

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: drccsanadi@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.

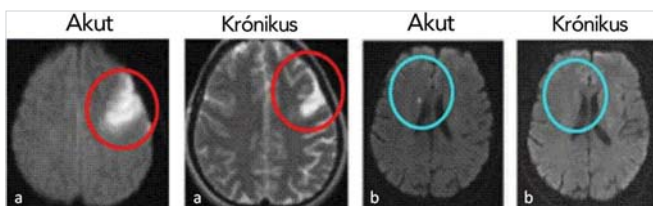
Keywords: atrial fibrillation, silent cerebral ischemia, transcranial Doppler, microembolisation

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).

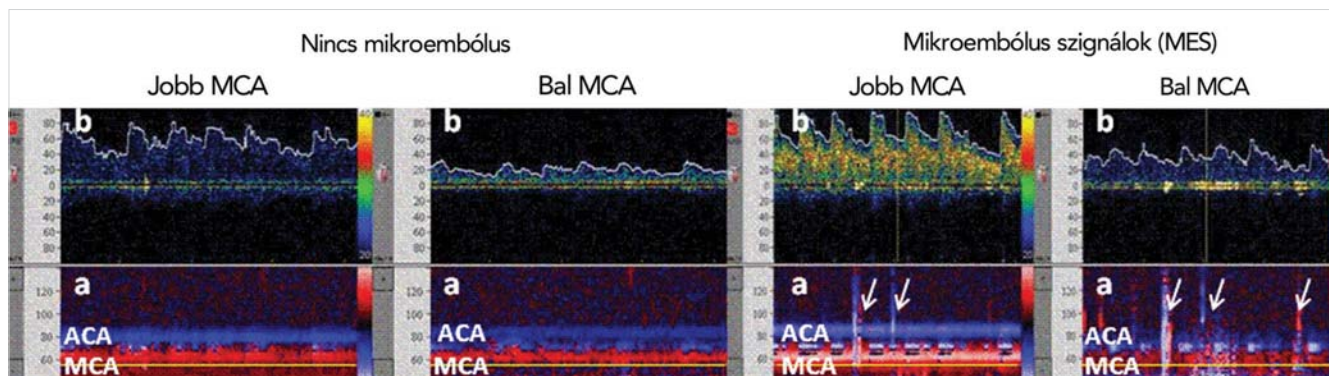
Intézetünkben 2010-ben kezdtük el a PF-abláció kapcsán kialakuló néma cerebrális embolizáció jelenségének szisztematikus vizsgálatát. Ettől kezdve rutinszerűen használtuk a TCD- és ICE-technikákat a PF-ablációk során képződő agyi mikroembólusok detektálására. Betegeink egy csoportjában cerebrális DW-MRI-vizsgálatokat 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 szúrástól 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.

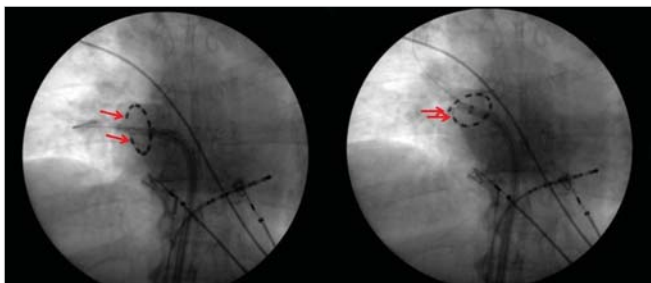
„Sok”-nak tekintettük azt a folyamatosan, nagy számban képződő buborékmennyiséget, ahol a buborékok sűrűn egymás mellett, egymáshoz tapadva konglomerátumot képeztek (3. ábra).

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



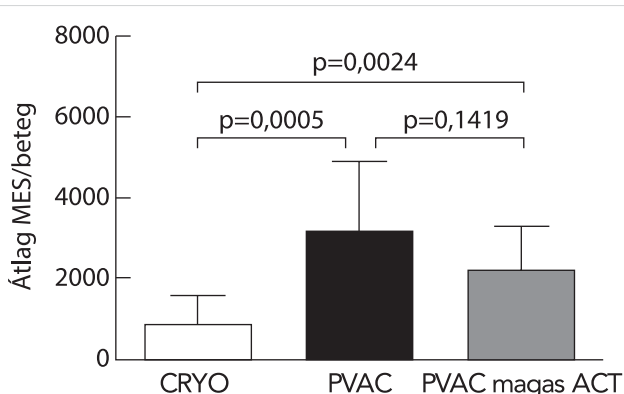
4. ÁBRA. A PVAC-elektroda pozíciók megjitélése. A bal oldali képen biztonságos, a jobb oldalon túl közeli 1-10 elektroda helyzet (piros nyilak) látható

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

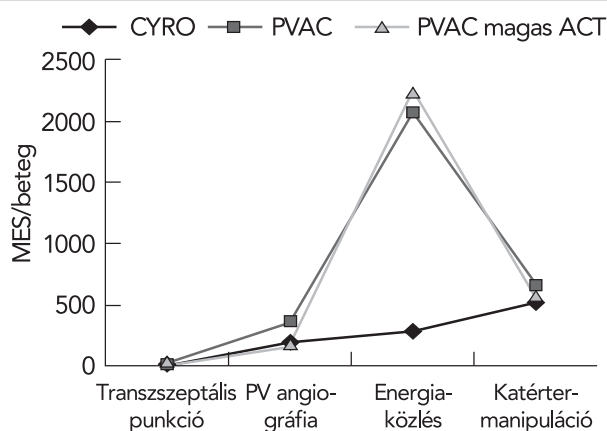
- Vizsgáltuk a mikroembolizáció összefüggését az abláció alatti alapritmussal (sinus versus PF) és az abláció helyével (a 4 PV valamelyike).
- Elemeztük az abláció biofizikai paraméterei és a mikroembólus-képződés mértékének kapcsolatát.
- Korlátozott számú (27) betegen értékeltük a fázisos RF-abláció 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,

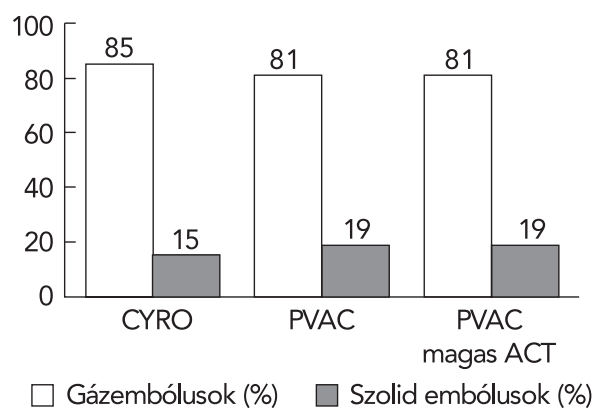


5. ÁBRA. A mikroembólusok száma a három ablációs csoportban. CRYO: Cryoballon; PVAC: Pulmonalis vénaablációs-katéter; ACT: aktivált alvadási idő; MES: mikroembólus szignál

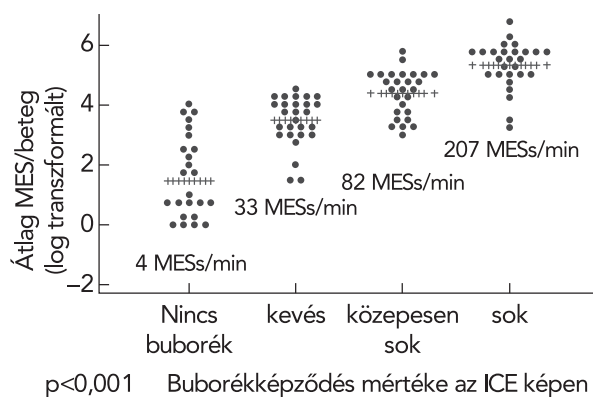


6. ÁBRA. A mikroembólus-képződés üteme az egyes ablációs szakaszokban. PVAC-ablációk során kiugró csúcs látható az energiaközlés alatt, míg CB alkalmazásával egyenes ütemű MES-képződés figyelhető meg a procedúra alatt (rövidítés ld. előző ábra)

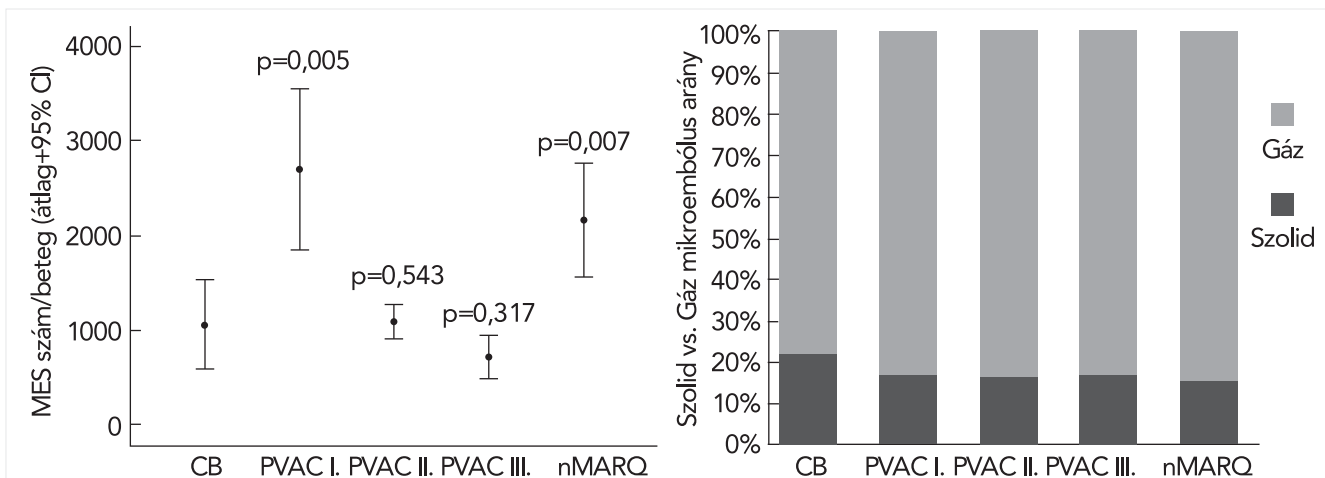
a mikroembolizáció intenzitása szorosan összefügg az ICE-vel detektált buborékképződés mértékével (8. ábra) (26).



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)

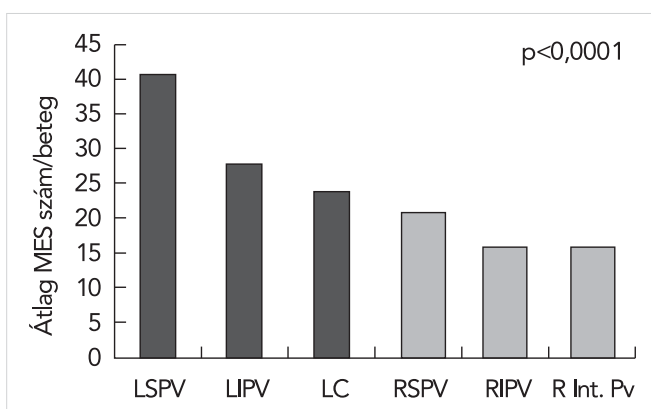
Bizonyítottuk, hogy a fázisos RF-ablációkkal kapcsolatban az elmúlt években bevezetett változások, elsősorban a PVAC-elektroda interakciók kiküszöbölésére, valamint a Genius generátorban végrehajtott software módosítások hatására a TCD-vizsgálattal detektált MES-számok szignifikánsan csökkentek a CB-ablációk 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 ($45-55\text{ °C}$ 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. ($52,8\text{ SD: }3,5\text{ °C}$ PF alatti energiaközlések alatt vs. $51,3\text{ SD: }3,3\text{ °C}$ SR-ben; $p<0,0001$) ($5,6\text{ SD: }1,6\text{ W}$ PF-ben vs. $6,2\text{ SD: }1,4\text{ W}$ 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 atrial 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_{Kr} and I_{Ks} increases short-term QT interval variability and provokes torsades de pointes. *British Journal of Pharmacology* (2007) 151, 941–951.