

Diplomarbeit

**UNTERSUCHUNG ÜBER DIE AKTIVIERUNG VON THROMBOZYTEN
DURCH ELEKTRISCHE KARDIOVERSION**

eingereicht von

Johanna Christine Gaugler

zur Erlangung des Akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Allgemeinpädiatrie

unter der Anleitung von

Dr.med.univ. Harald Haidl

Univ.Prof. Siegfried Gallistl

Graz, am 03.03.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 03.03.2016

Johanna Christine Gaugler, e.h.

Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Harald Haidl für die Ermöglichung dieser Diplomarbeit. Danke für die unzähligen Anregungen, Hilfestellungen und spannenden Diskussionen.

Danke auch an Axel und Bettina vom Gerinnungslabor, die mir bei der Laborarbeit mit sehr hilfreichen Tipps und Tricks stets zur Seite gestanden sind und alle meine unzähligen Fragen unermüdlich beantwortet haben, sowie an Barbara für die Analysen am Durchflusszytometer und das Team der kardiologischen Tagesklinik für die gute Zusammenarbeit.

Ich möchte mich bei meinen Eltern und meiner Familie bedanken, für die Ermöglichung meines Studiums, die viele Geduld, die sie mir entgegengebracht haben und die Zeit zum Abschalten zuhause.

Danke an meine Mama für die unzähligen fachlichen Diskussionen, die Denkanstöße und die stundenlangen Telefonate, die mich auch in schwierigen Lebenslagen wieder auf den richtigen Weg geführt haben.

Besonders möchte ich mich auch bei meinen Großeltern bedanken, die mir bei jeder Prüfung alle verfügbaren Daumen gedrückt haben und bei meinen Tanten, die immer ein großes Vorbild für mich sein werden!

Kurzfassung

Einleitung: Beim Vorhofflimmern handelt es sich um die häufigste supraventrikuläre Tachyarrhythmie. Durch eine unkoordinierte elektrische Erregung und mechanische Bewegung kommt es zu einer Stase des Blutes in den Vorhöfen und die Bildung von Thromben, welche nach Ablösung und Ausschwemmung zu einem zerebralen oder peripheren Verschluss führen können, wird begünstigt. Derzeit gibt es mehrere Therapiekonzepte, welche im wesentlichen entweder eine Frequenz- oder eine Rhythmuskontrolle zum Ziel haben. Bei der Kardioversion wird versucht durch einen Stromstoß wieder einen Sinusrhythmus zu erzeugen. Derzeit wird angenommen, dass das erhöhte Thromboserisiko nach elektrischer Kardioversion auf das Phänomen des „atrial stunnings“ zurückgeführt werden kann. In mehreren Studien konnte aber beobachtet werden, dass es nach Kontakt mit elektrischem Strom zu vermehrter Thrombusbildung kommt. Es stellt sich uns die Frage, ob es durch den elektrischen Strom im Allgemeinen und bei Kardioversion im Speziellen zu einer Aktivierung der Thrombozyten und somit zu einer Erhöhung des Thromboserisikos kommt.

Material und Methoden: Untersucht wurde das Blut von 6 Patienten und Patientinnen, welche zur elektiven Kardioversion an der medizinische Tagesklinik des LKH Graz vorstellig wurden. Eine potentielle Thrombozyten-Aktivierung durch die Kardioversion wurde mittels Durchflusszytometrie untersucht. Die Thrombozyten wurden in Vollblut mit einem CD 41-Antikörper markiert. Für die Analyse der P-Selectin Expression wurde ein CD 62 P Antikörper verwendet und für die Integrin-Aktivierung ein PAC-1 Antikörper. Dieses Procedere wurde vor und nach der elektrischen Kardioversion durchgeführt und die beiden Ergebnisse miteinander verglichen.

Ergebnisse: Mit dem von uns gewählten Versuchsaufbau konnte keine erhöhte P-Selectin Expression oder Integrin-Aktivierung der Thrombozyten durch Kardioversion nachgewiesen werden.

Diskussion: Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine temporäre (durch zeitverzögerte Probenfixierung) oder lokale Aktivierung durch die Kardioversion stattgefunden haben könnte, da peripheres Blut analysiert wurde und somit unser Ergebnis einen systemischen Wert widerspiegelt. Eine weitere Fragestellung im Zusammenhang mit der Kardioversion wäre, ob es durch den elektrischen Strom zu einer Gefäßwandschädigung, welche das Gerinnungssystem aktiviert, kommt.

Abstract

Introduction: Atrial fibrillation is one of the most common tachyarrhythmias. The uncoordinated electrical excitation and mechanical function cause a blood stasis in the atria. The formation of thrombi is therefore very likely. These can lead to vascular obstruction as a further consequence. Currently, there are several methods of treatment, which essentially aim to control the frequency or the rhythm. By electrical cardioversion a sinus rhythm is supposed to be generated with a current surge. It is currently believed that the increased risk of thrombosis after electrical cardioversion is due to the phenomenon of "atrial stunning". Several studies describe an increased incidence of thrombus formations after contact with electricity. This leads us to the question, whether cardioversion activates platelets and, therefore, results in an increased risk of thrombosis.

Material and Methods: We used blood samples from six patients who had undergone elective direct current cardioversion at the state hospital of Graz. A potential platelet activation caused by the cardioversion was examined using flow cytometry. The platelets were labeled with a CD 41 antibody in whole blood. For P-selectin expression and integrin-activation CD 62 P and PAC-1 antibodies were used, respectively. This procedure was performed before and after electrical cardioversion, and the results were compared with each other.

Results: With the described experimental setup neither increased P-selectin expression nor integrin activation of platelets (caused by the cardioversion) was observed.

Discussion: Due to the results of the pilot tests it can be assumed that a suitable setup was chosen. A temporary or local platelet activation due to the electrical cardioversion, however, cannot be ruled out. Since peripheral blood was analyzed as part of our protocol, our results reflect systemic values.

A promising alternative hypothesis would be that the electric current damages the vascular wall, which then activates the coagulation cascade resulting in the increased risk of thrombosis.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagung	II
Kurzfassung.....	III
Abstract	IV
Inhaltsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
Abbildungsverzeichnis.....	IX
Tabellenverzeichnis.....	X
1 Einleitung	1
1.1 Theoretischer Hintergrund	1
1.1.1 Vorhofflimmern	1
1.1.2 Elektrische Kardioversion	9
1.1.3 Hämostase	12
1.1.4 Thrombozyten.....	15
1.1.5 Antikörper	18
1.1.6 Durchflusszytometrie	20
1.2 Fragestellung.....	24
2 Material und Methoden	25
2.1 Material	25
2.1.1 Antikörper	25
2.1.2 Durchflusszytometer.....	25
2.2 Durchführung.....	26
2.2.1 Teilnehmende.....	26
2.2.2 Labor	27
3 Ergebnisse.....	30
3.1 Kardioversion:.....	30

3.2	Durchflusszytometrie	30
3.2.1	Vorversuch	30
3.2.2	Patientendaten	33
4	Diskussion	37
5	Literaturverzeichnis	41
6	Anhang	47
6.1	Verwendete Antikörper	47
6.2	Patienteninformation und Einwilligungserklärung	49
6.3	Zusatzinformationen zum Patienten / zur Patientin.....	51

Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
ADP	Adenosindiphosphat
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
Arg	Arginin
Asp	Asparaginsäure
ASS	Acetyl-Salicyl-Säure
AST	Aspartat-Aminotransferase
Ca ²⁺	Kalzium-Ion
CD	Cluster of Differentiation
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
F 1 + 2	Prothrombinfragment 1 und 2
FN	Fibronektin
FS	Vorwärts-Scatter
Gly	Glycin
GMP	granule membrane protein
GP Ia/IIa	Glykoprotein-Ia/IIb-Komplex
GP Ib/IX/V	Glykoprotein-Ib/IX/V-Komplex
GP Ic/IIa	Glykoprotein-Ic/IIa-Komplex
GP IIb/IIIa	Glykoprotein-IIb/IIIa-Komplex
Hb	Hämoglobin
Htk	Hämatokrit
Ig	Immunglobulin
INR	International Normalized Ratio
J	Joule
ml	Milliliter
mM	Millimol
MoAb	monoklonale Antikörper
n	Anzahl

NSAR	Nicht-Steroidale-Anti-Rheumatika
PADGEM	platelet activation-dependent granule-external membrane protein
PAF	platelet-activating factor
PBS	Phosphatpuffer
PDGF	Platelet-derived-growth-factor
RGDS	Arginin (R), Glycin (G), Asparaginsäure (D) und Serin (S)
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
Ser	Serin
SR	Sinusrhythmus
SS	Seitwärts-Scatter
TAT	Thrombin – Antithrombin – Komplex
TEE	transösophageale Echokardiographie
TF	Tissue factor
TIA	transitorische ischämische Attacke
TXA ₂	Thromboxan A ₂
VHF	Vorhofflimmern
vWF	von Willebrand Faktor
ZVK	zentraler Venenkatheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vorhofflimmern (EKG eines Teilnehmenden an unserer Untersuchung)	1
Abbildung 2: Elektrodenpositionen (www.yume-massagen.de; 2016 / bearbeitet) ...	11
Abbildung 3: Die Hämostase im Überblick (Hinghofer-Szalkay)	13
Abbildung 4: Thrombozytenaggregatbildung (Hinghofer-Szalkay).....	14
Abbildung 5: Zellbasiertes Modell der Koagulation (http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/28/7/880/F1.large.jpg ; Februar 2016).....	15
Abbildung 6: aktivierter Thrombozyt (Hinghofer-Szalkay).....	16
Abbildung 7: Schematische Darstellung eines Durchflusszytometers (Brown, Wittwer 2000).....	22
Abbildung 8: Nicht stimulierte Vollblutprobe im Vorwärts- (FS) und Seitwärtsscatter (SS) Diagramm	23
Abbildung 9: Histogramm einer nicht stimulierten Vollblutprobe	23
Abbildung 10: Durchflusszytometer CYTOMICS FC 500 (https://www.beckmancoulter.com/ucm/idc/groups/public/documents/webasset/ glb_bci_052460.jpg ; Februar 2016)	25
Abbildung 11: Geschlechterverteilung der primär und sekundär eingeschlossenen Teilnehmenden	27
Abbildung 12: Vorwärts-/Seitwärtsscatter Diagramm im Vorversuch (vor und nach Aktivierung)	31
Abbildung 13: Histogramm CD 62 P und IgG κ nicht aktiviert.....	31
Abbildung 14: Histogramm CD 62 P und IgG κ aktiviert	32
Abbildung 15: Histogramm PAC-1 und PAC-1 und RGDS nicht aktiviert	32
Abbildung 16: Histogramm PAC-1 und PAC-1 und RGDS aktiviert.....	32
Abbildung 17: Vorwärts-/Seitwärtsscatter Diagramm vor und nach Kardioversion ...	33
Abbildung 18: Histogramm CD 62 P und IgG κ vor Kardioversion.....	33
Abbildung 19: Histogramm CD 62 P und IgG κ nach Kardioversion.....	34
Abbildung 20: Histogramm PAC-1 und PAC-1 + RGDS vor Kardioversion	34
Abbildung 21: Histogramm PAC-1 und PAC-1 + RGDS nach Kardioversion	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nomenklatur bei Vorhofflimmern (Herold 2012).....	2
Tabelle 2: Sekundäre Ursachen von Vorhofflimmern (Herold 2012)	3
Tabelle 3: CHA2DS2-VASc-Score (Lip 2016).....	4
Tabelle 4: Interpretation CHA2DS2-VASc-Score (Lip 2016).....	5
Tabelle 5: HAS-BLED Score (Lip et al. 2011).....	5
Tabelle 6: Interpretation HAS-BLED-Score (Lip et al. 2011).....	6
Tabelle 7: Dauer des „atrial stunnings“ in Bezug auf die Dauer des Vorhofflimmerns (Schimpf, Stellbrink 2003)	6
Tabelle 8: Empfehlung zur Antikoagulation bei Personen mit VHF <48 Stunden (Phang, Manning 2015).....	8
Tabelle 10: Menge der vorgelegten Antikörper.....	28
Tabelle 11: Zusammenfassung Kardioversionsdaten.....	30
Tabelle 12: Geometrische Mittel der Histogramme.....	35
Tabelle 13: Ratio der geometrischen Mittel	36
Tabelle 14: Zeitlicher Abstand zwischen Kardioversion und thrombembolischem Ereignis (Berger, Schweitzer 1998).....	39

1 Einleitung

1.1 Theoretischer Hintergrund

1.1.1 Vorhofflimmern

1.1.1.1 Definition

Das Vorhofflimmern (VHF) gehört zu den supraventrikulären absoluten Arrhythmien. Es bildet sich im Vorhofmyokard ein Fokus, welcher sich mit einer Frequenz von bis zu >500 x/Minute entlädt. Eine Überleitung auf die Ventrikel findet nur unregelmäßig, mit entsprechenden Auswirkungen auf die Herzfrequenz statt. (Silbernagel, Lang 2009, Fuster et al. 2001)

Im EKG finden sich zwischen den einzelnen QRS-Komplexen, anstatt von P-Wellen, typische, in ihrer Größe und Form variierende, Flimmerwellen (siehe Abbildung 1), welche am besten in V1 und II erkennbar sind. (Schuster, Trappe 2009, Fuster et al. 2001)

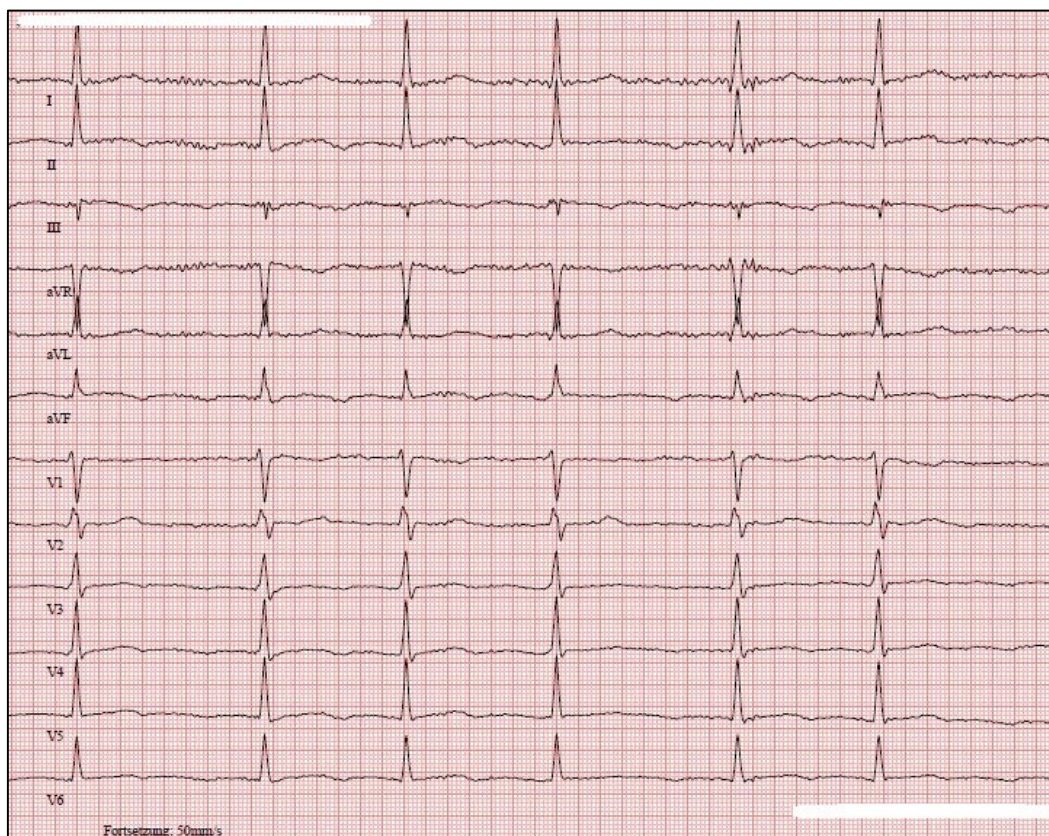


Abbildung 1: Vorhofflimmern (EKG eines Teilnehmenden an unserer Untersuchung)

Regelmäßige RR-Intervalle können bei AV-Block oder zum VHF zeitgleicher ventrikulärer Tachykardie auftreten. Ansonsten hängt die ventrikuläre Aktion bei VHF von der Funktion des AV-Knotens, des Vagus- bzw. Sympathikotonus und Wirkungen von Medikamenten ab.

Je nachdem wie lange das VHF anhält und ob es spontan, mit therapeutischer Intervention, oder überhaupt nicht beendet werden kann, finden folgende Bezeichnungen ihre Anwendung:

<u>Nomenklatur:</u>	<u>Dauer:</u>
Erste (ev. einmalige) Episode	variabel
Paroxysmales VHF	Selbstlimitierung < 7 Tagen (meist <48 Stunden)
Persistierendes VHF	therapeutische Intervention wirksam, keine spontane Konversion
Permanentes VHF	nicht konvertierbares Dauervorhofflimmern

Tabelle 1: Nomenklatur bei Vorhofflimmern (Herold 2012)

1.1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Beim Vorhofflimmern handelt es sich um die häufigste supraventrikuläre Tachyarrhythmie mit einer altersabhängig steigenden Inzidenz von 5-10% ab dem fünfzigsten Lebensjahr. (Herold 2012, Schimpf, Stellbrink 2003)

Man vermutet, dass durch den natürlichen Alterungsprozess ein Umbau im Vorhofmyokard stattfindet, auf dessen Boden sich erleichtert atriale Arrhythmien bilden können. (Falk 1998)

In ca. 15% der Fälle tritt ein VHF idiopathisch beim Herzgesunden auf. Weit häufiger sind die sekundären Ursachen (siehe Tabelle 2) die kardial oder extrakardial bedingt sein können. (Herold 2012)

<u>Kardiale Ursachen:</u>
Mitralvitien Koronare Herzkrankheit / Herzinsuffizienz / Herzinfarkt Kardiomyopathien Myo-/ Perikarditis Herzoperationen Sick-Sinus-Syndrom Präexzitationssyndrom
<u>Extrakardiale Ursachen:</u>
Arterielle Hypertonie Lungenembolie Hyperthyreose Herztrauma Alkoholtoxisch („Holiday-heart-syndrome“) Medikamentös-toxisch (z.B.: Thyroxin, Betasympathomimetika, Theophyllin, Fluoxetin, Clozapin, Sildenafil, Cisplatin, u.a.)

Tabelle 2: Sekundäre Ursachen von Vorhofflimmern (Herold 2012)

Durch die schnelle und unkoordinierte Kontraktion des Vorhofmyokards kommt es zu keiner hämodynamisch wirksamen Vorhofkontraktion, was eine Verminderung des Herzzeitvolumens von bis zu 40% zur Folge hat. Der AV-Knoten sorgt dafür, dass nicht jede Vorhofaktion auf den Ventrikel übergeleitet wird. Probleme der unregelmäßigen Kammeraktionen sind eine ungleichmäßige diastolische Füllungsdauer und daraus resultierende stark schwankende Schlagvolumina mit unterschiedlichen systolischen Blutdruckwerten. (Herold 2012)

1.1.1.3 Symptome und Komplikationen

Teilweise können die auftretenden Symptome auf die unregelmäßige Herzfrequenz zurückgeführt werden. (Wyse et al. 2002) Oftmals bemerken die Betroffenen kurzzeitige Episoden von VHF überhaupt nicht. Hauptsächlich werden Symptome wie Palpitationen, Schwindel, Synkopen, Dyspnoe, Angstgefühl, Polyurie und unregelmäßiger Puls beschrieben. (Herold 2012)

Zu den wichtigsten Komplikationen zählen die Herzinsuffizienz mit und ohne linksventrikulärer Dysfunktion und die Bildung von Vorhoffthromben mit der Gefahr der

arteriellen Embolie. (Dagres et al. 2007) Bei Betroffenen in der Hochrisikogruppe, dazu zählen Patienten und Patientinnen mit VHF und Klappenerkrankungen wie Mitralstenosen oder künstliche Herzklappen, ist das Thromboserisiko unabhängig von der Kardioversion stark erhöht. (Phang, Manning 2015)

Mit Hilfe des CHA₂DS₂-VASc-Scores kann eine Risikoklassifizierung für cerebrale Embolien durchgeführt werden. (Lip et al. 2010)

	<u>Faktor:</u>	<u>Punkte:</u>
C	Herzinsuffizienz:	
	nein	0
	ja	1
H	Hypertonie:	
	nein	0
	ja	1
A	Alter (in Jahren):	
	<65	0
	65-74	1
	≥75	2
D	Diabetes mellitus:	
	nein	0
	ja	1
S	TIA oder Schlaganfall:	
	nein	0
	ja	2
V	Gefäßerkrankung:	
	nein	0
	ja	1
Sc	Geschlecht:	
	männlich	0
	weiblich	1

Tabelle 3: CHA₂DS₂-VASc-Score (Lip 2016)

0 Punkte	1 Punkt	>2 Punkte
niederes Risiko (benötigt wahrscheinlich keine Antikoagulation)	mittleres Risiko (eine Antikoagulation ist in Erwägung zu ziehen)	hohes Risiko (Antikoagulation empfohlen)

Tabelle 4: Interpretation CHA2DS2-VASc-Score (Lip 2016)

Im Gegensatz dazu sollte auch immer das jeweilige Blutungsrisiko erhoben, und dem Ergebnis des CHA2DS2-VASc-Scores engengestellt werden. Besonders bei Personen mit einem niedrigen Thromboserisiko könnte es mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einer kritischen Blutung durch die Antikoagulation, als zu einem Insult durch das VHF kommen. (Manning, Singer 2015)

Eine Möglichkeit ist die Verwendung des HAS-BLED-Scores:

<u>Faktor:</u>	<u>Punkte:</u>
Hypertonie (unbehandelt oder >160 mmHg systolisch)	1
Nierenerkrankung (Dialyse, Transplantation, Kreatinin >2,6mg/dl oder >200µmol/l)	1
Lebererkrankung (Zirrhose, Billirubin >2x erhöht oder AST/ALT/AP >3x erhöht)	1
Schlaganfall	1
kritische Blutung *	1
labiler INR	1
>65 Jahre	1
Blutungsfördernde Medikamente (NSAR, Antikoagulantien)	1
Alkohol oder Drogenmissbrauch (≥8x/Tag)	1

Tabelle 5: HAS-BLED Score (Lip et al. 2011)

*Klassifikation kritische Blutung: tödlich, oder symptomatische Blutung in einer kritischen Region oder Organ wie zum Beispiel intrakraniell, intraspinal, intraokular, intraartikulär, oder Hb-Abfall durch die Blutung mit der Notwendigkeit einer Transfusion. (Schulman, Kearon & Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 2005)

0-1 Punkte	2 Punkte	≥3 Punkte
niederes Blutungsrisiko (eine antikoagulative Therapie sollte eingeleitet werden)	moderates Blutungsrisiko (einer Antikoagulation kann in Erwägung gezogen werden)	sehr hohes Blutungsrisiko (eine Alternative zur Antikoagulation sollte überlegt werden)

Tabelle 6: Interpretation HAS-BLED-Score (Lip et al. 2011)

1.1.1.4 Thromboserisiko

Unter Thrombose versteht man die pathologische Version der Hämostase bei der normale Feedbacksysteme, welche die Größe und Stabilität eines Gerinnsels regulieren nicht mehr intakt sind. In Folge kommt es zu einer problematischen Einengung oder gar zum Verschluss eines Blutgefäßes. (Clemetson 2012)

Beim VHF resultiert aus einer unkoordinierten elektrischen Erregung und mechanischen Bewegung eine Verminderung der atrialen Funktion in der Systole. Die dadurch entstehende Stase des Blutes in den Vorhöfen begünstigt die Bildung von Thromben, welche nach Ablösung und Ausschwemmung zu einem zerebralen oder peripheren Verschluss führen können. (Manning et al. 1989)

Derzeit wird das gestiegene Risiko für eine Thrombose nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion auf das Phänomen des „atrial stunnings“ zurückgeführt. Dabei kommt es zu einer Minderfunktion des Vorhofmyokards nach Vorhofflimmern. Diese besteht auch noch nach der Rückführung in einen Sinusrhythmus, ist jedoch abhängig von der Dauer des Vorhofflimmerns (siehe Tabelle 7):

<u>Dauer des Vorhofflimmerns:</u>	<u>Dauer des „atrial stunnings“:</u>
< 2 Wochen	Ca. 24 Stunden
2-6 Wochen	Ca. 1 Woche
> 6 Wochen	Bis zu 3 Wochen

Tabelle 7: Dauer des „atrial stunnings“ in Bezug auf die Dauer des Vorhofflimmerns (Schimpf, Stellbrink 2003)

Fatkin et al. beschreiben in ihrer Arbeit, dass bei einer während der Kardioversion durchgeführten transösophagealen Echokardiographie (TEE), bei manchen Probanden und Probandinnen eine neu aufgetretene oder veränderte Kontrastierung im linken Vorhof sichtbar geworden ist. Diese Patienten und Patientinnen zeigten auch eine langsamere initiale Herzfrequenz und eine beeinträchtigte Vorhofmyokardfunktion. Diese Beobachtungen verdeutlichen einen möglichen Zusammenhang zwischen dem „atrial stunning“ und der Thrombusbildung nach erfolgter Kardioversion bei Patienten und Patientinnen auch ohne vorbestehendem linksatrialen Thrombus. (Fatkin et al. 1994)

Umbauprozesse in den Kardiomyozyten, wie der Verlust von kontraktilen Fasern oder vermindertem Sarkomeranteil, könnten eine Ursache für die verlängerte Erholungszeit der Zellen sein und konnten bereits in Tierversuchen nachgewiesen werden. (Ausma et al. 1997)

In zwei von Grimm et al. beschriebenen Fällen konvertierte das Vorhofflimmern spontan in einen Sinusrhythmus während der Durchführung einer TEE. Aufgrund dieser Beobachtungen schließen die Autoren, dass die schlechte linksatriale Funktion auch auf die Konversion per se und nicht wie bisher angenommen auf die elektrische Kardioversion zurück zu führen sein könnte. (Grimm et al. 1995)

Auch Schimpf und Stellbrink beschreiben, dass es zu einem „atrial stunning“ nach der Rückführung in einen Sinusrhythmus bei Vorhofflimmern kommt, egal ob es elektrisch, medikamentös oder spontan geschieht. (Schimpf, Stellbrink 2003)

Eine besondere Fraktion stellen Patienten und Patientinnen mit VHF von <48 Stunden dar, denn mit Ausnahme der Hochrisikogruppe, scheint das Thromboserisiko eher gering zu sein. Hierbei spielt es keine Rolle, ob die Konversion spontan oder gezielt erfolgt, wichtig ist nur, dass der Beginn des VHF genau definiert werden kann. Dass ein erhöhtes Risiko, im Gegensatz zu Menschen ohne VHF besteht, ist nicht zu leugnen, und die Wahrscheinlichkeit eines thrombembolischen Ereignisses steigt auch mit der Anzahl von zusätzlichen Risikofaktoren. Die Arbeitsgruppe rund um Phang beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob und wenn ja wie lange eine Antikoagulation bei dieser Patientengruppe notwendig ist (siehe Tabelle 8) (Phang, Manning 2015).

<u>CHA₂DS₂-VASc-Score:</u>	<u>Empfehlung:</u>
≥1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niedermolekulares Heparin oder ein Wirkstoff aus der Gruppe der neuen oralen Antikoagulantien vor geplanter Kardioversion ▪ Langzeitantikoagulation nach Kardioversion
0	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Je nach Literatur ist eine Antikoagulation empfohlen oder nicht. ▪ Ob eine Antikoagulation nach Kardioversion notwendig ist, kann nicht definitiv gesagt werden. In die Entscheidung sollte die Wahrscheinlichkeit eines neuerlichen VHF im nächsten Monat miteinbezogen werden.

Tabelle 8: Empfehlung zur Antikoagulation bei Personen mit VHF <48 Stunden (Phang, Manning 2015)

In weiterer Folge sollten auch folgende Punkte beachtet werden:

- Die Anzahl von Patienten und Patientinnen mit Vorhoffthromben, welche mittels TEE erkannt werden, liegt zwischen 12 – 14 Prozent bei VHF <72 Stunden.
- Die echokardiographisch bestätigte mechanische Dysfunktion fördert die Bildung von Thromben.
- Ein Wiederauftreten von VHF im ersten Monat ist eine sehr häufig auftretenden Komplikation. (Phang, Manning 2015)

1.1.1.5 Therapie

Die Therapie des Vorhofflimmerns kann im Wesentlichen auf zwei unterschiedliche Arten erfolgen. Der Versuch einer „Rhythmuskontrolle“ mittels Kardioversion und/oder Antiarrhythmika ist meist die erste Wahl, mit dem Ziel die Herzaktivität wieder in einen Sinusrhythmus zu konvertieren. Vorteilhaft wäre dies für den Patienten/die Patientin, da es weniger bis keine Symptome, eine bessere körperliche Belastbarkeit, die Senkung des Schlaganfallrisikos, eine Möglichkeit zur Unterbrechung einer Langzeitantikoagulation, mehr Lebensqualität und ein besseres Überleben bedeuten würde. Leider

sprechen sehr viele auf eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie nicht an, bzw. leiden an den Nebenwirkungen dieser Wirkstoffe. (Wyse et al. 2002)

Es wird beschrieben, dass durch die Wiederherstellung eines Sinusrhythmus die hämodynamische Situation vorallem bei Belastung verbessert wird. (Orlando et al. 1979, Arnold et al. 1992)

Trotzdem ist meist das Thromboserisiko bei Personen nach erfolgreicher Rhythmuskontrolle immer noch erhöht. Gründe dafür können unerkannte VHF Episoden, neu aufgetrenene Thromben im linken Vorhof oder aortale Plaques sein. Wiederkehrende VHF-Episoden sind sehr häufig und in bis zu 90% asymptomatisch. (Manning, Singer 2015)

Die zweite Variante ist die „Frequenzkontrolle“, welche meist erst im späteren Verlauf der Erkrankung in Betracht gezogen wird. Hier kann man die Reizweiterleitung vom Vorhof auf die Kammer medikamentös oder durch Ablation unterbinden und einen Schrittmacher einsetzen. Das Vorhofflimmern bleibt bestehen. Auch wenn man auf die Antiarrhythmika verzichten kann, ist die Fortsetzung einer adäquaten Antikoagulation ist in diesem Fall aber besonders wichtig. (Wyse et al. 2002)

1.1.2 Elektrische Kardioversion

1.1.2.1 Allgemeines

Da die medikamentöse Therapie von VHF eine genaue Dosisanpassung erfordert, dies meist über einen längeren Zeitraum erfolgt und gerade instabile Patienten und Patientinnen einen sofortige Therapie benötigen, hat man bereits 1963 die elektrische Kardioversion beschrieben. (Lown et al. 1963, Lown, Amarasingham & Neuman 1986)

Indikationen zur elektrischen Kardioversion sind zum Beispiel die erste Episode eines VHF, hämodynamische Instabilität, wiederkehrendes VHF ohne große Wahrscheinlichkeit zur spontanen Konversion oder schwere Symptome. Von Frühkardioversion spricht man, wenn diese innerhalb der ersten 48 Stunden nach Auftreten des VHF durchgeführt wird. Der beste Zeitpunkt ist jedoch unbekannt.

Vorteile der elektrischen gegenüber der pharmakologischen Kardioversion sind eine höhere Wirksamkeit und keine Nebenwirkungen, als Nachteil ist jedoch zu nennen,

dass eine kurze Narkose notwendig ist. Das Risiko für ein thrombembolisches Geschehen ist bei beiden Methoden gleich. (Linhart, Lewalter 2006, Fuster et al. 2001)

Um eben dieses Risiko zu senken wird vor der Kardioversion eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt. Sie ist eine gute Möglichkeit um linksventrikuläre Thromben zu detektieren. Die Tatsache, dass es auch zu thrombembolischen Geschehen kommt, wenn in der TEE keine Thromben sichtbar sind, lässt drauf schließen, dass entweder nicht alle Thromben mit der TEE dargestellt werden können, oder diese sich erst nach der Kardioversion bilden. (Fatkin et al. 1994)

1.1.2.2 Durchführung

Nach den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) sollte auf jeden Fall vor der Kardioversion eine TEE durchgeführt werden, um Thromben im linken Atrium ausschließen zu können. Diese kann ausgesetzt werden, wenn eine adäquate Antikoagulation über mindestens drei Wochen durchgeführt wurde, oder der Beginn des VHF innerhalb der letzten 48 Stunden liegt.

Es hat sich gezeigt, dass die Schockabgabe am erfolgversprechendsten ist, wenn die Elektroden anterior/posterior im Gegensatz zu anterior/lateral (siehe Abbildung 2) positioniert werden. Ist der erste Versuch nicht erfolgreich, sollten die Elektroden neu angelegt und das Prozedere wiederholt werden. Die interne/invasive Kardioversion hat an Bedeutung verloren und ist nur mehr in speziellen Fällen indiziert. (European Heart Rhythm Association et al. 2010)

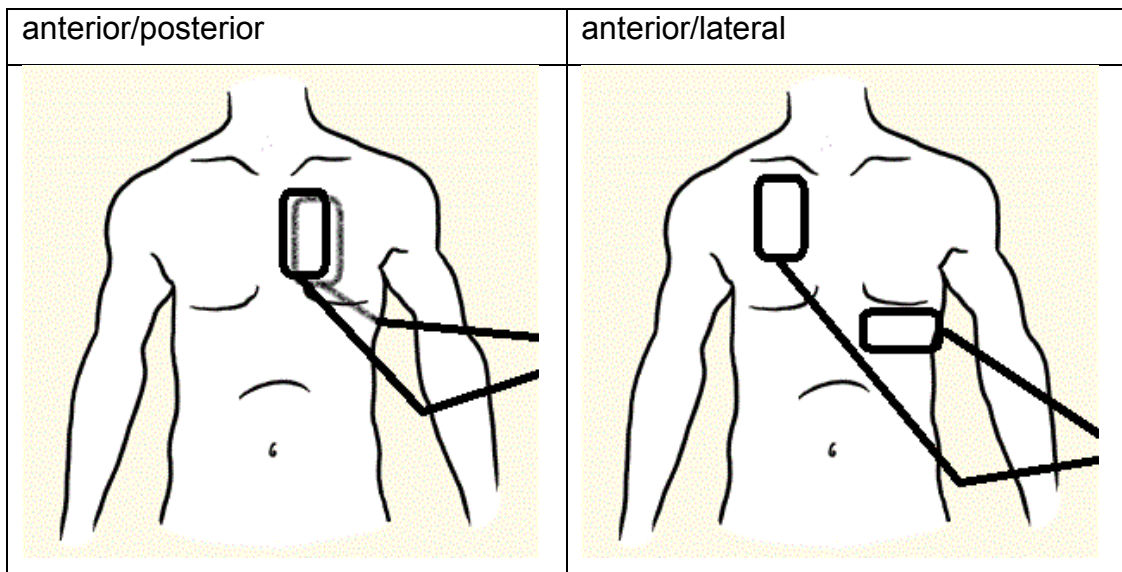


Abbildung 2: Elektrodenpositionen (www.yume-massagen.de; 2016 / bearbeitet)

Vor der Kardioversion ist die Einleitung einer Kurznarkose (zum Beispiel mittels Fentanyl und Midazolam) empfehlenswert. Zur Überwachung während der Therapie sollte der Patient/die Patientin mittels Pulsoxymetrie, nichtinvasiver Blutdruckmessung und 6-Kanal-EKG überwacht werden. Die Vorbereitung einer Schrittmachersonde oder die Möglichkeit zur externen transkutanen Stimulation im Falle einer Asystolie oder bradykarden Rhythmusstörung erscheint sinnvoll. (European Heart Rhythm Association et al. 2010)

Mehrere Studien zeigen, dass die Therapie am effektivsten ist, wenn ein biphasischer Schock abgegeben wird. (Linhart, Lewalter 2006) Im Gegensatz zu monophasischen Defibrillatoren kann eine geringere Energie gewählt werden. (European Heart Rhythm Association et al. 2010) Der Stromstoß wird mit der Herzaktivität synchronisiert, um nicht in der vulnerablen Phase zu stimulieren. Meist reichen 100J nicht aus um einen Sinusrhythmus zu erreichen, daher ist eine Stromstärke von min. 200J empfohlen. (Fuster et al. 2001)

Die Therapie kann bei hämodynamisch stabilen und nicht schwer herzkranken Patienten und Patientinnen ambulant durchgeführt werden. Die hämodynamische Überwachung mittels EKG sollte für ca. drei Stunden nach erfolgreicher Kardioversion durchgeführt werden. (European Heart Rhythm Association et al. 2010)

Je nach Risikofaktoren sollte eine antikoagulative Therapie nach erfolgter Kardioversion für mindestens vier Wochen, bzw. lebenslang durchgeführt werden. (European Heart Rhythm Association et al. 2010)

1.1.2.3 Komplikationen

Die Komplikationen und Risiken bei einer Kardioversion beziehen sich hauptsächlich auf die Kurznarkose, thrombembolische Ereignisse und postinterventionelle Arrhythmien. Das 1-2%ige Risiko einer Thrombembolie kann deutlich durch eine adäquate Antikoagulation in den Wochen vor der Therapie und den Ausschluss von atrialen Thromben reduziert werden. Daneben sind Verbrennungen der Haut eine häufige Komplikation. Bei vorbestehender Sinusknotendysfunktion kann es besonders bei älteren Patienten und Patientinnen zu einem verlängerten Sinusarrest ohne ausreichendem Ersatzrhythmus kommen. Ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern sind Komplikationen bei vorbestehender Hypokaliämie, Digitalisintoxikation oder schlechter Synchronisation bei Schockabgabe. Aufgrund der Sedierung sind eine Hypoxie oder Hyperkapnie möglich, Hypotonie und Lungenödeme sind selten. (European Heart Rhythm Association et al. 2010)

1.1.3 Hämostase

Als Hämostase bezeichnet man den physiologischen Prozess der Blutungsstillung nach zum Beispiel einer Verletzung. Grob können mehrere Phasen unterschieden werden (siehe Abbildung 3). Zu Beginn kommt es zu einer Aktivierung der Thrombozyten und einem primären Wundverschluss. In weiterer Folge greifen mehrere Gerinnungsfaktoren ineinander und schlussendlich wird ein stabiles Fibringerinnsel gebildet. (Hinghofer-Szalkay)

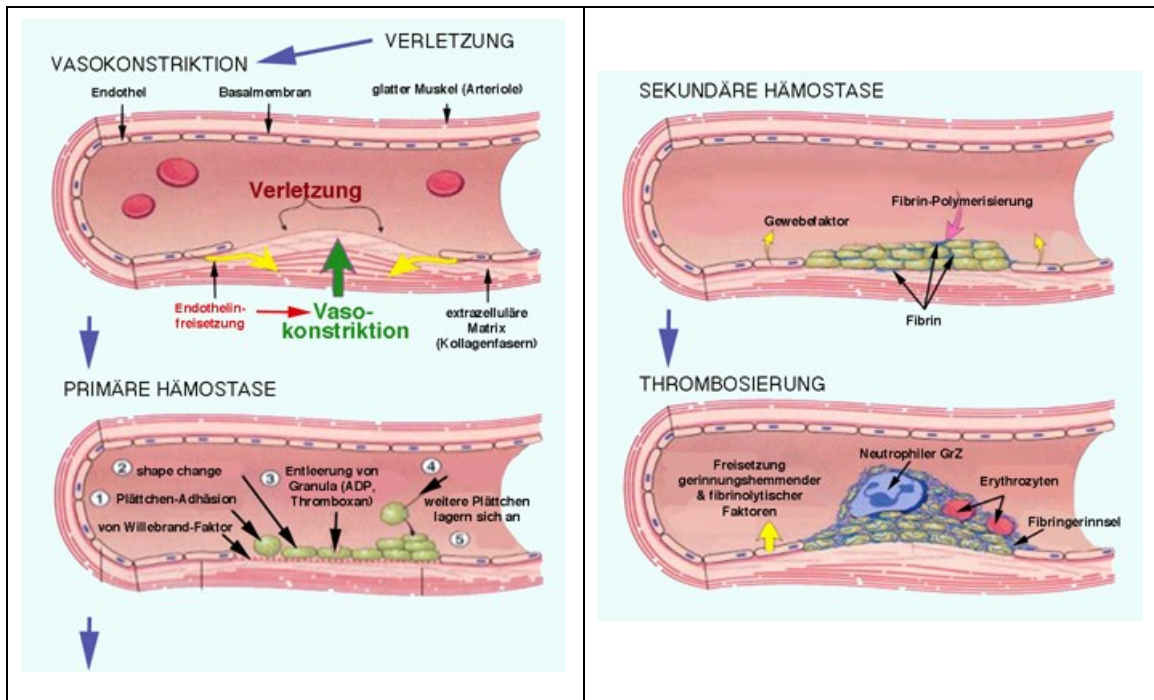


Abbildung 3: Die Hämostase im Überblick (Hinghofer-Szalkay)

Thrombozyten spielen im Prozess der Hämostase eine der Hauptrollen. Dies ist vor allem beim Auftreten von Blutungskomplikationen bei bestehender Thrombozytopenie oder genetischen Mutationen von Plättchenrezeptoren offensichtlich. (Clemetson 2012)

Damit die physiologische Gerinnung optimal ablaufen kann ist wichtig, dass sich Parameter wie Temperatur, Säure-Basen Haushalt, Kalzium (Ca^{2+}), Hämoglobin (Hb) und Hämatokrit (Htk) im Normbereich befinden. (Lier, Kampe & Schröder 2007)

1.1.3.1 Primäre Hämostase (Blutstillung)

Durch einen Endothelschaden werden dem Blutstrom vermehrt Kollagenfasern präsentiert. Diese, wie auch die Basalmembran, Mikrofibrillen und Elastin scheinen eine wichtige Rolle bei der Blutstillung zu spielen. (Baumgartner, Haudenschild 1972, Houdijk et al. 1985)

In Versuchen konnte gezeigt werden, dass sich in einem normalen Blutstrom die Erythrozyten eher im Zentrum und die Thrombozyten eher gefäßwandnahe befinden. (Aarts et al. 1988) Dies begünstigt vor allem die nachfolgenden Schritte:

Es kommt zur Anheftung (Adhäsion) von Thrombozyten an die präsentierten Strukturen unter der Vermittlung des von-Willebrand-Faktors (vWF). Der GP Ib/IX/V-Komplex (siehe Kapitel 2.2.2) fungiert hierbei als Rezeptor. Im nächsten Schritt kommt es durch die Adhäsion zu einer Aktivierung des Thrombozyten und er sezerniert verschiedene Substanzen. Durch den vWF wird die Adhäsion weiterer Thrombozyten gefördert. Serotonin, Platelet-derived-growth-factor (PDGF) und Thromboxan A₂ (TXA₂) führen zu einer Verengung des betroffenen Blutgefäßes. ADP, TXA₂ und platelet-activating factor (PAF) sind Mediatoren, welche die Aktivierung verstärken, neue Thrombozyten anlocken und diese aktivieren. Durch die Aktivierung ändern Thrombozyten ihre Scheibchenform in eine kugelige Struktur mit Fortsätzen (Pseudopodien), mit denen sie sich ineinander verhaken. Durch den Glykoprotein IIb/IIIa Komplex wird das Aggregat stabilisiert und die Adhäsion weiterer Thrombozyten gefördert. (Silbernagel, Despopoulos 2007)

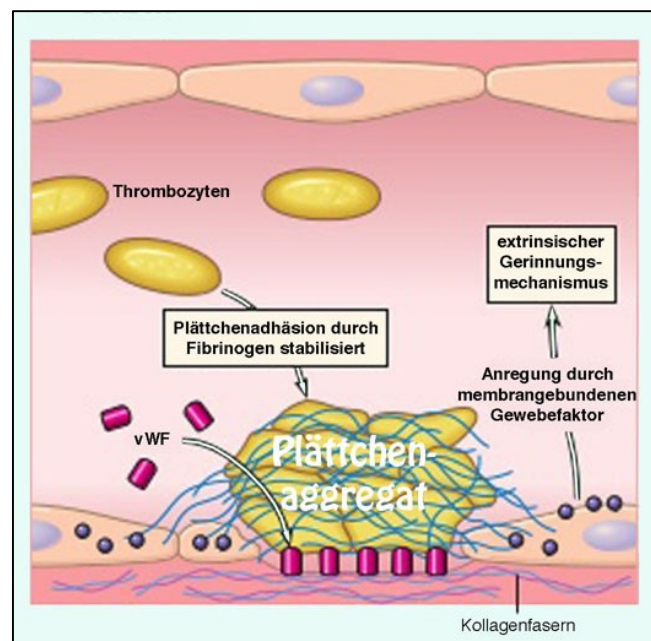


Abbildung 4: Thrombozytenaggregatbildung (Hinghofer-Szalkay)

1.1.3.2 Sekundäre Hämostase (Blutgerinnung)

Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Blutgerinnung auf zellulärer Ebene abläuft und nicht wie bisher beschrieben einen streng kaskadenartigen Verlauf nimmt. Zu Beginn steht immer eine Zelle, welche Tissue factor (TF) präsentiert (Initiation). Überlappend werden jetzt Faktoren und Cofaktoren der Koagulation aktiviert

(Amplification) und im dritten Schritt wird Thrombin an der Thrombozytenoberfläche gebunden (Propagation). (Hoffman, Monroe 2001)

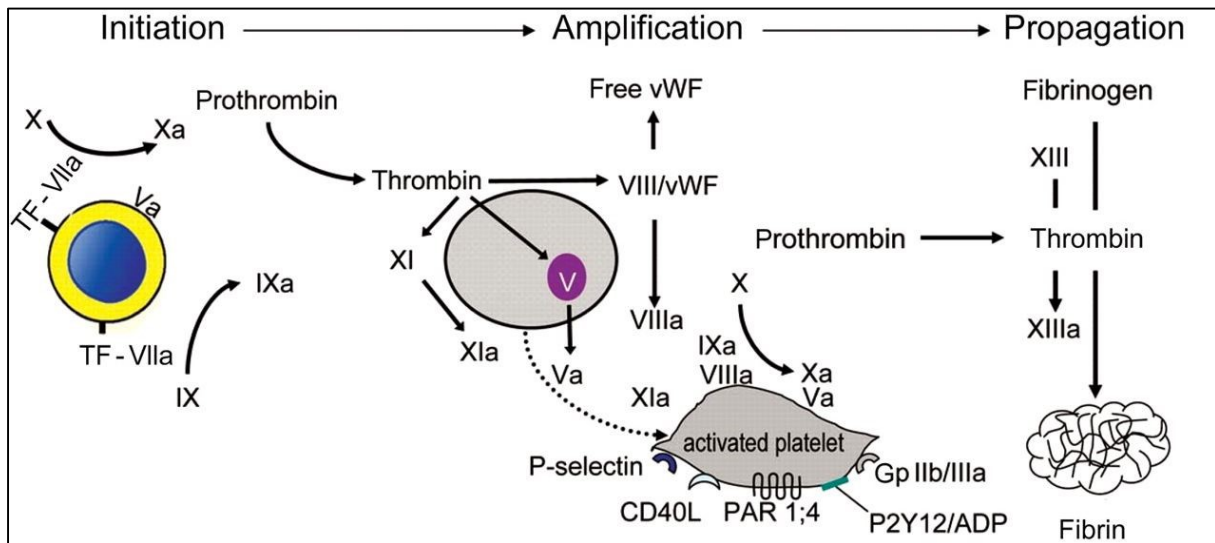


Abbildung 5: Zellbasiertes Modell der Koagulation
<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/28/7/880/F1.large.jpg>; Februar 2016)

1.1.4 Thrombozyten

1.1.4.1 Allgemeines

Thrombozyten wurden erstmals 1881 als Bestandteile des Blutes identifiziert. (Michelson 1996) Es handelt sich um kernlose Fragmente der Megakaryozyten. Diese liegen den Knochenmarksinusoiden von außen auf und erreichen über Fortsätze dessen Lumen. In den Megakaryozyten sind ein sehr großer Kern und im Plasma ein System von verzweigten Kanälchen, sowie die späteren Thrombozytengranula (zum Beispiel: von-Willebrand-Faktor (vWF), Fibrinogen, Fibronectin) enthalten. Im Reifungsprozess kommt es zur Verbindung dieser Kanälchen und wahrscheinlich über Scherkräfte des Blutes, werden Fragmente, die Thrombozyten, direkt in den Blutstrom abgegeben. Der verbleibende Megakaryozytenkern wird von Makrophagen abgebaut. (Lüllmann-Rauch 2009)

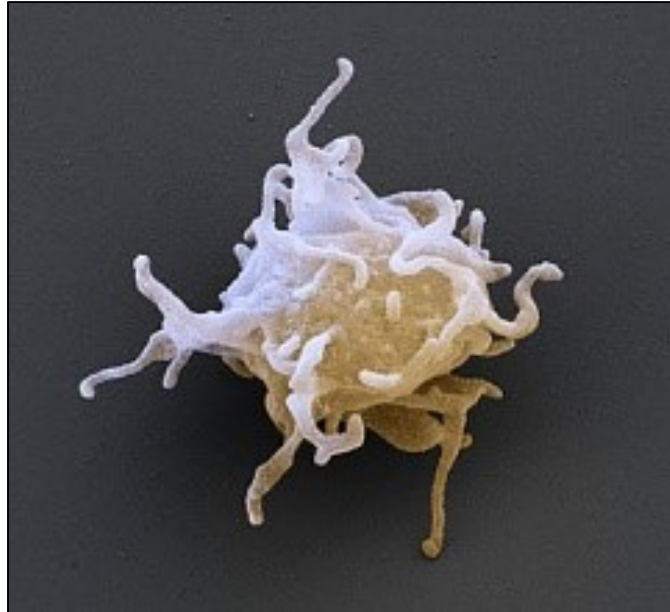


Abbildung 6: aktivierter Thrombozyt (Hinghofer-Szalkay)

Thrombozyten haben eine Größe von 2-3 μm und eine Lebensdauer von ungefähr 10 Tagen. Im menschlichen Körper befinden sich ca. $170 - 400 \times 10^3$ Thrombozyten pro μl Blut. (Silbernagel, Despopoulos 2007) Werden sie nicht im Blutstillungsprozess verbraucht, kommt es zu ein Abbau durch Makrophagen in der Milz und Leber. (Lüllmann-Rauch 2009)

1.1.4.2 Oberfläche

Die membranständigen Glykoproteine fungieren als Rezeptoren, welche zwei wichtige Funktionen erfüllen. Einerseites ermöglichen sie eine Bindung an die subendotheliale Matrix und andererseits die Adhäsion zwischen den Thrombozyten untereinander. Es handelt sich meist um nicht kovalent gebundene Heterodimere aus der Familie der Adhäsionsreszeptoren, den Integrinen. Es können im groben fünf Rezeptoren unterschieden werden. Darunter befinden sich der Kollagenrezeptor (GP Ia/IIa), der Fibronectinrezeptor (GP Ic/IIa), der Lamininrezeptor (GP Ic'/IIa), der Vitronectinrezeptor (VnR) und ein aktivierungsabhängiger Fibrinogenrezeptor (GP IIb/IIIa). Neben den Integrinrezeptoren gibt es auf menschlichen Thrombozyten auch noch andere Rezeptoren, wie zum Beispiel Bindungsstellen für den von-Willebrand-Faktor (GP Ib/IX/V). (Kunicki 1989)

1.1.4.2.1 Glykoprotein Ia/IIa Komplex (GP Ia/IIa \cong CD 49B)

GP Ia/IIa findet man auf unterschiedlichen Zelltypen. Es stammt aus der Familie der Integrine und vermittelt einerseits den Zell-Zell-Kontakt und spielt andererseits auch eine Rolle bei der Interaktion zwischen Zelle und extrazellulärer Matrix. Die Funktion scheint aber je nach Zelltyp unterschiedlich.

Auf Thrombozyten exprimiert, vermittelt GP Ia/IIa den ersten Kontakt zwischen Plättchen und Kollagen und ist einer der wichtigsten Kollagenrezeptoren auf Thrombozyten. (Estavillo et al. 1999)

1.1.4.2.2 Glykoprotein Ib/IX/V Komplex (GP Ib/IX/V \cong CD 42)

Da GP Ib/IX/V nur auf Thrombozyten und Megakaryozyten exprimiert wird, ist er hochspezifisch für diese Zelltypen. In seiner Funktion als Bindungsstelle für den von-Willebrand-Faktor ist er einer der wichtigsten thrombozytären Rezeptoren in der primären Hämostase. Weiters bindet GP Ib/IX/V noch an Substrate wie Thrombin oder P-Selektin. (Li, Emsley 2013)

1.1.4.2.3 Glykoprotein IIb/IIIa Komplex (GP IIb/IIIa \cong CD 41/61)

GP IIb/IIIa ist der am besten erforschte Integrinrezeptor. Der Ca^{2+} abhängige Rezeptor kann nach induzierter Konformationsänderung Fibrinogen und andere Plasmaproteine binden. (Calvete 1995) GP IIb/IIIa ist bereits auf nicht aktivierten Thrombozyten zu finden. Darauf schließen Shattil et al., da gewisse Antikörper, die nur mit einem intakten Komplex interagieren, gleichermaßen an ruhende und aktivierte Thrombozyten binden können. Zu einer Bindung mit Fibrin kommt es aber erst nach der Aktivierung. Dies lässt auf eine Konformationsänderung des Komplexes durch die Aktivierung schließen. (Shattil et al. 1985)

1.1.4.2.4 Glykoprotein Ic/IIa Komplex (GP Ic/IIa)

Bei der Bindung von nicht aktivierten Thrombozyten an Fibronectin (FN) scheint GP Ic/IIa eine wichtige Rolle zu spielen. Bei FN handelt es sich um Adhäsionsmolekül, welches die Bindung von Plättchen untereinander unterstützt. (Vaheri 1980) Lösliches FN bindet an GP IIb/IIIa der aktivierten Blutplättchen. Es wurde aber beobachtet, dass

Thrombozyten mit einem geschädigten GP IIb/IIIa ebenfalls an eine mit FN beschichtete Oberfläche binden. Somit gilt GP Ic/IIa als weiterer FN-Rezeptor. (Piotrowicz et al. 1988)

1.1.4.3 Aktivierung

Normalerweise kommt es zu keiner Interaktion zwischen ruhenden Thrombozyten im fließenden Blut. Die unterschiedlichsten Ursachen können aber zu einer Aktivierung führen. Einige davon sind der Kontakt mit Substraten wie Adenosindiphosphat (ADP) oder Thrombin, Kollagenfasern im exponierten Endothel, Agonisten von bereits aktivierten Thrombozyten oder beschädigte Erythrozyten und Endothelzellen. (Gemmell, Sefton & Yeo 1993, Clemetson 2012)

Die Aktivierung setzt im Thrombozyten unterschiedliche Prozesse in Gang:

- Wie bereits erwähnt ändern die Thrombozyten ihre scheibchenartige in eine kugelige Form mit Pseudopodien. (Silbernagel, Despopoulos 2007)
- An der Zelloberfläche werden Rezeptoren für Fibrinogen, Faktor Xa, Faktor XIIIa und Thrombospondin expremiert. (Berman et al. 1986)
- Es kommt zu einer Konformationsänderung des GP IIb/IIIa von einem ruhenden zu einem funktionierenden Fibrinogenrezeptor. (Abrams et al. 1990, Shattil et al. 1985)
- Die α -Granula-Membran fusioniert mit der Plasmamembran und setzen ihre Inhalte frei. So zum Beispiel P-Selektin, Thrombospondin, Fibrinogen oder vWF, welche dann an der Thrombozytenoberfläche binden können. (Abrams et al. 1990)

1.1.5 Antikörper

1.1.5.1 CD 41-Antikörper

Aufgrund der spezifischen Bindung an GP IIb kann der gefärbte CD 41 Antikörper zur Markierung der Thrombozyten verwendet werden. Voraussetzung dafür ist ein intakter GP IIb/IIIa-Komplex, da keine Reaktion mit GP IIb oder GP IIIa alleine stattfindet. (Blanchard et al. 1995, Phillips et al. 1988)

1.1.5.2 CD 62 P Antikörper

P-Selektin (CD 62 P) ist unter diversen Namen wie zum Beispiel platelet activation-dependent granule-external membrane protein (PADGEM) oder granule membrane protein (GMP-140) bekannt. (Abrams et al. 1990)

Es handelt sich um ein integrales Membranprotein aus den α -Granula der Blutplättchen und den Weibel-Palade Körperchen der Endothelzellen und wird während der Aktivierungs- und Sekretionsphase in der Plasmamembran expremiert. Aktivierte Thrombozyten, im Gegensatz zu ruhenden, können nun an Monozyten und neutrophile Granulozyten binden. Durch CD 62 P Antikörper kann dieser Prozess unterbunden werden. Durch diese Bindung des Antikörpers an GMP-140 können aktivierte Thrombozyten mittels Durchflusszytometrie identifiziert werden. (Larsen et al. 1989, Berman et al. 1986, McEver et al. 1989)

1.1.5.3 IgG1 κ (Klon: MOPC-21) Isotypenkontrolle

Das MOPC-21 Immunglobulin ist ein Myelomprotein der Maus. Es wird als Isotypenkontrolle für unterschiedliche humane Gewebe verwendet. Details siehe Anhang.

Eine Isotypenkontrolle ist ein Negativkontrolle und notwendig, da der Primärantikörper auch unspezifisch zum Beispiel mit zellulären Proteinen reagieren kann. Es sollte ein Antikörper mit folgenden Eigenschaften gewählt werden:

- Art, Unterart, schwere und leichte Ketten sollten dem Primärantikörper entsprechen
- Antikörper gegen ein Antigen welches im Menschen normalerweise nicht vorkommt, bzw. von dem angenommen wird, dass es auf der Zielzelle nicht auftritt (Kinoshita, E. (übersetzt von Sabine Wacker) 2013)

1.1.5.4 PAC-1

PAC-1 ist ein IgM Pentamer welches spezifisch nur an aktivierte Thrombozyten bindet. Shattil et al. beschreiben in ihrer Arbeit, dass PAC-1 sogar spezifisch für GP-IIb/IIIa ist, da es zu Beispiel nicht an Thrombozyten mit zerstörter GP-IIb/IIIa Region bindet, oder

die Bindung an einen IgG monoklonalen Antikörper, der spezifisch für den GP-IIb/IIIa Komplex ist, kompetitiv inhibiert. Demnach kommt bei einer Aktivierung des Thrombozyten zur Präsentation des Fibrinogenrezeptors und dem Epitop für PAC-1. (Shattil et al. 1985)

PAC-1 eignet sich sehr gut zur Detektion von aktivierten Thrombozyten mittels Durchflusszytometrie. So findet sich zum Beispiel nach der Analyse von, sich in Vollblut befindenden nicht aktivierten Thrombozyten, kein PAC-1 spezifisches Fluoreszenzbild, was darauf schließen lässt, dass keine Bindung stattgefunden hat. (Shattil, Cunningham & Hoxie 1987)

1.1.5.5 RGDS

Das Tetrapeptid RGDS (im Einbuchstabencode) besteht aus den Aminosäuren Arginin (R), Glycin (G), Asparaginsäure (D) und Serin (S). Durch die Ca^{2+} abhängige Konformationsänderung des GP-IIb/IIIa bei Aktivierung wird neben der bereits besprochenen Bindungsstelle für PAC-1 auch eine für RGDS präsentiert (Gemmell, Sefton & Yeo 1993)

RGDS hemmt die Bindung von PAC-1, Fibrinogen, Fibronectin und von-Willebrand-Faktor an Thrombozyten und die Vernetzung untereinander. (Plow et al. 1987, Peerschke, Galanakis 1987)

1.1.6 Durchflusszytometrie

1.1.6.1 Allgemeines:

Die Durchflusszytometrie hat mittlerweile sehr guten Anklang in der Betrachtung von Zellen gefunden, da eine sehr schnelle Analyse von mehreren Eigenschaften der einzelnen Zellen möglich ist. Durch unterschiedlich gestreutes Licht kann man Zellen anhand ihrer Oberfläche und innere Zusammensetzung aufgeteilt darstellen. Zusätzlich ermöglicht die Markierung von einzelne Zellpopulationen mit Fluoreszenzfarbstoffe deren Identifikation. Grundsubstanzen wie Vollblut, Knochenmark, seröse Flüssigkeiten, Urin, Liquor oder Gewebeproben können qualitativ und quantitativ untersucht werden. Dabei werden Eigenschaften wie Zellgröße, zytoplasmatische Zusammensetzung, DNA/RNA Gehalt und die große Gruppe der membrangebundenen oder intrazellulären Proteine analysiert. (Brown, Wittwer 2000)

Durch die Möglichkeit der Verwendung von Vollblutproben können bei der Durchflusszytometrie nahezu physiologische Bedingungen geschaffen werden, da durch die minimale Manipulation bei deren Vorbereitung einer teilweise fälschliche Aktivierung der Thrombozyten vorgebeugt werden kann. Weiters werden die intakten Zellen mittels Fluoreszenzfarbstoffen markiert und analysiert. (Monteiro et al. 2003)

1.1.6.2 Aufbau und Funktion eines Durchflusszytometers:

Hauptelemente der Durchflusszytometrie (siehe Abbildung 7):

- Lichtquelle mit gebündeltem Licht (Laser)
- Flüssigkeitsstrom; dieser enthält die zu untersuchenden Partikel/Zellen.
- Elektronisches System; es dient der Detektion und Verarbeitung der Signale von den Partikeln.
- Computer; er macht die Ergebnisse sichtbar und analysiert diese. (Givan 2013)

Bevor die gewünschten Zellen in der Suspension analysiert werden können, müssen sie mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert werden. Meist werden mit Farbstoffen konjugierte monoklonale Antikörper (MoAb) verwendet. Es hat sich gezeigt, dass sich bei der Analyse von Thrombozyten vorallem MoAbs eignen, welche nur an aktivierte und nicht an ruhende Plättchen binden. Im speziellen sind das diejenigen, welche mit Konformationsänderungen von GP IIb/IIIa oder Membranproteinen der Granula interagiert. (Michelson 1996)

Bei der Probenanalyse fließt die Zellsuspension durch den Laserstrahl mit einer Geschwindigkeit von ca. 1000 bis 10000 Zellen pro Minute. Dabei wird jede Zelle vom Lichtstrahl getroffen und der Farbstoff angeregt. Der Detektor verarbeitet die emittierten Fluoreszenz- und Lichtstreuungseigenschaften der einzelnen Zellen und das Ergebnis wird vom Computer ausgewertet. (Michelson 1996)

Eigenschaften wie zum Beispiel die Größe werden vom Vorwärts-Scatter (gerader Lichtstrahl) und die innere Zusammensetzung durch den Seitwärts-Scatter (steht im rechten Winkel) repräsentiert. (Brown, Wittwer 2000)

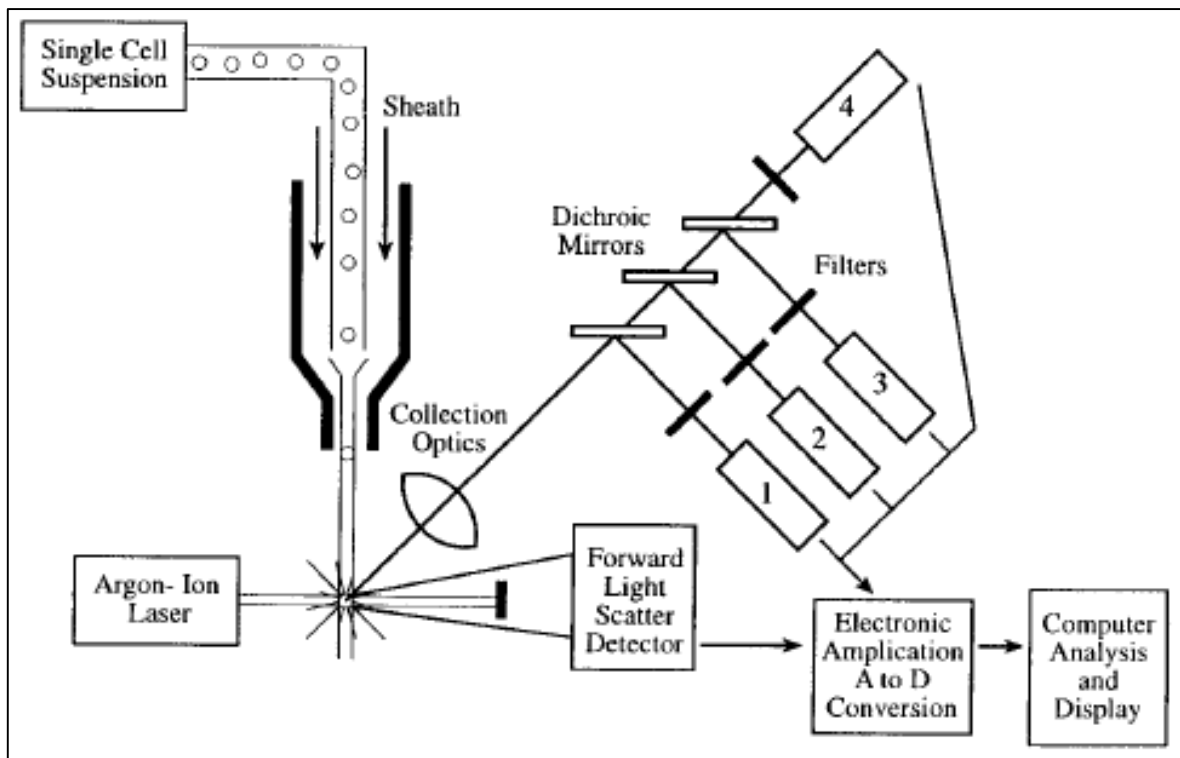


Abbildung 7: Schematische Darstellung eines Durchflusszytometers (Brown, Wittwer 2000)

1.1.6.3 Interpretation der graphisches Ergebnisdarstellung

Die Ergebnisse können in unterschiedlichen Art und Weisen dargestellt werden. Eine Möglichkeit ist ein Koordinatensystem bei dem der Vorwärtsscatter durch die X-Achse und der Seitwärtsscatter durch Y-Achse repräsentiert werden. Beide Achsen sind logarithmisch und zeigen das Fluoreszenzlevel des jeweiligen Zelle. Bei der Untersuchung von Vollblut findet man die einzelnen Zellpopulationen an spezifischen Positionen (siehe Abbildung 8).

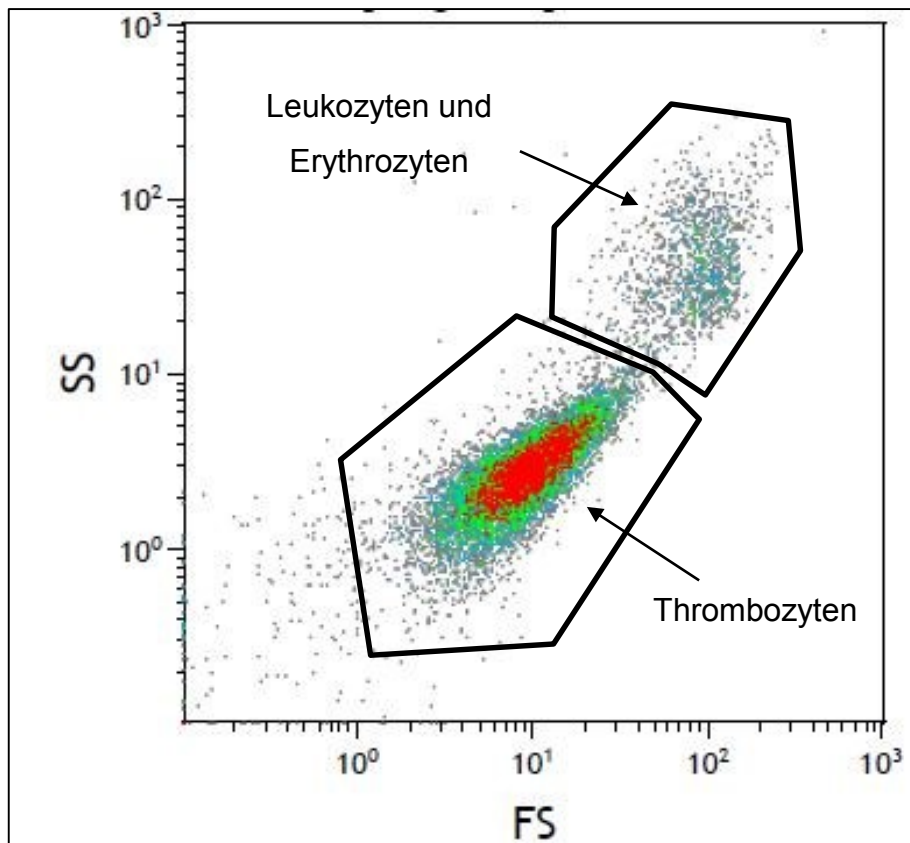


Abbildung 8: Nicht stimulierte Vollblutprobe im Vorwärts- (FS) und Seitwärtsscat (SS) Diagramm

Eine weitere Möglichkeit ist die Darstellung mittels Histogramm. Hier kann man die Häufigkeitsverteilung der Fluoreszenzlevel der Zellen ablesen.

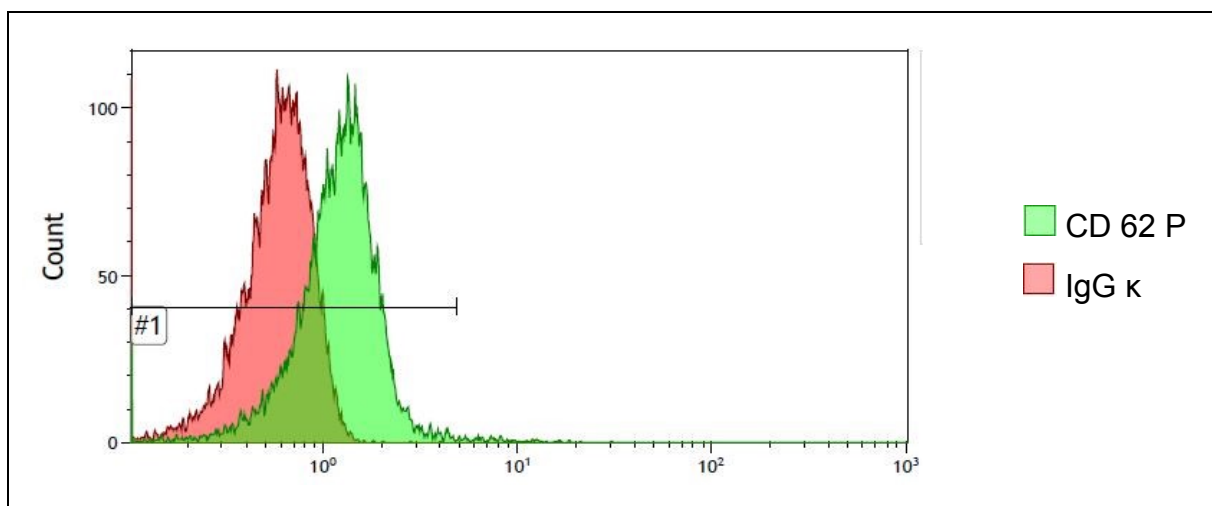


Abbildung 9: Histogramm einer nicht stimulierten Vollblutprobe

Die Zellen wurden mit CD 62 P bzw. IgG κ markiert.

1.2 Fragestellung

Nach derzeit gültigen Leitlinien wird jeder Patient/jede Patientin mit einer Vorhofflimmerarrhythmie mindestens drei Wochen vor und 4 Wochen bis lebenslang nach geplanter elektrischer Kardioversion antikoaguliert. (European Heart Rhythm Association et al. 2010). Die Notwendigkeit einer antikoagulativen Therapie bei Vorhofflimmern und somit vor geplanter Kardioversion, ist in mehreren Untersuchungen klar bewiesen worden. (Bjerkelund, Orning 1969, Manning et al. 1989) Als Thrombose-Risikofaktor nach erfolgter Kardioversion, wird in der Fachliteratur meist das Phänomen des „atrial stunnings“ genannt. (Schimpf, Stellbrink 2003, Harjai et al. 1997)

Es stellt sich die Frage, ob es neben dem „atrial stunning“ auch noch andere Mechanismen gibt, auf die das erhöhte Thromboserisiko zurückgeführt werden kann. Harjai et al. haben diese Überlegung ebenfalls niedergeschrieben. In ihrer Untersuchung postulieren sie, dass thrombotische Ereignisse sehr zeitnahe nach der Therapie aufgetreten sind und die Ursache für die Thrombusbildung meist unklar geblieben ist. (Harjai et al. 1997)

In unserer Untersuchung wird die Hypothese aufgestellt, dass es durch den elektrischen Strom bei Kardioversion zu einer Aktivierung der Thrombozyten und somit einem Anstoß in der Hämostase kommt.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Antikörper

Alle von uns verwendeten Reagenzien wurden wie vom jeweiligen Hersteller empfohlen (siehe Anhang) gelagert und verwendet.

Da es für PAC-1 keine spezifische Isotypenkontrolle gibt, wurde in unserer Versuchsreihe mit RGDS und PAC-1 eine Gegenprobe durchgeführt. Das RGDS-Granulat lösten wir wie im Protokoll (siehe Kapitel 2.2.2) angegeben in 10mg/ml PBS-Puffer.

Vorteilig bei der Verwendung der von uns gewählten Antikörper ist, dass keine Waschvorgänge oder Zentrifugationen vorgenommen werden mussten und die gelabelten Proben mit Formaldehyd fixiert werden konnten.

2.1.2 Durchflusszytometer

Unsere Proben wurden mit dem Durchflusszytometer CYTOMICS FC 500 der Firma Beckman Coulter gemessen.



Abbildung 10: Durchflusszytometer CYTOMICS FC 500
(https://www.beckmancoulter.com/ucm/idc/groups/public/documents/webasset/glb_bci_052460.jpg; Februar 2016)

2.2 Durchführung

Mit dem positiven Votum vom 08.04.2015 (EK-Nummer: 27-155 ex 14/15) hatte die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz unter dem Vorsitz von Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas keinen Einwand gegen die Durchführung unserer Studie „*Study of platelet activation by cardioversion – a pilot study*“.

2.2.1 Teilnehmende

Eingeschlossen konnten alle Personen zwischen 19 und 80 Jahren werden, welche zur elektiv geplanten Kardioversion bei persistierender Vorhofflimmerarrhythmie an der Tagesklinik der klinischen Abteilung für Kardiologie der Univ. Klinik für Innere Medizin des Landeskrankenhaus-Universitätsklinikum Graz vorstellig wurden. Da in der Untersuchung die Funktion von Thrombozyten das zentrale Thema darstellte, wurden Patienten mit einer vorbestehenden Therapie mittels Thrombozytenaggregationshemmern (z.B.: Thrombo-ASS) ausgeschlossen. Eine weitere Voraussetzung war die unterschriebene Einwilligungserklärung (siehe Anhang).

In einem Zeitraum von 21.04.2015 bis 15.09.2015 wurden so insgesamt 12 Personen primär in die Studie eingeschlossen. Davon waren 25% (n=3) Frauen und 75% (n=9) Männer im Alter von 43 bis 84 Jahren (Durchschnitt 60,9 Jahre, SD: $\pm 12,2$, Median 62 Jahre). Da einige Probanden und Probandinnen zwischen Terminvereinbarung und tatsächlichem Termin spontan in einen Sinusrhythmus konvertiert waren, oder sich bei manchen in der TEE ein Vorhofthrombus gezeigt hat, mussten 6 Teilnehmende sekundär ausgeschlossen werden. Es ergab sich ein entgeltiges Kollektiv von 6 Personen im Alter von 43 bis 73 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 55,3 Jahren (SD: $\pm 11,0$) und einem Median von 54,5 Jahren. Es überwog weiterhin der Anteil der Männer mit 66,7% (n=4) gegenüber dem der Frauen mit 33,3% (n=2) wie Abbildung 11 veranschaulicht.

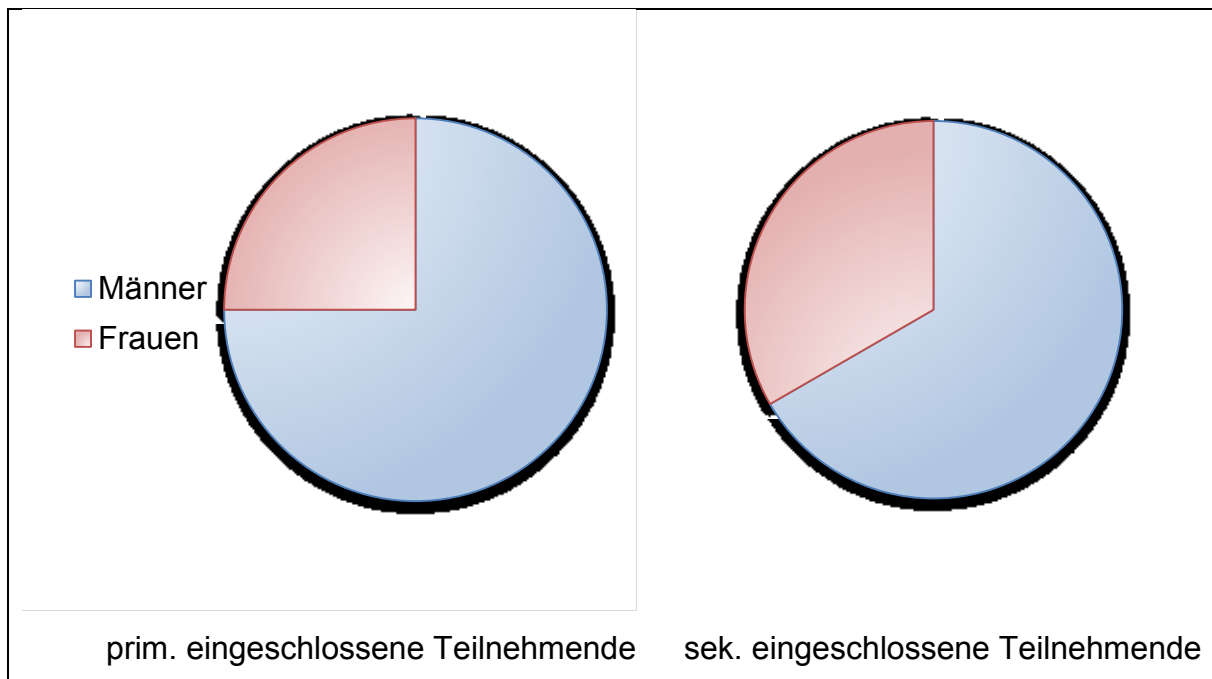


Abbildung 11: Geschlechterverteilung der primär und sekundär eingeschlossenen Teilnehmenden

2.2.2 Labor

Die Probengewinnung, Aufarbeitung und Auswertung wurde nach dem aktuellen Protokoll „Platelet Activation, Staining and Analysis“ der Firma BD Biosciences durchgeführt.

(http://www.bdbiosciences.com/sg/resources/protocols/platelet_activation.jsp; Februar 2016)

Die Blutgewinnung erfolgte direkt im Anschluss an die Abnahme der Standardlaborparameter für die Kardioversion ungestaut mittels rosa Venflon (1,0 X 32mm; 20 G) in ein 3 ml Citrat Röhrchen (Trisodium citrate solution 3,2%). Die Probe wurde nach dem Transport ohne Zeitverzögerung im Labor weiter verarbeitet.

Die Antikörper wurden, wie in Tabelle 9 ersichtlich, in die Röhrchen vorgelegt.

Nummer:	Antikörper:
1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 µl CD 41 - PC7 ▪ 20 µl P Selektin PE
2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 µl CD 41 - PC7 ▪ 20 µl IgG1 κ Isotypenkontrolle
3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 µl CD 41 - PC7 ▪ 20 µl PAC-1 FITC
4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 µl CD 41 - PC7 ▪ 20 µl PAC-1 FITC ▪ 10 µl RGDS

Tabelle 9: Menge der vorgelegten Antikörper

In weiterer Folge wurde das Vollblut mit PBS-Puffer 1:10 verdünnt und je 50 µl in die vorbereiteten Röhrchen pipettiert.

Nach 20 minütiger Inkubationszeit in Dunkelheit konnten die Proben mit je 300µl einer 1%igen Formaldehydlösung fixiert werden. Im Anschluss erfolgte eine 30 minütige Inkubationszeit im Kühlschrank bei +8°C. Die so vorbereiteten Proben konnten nun mittels Durchflusszytometrie ausgewertet werden.

Der Ablauf wiederholte sich in identer Form ca. eine Stunde nach erfolgter Kardioversion. Der Patient/Die Patientin kam von der Intensivstation zurück in die tagesklinische Einheit. Die Abnahme erfolgte, wenn möglich, wieder ungestaut aus dem bereits gelegten Zugang, um die Unannehmlichkeiten und Risiken (zum Beispiel Bluterguss oder Infektion) einer neuerlichen Punktion für den Teilnehmer/die Teilnehmerin zu minimieren. In diesem Fall wurde vor der Abnahme eine kleine Blutmenge verworfen. War dies nicht möglich, wurde mit einer Butterfly-Kanüle eine Blutabnahme durchgeführt.

Für den Vorversuch wurde das Blut von Freiwilligen ungestaut mit einer grünen Butterfly-Kanüle (0,8 X 19mm; 21G) in zwei jeweils 3ml Citrat Röhrchen (Trisodium citrate solution 3,2%) abgenommen.

In Vorversuchen wurde die Änderung von P-Selektin Expression und Integrin Aktivierung mittels in-vitro Stimulation überprüft. Hierfür wurde die Probe eines gesunden Spenders mit 20mM ADP versetzt, und nach 15 Minuten Agitation mit den oben beschriebenen Antikörpern gelabelt. Ein zweites Röhrchen desselben Spenders wurde als Negativkontrolle unstimuliert aufgearbeitet.

3 Ergebnisse

3.1 Kardioversion:

Anhand der Daten, welche im jeweiligen Kardioversionsprotokoll bzw. abschließenden Arztbrief dokumentiert wurden, ist ersichtlich, dass in 50% (n=3) der Fällen bereits eine einmalige Schockabgabe zum gewünschten Ergebnis geführt hat. Es wurden Energiestufen zwischen 70J und 270J verwendet und bei 67% (n=4) der Teilnehmenden konnte das Vorhofflimmern in einen Sinusrhythmus konvertiert werden. Zwei Patienten/Patientinnen verblieben im Vorhofflimmern, wobei einmal eine Frequenz von 220 Schlägen pro Minute bestehen blieb, im zweiten Fall konnte die Frequenz auf 65 Schläge pro Minute reduziert werden. Eine Zusammenschau der gesammelten Daten findet sich in Tabelle 10.

Nummer:	Anzahl der Schockabgaben:	Energie:	Rhythmus nach Kardioversion:	Frequenz nach Kardioversion:
1	1	200J	SR	70/min
2	2	150J/270J	VHF	220/min
3	3	**	SR	61/min
4	1	200J	SR	77/min
5	1	70J	SR	56/min
6	2	150J/200J	VHF	65/min

Tabelle 10: Zusammenfassung Kardioversionsdaten

** Die gewählten Energiestufen wurden im Arztbrief nicht dokumentiert.

SR ... Sinusrhythmus

VHF ... Vorhofflimmern

3.2 Durchflusszytometrie

3.2.1 Vorversuch

Mit Hilfe der durchflusszytometrischen Auswertung der Proben, lässt sich im Vorversuch eine eindeutige Aktivierung der Thrombozyten nachweisen. Abbildung 12 zeigt eine deutliche Vermehrung der Zellen im Bereich der Erythrozyten und

Leukozyten und ist Ausdruck für die Bindung von Thrombozyten aneinander und an Leukozyten.

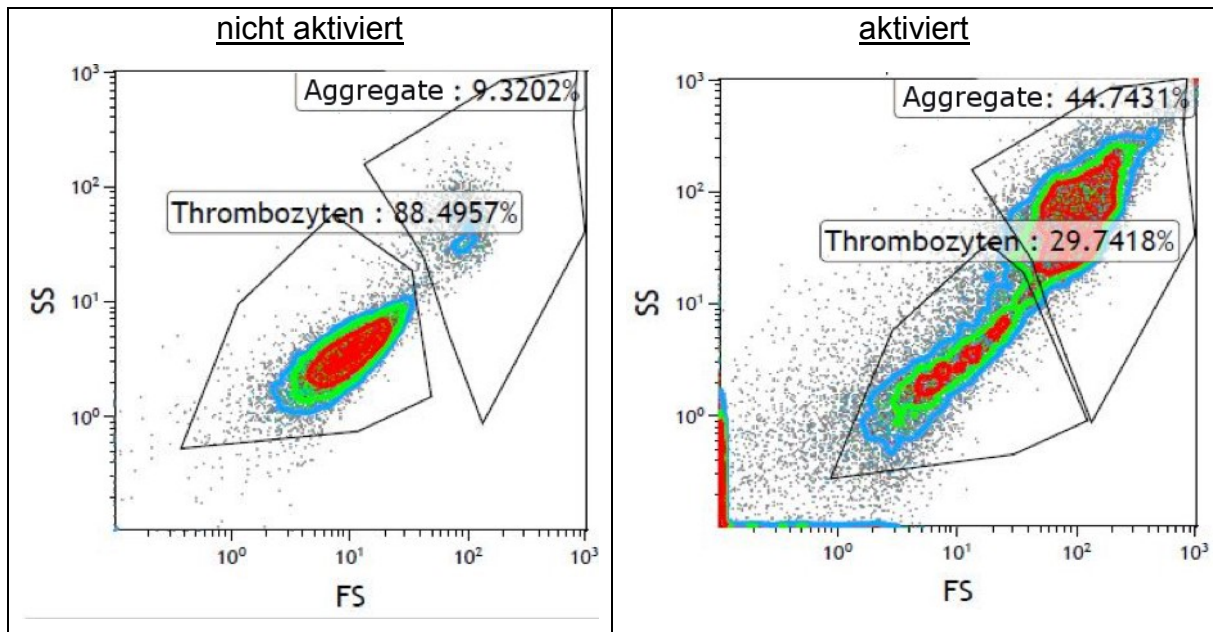


Abbildung 12: Vorwärts-/Seitwärtsscatter Diagramm im Vorversuch (vor und nach Aktivierung)

Vergleicht man Abbildung 13 mit Abbildung 14 und Abbildung 15 mit Abbildung 16 so ist eine deutliche Rechtsverschiebung der Zellpopulationen, welche mit CD 62 P bzw. PAC-1 markiert wurden, in der aktivierten Probe darstellbar.

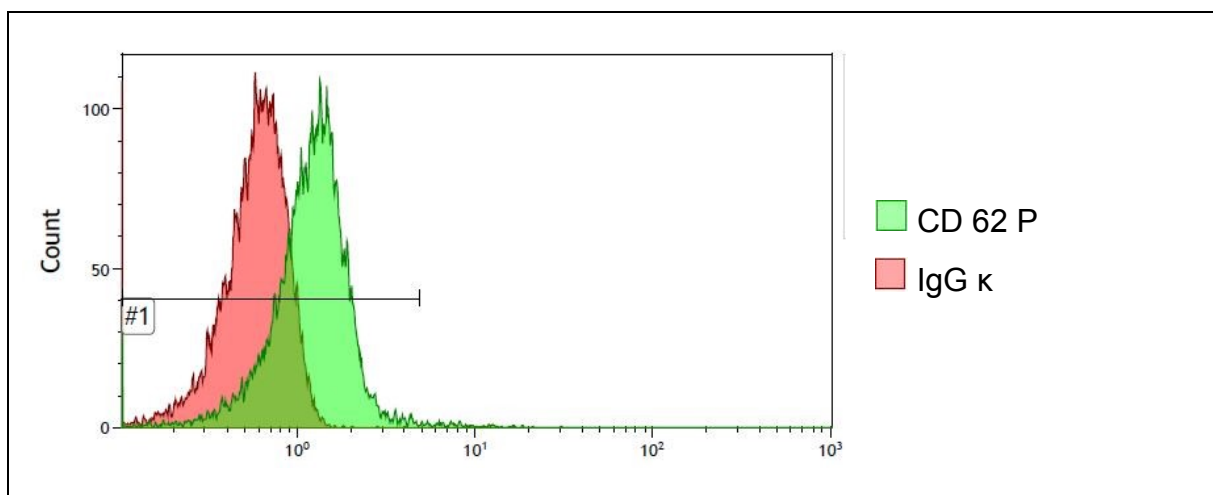


Abbildung 13: Histogramm CD 62 P und IgG κ nicht aktiviert

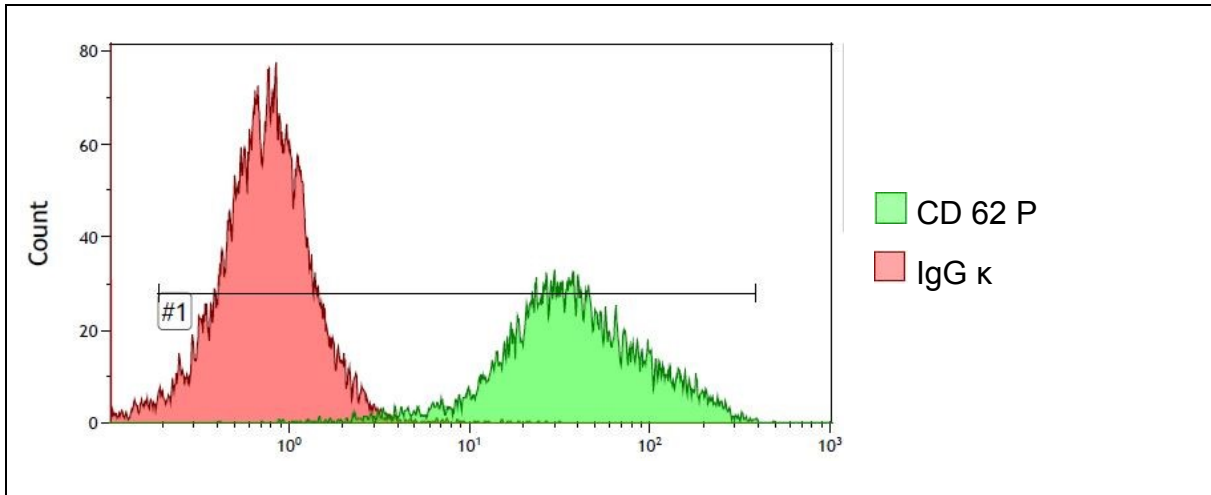


Abbildung 14: Histogramm CD 62 P und IgG κ aktiviert

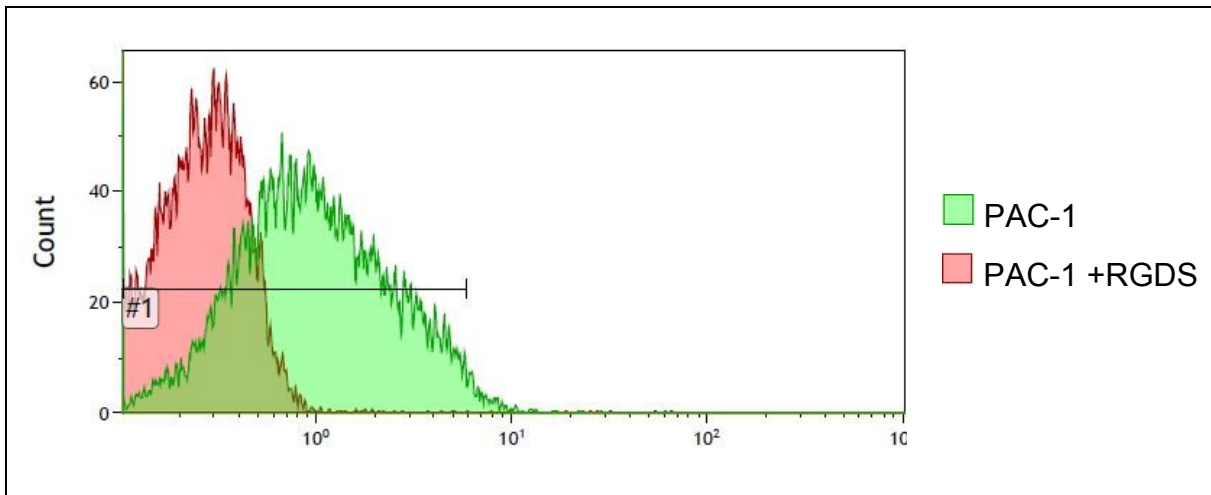


Abbildung 15: Histogramm PAC-1 und PAC-1 und RGDS nicht aktiviert

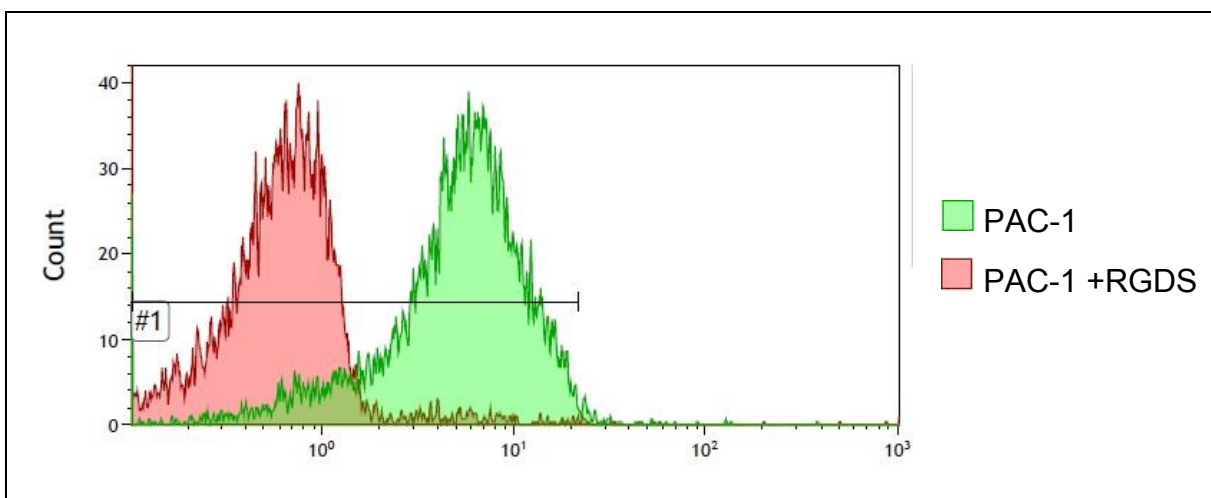


Abbildung 16: Histogramm PAC-1 und PAC-1 und RGDS aktiviert

3.2.2 Patientendaten

Die Ergebnisse sind bei allen Teilnehmenden nahezu identisch und darum werden im Folgenden die Resultate von einem Fall exemplarisch dargestellt.

Wie in Abbildung 17 ersichtlich, sind die Fluoreszenzbilder vor und nach Kardioversion nahezu gleich. Dies spricht für eine fehlende Aktivierung der Thrombozyten.

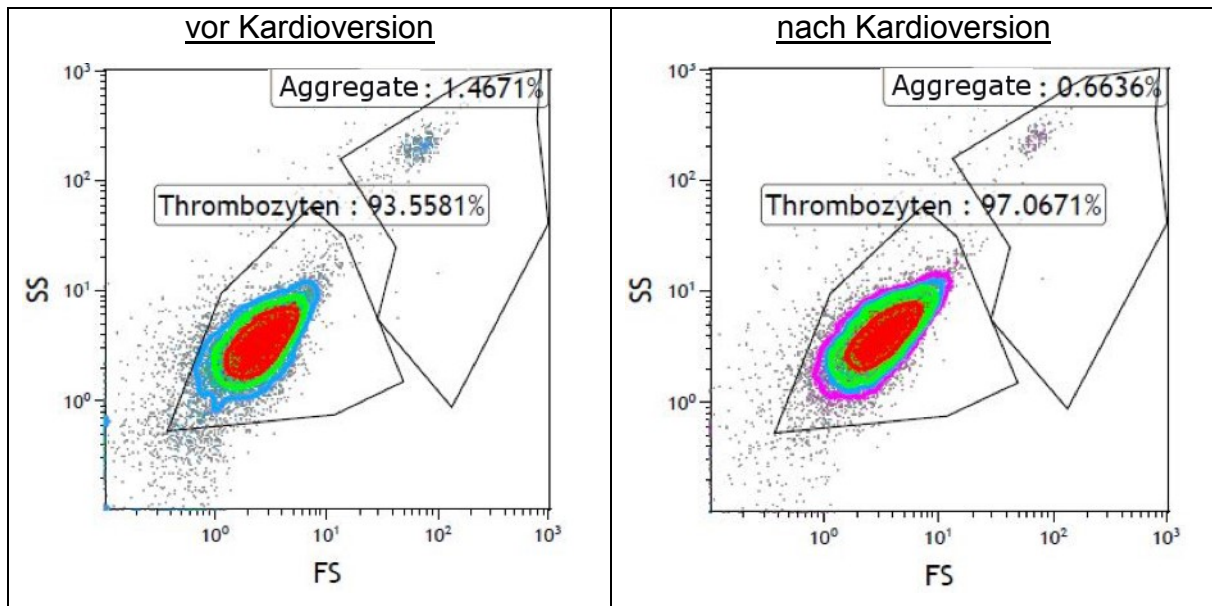


Abbildung 17: Vorwärts-/Seitwärtsscatter Diagramm vor und nach Kardioversion

Auch im Histogramm kann bei den mit CD 62 P markierten Zellen vor (siehe Abbildung 18) und nach (siehe Abbildung 19) Kardioversion kein Unterschied identifiziert werden.

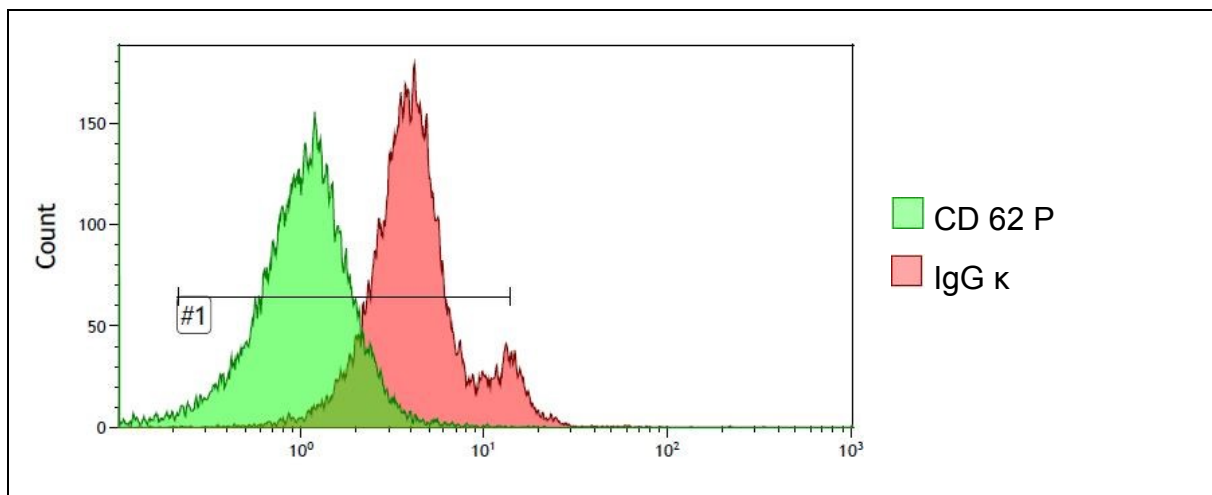


Abbildung 18: Histogramm CD 62 P und IgG κ vor Kardioversion

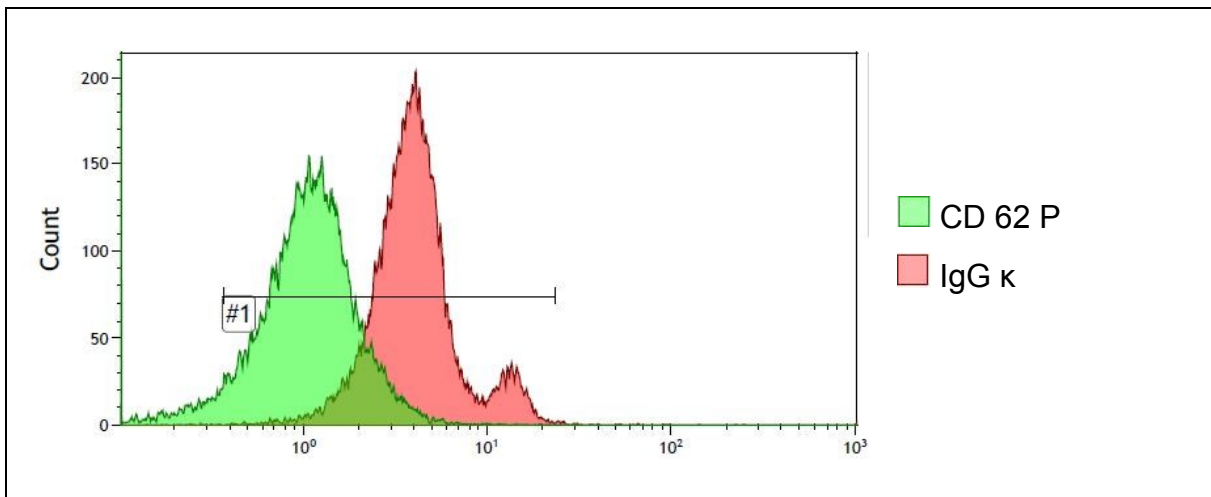


Abbildung 19: Histogramm CD 62 P und IgG κ nach Kardioversion

Lediglich im Vergleich der Histogramme von mit PAC-1 und PAC-1 + RGDS markierten Zellen vor (siehe Abbildung 20) und nach (siehe Abbildung 21) Kardioversion sieht man eine Rechtsverschiebung. Da sich aber beide Kurven gleichermaßen bewegen und das Verhältnis von PAC-1 zu PAC-1 + RGDS vor und nach Kardioversion gleich bleibt, kann keine Aussage zur Aktivierung getroffen werden.

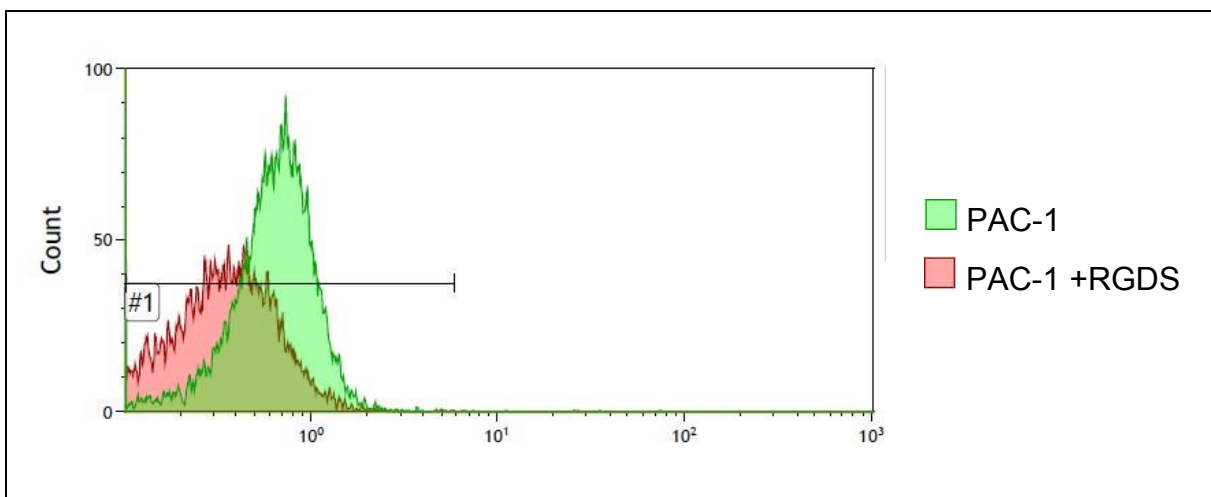


Abbildung 20: Histogramm PAC-1 und PAC-1 + RGDS vor Kardioversion

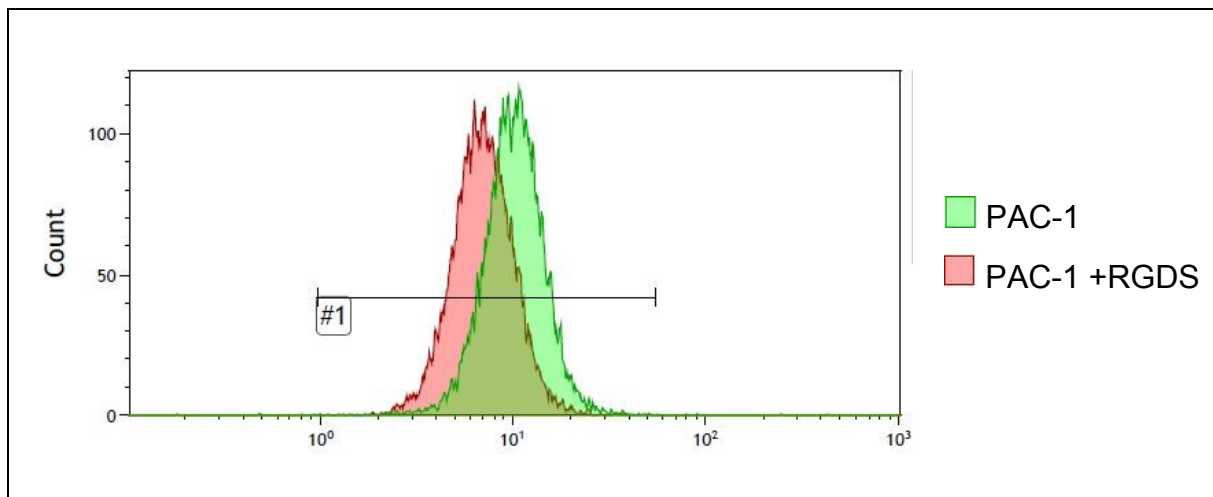


Abbildung 21: Histogramm PAC-1 und PAC-1 + RGDS nach Kardioversion

Die errechneten geometrischen Mittel aller Histogramme sind in Tabelle 11 zusammengefasst dargestellt.

Nummer:	vor Kardioversion		nach Kardioversion		vor Kardioversion		nach Kardioversion	
	CD62P	IgG κ	CD62P	IgG κ	PAC1	PAC-1 + RGDS	PAC1	PAC-1 + RGDS
1	1,17	4,15	1,28	4,48	4,25	3,79	4,76	6,9
2	0,97	3,74	1,07	3,86	0,38	0,14	9,93	6,86
3	1,18	4,12	1,07	4,02	0,29	0,18	0,11	0,1
4	2,36	9,19	2,29	10,32	0,1	0,1	0,1	0,1
5	1,57	8,11	1,66	7,95	0,1	0,1	0,15	0,5
6	1,12	4,4	1,32	4,6	0,14	0,54	0,11	0,89
	nicht aktiviert		aktiviert		nicht aktiviert		aktiviert	
Vorversuch	1,04	0,49	33,82	0,7	0,63	0,13	3,81	0,28

Tabelle 11: Geometrische Mittel der Histogramme

Die anhand der geometrischen Mittel gebildeten Ratio zeigen weder bei CD 62 P / IgG κ noch bei PAC-1/PAC-1 + RGDS einen Unterschied zwischen vor und nach der Kardioversion. Im Vergleich dazu ist der Wert nach Aktivierung eindeutig höher, als ohne Stimulation.

Nummer:	CD 62 P/IgG κ		PAC-1/PAC-1+RGDS	
	vor Kardioversion	nach Kardioversion	vor Kardioversion	nach Kardioversion
1	0,28	0,285714286	1,121372032	0,689855072
2	0,259358289	0,277202073	2,714285714	1,447521866
3	0,286407767	0,266169154	1,611111111	1,1
4	0,256800871	0,221899225	1	1
5	0,193588163	0,208805031	1	0,3
6	0,254545455	0,286956522	0,259259259	0,123595506
	nicht aktiviert	aktiviert	nicht aktiviert	aktiviert
Vorversuch	2,12244898	48,31428571	4,846153846	13,60714286

Tabelle 12: Ratio der geometrischen Mittel

Der durchgeführte t-Test für verbundene Stichproben ist nicht signifikant.

4 Diskussion

Ziel dieser Untersuchung war, eine mögliche Ursache für das erhöhte Thromboserisiko nach elektrischer Kardioversion bei Vorhofflimmern zu finden. Unsere Hypothese, dass es durch den elektrischen Strom zu einer Aktivierung der Thrombozyten kommt, konnte nicht bestätigt werden.

Zu bedenken ist, dass mit der Blutabnahme aus der Cubita, bzw. noch weiter peripher, nur ein systemischer Wert ermittelt werden kann. Ob es zu einer lokalen Aktivierung gekommen ist, kann daher nicht gesagt werden. Dies würde eine zentrale Probengewinnung zum Beispiel mittels zentralem Venenkatherer (ZVK) klären können. Da ein ZVK bei elektrischer Kardioversion aber nicht notwendig ist und bei einer Anlage in diesem Fall das Risiko dem Nutzen weit überlegen wäre, haben wir uns für eine periphere Blutabnahme entschieden. Weiters liegt die Annahme sehr nahe, dass die durch die Kardioversion möglicherweise aktivierten Thrombozyten durch den Blutfluss ohnehin im gesamten Organismus zirkulieren. Außerdem muss man sich die Frage der Relevanz einer lokalen Aktivierung im Bezug auf das systemische thrombembolische Risiko stellen.

Die Frage, ob das erhaltene Ergebnis am Studiendesign liegt, kann klar beantwortet werden. Die in unserem Versuchsaufbau gewählte Methode ist gut geeignet, um aktivierte Thrombozyten zu detektieren. Dies ist anhand der durchgeführten Vorversuche klar ersichtlich. Die im Histogramm dargestellten Thrombozyten (siehe Abbildung 14) zeigen nach der Aktivierung mittels ADP eine deutliche Rechtsverschiebung. Ein möglicher Grund, warum es bei der Versuchsgruppe zu keiner Rechtsverschiebung gekommen ist, könnte sein, dass durch den Strom bei der Kardioversion, im Gegensatz zum ADP in den Vorversuchen, eine nur sehr geringen Aktivierung der Thrombozyten stattgefunden hat und der Wert somit unter der Sensitivitätsgrenze liegt und nicht darstellbar ist.

Die Anzahl von Patientinnen und Patienten bei denen tatsächlich eine Kardioversion durchgeführt wurde ist mit 6 Personen relativ gering. Es wäre denkbar, dass wir bei einer höheren Fallzahl zu einem anderen Ergebnis kommen hätten können.

Die Thrombozyten-Aktivierung ist ein Prozess, der direkt an seine auslösende Ursache anknüpft. In unserem Setting wurden die Proben spätestens eine Stunde nach erfolgter Kardioversion gewonnen, sofort weiterverarbeitet und fixiert. In diesem Zeitraum könnten die Thrombozyten wieder einen ruhenden Zustand angenommen haben. Folgt man dieser Hypothese der reversible Aktivierung, würde diese vernachlässigbar sein, da sie auf den späteren Verlauf der Thrombusbildung keinen Einfluss mehr haben würde.

So könnte als neue Hypothese formuliert werden, dass es durch den elektrischen Strom bei Kardioversion zu einer Gefäßwandschädigung, welche das Gerinnungssystem aktiviert, kommt. Geeignete Parameter wären hier Endothelmarker oder Bestandteile der Thrombingeneration wie Prothrombinfragment 1 und 2 (F 1 + 2) oder der Thrombin – Antithrombin – Komplex (TAT).

Ulrich et al. beschreiben in ihrer Arbeit *„Influence of low frequency electric fields on anti- and pro-coagulability of the vascular endothelium: new insights into high-voltage electrical injury“*, dass es bei Patienten von Hochspannungsunfällen zu Thrombusbildungen in Blutgefäßen kommen kann, die in keinem örtlichen Zusammenhang mit der Ein- und Austrittsstelle stehen. (Ulrich et al. 2004) Als ein weiteres Beispiel kann die Veröffentlichung von Bongard und Fagrell angeführt werden. Sie berichten, dass eine Hyperkoagulabilität bereits bei Unfällen mit Stromstärken von 220 Volt zu beobachten ist. (Bongard, Fagrell 1989)

Da es in unserer Untersuchung zu keiner darstellbaren Aktivierung von Thrombozyten gekommen ist, kann sie auch nicht als Ursache für das erhöhte Thromboserisiko genannt werden. Dieses Ergebnis wird auch von der Tatsache unterstützt, dass Linhart und Lewalter in ihrer Arbeit das gleiche Thromboserisiko für die elektrische und die medikamentöse Kardioversion beschreiben. (Linhart, Lewalter 2006) Weiters gibt es keine Evidenz, dass das Risiko einer Thrombusbildung niedriger oder höher wäre, wenn sich der Sinusrhythmus spontan wieder einstellt, im Vergleich zu einer elektrischen oder medikamentösen Kardioversion. (Phang, Manning 2015)

Eine weitere Ursache könnte in einer hämodynamischen Problematik liegen. Wie bereits im theoretischen Teil dieser Arbeit beschrieben, kommt es bei Patientinnen und

Patienten mit Vorhofflimmern nach der Konversion in einen Sinusrhythmus zu einer mechanischen Minderfunktion des Vorhofmyokards, dem sogenannten „atrial stunning“.

In den zwei im Artikel von Grimm et. al behandelten Fällen, konvertierte das Vorhofflimmern spontan in einen Sinusrhythmus während der Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie (TEE). Aufgrund der Beobachtungen schließen die Autoren, dass die schlechte linksatriale Funktion auf die Konversion per se zurück zu führen ist, aber nicht auf die elektrische Kardioversion. (Grimm et al. 1995)

Scott et al beschreiben eine Verbesserung des Schlagvolumens erst ab dem dritten postinterventionellen Tag. Ikram et al berichten von Fällen bei denen sich eine Erhöhung der mechanischen Funktion erst nach sechs Tagen einstellte, bzw. es innerhalb von drei Wochen Beobachtungszeitraum überhaupt keine Änderung gegeben hat. (Scott, Patterson 1969, Ikram, Nixon & Arcan 1968)

Die Hypothese, dass es im zeitlichen Verlauf durch die Verbesserung der Kontraktilität zu einer Vermehrung von thrombembolischen Geschehen kommt, kann aber nur unzureichend bestätigt oder widerlegt werden. So haben zum Beispiel Berger und Schweitzer 1998 in einer Zusammenschau von mehreren Studien gezeigt, dass das Thromboserisiko in den ersten Tagen am höchsten ist und ab Tag 3 rapide abnimmt (siehe Tabelle 13). (Berger, Schweitzer 1998)

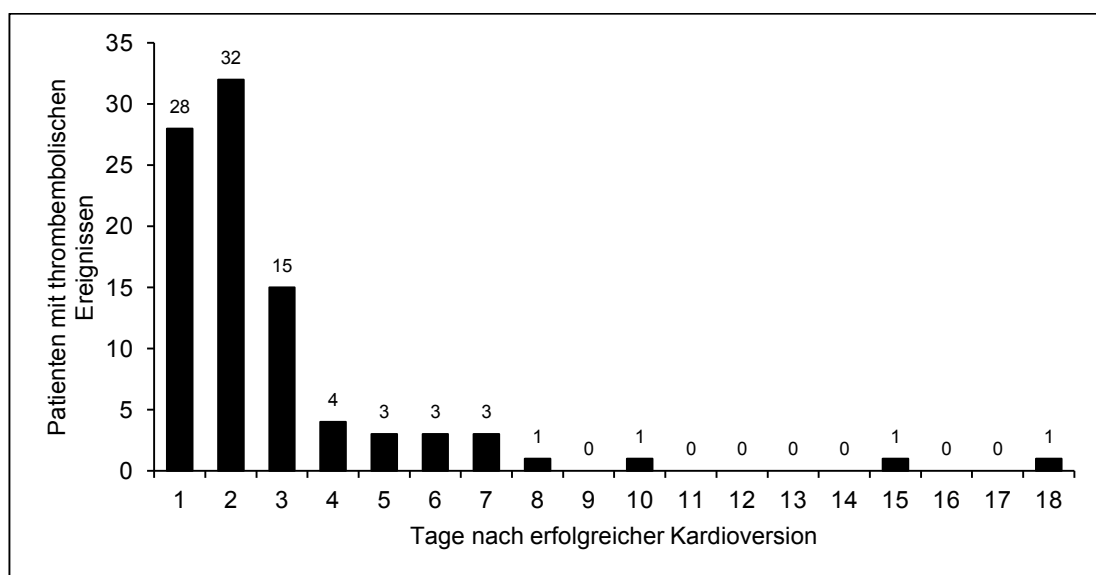


Tabelle 13: Zeitlicher Abstand zwischen Kardioversion und thrombembolischem Ereignis (Berger, Schweitzer 1998)

Sie stellen somit auch das derzeitige Standardprozedere bezüglich der vier-wöchigen Antikoagulation in Frage und machen den Vorschlag, die Zeit auf 10 Tage zu begrenzen und für jeden Fall extra eine eigene Risikoevaluierung durchzuführen und dadurch für jeden Patienten/jede Patientin ein eigenes Therapiekonzept zu entwickeln. (Berger, Schweitzer 1998)

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass mit unserem Versuchsaufbau keine Aktivierung der Thrombozyten durch den elektrischen Strom bei der Kardioversion dargestellt werden konnte. Aufgrund von Ergebnissen in diversen Untersuchungen, muss das „atrial stunning“ als alleinige Ursache in Frage gestellt werden. Um den Patientinnen und Patienten eine möglicherweise überflüssige Antikoagulation ersparen zu können, sollte daher nach weiteren Ursachen gesucht werden.

5 Literaturverzeichnis

- Aarts, P.A., van den Broek, S.A., Prins, G.W., Kuiken, G.D., Sixma, J.J. & Heethaar, R.M. 1988, "Blood platelets are concentrated near the wall and red blood cells, in the center in flowing blood", *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)*, vol. 8, no. 6, pp. 819-824.
- Abrams, C.S., Ellison, N., Budzynski, A.Z. & Shattil, S.J. 1990, "Direct detection of activated platelets and platelet-derived microparticles in humans", *Blood*, vol. 75, no. 1, pp. 128-138.
- Arnold, A.Z., Mick, M.J., Mazurek, R.P., Loop, F.D. & Trohman, R.G. 1992, "Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 19, no. 4, pp. 851-855.
- Ausma, J., Wijffels, M., Thone, F., Wouters, L., Allessie, M. & Borgers, M. 1997, "Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat", *Circulation*, vol. 96, no. 9, pp. 3157-3163.
- Baumgartner, H.R. & Haudenschild, C. 1972, "Adhesion of platelets to subendothelium", *Annals of the New York academy of sciences*, vol. 201, pp. 22-36.
- Berger, M. & Schweitzer, P. 1998, "Timing of Thromboembolic Events After Electrical Cardioversion of Atrial Fibrillation or Flutter: A Retrospective Analysis", *THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY*, vol. 82, pp. 1545-1547.
- Berman, C.L., Yeo, E.L., Wencel-Drake, J.D., Furie, B.C., Ginsberg, M.H. & Furie, B. 1986, "A platelet alpha granule membrane protein that is associated with the plasma membrane after activation. Characterization and subcellular localization of platelet activation-dependent granule-external membrane protein", *Journal of Clinical Investigation*, vol. 78, no. 1, pp. 130-137.
- Bjerkelund, C.J. & Orning, O.M. 1969, "The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation", *The American Journal of Cardiology*, vol. 23, no. 2, pp. 208-216.
- Blanchard, D., Borche, L., Petit-Frioux, Y. & Müller, J. 1995, *Cell expression and biochemical characterization of platelet antigens recognized by workshop platelet panel mAb*, Leucocyte Typing V, White Cell Differentiation Antigens. Oxford: Oxford University Press.
- Bongard, O. & Fagrell, B. 1989, "Delayed arterial thrombosis following an apparently trivial low-voltage electric injury", *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten*, vol. 18, no. 2, pp. 162-166.

- Brown, M. & Wittwer, C. 2000, "Flow cytometry: principles and clinical applications in hematology", *Clinical chemistry*, vol. 46, no. 8 Pt 2, pp. 1221-1229.
- Calvete, J.J. 1995, "On the structure and function of platelet integrin alpha IIb beta 3, the fibrinogen receptor", *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)*, vol. 208, no. 4, pp. 346-360.
- Clemetson, K.J. 2012, "Platelets and primary haemostasis", *Thrombosis research*, vol. 129, no. 3, pp. 220-224.
- Dagres, N., Nieuwlaat, R., Vardas, P.E., Andresen, D., Levy, S., Cobbe, S., Kremastinos, D.T., Breithardt, G., Cokkinos, D.V. & Crijns, H.J. 2007, "Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 49, no. 5, pp. 572-577.
- Estavillo, D., Ritchie, A., Diacovo, T.G. & Cruz, M.A. 1999, "Functional analysis of a recombinant glycoprotein Ia/IIa (Integrin alpha(2)beta(1)) I domain that inhibits platelet adhesion to collagen and endothelial matrix under flow conditions", *The Journal of biological chemistry*, vol. 274, no. 50, pp. 35921-35926.
- European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm, A.J., Kirchhof, P., Lip, G.Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., Van Gelder, I.C., Al-Attar, N., Hindricks, G., Prendergast, B., Heidbuchel, H., Alfieri, O., Angelini, A., Atar, D., Colonna, P., De Caterina, R., De Sutter, J., Goette, A., Gorenek, B., Heldal, M., Hohloser, S.H., Kolh, P., Le Heuzey, J.Y., Ponikowski, P. & Rutten, F.H. 2010, "Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)", *European heart journal*, vol. 31, no. 19, pp. 2369-2429.
- Falk, R.H. 1998, "Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies", *The American Journal of Cardiology*, vol. 82, no. 8A, pp. 10N-17N.
- Fatkin, D., Kuchar, D.L., Thorburn, C.W. & Feneley, M.P. 1994, "Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for "atrial stunning" as a mechanism of thromboembolic complications", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 23, no. 2, pp. 307-316.
- Fuster, V., Ryden, L.E., Asinger, R.W., Cannom, D.S., Crijns, H.J., Frye, R.L., Halperin, J.L., Kay, G.N., Klein, W.W., Levy, S., McNamara, R.L., Prystowsky, E.N., Wann, L.S., Wyse, D.G., Gibbons, R.J., Antman, E.M., Alpert, J.S., Faxon, D.P., Fuster, V., Gregoratos, G., Hiratzka, L.F., Jacobs, A.K., Russell, R.O., Smith, S.C., Klein, W.W., Alonso-Garcia, A., Blomstrom-Lundqvist, C., De Backer, G., Flather, M., Hradec, J., Oto, A., Parkhomenko, A., Silber, S., Torbicki, A. & American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology Board 2001, "ACC/AHA/ESC

guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 38, no. 4, pp. 1231-1266.

Gemmell, C.H., Sefton, M.V. & Yeo, E.L. 1993, "Platelet-derived microparticle formation involves glycoprotein IIb-IIIa. Inhibition by RGDS and a Glanzmann's thrombasthenia defect", *The Journal of biological chemistry*, vol. 268, no. 20, pp. 14586-14589.

Givan, A.L. 2013, *Flow cytometry: first principles*, John Wiley & Sons.

Grimm, R.A., Leung, D.Y., Black, I.W., Stewart, W.J., Thomas, J.D. & Klein, A.L. 1995, "Left atrial appendage "stunning" after spontaneous conversion of atrial fibrillation demonstrated by transesophageal Doppler echocardiography", *American Heart Journal*, vol. 130, no. 1, pp. 174-176.

Harjai, K.J., Mobarek, S.K., Cheirif, J., Boulos, L.M., Murgo, J.P. & Abi-Samra, F. 1997, "Clinical variables affecting recovery of left atrial mechanical function after cardioversion from atrial fibrillation", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 30, no. 2, pp. 481-486.

Herold, G. 2012, "Vorhofflimmern" in *Innere Medizin*, ed. G. Herold, Köln, pp. 283-286.

Hinghofer-Szalkay, H. , *Hämostase, Blutgerinnung, Fibrinolyse*. Available: <http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/VII.3a.htm> [2016, Jänner].

Hoffman, M. & Monroe, D.M., 3rd 2001, "A cell-based model of hemostasis", *Thrombosis and haemostasis*, vol. 85, no. 6, pp. 958-965.

Houdijk, W.P., Sakariassen, K.S., Nievelstein, P.F. & Sixma, J.J. 1985, "Role of factor VIII-von Willebrand factor and fibronectin in the interaction of platelets in flowing blood with monomeric and fibrillar human collagen types I and III", *The Journal of clinical investigation*, vol. 75, no. 2, pp. 531-540.

Ikram, H., Nixon, P.G. & Arcan, T. 1968, "Left atrial function after electrical conversion to sinus rhythm", *British heart journal*, vol. 30, no. 1, pp. 80-83.

Kinoshita, E. (übersetzt von Sabine Wacker) 2013, 06.12.2013-last update, *Isotyp-Kontrollantikörper*. Available: <http://www.antikoerper-online.de/resources/17/1223/Isotyp-Kontrollantikörper/> [2016, Jänner].

Kunicki, T.J. 1989, "Platelet membrane glycoproteins and their function: an overview", *Blut*, vol. 59, no. 1, pp. 30-34.

- Larsen, E., Celi, A., Gilbert, G.E., Furie, B.C., Erban, J.K., Bonfanti, R., Wagner, D.D. & Furie, B. 1989, "PADGEM protein: a receptor that mediates the interaction of activated platelets with neutrophils and monocytes", *Cell*, vol. 59, no. 2, pp. 305-312.
- Li, R. & Emsley, J. 2013, "The organizing principle of the platelet glycoprotein Ib-IX-V complex", *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, vol. 11, no. 4, pp. 605-614.
- Lier, H., Kampe, S. & Schröder, S. 2007, "Rahmenbedingungen für eine intakte Hämostase", *Anaesthesist*, vol. 56, pp. 239-251.
- Linhart, M. & Lewalter, T. 2006, "Elektrische und pharmakologische Frühkardioversion von Vorhofflimmern", *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*, vol. 17, no. 2, pp. 81-88.
- Lip, G.Y., Frison, L., Halperin, J.L. & Lane, D.A. 2011, "Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 57, no. 2, pp. 173-180.
- Lip, G.Y. 2016, , *CHA₂DS₂-VASc Score for Atrial Fibrillation Stroke Risk*. Available: <http://www.mdcalc.com/cha2ds2-vasc-score-for-atrial-fibrillation-stroke-risk/> [2016, Jänner].
- Lip, G.Y., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D.A. & Crijns, H.J. 2010, "Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation", *Chest*, vol. 137, no. 2, pp. 263-272.
- Lown, B., Amarasingham, R. & Neuman, J. 1986, "New method for terminating cardiac arrhythmias: use of synchronized capacitor discharge", *JAMA*, vol. 256, no. 5, pp. 621-627.
- Lown, B., Perlroth, M.G., Kaidbey, S., Abe, T. & Harken, D.E. 1963, "Cardioversion of atrial fibrillation: a report on the treatment of 65 episodes in 50 patients", *New England Journal of Medicine*, vol. 269, no. 7, pp. 325-331.
- Lüllmann-Rauch, R. 2009, "Blut und Blutbildung" in *Taschenlehrbuch Histologie*, 3rd edn, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, pp. 268-284.
- Manning, W.J. & Singer, D.E. 2015, 23.03.2015-last update, *Risk of embolization in nonvalvular atrial fibrillation*. Available: http://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-risk-of-embolization?source=search_result&search=Risk+of+embolization+in+nonvalvular+atrial+fibrillation&selectedTitle=1~150 [2014, 10/28].

- Manning, W.J., Leeman, D.E., Gotch, P.J. & Come, P.C. 1989, "Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 13, no. 3, pp. 617-623.
- McEver, R.P., Beckstead, J.H., Moore, K.L., Marshall-Carlson, L. & Bainton, D.F. 1989, "GMP-140, a platelet alpha-granule membrane protein, is also synthesized by vascular endothelial cells and is localized in Weibel-Palade bodies", *The Journal of clinical investigation*, vol. 84, no. 1, pp. 92-99.
- Michelson, A.D. 1996, "Flow cytometry: a clinical test of platelet function", *Blood*, vol. 87, no. 12, pp. 4925-4936.
- Monteiro, M.D., Goncalves, M.J., Sansonetty, F. & O'Connor, J.E. 2003, "Flow cytometric analysis of calcium mobilization in whole-blood platelets", *Current protocols in cytometry / editorial board, J.Paul Robinson, managing editor ...[et al.]*, vol. Chapter 9, pp. Unit 9.20.
- Orlando, J.R., van Herick, R., Aronow, W.S. & Olson, H.G. 1979, "Hemodynamics and echocardiograms before and after cardioversion of atrial fibrillation to normal sinus rhythm", *Chest*, vol. 76, no. 5, pp. 521-526.
- Peerschke, E.I. & Galanakis, D.K. 1987, "The synthetic RGDS peptide inhibits the binding of fibrinogen lacking intact alpha chain carboxyterminal sequences to human blood platelets", *Blood*, vol. 69, no. 3, pp. 950-952.
- Phang, R. & Manning, W.J. 2015, 29.01.2015-last update, *Prevention of embolization prior to and after restoration of sinus rhythm in atrial fibrillation*. Available: http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-embolization-prior-to-and-after-restoration-of-sinus-rhythm-in-atrial-fibrillation?source=search_result&search=Prevention+of+embolization+prior+to+and+after+restoration+of+sinus+rhythm+in+atrial+fibrillation&selectedTitle=1~150 [2014, 10/28].
- Phillips, D.R., Charo, I.F., Parise, L.V. & Fitzgerald, L.A. 1988, "The platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa complex", *Blood*, vol. 71, no. 4, pp. 831-843.
- Piotrowicz, R.S., Orzechowski, R.P., Nugent, D.J., Yamada, K.Y. & Kunicki, T.J. 1988, "Glycoprotein Ic-IIa functions as an activation-independent fibronectin receptor on human platelets", *The Journal of cell biology*, vol. 106, no. 4, pp. 1359-1364.
- Plow, E.F., Pierschbacher, M.D., Ruoslahti, E., Marguerie, G. & Ginsberg, M.H. 1987, "Arginyl-glycyl-aspartic acid sequences and fibrinogen binding to platelets", *Blood*, vol. 70, no. 1, pp. 110-115.
- Schimpf, T. & Stellbrink, C. 2003, "Antikoagulation bei der Kardioversion von Vorhofflimmern Gegenwärtiger Stand und Ausblick", *Medizinische Klinik (München, Deutschland: 1983)*, vol. 98, no. 2, pp. 91-95.

- Schulman, S., Kearon, C. & Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 2005, "Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients", *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, vol. 3, no. 4, pp. 692-694.
- Schuster, H. & Trappe, H. 2009, "Vorhofflimmern und Vorhofflattern" in *EKG-Kurs für Isabel*, 5th edn, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 91-92.
- Scott, M.E. & Patterson, G.C. 1969, "Cardiac output after direct current conversion of atrial fibrillation", *British heart journal*, vol. 31, no. 1, pp. 87-90.
- Shattil, S.J., Cunningham, M. & Hoxie, J.A. 1987, "Detection of activated platelets in whole blood using activation-dependent monoclonal antibodies and flow cytometry", *Blood*, vol. 70, no. 1, pp. 307-315.
- Shattil, S.J., Hoxie, J.A., Cunningham, M. & Brass, L.F. 1985, "Changes in the platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa complex during platelet activation", *The Journal of biological chemistry*, vol. 260, no. 20, pp. 11107-11114.
- Silbernagel, S. & Despopoulos, A. 2007, "Blut" in *Taschenatlas Physiologie*, 7th edn, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, pp. 102-104.
- Silbernagel, S. & Lang, F. 2009, "Herz und Kreislauf" in *Taschenatlas Pathophysiologie*, 3rd edn, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, pp. 200-200.
- Ulrich, D., Pallua, N., Lichtenegger, F., Hafemann, B. & Silny, J. 2004, "Influence of low frequency electric fields on anti- and pro-coagulability of the vascular endothelium: new insights into high-voltage electrical injury", *Thrombosis and haemostasis*, vol. 91, no. 5, pp. 1000-1008.
- Vaheri, A. 1980, "Fibronectin (cold-insoluble globulin): role in defence", *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, vol. 110, no. 40, pp. 1437-1440.
- Wyse, D.G., Waldo, A.L., DiMarco, J.P., Domanski, M.J., Rosenberg, Y., Schron, E.B., Kellen, J.C., Greene, H.L., Mickel, M.C., Dalquist, J.E., Corley, S.D. & Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators 2002, "A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation", *The New England journal of medicine*, vol. 347, no. 23, pp. 1825-1833.

6 Anhang

6.1 Verwendete Antikörper

- CD 41:

CD 41 – PC 7 der Firma Beckman Coulter

Details:

<https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/page/itemDetails?itemNumber=6607115#2/10//0/25/1/0/asc/2/6607115///0/1//0/>; Jänner 2016

- P-Selektin:

PE Mouse Anti-Human CD 62 P der Firma BD Biosciences

Details:

<http://www.bdbiosciences.com/us/applications/research/t-cell-immunology/regulatory-t-cells/surface-markers/human/pe-mouse-anti-human-cd62p-ac12/p/348107>; Jänner 2016

- IgG1 κ Isotypenkontrolle:

PE Mouse IgG1 κ Isotype Control der Firma BD Biosciences

Details:

<http://www.bdbiosciences.com/eu/reagents/research/antibodies-buffers/immunology-reagents/anti-human-antibodies/cell-surface-antigens/pe-mouse-igg1-isotype-control-mopc-21/p/555749>; Februar 2016

- PAC-1:

PAC-1 FITC der Firma BD Biosciences

Details:

<http://www.bdbiosciences.com/us/reagents/research/clinical-research---ruo-gmp/single-color-antibodies/fitc-mouse-anti-human-pac-1-pac-1/p/340507>;

Jänner 2016

- RGDS:

Arg-Gly-Asp-Ser der Firma Sigma-Aldrich

Details:

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/a9041?lang=de®ion=A>

T; Februar 2016

6.2 Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Patienteninformation¹ und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie

„Untersuchung über die Aktivierung von Thrombozyten durch Kardioversion“

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer!

Wir laden Sie ein an der oben genannten klinischen Studie teilzunehmen. Sie wird von der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Zusammenarbeit mit der Univ. Klinik für Innere Medizin durchgeführt. Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie erfolgt freiwillig, sie können die Teilnahme jederzeit beenden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung. Zu dieser klinischen Studie, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

- Der Zweck dieser Studie ist, ein näheres Verständnis über die Wirkung von elektrischem Strom, der zur Kardioversion angewandt wird, auf die Aktivierung von Blutplättchen zu erlangen. Dazu werden bestimmte Oberflächenmerkmale, die durch eine Aktivierung von Blutplättchen zu Tage treten bestimmt und mit dem Ausgangswert vor der Behandlung verglichen.
- Sie werden gebeten vor und unmittelbar nach ihrer Kardioversionsbehandlung jeweils 6 ml (das entspricht etwa der Menge eines Esslöffels) Blut zu spenden, mit dem dann Labortests an den Blutplättchen durchgeführt werden. Zusätzlich bitten wir sie, 24 – 48 h nach erfolgter Kardioversion sich für eine weitere Blutabnahme von 6 ml zur Verfügung zu stellen. (Nach tagesklinischer Aufnahme und schwererer Erreichbarkeit kann diese letzte Blutabnahme entfallen.)
- Risiko: Lediglich Ereignisse, die durch die eventuelle dritte Blutabnahme (Schmerz, Bluterguss, selten Infektion) entstehen, sind als zusätzliches Risiko denkbar. Da sich sonst nichts am geplanten Vorgehen und an der Therapie ihrer Herzrhythmusstörung ändert, sind darüber hinaus keine weiteren Risiken zu erwarten.
- Vorteile: Sie haben durch die Teilnahme an der Studie keinen unmittelbaren Vorteil. Der Nutzen liegt im Gewinn neuer Erkenntnisse ihre Erkrankung betreffend, die eventuell helfen die Behandlung in Zukunft zu optimieren.
- Es entstehen für Sie keine Kosten! Ein Kostenersatz für Sie ist nicht vorgesehen.
- Zugang zu vertraulichen Daten haben nur die Studienärzte und deren Mitarbeiter. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht. Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos nicht namentlich genannt.

Haben Sie weitere Fragen?

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie stehen Ihnen Ihr Studienarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung:

Dr. Harald Haidl (Tel.: 0316 385 30008)

¹ Wegen der besseren Lesbarkeit wird im weiteren Text zum Teil auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind – sofern zutreffend – immer beide Geschlechter.

Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben:

Geb. Datum: Code:

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Studie „**Änderung von Aktivierungsprofilen an Thrombozyten durch elektrische Kardioversion**“ teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau ausführlich und verständlich über mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie, sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 2 Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Studienarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Studie ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Beauftragte des Auftraggebers und der zuständigen Behörden beim Studienarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.

Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes in der geltenden Fassung werden eingehalten. Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Studienarzt.

.....
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

6.3 Zusatzinformationen zum Patienten / zur Patientin

Patientencode:

Datum:

Informationen zum Patienten / zur Patientin

Krankheitsverlauf:

Beginn des Vorhofflimmerns:

Thrombotisches Geschehen:

weitere Erkrankungen:

bisherige Therapie:

Medikamentöse Resynchronisation:

Elektrische Resynchronisation:

Medikamente:

Antikoagulation (seit):

weitere Medikamente:

Anmerkungen (besondere Vorkommnisse):