

# Klinikailag néma cerebrális iszkémia kialakulása pitvarfibrilláció katéterablációja során

Csanádi Zoltán

Debreceni Egyetem ÁOK, Kardiológiai Intézet, Debrecen

Levelezési cím: Prof. dr. Csanádi Zoltán, 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. E-mail: drcsanadi@hotmail.com

A pitvarfibrilláció katéterablációs kezelését követően detektálható, panaszt vagy tünetet nem okozó, „néma” cerebrális iszkémia az utóbbi 7-8 évben került az érdeklődés homlokterébe. Intézetünkben 2010-ben kezdtük el a jelenség szisztematikus vizsgálatát, ettől kezdve rutinszerűen használtuk a transcranialis Doppler és az intrakardiális echotechnikákat a PF-ablációk során képződő agyi mikroembólusok detektálására. Az alábbiakban a bal pitvari ablációk kapcsán megfigyelhető cerebrális mikroembolizáció kérdéskörét tekintem át, elsősorban saját eredményeink alapján.

**Kulcsszavak:** pitvarfibrilláció, néma cerebrális iszkémia, transcranialis Doppler, mikroembolizáció

## Mechanism of silent cerebral ischemia during catheter ablation of atrial fibrillation

Silent cerebral ischemia detected after atrial fibrillation ablation has been studied intensively through the last 7-8 years. We have been studying this phenomenon at our Institute since 2010 with a systematic use of transcranial Doppler and intracardiac echocardiography to detect cerebral microembolisation during atrial fibrillation ablations. Herein, I review available data on cerebral microembolization in this context, mainly relying on the results of our group.

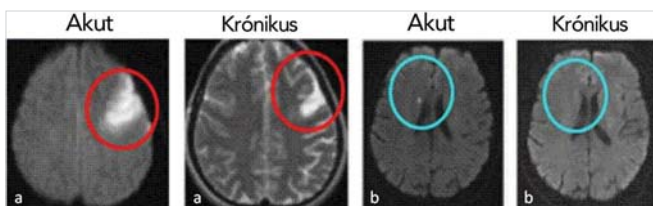
**Keywords:** atrial fibrillation, silent cerebral ischemia, transcranial Doppler, microembolisation

## Bevezetés

A pitvarfibrilláció (PF) transzkatóderes kezelésének egyik legrettegettebb szövődménye a klinikailag manifeszt stroke/TIA. Az ablációs eljárás során a bal pitvari endothelium a PV-szájadékok körül nagy területen sérül az energialeadás következményeként olyan betegeken, akiknél a tromboembóliás kockázat szívritmuszavarukból eredően egyébként is magasabb az egészségesekhez képest. A transzszeptális katéterezés, a bal pitvarba vezetett eszközök révén koagulum, szövettermékek, levegő kerülhet a szisztémás keringésbe, ami szintén a cerebrális embolizáció forrása lehet (1). Különböző centrumok közlése alapján a manifeszt, klinikai cerebrális esemény előfordulása az 5% (2) és a 0% között szór (3). Általánosságban elmondható, hogy a PF-abláció bevezetése óta eltelt másfél évtizedben a beavatkozások cerebrovaszkuláris kockázata elsősorban a periprocedurális antikoagulálási protokoll változásának köszönhetően folyamatosan csökken (4). Egyre több

centrumban végzik a beavatkozást megszakítás nélküli KVA-terápia, újabban direkt orális antikoaguláns mellett az ablációk alatt erőteljes iv. heparinizálással (legálább 300 sec feletti ACT-célérték), ami a legutóbbi ajánlásokban is megfogalmazódott (5).

A manifeszt cerebrális embolizáció előfordulásának említett csökkenése mellett aggasztó jelenség a néhány éve felismert klinikailag néma cerebrális iszkémia (Silent Cerebral Ischemia=SCI) gyakori előfordulása. Elsőként Schwartz (6) számolt be arról, hogy PF-ablációt követő 48 órán belül elvégzett diffúziós MR (DW-MRI: Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging) vizsgálattal a betegek egy részében új, az abláció előtt végzett vizsgálattal még nem látható, általában 10 mm-nél kisebb, többnyire a fehér állományra lokalizálódó iszkémiás léziók mutathatók ki, amelyek semmilyen tünetet vagy neurológiai vizsgálattal kimutatható eltérést nem okoznak (1. ábra). Későbbi vizsgálatok ezt a jelenséget a betegek 5-40%-ában írták le (7–13) és



**1. ÁBRA.** Klinikailag manifest stroke (bal oldal) és néma iszkémiás lézió (SCI=silent cerebral ischaemia) képe diffúziós mágneses magrezonancia vizsgálattal (DW-MRI=diffusion weighted magnetic resonance imaging) az akut és krónikus szakban. A néma agyi léziók a stroke-hoz viszonyítva kisebb (<10 mm), többnyire a fehérállományra lokalizálódó elváltozások, amelyek néhány hét után méretükben csökkennek vagy eltűnnek

az is egyértelművé vált, hogy a gyakoriság összefügg az alkalmazott ablációs technikával, legmagasabbnak a fázisos rádiófrekvenciás (RF) abláció során találták. Bár az SCI jelentősége egyértelműen továbbra sem tisztázott, nem zárható ki, hogy a néma agyi infarktusok a posztoperatív kognitív funkció romlásához is vezethetnek.

A néma agyi léziók kimutatásának „gold-standard” vizsgálataként ugyan a DW-MRI-t tartják számon, a módszer nem szolgáltat adatot az embolizáció keletkezési mechanizmusáról: milyen természetű embólusok, a beavatkozás melyik szakaszában keletkeznek, kialakulásuk az abláció alatti energiaközlés milyen biofizikai paramétereivel hozható összefüggésbe. Ezzel szemben az a. cerebri mediában megjelenő mikroembólus szignálok (MES: microembolic Signal) Transcranialis Dopplerrel (TCD) történő detektálása alkalmas a cerebrális mikroembolizáció valós idejű („real-time”) megítélésére (2. ábra) a PF transzkatéteres kezelése során (14, 15). *Kilicaslan és munkatársai* voltak az elsők, akik TCD-monitorozást használtak PF-ablációk alatt, és ők mutatták ki, hogy irrigált RF használata során mindig keletkeznek mikroembólusok, ráadásul sokkal nagyobb számban, mint amit általában egy szívűtét kapcsán detektálnak (16). Azt is igazolták, hogy a MES-szám összefügg a beavatkozáshoz köthető stroke-esemé-

nyekkel. Az említett munkacsoport a TCD mellett intrakardiális ultrahang (ICE=intracardiac echocardiography) segítségével szemikvantitatív skála alapján értékelte a bal pitvarban keletkező buborékok mennyiségét (3. ábra), amely korrelált a TCD-vel regisztrált MES-számmal. Egy másik vizsgálatban a holland *Sauren és munkacsoportja* három ablációs eszközt hasonlított össze a TCD-vel intraprocedurálisan keletkező MES-számok alapján: a fokális RF, az irrigált RF, illetve a cryoballon (CB) katétert. Eredményeik alapján a mikroembólus-képződés mértéke szintén függött az alkalmazott katéteres technikától; a legbiztonságosabbnak a CB bizonyult (17).

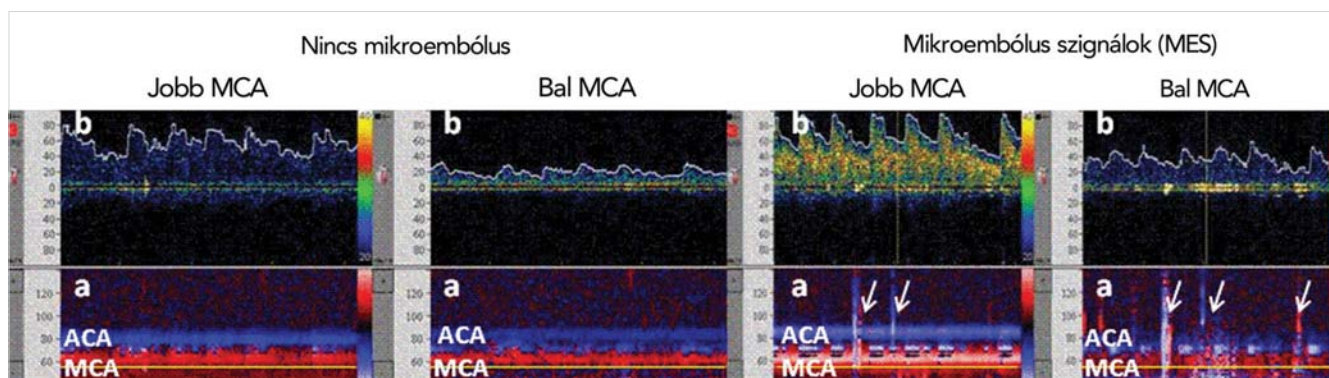
Intézetünkben 2010-ben kezdtük el a PF-abláció kapcsán kialakuló néma cerebrális embolizáció jelenségének szisztematikus vizsgálatát. Ettől kezdve rutinszerűen használtuk a TCD- és ICE-technikákat a PF-ablációk során képződő agyi mikroembólusok detektálására. Betegeink egy csoportjában cerebrális DW-MRI-vizsgálatokat is végeztünk közvetlenül az abláció előtt és azt követően. Ez teremtette meg annak a lehetőségét, hogy

1. összehasonlítsuk a néma cerebrális iszkémia incidenciáját különböző PF-ablációs módszerek mellett;
2. értékeljük az ablációs technológiai fejlesztések és metodikai változtatások cerebrális mikroembolizációra kifejtett hatását;
3. információt gyűjtünk a mikroembólusok fizikai természetéről, kialakulásuk mechanizmusáról. Az alábbiakban ezeknek a vizsgálatainknak legfontosabb megállapításait foglaljuk össze.

### Saját vizsgálataink néma cerebrális iszkémia kimutatására PF-abláció kapcsán

#### Betegek és módszer

A vizsgálatokba paroxizmális vagy perzisztáló PF miatt egymás után katéterablációra kerülő betegeket vontunk be, amennyiben vállalták a TCD-monitorozást az ablációs beavatkozás teljes időtartama alatt. Az ablációk során valamennyi tüdő-véna (PV=pulmonary vein) teljes elektromos izolálása volt a cél. Ennek elérésére egyszerűsített „single shot” ablációs technikákat hasz-



**2. ÁBRA.** Transcranialis Doppler-görbék az arteria cerebri media (MCA) bilaterális monitorozása során alapállapotban (bal oldali panel), illetve mikroembólus-szignálok megjelenésekor a nyilakkal jelzett helyen (jobb oldali panel)

náltunk: cryoballont vagy fázisos RF-ablációt a körkörös multipoláris ablációs katéterrel (PVAC=Pulmonary Vein Ablation Catheter). Az ablációs technikákat korábban részletesen leírtuk (18, 19).

A mikroembolizáció követésére multifrekvenciás Doppler-készüléket használtunk (Multi Dop T-digital, DWL, QL software 2.8), amivel nemcsak az a. cerebri medián (MCA=middle cerebral artery) áthaladó mikroembólusok számát tudtuk meghatározni, de azok szolid partikulum vagy gázbuborék jellege is elkülöníthető. Az artefaktumok és a valódi cerebrális mikroembólusok elkülönítésében az eszköz érzékenysége 100%, fajlagossága 99,3%, a gáz és szolid mikroembólusokat 96,7% specificitással különíti el (20). A transzducert egy speciális fejpánt rögzíti a halántékhoz. Igyekeztünk mindkét oldalon monitorozni az arteria cerebri mediát a transzszep-tális szúrásról kezdve a bal pitvarban töltött egész idő alatt. Az irányelvekben meghatározott TCD-beállításokat használtuk (20): 45-55 mm közötti mélység, 8 mm sample volume, 60-10 mW közötti erősítés (21). Méréseink során regisztráltuk, hogy a beavatkozás során milyen arányban képződnek gáz, illetve szolid típusú mikroembólusok (2. ábra).

A MES-okat külön-külön számoltuk a beavatkozás egyes szakaszai során:

- transzszep-tális punkció: ez a szakasz a fossa ovalis sikeres punkciója utáni 30 másodpercet foglalta magában.
- PV-angiográfia: a PV-k vizualizására használt kontrasztanyag beadásának ideje.
- Energiaközlés: ez a szakasz az energiaközlés kezdetétől a befejezés utáni 15. másodpercig tartott.
- Katétermanipuláció ideje: a beavatkozás egyéb szakaszait foglalta magában, amelynek során a fenti manőverek egyike sem zajlott.

A beavatkozások alatt a TCD-detekció mellett ICE segítségével is monitoroztuk a bal pitvari buborékképződést. Irodalmi adatoknak megfelelően a buborékképződés mértékét egy szemikvantitatív skálán fejeztük ki (16). „Kevésnek” tartottuk a buborékképződést, ha azok kis számban, izoláltan fordultak elő a bal pitvarban. A „közepesen sok” kategóriát akkor használtuk, ha a buborékok nagyobb mennyiségben és folyamatosan jelentek meg, de még nem alkottak konglomerátumot.

„Sok”-nak tekintettük azt a folyamatosan, nagy számban képződő buborékmennyiséget, ahol a buborékok sűrűn egymás mellett, egymáshoz tapadva konglomerátumot képeztek (3. ábra).

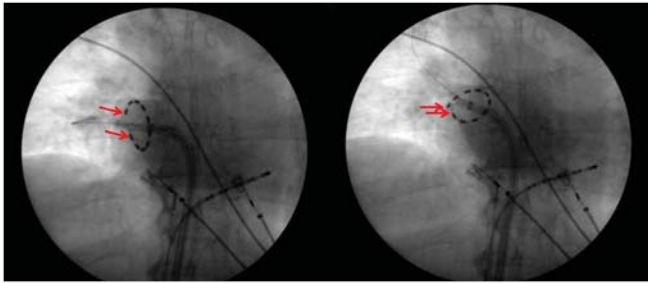
A fent leírtak szerint végzett ablációk és mikroembolizáció detekciós metodikákra alapozva az alábbi összehasonlításokat és elemzéseket végeztük:

1. A CB- és PVAC-ablációk során mérhető mikroembólus szignálok (MES) számát úgy, hogy PVAC-ablációk alatt kétféle intraprocedurális heparinizációs protokollt alkalmaztunk egy minimum 250 sec feletti (PVAC) és egy 320 sec feletti (PVAC magas ACT) aktivált koagulációs idő (ACT) elérésére törekedve. A vizsgálatok kitértek a MES természetének (szolid/gáz) és az mikroembólusok kialakulásának ütemére az abláció különböző fázisai alatt. Szintén elemeztük a 2 intraoperatív használható módszer, a TCD és az ICE által detektált mikroembolizáció összefüggését.
2. A fázisos RF-ablációk során talált kezdetben tapasztalt gyakori cerebrális léziók háttérében preklinikai vizsgálatok arra utaltak, hogy a PVAC elektródái között kialakuló magas áramsűrűség következtében létre jövő hőmérsékleti csúcsok okozta mikroembólus képződés áll a léziók háttérében (22, 23). Klinikai eredmények, ezzel összhangban azt igazolták, hogy a PVAC 1. és 10. elektródján egyidejűleg alkalmazott RF-közlést kizáró ablációs protokoll mellett kevesebb az SCI előfordulása (24, 25). Mindezek alapján, a 10 elektróda mindegyikén rutinszerűen alkalmazott szimultán energialeadás gyakorlata változott: csak olyan esetben került rá sor, amikor az elektródák pozícióját átvilágítással ellenőrizve, azok nem kerültek közeli kontaktusba egymással (4. ábra). Mindezek alapján, összehasonlítottuk a mikroembolizációt azokban a kezdeti eseteinkben, amikor még a fent leírt elektróda-interakció jelensége ismeretlen volt és elkerülésére semmilyen erőfeszítést nem tettünk (1. csoport); amikor szimultán energiaközlést csak az átvilágítás alapján megfelelőnek ítélt elektróda-pozíciók esetén végeztünk (2. csoport); a fázisos RF-ablátor továbbfejlesztett softwarének használatával, ami a PVAC-körfogat széli részein elhelyezett 1-es és 10-es elektródákon (amelyek között a legnagyobb



3. ÁBRA. A buborékképződés osztályozása intrakardiális echokardiográfiával





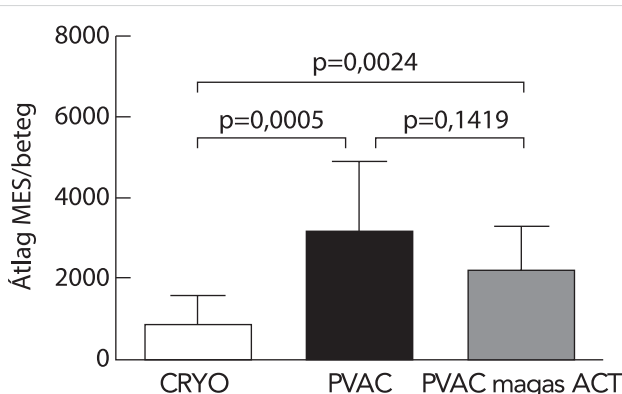
**4. ÁBRA.** A PVAC-elektroda pozíciók megjitélése. A bal oldali képen biztonságos, a jobb oldalon túl közeli 1-10 elektroda helyzet (piros nyilak) látható

az interakció esélye) a szimultán RF-leadást nem teszi lehetővé (3. csoport).

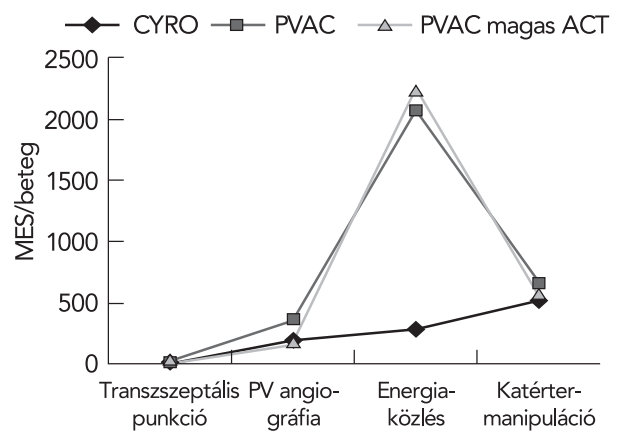
- Vizsgáltuk a mikroembolizáció összefüggését az abláció alatti alapritmussal (sinus versus PF) és az abláció helyével (a 4 PV valamelyike).
- Elemeztük az abláció biofizikai paraméterei és a mikroembólus-képződés mértékének kapcsolatát.
- Korlátozott számú (27) betegen értékeltük a fázisos RF-abláció előtt és után végzett DW-MRI-vizsgálatok alapján igazolt új keletű SCI és az ablációk alatt detektált mikroembólus számok közötti korrelációt.

### Fontosabb megállapításaink

Kimutattuk, hogy a kezdetben alkalmazott fázisos RF-ablációs technika és a korábbi Genius RF-generátor használata szignifikánsan több mikroembólus-képződéssel jár, mint a CB-abláció (5. ábra). Ezen számottevően az sem változtat, ha az ACT-célértéket 320 sec fölé emeljük a PVAC-beavatkozások során. A mikroembólusok CB-abláció alatt egyenesen képződnek, ezzel szemben fázisos RF-ablációk során képződésük az energialeadás tartamára koncentrálódik (6. ábra). Bármely technika használatakor a keletkező mikroembólusok túlnyomóan gáztermészetűek (7. ábra). Igazoljuk, hogy a TCD alkalmas a MES-ek regisztrálására,

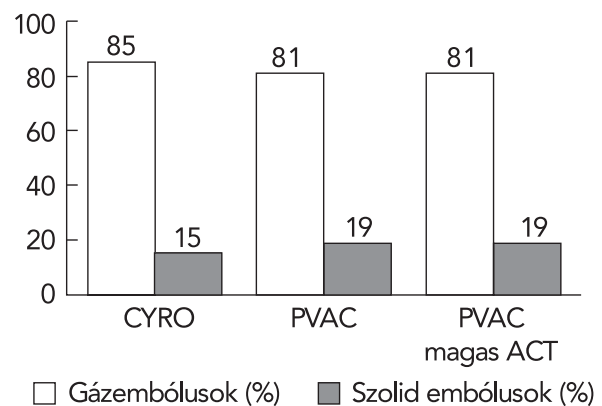


**5. ÁBRA.** A mikroembólusok száma a három ablációs csoportban. CRYO: Cryoballon; PVAC: Pulmonalis vénaablációs-katéter; ACT: aktivált alvadási idő; MES: mikroembólus szignál

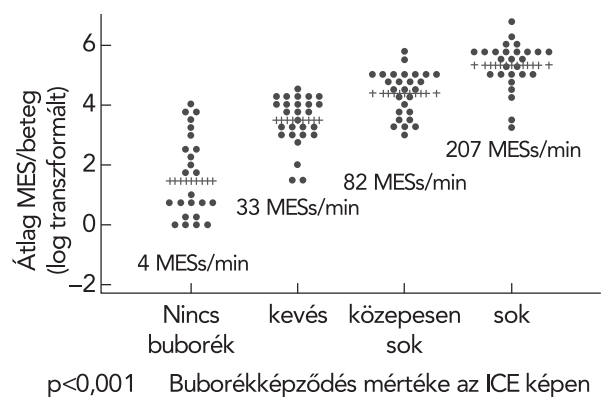


**6. ÁBRA.** A mikroembólus-képződés üteme az egyes ablációs szakaszokban. PVAC-ablációk során kiugró csúcs látható az energiaközlés alatt, míg CB alkalmazásával egyenes ütemű MES-képződés figyelhető meg a procedúra alatt (rövidítés ld. előző ábra)

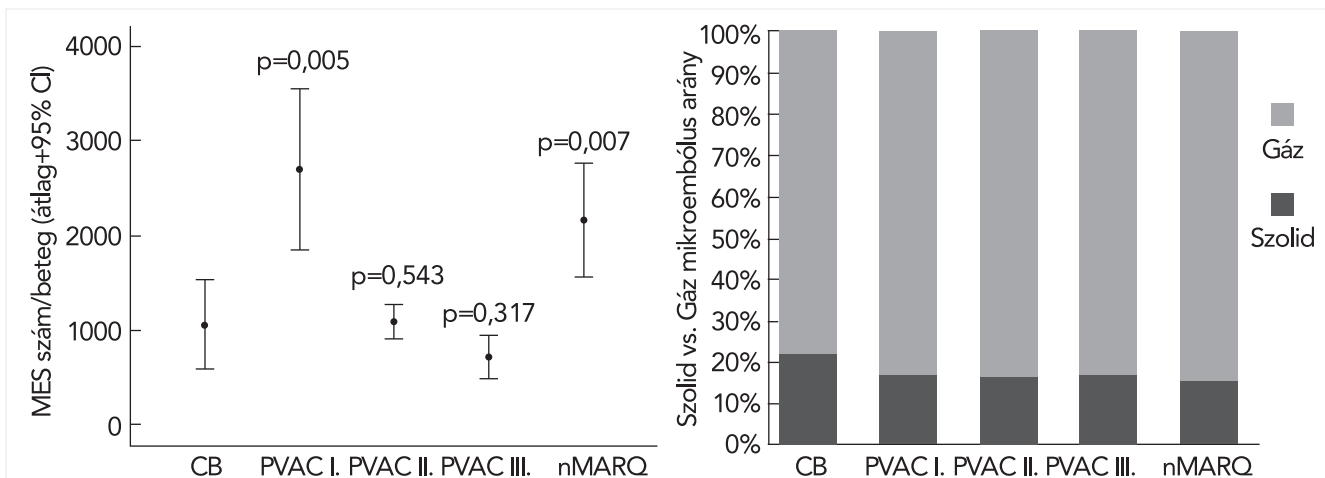
a mikroembolizáció intenzitása szorosan összefügg az ICE-vel detektált buborékképződés mértékével (8. ábra) (26).



**7. ÁBRA.** Gáz- és szolid embólusok aránya a három ablációs csoportban. ACT: aktivált alvadási idő



**8. ÁBRA.** ICE – TCD-korreláció. ICE: Intrakardiális echokardiográfia; TCD: Transcranialis Doppler; MES: mikroembólus szignál



**9. ÁBRA.** Bal oldali panel: Az arteria cerebri mediában detektált átlag mikroembólus-szám az 5 különböző ablációs csoportban. A PVAC- és nMARQ-csoportokban mért átlag MES-számokat a CB-csoportéhoz viszonyítottuk. Nem volt szignifikáns különbség a CB, PVAC II. ( $p=0,543$ ) és PVAC III. csoport ( $p=0,317$ ) között az átlagos összes MES-számban. Szignifikánsan több összesített MES képződött a PVAC I. ( $p=0,005$ ) és nMARQ-csoportban ( $p=0,007$ ). Jobb oldali panel: A szolid/gáz mikroembólusok mindaz 5 terápiás csoportban hasonlóan, közel 20% szolid-80% gáz arányban oszlottak el (Rövidítések, mint az előző ábrákon)

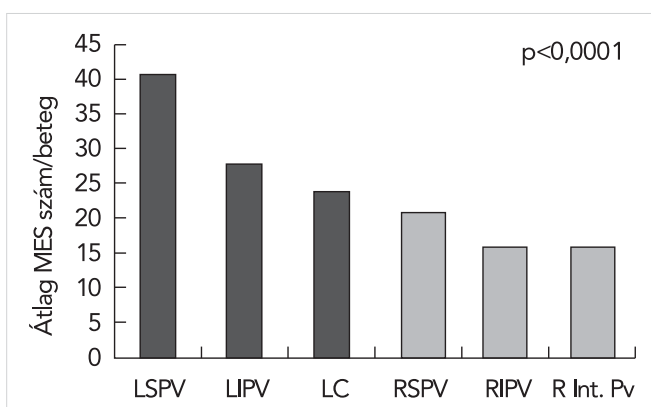
Bizonyítottuk, hogy a fázisos RF-ablációkkal kapcsolatban az elmúlt években bevezetett változások, elsősorban a PVAC-elektroda interakciók kiküszöbölésére, valamint a Genius generátorban végrehajtott software módosítások hatására a TCD-vizsgálattal detektált MES-számok szignifikánsan csökkentek a CB-ablációk során mért értékekhez hasonló szintre. Az új, multipoláris, körkörös, irrigált ablációs katéter, az nMARQ alkalmazása ugyanakkor magas, a régi fázisos RF-ablációs technikával regisztráltakhoz hasonló MES-képződéssel jár (27) (9. ábra).

Megállapítottuk, hogy fázisos RF-ablációk alatt a mikroembolizációt fokozza a minél több aktív elektroda,

a magasabb leadott összteljesítmény, továbbá mind az alacsonyabb (45-55 °C közötti tartományba eső) átlaghőmérséklet, mind pedig a 62 °C feletti hőmérsékleti túllövés előfordulása. Ugyancsak magasabb MES-számot regisztráltunk a PVAC E1-10 elektródáinak szimultán aktivációja esetén annak ellenére, hogy azok helyzetét és egymástól való távolságát átvilágítással ellenőriztük az energiaközlés előtt és időről időre az alatt is. A szöveti kontaktus jellemzésére megalkotott templát deviációs és respiráció okozta kontaktus hiba score vizsgálatával bizonyítottuk, hogy multipoláris ablációk esetén a nem optimális elektroda-szövet kapcsolat a mikroembólusok képződés fontos forrása (28).

Kimutattuk, hogy fázisos RF-ablációk alatt a bal oldali PV-k kezelése során több mikroembólus képződik (10. ábra). Az energiaközlések alatti szívritmus szintén befolyásolja a mikroembólusok képződését: PF-ben szignifikánsan magasabb hőmérsékletet és szignifikánsan alacsonyabb teljesítményt mértünk, mint SR-ben. (52,8 SD: 3,5 °C PF alatti energiaközlések alatt vs. 51,3 SD: 3,3 °C SR-ben;  $p<0,0001$ ) (5, 6) SD:1,6 W PF-ben vs. 6,2 SD:1,4 W SR-ben, unadjusted  $p<0,0001$ , robust unadjusted  $p=0,0499$ . Sinusritmusban, 56 °C felett kevesebb mikroembolizációval kell számolni. Ezzel szemben, 56 °C hőmérséklet alatt a szívritmus a keletkező mikroembólusok számát nem befolyásolja (29).

Limitált betegszám mellett végzett vizsgálataink trendszintű kapcsolatot mutattak a DW-MRI vel igazolt SCI előfordulása és a bal pitvari ablációk alatt regisztrált összes mikroembólussszám között, a tüdővéna angiográfiák alatt detektált mikroembólusok száma ugyanakkor szignifikánsan prediktív volt a néma agyi iszkémia kialakulására (30).



**10. ÁBRA.** Átlagos mikroembólus-szám/beteg a különböző tüdővéna ablációjakor. A baloldali tüdővéna ablációja alatt szignifikánsan több mikroembólus képződött. MES: mikroembólus szignál; LSPV: bal felső tüdővéna (left superior pulmonary vein); LIPV: bal alsó tüdővéna (left inferior pulmonary vein); LC: bal közös szájjédék (left common); RSPV: jobb felső tüdővéna (right superior pulmonary vein); RIPV: jobb alsó tüdővéna (right inferior pulmonary vein); R Int. PV: jobb intermedier ág

## Eredményeink klinikai implikációi

Vizsgálataink igazolták, hogy a TCD megbízható módszer a bal pitvari ablációk kapcsán keletkező agyi mikroembólusok kimutatására. Használatával képet kaphatunk a jelenség dinamikájáról, az embólusok szolid vagy gáztermészetéről, megítélhetjük az ablációs technika módosításaival elérhető eredményt. Bizonyítottuk, hogy a bal pitvari ablációk során elsősorban gázjellegű mikrobuborékok alakulnak ki, ezért önmagában az antikoagulációs protokoll a jelenséget csak korlátozottan képes befolyásolni. Kimutattuk, hogy a mikroembolizáció akár a teljes ablációs beavatkozás alatt, akár annak különböző fázisaihoz kapcsolódva erősen függ az ablációs technikától, annak változtatásai számottevően képesek befolyásolni. A biofizikai paraméterek az elektródaszövet kontaktussal összefüggésben befolyásolják a mikroembólusok képződését, jelentősége van továbbá a bal pitvaron belüli lokalizációnak és az aktuális ritmusnak. Az agyi DW-MRI-vizsgálattal kimutatott léziók és a TCD-vel detektált mikroembolizáció közötti összefüggés tisztázására nagyobb betegszám mellett további tanulmányok szükségesek. Az antiaritmiás gyógyszeres terápia máig megoldatlan problémái (31) felértékelik minden olyan kutatásnak a fontosságát, amellyel a katéteres alternatíva biztosabbá tehető.

### Irodalom

- Kok LC, Mangrum JM, Haines DE, et al. Cerebrovascular complication associated with pulmonary vein ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:764–767. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2002.00764.x>
- Lee G, Sparks PB, Morton JB, et al. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 163–168. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2010.01870.x>
- Hoyt H, Bhonsale A, Chilikuri K, et al. Complications Arising From Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Temporal Trends and Predictors. *Heart Rhythm* 2011; 8:1869–1874. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.07.025>
- Csanadi Z, Nagy-Baló E, Dank S, et al. Cerebrovascular Complications Related to Atrial Fibrillation Ablation and Strategies for Periprocedural Stroke Prevention. *Cardiac Electrophysiol Clinics* 2014; 6: 111–123. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2013.10.003>
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/AP-HRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *J Interv Cardiol* 2017, DOI 10.1007/s10840-017-0277-z
- Schwarz N, Kuniss M, Nedelmann M, et al. Neuropsychological decline after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1761–1767. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.07.035>
- Herrera Siklódy C, Deneke T, Hocini M, et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 8: 681–688. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.010>
- Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, et al. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 961–968. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02050.x>
- Neumann T, Kuniss M, Conradi G, et al. MEDAFI-Trial (Micro-embolization during ablation of atrial fibrillation): comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon technique vs. radiofrequency energy. *Europace* 2011; 13: 37–44. <https://doi.org/10.1093/europace/euq303>
- Gaita F, Caponi D, Pianelli M, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2010; 122: 1667–1673. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937953>
- Schröckel JW, Lickfett L, Lewalter T, et al. Incidence and predictors of silent cerebral embolism during pulmonary vein catheter ablation for at-

- rial fibrillation. *Europace* 2010; 12: 52–57. <https://doi.org/10.1093/europace/eup350>
- Lickfett L, Hackenbroch M, Lewalter T, et al. Cerebral diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a tool to monitor the thrombogenicity of left atrial catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 1–7. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2005.00279.x>
- Verma A, Debruyne P, Nardi S, et al. Evaluation and reduction of asymptomatic cerebral embolism in ablation of atrial fibrillation, but high prevalence of chronic silent infarction: results of the evaluation of reduction of asymptomatic cerebral embolism trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 835–842. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000612>
- Borger MA, Peniston CM, Weisel RD, et al. Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: Effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 743–749. <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.112526>
- Gaunt ME, Martin PJ, Smith JL, et al. Clinical relevance of intraoperative embolization detected by transcranial doppler ultrasonography during carotid endarterectomy: A prospective study of 100 patients. *Br J Surg* 1994; 81: 1435–1439. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800811009>
- Kilicaslan F, Verma A, Saad E, et al. Transcranial Doppler detection of microembolic signals during pulmonary vein antrum isolation: implications for titration of radiofrequency energy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 495–501. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800811009>
- Sauren LD, Van Belle Y, De Roy L, et al. Transcranial measurement of cerebral microembolic signals during endocardial pulmonary vein isolation: Comparison of three different ablation techniques. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 1102–1107. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2009.01509.x>
- Tóth Z, Nagy-Baló E, Kertész A, et al. Pitvarfibrilláció kezelése a pulmonális vénák krioballoon-izolációjával: Középtávú eredmények az első 55 beteg alapján. *Orvosi Hetilap* 2010; 151: 163–171.
- Nagy-Baló E, Tint D, Beke I, Dévényi K, et al. A pitvarfibrilláció rádiófrekvenciás ablációs kezelése anatómiai tervezésű katéterekkel: rövidtávú eredmények az első 48 beteg alapján. *Cardiologia Hungarica* 2011; 41: 2–7.
- Markus HS, Punter M. Can transcranial Doppler discriminate between solid and gaseous microemboli? Assessment of a dual-frequency transducer system. *Stroke* 2005; 36: 1731–1734. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000173399.20127.b3>
- Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 1998; 29: 725–729. <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.3.725>
- Haines DE, Stewart MT, Dahlberg S, et al. Microembolism and catheter ablation I: a comparison of irrigated radiofrequency and multielectrode-phased radiofrequency catheter ablation of pulmonary vein ostia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 16–22. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.973453>
- Haines DE, Stewart MT, Barka ND, et al. Microembolism and catheter ablation II: effects of cerebral microemboli injection in a canine model. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 23–30. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.973461>
- Wieczorek M, Hoeltgen R, Brueck M. Does the number of simultaneously activated electrodes during phased RF multielectrode ablation of atrial fibrillation influence the incidence of silent cerebral microembolism? *Heart Rhythm* 2013; 10: 953–959. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.04.005>
- Wieczorek M, Lukat M, Hoeltgen R, et al. Investigation into causes of abnormal cerebral MRI findings following PVAC duty-cycled, phased RF ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24: 121–128. <https://doi.org/10.1111/jce.12006>
- Nagy-Baló E, Tint D, Clemens M, et al. Transcranial Measurement Of Cerebral Microembolic Signals During Pulmonary Vein Isolation: A Comparison Of Two Ablation Techniques. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology* 2013; 6: 473–480. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.971747>
- Kiss A, Nagy-Baló E, Sandorfi G, et al. Cerebral microembolization during atrial fibrillation ablation: Comparison of different single-shot ablation techniques. *International Journal of Cardiology* 2014; 174: 276–281. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.03.175>
- Nagy-Baló E, Kiss A, Condie C, et al. Predictors of cerebral microembolization during phased radiofrequency ablation of atrial fibrillation: analysis of biophysical parameters from the ablation generator. *Heart Rhythm* 2014; 11: 977–983. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.03.018>
- Nagy-Baló E, Kiss A, Condie C, et al. Predictors of Cerebral Microembolization during Phased Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation: Role of the Ongoing Rhythm and the Site of Energy Delivery Pacing And Clinical Electrophysiology *Pace* 2014; 11: 977–983. <https://doi.org/10.1111/pace.12454>
- Nagy-Baló E, Martirosyan M, Sandorfi G, et al. Cerebral microembolization during pulmonary vein isolation: relation to post-ablation silent cerebral ischemia. *Cardiology Journal* 2017; 24(3): 234–241. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0030>
- Lengyel C, Varro A, Tabori K, et al. Combined pharmacological block of I<sub>Kr</sub> and I<sub>Ks</sub> increases short-term QT interval variability and provokes torsades de pointes. *British Journal of Pharmacology* (2007) 151, 941–951.