgreich</b>	<b>Frustran</b>	
<b>Interne CV</b>	n1=122	100 (82 %)	22 (18 %)	n.s.
<b>Externe CV</b>	n2=178	149 (84 %)	29 (16 %)	n.s.
gesamt	n=300	249	51	

Die Erfolgsrate ist unabhängig von der Art der angewandten Kardioversion ( $p > 0,05$ ; Chi-Quadrat-Test).

### III.5.1.3. pharmakologische CV

Es erfolgten 5 pharmakologische Kardioversionen bei 2 Patientinnen und 3 Patienten, von denen alle erfolgreich waren (100 %). Bei 4 Kardioversionen wurde Cordarex (Amiodaron) und bei einer Cordichin eingesetzt. Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe betrug 75,9 +/- 13,0 Jahre.

### III.5.2. spontane Konversion in den Sinusrhythmus



Bei 19 Patienten (9 w; 10 m) sistierte das Vorhofflimmern spontan, sodass eine Kardioversion nicht durchgeführt wurde. Bei 3 Patienten (1 w; 2 m) ereignete sich die Spontankonversion in den Sinusrhythmus noch bevor eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt wurde.

Konversionen in den Sinusrhythmus unter eingeleiteter Behandlung mit einem Betablocker wurden als Spontankonversion und nicht als pharmakologische Kardioversion gewertet.

### III.5.3. Nicht durchgeführte Kardioversionen und „Loss of information“

12 geplante Kardioversionen wurden wegen chronischer bzw. zu langer Genese des Vorhofflimmerns (n=2), wegen Ablehnung der Kardioversion oder der Antikoagulation nach CV (n=2) oder wegen alternativer Behandlungsformen oder aus anderen Gründen (n=6) nicht durchgeführt.

### **III.6. Komplikationen der transösophagealen Echokardiographie**

Es wurden keine nennenswerten Komplikationen im Rahmen der Durchführung der transösophagealen Echokardiographie dokumentiert.

### **III.7. Komplikationen der CV**

Bis auf Hautrötungen und leichte Verbrennungen im Bereich der „Patches“ wurden keine klinisch relevanten Komplikation der elektrischen Kardioversion berichtet. Auch bezüglich der pharmakologischen Kardioversionen traten keine Komplikationen (insbesondere keine proarrhythmischen Ereignisse) auf.

### **III.8. Komplikationen der Antikoagulation**

Es kam zu keinen klinisch bedeutenden hämorrhagischen Komplikationen oder Hb-wirksamen Blutungen im Verlauf der Nachbeobachtungszeit.

### **III.9. Follow up**

Das mittlere Follow-up liegt bei 49,9 +/- 75,7 Tagen. Bei keinem der 334 untersuchten Patienten wurde im Zeitraum der Nachbeobachtung während oder nach der Kardioversion eine klinisch relevante periphere oder zentrale Thrombembolie diagnostiziert.

Es zeigten sich auch keine klinisch relevanten Blutungskomplikationen oder Hb-wirksamen Blutungen.

Von den 33 Patienten, bei denen sich thrombotisches Material im linken Vorhof zeigte bzw. ein Thrombus nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, wurden 8 Patienten (24,2%) erneut mit der transösophagealen Echokardiographie untersucht. 6 der 8 Patienten wiesen in der erneut durchgeführten transösophagealen Echokardiographie kein thrombotisches Material im linken Vorhof mehr auf. 4 dieser Patienten konnten kardiovertiert werden: davon eine Patientin frustan und 3 Patienten erfolgreich.

Und 2 der 8 Patienten wiesen in der wiederholt durchgeführten Echokardiographie zum zweiten Mal thrombotisches Material im Bereich des linken Vorhofes auf: Ein Patient konnte schließlich nach Ausschluss thrombotischen Materials nach weiterer Antikoagulation erfolgreich extern kardiovertiert werden, während bei dem anderen Patienten keine weitere transösophageale Echokardiographie mehr durchgeführt wurde. 25 der 33 Patienten (75,8%; Frauen n=10; Männer n=15) wurden nach Feststellung thrombotischen Materials im linken Vorhof nicht erneut auf Thromben untersucht, sondern einer dauerhaften Antikoagulation zugeführt.

## **IV. Diskussion**

Zielsetzung dieser Studie war die Überprüfung der Sicherheit und der Effizienz der TEE-geführten Kardioversion ohne vorherige Antikoagulation. Wir untersuchten 334 Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen im Zeitraum vom 20. Januar 1993 bis zum 2. Mai 2003 im Klinikum rechts-der-Isar eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss von Vorhofthromben vor geplanter Kardioversion durchgeführt wurde. Dabei stellt die vorliegende Arbeit eine der größten „Single-Center“-Studien im Hinblick auf die TEE-geführte Kardioversion dar.

Die TEE-geführte Kardioversion bei Patienten mit länger als 48 Stunden bestehendem Vorhofflimmern ohne vorherige Antikoagulation ist nach den Ergebnissen unserer Studie als eine sicheres und effizientes Verfahren anzusehen. Ein erhöhtes Risiko thrombembolischer Komplikationen konnte nicht beobachtet werden. Eine zumindest leichte Reduktion hämorrhagischer Zwischenfälle ist aufgrund einer kürzeren Antikoagulationsdauer zu erwarten.

### **IV.1.1. Gegenwärtige Behandlungsempfehlungen**

Die Richtlinien der internationalen kardiologischen Gesellschaften zur Kardioversion von persistierendem Vorhofflimmern verlangen, den Patienten mindestens drei Wochen vor der Kardioversion therapeutisch wirksam (INR 2.0-3.0) zu antikoagulieren. Nach erfolgreicher Kardioversion muss dann eine wirksame Antikoagulation für mindestens weitere vier Wochen aufrecht erhalten werden (Levy<sup>53</sup>, S. 1315; McNamara<sup>59</sup>, S.1025). Diese ist mit zusätzlichem Aufwand und einem erhöhten Risiko für das Auftreten von

Blutungskomplikationen verbunden. Deshalb sollte bei geplanter Kardioversion die Dauer der Antikoagulation so kurz wie möglich gestaltet werden ohne das Embolierisiko ansteigen zu lassen.

Dies ließe sich durch einen Verzicht auf die Antikoagulation vor der Kardioversion erreichen. Hierbei muss sichergestellt werden, dass ein mindestens vergleichbarer Schutz vor thrombembolischen Schlaganfällen wie bei dem konventionellen Vorgehen gewährleistet ist. Bedingung für einen Verzicht auf die Antikoagulation vor der CV muss der sichere Ausschluss vorbestehender Thromben im Bereich des linken Vorhofes sein. Eine Untersuchungsmethode, die diesem Anspruch gerecht werden kann, ist die transösophageale Echokardiographie (TEE).

#### IV.1.2. Rate der in der TEE entdeckten Vorhofthromben

Eine Rate von 9,1% in der transösophagealen Echokardiographie entdeckter bzw. nicht sicher auszuschließender Vorhofthromben (35 von 383 Fällen) bei Patienten ohne oder mit nicht suffizienter Antikoagulation in der vorliegenden Studie deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren:

Manning et al. fanden in der transösophagealen Echokardiographie bei 34 Patienten Thromben im linken Vorhof. Dies entsprach 15% der Gesamtgruppe (Manning<sup>57</sup>, S. 1357). Santini et al. konnten bei insgesamt 49 Patienten mit persistierendem VHF weder thrombotisches Material noch spontanen Echokontrast („Smoke“) feststellen (0% Thromben, 0% „Smoke“) (Santini<sup>74</sup>, S. 2644).

Klein et al. berichteten von 12,5% Vorhofthromben in der TEE (7 von 56 Patienten) (Klein<sup>46</sup>, S. 203). Corrado et al. konnten in 9% (11 von 123 Patienten) Thromben in der TEE vor Cardioversion nachweisen (Corrado<sup>20</sup>, S. 141). Und Weiss et al. fanden eine

Rate an Thromben im linken Vorhof von 7% (2 von 30) der Patienten (Weiss<sup>87</sup>, S. 1053).

Wir konnte bei zwei Patienten thrombotisches Material im linken Vorhof trotz einer Antikoagulation im therapeutischen Bereich (INR 2,0 bis 3,0) von mindestens 3 Wochen erneut nachweisen. Eine entsprechende Erfahrung machten auch Orsinelli et al. (Orsinelli<sup>65</sup>, S. 1338). Dieser Befund stellt die Sicherheit des konventionellen Verfahrens (dreiwöchige Antikoagulation vor Kardioversion; keine Durchführung einer TEE zum Ausschluss von Vorhofthromben vor CV) in Frage. Möglich ist, dass weder die Dauer noch die Intensität der Antikoagulation zu jedem Zeitpunkt ausreichend war. Eine Kardioversion wäre nach dem konventionellen Vorgehen trotz bestehendem Vorhofthrombus erfolgt und hätte eine Thrombembolie nach sich ziehen können. In der vorliegenden Studie persistierten die in der zuvor durchgeführten TEE entdeckten Vorhofthromben auch nach fortgesetzter Antikoagulation mit Marcumar bei 2 der 33 Patienten (6,1%), bei denen Vorhofthromben in der TEE gefunden wurden. Hierin liegt ein entscheidender Vorteil der TEE-geführten Kardioversion: Ein auch nach mehrwöchiger Therapie mit Marcumar weiterbestehender Vorhofthrombus kann in einer wiederholt durchgeführten transösophagealen Echokardiographie diagnostiziert und eine Kardioversion zugunsten einer Fortführung der Antikoagulation hinausgezögert werden. Andererseits könnte auch eine Veränderung des thrombotischen Materials im Sinne einer Organisation des Thrombus nach mehrwöchiger AK eine mögliche Embolisierung verhindert haben (Corrado<sup>20</sup>, S. 143). Dafür spräche, dass die Thrombembolieraten beider Vorgehensweisen in den Literaturangaben nicht wesentlich voneinander abweichen.

Stoddard et al. stellten fest, dass eine drei- bis fünfwöchige Antikoagulation selten ausreichte, um einen bestehenden Thrombus im linken Vorhof aufzulösen oder zumindest sich organisieren zu lassen (Stoddard<sup>79</sup>, S.1212). Auch Corrado stellte bei

zwei Patienten eine Persistenz des thrombotischen Materials im Bereich des linken Vorhofes trotz einer suffizienten Antikoagulation über einen Zeitraum von mehr als 4 Wochen fest (Corrado <sup>20</sup>, S. 142). Auch wenn eine Organisation i. S. einer Verfestigung und Fixierung des thrombotischen Materials unter der Antikoagulation möglich wäre, sollte auf eine Kardioversion bei Thrombuspersistenz verzichtet werden (Corrado <sup>20</sup>, S. 143).

#### IV.1.3. Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofthromben im Bereich des linken Vorhofes

In der Literatur konnten bestimmte echokardiographische und klinische Parameter als Variablen mit Einfluss auf das Risiko einer Thrombembolie bei nicht-rheumatischem Vorhofflimmern identifiziert werden. Unter anderem sind hier stattgehabte Embolien bzw. Zustand nach TIA oder zerebralem Insult, arterielle Hypertonie, Alter über 65 Jahre, Zustand nach Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus und links-ventrikuläre Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz genannt worden (Fuster <sup>34</sup>, S.1893; Levy <sup>53</sup>, S. 1300). Vorhofflimmern, das auf eine Hyperthyreose zurückzuführen ist, stellte ebenfalls einen Risikofaktor für einen thrombembolischen Schlaganfall dar (Fuster <sup>35</sup>, S. 2132).

Von den möglichen Einflussvariablen Geschlecht, „Smoke“, stattgehabte Embolie, Hypertonie, Adipositas, Koronare Herzerkrankung, stattgehabter Myokardinfarkt und Kardiomyopathie stellten sich in unserer Studie lediglich „Smoke“ ( $p < 0,001$ ) und stattgehabte Embolie ( $p = 0,005$ ) als Variablen mit signifikantem Einfluss auf das Vorliegen von Vorhofthromben heraus.

Lag im Bereich des linken Vorhofes „Smoke“ vor, bestand ein 9,22-fach höheres Risiko für das Vorliegen von Vorhofthromben als bei Patienten ohne „Smoke“. Das Auftreten von „Smoke“ im Bereich des linken Vorhofes spricht für eine Verlangsamung des Blutflusses. Ein verlangsamter Blutfluss trägt entscheidend zur Thrombenbildung bei. Vorliegen von „Smoke“ in der TEE als ein Prädiktor für Vorhofthromben ist insofern nachzuvollziehen. So sehen auch Mügge et al. eine durch Vorhofflimmern verursachte Flussverlangsamung im LAA und ein damit assoziiertes Spontanecho („Smoke“) als allgemein anerkannte Prädisposition für die Entwicklung eines Vorhofthrombus und einer Thrombembolie (Mügge <sup>63</sup>, S. 605; Stoddard <sup>79</sup>, Ss. 1212+13; Tsai <sup>85</sup>, S. 330; Black <sup>13</sup>, S. 401; Zabalgoitia <sup>92</sup>, S. 1624; SPAF-Investigators <sup>84</sup>, S. 642; Goldman <sup>38</sup>, S. 1084). Grimm et al. haben „Smoke“ im LAA zumindest als Indikator für eine eingeschränkte Auswurfraction des linken Vorhofes und damit als Indikator für ein thrombogenes Milieu identifiziert (Grimm <sup>39</sup>, Ss. 1364-65). Stoddard et al. und andere Untersucher haben „left atrial spontaneous echocardiographic contrast“ in der TEE als einzigen unabhängigen Prädiktor für Thrombenbildung im linken Vorhof herausgefunden ( $p < 0,0002$ ) (Stoddard <sup>80</sup>, S. 457; Daniel <sup>23</sup>, S. 1207).

In unserer Studie trugen Patienten, die in der Vorgeschichte eine arterielle Embolie erlitten hatten, ein 2,6-fach höheres Risiko für das Vorliegen von Vorhofthromben als Patienten, die keine arterielle Embolie erlitten hatten. Sherman geht davon aus, dass Patienten mit VHF, die erstmalig einen Schlaganfall erlitten haben, in 20% oder mehr einen weiteren im Laufe eines Jahres erleiden (Sherman <sup>76</sup>, S. 68). Vorhofthromben im Bereich des linken Vorhofes könnten bei Patienten mit Vorhofflimmern arteriellen Embolien in der Vorgeschichte ursächlich zugrunde gelegen haben. Arterielle Embolien sind also als ein Prädiktor für das Vorliegen von Vorhofthromben anzunehmen.

Ein Zusammenhang zwischen „Smoke“, Vorhofthrombus und stattgehabtem kardioembolischem Ereignis konnte von einigen Autoren bestätigt werden (Goldman <sup>38</sup>,



S. 1084; Zabalgaitia<sup>92</sup>, Ss. 1625+6). Hart et al. stellten „Alter“, „Hypertonie“ und „stattgehabter Schlaganfall“ bzw. „TIA“ als Prädiktoren für einen ischämischen Hirninsult fest (Hart<sup>43</sup>, S. 185).

Die Inzidenz von Vorhofflimmern liegt bei älteren Patienten höher als bei jüngeren. Außerdem kommt es bei älteren Patienten häufiger zu einer Unterbrechung oder Verringerung der Antikoagulation mit Marcumar wegen hämorrhagischer Komplikationen. Wir konnten jedoch keine signifikant höhere Embolierate bei älteren Patienten nachweisen. Eine Erklärung für dieses Ergebnis könnte in der kürzeren Dauer der Antikoagulation mit Marcumar durch unser Vorgehen liegen: Bei keinem Patienten in unserer Studie kam es zu schwerwiegenden Blutungskomplikationen, die zu einer Verringerung oder Unterbrechung der Antikoagulation mit Marcumar geführt hätten. Andererseits könnte aber auch die Fallzahl dieser Studie für eine signifikant höhere Embolierate bei älteren Patienten zu gering gewesen sein.

#### IV.1.4. Häufigkeit von „Smoke“ im Bereich des linken Vorhofes in der transösophagealen Echokardiographie

„Smoke“ wird definiert als in der Echokardiographie sichtbare, sich langsam bewegende echodichte Kontraste im Bereich des linken Vorhofes bzw. Vorhofohres. Hierbei handelt es sich nicht um thrombotisches Material.

In unserer Studie wiesen 39 von 358 Patienten (10,9%) in der TEE „Smoke“ im linken Vorhof bzw. Vorhofohr auf. Weiss et al. fanden eine Prävalenz von 25% (7 von 28 Patienten) an „Spontaneous Echo Contrast“ im linken Vorhof vor Cardioversion (Weiss<sup>87</sup>, S. 1054). In einer anderen Arbeit konnte „spontaneous echocardiographic contrast“ im LA oder LAA bei 63% der mit TEE untersuchten Patienten detektiert werden. Hierbei handelte es sich allerdings um Patienten die nach klinischen und

echokardiographischen Parametern ein erhöhtes Risiko für kardioembolische Ereignisse trugen (SPAF-Investigators<sup>84</sup>, S. 642).

In unserer Studie zeigte sich „Smoke“ bei 15 von 33 Patienten (45,5 %) mit thrombotischem Material im linken Vorhof. Nur 23 von 301 Patienten (7,6%) ohne Vorhofthrombus wiesen „Smoke“ im Bereich des linken Vorhofes auf. Diese Befunde legen nahe, dass das Auftreten von „Smoke“ mit einer erhöhten Rate an Vorhofthromben einhergeht. Einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von „spontaneous echocardiographic contrast“ und Thromben in LA/LAA wurde von anderen Autoren bestätigt (SPAF-Investigators<sup>84</sup>, S. 642; Zabalgoitia<sup>92</sup>, Ss. 1624-25; Black<sup>13</sup>, S. 401; Tsai<sup>85</sup>, Ss. 329-30; Daniel<sup>23</sup>, S. 1207).

#### IV.1.5. Bedeutung von „Smoke“

„Smoke“ i. S. eines dichten spontanen Echokontrastes kann als ein Anzeichen eines thrombogenen Milieus verstanden werden. Eine vermehrte Neigung zur Koagulation des Blutes und eine verminderte Blutflussgeschwindigkeit werden dafür verantwortlich gemacht. Ein Zusammenhang zwischen „Spontaneous Echocontrast“, verminderter Blutflussgeschwindigkeit im linken Vorhof bzw. Vorhofohr, der Entstehung von Vorhofthromben und daraus folgend einem erhöhten Risiko zerebraler Thrombembolien ist gegeben (Zabalgoitia<sup>92</sup>, Ss. 1624-25; Goldman<sup>38</sup>, Ss. 1083-5; SPAF-Investigators<sup>84</sup>, Ss. 641+2)

#### IV.1.6. Risikofaktoren für das Auftreten von „Smoke“ im Bereich des linken Vorhofes

Von den möglichen Einflussvariablen Geschlecht, Vorhofthromben, stattgehabte Embolie, Hypertonie, Adipositas, koronare Herzerkrankung, stattgehabter

Myokardinfarkt und Kardiomyopathie stellten sich in unserer Studie lediglich Vorhofthromben ( $p < 0,001$ ), stattgehabte Embolie ( $p = 0,019$ ) und koronare Herzerkrankung ( $p = 0,015$ ) als Variablen mit signifikantem Einfluss auf das Vorliegen von „Smoke“ im Bereich des linken Vorhofes heraus.

Lag im Bereich des linken Vorhofes thrombotisches Material vor, bestand ein 9,7-fach höheres Risiko für das Vorliegen von „Smoke“ als bei Patienten ohne Vorhofthromben. Patienten mit koronarer Herzerkrankung trugen ein 2,2-fach höheres Risiko für das Vorliegen von „Smoke“ als Patienten ohne koronare Herzerkrankung.

Black et al. stellten Vorhofflimmern, Vorliegen einer Mitralstenose, stattgehabte Embolien in der Vorgeschichte und Dilatation des linken Vorhofes als unabhängige Prädiktoren für das Vorliegen von „Smoke“ im Bereich des linken Vorhofes fest (Black<sup>13</sup>, S. 400). Einen Zusammenhang zwischen „Smoke“ einerseits und Vorhofthromben bzw. arterieller Thrombembolie in der Vorgeschichte andererseits konnten Black et al. in einer weiteren Arbeit bestätigen (Black<sup>14</sup>, S. 455).

Wir konnten lediglich eine Tendenz zu häufigerem Auftreten von „Smoke“ im Bereich des linken Vorhofes bei höherem Patientenalter feststellen ( $p = 0,079$ ). Black et al. konnten ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Patientenalter und der Häufigkeit von „Smoke“ feststellen (Black<sup>13</sup>, S. 400). Eine Tendenz zu häufigerem Auftreten von „Smoke“ bei älteren Patienten ließe sich mit der Häufung kardialer Erkrankungen erklären, die für einen verlangsamten Blutfluss im linken Vorhof prädisponieren: Hierbei sind vor allem Vorhofflimmern bzw. -flattern und die Mitralstenose zu nennen. Auch ein dilatierter linker Vorhof trägt zu einer Verlangsamung des Blutflusses bei.

## IV.2. Embolische Ereignisse

Anhand des Verlaufs der 305 durchgeführten Kardioversionen und der 19 Spontankonversionen in einen Sinusrhythmus ließ sich in der vorliegenden Arbeit zeigen, dass kein klinisch relevantes embolisches Ereignis – weder im Sinne eines Schlaganfalls noch einer peripheren arteriellen Embolie – auftrat. In der unmittelbaren Nachbeobachtungszeit von 6 h nach der Kardioversion bzw. nach spontaner Konversion in den Sinusrhythmus, die für alle 324 Ereignisse bzw. geplanten Kardioversionen vorlag, zeigte sich in keinem der Fälle eine klinisch erkennbare Embolie. Von besonderer Bedeutung war der Zeitraum von fünf Tagen nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus, da in dieser Zeit eine spätestens unmittelbar nach der Kardioversion begonnene Aufsättigung des Patienten mit Marcumar (überlappend mit PTT-wirksamer Heparinisierung) abgeschlossen war. Danach befand sich der INR-Wert im therapeutisch wirksamen Bereich von 2,0 bis 3,0. Ab dann galten die gleichen Bedingungen und damit hypothetisch das identische Risiko wie für Patienten, die nach dem konventionellen Vorgehen zunächst 4 Wochen vor Kardioversion antikoaguliert wurden.

Unsere Beobachtungen decken sich gut mit den Erfahrungen, die andere Autoren gemacht haben: Manning et al. berichteten in zwei Arbeiten von 196 bzw. 82 Patienten mit sofortiger Kardioversion nach Ausschluss eines Vorhofthrombus, bei denen sich keine klinisch erkennbare Embolie im Anschluss an die Kardioversion ereignete (Manning<sup>57</sup>, S. 1358; Manning<sup>58-1</sup>, S.752). Auch Grimm et al. beobachteten bei 388 durchgeführten Kardioversionen bei insgesamt 417 Patienten kein kardioembolisches Ereignis (Grimm<sup>40</sup>). So auch Corrado et al. in ihrer Untersuchung (Corrado<sup>20</sup>; S.142). Die Ergebnisse der Studien von Stoddard und Petersen, die nicht konsequent eine Antikoagulation nach Kardioversion durchführten, und der Studien von Klein, Manning,

Corrado und Grimm bestätigen unsere Ergebnisse in Bezug auf die Thrombembolierate nach unmittelbarer Kardioversion.

Dies deckt sich gut mit den Beobachtungen, die Klein et al. in der ACUTE-Studie, eine auf 3000 Patienten angelegte und nach Einschluss von 1222 Patienten abgebrochene Multi-Center-Studie, gemacht haben: Die Anzahl embolischer Ereignisse lag bei 5 von 619 Patienten (0,8%) in der Gruppe der TEE-geführten sofortigen Kardioversion. In der konventionell behandelten Patientengruppe betrug die Embolierate 3 von 603 Patienten (0,5%) und war damit geringfügig - aber nicht signifikant - niedriger (Klein <sup>47</sup>, Ss. 1413+14). Jedoch war der Anteil der Patienten im Sinusrhythmus acht Wochen nach Kardioversion in der Gruppe der TEE-gesteuerten Kardioversion signifikant höher als in der Gruppe der konventionell therapierten Patienten - 71,1% gegenüber 65,2% -  $p=0,03$  (Klein <sup>47</sup>, S. 1416). Die niedrige Embolierate in der Gruppe der TEE-geführten Kardioversion bestätigt die Ergebnisse unserer Arbeit: Zumindest konnte keine höhere Embolierate als bei dem konventionellen Vorgehen festgestellt werden.

#### IV.3. Risiko hämorrhagischer Komplikationen aufgrund der Antikoagulation

Aufgrund der antikoagulierenden Behandlung mit Marcumar bzw. Heparin besteht grundsätzlich ein ernstzunehmendes Risiko klinisch relevanter hämorrhagischer Zwischenfälle zumal es sich zu einem großen Teil um ältere Patienten mit weiteren Begleiterkrankungen handelte. In unserer Arbeit konnten jedoch keine Blutungen von klinischer Bedeutung festgestellt werden, die auf die Antikoagulation hätten zurückgeführt werden müssen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass auch in unserem Patientenkollektiv das Blutungsrisiko bei ca. 2,9% - 5,5% - vergleichbar mit den Literaturangaben hierzu - liegt (Klein <sup>47</sup>, Ss. 1414+5; Klein <sup>48</sup>, Ss. 163+4). Die Tatsache,

dass wir keine Blutungskomplikationen sahen, liegt zum einen sicherlich an der Fallzahl. Zum anderen ist bei unserer TEE-geführten Kardioversion die Dauer der Antikoagulation um ca. die Hälfte reduziert im Vergleich zum konventionellen Vorgehen. Dieser Sachverhalt führt zu einer weiteren Reduktion des Blutungsrisikos. Diese Annahme wird gestützt durch eine randomisierte Vergleichsstudie. So zeigten sich in der ACUTE-Studie antikoagulationsbedingte Hämorrhagien. Die Rate antikoagulationsbedingter Blutungen in der Gruppe der TEE-geführten Kardioversion war allerdings signifikant geringer als in der Gruppe der konventionell kardiovertierten Patienten (2,9% (18 von 619 Patienten) - gegenüber 5,5% (33 von 603) Patienten,  $P=0,03$ ) (Klein <sup>47</sup>, Ss. 1414+5; Klein <sup>48</sup>, Ss. 163+4). Dieser Unterschied in der Häufigkeit klinisch relevanter Blutungskomplikationen lässt sich allein durch die deutlich kürzere Antikoagulationsdauer der Patienten in der Gruppe der TEE-geführten Kardioversion erklären: Die vierwöchige Antikoagulation vor der Kardioversion entfiel in dieser Gruppe.

#### IV.4. Vorteile der TEE-geführten Kardioversion

Die Rolle der transösophageale Echokardiographie, vor CV bei persistierendem VHF atriale Thromben auszuschließen und damit die mehrwöchige Antikoagulation vor Kardioversion in der Mehrzahl der Fälle überflüssig zu machen, wurde in dieser Arbeit retrospektiv untersucht. Vorteile der TEE-geführten AK gegenüber dem konventionellen Vorgehen mit drei- bis vierwöchiger Antikoagulation vor KV ergeben sich aus der sofortigen Kardioversion nach Thrombenausschluss in der TEE:

Etwa 90% der Patienten mit Vorhofflimmern haben keine intra-atrialen Thromben und eine vorausgehende Therapie mit Marcumar für mindestens drei Wochen erübrigt sich. Die Dauer des Risikos hämorrhagischer Komplikationen (mit der Notwendigkeit einer stationären Aufnahme, Bluttransfusionen oder notfallmäßiger Operation oder leichter Komplikationen wie Nasenbluten, Hämaturie oder Menorrhagie) wird um drei bis vier Wochen verkürzt. Damit verkürzt sich auch der Zeitraum, in dem der Patient durch eine insuffiziente Antikoagulation (mangelnde Compliance, mangelhafte INR-Kontrolle) dem Risiko eines kardioembolischen Ereignisses ausgesetzt wird. Effektiv ist die Zeit der Antikoagulation wesentlich länger als die geforderten 3 bis 4 Wochen vor Kardioversion. Ryman et al. gehen in ihrer Studie von einer durchschnittlichen Antikoagulationsdauer vor Kardioversion von 12 (4-74) Wochen aus (Ryman<sup>73</sup>, S. 77). Eine Erklärung hierfür könnte in der Schwierigkeit liegen, durchgehend einen stabilen INR-Wert zwischen 2,0 und 3,0 zu erreichen. Ferner ließen sich logistische Probleme bei der Organisation einer Kardioversion unmittelbar im Anschluss an die Mindest-Antikoagulationsdauer dafür verantwortlich machen. Durch eine Kardioversion unmittelbar nach Ausschluss von Thromben in der TEE ließe sich die Dauer der Antikoagulation mit Marcumar also im klinischen Alltag um eine erheblich längere Zeitspanne verkürzen als um 3 bis 4 Wochen. Außerdem führt die sofortige CV zu einer erhöhten Patientenakzeptanz und -compliance, wenn Sinusrhythmus erreicht wird und die Symptome des Vorhofflimmerns nicht für Wochen weiterbestehen. Vorhofflimmern verursacht bereits nach Stunden bis Tagen Änderungen der elektrophysiologischen Eigenschaften des atrialen Myokards, welche die Aufrechterhaltung der Arrhythmie begünstigen (Wijffels<sup>88</sup>, Ss. 1956 ff. und S. 1962). Dadurch könnte die Kardiovertierbarkeit erschwert werden. Je früher die Kardioversion nach Einsetzen der Rhythmusstörung erfolgt, desto höher ist die Erfolgsrate.

Insbesondere die Gefahr der hämorrhagischen Komplikationen führt häufig dazu, dass der behandelnde Arzt die Antikoagulation absetzt, auf eine subtherapeutische Dosis reduziert oder erst gar keine Antikoagulation durchführt. So erhalten bis zu 25% der 75- bis 84-jährigen Patienten und bis zu 57% der 85-jährigen und älteren Patienten trotz Indikation keine adäquate Antikoagulation (Carlsson <sup>19</sup>, Ss. 1382+83; Schlicht <sup>75</sup>, S. 292). Patienten, die eine mehrwöchige Antikoagulation erhalten, zeigen häufig intermittierend subtherapeutische Werte. So liegen in einer Studie der European-Atrial-Fibrillation-Trial-Study-Group 35% der gemessenen INR-Werte in der Behandlungszeit unterhalb der auf 2,5 festgelegten unteren Grenze (EAFT-Study Group <sup>29</sup>, S. 6). Eine schwedische Studie geht davon aus, dass die mittlere Dauer der Antikoagulation bis zur Durchführung der Kardioversion 12 Wochen beträgt (Ryman <sup>73</sup>, S. 77). Verantwortlich gemacht werden Schwierigkeiten bei der Einstellung der Marcumartherapie und logistische Probleme (Ryman <sup>73</sup>, S. 78). 12 Patienten hatten bei Einschluss in unsere Studie eine subtherapeutische Dosierung (n=2) oder eine zu kurze Antikoagulation (n=10) erhalten.

Ein weiterer Vorteil der TEE-geführten Kardioversion liegt in der Kosteneffizienz: Durch eine kürzere Antikoagulationsdauer lassen sich Arzneimittelkosten (Marcumar) und Laborkosten (Bestimmung des Quick- bzw. INR-Wertes) einsparen.

Die Annahme, eine Antikoagulation nach TEE-geführter Kardioversion sei - ebenso wie die Antikoagulation vor Kardioversion - verzichtbar, wurde durch die Tatsache widerlegt, dass sich Thromben auch erst nach erfolgreicher Kardioversion bilden können (Omran <sup>64</sup>, S. 134; Black <sup>12</sup>, Ss. 2512+3; Orsinelli <sup>65</sup>, S. 1338; Grimm <sup>39</sup>, S. 1365). Besonders in dem Zeitraum unmittelbar nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus besteht aufgrund des „Atrial Stunning“ und des „Remodeling“ ein



deutlich erhöhtes Risiko der Thrombenbildung im Bereich des linken Vorhofes bzw. Vorhofohres (Grimm<sup>39</sup>, S. 1365; DeSilva<sup>25</sup>, S. 890). Daher verzichteten wir bei unserem Vorgehen zwar auf eine mindestens dreiwöchige Antikoagulation vor der Kardioversion, wenn Vorhofthromben in der transösophagealen Echokardiographie ausgeschlossen werden konnten. In der vierwöchigen Antikoagulation nach erfolgreicher Kardioversion unterschied sich unser Vorgehen jedoch nicht von den Empfehlungen der internationalen kardiologischen Gesellschaften. Durch eine mindestens vierwöchige konsequente Antikoagulation jedes Patienten nach Kardioversion erreicht das Vorgehen unserer Studie eine vergleichbare Sicherheit in Bezug auf thrombembolische Ereignisse wie bei der Kardioversion mit einer vorangehenden und anschließenden Antikoagulation.

## **V. Zusammenfassung**

Die aktuellen Richtlinien für die Kardioversion von Vorhofflimmern schreiben eine mindestens drei-wöchige Antikoagulation vor und mindestens vier-wöchige Antikoagulation nach erfolgreicher Kardioversion (INR 2.0-3.0) bei länger als 2 Tagen bestehendem Vorhofflimmern vor.

Die transösophageale Echokardiographie bietet bei geringer Komplikationsrate eine zuverlässige und sichere Methode, um thrombotisches Material im linken Vorhof auszuschließen. Eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss von Thromben ermöglicht damit eine Kardioversion von persistierendem Vorhofflimmern ohne drei-wöchige Antikoagulation vor Kardioversion.

### **V.1. Methoden**

In einer retrospektiven Studie wurden 334 Patienten (87 Frauen, 247 Männer) mit seit mehr als 48 h bestehendem VHF und ohne bestehende suffiziente Antikoagulation eingeschlossen (Alter 65,2 +/- 9,5 Jahren). Als primärer Endpunkt wurde die Thrombembolie, als sekundäre Endpunkte schwere Blutungskomplikationen und Persistenz der Vorhofthromben bis zur Folge-TEE nach einem Monat definiert. Nach Ausschluss von Vorhofthromben in der TEE erfolgte unter begonnener Antikoagulation mit Marcumar (überlappend mit PTT-wirksamer Heparinisierung) eine elektrische oder eine pharmakologische Kardioversion. Bei Vorhofthrombennachweis wurde nach

mindestens vier-wöchiger Antikoagulation eine erneute transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss der Persistenz des Thrombus durchgeführt.

## **V.2. Ergebnisse**

Es wurden 383 TEE bei insgesamt 334 Patienten durchgeführt. Hierbei konnten in 35 der 383 TEE (9,1%) Thromben im Bereich des LA bzw. LAA nachgewiesen bzw. nicht sicher ausgeschlossen werden.

Es wurden 305 Kardioversionen durchgeführt (extern elektrisch n=178, intern elektrisch n=122 und pharmakologisch n=5). Bei Durchführung der transösophagealen Echokardiographien und der Kardioversionen ereigneten sich keine klinisch relevanten Komplikationen. Es kam zu keinen nennenswerten Blutungskomplikationen bei der Antikoagulation.

Geschlecht, Hypertonie, Adipositas, koronare Herzerkrankung, stattgehabter Myokardinfarkt und Kardiomyopathie zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Vorhofthromben ( $p > 0,05$ ). Lediglich „Smoke“ ( $p < 0,001$ ) und stattgehabte Embolien ( $p = 0,005$ ) stellten sich als Variablen mit signifikantem Einfluss auf das Vorliegen von Vorhofthromben heraus.

Es zeigte sich eine Tendenz, dass „Smoke“ im Bereich des linken Vorhofes häufiger bei älteren als bei jüngeren Patienten festgestellt werden konnte ( $p = 0,079$ ).

Vorbestehender Vorhofthrombus ( $p < 0,001$ ), stattgehabte Embolien ( $p = 0,019$ ) und KHK ( $p = 0,015$ ) stellten sich als Risikofaktoren für „Smoke“ im Bereich des linken Vorhofes heraus. Für Geschlecht, bekannte Hypertonie, Adipositas und Kardiomyopathie zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf das Vorliegen von „Smoke“ ( $p > 0,05$ ).

### **V.3. Schlussfolgerung**

Die TEE-geführte Kardioversion bei Patienten mit länger als 48 Stunden bestehendem Vorhofflimmern ohne vorherige Antikoagulation ist als ein sicheres und effizientes Verfahren anzusehen. Ein erhöhtes Risiko thrombembolischer Komplikationen konnte nicht beobachtet werden. Eine zumindest leichte Reduktion hämorrhagischer Zwischenfälle ist aufgrund einer kürzeren Antikoagulationsdauer zu erwarten. Außerdem ergeben sich durch die TEE-geführte Kardioversion Vorteile in Bezug auf Kosteneffizienz, Hospitalisationsdauer und Patientenakzeptanz.

## **VI. Literaturverzeichnis**

- 1 Abbott WM, Maloney RD, Mc Cabe CC, Lee CE, Wirthlin LS. Arterial embolism: a 44 year perspective. *Am J surg* 1982; 143:460-464.
- 2 Aberg H. Atrial fibrillation. I. A study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material. *Acta Med Scand* 1969; 185:373-379.
- 3 Allessie MA, Bonke FIM, Schopman FJG. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II: the role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes. *Circ Res.* 1976; 39:168-177.
- 4 Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman RG. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:851-855.
- 5 Aschenberg W, Schlüter M, Kremer P, Schröder E, Siglow V, Bleifeld W. Transoesophageal two-dimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:163-166.
- 6 Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the Goat. *Circulation* 1997; 96:3157-63.
- 7 Ausma J, Wijffels M, van Eys G, Koide M, Ramaekers F, Allessie M, Borgers M. Dedifferentiation of atrial cardiomyocytes as a result of chronic atrial fibrillation. *Am J Pathol* 1997; 151:985-97.
- 8 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. 271:840-844.
- 9 Bjerkelund C, Orning O. An evaluation of DC shock treatment of atrial arrhythmias. *Acta med scand* 1968; 184:481-491.
- 10 Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969; 23:208-216.
- 11 Black IW, Hopkins AP, Lincoln CLL, Walsh WF. Evaluation of transesophageal echocardiography before cardioversion of atrial fibrillation and flutter in nonanticoagulated patients. *Am Heart J* 1993. 126:375-381.
- 12 Black IW, Fatkin D, Sagar KB, Khandheria BK, Leung DY, Galloway JM, Feneley MP, Walsh WF, Grimm RA, Stollberger C, Verhorst PMJ, Klein AL. Exclusion of atrial thrombus by transoesophageal echocardiography does not preclude embolism after

cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation*. 1994; 89:2509-2513.

13 Black IW, Hopkins AP, Lee LCL, Walsh WF, Jacobson BM. Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis. *JACC* 1991; 18:398-404.

14 Black IW, Chesterman CN, Hopkins AP, Lee LCL, Chong BH, Walsh WF. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *JACC* 1993; 21:451-7.

15 The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323:1505-1511.

16 Boutjdir M, Le Heuzey J, Lavergne T, Chauvaud S, Guize L, Carpentier A, Peronneau P. Inhomogeneity of cellular refractoriness in human atrium: factor of arrhythmia? *PACE Pacing Clin Electrophysiol*. 1986; 9:1095-1100.

17 Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-years follow up in the Framingham Study. *JAMA* 1985; 254:3449-53.

18 Cairns JA, Connolly SJ. Nonrheumatic atrial fibrillation: Risk of stroke and role of antithrombotic therapy. *Circulation* 1991; 84:469-481.

19 Carlsson J, Tebbe U, Rox J, Harmjan D, Haerten K, Neuhaus KL, Seidl F, Niederer W, Miketic S, for the ALKK Study Group. Cardioversion of atrial fibrillation in the elderly. *Am J Cardiol* 1996; 78:1380-84.

20 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; 115:140-3.

21 Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone CM, Smith PK, Corr RB, 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 Thor Card Surg*. 1991; 101:406-426.

22 Daniel WG, Erbel R, Kasper W, Visser CA, Engberding R, Sutherland GR, Grube E, Hanrath P, Maisch B, Dennig K, Schartl M, Kremer P, Angermann C, Iliceto S, Curtius JM, Mügge A. Safety of transesophageal echocardiography. A multicenter survey of 10,419 examinations. *Circulation* 1991; 83:817-821.

23 Daniel WG, Nellessen U, Schröder E, Nonnast-Daniel B, Bednarski P, Nikutta P, Lichtlen PR. Left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease: an indicator for an increased thromboembolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:1204-11.

24 Daoud EG, Marcovitz P, Knight BP, Goyal R, Man KC, Strickberger SA, Armstrong WF, Morady F. Short-term effect of atrial fibrillation on atrial contractile function in humans. *Circulation* 1999; 99:3024-3027.

- 25 DeSilva RA, Graboys TB, Podrid PJ, Lown B. Cardioversion and defibrillation. 1980; 100:881-95.
- 26 Dispersyn GD, Ausma J, Thone F, Flameng W, Vanoverschelde JLJ, Allessie MA, Ramaekers FCS, Borgers M. Cardiomyocyte remodelling during myocardial hibernation and atrial fibrillation: prelude to apoptosis. *Cardiovascular Research* 1999; 43:947-57.
- 27 Dunn M, Alexander J, de Silva R, Hildner F. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1989; 95:Suppl:118S-127S.
- 28 The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Dehaene I, D'Hooghe M, Marchau M et al. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255-1262.
- 29 The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Dehaene I, D'Hooghe M, Marchau M et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995; 333:5-10.
- 30 Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, Krause-Steinrauf H, Kurtzke JF, Nazarian SM, Radford MJ, Rickles FR, Shabetai R, Deykin D. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 327:1406-1412.
- 31 Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, Feneley MP. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: Evidence for „Atrial Stunning“ as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:307-316
- 32 Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalance, age, distribution and gender of patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995; 155:469-473.
- 33 Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in nonrheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987; 1:526-529.
- 34 Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22:1852-1923.
- 35 Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr, Klein WW, Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary 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 and Policy Conferences. *Circulation* 2001; 104:2118-50.

- 36 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.
- 37 Godtfredsen J. Atrial fibrillation: etiology, course and prognosis: A follow-up study of 1212 cases. Copenhagen, Denmark: Munksgaard; 1975.
- 38 Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Asinger RW, Safford R, et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF-III) study. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999; 12:1080-87.
- 39 Grimm RA, Stewart WJ, Maloney JD, Cohen, GI, Pearce GL, Salcedo EE, et al. Impact of electrical cardioversion for atrial fibrillation on left atrial appendage function and spontaneous echo contrast: characterization by simultaneous transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22:1359-66.
- 40 Grimm RA, Agler DA, Vaughn SE, Thamarasan M, Chung MK, Scalia G, Murray RD, Thomas JD, Klein AL. For the ACUTE investigators, The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA. TEE-guided anticoagulation in patients undergoing electrical cardioversion of atrial fibrillation: results from the ACUTE Registry. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:Suppl A:353A. abstract.
- 41 Grimm RA, Stewart WJ, Arheart KL, Thomas JD, Klein AL. Left atrial appendage „stunning“ after electrical cardioversion of atrial flutter: an attenuated response compared with atrial fibrillation as the mechanism for lower susceptibility to thromboembolic events. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:582-9.
- 42 Harjai KJ, Mobarek SK, Cheirif J, Boulos LM, Murgu JP, Abi-Samra F. Clinical variables affecting recovery of left atrial mechanical function after cardioversion from atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:481-6
- 43 Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL, for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:183-7.
- 44 Hinton RC, Kistler JP, Fallon JT, Friedlich AL, Fisher CM. Influence of etiology of atrial fibrillation on incidence of systemic embolism. *Am J Cardiol* 1977; 40:509-513.
- 45 Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349:1019-26.
- 46 Klein AL, Grimm RA, Black IW, Leung DY, Chung MK, Vaughn SE, Murray D, Miller DP, Arheart KL et al. Cardioversion guided by transesophageal echocardiography: the ACUTE Pilot Study: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:200-9.
- 47 Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF. Use of



transoesophageal Echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344:1411-20.

48 Klein AL, Murray RD, Grimm RA, Li J, Apperson-Hansen C, Jasper SE, Goodman-Bizon AS, Lieber EA, Black IW. Bleeding complications in patients with atrial fibrillation undergoing cardioversion randomized to transesophageal echocardiographically guided and conventional anticoagulation therapies. *Am J Cardiol* 2003; 92:161-5.

49 Konings KTS, Kirchhof CJHJ, Smeets JLRM, Wellens HJJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1994; 89:1665-1680.

50 Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnat JP, Homes DR, 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.

51 Le Heuzey J, Boutjdir M, Gagey S, Lavergne T, Guize L. Cellular aspects of atrial vulnerability. In: Attuel P, Olsson SB, Schlepper M. eds. *The Atrium in Health and Disease*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing; 1989:81-94.

52 Lehmann G, Horcher J, Dennig K, Plewan A, Ulm K, Alt E. Atrial mechanical performance after internal and external cardioversion or atrial fibrillation. An echocardiographic study. *Chest* 2002; 121:13-18.

53 Levy S, Breithardt G, Campbell RWF, Camm AJ, Daubert JC, Allessie M, Aliot E, Capucci F, Cosio F, Crijns H, Jordaens L, Hauer RNW, Lombardi F, Lüderitz B (working group on arrhythmias of the European Society of Cardiology). Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J* 1998; 19:1294-1320.

54 Louie EK, Liu D, Reynertson SI, Loeb HS, Mc Kiernan TL, Scanlon PJ, Hariman RJ. "Stunning" of the left atrium after spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:2081-6.

55 Mancini GBJ, Goldberg AL. Cardioversion of atrial fibrillation: Consideration of embolization, anticoagulation, prophylactic pacemaker, and long-term success. *Am Heart J* 1982; 104:617-21.

56 Manning WJ, Reis GJ, Douglas PS. Use of transesophageal echocardiography to detect left atrial appendage thrombi before percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: a prospective study. *Br Heart J* 1992; 67:170-173.

57 Manning WJ, Silvermann DI, Keighley CS, Oettgen P, Douglas PS; Transesophageal echocardiography facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1354-61.

58-1 Manning WJ, Silvermann DI, Gordon SPF, Krumholz HM, Douglas PS; Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with the use of

transoesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med* 1993; 328:750-755.

58-2 Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Come PC, Doherty RM, Munson JT, Douglas PS. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: Relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1535-40

59 McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: Review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003; 139:1018-1033.

60 Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J.* 1959; 58:59-70.

61 Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1962; 140:183-188.

62 Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1964; 67:200-220.

63 Mügge A, Kühn H, Nikutta P et al. Assessment of left atrial appendage function by biplane transoesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: Identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:599-607.

64 Omran H, Jung W, Rabahieh R, Schimpf R, Wolpert C, Hagendorff A, Fehske W, Lüderitz B. Left atrial chamber and appendage function after internal atrial defibrillation: a prospective and serial transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:131-8.

65 Orsinelli DA, Pearson AC. Usefulness of transesophageal echocardiography to screen for left atrial thrombus before elective cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1993; 72:1337-9.

66 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.

67 Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1:175-179.

68 Petersen P, Godtfredsen J. Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke* 1986, 17:622-626.

69 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.

- 70 Pritchett ELC. Management of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 326:1264-1271.
- 71 Ramdat Misier AR, Opthof T, Hemel van NM, Defauw JJAM, Bakker de JMT, Janse MJ, Capelle van FJL. Increased dispersion of 'refractoriness' in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19:1531-1535.
- 72 Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Schlij MJ. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res*. 1988; 62:395-410.
- 73 Ryman J, Frick M, Frykman V, Rosenqvist M. Duration of warfarin sodium therapy prior to electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Intern Med* 2003; 253:76-80.
- 74 Santini, M, Pandozi C, Toscano S, Castro A, Altamura G, Jesi AP, Gentilucci, G, Villani M, Scianaro MC. Low energy intracardiac cardioversion of persistent atrial fibrillation. *PACE* 1998; 21:2641-50.
- 75 Schlicht JR, Davis RC, Naqi K, Cooper W, Rao BV. Physician practices regarding anticoagulation and cardioversion of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156:290-294.
- 76 Sherman OG, Hart RG, Easton JD. The secondary prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Arch Neurol* 1986; 43:68-70.
- 77 Shively BK, Gelgand EA, Crawford MH. Regional left atrial stasis during atrial fibrillation and flutter: Determinants and relation to stroke. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1722-1729.
- 78 Smeets JLRM, Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen SJ. The wavelength of the cardiac impulse and reentrant arrhythmias in isolated rabbit atrium. The role of heart rate, autonomic transmitters, temperature and potassium. *Circ Res* 1986;58:96-108.
- 79 Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Longaker RA. Transesophageal echocardiographic guidance of cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 1995;129:1204-15.
- 80 Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: A transoesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:452-459.
- 81 Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. *Circulation* 1991; 84:527-539.
- 82 Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343:687-691.

- 83 Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation. *Lancet* 1996; 348:633-38.
- 84 The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal Echocardiographic Correlates of Thromboembolism in High-Risk Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 1998; 128:639-47.
- 85 Tsai LM, Chen YH, Fang CJ, Lin LJ, Kwan CM. Clinical implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonrheumatic atrial fibrillation. 1992; 70:327-331.
- 86 Weinberg DM, Mancini GBJ. Anticoagulation for cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63:745-746.
- 87 Weiss R, Marcovitz P, Knight BP, Bahu M, Souza JJ, Zivin A, Goyal R, Daoud EG, Man KC, Strickberger SA, Armstrong WF, Morady F. Acute changes in spontaneous echo contrast and atrial function after cardioversion of persistent atrial flutter. *Am J Cardiol* 1998; 82:1052-5.
- 88 Wijfels MC, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92:1954-68.
- 89 Wolf PA, Abbott RD, Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991. 22:983-988.
- 90 Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation: A major contributor to stroke in the elderly. *Arch Int Med* 1987; 147:1561-1564.
- 91 Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978; 28:973-7.
- 92 Zabalgaitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transoesophageal echocardiography correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31:1622-6.