

**MR-tomographische Evaluation der Inzidenz zerebraler  
Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern und  
linksatrialen Thromben**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

vorgelegt von  
Florian Henkel  
aus Bonn

2007

Anfertigung mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

**1. Gutachter: Prof. Dr. T. Sommer**

**2. Gutachter: Prof. Dr. D. Decker**

**Tag der Mündlichen Prüfung: 25.07.2007**

Aus dem Institut für Experimentelle und Klinische Radiologie  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Direktor: Prof. Dr. H.-H. Schild

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der  
ULB Bonn [http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch  
publiziert.

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern



# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. EINLEITUNG</b> .....  | <b>7</b>  |
| <b>2. HINTERGRUND</b> .....   | <b>8</b>  |
| 2.1 Definition des Vorhofflimmerns .....  | 8         |
| 2.2 Epidemiologie .....   | 8         |
| 2.3 Pathophysiologie .....  | 8         |
| 2.4 Ätiologie.....  | 13        |
| 2.5 Klinische Einteilung .....  | 18        |
| 2.6 Klinische Symptomatik .....   | 19        |
| 2.7 Diagnostik .....  | 19        |
| 2.8 Komplikationen .....  | 20        |
| 2.9 Therapie.....   | 23        |
| <b>3. METHODEN</b> .....  | <b>29</b> |
| 3.1 Patientenpopulation .....   | 29        |
| 3.2 Klinische Untersuchung .....  | 30        |
| 3.3 Medikamentöse Therapie .....  | 30        |
| 3.4 Echokardiographie .....   | 31        |
| 3.5 MR-tomographische zerebrale Bildgebung .....  | 31        |
| 3.6 Definitionen und Endpunkte .....  | 32        |
| 3.7 Statische Auswertung/Analyse.....   | 33        |
| <b>4. ERGEBNISSE</b> .....  | <b>34</b> |
| 4.1 Inzidenz zerebraler Embolien bei Studieneinschluss .....  | 34        |
| 4.2 Inzidenz zerebraler Embolien unter Antikoagulation .....  | 35        |
| 4.3 Zerebrale Embolien und INR .....  | 35        |
| 4.4 Vorhofthromben unter antikoagulativer Therapie.....   | 36        |
| 4.5 Tabellen .....  | 37        |
| 4.6 Abbildungen .....   | 39        |
| <b>5. DISKUSSION</b> .....  | <b>41</b> |
| 5.1 Anwendungen der MRT beim Schlaganfall .....   | 41        |
| 5.1.1 Schlaganfall und MRT .....  | 41        |
| 5.1.2 Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls.....  | 41        |
| 5.1.3 Grundlagen des diffusionsgewichteten MRT und FLAIR-Technik.....   | 43        |
| 5.1.4 Klinische Anwendung des diffusionsgewichteten MRT beim Schlaganfall.....  | 50        |
| 5.1.5 MRT und Schlaganfalltherapie .....  | 51        |
| 5.2 MR-tomographische Evaluation der Inzidenz zerebraler Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern und linksatrialen Thromben ..... | 52        |
| 5.2.1 Inzidenz zerebraler Embolien bei Studieneinschluss ohne Antikoagulation .....   | 52        |
| 5.2.2 Inzidenz zerebraler Embolien unter Antikoagulation .....  | 54        |
| 5.2.3 Vorhofthromben unter antikoagulativer Therapie.....   | 55        |
| 5.2.4 Studienlimitationen .....   | 55        |
| 5.2.5 Schlussfolgerung .....  | 55        |

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| <b>6. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>      | <b>57</b> |
| <b>7. LITERATURVERZEICHNIS .....</b> | <b>59</b> |
| <b>8. DANKSAGUNG .....</b>           | <b>69</b> |

## 1. EINLEITUNG

Ergebnisse dieser Arbeit wurden unter den Autoren Strach et al. in der wissenschaftlichen Zeitschrift „Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren“ mit dem Titel „MR-tomographische Evaluation der Inzidenz zerebraler Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern und linksatrialen Thromben“ veröffentlicht (Fortschr Röntgenstr 2005; 177: 1706-1712).

Vorhofflimmern begünstigt durch eine Beeinträchtigung der Hämodynamik die Bildung linksatrialer Thromben. Das Risiko eines klinisch manifesten zerebralen ischämischen Insults erhöht sich bei Patienten mit Vorhofflimmern um den Faktor 3-5 (Ferro, 2004; Hart et al., 2003; Wolf et al., 1991). Bis dato basieren die Zahlen zur Inzidenz zerebraler Infarkte bei Patienten mit Vorhofflimmern und linksatrialen Thromben auf Studien mit klinischen Endpunkten. Die wahre Inzidenz klinisch symptomatischer und asymptomatischer zerebraler Embolien bei diesem Patientenkollektiv ist - sowohl bei Erstdiagnose als auch unter kontinuierlicher antikoagulativer Therapie - bisher nicht bekannt.

Die zerebrale Magnetresonanztomographie insbesondere in Kombination mit der diffusionsgewichteten Bildgebung bietet die Möglichkeit, zerebrale Infarkte mit hoher Sensitivität und Spezifität nachzuweisen (Gonzalez et al., 1999). Somit ist das Verfahren in idealer Weise geeignet, eine Risikostratifizierung für das Auftreten zerebraler Embolien durchzuführen und die Wirksamkeit unterschiedlicher Therapieregime zu beurteilen.

Ziel dieser prospektiven Studie war es, 1) die Inzidenz zerebraler Embolien mittels MRT/Diffusionsbildgebung (DWI) bei Patienten mit neu diagnostiziertem Vorhofflimmern und linksatrialen Thromben bei Studienbeginn, 2) die Größenänderung der linksatrialen Thromben unter 12-monatiger kontinuierlicher Antikoagulation mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) sowie 3) die Inzidenz neuer zerebraler Embolien unter 12-monatiger kontinuierlicher Antikoagulation zu bestimmen.

## **2. HINTERGRUND**

### ***2.1 Definition des Vorhofflimmerns***

Unter Vorhofflimmern versteht man eine paroxysmale, persistierende oder permanente Herzrhythmusstörung durch ungeordnete Vorhofftätigkeit mit Frequenzen von 350 bis 600 pro Minute. Im EKG zeigen sich anstelle von P-Zacken sogenannte „Flimmerwellen“ (f Wellen), mit ständig wechselnder Größe, Gestalt und Frequenz, die sich wenig von der isoelektrischen Linie abheben (Kannel und Wolf, 1992; Josephson und Zimetbaum, 2002).

### ***2.2 Epidemiologie***

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung. Sowohl Inzidenz als auch Prävalenz des Vorhofflimmerns nehmen mit dem Alter zu. Mit 0,1% bis 0,2% ist die Prävalenz vor dem 55. Lebensjahr gering. Nach dem 55. Lebensjahr verdoppelt sie sich ungefähr mit jeder Dekade und erreicht mit 80 Jahren Werte zwischen 7 bis 10% (Feinberg et al., 1995; Go et al., 2001; Wolf et al., 1991). Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Wegen der durchschnittlich höheren Lebenserwartung leben jedoch ebenso viele Frauen mit Vorhofflimmern wie Männer (Go et al., 2001). In den EU-Ländern mit ihren 375 Millionen Einwohnern haben ungefähr 3,5 Millionen Personen Vorhofflimmern. Mit zunehmender Überalterung der Bevölkerung wird diese Zahl rasch ansteigen (Go et al., 2001; Mattle et al., 2003).

### ***2.3 Pathophysiologie***

Tachyarrhythmien, wie das Vorhofflimmern lassen sich in Störungen der Erregungsbildung, der Erregungsleitung und einer Kombination aus beiden aufteilen.



## **Störungen der Erregungsbildung**

### **Gesteigerte Automatie**

Neben der elektrischen Impulsformation im Sinusknoten kann automatische Schrittmacheraktivität in spezialisierten Vorhoffasern, Fasern des Atrioventrikularknotens und den Purkinjefasern beobachtet werden. Myokardzellen zeigen normalerweise keine Schrittmacher-Aktivität. Eine Steigerung der normalen Automatie in latenten Schrittmacherfasern oder die Entwicklung einer abnormalen Automatie aufgrund partieller Depolarisation des Ruhemembranpotenzials entsteht in der Folge einer ganzen Reihe pathophysiologischer Veränderungen. Hierzu gehören: (1) Erhöhung der endogenen oder exogenen Katecholamine, (2) Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkaliämie), (3) Hypoxie oder Ischämie, (4) mechanische Effekte (z.B. erhöhte Wandspannung) und durch (5) Medikamente (z.B. Digitalis) (Josephson und Zimetbaum, 2002). Durch gesteigerte Automatie entstehende Tachykardien können nicht durch elektrische Stimulation ausgelöst oder unterbrochen werden.

### **Getriggerte Aktivität**

Durch getriggerte Aktivität induzierte Herzrhythmusstörungen treten nicht spontan auf, sondern setzen konditionierende Veränderungen der elektrischen Aktivität als Auslösemechanismus voraus. Getriggerte Aktivität kann durch frühe Nachdepolarisation entstehen oder Folge später Nachdepolarisation sein. Getriggerte Aktivität kann im Vorhof, im Ventrikel und im His-Purkinje-System unter bestimmten Bedingungen wie Erhöhung der lokalen Katecholamin-Konzentration, Hyperkaliämie, Hyperkalzämie und Digitalis-Überdosierung (verzögerte Nachdepolarisationen) oder bei Bradykardie, Hypokaliämie sowie in Phasen mit verlängerter Aktionspotenzialdauer (frühe Nachdepolarisation) beobachtet werden. All diese Veränderungen gehen einher mit einer Akkumulation von intrazellulärem Kalzium. Mit steigender Amplitude der Nachdepolarisation kann das Schwellenpotenzial überschritten werden, und es kann auf diese Weise repetitive Aktivität entstehen. Die genaue Bedeutung getriggelter Aktivität für die Entstehung spontaner klinischer Herzrhythmusstörungen ist unklar. Man geht aber davon aus, dass Tachyarrhythmien im Zusammenhang mit einer Digitalis-Intoxikation, mit einem akzelerierten idioventrikulärem Rhythmus bei akutem Myokardinfarkt und/oder Reperfusion entstehen sowie belastungsinduzierte ventrikuläre Tachykardien (VT)

durch getriggerte Aktivität, beruhend auf späten Nachdepolarisationen (delayed afterdepolarizations), ausgelöst werden (Josephson und Zimetbaum, 2002).

## **Störungen der Erregungsleitung**

### **Reentry**

Während eines normalen Herzzyklus beginnt die elektrische Aktivität im Sinusknoten und breitet sich von dort aufs ganze Herz aus. Jede Zelle des Herzmuskels wird der Reihe nach aktiviert. Dieser Erregungsimpuls schwächt sich erst dann ab, wenn sich alle Muskelzellen entladen haben und komplett refraktär sind. Während dieser absoluten Refraktärzeit gibt es für den kardialen Erregungsimpuls keine Möglichkeit, sich weiter auszubreiten. Der Impuls muss ausgelöscht werden, und vom Sinusknoten muss eine neue Erregung generiert werden. Falls eine Gruppe von Herzmuskelzellen, die von der initialen Erregungswelle nicht depolarisiert worden sind, zu der Zeit erregt werden, in der eigentlich die Entladung erfolgen sollte, so können diese Zellen als Quelle dienen, um erneut Herzareale zu erregen, die sich bereits entladen und von der initialen Erregungswelle erholt haben. Diesem Vorgang sind viele Bezeichnungen gegeben worden, die alle eine ähnliche Bedeutung haben: Reentry, kreisende Erregung, Kreisbewegung, reziproke Tachykardie (Rubart et al., 2005).

### **Anatomischer Reentry**

Die ersten Studien über Reentry wurden mit Modellen durchgeführt, die anatomisch definierte separate Erregungsleitungsbahnen hatten. Es konnte gezeigt werden, dass es (1) ein Areal mit unidirektionalem Block, (2) Rezirkulation des Erregungsimpulses zu seinem Erregungsursprung und (3) Elimination der Arrhythmie durch Durchtrennung der Leitungsbahn gab. Reentry-Tachykardien bedürfen einiger anatomischer und physiologischer Voraussetzungen zum Zustandekommen. Es muss zwei benachbarte aber elektrisch getrennte Leitungsbahnen geben, die deutliche Unterschiede in der Leitungsgeschwindigkeit und der Refraktärzeit aufweisen. Dabei muss die langsamere Leitungsbahn eine kürzere Refraktärzeit haben (Fogoros et al., 1992). Weil die zwei oder mehr Leitungsbahnen in Modellen mit anatomisch definierten Erregungsleitungsbahnen diese unterschiedlichen elektrophysiologischen Eigenschaften haben, wird (1) der Erregungsimpuls in der

refraktären Leitungsbahn blockiert, während (2) er sich in der adjazenten und langsamen Leitungsbahn, wegen der kürzeren Refraktärzeit ausbreitet. Insofern besteht ein unidirektionaler Block der refraktären Leitungsbahn. Aufgrund der langsamen Leitung trifft die Erregungswelle dann jedoch auf bereits wieder erregbares Gewebe von der ehemals refraktären Leitungsbahn. Diese wird nun durch den Impuls retrograd erregt. Aufgrund der kurzen Refraktärzeit der langsamen Leitungsbahn trifft die Erregungswelle auf bereits wieder erregbares Gewebe. Der Reentry Kreis ist geschlossen. Für einen kontinuierlichen Reentry muss die anatomische Länge des Stromkreises wenigstens genauso lang sein wie die Wellenlänge der kreisenden Erregung. Die Wellenlänge ist in diesem Fall definiert als das Produkt von Leitungsgeschwindigkeit und der längsten Refraktärzeit der Elemente des Erregungskreises (Rubart et al., 2005).

### **Funktioneller Reentry**

Beim funktionellen Reentry sind keine anatomischen Hindernisse vorhanden. Er kann in benachbarten Leitungsfasern auftreten, die unterschiedliche elektrophysiologische Eigenschaften aufweisen. Diese heterogenen elektrophysiologischen Eigenschaften des Herzmuskels werden durch lokale Unterschiede des transmembranalen Aktionspotenzials verursacht. Unterschiede in der Erregbarkeit und der Refraktärzeit sowie der anisotropen Verteilung des interzellulären Widerstandes begünstigen die Entstehung und Aufrechterhaltung von funktionellem Reentry (Krinsky, 1999).

### **Leading Circle Reentry**

Ein wichtiger Reentry Mechanismus ist der Reentry mit variablem Erregungszirkel (Leading Circle Reentry). Die Hauptmerkmale des Reentry mit variablem Erregungszirkel, der eine wichtige Rolle in der Entstehung des Vorhofflimmerns spielt sind, dass die Länge des Reentry-Kreises variabel ist, dass keine erregbare Lücke existiert und dass sich die Frequenz der Kreiserregung umgekehrt proportional zu der Refraktärzeit verhält. Die Entstehung des Reentry-Kreises erfolgt, indem die Erregungsfront Fasern mit kurzer Refraktärzeit folgt und in solchen mit einer längeren Refraktärzeit blockiert wird. Die Länge eines funktionierenden Erregungszirkels wird durch den kleinsten elektrischen Kreis determiniert, in dem die führende Erregungswelle gerade ausreichend in der Lage ist, Gewebe das noch relativ refraktär ist, zu erregen. Ändern sich die Parameter des Gewebes im Zirkel, also

insbesondere die Refraktärzeit, so resultiert auch eine Längenänderung des Erregungszirkels. Dies hat zur Folge, dass sich auch die Frequenz der Tachykardie verändert. Kurze Erregungszirkel können ein Herzflimmern hervorrufen. Charakteristischerweise existieren keine oder nur sehr kurze Phasen, in denen keine Erregung stattfindet (Erregungslücken). Für Erregungsimpulse außerhalb dieses bestehenden Erregungszirkels ist es schwierig den Erregungszirkel neu zu starten, zu stimulieren und ihn zu beenden (Krinsky, 1999). Theoretisch könnten Medikamente, welche die Refraktärzeit verlängern und die Weiterleitung nicht verzögern auf Grund des Reentry mit variablem Erregungszirkel die Frequenz einer Tachykardie verlangsamen. Sie würden Tachykardien mit Erregungslücken bis zu dem Zeitpunkt nicht beeinflussen, an dem die Verlängerung der Refraktärzeit die Dauer der Erregungslücke überschreitet. Medikamente die vor allem die Erregungweiterleitung verlangsamen, hätten eine große Wirkung auf Tachykardien mit Erregungslücken und kaum einen Effekt auf Tachykardien, die durch den Reentry mit variablem Erregungszirkel verursacht sind (Rubart et al., 2005).

### **Zufälliger Reentry**

Ein weiterer Mechanismus für das Vorhofflimmern ist der zufällige Reentry, welcher sich kontinuierlich und zufällig fortpflanzt, indem der Erregungsimpuls erneut Areale depolarisiert, die kurz zuvor bereits erregt worden sind.

### **Anisotroper Reentry**

Anisotroper Reentry kann ebenfalls zu Vorhofflimmern führen. Diese Form des Reentry wird durch strukturelle Besonderheiten der Zellen bedingt, die Variationen der Reizleitungsgeschwindigkeit und der Refraktärzeit nach sich ziehen. Insbesondere die differente Verteilung der Gap Junctions entlang der Quer- und Längsachse der Zellen kann die Reizweiterleitung verlangsamen oder blockieren und somit einen Reentry verursachen (Peters et al., 1997; Uzzaman, et al., 2000). Die Reizweiterleitung kann auch in Herzgewebe, welches normale transmembranale Potenziale und einheitliche Refraktärzeiten besitzt in Quer- und Längsrichtung unterschiedlich erfolgen. Es ist möglich, dass die Reizleitung in paralleler Richtung zu der Längsachse der Muskelfasern blockiert ist, und in transversaler Richtung ein Ausbreiten des Erregungsimpulses erfolgt, welcher dann wiederum die blockierten Areale depolarisieren kann. Unterschiede in den Refraktärzeiten der

Herzmuskelzellen sind keine notwendige Voraussetzung für diese Form des Reentry. Der anisotrope Reentry wurde im atrialen und im ventrikulären Herzen beobachtet (Peters et al., 1997).

### **Reentry als Ursache von Tachykardien**

Reentry ist wahrscheinlich die häufigste Ursache von vielen verschiedenen Formen der Tachyarrhythmie, insbesondere den mannigfaltigen Formen der supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien, des Herzflatterns und -flimmerns. Es ist jedoch sehr schwierig eindeutig zu belegen, dass der Mechanismus des Reentry in vitro oder im intakten Herzen überhaupt existiert. Des Weiteren gibt es viele andere Faktoren, wie die bereits erwähnte autonome Stimulation und die getriggerte Aktivität der Herzmuskelzellen, welche die elektrophysiologischen Eigenschaften des Herzens beeinflussen. Dies erschwert die Bestimmung einer eindeutigen Ursache für viele Formen der Arrhythmie (Rubart et al., 2005).

## **2.4 Ätiologie**

### **Arterielle Hypertension**

Die häufigste begleitende Erkrankung des Vorhofflimmerns ist die arterielle Hypertension. Obgleich die Prävalenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit einer arteriellen Hypertension nur bei ca. 5 - 10% liegt (Morris und Hurst, 1980), bedingt die Häufigkeit der Grunderkrankung, dass ca. 50% der Patienten mit Vorhofflimmern und einer identifizierbaren Begleiterkrankung (Kannel et al., 1992) an einem Hochdruck leiden. Eine Brücke zwischen diesen epidemiologischen Daten und der Ätiologie der Herzrhythmusstörung ergibt sich aus den pathophysiologischen Auswirkungen der konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie mit ihrer diastolischen Funktionsstörung und dem erhöhten Füllungsdruck auf Funktion und Struktur des linken Vorhofs. Auf diese Zusammenhänge weist auch die deutliche Steigerung des Erkrankungsrisikos bei elektrokardiographisch nachweisbarer linksventrikulärer Hypertrophie hin ("Risk ratio" bei linksventrikulärer Hypertrophie: 3,0; bei arterieller Hypertension ohne linksventrikuläre Hypertrophie hingegen 1,9) (Kannel et al., 1992).

Als therapeutische Konsequenz ist bei diesen Patienten eine antihypertensive Behandlung mit dem Ziel einer Hypertrophieregression abzuleiten.

### **Koronare Herzkrankheit**

Zwar ist Vorhofflimmern eine häufige Begleiterscheinung akuter Koronarsyndrome (bis zu 20% beim akuten Myokardinfarkt) (Hildebrandt et al., 1994, Rajale et al., 1985), aber in der CASS-Studie (Cameron et al., 1988) fand sich unter den 18 343 Patienten des CASS (Coronary Artery Surgery Study)-Registers Vorhofflimmern bei nur 116 Patienten (0,6%). Es war korreliert mit dem Lebensalter, mit männlichem Geschlecht, einer Mitralinsuffizienz und einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion. Vorhofflimmern war ein unabhängiger prognosebestimmender Faktor (Verdoppelung des Risikos). Unter 1176 Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit waren in einer englischen Studie (Kramer et al., 1982) nur 10 Patienten mit Vorhofflimmern (0,8%) vertreten. Dabei fanden sich meist eine ausgeprägte Störung der linksventrikulären Funktion und eine Mitralinsuffizienz. Vorhofflimmern bei koronarer Herzkrankheit wurde als Marker einer ausgedehnten myokardialen Schädigung betrachtet. Vorhofflimmern beim akuten Myokardinfarkt mag bei einem Teil der betroffenen Patienten mit der Infarktlokalisierung zu erklären sein. So berichten Hod et al. (1987), daß 7 von 214 Patienten mit akutem Myokardinfarkt früh (innerhalb von 3 Std.) Vorhofflimmern entwickelten (3%). Dabei lag stets ein inferiorer Myokardinfarkt vor. In der Regel handelte es sich um einen Verschluss des Ramus circumflexus vor Abgang eines großen Vorhofastes, alle 7 Patienten hatten AV-Blockierungen II. und III. Grades. Neben einer linksatrialen Ischämie könnten vagale Mechanismen als begünstigende Faktoren diskutiert werden. Hervorzuheben ist jedoch, dass das Auftreten von Vorhofflimmern beim akuten Myokardinfarkt wohl in der Regel auf eine ausgeprägtere linksventrikuläre Funktionsstörung hinweist, dass Komplikationen wie Herzinsuffizienz, Kammertachykardien und Kammerflimmern häufiger auftreten (Pedersen et al., 1996) und dass Vorhofflimmern beim akuten Myokardinfarkt mit einer signifikant höheren Mortalität einhergeht. So lag in einem Kollektiv von Kobayashi et al. (1992) die Krankenhaussterblichkeit bei 25,4% und in einem Vergleichskollektiv bei nur 11,7%. Nach einer Untersuchung von Behar et al. (1992) waren Patienten mit Vorhofflimmern älter (68,6 vs. 62,3 Jahre), hatten häufiger eine Herzinsuffizienz (70 vs. 35%). Die Prognose war ernster (Sterblichkeit nach 1 Jahr, bzw. nach 5 Jahren: 18,6% und 43,3% vs. 8,2% und 25,4% im Vergleichskollektiv). Nach den

Ergebnissen einer Multivarianzanalyse war Vorhofflimmern allerdings kein unabhängiger prognosebestimmender Faktor.

### **Herzklappenfehler**

Unter den kongenitalen Vitien ist insbesondere der Vorhofseptumdefekt von Vorhofflimmern begleitet. Bis zu 15% der Erwachsenen entwickeln diese Herzrhythmusstörung (Tikoff et al., 1968), nicht selten auch erst nach operativem Verschluss. Wesentliche Ursache ist wohl die Volumenbelastung der Vorhöfe. Bei den postoperativ auftretenden Fällen werden Folgen der Vorhofkanülierung diskutiert. Zwar ist Vorhofflimmern im Rahmen eines rheumatischen Vitium cordis heute wesentlich seltener geworden als noch vor einer Generation, dennoch ist dieser Anteil mit 10 - 20% (Alpert, 1988; Kannel et al., 1982) nicht zu vernachlässigen. Hervorzuheben ist ein signifikant häufigeres Auftreten bei Frauen. Die Prävalenz von Vorhofflimmern bei der Mitralstenose wird mit bis zu 40% angegeben. Vorhofflimmern korreliert hier mit dem Lebensalter und der Vorhofgröße. Biopsien vom Herzohr bei operierten Patienten (Bailey et al., 1968) zeigen eine moderate bis schwere Fibrose und auch eine Störung der Faserarchitektur. Die Prävalenz von Vorhofflimmern bei der rheumatischen Mitralinsuffizienz wird mit bis zu 75% angegeben. Bei der nicht rheumatischen Mitralinsuffizienz liegt die Prävalenz bei bis zu 40% (Selzer und Katayama, 1972). Während bei der Mitralstenose die vermehrte Wandspannung des linken Vorhofs ätiologisch wirksam sein dürfte, wird bei der Mitralinsuffizienz die Volumenbelastung des Vorhofs durch die Regurgitation anzuschuldigen sein.

### **Herzinsuffizienz**

Die Prävalenz von Vorhofflimmern bei der Herzinsuffizienz wird mit 10 bis 20% angegeben (Morris und Hurst, 1980). Je nach untersuchtem Kollektiv ist die Prävalenz sehr unterschiedlich. So sind es ca. 10% in der Framingham-Studie (Kannel et al., 1982), während in stationären Kollektiven der Anteil bis zu 40% ansteigt (Ali et al., 1993; Lip et al., 1994). Unklar ist, wie oft Vorhofflimmern den Anstoß zur kardialen Dekompensation gibt, bzw. wie oft sich Vorhofflimmern erst im Gefolge der kardialen Dekompensation einstellt. Nach klinischer Erfahrung scheint zumindest bei Patienten mit vorwiegend diastolischer Funktionsstörung des linken Ventrikels der erste Mechanismus der häufigere.

## **Kardiomyopathien**

Die Prävalenz von Vorhofflimmern wird bei den hypertrophen Kardiomyopathien mit ca. 10% angegeben (Morris und Hurst, 1980). Das Auftreten dieser Herzrhythmusstörung insbesondere bei Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie signalisiert eine ernste Prognose (McKenna et al., 1981; Samukawa et al., 1987) und erfordert oft eine rasche Konversion der Rhythmusstörung. In einem Kollektiv von Brembilla-Perrot et al. (1993) war Vorhofflimmern die häufigste Ursache von Synkopen (18 von 27 Patienten mit Synkopen hatten paroxysmales Vorhofflimmern).

## **Hyperthyreose**

Vorhofflimmern entwickelt sich bei ca. 10 - 20% der Patienten mit manifester Hyperthyreose. Ferner kann auch eine subklinische Hyperthyreose, wie beispielsweise ein kompensiertes toxisches Adenom, für Vorhofflimmern verantwortlich sein. So fand sich z.B. bei 75 älteren Patienten mit Vorhofflimmern ein mit einer latenten Hyperthyreose konsistenter TSH-Test bei 6,6% der Patienten (Tajiri et al., 1986). Forfar (1979) geht davon aus, daß bei ca. 10% der als idiopathisch eingestuften Patienten mit Vorhofflimmern die Ursache in einer Hyperthyreose (auch latent) zu suchen ist. Wichtige ätiologische Faktoren sind ein erhöhter adrenerger Tonus und eine Verkürzung des atrialen Aktionspotenzials und damit der Refraktärzeit (Woeber, 1992).

## **Alkoholkonsum**

Eine Reihe klinischer Studien spricht dafür, dass sowohl chronischer Alkoholkonsum als auch ein akuter Alkoholexzess bei Patienten ohne Vorliegen eines gravierenden organpathologischen Substrats Anlaß zu paroxysmalem Vorhofflimmern sein kann (Cohen et al., 1988; Koskinen und Kupari, 1994; Kupari und Koskinen, 1991). Alkoholtoxische Wirkungen auf Myokard und Erregungsleitungssystem sowie Störungen der autonomen Regulation sind die wahrscheinlich dominierenden pathophysiologischen Mechanismen. Das relative Risiko für Vorhofflimmern wird mit 2,3 (Cohen et al., 1988) angegeben. Bei 289 Fällen mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern wurde in 36% idiopathisches Vorhofflimmern angenommen. Bei einem Teil dieser Patienten mit am Wochenende aufgetretenen Rhythmusstörungen fand sich überproportional häufig ein chronischer Alkoholkonsum (Kupari und Koskinen, 1991). Dieses Phänomen hat den Begriff des "holiday heart" geprägt.



## **Perikarderkrankungen**

Die Prävalenz von Vorhofflimmern bei akuter Perikarditis wird mit 5% angegeben (Morris und Hurst, 1980). Eine direkte Schädigung des Vorhofs durch den zugrundeliegenden Prozess wird wohl der wesentliche ätiologische Faktor sein. Bei der Perikarditis constrictiva liegt die Prävalenz mit 20% deutlich höher. Hier sind es sicher auch die hämodynamischen Auswirkungen mit erhöhten Vorhofdrücken, die die Herzrhythmusstörung begünstigen. Bei Vorhofflimmern mit nachweisbarem Perikarderguss sollte auch an die Möglichkeit eines malignen Perikardergusses gedacht werden, dem in der Mehrzahl der Fälle ein Bronchialkarzinom (40%) oder ein Mammakarzinom (22%) zugrunde liegt.

## **Wolff-Parkinson-White-Syndrom**

Die Prävalenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW-Syndrom) liegt bei 15% (Leather und Kerr, 1992). Degeneration einer Makro-Reentry-Tachykardie in Vorhofflimmern ist wahrscheinlich der dominierende Mechanismus. Disponierend sind eine hohe Tachykardiefrequenz und eine kurze anterograde Refraktärzeit der akzessorischen Bahn. Weiter werden hämodynamische Auswirkungen der Vorhofpfropfung ("contraction-excitation feedback") und eine Disposition durch eine gesteigerte Vorhofvulnerabilität diskutiert. Auch bei AV-Knoten-Reentry-Tachykardien kann es zum Auftreten von Vorhofflimmern kommen, wobei die Prävalenz hier niedriger ist.

## **Cor pulmonale**

Bei Patienten mit schweren pulmonalen Erkrankungen ist das Auftreten von komplizierendem Vorhofflimmern nicht ungewöhnlich (Incalzi et al., 1990). In Kollektiven von Patienten mit Vorhofflimmern wird die Prävalenz mit 2-3% (Hrowsaiva et al., 1987) angegeben. An der Ätiologie mögen Hypoxie, Azidose, Elektrolytverschiebungen (z.B. Hypokaliämie bei chronischer Cortisonmedikation) und adrenerge Mechanismen beteiligt sein. Darüber hinaus sind Auswirkungen einer antiobstruktiven Medikation (Betamimetika, Theophyllin) zu bedenken. Oft wechselt Vorhofflimmern mit einer multifokalen Vorhoftachykardie ab, wobei beide Herzrhythmusstörungen mitunter schwer voneinander unterschieden werden können.

## **2.5 Klinische Einteilung**

Es existieren unterschiedliche Klassifikationen des Vorhofflimmerns. Man unterscheidet dabei das Vorhofflimmern zum einen nach dem zeitlichen Verlauf, wobei hierzu zwei Klassifizierungsschemata publiziert wurden, einerseits von Levy (2000), andererseits von Gallagher und Camm (1998). Im klinischen Alltag hat sich die Einteilung nach Gallagher und Camm durchgesetzt. Hierbei wird das Vorhofflimmern unterteilt in paroxysmales, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern. Diese Unterteilung ist für den klinischen Alltag von therapeutischer Relevanz. Dabei beruht die Einteilung auf dem zeitlichen Verlauf, der Möglichkeit der Kardioversion und der ärztlichen Therapieentscheidung. Es werden den verschiedenen Erscheinungsformen des Vorhofflimmerns dabei jeweils spezifische therapeutische Maßnahmen zugeordnet (Kardiovertierbarkeit, Antikoagulation, Frequenzregulierung) (Carlsson und Neuzner, 2000). Nach den bestehenden Richtlinien des „American College of Cardiology“ (ACC), der „American Heart Association“ (AHA) und der „European Society of Cardiology Board“ (ESC) werden dabei die unterschiedlichen Gruppen des Vorhofflimmerns wie folgt charakterisiert: Vorhofflimmern nach zwei oder mehr Episoden wird als rezidivierend bezeichnet. Paroxysmal bedeutet, dass rezidivierendes Vorhofflimmern auftritt und dieses spontan in den Sinusrhythmus konvertiert. Dauert Vorhofflimmern länger als 48 Stunden an und konvertiert nicht spontan in den Sinusrhythmus, so wird es als persistierendes Vorhofflimmern bezeichnet. Der Übergang in ein permanentes Vorhofflimmern wird definiert als elektrisch und medikamentös nicht kardiovertierbares persistierendes Vorhofflimmern (Fuster et al., 2000).

## **2.6 Klinische Symptomatik**

Die Symptome des Vorhofflimmerns werden von multiplen Faktoren, wie dem kardialen Status, der Frequenz des Ventrikels und dem Verlust der atrialen Kontraktionsfähigkeit bestimmt. Bei der körperlichen Untersuchung kann man Befunde wie diskrete Veränderung des 1. Herztons, fehlende A-Wellen beim venösen Puls der Jugularvene und unregelmäßige Kammerfrequenz erheben. Bei einer schnellen ventrikulären Herzfrequenz treten oft Pulsdefizite auf. Hierunter versteht man, dass die auskultierte oder apikal palpierbare Herzfrequenz schneller ist als die am Handgelenk palpierbare, weil nicht jede Kontraktion ausreichend in der Lage ist, die Aortenklappe zu öffnen oder den arteriellen Druck bis in die peripheren Arterien fortzuleiten. Falls sich der ventrikuläre Herzrhythmus normalisiert, sollte Konversion in einen Sinusrhythmus, atriale Tachykardie, Vorhofflattern mit einer konstanten Überleitungsfrequenz und ventrikuläre Tachykardie beachtet werden (Olgin und Zipes, 2005).

## **2.7 Diagnostik**

### **EKG-Veränderungen**

Vorhofflimmern ist eine Arrhythmie, die durch unorganisierte atriale Depolarisationen ohne effektive atriale Kontraktionen charakterisiert ist. Man nahm früher an, dass alle Formen des Vorhofflimmerns durch einen einzigen Mechanismus verursacht werden, nämlich durch multiple Erregungswellen, die sich in zufälliger Weise im atrialen Myokard ausbreiten. Heutzutage vertritt man die Auffassung, dass mehrere Mechanismen existieren, und dass das Vorhofflimmern einen gewissen Grad der Organisation aufweist. Beim Vorhofflimmern erscheinen im Elektrokardiogramm kleine irreguläre Wellenbewegungen der Grundlinie von variabler Amplitude und Morphologie, die f Wellen (Flimmerwellen) genannt werden und eine Frequenz von 350 bis 650 Schlägen pro Minute aufweisen. Manchmal können kleine, zarte und schnelle f Wellen vorkommen, die nur durch rechtsatriale, intrakardiale oder ösophageale Ableitungen detektiert werden können. Die Frequenz des Ventrikels bei unbehandelten Patienten mit Vorhofflimmern und normaler AV-Überleitung ist unregelmäßig und beträgt zwischen 100 und 160 Schlägen in der Minute. Vorhofflimmern kann vermutet werden, falls das Elektrokardiogramm

supraventrikuläre Veränderungen mit unregelmäßigem Rhythmus und keine erkennbaren P-Wellen zeigt. Die f Wellen repräsentieren wahrscheinlich nicht die gesamte atriale Erregung, sondern stellen nur die großen Vektoren dar, die von den multiplen depolarisierenden Erregungswellen generiert werden. Nicht jede f Welle wird vom AV-Knoten weitergeleitet, so dass der Ventrikel nicht die Frequenz des Atriums übernimmt. Viele atriale Impulse werden verborgen (concealed conduction), indem atriale Erregungswellen miteinander kollidieren oder indem die Weiterleitung im AV-Knoten blockiert wird. Die Frequenz des Ventrikels wird durch die Refraktärzeit und die Weiterleitungsfähigkeit des AV-Knotens determiniert. Die Frequenz des Ventrikels erscheint regulärer, falls sie entweder sehr schnell oder sehr langsam ist. Obwohl die Konversion von Vorhofflimmern zu Vorhofflattern mit einer Verringerung der atrialen Frequenz verbunden ist, kann sich die Frequenz des Ventrikels erhöhen, da mehr atriale Impulse durch die Verringerung der verborgenen Impulse auf den Ventrikel übergeleitet werden. Es ist ebenfalls einfacher die Frequenz des Ventrikels bei Vorhofflimmern als bei Vorhofflattern mit Medikamenten wie z.B. Digitalis oder Kalziumantagonisten zu senken, da die erhöhte Anzahl an verborgenen Impulsen die Entstehung eines AV-Blocks begünstigt (Olgin und Zipes, 2005).

## **2.8 Komplikationen**

### **Thromben und Embolien**

Bei der Mehrzahl der Patienten mit Vorhofflimmern lassen sich strukturelle Veränderungen des Herzens nachweisen. Die Vorhöfe sind in der Regel vergrößert und ihre Kontraktilität ist vermindert. Damit kommt es zu einer hämodynamischen Beeinträchtigung, der Blutfluss verlangsamt sich und das Blut kann thrombosieren (Mattle et al., 2003). Die Stase ist mit erhöhten Konzentrationen von Fibrinogen assoziiert. Zuvor können im prothrombotischen Stadium D-Dimere und der von Willebrand Faktor erhöht sein (Hamer et al., 1994). Das linke Herzohr ist von diesen Veränderungen besonders betroffen und kontrahiert sich bei Vorhofflimmern nur noch unvollständig. Echokardiographisch lässt sich dies messen: die Flussgeschwindigkeiten im linken Herzohr sind bei Vorhofflattern tiefer als bei Sinusrhythmus und am tiefsten beim Vorhofflimmern (Shively et al., 1996). Deshalb wird angenommen, dass Thromben bei Vorhofsarrhythmien meistens im linken

Herzohr entstehen. Mehr als die Hälfte aller Patienten mit Vorhofflimmern zeigt spontanen Echokontrast im linken Vorhof, dessen Ausbildung von der Blutflussgeschwindigkeit im linken Vorhof sowie dem Serum-Fibrinogengehalt und Hämatokrit abhängt. Spontaner Echokontrast als hämorheologisches Phänomen ist Ausdruck einer regionalen Hyperkoagulabilität und stellt eine Vorstufe der Thrombenbildung dar und korreliert mit dem Auftreten von Embolien (Asinger et al., 1999; Goldman et al., 1999). Diese Embolien manifestieren sich am häufigsten in der zerebralen Zirkulation als transiente ischämische Attacke oder als Hirninfarkt (Mattle et al., 2003). Ein kardioembolischer Schlaganfall kann durch Anamnese, klinische Untersuchung und apparative Verfahren diagnostiziert werden. Einige klinische Syndrome wie die Wernicke Aphasie oder die globale Aphasie ohne Hemiparese (Ferro, 1983; Hanlon et al., 1999; Tranel et al., 1987) sind Folgen eines kardioembolischen Schlaganfalls. In der posterioren Zirkulation kann ein Embolus einen Hirnstamminfarkt oder einen Kleinhirninfarkt verursachen. Ein Infarkt der A. cerebri posterior führt zu Hemianopsie und kann zu Hemihypästhesie der Gegenseite führen. Bei Ischämie im Bereich der A. cerebri media kommt es zur kontralateralen brachiofazial betonten motorischen Hemiparese und wenn die dominante Hemisphäre betroffen ist zur Aphasie. Falls die A. cerebri anterior betroffen ist, besteht eine kontralaterale beinbetonte Hemiparese, evtl. mit Sensibilitätsstörungen und Inkontinenz. Die klinische Untersuchung bei einem kardioembolischen Infarkt ist sehr spezifisch, besitzt aber nur eine moderate Sensitivität (Ramirez-Lassepas et al., 1987). Bewusstseinsminderung zu Beginn, schnelle Regression der Symptome (Minematsu et al., 1992), das maximale Defizit wird schnell erreicht (innerhalb von 5 Minuten) (Arboix et al., 1999; Ramirez-Lassepas et al., 1987), Gesichtsfeldausfälle, Neglect und Aphasie (Kimura et al., 2003) treten häufiger beim kardioembolischen als beim nicht kardioembolischen Schlaganfall auf (Kittner et al., 1992). Symptome wie Hemiparese oder lakunäre Infarkte sowie insbesondere multiple lakunäre Infarkte sind eher durch einen nicht kardioembolischen Schlaganfall verursacht (Palacio und Hart, 2002).

### **Hirninfarktisiko**

Nichtvalvuläres Vorhofflimmern stellt die häufigste kardiale Erkrankung dar, die mit zerebralen Embolien assoziiert ist. Das Risiko eines Schlaganfalls ist bei Patienten mit Vorhofflimmern fünf bis sieben mal größer als bei solchen ohne Flimmern (Wolf et

al., 1991). Insgesamt werden 20 bis 25 Prozent aller ischämischen Schlaganfälle durch kardiogene Embolien bedingt. Viele Studien haben sich mit dem Risiko eines Schlaganfalls bei Patienten mit Vorhofflimmern und dem Nutzen einer Therapie mit Antikoagulanzen beschäftigt. Patienten mit Vorhofflimmern haben eine Jahresinzidenz von vier bis sechs Prozent für das Auftreten von Embolien. Prognostisch und therapeutisch entscheidend ist die Identifizierung von Prädiktoren für zerebrale Embolien. Risikofaktoren für einen Schlaganfall bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern sind Schlaganfall oder Transitorisch ischämische Attacke (TIA) in der Vergangenheit (relatives Risiko 2.5), Diabetes (relatives Risiko 1.7), Hypertension (relatives Risiko 1.6) und fortgeschrittenes Alter (relatives Risiko 1.4 für jede Dekade) (Saxena et al., 2001). Unbehandelte Patienten mit diesen Risikofaktoren haben ein jährliches Risiko von mindestens vier Prozent einen Schlaganfall zu erleiden. Patienten, deren einziger Risikofaktor ein angeborener Herzfehler oder die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist, haben ein etwa dreimal höheres Schlaganfallrisiko als Patienten ohne Risikofaktoren. Linksventrikuläre Dysfunktion und eine linksatriale Größe von mehr als 2.5 cm/m<sup>2</sup> in der echokardiographischen Untersuchung sind mit dem Auftreten von Thrombembolien assoziiert. Im International Stroke Trial (IST) erwies sich das Risiko, bei Vorhofflimmern im Laufe der ersten beiden Wochen nach einem Hirninfarkt ein Rezidiv oder eine Hirnblutung zu erleiden, geringgradig erhöht (Saxena et al., 2001). Die entsprechenden Zahlen, mit/ohne Vorhofflimmern waren 3,9% und 3,3% für ischämische Hirninfarkte sowie 1,2% und 0,7% für Hirnblutungen. Langzeitdaten über rezidivierende Gefäßereignisse nach Hirninfarkt bei Vorhofflimmern sind aus dem European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) ersichtlich (1993). Vaskulär bedingter Tod, nicht-letale Hirninfarkte, Herzinfarkte oder systemische Embolien wurden jährlich bei 17% der Patienten beobachtet, letale oder nicht-letale Hirninfarkte jährlich bei 12% respektive 9%. Patienten, die jünger als 60 Jahre sind und keine Risikofaktoren aufweisen, haben ein extrem niedriges Risiko einen Schlaganfall zu erleiden (ein Prozent pro Jahr). Das Risiko eines Schlaganfalls bei Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern, d.h. es liegen keine strukturellen Herzkrankheiten oder sonstige Risikofaktoren vor, ist sehr gering. Es besteht kein Unterschied im Schlaganfallrisiko zwischen paroxysmal und chronischem persistierendem Vorhofflimmern.

## **2.9 Therapie**

### **Embolie- und Hirnschlagprophylaxe mittels Antikoagulation**

Eine antithrombotische Therapie senkt das Risiko ernsthafter vaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern (Albers et al., 2001). In großen Studien konnte die Jahresinzidenz eines Schlaganfalls bei Patienten, die mit dem Cumarinderivat Warfarin behandelt wurden im Vergleich zu unbehandelten Patienten um 68 Prozent gesenkt werden (60 Prozent Risikoreduktion bei Männern; 84 Prozent Risikoreduktion bei Frauen). Aspirin, 325 mg/d, senkte das Risiko um 44 Prozent. Das jährliche Risiko großer Blutungen betrug für die Kontrollgruppe ein Prozent, für die Aspirin-Gruppe ein Prozent und 1.3% für die Warfarin-Gruppe. Die Therapie mit Antikoagulanzen ist etwa 50% effektiver als die Therapie mit Aspirin hinsichtlich der Prävention von ischämischen Insulten bei Patienten mit Vorhofflimmern. Risikofaktoren für das Auftreten von intrakraniellen Blutungen als Folge einer therapeutischen Antikoagulation sind exzessive Antikoagulation und ein schlecht kontrollierter Bluthochdruck. Ältere Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Antikoagulanzen assoziierte intrakranielle Blutungen, insbesondere bei exzessiver therapeutischer Antikoagulation. Patienten unter 60 Jahren ohne Risikofaktoren und strukturelle Herzkrankheiten (idiopathisches Vorhofflimmern) bedürfen keiner therapeutischen Antikoagulation zur Prävention eines Schlaganfalls wegen ihres geringen Risikos. Bei Patienten zwischen 60 und 75 Jahren mit idiopathischem Vorhofflimmern ist das Risiko eines Schlaganfalls ebenfalls gering (ca. 2% pro Jahr). Diese Patienten können zur ausreichenden Prävention mit Aspirin behandelt werden. Bei sehr alten Patienten (über 75 Jahre) mit Vorhofflimmern sollte die Antikoagulation wegen des Risikos einer intrakraniellen Blutung sehr vorsichtig und unter strenger Kontrolle durchgeführt werden. Trotzdem profitieren ältere Patienten mit Vorhofflimmern von einer antikoagulativen Therapie, weil sie ein hohes Schlaganfallrisiko haben. Nahrung und Medikamente wie z.B. Antibiotika und Antiarrhythmika können die Wirkung von Cumarinderivaten wie Warfarin beeinflussen.

Folgende Empfehlungen für eine antikoagulative Therapie können gemacht werden: Jeder Patient mit Vorhofflimmern und Risikofaktoren (Schlaganfall, TIA, signifikante Herzklappenfehler, Hypertension, Diabetes, Alter über 65 Jahre, linksatriale Herzvergrößerung, KHK oder angeborene Herzfehler) sollte mit einem

Cumarinderivat wie Warfarin antikoaguliert werden, um eine International Normalized Ratio (INR) von 2.0 bis 3.0 zur Prävention eines Schlaganfalls zu erreichen, falls der Patient für eine orale Antikoagulation geeignet ist. Patienten mit Kontraindikationen für die therapeutische Antikoagulation und unzuverlässige Patienten können mit Aspirin behandelt werden. Patienten mit Vorhofflimmern, die keine Risikofaktoren aufweisen haben ein geringes Schlaganfallrisiko (weniger als 2% pro Jahr) und können mit Aspirin behandelt werden. Bei Patienten über 75 Jahre sollte der INR kleiner als 3.0 sein, wegen des Risikos einer intrakraniellen Blutung.

### **Elektrische Kardioversion und Antikoagulation**

Das Risiko von Embolien nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei Patienten mit Vorhofflimmern variiert von 0 bis 7%, abhängig von den vorhandenen Risikofaktoren. Das Risiko ist unabhängig davon, ob man die medikamentöse oder die elektrische Kardioversion wählt.

Die elektrische Gleichstrom-Kardioversion ist eine sehr effektive Methode, um entweder primär oder nach erfolgloser medikamentöser Kardioversion den Sinusrhythmus wieder herzustellen. Die elektrische Kardioversion wird durch die Abgabe eines elektrischen Schocks mit einer Energie von mindestens 200 Joule (J) erreicht. Eine Elektrode wird rechts vom Sternum, die zweite entweder über der Herzspitze oder links der Skapula platziert. Bei erfolgloser externer elektrischer Kardioversion kann eine interne elektrische Kardioversion mit Abgabe der Energie zwischen zwei intrakardialen Elektroden oder mit einer intrakardialen und einer äußeren Elektrode sein (Josephson und Zimetbaum, 2002).

Patienten mit einem hohen Embolierisiko sind solche mit Embolien in der Vergangenheit, Klappenprothesen oder Mitralklappenstenose. Ein geringes Risiko für Embolien haben Patienten unter 60 Jahren ohne weitere Herzerkrankungen. Die Patienten mit einem hohen Risiko sollten kontinuierlich antikoaguliert werden, unabhängig davon, ob eine Kardioversion durchgeführt wird. Patienten, die nicht zur Gruppe mit geringem Embolierisiko gehören und Vorhofflimmern haben, welches länger als zwei Tage dauert, sollten vor und nach der elektiven Kardioversion mit einem Cumarinderivat wie Warfarin antikoaguliert werden, um einen INR von 2.0 bis 3.0 zu erreichen. Eine andere Strategie besteht darin mittels transösophagealer Echokardiographie das Vorhandensein eines atrialen Thrombus auszuschließen.



Falls kein Thrombus vorhanden ist, gehören die Patienten zur Gruppe mit geringem Risiko für Thrombembolien nach einer Kardioversion. Dies setzt voraus, dass die Patienten sofort mit Heparin und nachfolgend mit therapeutischen Dosen Warfarin behandelt werden. Antikoagulation mit Heparin wird für eine Notfall Kardioversion empfohlen, falls keine dreiwöchige Antikoagulation oder eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt werden können. In jedem Falle sollte die Antikoagulation mindestens noch vier Wochen nach Kardioversion fortgesetzt werden, da die volle atriale Kontraktionsfähigkeit erst innerhalb dieses Zeitraums wieder vollständig zurückkehrt (Escudero et al., 1998; Omran et al., 1998).

Es liegen keine Daten vor, die belegen, dass die Wiederherstellung des Sinusrhythmus das Risiko von Thrombembolien vermindert. Daten von der Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) zeigen, dass die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus zur Prävention von Thrombembolien nur unzureichend ist. Patienten, bei denen der Sinusrhythmus aufrecht erhalten wird, sollten kontinuierlich antikoaguliert werden, falls keine Kontraindikationen vorliegen (Wyse et al., 2002). Viele Patienten haben asymptotische Rezidive des Vorhofflimmerns. Neue Strategien zur Schlaganfallprophylaxe werden entwickelt. Orale Thrombin Inhibitoren, wie z.B. Ximelagatran und Melagatran dienen der Prävention von postoperativen tiefen Beinvenenthrombosen und wurden vor kurzem in einer Studie zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern evaluiert (Stroke Prevention Using Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation [SPORTIF V]). Obwohl die Ergebnisse dieser Studie noch nicht vollständig ausgewertet sind, scheint ein Vorteil dieser oralen Thrombin Inhibitoren die größere therapeutische Breite und eine geringere Kontrolle seitens des Arztes als bei Warfarin zu sein. Weitere Entwicklungen zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern sind linksatriale chirurgische (Crystal et al., 2003) oder Katheter-basierte (Sievert et al., 2002) Okklusionen.

### **Frequenz- oder Rhythmuskontrolle**

Das Ziel der Therapie von Patienten mit Vorhofflimmern ist es das Risiko von Thrombembolien zu reduzieren und die Krankheitssymptome zu kontrollieren. Dies bedeutet insbesondere, dass die Herzfrequenz während des Vorhofflimmerns kontrolliert wird und/oder dass ein Sinusrhythmus wiederhergestellt und aufrechterhalten wird. Es ist nicht eindeutig, welche Behandlungsstrategie

(Frequenz- oder Rhythmuskontrolle) den besseren Nutzen für den Patienten bringt, insbesondere da Antiarrhythmika nur eine 50 bis 70% Effektivität und das Risiko proarrhythmischer Effekte besitzen. Daten von großen klinischen Studien (z.B. AFFIRM) belegen, dass beide Behandlungsstrategien einen Nutzen aufweisen (Hohnloser et al., 2000; Saxonhouse und Curtis, 2003; Wyse et al., 2002).

In der AFFIRM-Studie wurden 4060 Patienten mit Vorhofflimmern und Risikofaktoren für Thrombembolien in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe wurde mit dem Ziel der Kontrolle der Herzfrequenz und die zweite Gruppe mit dem Ziel der Rhythmuskontrolle medikamentös behandelt. Diese Studie stellte keine Unterschiede hinsichtlich der Mortalität oder der Lebensqualität fest (Wyse et al., 2002). In beiden Gruppen traten bei denjenigen Patienten Thrombembolien auf, bei denen die Antikoagulation beendet wurde.

Ein generelles Therapiekonzept für alle Patienten existiert nicht. Die Strategie sollte für jeden Patienten individualisiert werden, basierend darauf, ob die Symptome durch eine unkontrollierte Ventrikelfrequenz oder das Vorhofflimmern selbst verursacht werden und dem Risiko für Nebenwirkungen der Medikamente. Die Unterscheidung, ob die Symptome eines Patienten durch eine schnelle Ventrikelfrequenz oder den Verlust der atrialen Kontraktionsfähigkeit bedingt sind, kann manchmal sehr schwierig sein. Als Grundregel gilt, dass asymptomatische Patienten mit Vorhofflimmern im EKG eher keine Rhythmuskontrolle, sondern eine Frequenzkontrolle benötigen. Die Rhythmuskontrolle sollte keine Alternative zur therapeutischen Antikoagulation darstellen.

Viele ältere Patienten tolerieren das Vorhofflimmern sehr gut, weil sie eine begleitende Erkrankung des AV-Knotens haben. Nach einer Kardioversion treten bei solchen Patienten oft schwere supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien oder Asystolien auf, so dass der Nutzen der Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus gegen die Risiken der Kardioversion abgewogen werden muss.

### **Akuttherapie-Kardioversion**

Bei akutem Vorhofflimmern sollte ein Auslösefaktor wie Fieber, Pneumonie, Alkoholintoxikation, Thyreotoxikose, Pulmonalarterienembolie, kongestive Herzinsuffizienz oder Perikarditis gesucht werden. Liegt ein solcher Auslöser vor, sollte die Behandlung auf die primäre Störung ausgerichtet sein. Wenn der Zustand des Patienten schwer beeinträchtigt ist, gilt die elektrische Kardioversion als

Behandlungsmethode der Wahl. Ohne schwere kardiovaskuläre Beeinträchtigung ist die Senkung der Frequenz das anfängliche therapeutische Ziel.

Die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus nach Kardioversion wird beeinflusst durch die Dauer des Vorhofflimmerns und bei manchen erwachsenen Patienten durch die atriale Dilatation. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass je länger ein Patient Vorhofflimmern hat, desto wahrscheinlicher wird dieses auch persistieren auf Grund eines Vorgangs, den man elektrophysiologische Umgestaltung (electrophysiological remodeling) nennt. Ähnliche elektrophysiologische Veränderungen können bei Patienten nach kurzen Episoden von Vorhofflimmern beobachtet werden, aber die Mechanismen und klinische Bedeutung bleiben zur Zeit noch unklar (Daoud et al., 1997; Franz et al., 1997; Sopher und Camm, 1998; Tieleman et al., 1998). Obwohl die Parameter Größe des Atriums und Dauer des Vorhofflimmerns den Erfolg einer Kardioversion in Studien verringern, so stellen sie doch keine absolute Kontraindikation dar. Intrakardiale Katheter zur Kardioversion können bei korpulenten Patienten und Patienten mit ernsthaften Pulmonalerkrankungen benutzt werden (Alt et al., 1997; Levy et al., 1997). Mit der Benutzung von biphasischen externen Defibrillatoren, hat sich die Erfolgsrate erhöht, so dass sich die Durchführung von intrakardialen Kardioversionen verringert hat (Benditt et al., 2001; Page et al., 2002; Viskin, 1997). Alternativ können auch antiarrhythmische Medikamente zur Vorbehandlung einer nachfolgenden Kardioversion benutzt werden, um die Erfolgsrate zu erhöhen (Oral et al., 1999). Es ist möglich, dass die atriale Kontraktionsfähigkeit nicht sofort nach einer Wiederherstellung der elektrischen Systole zurückkehrt und dass die Besserung der klinischen Symptomatik verzögert eintritt. Die elektrische Kardioversion kann den normalen Sinusrhythmus bei mehr als 90% der Patienten wieder herstellen, jedoch bleibt dieser nur in 30 bis 50% der Fälle länger als 12 Monate bestehen. Patienten, bei denen das Vorhofflimmern kürzer als 12 Monate existiert, besitzen eine größere Wahrscheinlichkeit, den Sinusrhythmus nach einer Kardioversion beizubehalten. Patienten, die keine notfallmäßige Kardioversion benötigen, können in 35 bis 75% der Fälle (abhängig von der betrachteten Studiengruppe) effektiv mit Antiarrhythmika der Klasse IV behandelt werden (Stambler et al., 1996; Viskin et al., 1997).

## **Langzeittherapie**

Für die Kontrolle der Kammerfrequenz können Digitalis, Kalziumantagonisten und  $\beta$ -Rezeptorenblocker allein oder in Kombination eingesetzt werden. Bei einigen Patienten, die unter rezidivierenden und schnellen Ventrikelfrequenzen leiden, die sich auch medikamentös nicht behandeln lassen, kann eine Therapie mittels Ablationsverfahren und mittels eines VVI-Herzschrhythmachers indiziert sein.

Zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus können Antiarrhythmika der Klassen IA, IC und III (Amiodaron, Sotalol) verwendet werden, mit dem Ziel akut einsetzendes Vorhofflimmern zu beenden und Rezidive zu verhindern. Die meisten Antiarrhythmika erhöhen die Wahrscheinlichkeit, dass der Sinusrhythmus auch ein Jahr nach Kardioversion besteht von 30 bis 50% auf 50 bis 70%.

Patienten, bei denen Medikamente keinen Nutzen erbracht haben, können von neuen Katheterablationsverfahren profitieren. Dieser Behandlungsansatz ist insbesondere für Patienten attraktiv, bei denen fokale Vorhofftachykardien in Vorhofflimmern degenerieren. Diese Foci sind häufig im Bereich der Pulmonalvenen lokalisiert (Josephson und Zimetbaum, 2002). Die Ablation dieser Foci innerhalb der Pulmonalvene oder die elektrische Isolation der Pulmonalvenen kann eine Heilung bei 70 bis 85% der Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern bringen (Oral et al., 2002; Pappone et al., 2001). Eine weitere neue und invasive Methode ist die MAZE-Prozedur. Hierbei werden multiple Läsionen in beiden Vorhöfen erzeugt, um die elektrische Leitungsfähigkeit dieser Kammern zu kompartimentieren und so die Weiterleitung von Flimmerwellen zu unterbinden (Jessurun et al., 2003).

### **3. METHODEN**

#### ***3.1 Patientenpopulation***

51 Patienten wurden seriell in unsere prospektive und kontrollierte Studie eingeschlossen. Einschlusskriterium war die Diagnose eines neu aufgetretenen Vorhofflimmerns mit konsekutivem Beginn einer therapeutischen Antikoagulation [International Normalized Ratio (INR 2,0-3,0), partielle Thromboplastinzeit PTT >60 Sekunden]. Des Weiteren wurde als Einschlusskriterium gefordert, dass kein akutes neurologisches Ereignis mit der Erstdiagnose assoziiert war. Für den Studieneinschluss wurde nicht unterschieden, ob es sich bei dem neu aufgetretenen bzw. erstmals diagnostizierten Vorhofflimmern um einen Zufallsbefund handelte oder ob die Patienten klinisch (z.B. aufgrund von Palpitationen oder Leistungsschwäche) auffällig wurden. Bei keinem Patienten (n=0/51) war ein akutes neurologisches Ereignis mit der Erstdiagnose des Vorhofflimmerns assoziiert. Die Studiengruppe bestand aus 32 Patienten mit echokardiographischem Nachweis eines linksatrialen Thrombus (18 Männer, 14 Frauen; mittleres Alter 63 +/- 10 Jahre). 19 Patienten (12 Männer, 7 Frauen; mittleres Alter 59 +/- 12 Jahre) mit Vorhofflimmern und echokardiographischem Ausschluss linksatrialer Thromben bildeten die Kontrollgruppe. Fünf Patienten wurden wegen des Vorliegens von A. carotis-Stenosen >70% (n=3) und aortaler Plaques >4mm (n=2) primär ausgeschlossen.

Ausschlusskriterien sowohl für die Studien- als auch die Kontrollgruppe waren das Vorhandensein MRT-inkompatibler Fremdkörper, biomedizinischer Implantate sowie das Vorliegen der folgenden potentiellen kardiovaskulären Emboliequellen: linksventrikuläre Thromben, Klappenvegetationen bei Endokarditis, aortale Plaques > 4 mm, flottierende aortale Plaques und Stenosen der A. carotis interna >70%. Des Weiteren führten Kontraindikationen für die transösophageale Echokardiographie sowie eine vorausgegangene orale oder intravenöse Antikoagulation innerhalb der letzten 12 Monate zum Studienausschluss.

Eine schriftliche Einwilligung aller Patienten zur Studienteilnahme mit TEE und MR-tomographischer zerebraler Bildgebung sowie ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission lagen vor.

### **3.2 Klinische Untersuchung**

Aus der Literatur bekannte demographische und klinische Risikofaktoren (Hart et al., 2003) für das Auftreten zerebraler Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern (Alter > 75 Jahre, Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus) wurden sowohl in der Studien- als auch der Kontrollgruppe erfasst und dokumentiert. Echokardiographisch wurden das Vorliegen eines offenen Foramen ovale, Stenosen der A. carotis interna zwischen 50 und 70% und aortale Plaques < 4 mm evaluiert.

Eine neurologische Statuserhebung wurde bei Studieneinschluss, nach 20 und 52 Wochen wie auch im Falle neuer, MR-tomographisch nachgewiesener zerebraler Embolien durchgeführt (siehe auch Tab. 1).

### **3.3 Medikamentöse Therapie**

Nach stationärer Aufnahme erhielten alle Patienten der Studien- und Kontrollgruppe intravenös gewichtsadaptiertes unfraktioniertes Heparin bis eine partielle Thromboplastinzeit Ratio von 1,5 - 2,5 des Kontrollwertes erreicht wurde. Vor Entlassung wurden alle Patienten auf eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon umgestellt. Die Wirksamkeit der antikoagulativen Therapie wurde anhand der internationalen normalisierten Ratio (INR) gemessen und ein Wert >2 als therapeutisch definiert (Hylek et al., 2003; Laupacis et al., 1995). Entsprechend den Empfehlungen des „American College of Cardiology“, der „American Heart Association“ und dem „European Society of Cardiology Board“ lag der INR-Zielbereich zwischen 2,0 und 3,0 (Fuster et al., 2001). Die additive Heparinisierung wurde weitergeführt bis der INR-Zielbereich erreicht wurde und dann auf eine Monotherapie mit Phenprocoumon umgestellt (Hylek et al., 2003; Laupacis et al., 1995). Im weiteren Verlauf wurde bei allen Patienten der Studien- und Kontrollgruppe die Wirksamkeit der antikoagulativen Therapie in den ersten beiden Wochen mindestens dreimal pro Woche, den folgenden zwei Wochen mindestens zweimal pro Woche und im weiteren Verlauf mindestens alle drei Wochen laborchemisch anhand der internationalen normalisierten Ratio überprüft und adaptiert. Bei Bedarf wurden häufigere INR-Kontrollen durchgeführt.

### **3.4 Echokardiographie**

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden transthorakal mit einem 1,7/3,4 MHz Schallkopf, transösophageal mit einem 6,7 MHz Schallkopf durchgeführt (Vingmed 800c, System V, GE Medical Systems, Inc., Milwaukee, Wisconsin). „Cine-loops“ der Untersuchung wurden digital gespeichert, anonymisiert und in zufälliger Reihenfolge ohne klinische Zusatzinformation von zwei Untersuchern im Konsensusverfahren nach folgenden Kriterien analysiert: 1) Vorliegen eines linksatrialen Thrombus, 2) größter Thrombus Quer- und Längsdurchmesser.

### **3.5 MR-tomographische zerebrale Bildgebung**

Zum Zeitpunkt 0 bei Studieneinschluss sowie nach 4, 8, 12, 20, 28, 36, 44 und 52 Wochen wurde die MR-tomographische Bildgebung seriell an einem 1,5 Tesla Gerät der Firma Philips (Intera, Philips Medical Systems, Best, Niederlande; maximale Gradientenstärke 21 mT/m, maximale Anstiegssteilheit der Gradienten 105 T/m/s) durchgeführt. Das Sequenzprotokoll beinhaltete eine diffusionsgewichtete Sequenz [Single-Shot, Spin-Echo EPI (b-Werte von 0, 500 und 1000 s/mm<sup>2</sup>; Repetitionszeit 4000 ms; Echozeit (TE/Ted) 120 ms/85 ms; Schichtdicke 5 mm; Matrix 128 x 256)], eine „fluid attenuated inversion recovery“ (FLAIR) Sequenz mit einer Repetitionszeit von 6000 ms und einer Echozeit von 110 ms sowie eine T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo Sequenz mit einer Repetitionszeit von 5000 ms und einer Echozeit von 110 ms. Die Akquisitionszeit für die diffusionsgewichteten Sequenzen betrug 31 Sekunden. Die diffusionsgewichteten Daten wurden mit in allen drei Raumebenen senkrecht zueinander stehenden Diffusionsgradienten erhoben und anhand der gemittelten (richtungsabhängigen) Bilder im Konsensusverfahren von zwei erfahrenen Radiologen ohne Kenntnis des neurologischen Status und der klinischen Therapie ausgewertet. Zahl, Größe (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm) und Gefäßgebiet aller fokalen Diffusionsveränderungen wurden dokumentiert.

### **3.6 Definitionen und Endpunkte**

Die für den Studieneinschluss relevante Diagnose des Vorhofflimmerns wurde elektrokardiographisch gestellt, das Vorhandensein eines linksatrialen Thrombus durch transösophageale Echokardiographie nachgewiesen oder ausgeschlossen.

Endpunkte der Studie waren 1) die Inzidenz klinisch manifester und asymptomatischer zerebraler Embolien bei Vorhofflimmern und linksatrialen Thromben bei Studieneinschluss ohne vorausgegangene Antikoagulation sowie 2) die echokardiographisch erfasste Größenänderung linksatrialer Thromben unter antikoagulativer Therapie und 3) die MR-tomographisch bestimmte Inzidenz zerebraler Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern und antikoagulativer Therapie während eines 12-monatigen Beobachtungszeitraumes.

Die MRT-Bildgebung erfolgte seriell (0, 4, 8, 12, 20, 28, 36, 44 und 52 Wochen) entsprechend dem Studiendesign und ermöglichte damit den Nachweis neuer Läsionen wie auch die Verifizierung und Charakterisierung der aufgetretenen Läsionen im Verlauf.

Der Nachweis eines zerebralen embolischen Infarktes bei Studieneinschluss wie auch die Diagnose einer im Verlauf neu aufgetretenen zerebralen Embolie beruhte auf den folgenden Kriterien:

1) Als akute bzw. subakute Infarkte wurden fokale signalhyperintense Läsionen in der Diffusionsbildgebung mit einem typisch vaskulären Verteilungsmuster gewertet, welche im Verlauf aufgrund der postinfarziellen zerebralen Umbauprozesse (Gliose, zystische Defekte) ein morphologisches Korrelat in der konventionellen MRT-Bildgebung (T2-gewichtete und FLAIR-Sequenzen) zeigten.

2) Als ältere Infarkte wurden keilförmige Areale mit den typischen Aspekten eines Territorialinfarktes in der FLAIR- und den T2-gewichteten Sequenzen ohne Nachweis einer Diffusionsstörung gewertet.

Diffuse flächige Signalhyperintensitäten in der Diffusionsbildgebung sowie Diffusionsstörungen in der typischen Lokalisation vaskulärer Grenzzonen galten nicht als thrombembolische Ereignisse. Punktförmige oder rundlich konfigurierte neu aufgetretene Marklagerläsionen subkortikal oder periventrikulär wurden bei fehlendem Nachweis einer Diffusionsstörung sowohl bei Studieneinschluss als auch im Studienverlauf als unspezifische Läsionen gewertet, die nicht sicher einem thrombembolischen Geschehen zugeordnet werden konnten. ADC-Karten wurden in



allen Fällen berechnet und zur Differenzierung einer echten Diffusionseinschränkung von einem T2-„shine through“ Phänomen eingesetzt.

### ***3.7 Statische Auswertung/Analyse***

Alle Daten wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Kontinuierliche Variablen der einzelnen Gruppen wurden mit dem t-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Nominale Daten wurden mit dem exakten Fisher Test, kategoriale Daten mit dem Wilcoxon Test für abhängige Stichproben berechnet. Ein p-Wert  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant definiert.

## 4. ERGEBNISSE

In der Studiengruppe konnten bei 4/32 Patienten alle neun im Studienprotokoll geplanten MRT/DWI-Untersuchungen durchgeführt werden. Bei 12/32 Patienten wurden acht, bei 14/32 Patienten wurden sieben, bei 1/32 Patienten wurden sechs und bei 1/32 Patienten fünf MRT-Untersuchungen durchgeführt. In der Kontrollgruppe wurden bei 1/19 Patienten neun, bei 7/19 Patienten acht, bei 9/19 Patienten sieben und bei 2/19 Patienten sechs MRT-Untersuchungen durchgeführt. Abgesehen vom Vorliegen linksatrialer Thromben zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit anderweitiger potenzieller Emboliequellen zwischen der Studiengruppe (Vorhofflimmern (AF) mit linksatrialem Thrombus (LA)) und der Kontrollgruppe (AF ohne LA Thrombus): offenes Foramen ovale (Studiengruppe n=8/32, 25%; Kontrollgruppe n=4/19, 21%;  $p>0,05$ ), aortale Plaques  $< 4$  mm (Studiengruppe n=25/32, 78%; Kontrollgruppe n=14/19, 74%;  $p>0,05$ ), A. carotis interna Stenosen 50-70 % (Studiengruppe n=5/32, 16%; Kontrollgruppe n=4/19, 21%;  $p>0,05$ ).

### 4.1 Inzidenz zerebraler Embolien bei Studieneinschluss

In der Studiengruppe zeigten 8 Patienten (n=8/32, 25%) mit linksatrialen Thromben und Vorhofflimmern bei Studieneinschluss fokale, embolietypische signalhyperintense Läsionen in der Diffusionsbildgebung. Ältere zerebrale Infarkte wurden bei 3 Patienten (n=3/32; 9%) nachgewiesen. Keiner der Patienten (n=0/32; 0%) war zu diesem Zeitpunkt neurologisch auffällig. In der Kontrollgruppe (Vorhofflimmern ohne linksatrialen Thrombus) zeigte bei Studieneinschluss kein Patient (n=0/19; 0%) ausweislich der Diffusionsbildgebung eine akute, embolietypische zerebrale Läsion. Ein älterer, neurologisch asymptomatischer Infarkt wurde bei einem Patienten (n=1/19, 5%) der Kontrollgruppe nachgewiesen. Der Unterschied in der Inzidenz zerebraler Embolien bei Studieneinschluss zwischen Studiengruppe (n=11/32) und Kontrollgruppe (n=1/19) war hochsignifikant ( $p<0,01$ ).

## **4.2 Inzidenz zerebraler Embolien unter Antikoagulation**

Trotz therapeutischer Antikoagulation wurden im Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten bei 4/32 Patienten (13%) der Studiengruppe (AF und LA Thrombus) mit der MRT/DWI insgesamt 9 neue embolische Läsionen nachgewiesen. Bei einem Patienten (n=1/4) trat eine, bei zwei Patienten (n=2/4) zwei und bei einem Patienten (n=1/4) traten vier embolietypische zerebrale Läsionen auf (Abbildung 1). Drei der vier Patienten (75%) mit im Verlauf neu aufgetretenen Embolien wiesen bereits bei Studieneinschluss akute zerebrale Embolien mit entsprechenden Diffusionsstörungen auf. Die Größe der zerebralen Embolien betrug in sechs Fällen < 5 mm, in zwei Fällen 5-10 mm und in einem Fall >10 mm. Betroffen waren die Versorgungsgebiete oberflächlicher (n=6) und tiefer (n=3) Äste der A. cerebri media. Das zeitliche Verteilungsmuster der neu aufgetretenen zerebralen Embolien unter Antikoagulation ist in Abbildung 2 dargestellt. Zwei der vier Patienten (n=2/4; 50%) mit neuen Embolien unter Antikoagulation zeigten neurologische Defizite in Einklang mit den MR-tomographisch diagnostizierten zerebralen Infarkten. Bei zwei Patienten (n=2/4; 50%) traten zerebrale embolietypische Diffusionsläsionen ohne Nachweis einer neurologischen Symptomatik auf. Bei allen vier Patienten (n=4/4; 100%) mit im Verlauf neu aufgetretenen embolietypischen Diffusionsstörungen zeigten sich in den weiteren MR-tomographischen Verlaufsuntersuchungen zystische/gliöse, fokale morphologische Veränderungen in den T2-gewichteten/FLAIR-Abbildungen als Ausdruck postinfarzieller, struktureller Hirnparenchymveränderungen. Bei den Patienten der Kontrollgruppe (Vorhofflimmern ohne linksatrialen Thrombus) wurden keine zerebralen Embolien in der MRT-Bildgebung im Verlauf der 12-monatigen antikoagulativen Therapie beobachtet (Tabelle 2). Des Weiteren traten in dieser Gruppe keine neuen, klinisch manifesten neurologischen Defizite auf.

## **4.3 Zerebrale Embolien und INR**

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den INR-Werten der vier Patienten der Studiengruppe mit im Verlauf neu aufgetretenen Embolien (INR-Mittelwert 2,43, SD 0,34, Streubreite 1,55-3,17) im Vergleich zu den INR-Werten der 28 Patienten der Studiengruppe ohne zerebrale Embolien (INR-Mittelwert 2,39, SD 0,32, Streubreite 1,49-3,27,  $p=0,33$ ) während des 12-monatigen

Untersuchungszeitraums. Des Weiteren bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den INR-Werten der vier Patienten der Studiengruppe mit im Verlauf neu aufgetretenen Embolien (INR-Mittelwert 2,43, SD 0,34, Streubreite 1,55-3,17) im Vergleich zu den INR-Werten der 19 Patienten der Kontrollgruppe (INR-Mittelwert 2,37, SD 0,32, Streubreite 1,41-3,47,  $p=0,12$ ) im 12-monatigen Untersuchungszeitraum. Beobachtet man getrennt die ersten drei Monate, in denen acht der neun Embolien auftraten, so zeigte sich auch in diesem Untersuchungsintervall kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den INR-Werten der vier Patienten der Studiengruppe mit im Verlauf neu aufgetretenen Embolien (INR-Mittelwert 2,44, SD 0,34, Streubreite 1,71-3,00) im Vergleich zu den INR-Werten der 28 Patienten der Studiengruppe ohne zerebrale Embolien (INR-Mittelwert 2,38, SD 0,31, Streubreite 1,49-3,13,  $p=0,21$ ). Des Weiteren bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den INR-Werten der vier Patienten der Studiengruppe mit im Verlauf neu aufgetretenen Embolien (INR-Mittelwert 2,44, SD 0,34, Streubreite 1,71-3,00) im Vergleich zu den INR-Werten der 19 Patienten der Kontrollgruppe (INR-Mittelwert 2,36, SD 0,33, Streubreite 1,44-3,28,  $p=0,15$ ) in den ersten drei Monaten des Untersuchungszeitraums.

#### ***4.4 Vorhofthromben unter antikoagulativer Therapie***

In der Studiengruppe betrug bei Studieneinschluss die mittlere Thrombuslänge 2,1 +/- 0,6 cm, die Breite 1,2 +/- 0,5 cm. Alle Thromben waren im linken Vorhofohr lokalisiert. Während des 12-monatigen Beobachtungszeitraumes lösten sich 20 Thromben ( $n=20/32$ ; 63%) vollständig auf. Die Thrombusgröße bei Patienten ohne Thrombusauflösung verringerte sich von 2,1 +/- 0,6 cm in der Längsausdehnung und 1,2 +/- 0,5 cm in der Breite auf 1,2 +/- 0,5 cm respektive 0,6 +/- 0,4 cm.

## 4.5 Tabellen

**Tabelle 1:**

Prüfplan und Untersuchungsablauf

| Woche   | 0 | 4 | 8 | 12 | 20 | 28 | 36 | 44 | 52 |
|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|
| Anamnese / körperliche Untersuchung               | X |   |   |    |    |    |    |    | X  |
| Doppler-Sonographie der A. carotis bds.           | X |   |   |    |    |    |    |    |    |
| TEE <sup>1</sup>                                  | X |   |   |    |    |    |    |    | X  |
| Ein- / Ausschlusskriterien                        | X |   |   |    |    |    |    |    |    |
| Aufklärung / schriftliche Einverständniserklärung | X |   |   |    |    |    |    |    |    |
| Neurologische Untersuchung                        | X |   |   |    | X  |    |    |    | X  |
| Zerebrale MRT                                     | X | X | X | X  | X  | X  | X  | X  | X  |

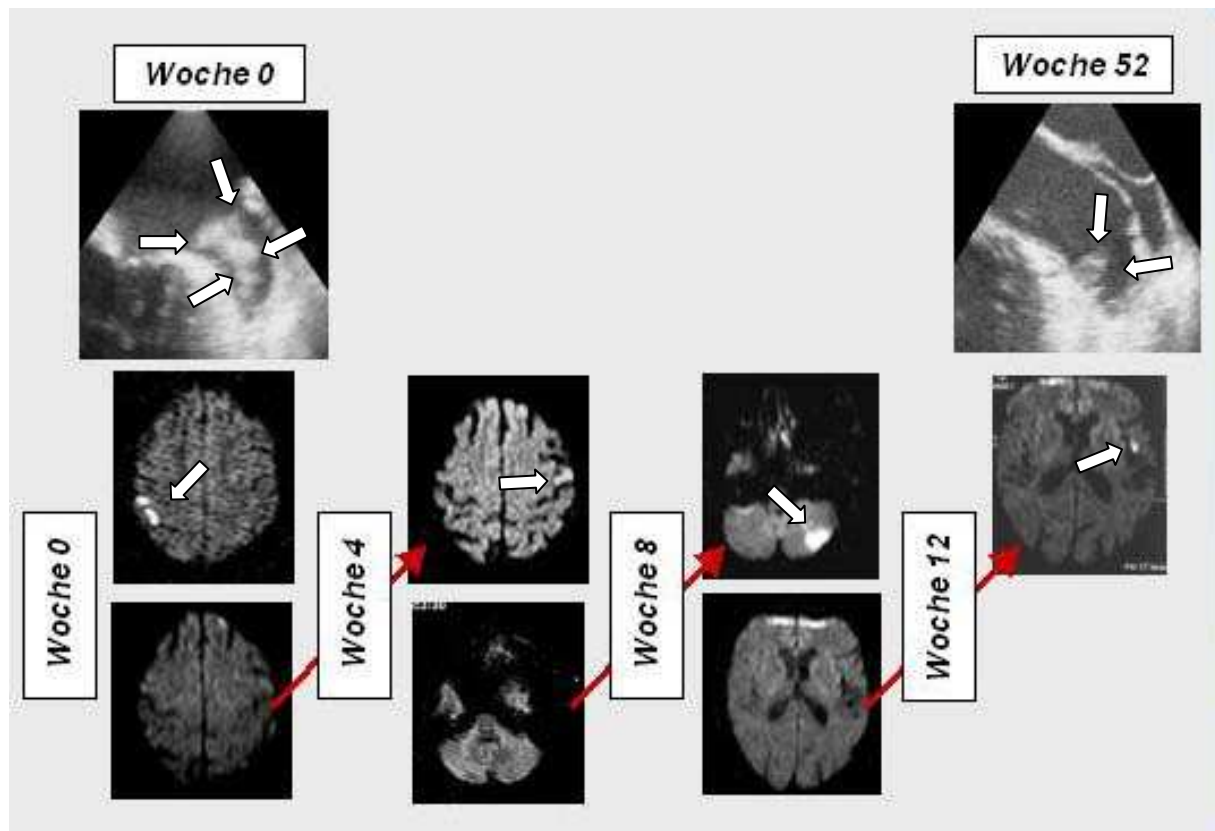
<sup>1</sup>TEE: transösophageale Echokardiographie

**Tabelle 2:**

Inzidenz zerebraler Embolien im Studien- (AF mit LA Thrombus) und Kontrollkollektiv (AF ohne LA Thrombus)

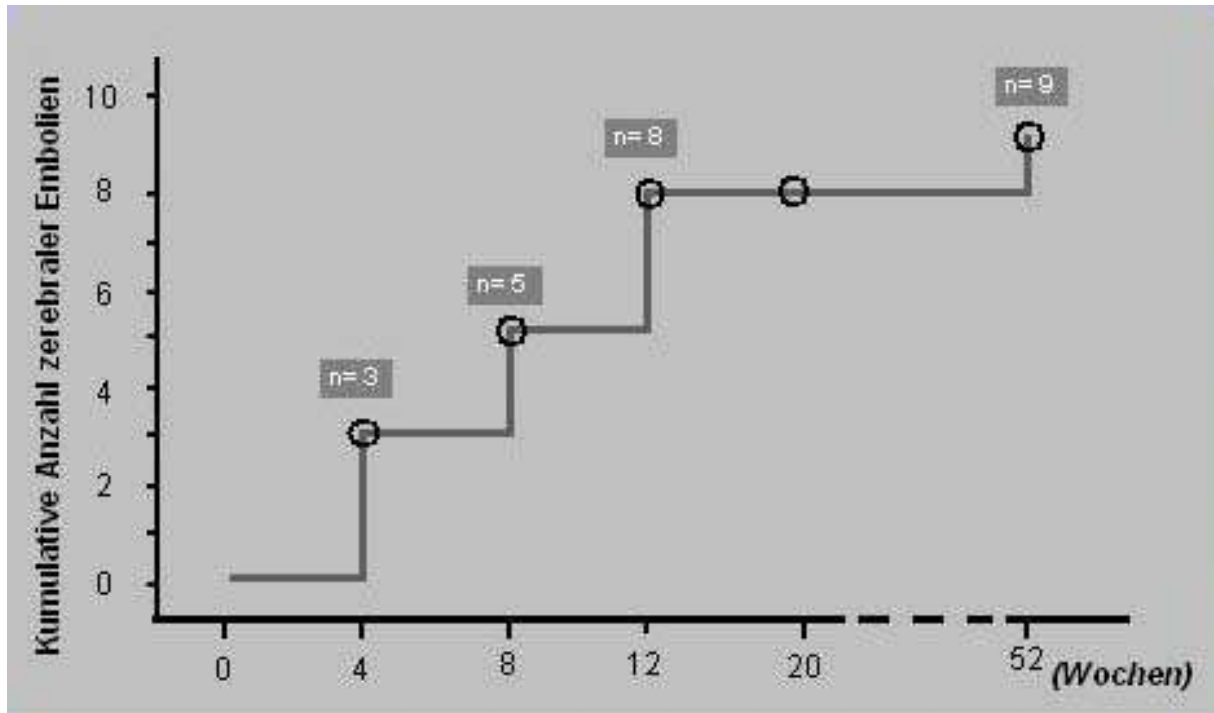
|  | <b>Studienkollektiv</b><br>(AF <u>mit</u> LA<br>Thrombus) | <b>Kontrollgruppe</b><br>(AF <u>ohne</u> LA<br>Thrombus) | p-Wert |
|--|---|--|--------|
| <b>bei Studienbeginn ohne<br/>Antikoagulation</b>                                  | <b>34 % (11/32)</b>                                       | <b>5 % (1/19)</b>  | p<0.01 |
| <b>im Nachbeobachtungszeit-<br/>raum unter therapeutischer<br/>Antikoagulation</b> | <b>13 % (4/32)</b>  | <b>0 % (0/19)</b>  | p<0.01 |

## 4.6 Abbildungen



**Abbildung 1:**

64-jähriger, primär neurologisch asymptomatischer Patient mit neu diagnostiziertem Vorhofflimmern und linksatrialem Thrombus: In der initialen MRT/DWI-Bildgebung (Woche 0) stellen sich zwei akute, subkortikale Mikroembolien rechts parietal dar. Trotz kontinuierlicher Antikoagulation treten im 12-Monatsverlauf ausweislich der DWI-Bildgebung multiple neue zerebrale Embolien auf (weiße Pfeile). Im weiteren Verlauf unter kontinuierlicher Antikoagulation zeigt sich in der TEE eine deutliche Größenreduktion des Thrombus, jedoch keine vollständige Thrombusauflösung bis Studienende (Woche 52).



**Abbildung 2:**

Inzidenz zerebraler Embolien in der Studiengruppe unter kontinuierlicher Antikoagulation



## **5. DISKUSSION**

### ***5.1 Anwendungen der MRT beim Schlaganfall***

#### ***5.1.1 Schlaganfall und MRT***

Der Schlaganfall ist nach den Herz-Kreislauf- und den Tumorerkrankungen die dritthäufigste Todesursache (Bonita et al., 1994). Hohe Inzidenz und häufige Invalidität haben zur Folge, dass der Schlaganfall einen der wichtigsten Kostenfaktoren im Gesundheitswesen darstellt. Bei den Ursachen des Schlaganfalls dominieren zerebrale Ischämien mit rund 80% aller Fälle.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) beim Schlaganfall hat sich seit ihrer Einführung am Ende der 90er-Jahre als praktikable und klinisch wertvolle Methode erwiesen und ist inzwischen in vielen Zentren weltweit etabliert (Hacke und Warach, 2000; Tatlisumak, 2002).

Diese Methode wird durch die Vielzahl der funktionell pathophysiologischen Informationen zu einem attraktiven, aber auch komplexen diagnostischen Instrument. Eine unbedingte Voraussetzung für eine rationale Diagnostik bleibt die Kenntnis der pathophysiologischen Korrelate der einzelnen Bestandteile des Untersuchungsprotokolls.

#### ***5.1.2 Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls***

Im Gegensatz zum vaskulären Fluss ist Perfusion als die Blutzufuhr über das kapilläre Stromgebiet definiert, wo der Austausch von Sauerstoff und Metaboliten zwischen Gefäßbett und extravaskulärem Gewebe stattfindet. Sie wird also als die effektive Durchsättigung des Gewebsvolumens verstanden. Die Perfusion ist abhängig von der arteriovenösen Druckdifferenz und dem peripheren Gefäßwiderstand, hauptsächlich in den Arteriolen. Sie wird durch die zerebrale Autoregulation bei Blutdruckwerten von 50-160mm Hg durch Regulation der Gefäßweite und damit des zerebralen Blutvolumens (CBV, in „ml/100g Hirngewebe“) konstant gehalten. Beim ischämischen Schlaganfall kommt es durch den Verschluss einer Hirnarterie zu einem drastischen Absinken des kapillären Perfusionsdruckes und konsekutiv zu einer Minderung des zerebralen Blutflusses (Oligämie). Sind die vaskulären

(Aktivierung von Kollateralen, Gefäßweitstellung=CBV-Anstieg) und zellulären (Erhöhung der Sauerstoffextraktionsrate) Kompensationsmechanismen ausgeschöpft, tritt eine lokale Ischämie mit konsekutiver zellulärer Dysfunktion und später ein irreversibler Zelluntergang ein. Die o.g. Kompensationsmechanismen sichern zumindest das zeitweilige Überleben der Neuronen, da diese eine totale Ischämie von nur wenigen Minuten überleben würden. Neben der frühzeitigen Rekanalisation ist die effektive Kollateralisierung eine wesentliche Voraussetzung für den Erfolg einer Thrombolysetherapie beim Schlaganfall und bestimmt entscheidend die Ausdehnung des späteren Infarktes (Kucinski et al., 2003). Bei der energetischen Erschöpfung des zellulären Metabolismus kommt es zu einem Versagen der Ionenpumpen, zu einer intrazellulären Laktatakkumulation und einem zytotoxischen Ödem mit Verkleinerung des Extrazellulärtraumes. In Abhängigkeit von Schweregrad und Dauer der Ischämie dehnt sich das initiale Areal des irreversiblen Gewebsuntergangs in den umgebenden, zunächst noch nicht kritisch minderperfundierten Randbereich (Penumbra) aus. Diese Zone der Penumbra ist von einer oligämischen Zone umgeben, in der die Perfusion zwar beeinträchtigt ist, das Gewebe aber keine Störung des Stoffwechsels aufweist. Als Penumbra wurde zunächst minderperfundiertes Hirngewebe definiert, welches, obwohl elektrophysiologisch nicht erregbar, noch die morphologische Integrität besitzt (Astrup et al., 1981). Dies wird als äquivalent eines erloschenen Funktionsstoffwechsels bei erhaltenem Strukturstoffwechsel gesehen. Später wurde der Begriff der Penumbra weitergefasst und als „fundamentalreversibel“ definiert (Hakim et al., 1989). Die Penumbra ist ein räumlich und zeitlich dynamisches Phänomen, wobei hier primär die Funktion und Vitalität der Zellen (Neuronen) beschrieben werden. Dennoch wurden bald Schwellenwerte für den zerebralen Blutfluss (CBF) als Korrelat für funktionelle Beeinträchtigung und irreversiblen Zelluntergang bestimmt. Diese sind jedoch neben ihrer Heterogenität in Abhängigkeit von der Lokalisation vor allem auch zeitabhängig. Die Existenz einer Penumbra wurde beim Menschen noch mindestens 12 Stunden nach Beginn der klinischen Symptomatik nachgewiesen (Heiss et al., 2001). Die Penumbra trägt entscheidend zur klinischen Symptomatik bei, die ja den funktionellen Zustand der Neuronen widerspiegelt. Anhand des klinischen Befundes kann aber auf die Existenz einer Penumbra nicht geschlossen werden, da das bereits infarzierte Gewebe ebenfalls funktionell stumm ist. Sie kann vom Zentrum her schrumpfen, wenn in dem am

schwersten minderperfundierten Bereich zunehmend Zelluntergänge auftreten. Sie kann sich aber auch weiter über ihren ursprünglichen Randbereich ausdehnen, wenn umgebendes Gewebe in die minderperfundierte Zone einbezogen wird.

### **5.1.3 Grundlagen des diffusionsgewichteten MRT und FLAIR-Technik**

#### **Brown'sche Molekularbewegung**

Das physikalische Grundphänomen der Diffusion ist die Brown'sche Molekularbewegung. Robert Brown, ein englischer Botaniker, der dieses Phänomen entdeckte, nahm ursprünglich an, die ungerichtete und zufällige Bewegung von Pollen bei der Betrachtung unter dem Mikroskop sei spezifisch für die männlichen Geschlechtszellen von Pflanzen, musste jedoch später erkennen, dass in Alkohol suspendierte, also denaturierte Pollen noch nach etwa einem Jahr die gleiche Bewegung zeigten. Die Brown'sche Molekularbewegung beruht auf der in jedem Gas und jeder Flüssigkeit vorhandenen temperaturabhängigen kinetischen Energie (Boltzmann, 1898), die zu einer Bewegung der Moleküle mit definierter Geschwindigkeitsverteilung führt. Durch Stöße der Moleküle untereinander wird die Bewegungsrichtung der Moleküle immer wieder unterbrochen; je höher die Moleküldichte, desto häufiger kommt es zu solchen Stößen und desto geringer ist die sogenannte mittlere freie Weglänge. Wenn eine Substanz im eigenen Medium diffundiert, etwa Wasser in Wasser, spricht man eigentlich von Selbstdiffusion, doch wird in der Magnetresonanz (MR-) Literatur fast nur der knappere Begriff Diffusion verwendet. Die bekannte Stejskal-Tanner-Pulssequenz (Stejskal et al., 1965), mit der die Wasserdiffusion in biologischem Gewebe gemessen werden kann, war Ausgangspunkt für die Diffusionsbildgebung. Zu einer klinischen Anwendung der Diffusionsbildgebung, die allein auf MR-Basis möglich ist, haben aber erst die grundlegenden Arbeiten von LeBihan et al. (1991) geführt.

#### **Sequenzdesign**

Die diffusionsgewichtete MRT ermöglicht die Messung mikroskopischer, stochastischer Bewegungen der Wassermoleküle *in vitro* wie *in vivo* (Stejskal et al., 1965). Zu diesen tragen *in vivo* die Brown'sche Molekularbewegung, die kapilläre Perfusion und mikroskopische Wasserverschiebungen zwischen unterschiedlichen

Kompartimenten bei. Zwar werden alle MR-tomographischen Messungen von diesen mikroskopischen Bewegungen in geringem Maße beeinflusst, eine Visualisierung der Stärke der Bewegung gelingt jedoch nur durch ein spezielles Sequenzdesign. Dazu wird zwischen Hochfrequenzpuls und Datenauslese ein bipolares Paar starker Gradientenpulse in die Sequenz eingefügt: Der erste Gradientenpuls führt zu einer Dephasierung der Protonenspins, da die Kernspins je nach Lage im Gradientenfeld unterschiedliche Präzessionsfrequenzen besitzen. Diese Dephasierung wird durch den zweiten Gradientenpuls wieder vollständig rückgängig gemacht, sofern in der Zeit zwischen den beiden Gradientenpulsen keine Molekularbewegung stattfindet. Da jedoch immer eine Molekularbewegung vorliegt, bleibt auch immer eine Rest-Dephasierung bestehen, die in diffusionsgewichteten Bildern zu einem Signalabfall führt. Dieser Signalabfall ist umso stärker, je stärker die Bewegung der Wassermoleküle ist.

Im Gewebe hängt der Signallabfall vom so genannten b-Wert und vom scheinbaren Diffusionskoeffizienten (Apparent Diffusion Coefficient, ADC) ab. Der b-Wert bestimmt die Stärke der Bewegungssensitivierung der Sequenz. Er wird beeinflusst durch die Stärke des Diffusionsgradienten, die Länge des Gradientenpulses und die Zeit zwischen den beiden Gradientenpulsen, die sogenannte Diffusionszeit. Der ADC beschreibt die Stärke der Bewegung der Wassermoleküle entlang der Richtung des Diffusionsgradienten.

### **Wahl der b-Werte**

Der b-Wert ist sequenzspezifisch, kann also vom Untersucher manipuliert werden, während der ADC einen Gewebeparameter darstellt. Der resultierende, auf Unterschieden der Wasserdiffusion basierende Bildkontrast steigt mit dem b-Wert (gemessen in  $\text{s/mm}^2$ ) an, wobei diffusionsgewichtete Bilder (Diffusion Weighted Images, DWI) entstehen, auf denen Gewebe mit eingeschränkter Diffusion hell erscheint. Typische obere b-Werte, wie sie zur klinischen Bildgebung bei 1,5 Tesla gewählt werden, variieren zwischen 1000 und 1500; bei  $b=0$  resultieren die üblichen T2-gewichteten Bilder. Höhere b-Werte haben sich, zumal in der Ischämiediagnostik, als ungeeignet erwiesen, denn bei stärkerer Diffusionsgewichtung sind anatomische Strukturen wegen des niedrigen Signals kaum mehr erkennbar und eine relevante Zusatzinformation bleibt aus.

Benfield et al. (1996) zeigten, dass sich ab einem b-Wert von 883 s/mm<sup>2</sup> das gemessene Läsionsvolumen nicht mehr signifikant ändert. Bei der Beurteilung von diffusionsgewichteten Bildern ist jedoch grundsätzlich zu berücksichtigen, dass auch bei hohen Diffusionsgewichtungen (>1000s/mm<sup>2</sup>) T2-Effekte beim Bildkontrast eine Rolle spielen können. Daher können allein anhand von diffusionsgewichteten Aufnahmen akute Ischämien nicht ohne weiteres von subakuten oder chronischen Infarkten unterschieden werden, bei denen eine Hyperintensität vorwiegend durch die T2-Verlängerung bedingt ist (T2 shine-through). Ist beim subakuten Infarkt zudem schon der ADC erhöht, so kann es in Kombination mit der T2-Verlängerung zur Pseudonormalisierung des Signals im diffusionsgewichteten Bild kommen. Daher sollten zusätzlich die ADC-Parameterbilder berücksichtigt werden. Bei der Wahl der b-Werte für die ADC-Berechnung ist zudem zu berücksichtigen, dass in schwach diffusionsgewichteten Bildern das hohe Liquorsignal und Effekte kohärenter Bewegungen (Perfusion) den Bildkontrast beeinflussen (Xing et al., 1997). Daher sollte für eine zuverlässige ADC-Berechnung der niedrigste verwendete b-Wert mindestens 300s/mm<sup>2</sup> betragen (Xing et al., 1997).

### **ADC-Karten**

Diffusionsgewichtete MR-Aufnahmen enthalten immer auch noch eine T2-Komponente, die man zwecks Erfassung von echten Normabweichungen der Diffusion beseitigen muss. Dazu werden ADC-Parameterkarten (ADC-Maps) berechnet, die man sich als Umkehrungen („Negative“) der diffusionsgewichteten Bilder ohne T2-Einfluss vorstellen kann. Berechnet wird der ADC-Wert (in der Einheit mm<sup>2</sup>/s) aus der Steilheit des Signalabfalls unter dem Einfluss steigender b-Werte. Auf ADC-Karten entsprechen Areale mit erniedrigtem ADC (dunkel) Gewebearealen mit pathologisch eingeschränkter Diffusion, deren wohl häufigste Ursache ein zytotoxisches (intrazelluläres) Ödem ist (Sevick et al., 1992).

### **Artefakte**

Bei der zerebralen Diffusionsbildgebung (Diffusions-MRT) gibt es vor allem drei Artefaktursachen, nämlich Bewegung, Anisotropie und „kontaminierende“ T2-Effekte.

## **Bewegungsartefakte**

Bewegungsartefakte rühren daher, dass die Diffusions-MRT hochsensitiv für die Mikro-Bewegungen der Wassermoleküle ist. Wegen dieser Bewegungssensitivität machen sich im Bild auch physiologische oder globale Gewebewebungen, etwa durch Liquorpulsation oder Unruhe des Patienten, als flächige Signalauslöschungen oder „Ghosting“ (Geisterartefakte) bemerkbar. Das Problem der Bewegungsartefakte wurde zunächst angegangen, indem man bei der Datenakquisition und Nachverarbeitung neue Wege beschritt. Bewegungsartefakte können durch drei Verfahren minimiert werden. Erstens können durch die Aufnahme der Bilddaten zu jeweils identischen Zeitpunkten im Pulszyklus (Puls- oder EKG-Triggerung) Artefakte aufgrund von Liquorpulsationen oder Pulsationen in den großen Blutgefäßen eliminiert werden (Chenevert und Pipe, 1991). Zweitens kann man das Navigator-Echo-Verfahren zur Minimierung der Bewegungsartefakte einsetzen. Hierbei werden parallel zur Aufnahme der Bilddaten Informationen über die Phasenlage und damit den Bewegungszustand der Spins gesammelt und dann mit der Bildinformation verrechnet (de Crespigny et al., 1995). Drittens können schnelle MR-Sequenzen benutzt werden. Durch diese „ultraschnelle“ Datenaufnahme wird erreicht, dass makroskopische Patientenbewegungen oder Pulsationen nicht mehr ins Gewicht fallen, da der Bewegungszustand in einer Momentaufnahme „eingefroren“ wird. Bevorzugt werden Echo-Planar-Imaging (EPI)-Sequenzen zur Diffusions-MRT verwendet, da so Datenakquisitionszeiten unter 200ms erreichbar sind (Stehling et al., 1991).

## **Anisotrope Diffusion**

Ein zweites Problem entsteht dadurch, dass nicht nur pathologische Veränderungen eine Einschränkung oder Verstärkung der Diffusion bewirken, sondern auch Hirnstrukturen, die eine Vorzugsrichtung haben, wie die Faserbündel in der weißen Substanz. Je nachdem, ob man die Diffusion nun in dieser Vorzugsrichtung misst oder senkrecht dazu, ist der ADC erhöht oder erniedrigt. Daher kann man echte Läsionen, etwa akut ischämisch geschädigte Hirnareale, auf DWI in einer einzigen Diffusionsrichtung kaum von Diffusionsphänomenen mit Ursprung in physiologischer Anisotropie unterscheiden. Abhilfe bieten hier Sequenzen, bei denen drei Messungen in jeweils aufeinander senkrecht stehenden Diffusionsrichtungen durchgeführt und die ADC-Karten danach gemittelt werden, wodurch

richtungsunabhängige ADC-Karten entstehen. Abhilfe bieten weiter Sequenzen, bei denen die Daten gemessen werden, nachdem hintereinander Diffusionsgradienten in den drei aufeinander senkrecht stehenden Richtungen geschaltet wurden, wodurch richtungsunabhängige diffusionsgewichtete Bilder entstehen (Mori und van Zijl, 1995). Als Anisotropie bezeichnet man die zusätzliche Abhängigkeit des ADC von der Richtung der Diffusionsgradienten in zellulären Strukturen, die eine räumliche Vorzugsrichtung besitzen. Wenn man die Diffusionsgradienten nur in einer Richtung schaltet, erscheinen Substrukturen der zerebralen weißen Substanz je nach Ausrichtung der Fasern oder Faserbündel heller oder dunkler.

### **Kontaminierende T2-Effekte**

Die Lösung des dritten Problems, die Elimination des so genannten T2-Durchscheineffekts (T2 shine through) durch Berechnung von ADC-Parameterkarten, ist schon erwähnt worden. Ist die Wasserdiffusion lokal wirklich eingeschränkt, zeigen die ADC-Karten erniedrigte Werte. Auf DWI erscheinen diejenigen Strukturen hyperintens, in denen die Wasserdiffusion eingeschränkt ist, aber auch solche, in denen die Wasserdiffusion zwar erleichtert, zugleich aber die T2-Relaxationszeit erhöht ist, letzteres beispielsweise in vasogenem Ödem oder Nekrosen. Die beiden Effekte können jedoch durch Berechnung der ADC-Karten voneinander unterschieden werden (Heiland und Sartor, 1999).

### **Quantifizierung des Apparent Diffusion Coefficient (ADC)**

Neben den qualitativen diffusionsgewichteten Messungen kann man auch eine quantitative Bestimmung des ADC (Apparent Diffusion Coefficient) durchführen. Hierzu sind mindestens zwei Messungen mit unterschiedlichem b-Wert notwendig. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Messung der Wasserdiffusion Informationen über die Pathophysiologie von Geweben liefert, die nicht den T1- oder T2-gewichteten Standardaufnahmen entnommen werden können (Moseley et al., 1990). Die diffusionsgewichtete MRT ermöglicht es früher als jedes andere bildgebende Verfahren, Gewebeveränderungen nach Gefäßverschluss nachzuweisen. Schon wenige Minuten nach Ischämiebeginn kommt es im Tierexperiment zu einem beträchtlichen Rückgang des ADC (Apparent Diffusion Coefficient) (Moseley et al., 1990; Reith et al., 1995). Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass in der Frühphase der Ischämie der ADC im Infarktkern

abnimmt. Diese Zone mit stark erniedrigten ADC-Werten ist von einer Zone mit mäßig erniedrigten ADC-Werten umgeben, die sich mit der Zeit immer weiter ausdehnt (Reith et al., 1995). Prinzipiell können alle beliebigen Sequenzen durch Einfügen eines bipolaren Gradientenpaares eine zusätzliche Diffusionsgewichtung erhalten. Wegen des hohen Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und der geringen Artefaktanfälligkeit werden zur Diffusions-MRT jedoch häufig Spin-Echo-Sequenzen herangezogen (Neeman et al., 1990). Bei langen Diffusionszeiten ist es vorteilhaft, eine Stimulated-Echo-Sequenz zu verwenden und die Diffusionsgradienten vor dem zweiten und nach dem dritten 90° Puls zu schalten (Merboldt et al., 1985). Um Diffusionsmessungen mit schnellen Messtechniken durchführen zu können, sind neben hohen Gradienten ( $>20\text{mT/m}$ ) auch ultrakurze Gradientenschaltzeiten ( $>50\text{mT/m/ms}$ ) nötig. Bei MR-Tomographen mit Standard-Gradientenhardware ist die Durchführung von Diffusionsmessungen in der klinischen Praxis schwierig. Hier bietet sich als Alternative zu den oben genannten Verfahren die diffusionsgewichtete CE-FAST-Sequenz an, die unter allen bekannten Sequenzen die höchste Diffusionsgewichtung aufweist (Merboldt et al., 1989). Nachteil dieser Sequenz ist, dass sich der ADC nicht absolut quantifizieren lässt, da die Diffusionsgewichtung nicht nur von Sequenz- und Geräteparametern, sondern auch von den T1- und T2-Zeiten des untersuchten Gewebes abhängt (Heiland et al., 1997).

### **FLAIR-Technik**

In der T2-gewichteten MRT erscheinen Hirninfarkte hyperintens. Eindeutige Signalveränderungen können jedoch frühestens 6-8 Stunden nach Beginn der Symptomatik nachgewiesen werden (Yuh et al., 1991). Eine Diagnose des Infarktes in der therapeutisch relevanten Frühphase, erst recht eine Abgrenzung der Penumbra vom Infarktkern, ist mit T2-gewichteten Aufnahmen nicht möglich (Shimosegawa et al., 1993). Erst der Einstrom von Wasser in den Extrazellulärraum, Folge des Zusammenbruchs der Blut-Hirn-Schranke, bewirkt einen signifikanten Anstieg der T2-Zeit (Phase des vasogenen Ödems). Da das infarzierte Hirngewebe aber auch während der Nekrose- und Resorptionsvorgänge mehr Wasser enthält als normales Gewebe, bleibt die Hyperintensität in T2-gewichteten Aufnahmen bis ins chronische Stadium des Infarktes bestehen. Die Fluid Attenuated Inversion-Recovery (FLAIR-) Technik führt zu stark gewichteten Aufnahmen und unterdrückt zudem selektiv das Liquorsignal. Dadurch können Läsionen mit verlängerter T2-Zeit



verlässlicher dargestellt und vom Liquor abgegrenzt werden. FLAIR-Aufnahmen sind mithin besonders sensitiv beim Nachweis kortikaler Infarkte (Brant-Zawadzki et al., 1996). Als vorwiegend T2-gewichtete Aufnahmen erfassen jedoch auch sie die ischämische Läsion frühestens 6-8 Stunden nach Okklusion.

### **Sensitivität und Spezifität**

Die MRT-Diffusionsbildgebung zeigt die höchste Sensitivität und Spezifität aller bildgebenden Verfahren in der Detektion akuter zerebraler Infarkte (Gonzalez et al., 1999; Moseley et al., 1990; Warach et al., 1995). Wenige Minuten nach Ischämiebeginn nimmt im betroffenen Gehirngewebe die molekulare Bewegung von Wassermolekülen stark ab (Chien et al. 1992; Kucharczyk et al. 1993; Matsumoto et al., 1995; Mintorovitch et al., 1994). Die biophysikalischen Grundlagen dieser Veränderung sind bisher nicht vollständig geklärt. Eine wichtige Rolle spielen das ischämisch bedingte zytotoxische zelluläre Ödem, die konsekutive Verkleinerung des Extrazellulärspaces (Schaefer et al., 2000) und die erhöhte intrazelluläre Viskosität (Duong et al., 1998; Wick et al., 1995). Hyperakute und akute Infarkte stellen sich in der Diffusionsbildgebung hyperintens dar und werden mit einer Sensitivität und Spezifität von 88-100% bzw. 86-100% erfasst (Gonzalez et al., 1999; Marks et al., 1996). Innerhalb von 1-4 Wochen ist die Diffusionsstörung in Abhängigkeit von ihrer Größe rückläufig (Schaefer et al., 2000). Insbesondere bei kleinen lakunären zerebralen Infarkten in den Basalganglien, der inneren Kapsel, dem Thalamus, der Pons und der Corona radiata im Versorgungsgebiet der langen penetrierenden Arterien wurde gezeigt, dass die Signalhyperintensität in der DWI-Bildgebung bzw. der Abfall der ADC-Werte bis zu 60 Tagen persistieren kann (Geijer et al., 2001). In T2-gewichteten TSE- und FLAIR-Sequenzen demarkieren sich aufgrund des vasogenen extrazellulären Ödems, der Zellmembrandisruption und -lyse akute Infarkte in Abhängigkeit von ihrer Größe und Lokalisation nach 6 Stunden (Sensitivität 18-46%) bis 24 Stunden (Sensitivität 82%) (Romero et al., 2002), während reaktive gliotische Umbauten und zystische Parenchymdefekte den chronischen Infarkt kennzeichnen (Heiland und Sartor, 1999; Schaefer et al., 2000).

#### **5.1.4 Klinische Anwendung des diffusionsgewichteten MRT beim Schlaganfall**

Die erste bedeutsame klinische Anwendung der Diffusions-MRT zum Nachweis zerebraler Pathologie war beim Schlaganfall. Zu dieser Entwicklung haben vor allem Moseley et al. (1990) beigetragen, indem sie auf der Basis tierexperimenteller Untersuchungen auf die Bedeutung von abnormer Wasserdiffusion in der Frühphase der fokalen zerebralen Ischämie hinwiesen. Inzwischen verwenden Schlaganfallzentren in aller Welt mehr oder minder formalisierte Schlaganfallprotokolle, meistens im Rahmen klinischer Therapiestudien. Solche Protokolle enthalten eine schnelle MR-Angiographiesequenz zur Beurteilung der großen basalen Arterien, eine Perfusionsssequenz zur Analyse der Mikrozirkulation, eine T2-gewichtete Standardsequenz zum Nachweis alter ischämischer Läsionen oder nicht-ischämischer Pathologien sowie eine Diffusionssequenz zum Nachweis vor allem des zytotoxischen Ödems, aber auch des vasogenen Ödems, falls neben dem akuten Infarkt auch ältere, subakute ischämische Läsionen bestehen (Heiland und Sartor, 1999). Das sog. Tissue at risk, also der Teil des ischämischen Gehirns, dessen Funktionsstoffwechsel zum Erliegen gekommen ist, dessen Strukturstoffwechsel jedoch noch aufrechterhalten werden kann und das daher durch frühe Reperfusion potenziell rettbar ist, kann als die Differenz zwischen dem Areal mit gestörter Perfusion und dem mit eingeschränkter Diffusion angesehen werden (Schellinger et al., 2001). Historisch entstand das Tissue at risk-Konzept zwar aus Beobachtungen bei der Anwendung von MR-Schlaganfallprotokollen (Jansen et al., 1999), stellt aber nur die „Fortschreibung“ des alten Penumbra-Konzepts dar. Das infarktbedrohte Gewebe (Tissue at risk) ist das Zielgewebe moderner Schlaganfalltherapien, vor allem derjenigen, die primär auf die thrombolytische Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes ausgerichtet sind (Rother et al., 2002). Da der Infarktkern auf DWI (Diffusion-weighted Imaging) anders als im CT eindeutig identifiziert werden kann, können Patienten mit schon initial großen Infarkten von der für sie ungeeigneten Lysetherapie ausgeschlossen werden (Fiebach et al., 2002b). Am Anfang ist das ischämische Gewebe durch zytotoxisches (intrazelluläres) Ödem charakterisiert. Mit der Zeit tritt aber vasogenes (extrazelluläres) Ödem in den Vordergrund, so dass die T2-Komponente in den DWI ansteigt.

ADC-Karten bekommen dann eine noch größere Bedeutung, denn der Verlauf der Diffusionsstörung kann nur mithilfe des ADC verfolgt werden (Fiebach et al., 2002a): Die niedrigsten ADC-Werte werden typischerweise 3 Tage nach Beginn der Schlaganfallsymptomatik erreicht. Danach steigt der ADC wegen der Vergrößerung des Extrazellulärraums, später wegen des Zellzerfalls wieder an, und nach etwa 9 Tagen schneidet die ADC-Kurve die Nulllinie, mit dann temporär „normalen“ Werten. Im weiteren Verlauf erreichen die ADC-Werte schließlich diejenigen von Liquor, wenn nämlich das nekrotisch gewordene Gewebe vollständig abgeräumt worden ist. Was genau zur Einschränkung der Wasserdiffusion beim Schlaganfall führt, wird gegenwärtig diskutiert. Durchweg nimmt man an, dass es zu einer Wasserverschiebung vom Extra- in den Intrazellulärraum kommt, weil die Funktion der Ionenpumpen in der Zellmembran mit der Zeit ischämiebedingt zusammenbricht. Hierdurch gelangt ein erheblicher Teil der Wassermoleküle ins Zellinnere, wo ihre Diffusion von den Zellorganellen eingeschränkt wird. Zusätzlich wird der extrazelluläre Diffusionsraum enger. Welches dieser beiden Phänomene führend ist, bleibt noch zu klären. Auch nimmt man allgemein an, dass sich Hirnbereiche mit stark reduziertem ADC nicht mehr erholen, selbst wenn es rasch zur Reperfusion kommt; das diffusionsgestörte Areal wird deshalb mit dem Kerninfarkt gleichgesetzt. Gelegentlich, aber wohl nur bei gering oder mäßig erniedrigten Werten, kann es nach früher Reperfusion wieder zu einer ADC-Normalisierung mit Verschwinden der Symptomatik kommen. Grant et al. (2001) haben errechnet, dass ein solches Ereignis in höchstens 0,2% aller Schlaganfälle erwartet werden darf. Die klinische Bedeutung dieser ADC-Normalisierung erscheint somit gering.

### **5.1.5 MRT und Schlaganfalltherapie**

Pathophysiologisch begründbare Ansätze der akuten Therapie des ischämischen Schlaganfalls bestehen derzeit in (1) Beseitigung des Gefäßverschlusses durch pharmakologische bzw. mechanische Entfernung des Thrombus, (2) die Beseitigung der sekundär exzitotoxischen Effekte im Ischämiegebiet durch spezifische Medikamente (Glutamat-Antagonisten, Ca<sup>++</sup> Blocker, GABA-Agonisten, Neurotrophine) oder Reduktion der neuronalen Aktivität (Hypothermie) und (3) Minderung der raumfordernden Wirkung des Infarktödems auf die gesunde Hemisphäre durch eine Hemikranieektomie. Lediglich für die Thrombolyse ist in

kontrollierten Studien die Wirkung gesichert. In einer großen Schlaganfallstudie zur systemischen Thrombolysetherapie (NINDS (1995)) wurde gezeigt, dass innerhalb eines festgelegten Zeitfensters (< 3 h nach Symptombeginn) Patienten mittels systemischer Thrombolyse erfolgreich behandelt werden können. Als einziges radiologisches Kriterium wurde der Ausschluss einer Hirnblutung gefordert. Die Wahl eines 3 h Zeitfensters ist erfolgt, ohne pathophysiologisch begründet werden zu können. Bei persistierendem vitalen, aber gefährdeten Gewebe kann man dieses bislang starre Zeitfenster für die Thrombolyse ausdehnen und diese Patienten auch noch zu einem späteren Zeitpunkt (> 3 h) mittels lokaler Thrombolyse behandeln (Furlan et al., 1999). Da die Thrombolyse eine zwar effektive, aber mit Nebenwirkungen behaftete Therapie ist, die ( innerhalb von < 3 h angewandt) bei 6,4% der Patienten mit symptomatischen intrazerebralen Blutungen einhergeht, ist es wünschenswert, die Wahrscheinlichkeit des therapeutischen Ansprechens auf die Thrombolyse vor Verabreichung bestimmen zu können. Eine multizentrische Analyse zeigte, dass Patienten insbesondere bei Vorliegen eines großen Mismatch (Läsion in der perfusionsgewichteten MRT > Läsion) in der diffusionsgewichteten MRT auch jenseits dieses Zeitfensters von der systemischen Thrombolyse profitieren (Rother et al., 2002).

## ***5.2 MR-tomographische Evaluation der Inzidenz zerebraler Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern und linksatrialen Thromben***

### ***5.2.1 Inzidenz zerebraler Embolien bei Studieneinschluss ohne Antikoagulation***

Während die Inzidenz eines klinisch manifesten ischämischen Insults bei Patienten mit Vorhofflimmern ca. 3% pro Jahr beträgt (Stollberger et al., 2004), gibt es bisher weder auf klinischen noch schnittbildgestützten (CT, MRT) Endpunkten basierende Daten zur Inzidenz zerebraler Embolien in der Subgruppe der Patienten mit Vorhofflimmern und gleichzeitigem linksatrialen Thrombusnachweis. Erst die Ergebnisse der Pilotstudie unserer Arbeitsgruppe [Inzidenz neu aufgetretener zerebraler Embolien 16% (n=7/43) in einem 12-monatigen Beobachtungszeitraum unter Antikoagulation] (Bernhardt et al., 2004) zeigten, dass das Risiko von Patienten mit Vorhofflimmern und linksatrialen Thromben für zerebrale Embolien anhand

klinischer Endpunkte in der Vergangenheit deutlich unterschätzt wurde. Um das intrinsische Risiko linksatrialer Thromben für das Auftreten zerebraler Embolien zu evaluieren, wurde in der aktuellen Studie das Studienkollektiv (Patienten mit Vorhofflimmern und linksatrialem Thrombus) mit einer Kontrollgruppe (Patienten mit Vorhofflimmern ohne Nachweis eines linksatrialen Thrombus) verglichen. Abgesehen vom Vorliegen linksatrialer Thromben in der Studiengruppe waren potenzielle Emboliequellen (z.B. aortale Atherome, ein offenes Foramen ovale oder Stenosen der A. carotis interna) für zerebrale Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern in der Studiengruppe und der Kontrollgruppe ohne signifikante Unterschiede verteilt. Eine Ergebnisverzerrung hierdurch erscheint deshalb unwahrscheinlich. Im Unterschied zu unserer Pilotstudie wurden die Untersuchungsintervalle im 12-monatigen Nachbeobachtungszeitraum verkürzt und umfassten Kontrollen nach 0, 4, 8, 12, 20, 28, 36, 44 und 52 Wochen. Konsekutiv war die Wahrscheinlichkeit, akute Infarkte als hyperintense Diffusionsläsionen nachzuweisen erhöht und damit die Sensitivität und Spezifität im Nachweis embolischer Infarkte verbessert. In der initialen MR-tomographischen Bildgebung zeigten 25% der Patienten (n=8/32) der Studiengruppe (Vorhofflimmern mit neu diagnostiziertem linksatrialem Thrombus) embolietypische Veränderungen in der Diffusionsbildgebung. Weitere 3 Patienten (9%) der Studiengruppe wiesen ältere zerebrale Infarkte in den T2-gewichteten und FLAIR-Sequenzen auf. Keiner dieser Patienten zeigte ein entsprechendes neurologisches Defizit. Die Inzidenz zerebraler Embolien in der Studiengruppe bei Studieneinschluss war hochsignifikant höher als in der Kontrollgruppe [34% (n=11/32) vs. 5% (n=1/19), p<0,01].

Die enge Korrelation zwischen hyperintensiven Läsionen in der Diffusionsbildgebung und irreversiblen strukturellen ischämischen Hirnschädigungen wurde sowohl in experimentellen als auch klinischen Studien bestätigt (Gonzalez et al., 1999; Marks et al., 1996; Schaefer et al., 2000). In unserer Studie zeigten alle Patienten mit initialen embolietypischen Diffusionsläsionen – unabhängig vom Auftreten eines klinisch manifesten neurologischen Defizits - in der Folgeuntersuchung morphologische Veränderungen des stattgehabten Infarktes in den T2-gewichteten und FLAIR-Sequenzen.

### **5.2.2 Inzidenz zerebraler Embolien unter Antikoagulation**

Hauptstandbein der Schlaganfall Prävention ist neben der Rhythmuskonversion in einen normalen Sinusrhythmus die therapeutische Antikoagulation (Hohnloser et al., 2000; Van Gelder et al., 2002; Wyse et al., 2002). Vor allem bei Patienten mit hohem Risiko senkt eine therapeutische Antikoagulation mit oralen Vitamin-K-Antagonisten das Risiko ischämischer Ereignisse signifikant. Die relativ niedrige therapeutische Breite der oralen Antikoagulation und das mit zunehmendem Alter steigende Risiko von intrazerebralen Blutungen erfordern jedoch abhängig von der Risikokategorie eine individuelle Therapieentscheidung (Hart et al., 2003). Inwieweit bei Vorhofflimmern und zusätzlichem Vorliegen eines linksatrialen Thrombus das Risiko eines zerebralen Insults trotz therapeutisch wirksamer Antikoagulation weiter erhöht bleibt, war bis dato unbekannt.

Unsere Daten belegen, dass Patienten mit Vorhoffthromben auch unter therapeutischer Antikoagulation signifikant ( $p < 0,01$ ) häufiger zerebrale Embolien erleiden als das Vergleichskollektiv ohne Thrombusnachweis. Über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten blieben Patienten ohne linksatriale Thromben mit der aktuell empfohlenen Standard-Prophylaxe emboliefrei ( $n=0/19$ ), während bei Patienten mit Vorhoffthromben im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten neun neue zerebrale Läsionen (bei  $n=4/32$  Patienten) auftraten (Tabelle 2).

Die Verwendung der MR-tomographischen Bildgebung inklusive diffusionsgewichteter Funktionsbildgebung sowie der Einsatz eines kontrollierten Studiendesigns mit dem Vergleich einer Kontrollgruppe mit der Studiengruppe erlaubt damit erstmalig eine objektive Evaluation des intrinsischen Embolierisikos bei Patienten mit linksatrialen Thromben vor und unter antikoagulativer Therapie. So zeigen die Daten unserer Studie, dass die Inzidenz embolischer Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern und linksatrialen Thromben sowohl ohne als auch unter therapeutischer Antikoagulation bei Berücksichtigung rein klinischer Endpunkte in der Vergangenheit unterschätzt wurde. Zusätzlich war auffällig, dass drei der vier Patienten mit im Verlauf neu aufgetretenen Embolien bereits bei Studieneinschluss akute zerebrale Embolien mit entsprechenden Diffusionsstörungen aufwiesen. Dieser Trend zu multiplen Embolien ist im vorliegenden Patientenkollektiv aufgrund der geringen Gesamtzahl zunächst nur eingeschränkt aussagekräftig und nicht statistisch

signifikant. Sollte sich dieser jedoch in größeren klinischen Studien bestätigen, so wäre die Erstmanifestation einer klinisch stummen zerebralen Diffusionsläsion als Indikator für ein erhöhtes Infarktrisiko auch unter Antikoagulation von prognostischer Bedeutung.

### **5.2.3 Vorhofthromben unter antikoagulativer Therapie**

Im Studienkollektiv bildeten sich während des 12-monatigen Beobachtungszeitraumes nur 63% der Vorhofthromben vollständig zurück. Die Ergebnisse dieser Studie liegen damit in der selben Größenordnung wie in der Pilotstudie mit einer vollständigen Thrombusauflösung von 56% (Bernhardt et al., 2004).

### **5.2.4 Studienlimitationen**

Im 12-monatigen Untersuchungszeitraum waren sowohl in der Studiengruppe als auch in der Kontrollgruppe einzelne INR-Werte zum Kontrollzeitpunkt kurzfristig ober- und unterhalb des Zielbereichs der Antikoagulation. Des Weiteren kann eine insuffiziente Antikoagulation zwischen den Kontrollzeitpunkten naturgemäß nicht sicher ausgeschlossen werden. Dennoch bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den INR-Werten der vier Patienten der Studiengruppe mit zerebralen Embolien im Vergleich zu den INR-Werten der 28 Patienten der Studiengruppe ohne zerebrale Embolien oder den INR-Werten der Patienten der Kontrollgruppe. Somit erscheint eine insuffiziente Antikoagulation bzw. ein Therapieversagen als Ursache für die neu aufgetretenen zerebralen Embolien unwahrscheinlich.

### **5.2.5 Schlussfolgerung**

Die Inzidenz klinisch stummer zerebraler Embolien bei neu diagnostiziertem Vorhofflimmern und Vorhofthromben liegt bei 34% und ist somit wesentlich höher als die Inzidenz klinisch manifester Embolien und wurde in der Vergangenheit deutlich unterschätzt. Der Einsatz einer MRT/Diffusionsbildgebung ermöglichte erstmals den

objektiven und quantitativen Nachweis von zerebralen Embolien und stellt konsekutiv einen guten Endpunkt für weitere Therapiestudien dar.

Trotz effektiver Antikoagulation bildeten sich nur 63% der Vorhoffthromben innerhalb eines Jahres komplett zurück. Neue zerebrale Embolien traten bei 13% der Patienten trotz Antikoagulation auf. Vor diesem Hintergrund wie auch dem deutlich erhöhten Embolierisiko von Patienten mit linksatrialen Thromben erscheinen neue und multimodale Therapieansätze erfolgsversprechend. Neben dem Einsatz neuer Antikoagulationsregime (z.B. Ximelagatran) mit einer verbesserten Pharmakodynamik kommen auch die chirurgische Thrombenentfernung wie auch die Reduktion des linksatrialen Volumens mittels chirurgischer oder endovaskulärer Verfahren („percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion“ = PLAATO) in Betracht (Artang und Vidaillet, 2004).

Weitere Studien müssen zeigen, ob Prädiktoren für neue oder rezidivierende zerebrale Embolien unter Antikoagulation definiert werden können und ob Hochrisikopatienten von einer Verbesserung der bestehenden Therapien wie auch neuen Therapieregimen und -modalitäten profitieren können.



## 6. ZUSAMMENFASSUNG

### Hintergrund:

Das Risiko eines klinisch manifesten zerebralen ischämischen Insults erhöht sich bei Patienten mit Vorhofflimmern um den Faktor 3-5. Bis dato basieren die Zahlen zur Inzidenz zerebraler Infarkte bei Patienten mit Vorhofflimmern und linksatrialen Thromben auf Studien mit klinischen Endpunkten. Die wahre Inzidenz klinisch symptomatischer und asymptomatischer zerebraler Embolien bei diesem Patientenkollektiv ist - sowohl bei Erstdiagnose als auch unter kontinuierlicher antikoagulativer Therapie - bisher nicht bekannt. Die zerebrale Magnetresonanztomographie insbesondere in Kombination mit der diffusionsgewichteten Bildgebung bietet die Möglichkeit, zerebrale Infarkte mit hoher Sensitivität und Spezifität nachzuweisen. Somit ist das Verfahren in idealer Weise geeignet, eine Risikostratifizierung für das Auftreten zerebraler Embolien durchzuführen und die Wirksamkeit unterschiedlicher Therapieregime zu beurteilen.

### Ziel:

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die prospektive Evaluierung 1) der Inzidenz zerebraler Embolien mittels MRT- und Diffusionsbildgebung (DWI) bei Patienten mit neu diagnostiziertem Vorhofflimmern und gleichzeitigem Nachweis eines linksatrialen Thrombus, 2) der Größenänderung der linksatrialen Thromben innerhalb eines Jahres unter Antikoagulation mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) sowie 3) der Inzidenz neuer zerebraler Embolien unter 12-monatiger kontinuierlicher Antikoagulation.

### Methode:

Untersucht wurden a) 32 Patienten mit neu diagnostiziertem Vorhofflimmern, echokardiographischem Nachweis eines linksatrialen Thrombus und Beginn einer antikoagulativen Therapie sowie b) eine Kontrollgruppe von 19 Patienten mit neu diagnostiziertem Vorhofflimmern ohne linksatrialen Thrombennachweis und äquivalenter Antikoagulationstherapie. Prospektiv und seriell wurden in beiden Gruppen durchgeführt: a) eine MRT/DWI des Hirns zur Detektion zerebraler Embolien (Wochen 0, 4, 8, 12, 20, 28, 36, 44, and 52), b) eine TEE zur Größenbestimmung der linksatrialen Thromben (Woche 0 und 52) und c) eine neurologische Statuserhebung (Wochen 0, 20 und 52).

### **Ergebnisse:**

In der Studiengruppe (Vorhofflimmern mit linksatrialem Thrombus) zeigten 11 von 32 Patienten (34%) akute (n=8) oder ältere (n=3) zerebrale Embolien in der initialen MRT. Im einjährigen Verlauf unter Antikoagulation wurden bei 4/32 Patienten (13%) mittels MRT/DWI neue zerebrale Embolien (n=9) nachgewiesen. Bei 2 der 4 Patienten waren diese Embolien klinisch-neurologisch manifest. In der Kontrollgruppe (Vorhofflimmern ohne linksatrialen Thrombus) wurden sowohl in der initialen MRT (n=1/19, 5%;  $p < 0,01$ ) als auch im 12-Monatsverlauf (n=0/19, 0%) signifikant ( $p < 0,01$ ) weniger zerebrale Embolien detektiert. Nach einem Jahr waren noch 37% der linksatrialen Thromben trotz kontinuierlicher Antikoagulation echokardiographisch nachweisbar.

### **Schlussfolgerung:**

1) Die Inzidenz klinisch stummer zerebraler Embolien bei neu diagnostiziertem Vorhofflimmern und Vorhofthromben liegt bei 34% und ist somit wesentlich höher als die Inzidenz klinisch manifester Embolien und wurde in der Vergangenheit deutlich unterschätzt. 2) Der Einsatz einer MRT/Diffusionsbildgebung ermöglichte erstmals den objektiven und quantitativen Nachweis von zerebralen Embolien und stellt konsekutiv einen guten Endpunkt für weitere Therapiestudien dar. 3) Trotz effektiver Antikoagulation bildeten sich nur 63% der Vorhofthromben innerhalb eines Jahres komplett zurück. 4) Neue zerebrale Embolien traten bei 13% der Patienten mit Vorhofflimmern und linksatrialem Thrombus trotz Antikoagulation auf. 5) Weitere Studien müssen zeigen, ob Prädiktoren für neue oder rezidivierende zerebrale Embolien unter Antikoagulation definiert werden können und ob Hochrisikopatienten von einer Verbesserung der bestehenden Therapien wie auch neuen Therapieregimen und -modalitäten profitieren können.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001; 119: 194-206
- 2) Ali AS, Fenn NM, Zarowitz BJ, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in patients hospitalized in a large hospital. *Panminerva Med* 1993; 35: 209
- 3) Alpert JS. Atrial fibrillation: natural history, complications and management. *Ann Rev Med* 1988; 39: 41
- 4) Alt E, Ammer R, Schmitt C, et al. A comparison of treatment of atrial fibrillation with low-energy intracardiac cardioversion and conventional external cardioversion. *Eur Heart J* 1997; 18: 1796-1804
- 5) Arboix A, Oliveres M, et al. Early differentiation of cardioembolic from atherothrombotic cerebral infarction: a multivariate analysis. *Eur J Neurol* 1999; 6: 677-683
- 6) Artang R, Vidaillet H. Alternatives to warfarin for thromboembolism prophylaxis in nonrheumatic atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2004; 10: 33-44
- 7) Asinger RW, Koehler J, et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: II. Dense spontaneous echocardiographic contrast (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 1088-1096
- 8) Astrup JB, Siesjo K, et al. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-725
- 9) Bailey GW, Braniff BA, et al. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation and mitral valve disease. *Ann Intern Med* 1968; 69: 13
- 10) Behar S, Zahavi Z, Goldbourt U, et al. Long-term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Eur Heart J* 1992; 13: 45-50
- 11) Benditt DG, Samniah N, Iskos D, et al. Biphasic waveform cardioversion as an alternative to internal cardioversion for atrial fibrillation refractory to conventional monophasic waveform transthoracic shock. *Am J Cardiol* 2001; 88:1426-1428
- 12) Benfield Y, Prasad PV, Edelman RR, Warach S. On the optimal b value for measurements of lesion volumes in acute human stroke by diffusion weighted imaging. ISMRM, Fourth Scientific Meeting, Book of abstracts 1996; 4:1344

- 13) Bernhardt P, Schmidt H, et al. Fate of left atrial thrombi in patients with atrial fibrillation determined by transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2004; 94: 801-804
- 14) Boltzmann L. Vorlesungen über Gastheorie. 2 vols. Barth JA, Hrsg. Leipzig:1896, 1898
- 15) Bonita R, Beaglehole R, Asplund K. The worldwide problem of stroke. *Curr Opin Neurol* 1994; 7: 5-10
- 16) Brant-Zawadzki M, Atkinson D, et al. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) for assessment of cerebral infarction. Initial clinical experience in 50 patients. *Stroke* 1996; 27: 1187-1191
- 17) Brembilla-Perrot B, Terrier de La Chaise A, Beurrier D. Paroxysmal atrial fibrillation: main cause of syncope in hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993; 86: 1573
- 18) Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *Am J Cardiol* 1988; 61: 714
- 19) Chenevert TL, Pipe JG. Effect of bulk tissue motion on quantitative perfusion and diffusion magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 1991; 19: 261-265
- 20) Chien D, Kwong KK, et al. MR diffusion imaging of cerebral infarction in humans. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13: 1097-1102; discussion 1103-1115
- 21) Cohen EJ, Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol use and supraventricular arrhythmia. *Am J Cardiol* 1988; 62: 971
- 22) Crystal E, Lamy A, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): a randomized clinical trial of left atrial appendage occlusion during routine coronary artery bypass graft surgery for long-term stroke prevention. *Am Heart J* 2003; 145: 174-178
- 23) Daoud EG, Knight BP, Weiss R, et al. Effect of verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. *Circulation* 1997; 96:1542-1550
- 24) de Crespigny AJ, Marks MP, et al. Navigated diffusion imaging of normal and ischemic human brain. *Magn Reson Med* 1995; 33: 720-728
- 25) Duong TQ, Ackerman JJ, et al. Evaluation of extra- and intracellular apparent diffusion in normal and globally ischemic rat brain via <sup>19</sup>F NMR. *Magn Reson Med* 1998; 40: 1-13
- 26) EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-1262

- 27) Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1316-1320
- 28) Escudero EM, San Mauro M, et al. Bilateral atrial function after chemical cardioversion of atrial fibrillation with amiodarone: an echo-Doppler study. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 365-371
- 29) Feinberg WM, Blackshear JL, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-473
- 30) Ferro JM. Global aphasia without hemiparesis. *Neurology* 1983; 33: 1106
- 31) Ferro JM. Atrial fibrillation and cardioembolic stroke. *Minerva Cardioangiol* 2004; 52: 111-124
- 32) Fiebach JB, Jansen O, et al. Serial analysis of the apparent diffusion coefficient time course in human stroke. *Neuroradiology* 2002a 44: 294-298
- 33) Fiebach JB, Schellinger PD, et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 2002b; 33: 2206-2210
- 34) Fogoros RN, Elson JJ, et al. Reproducibility of successful drug trials in patients with inducible sustained ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15: 295-303
- 35) Forfar JC. Occult thyreotoxicosis: a correctable cause of ideopathic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1979; 44: 9
- 36) Franz MR, Karasik PL, et al. Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1785-1792
- 37) Furlan A, Higashida R, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Jama* 1999; 282: 2003-2011
- 38) Fuster V, Ryden LE, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1852-1923

- 39) Gallagher MM, Camm AJ. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 18N-28N
- 40) Geijer B, Lindgren A, et al. Persistent high signal on diffusion-weighted MRI in the late stages of small cortical and lacunar ischaemic lesions. *Neuroradiology* 2001; 43: 115-122.
- 41) Go AS, Hylek EM, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama* 2001; 285: 2370-2375
- 42) Goldman ME, Pearce LA, 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: 1080-1087
- 43) Gonzalez RG, Schaefer PW, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999; 210: 155-162
- 44) Grant PE, He J, et al. Frequency and clinical context of decreased apparent diffusion coefficient reversal in the human brain. *Radiology* 2001; 221: 43-50
- 45) Hacke W, Warach S. Diffusion-weighted MRI as an evolving standard of care in acute stroke. *Neurology* 2000; 54: 1548-1549
- 46) Hakim AM, Evans AC, et al. The effect of nimodipine on the evolution of human cerebral infarction studied by PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 523-534
- 47) Hamer ME, Blumenthal JA, et al. Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994; 74: 826-829
- 48) Hanlon RE, Lux WE, et al. Global aphasia without hemiparesis: language profiles and lesion distribution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 365-369
- 49) Hart RG, Halperin JL, et al. Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trials. *Ann Intern Med* 2003; 138: 831-838
- 50) Heiland S, Reith W, Forsting M, Sartor K. Diffusionsgewichtete MR-Tomographie bei fokaler zerebraler Ischämie: Möglichkeiten an einem 1.0T Klinikgerät. *Fortschr Röntgenstr* 1997; 167: 297-303
- 51) Heiland S, Sartor K. Magnetic resonance tomography in stroke--its methodological bases and clinical use. *Rofo* 1999; 171: 3-14

- 52) Heiss WD, Kracht LW, et al. Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia. *Brain* 2001; 124: 20-29
- 53) Hildebrandt P, Jensen G, Kober L, et al. Myocardial infarction 1979-1988 in Denmark: secular trends in age-related incidence, in-hospital mortality and complications. *Eur Heart J* 1994; 15: 877
- 54) Hod H, Lew AS, Keltai M, Cercek B, Geft IL, Shah PK, Ganz W. Early atrial fibrillation during evolving myocardial infarction: a consequence of impaired left atrial perfusion. *Circulation* 1987; 75:146
- 55) Hohnloser SH, Kuck KH, et al. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-1794
- 56) Hrowsaiva K, Sekiguiki M, Kasanaki H, et al. Natural history of atrial fibrillation. *Heart Vessel* 1987; 2: 14
- 57) Hylek EM, Go AS, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019-1026
- 58) Incalzi RA, Postelli R, Fuso L. Cardiac arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97:1092
- 59) Jansen O, Schellinger P, et al. Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. *Lancet* 1999; 353: 2036-2037
- 60) Jessurun ER, van Hemel NM, et al. A randomized study of combining maze surgery for atrial fibrillation with mitral valve surgery. *J Cardiovasc Surg* 2003; 44: 9-18
- 61) Josephson ME, Zinetbaum P. Tachykardie Herzrhythmusstörungen. In: Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N, Hrsg. *Harrisons Innere Medizin I*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 2002: 1427
- 62) Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018
- 63) Kannel WB, Wolf PA. Epidemiology of atrial fibrillation. In: Falk RH, Podrid PJ, Hrsg. *Atrial fibrillation: Mechanisms and management*. New York: Raven Press, 1992: 81
- 64) Kimura K, Minematsu K, et al. Clinical characteristics in transient ischemic attack patients with atrial fibrillation. *Intern Med* 2003; 42: 255-258
- 65) Kittner SJ, Sharkness CM, et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank: neurologic examination. *Neurology* 1992; 42: 299-302

- 66) Kobayashi Y, Katoh T, Takano T, et al. Paroxysmal atrial fibrillation and flutter associated with acute myocardial infarction: hemodynamic evaluation in relation to the development of arrhythmias and prognosis. *Jpn Circ J* 1992; 56:1
- 67) Koskinen P, Kupari M. The role of alcohol in atrial fibrillation. In: Olson SB, Allessie MA, Campbell RW, Hrsg. *Atrial fibrillation, mechanisms and therapeutic strategies*. Armonk NY: Futura 1994: 225
- 68) Kramer RJ, Zeldis SM, Hamby RI. Atrial fibrillation - a marker for abnormal left ventricular function in coronary heart disease. *Br Heart J* 1982; 47: 606
- 69) Krinsky V. Qualitative theory of reentry. In Zipes DP, Jalife J, Hrsg. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999: 320-326
- 70) Kucharczyk J, Vexler ZS, et al. Echo-planar perfusion-sensitive MR imaging of acute cerebral ischemia. *Radiology* 1993; 188: 711-717
- 71) Lucinski T, Koch C, et al. Collateral circulation is an independent radiological predictor of outcome after thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology* 2003; 45: 11-18
- 72) Kupari M, Koskinen P. Time of onset of supraventricular tachyarrhythmia in relation to alcohol consumption. *Am J Cardiol* 1991; 67: 718
- 73) Laupacis A, Albers G, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1995;108: 352-359
- 74) Leather RA, Kerr CR. Atrial fibrillation in the absence of overt cardiac disease. In: Falk RH, Podrid PJ, Hrsg. *Atrial fibrillation*. New York : Raven Press 1992: 93
- 75) Levy S, Ricard P, Lau CP, et al. Multicenter low-energy transvenous atrial defibrillation (XAD) trial results in different subsets of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 750-755
- 76) Levy S. Classification system of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 54-57
- 77) Le Bihan D, Turner R, et al. Imaging of diffusion and microcirculation with gradient sensitization: design, strategy, and significance. *J Magn Reson Imaging* 1991a; 1: 7-28
- 78) Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 1991b; 7:1-30
- 79) Lip GY, Tean KN, Dunn FG. Treatment of atrial fibrillation in a district general hospital. *Br Heart J* 1994; 71: 92-95



- 80) Marks MP, de Crespigny A, et al. Acute and chronic stroke: navigated spin-echo diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1996; 199: 403-408
- 81) Matsumoto K, Lo EH, et al. Role of vasogenic edema and tissue cavitation in ischemic evolution on diffusion-weighted imaging: comparison with multiparameter MR and immunohistochemistry. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1107-1115
- 82) Mattle HP, Schwerzmann M, et al. Atrial fibrillation and stroke. *Ther Umsch* 2003; 60: 527-534
- 83) McKenna W, Deanfield J, Farugi A, et al. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47: 532
- 84) Merboldt KD, Hänicke W, Frahm J. Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes. *J Magn Reson* 1985; 64:479-486
- 85) Merboldt KD, Hänicke W, Gyngell ML, Frahm J, Bruhn H. Rapid NMR imaging of molecular self diffusion using a modified CE Fast sequence. *J Magn Reson* 1989; 82: 115-121
- 86) Minematsu K, Yamaguchi T, et al. Spectacular shrinking deficit: rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. *Neurology* 1992; 42: 157-162
- 87) Mintorovitch JG, Yang Y, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of acute focal cerebral ischemia: comparison of signal intensity with changes in brain water and Na<sup>+</sup>,K(+)-ATPase activity. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14: 332-336
- 88) Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: Comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000; 101: 1282-1287
- 89) Mori S., van Zijl PC. Diffusion weighting by the trace of the diffusion tensor within a single scan. *Magn Reson Med* 1995; 33: 41-52
- 90) Morris DC, Hurst JW. Atrial fibrillation. In *Current problems in Cardiology*. Year book Med Chicago 1980; 5
- 91) Moseley ME, Kucharczyk J, et al. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11: 423-429
- 92) Neeman M, Freyer JP, Sillerud LO. Pulsed-gradient spin-echo studies in NMR imaging. Effects of the imaging gradients on the determination of diffusion coefficients. *J Magn Reson* 1990; 90: 303-312

- 93) Olgin JE, Zipes DP. Specific Arrhythmias: Diagnosis and Treatment. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, Hrsg. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Seventh Edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005: 816-819
- 94) Omran H, Jung W, et al. Left atrial appendage function after internal atrial defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 97-103
- 95) Oral H, Souzza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999; 340: 1849-1854
- 96) Oral H, Knight BP, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105: 1077-1081
- 97) Page RL, Kerber RE, Russel JK, et al. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: The results of an international randomized, doublecenter multicenter trial. *J Am Cardiol* 2002; 39: 1956-1963
- 98) Palacio S, Hart RG. Neurologic manifestations of cardiogenic embolism: an update. *Neurol Clin* 2002; 20: 179-193
- 99) Pappone C, Oreto G, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2539-2544
- 100) Pedersen OD, Bagger H, Koeber L, et al. Inzidenz und prognostische Bedeutung von Vorhofflimmern/fluttern nach einem akuten Myokardinfarkt. *Europ Heart J* 1996;17: 264
- 101) Peters NS, Coromilas J, et al. Disturbed connexin43 gap junction distribution correlates with the location of reentrant circuits in the epicardial border zone of healing canine infarcts that cause ventricular tachycardia. *Circulation* 1997; 95: 988-996
- 102) Rajale S, Haavisto M, Kaltiala K, et al. ECG findings and survival in very old people. *Eur Heart J* 1985; 6: 247
- 103) Ramirez-Lassepas M, Cipolle RJ, et al. Can embolic stroke be diagnosed on the basis of neurologic clinical criteria? *Arch Neurol* 1987; 44: 87-89
- 104) Reith W, Hasegawa Y, Latour LL, Dardzinski BJ, Sotak CH, Fisher M. Multislice diffusion mapping for 3-Devolution of cerebral ischemia in a rat stroke model. *Neurology* 1995; 45:172-177
- 105) Romero JM, Schaefer PW, et al. Diffusion MR imaging of acute ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2002; 12: 35-53

- 106) Rother J, Schellinger PD, et al. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours. *Stroke* 2002; 33:2438-2445
- 107) Rubart M, Zipes DP. Genesis of Cardiac Arrhythmias: Electrophysiological Considerations. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, Hrsg. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Seventh Edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005: 677-680
- 108) Samukawa M, Hasegawa K, Harada Y, Nakao M, Tadaoka S, Yoneda M, Fujiwara T, Nakamura T, Nezu S, Sawayama T. Clinical features and significance of hypertrophic cardiomyopathy with atrial fibrillation. *J Cardiol* 1987; 17: 465-474
- 109) Saxena R, Lewis S, et al. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 2001; 32: 2333-2337
- 110) Saxonhouse SJ, Curtis AB. Risks and benefits of rate control versus maintenance of sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2003; 91: 27D-32D
- 111) Schaefer PW, Grant PE, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217: 331-345
- 112) Schellinger PD, Fiebach JB, et al. Stroke magnetic resonance imaging within 6 hours after onset of hyperacute cerebral ischemia. *Ann Neurol* 2001 49: 460-469
- 113) Selzer A, Katayama F. Mitral regurgitation - clinical patterns, pathophysiology and natural history. *Medicine* 1972; 51: 337
- 114) Sevick RJ, Kanda F, et al. Cytotoxic brain edema: assessment with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1992; 185: 687-690
- 115) Shimosegawa E, Inugami A, et al. Embolic cerebral infarction: MR findings in the first 3 hours after onset. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160: 1077-1082
- 116) Shively BK, Gelgand EA, et al. Regional left atrial stasis during atrial fibrillation and flutter: determinants and relation to stroke. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1722-1729
- 117) Sievert H, Lesh MD, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation* 2002; 105: 1887-1889
- 118) Sopher SM, Camm AJ. New trials in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 211-215
- 119) Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. Circulation* 1996; 94: 1613-1621

- 120) Stehling MK, Turner R, et al. Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science* 1991; 254: 43-50
- 121) Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spinechoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965; 42: 288-292
- 122) Stollberger C, Chnupa P, et al. Mortality and rate of stroke or embolism in atrial fibrillation during long-term follow-up in the embolism in left atrial thrombi (ELAT) study. *Clin Cardiol* 2004; 27: 40-46
- 123) Tajiri J, Hamasaki S, Shimida T, et al. Masked thyroid dysfunction among elderly patients with atrial fibrillation. *Jap Heart J* 1986; 27: 183
- 124) Tatlisumak T. Is CT or MRI the method of choice for imaging patients with acute stroke? Why should men divide if fate has united? *Stroke* 2002; 33: 2144-2145
- 125) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587
- 126) Tieleman RG, Van Gelder IC, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 167-173
- 127) Tikoff G, Schmidt AM, Hecht HH. Atrial fibrillation in atrial septal defect. *Arch Intern Med* 1968; 121: 402
- 128) Tranel D, Biller J, et al. Global aphasia without hemiparesis. *Arch Neurol* 1987; 44: 304-308
- 129) Uzzaman M, Honjo H, et al. Remodeling of gap junctional coupling in hypertrophied right ventricles of rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circ Res* 2000; 86: 871-878
- 130) Van Gelder IC, Hagens VE, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-1840
- 131) Viskin S, Barron H, Olgin JE, et al. The treatment of atrial fibrillation: Pharmacologic and non pharmacological strategies. *Curr Probl Cardiol* 1997; 22: 44-108
- 132) Warach S, Gaa J, et al. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995; 37: 231-241
- 133) Wick M, Nagatomo Y, et al. Alteration of intracellular metabolite diffusion in rat brain in vivo during ischemia and reperfusion. *Stroke* 1995; 26: 1930-1933; discussion 1934

- 134) Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327: 94
- 135) Wolf PA, Abbott RD, et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988
- 136) Wyse DG, Waldo AL, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833
- 137) Xing D, Papadakis NG, et al. Optimised diffusion-weighting for measurement of apparent diffusion coefficient (ADC) in human brain. *Magn Reson Imaging* 1997; 15: 771-784
- 138) Yuh WT, Crain MR, et al. MR imaging of cerebral ischemia: findings in the first 24 hours. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12: 621-629

## **8. DANKSAGUNG**

Besonders danken möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Torsten Sommer für die Vergabe des Themas, die Einarbeitung in die Methodik und vor allem für die sehr engagierte Betreuung dieser Arbeit.

Herrn Dr. Carsten Meyer und insbesondere Frau Dr. Katharina Strach danke ich für die Hilfe und konstruktive Unterstützung bei dieser Arbeit.

Für das sorgfältige Korrekturlesen bedanke ich mich bei Dominika Winiarski und Damian Scholz.