

Aus der Med. Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation von Electrographic Flow Mapping zur Detektion und Charakterisierung von Vorhofflimmerquellen im Rahmen der Katheterablation von Vorhofflimmern

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marit Zettwitz
Aus Bautzen

Datum der Promotion: 17. September 2021

Vorwort

Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Bellmann, B., Zettwitz, M., Lin, T., Ruppertsberg, P., Guttman, S., Tscholl, V., Nagel, P., Roser, M., Landmesser, U., Rillig, A.

Velocity characteristics of atrial fibrillation sources determined by electrographic flow mapping before and after catheter ablation.

International Journal of Cardiology 2019, 286: 56 – 60

Bellmann, B., Lin, T., Ruppertsberg, P., Zettwitz, M., Guttman, S., Tscholl, V., Nagel, P., Roser, M., Landmesser, U., Rillig, A.

Identification of active atrial fibrillation sources and their discrimination from passive rotors using electrographical flow mapping.

Clinical Research in Cardiology 2018, 107(11): 1021 – 1032

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
Zusammenfassung	VIII
Abstract	X
1 Einleitung	1
1.1 Vorhofflimmern	1
1.1.1 Überblick	1
1.1.2 Definition, Ätiologie und Einteilung des Vorhofflimmerns	1
1.1.3 Pathophysiologie.....	2
1.1.4 Klinik	4
1.1.5 Diagnostik und Therapie.....	6
1.1.6 Pulmonalvenenisolation.....	8
1.1.7 Rotortheorie	11
1.2 Fragestellung dieser Arbeit	12
2 Methoden	14
2.1 Patienten	14
2.2 Prozedur	15
2.2.1 Präprozedurales Management.....	15
2.2.2 Intraprozedurales Management.....	15
2.2.3 Postprozedurales Management	19
2.2.4 Electrographic flow mapping.....	19
2.2.5 Statistische Auswertung.....	22
3 Ergebnisse	23
3.1 Auswertung mit Ablamap®	23
3.1.1 Darstellung aktiver und passiver Strukturen.....	24
3.1.2 Ablation passiver Strukturen mit FIRM – ein Beispiel	26
3.1.3 Ablation aktiver VHF Sources mit FIRM und EGF	28
3.2 Stabilität der aktiven Erregungen.....	29
4 Diskussion	31

4.1	EGF als neuartige Methode zur Darstellung von Erregungen während VHF	31
4.2	Vergleich FIRM und EGF	33
4.3	Stabilität und Geschwindigkeit von Erregungsursprüngen	33
4.4	Einfluss der Ablation	34
4.5	Limitationen	35
4.6	Schlussfolgerung und Ausblick	35
5	Literaturverzeichnis	37
6	Anlagen	42
6.1	Eidesstattliche Versicherung	42
6.2	Anteilerklärung an erfolgten Publikationen	43
6.3	Publikationsliste	44
6.4	Lebenslauf	45
6.5	Danksagung	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mechanismen der Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF [6]... 3	
Abbildung 2: Rotordarstellung als Reentry-Mechanismus [6]..... 4	
Abbildung 3: Schema über mögliche Läsionen bei PVI [6]..... 9	
Abbildung 4: FIRMap (Abbott) unter VHF mit 64-Polige-Basketkatheter und 3D-Mapping mit EnsiteVelocity™ [25] 17	
Abbildung 5: Rotordarstellung mit FIRMap [8, 26]..... 18	
Abbildung 6: Region des Rotors und der nachfolgenden Ablation im 3D-Mapping System [25] 18	
Abbildung 7: Ableitung von EGF [27] 20	
Abbildung 8: EGF Map des RA eines Patienten mit persistierendem VHF vor und nach elektrischer KV [27] 24	
Abbildung 9: aktive und passive Struktur im EGF Map [27]..... 26	
Abbildung 10: EGF Map bei Ablation passiver Strukturen [27]..... 27	
Abbildung 11: EGF Map LA mit aktiven Strukturen [27] 28	

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Symptome der European Heart Rhythm Association [9]	5
Tabelle 2: mögliche Komplikationen bei VHF [9]	5
Tabelle 3: CHA2DS2-VASc-Score [7]	7
Tabelle 4: peri- und postprozedurale Komplikationen [5, 14]	10
Tabelle 5: Baseline Daten der Patienten	14
Tabelle 6: gefundene Strukturen mit FIRM und EGF [27]	23

Abkürzungsverzeichnis

VHF	Vorhofflimmern
PVI	Pulmonalvenenisolation
PV	Pulmonalvenen
LA	Linker Vorhof
RA	Rechter Vorhof
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
EHRA	European Heart Rhythm Association
KHK	Koronare Herzkrankheit
TEE	Dt.: TOE, transösophageale Echokardiographie
EKG	Elektrokardiogramm
SR	Sinusrhythmus
FI	Fokaler Impuls
INR	International Normalized Ratio
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
ACT	Activated clotting time, dt.: aktivierte Koagulationszeit
RF	Radiofrequenz
EGF	Electrographic flow
AP	Aktionspotential
DF	Dominante Frequenzen

Zusammenfassung

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung und hat aufgrund seiner steigenden Prävalenz eine hohe klinische Bedeutung [1]. Es gibt unterschiedliche Hypothesen hinsichtlich der Induktion und Unterhaltung von VHF, die dabei gleichzeitig zu verschiedenen Therapieansätzen führen.

Neben der „Trigger-Hypothese“, welche besagt, dass VHF durch elektrische Aktivität aus den Pulmonalvenen induziert wird, stellt insbesondere die Theorie der sogenannten „VHF-Sources“ derzeit einen wichtigen Forschungsansatz dar. Zuletzt genannte Theorie impliziert, dass fokale Impulse oder rotorförmige Erregungen VHF induzieren beziehungsweise unterhalten können. Die Rotorhypothese ist ein pathophysiologisches Konzept zur Entstehung von Vorhofflimmern, bei dem periodische Aktivitäten zu einer ununterbrochenen Erregungsleitung führen und sich diese, in Form von Wellen vom Vorhof des Herzens ausgehend, ausbreiten. Folge davon ist die ungeordnete Kontraktion der Vorhöfe [2, 3].

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation einer neuartigen Software (Ablamap®; Ablacon Inc. Wheat Ridge, CO, USA [4]), welche kreisende Erregungen und fokale Impulse (so genannte „sources“) im Vorhof des Herzens detektiert und unter Zuhilfenahme bestimmter Algorithmen die Entscheidung zur Katheter-Ablation an dieser Stelle in der Therapie des persistierenden Vorhofflimmerns erleichtern soll.

Hierzu wurden die Daten von 25 Patienten mit persistierendem VHF zur Weiterentwicklung dieses Programmes genutzt, bei denen neben der Pulmonalvenenisolation eine gleichzeitige Rotorablation mit dem derzeitigen Referenzsystem RhythmView™ (Topera) stattgefunden hat.

Die Patientendaten wurden retrospektiv mit Hilfe des neuen Ablamap Systems ausgewertet und weiter analysiert.

Letztlich zeigten sich, im Vergleich zu RhythmView™ (Topera), passive und aktive elektrische Phänomene, die in unterschiedliche Richtungen kreisende Erregungen erzeugen. In Zusammenschau mit dem 3D-Mapping System (EnsiteVelocity™, St. Jude Medical) konnte außerdem eine anatomische Zuordnung der VHF-Sources innerhalb der

Vorhöfe vorgenommen werden. Anhand dieser Daten kann die Ablation möglicherweise zielführender stattfinden, was derzeit in einer prospektiven Studie untersucht wird.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia and has a high clinical relevance due to its increasing prevalence [1].

Catheter ablation has been established as an effective option for treatment of AF. In addition to triggers from within the pulmonary veins, atrial fibrillation sources such as rotors and focal impulses have been identified to play a potential role in the maintenance of AF.

The rotor hypothesis states that high-frequency periodic activities lead to uninterrupted conduction and spread out in the form of waves from the atrium of the heart. A disordered contraction of the atria can be regarded as the consequence of this pathology [2, 3].

The aim of this work is to evaluate a novel System for AF source identification (Ablamap®; Ablacon Inc. Wheat Ridge, CO, USA [4]), which is based on the analysis of electrographic flow mapping (EGF). The hypothesis is, that using EGF allows for the identification and characterization of AF sources. A correlation to the established Topera (RhythmView™, Topera Abbott) system will be performed to evaluate, whether AF sources can be identified with a comparable incidence.

A data set of 25 patients was used to develop and evaluate this program.

The patient data was retrospectively fed into the newly developed program.

Ultimately, in comparison to RhythmView™ (Topera), centrifugal (active) and centripetal (passive) AF sources were identified by EGF. Based on these data, EGF bears the potential to guide AF ablation procedures in the future.

1 Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Überblick

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung bei Erwachsenen und hat durch ihre steigende Prävalenz eine zunehmende klinische Bedeutung. Neueren Studien zufolge entwickelt etwa ein Viertel der Bevölkerung im fortgeschrittenen Alter VHF, wodurch die Notwendigkeit effektiver Therapiekonzepte bei dieser Erkrankung unterstrichen wird. Erklärungen für diesen Anstieg sind zum einen eine genauere Detektion von VHF im Rahmen der verbesserten Diagnostik sowie die älter werdende Bevölkerung und die damit assoziierte höhere Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen. VHF geht mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz, Schlaganfall und plötzlichem Herztod einher. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass bei 20 bis 30% der Patienten, die einen Schlaganfall erlitten haben, zuvor VHF diagnostiziert wurde [1, 5].

Neben den medikamentösen Möglichkeiten, VHF zu behandeln, hat sich in den letzten Jahren die Katheterablation als Verfahren zur Rhythmuskontrolle etabliert. Bei der Pulmonalvenenisolation wird minimalinvasiv über die Vene ein Katheter eingeführt und über einen transeptalen Zugangsweg werden im linken Vorhof Trigger aus den Pulmonalvenen, welche für die Induktion von VHF verantwortlich sind, ausgeschaltet. Dennoch zeigen sich in Abhängigkeit vom VHF-Typ bei Patienten, bei denen eine Ablation durchgeführt wurde, signifikante Rezidivraten [6]. Das legt den Schluss nahe, dass neben einer Rekonnektion der Pulmonalvenen nach Katheterablation weitere Trigger an der Entstehung und Unterhaltung dieser Arrhythmie beteiligt sein könnten.

1.1.2 Definition, Ätiologie und Einteilung des Vorhofflimmerns

VHF ist eine supraventrikuläre Tachykardie, bei der es zu einer chaotischen Erregung innerhalb der Vorhöfe kommt, die zum Teil auf die Kammern übergeleitet wird und somit zu einer ungeordneten Kontraktion des Herzens führt [7].

VHF kann idiopathisch bei Herzgesunden oder sekundär auftreten. Sekundäres VHF entsteht häufig auf Grundlage anderer kardiovaskulärer Erkrankungen wie Klappenvitien, Hypertonus und ischämischen Kardiomyopathien [7].

Klinisch kann man fünf Typen des Vorhofflimmerns unterscheiden: Zu Beginn zeigen sich erste Episoden, die zur Diagnose führen; man spricht daher initial von erstmals diagnostiziertem VHF. Innerhalb dieser fortschreitenden Erkrankungen präsentiert sich dann paroxysmales VHF, welches in persistierendes VHF übergehen kann. Zur Unterscheidung dient hier primär die zeitliche Dauer. Eine Episode des paroxysmalen VHF ist i.d.R. innerhalb von 48h selbstlimitierend und hält maximal sieben Tage an. Bei persistierendem VHF hingegen hält eine Episode länger als sieben Tage an oder ist nicht selbstlimitierend, erfordert also eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion in den Sinusrhythmus. Bei VHF welches länger als ein Jahr durchgehend besteht, spricht man von langanhaltend persistierendem VHF. Der letzte Typ ist das permanente VHF, welches per definitionem sowohl aus ärztlicher als auch aus Sicht der Patienten akzeptiert wird und ein Rhythmisierungsversuch unterbleibt [5].

1.1.3 Pathophysiologie

Zur Entstehung und Aufrechterhaltung des VHF gibt es mehrere Theorien. Allen gemein ist die Annahme, dass ein Reentry-Mechanismus mit wiederkehrenden kreisenden Erregungen der Zellen innerhalb des Vorhofmyokards verantwortlich für die erhöhte Frequenz der Vorhofkontraktionen ist. Hierfür können wellenförmige Ausbreitungen oder fokale Impulse bzw. rotorförmige Erregungen maßgeblich sein. Trigger aus den Pulmonalvenen (PV) im linken Atrium (LA) sind meist der Ausgangspunkt dieser kreisenden Erregungen und stehen daher im Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen zur Entstehung von VHF [6, 8]. In Abbildung 1 [6] sind die verschiedenen Mechanismen zusammengefasst.

Die autonome Innervation im Bereich der PV-Einmündung und der Hinterwand des LA spielt ebenfalls eine Rolle, wobei die Zellen des Myokards die Empfänger der nervalen Erregung darstellen.

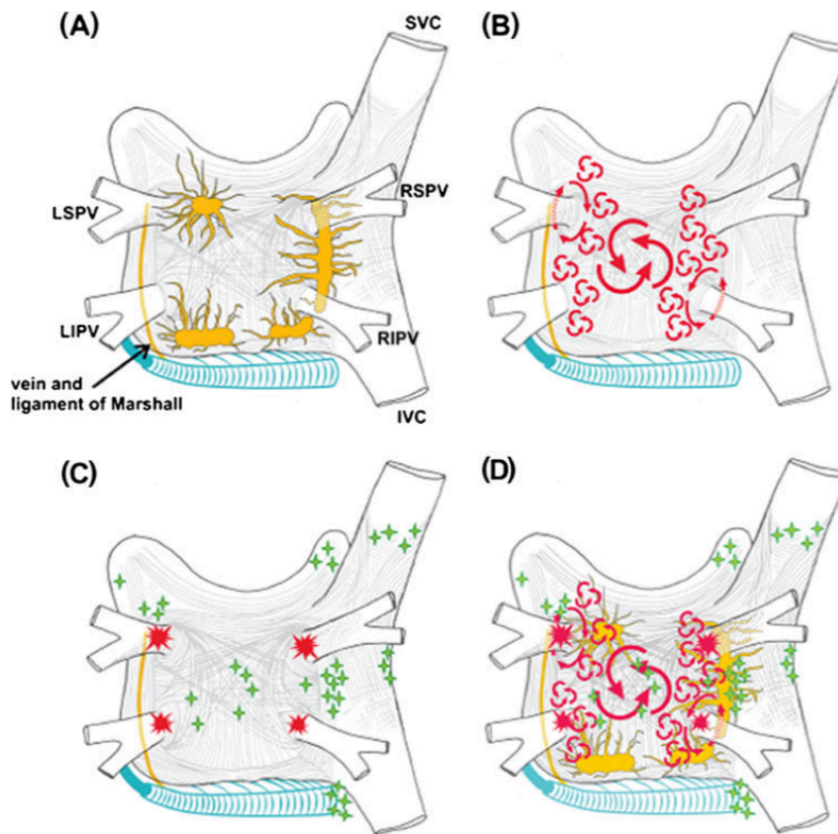


Abbildung 1: Mechanismen der Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF [6]

(A) autonome Innervation im Bereich der PV-Einmündung; (B) verschiedene kreisende Erregungen ausgehend von einem stabilen Rotor; (C) *rot*: mögliche Entstehungsorte der Erregungen innerhalb der PV, *grün*: Triggerpunkte innerhalb des Myokards; (D) Zusammenschau der zuvor dargestellten Mechanismen

Abkürzungen: LSPV, LIPV = obere und untere linke PV; RSPV, RIPV = obere und untere rechte PV; SVC, IVC = obere und untere Hohlvene

Zudem wird angenommen, dass neben VHF selbst auch kardiovaskuläre Komorbiditäten zu einem Umbau (Remodelling) der Vorhöfe führen, wobei die dadurch u.a. entstehende Fibrosierung als weiteres potentiell Substrat für wiederkehrende Erregungen betrachtet wird [9, 10].

Unter anderem auf diesen Annahmen basiert die Rotortheorie, die in Abbildung 2 [6] dargestellt ist. VHF ließe sich hierbei nicht nur als unorganisierte Erregungsweiterleitung definieren, sondern als sekundär chaotisches Erregungsmuster auf Basis organisierter Rotoren oder fokaler Impulse [8].

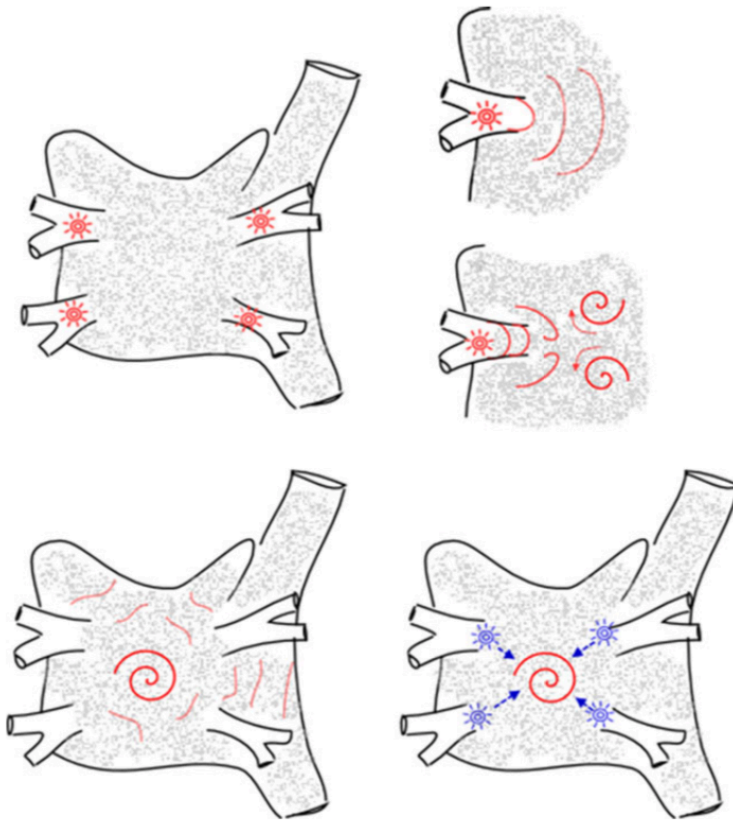


Abbildung 2: Rotordarstellung als Reentry-Mechanismus [6]

In der Rotortheorie führen lokale Triggerpunkte zu kreisenden Erregungen und im Zusammenspiel mit atrialen Umbauprozessen, wie bspw. Fibrosierung, kommt es zur Entstehung und Aufrechterhaltung von rotorinduziertem VHF.

1.1.4 Klinik

VHF führt zu hämodynamisch unwirksamen Kontraktionen der Vorhöfe in zu hoher Frequenz. Die atriale Erregung wird z.T. auf die Kammern übertragen, die Folge ist eine Tachyarrhythmie mit verminderter Ejektionsfraktion des Herzens [9].

Dies hat Auswirkungen auf den menschlichen Körper und erklärt die häufig auftretenden Symptome: Palpitationen, unregelmäßiger Puls mit Pulsdefizit, Dyspnoe, verringerte Leistungsfähigkeit, Angstgefühl, Synkopen, Polyurie [7].

Nicht selten allerdings verlaufen VHF-Episoden auch symptomfrei.

Anhand der Stadieneinteilung der European Heart Rhythm Association (EHRA) können die Symptome des VHF in vier Kategorien unterteilt werden (s. Tabelle 1) [9].

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Symptome der European Heart Rhythm Association [9]

EHRA-Stadium	Erklärung
I	Keine Symptome
IIa	Schwache Symptome, alltägliche Aktivitäten nicht beeinträchtigt
IIb	Moderate Symptome, die alltägliche Aktivitäten nicht beeinträchtigen, aber Patient leidet unter Symptomen
III	Schwere Symptome mit Beeinträchtigungen im Alltag
IV	Sehr starke Symptome, die Bewältigung des Alltags nicht mehr zulassen

Bei Patienten, die an VHF leiden, können verschiedene Folgeerscheinungen auftreten. In Tabelle 2 sind die wichtigsten möglichen Komplikationen des VHF zusammengefasst [9].

Tabelle 2: mögliche Komplikationen bei VHF [9]

Komplikation	Patienten mit VHF
Tod	Verdoppelte Sterblichkeit
Hämorrhagischer/ischämischer Schlaganfall	Risiko für Insult erhöht; schwerer Verlauf
Hospitalisierung	Erhöht
Lebensqualität	Große Spannweite: von keinerlei Einschränkungen bis hin zu Alltag unmöglich aufgrund von VHF-Symptomen
Linksventrikuläre Funktion	Große Spannweite: von LV-Funktion im Normbereich bis Tachykardiomyopathie mit akuter Herzinsuffizienz

1.1.5 Diagnostik und Therapie

Die Diagnose einer VHF-Episode erfolgt, neben Anamnese und körperlicher Untersuchung, mittels EKG anhand folgender Parameter [9]:

- Unregelmäßige RR-Intervalle ohne erkennbares Muster
- Fehlen eindeutig abgrenzbarer P-Wellen
- Vorhofzyklus < 200ms (Vorhoffrequenz > 300/min)

Die Therapie des VHF beinhaltet mehrere Aspekte, die alle dem Ziel dienen, oben beschriebene Komplikationen zu vermeiden und die Symptome zu lindern. Vor allem thromboembolische Ereignisse sind durch die ungeordnete Kontraktion mit wechselnden Schlagvolumina häufig [9]. Als Prädilektionsstelle für das Entstehen eines intrakardialen Thrombus sei das linke Vorhofohr zu nennen.

Zur Risikoabschätzung kardiovaskulärer Komplikationen kann der CHA₂DS₂-VASc-Score herangezogen werden. Dieser berücksichtigt sieben Risikofaktoren für das Risiko, Hirnembolien zu entwickeln. Ziel dieses Scores ist die individuelle Evaluation der Patienten, ob eine Antikoagulation notwendig ist. In Tabelle 3 ist die Risikoklassifikation dargestellt [7].

Die Punkte des Scores werden für den Patienten addiert. Ab einem Wert von zwei bei Männern und drei bei Frauen ist eine orale Antikoagulation (OAK) indiziert, bei nur einem Punkt (Mann) bzw. zwei Punkten (Frau) sollte eine OAK erwogen werden. Hierfür werden zur Dauertherapie in der Regel Vitamin-K-Antagonisten (bspw. Phenprocoumon) oder neue orale Antikoagulantien (NOAKs) eingesetzt [5].

Da eine orale Antikoagulation nicht immer durchgeführt werden kann, besteht ebenso die Option eines operativen oder interventionellen Verschlusses des linken Vorhofohrs [5].

Zeitgleich geht die orale Antikoagulation stets mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher, welches anhand des HAS-BLED-Scores abgeschätzt werden kann [7].

Neben der Kontrolle der kardiovaskulären Komplikationen, v.a. durch Antikoagulation, gibt es die zwei symptomatischen Therapiestrategien der Frequenz- und Rhythmuskontrolle [7]. Ziel der Frequenzkontrolle ist die Normalisierung der Kammerfrequenz bei gleichzeitig schneller Kontraktion der Vorhöfe, allerdings nicht die Überführung des VHF in einen Sinusrhythmus. Eingesetzt werden folgende Medikamente: Betarezepto-

renblocker, Calciumantagonisten, Digitalisglykoside. Zeigt sich hierunter eine ausreichende Besserung der Symptome, lässt sich insbesondere bei älteren Patienten auf eine Rhythmuskontrolle verzichten [5]. Im Rahmen dieser Therapieoption muss auf eventuell bestehende Begleiterkrankungen besonderer Wert gelegt werden, da sich hieraus die Wahl des Medikaments ergibt [7, 9].

Tabelle 3: CHA2DS2-VASc-Score [7]

Buchstabe	Punktzahl	Bedeutung
C (congestive heart failure)	1	Herzinsuffizienz
H (hypertension)	1	Arterielle Hypertonie
A ₂ (age)	2	Alter ≥ 75
D (diabetes)	1	Diabetes mellitus
S ₂ (stroke)	2	Früherer Schlaganfall/TIA
V (vascular disease)	1	Vaskuläre Erkrankungen (KHK, pAVK, Z.n. Myokardinfarkt, venöse Thrombose)
A (age)	1	Alter 65 – 74
Sc (sex category)	1	Weibliches Geschlecht

Im Unterschied zur reinen Frequenzkontrolle zielt die Rhythmuskontrolle darauf ab, eine Konversion in den Sinusrhythmus zu erreichen. Zum Erhalt des Sinusrhythmus müssen hier häufig Antiarrhythmika eingesetzt werden. Allerdings zeigen sich hier insbesondere unter der Verwendung von Antiarrhythmika Proarrhythmien und andere unerwünschte Nebenwirkungen.

Die Entscheidung, welches Antiarrhythmikum passend ist, wird nach den vorbestehenden kardiologischen Erkrankungen gefällt [5]. Für Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen eignen sich Dronedaron, Sotalol, Flecainid und Propafenon, wobei hier eine Kreatinin-Clearance < 50 mg/ml als einschränkender Parameter für die Gabe gilt. Bei Pathologien wie KHK, linksventrikulärer Hypertrophie und Klappenvitien können, laut

den ESC-Leitlinien von 2016, Dronedaron, Sotalol und Amiodaron eingesetzt werden. Amiodaron, als effektivstes Antiarrhythmikum, ist ebenfalls Mittel der Wahl bei Patienten mit Herzinsuffizienz, da hier alle anderen Antiarrhythmika kontraindiziert sind. Allerdings kann es zu verschiedenen Nebenwirkungen wie Leberschäden, Schilddrüsenüberfunktionen, Lungenfibrose und Augenablagerungen führen.

Letztendlich werden Frequenz- und Rhythmuskontrolle als eigenständige Konzepte und derzeit prognostisch gleichwertig angesehen [7].

Eine Möglichkeit bestehendes VHF in den Sinusrhythmus zu überführen, ist die Kardioversion (KV), welche medikamentös oder elektrisch erfolgen kann. Für die medikamentöse KV sind in Deutschland die oben genannten Antiarrhythmika mit ähnlichen Einschränkungen zugelassen. Das bedeutet, dass bei Patienten ohne kardiale Grunderkrankungen Flecainid, Propafenon, Dronedaron und Vernakalant angewandt werden können. Bei Patienten, die kardiale Grunderkrankungen oder eine Herzinsuffizienz aufweisen, ist Amiodaron indiziert.

Die EKG-geführte Elektrokardioversion (elektrische KV) erfolgt mit einer Einzelenergie-dosis bis zu 200 Joule [7]. Vor elektrischer KV muss eine kontinuierliche Antikoagulation für mindestens vier Wochen durchgeführt werden oder mittels TEE ein Ausschluss von Thromben im linken Vorhof erfolgt sein.

Zu beachten ist, dass bei beiden Formen der KV durch das erhöhte Thromboembolierisiko eine nachfolgende Antikoagulation für mindestens vier Wochen erfolgen muss, auch wenn diese zuvor aufgrund des CHA₂DS₂Vasc-Score nicht notwendig war [7].

1.1.6 Pulmonalvenenisolation

Neben den bisher genannten, vor allem symptomatischen medikamentösen Therapieoptionen, gibt es zwei kurative Ansätze zur Behandlung des Vorhofflimmerns. Zum einen die chirurgische Ablation (Maze-Operation), bei der multiple Inzisionen im Vorhofendokard gesetzt werden und die so entstehenden Vernarbungen zur Blockade der kreisenden Erregungen führen sollen [7].

Zum anderen gibt es die Katheterablation, bei der über die Pulmonalvenenisolation sogenannte Trigger, welche VHF induzieren können, ausgeschaltet werden. Diese Form der Ablation hat sich in den letzten Jahren zur Standardtherapie etabliert.

Im Zuge dieser Therapie-Strategie wird je nach VHF-Typ und Krankheitsstadium entweder lediglich der initiiierende Trigger aus den Pulmonalvenen (PV) oder aber darüber hinaus das arrhythmogen wirkende Substrat im Vorhof behandelt [6]. Am häufigsten wird die reine elektrische Isolation der PV durchgeführt, um die Erregungsleitung aus den PV in den linken Vorhof zu unterbrechen [11]. In Abbildung 3 [6] sind mögliche Ablationslinien dargestellt. Ebenso wird den PV anliegendes Vorhofgewebe verändert, sodass einerseits weniger Substrat zu Verfügung steht und andererseits die autonome Innervation unterbrochen wird.

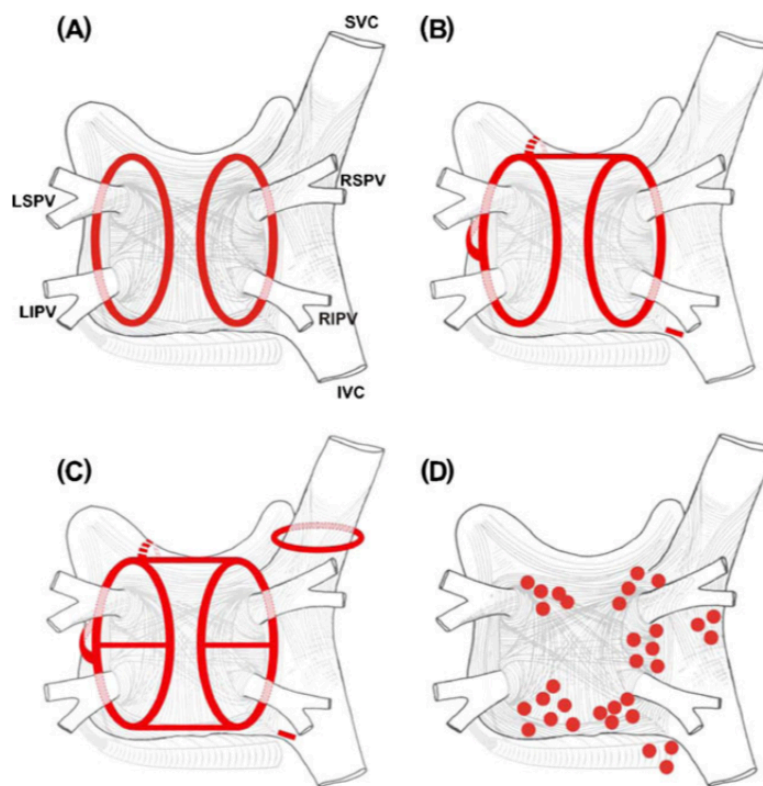


Abbildung 3: Schema über mögliche Läsionen bei PVI [6]

(A): zirkumferentielle Läsionen um die rechten und linken PV; (B), (C): weitere Läsionen auch an Dach und Isthmus des Myokards sowie Vena cava superior; (D): gängige Ablationsorte im anliegenden Vorhofgewebe

LSPV + LIPV = obere und untere linke PV, RSPV + RIPV = obere und untere rechte PV, SVC + IVC = obere und untere Hohlvene (Vena cava)

Die Prozedur der PVI ist bei Patienten indiziert, die unter symptomatischem paroxysmalen oder persistierenden VHF leiden und bei denen eine Intoleranz oder Versagen der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie festgestellt wurde [5].

Zur Durchführung einer PVI werden heute Ablationskatheter genutzt, die über die Vena femoralis bis zum Herzen vorgeschoben werden. Hierbei wird unter Röntgendurchleuchtung und Kontrastmittelangiographie die Lokalisation des Katheters überprüft. Ebenfalls werden zeitgleich dreidimensionale Mappingsysteme verwendet, mit denen sich die Vorhöfe darstellen lassen. Ist in Zusammenschau dieser Informationen die geeignete Stelle der Ablation gefunden, wird diese häufig mit Radiofrequenzenergie durchgeführt, d.h. entsprechendes Gewebe mittels Hitze verödet [13]. Es kann dafür im Zuge der Kryoablation auch Kälte angewendet werden.

Die PVI wird seit etwa 20 Jahren durchgeführt und unterliegt einem dynamischen Entwicklungsprozess [13]. Ziel ist ein verbessertes klinisches Ergebnis der Patienten hinsichtlich der Rezidivrate oder möglichen Komplikationen. In Tabelle 4 sind die häufigsten peri- und postprozeduralen Komplikationen aufgeführt [5, 14].

Tabelle 4: peri- und postprozedurale Komplikationen [5, 14]

Komplikation	Häufigkeit (%)
Tod	< 0,2
Perikardtamponade	< 1,5
Pneumothorax/Hämatothorax	< 0,1
Sepsis/Abszess/Endokarditis	< 0,1
Zwerchfellläsion	< 0,2
Arteriovenöse Fistel	< 0,6
Femorales Pseudoaneurysma	< 1,0
Verletzung der Herzklappen	< 0,1
Atrioösophageale Fistel	< 0,05
Pulmonalvenenstenose	< 1
Schlaganfall	< 0,25

TIA	< 0,8
-----	-------

Hier sei angemerkt, dass die solitäre Isolation der Pulmonalvenen bessere Ergebnisse bei Patienten mit paroxysmalem VHF zeigt. Hier kann man von einer Erfolgsrate (Rezidivfreiheit) bis zu 70% ausgehen. Bei persistierendem VHF zeigt die Studienlage derzeit, dass etwa 50% der behandelten Patienten im Verlauf kein VHF-Rezidiv mehr aufweisen [5]. Diese Zahlen sollten allerdings kritisch betrachtet werden, da Rezidive zum einen symptomlos erscheinen können und zum anderen der zeitliche Rahmen des Follow-Ups der Patienten unterschiedlich gehandhabt wird.

Bei einer relevanten Anzahl von Patienten ist ein Zweiteingriff erforderlich um die Symptome des VHF zu behandeln, da sich das abladierte Gewebe erholt und die PV in der Folge nicht mehr isoliert sind [6]. Dies lässt sich einerseits mit unzureichender Transmuralität der Ablationslinien begründen, andererseits werden weitere mögliche Trigger außerhalb der Pulmonalvenen bei der reinen PVI nicht berücksichtigt.

1.1.7 Rotortheorie

Schon 1978 wurden Rotoren als eine Hypothese der Entstehung von VHF beschrieben. Ein Rotor wurde damals als stabil rotierendes Muster erklärt, welches um einen bestimmten Punkt kreist und hierbei immer neue Erregungen generiert [12]. Nachfolgend zeigten Versuche am isolierten Herzen von Tieren, u.a. von Schuessler et al und Skanes et al., dass sich periodische, rotorförmige Aktivität auch im rechten Vorhof nachweisen lässt [12, 15-17]. Eine weitere Arbeit klärte die Frage, ob sich diese Erregungen sowohl im rechten als auch im linken Vorhof generieren und dann in das jeweils andere Gebiet ausbreiten. Morillo et al. kamen 1995 zu dem Schluss, dass sich der Entstehungszirkel der periodischen Aktivität im Bereich der PV und der angrenzenden Hinterwand des LA befindet und sich dann über den RA ausbreitet [18].

Jalife et al. haben diese Theorie wissenschaftlich weitergeführt und 2003 an einem Schafsherzen periodische Aktivität, ausgehend von stabilen kreisenden Erregungen im PV-LA-Bereich, identifiziert und diese hohen Frequenzen mit Hilfe von sogenanntem optical mapping darstellen können [12].

Neben der anatomischen Darstellung der Vorhöfe mittels eines 3D-Mappingsystems, ist eine Identifikation und möglichst genaue Lokalisierung der als Rotoren oder fokalen

Impulse bezeichneten Erregungen notwendig, um eine zielgerichtete Ablation durchführen zu können [19]. Dies kann über Focal impulse and rotor mapping (FIRM) erfolgen. Der Ablauf hierbei ist wie folgt: während der EPU wird, mittels eines 64-Polige Basketkatheters (8 Splines mit jeweils 8 Elektroden), eine ein-minütige Sequenz unipolarer Signale im rechten und linken Vorhof unter VHF aufgenommen, und diese nachfolgend analysiert. Das Programm zur FIRM Analyse nennt sich RhythmView™ (Topera, Palo Alto, CA). Mittels dieser Sequenz wird anschließend versucht, rotorförmige Aktivitäten oder fokale Impulse zu lokalisieren und diese dann mittels Radiofrequenzenergie zu abladiere. Nach dieser Ablation wird eine erneute Aufnahme von einer Minute vorgenommen, um das Ergebnis bzw. die Elimination des Rotors/FI zu verifizieren [8]. Dies wird wiederholt, bis alle kreisenden Erregungen detektiert und im besten Falle erfolgreich ablatiert worden sind.

Narayan et al. konnten in der CONFIRM-Studie zeigen, dass Patienten, die diese Form der zielgerichteten, einmaligen Ablation von Rotoren und fokalen Impulsen gemeinsam mit der PVI erhalten haben, eine höhere Rezidivfreiheit aufwiesen: 82,4% im Gegensatz zu 44,9% mit konventioneller Ablation [8, 20, 21].

1.2 Fragestellung dieser Arbeit

FIRM mit RhythmView™ ist die erste Möglichkeit, Rotoren und FI im klinischen Setting im Rahmen der stattfindenden EPU darzustellen. Allerdings gibt es bei der Anwendung dieses Programmes einige Limitationen. Oftmals kann nicht sicher unterschieden werden, ob es sich um einen Rotor oder einen FI handelt. Ebenso stellt sich die Frage, ob die mittels Topera identifizierten Quellen des VHF aktiver oder passiver Natur sind, was das Ergebnis der Patienten nach der Ablation maßgeblich beeinflussen könnte [2, 21-24].

Zudem drängt sich die Frage auf, wie stabil diese rotorförmigen Erregungen sind und ob diese Charakterisierung einen Unterschied für die Ablationsprozedur zur Folge hat.

Im Allgemeinen lässt sich zusammenfassen, dass die bisherigen Möglichkeiten zur Detektion, Visualisierung und Charakterisierung von Rotoren und FIs bei VHF nicht optimal sind.

Die Intention dieser Arbeit ist die Entwicklung und Evaluation eines neuartigen Programmes (Ablamap®), welches eine Charakterisierung von VHF-Quellen mittels des

elektrographisches Flusses zusammenführt und die Ablation dieser „Sources“ optimieren soll [4].

2 Methoden

2.1 Patienten

In dieser Arbeit wurden 25 Patienten mit persistierendem (n=24) oder langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern untersucht (n=1). Alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten erhielten zuvor einen medikamentösen Therapieversuch zur Behandlung des VHF und unterzogen sich, nach unzureichender Symptombesserung, einer FIRM-gestützten Katheterablation mit Pulmonalvenenisolation an der Charité Universitätsmedizin Berlin.

Ausgeschlossen von der Analyse wurden Patienten, bei denen zuvor ein intrakardialer Thrombus festgestellt oder bereits eine PVI durchgeführt wurde sowie Patienten, die zu Beginn der Prozedur einen SR aufwiesen und VHF nach dem Standardprotokoll während der Prozedur nicht induziert werden konnte.

Alle eingeschlossenen Patienten gaben nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die Studie wurde im Einklang mit der Erklärung von Helsinki durchgeführt und durch die Ethikkommission der Charité genehmigt (EA4/111/16).

In Tabelle 5 sind die Baseline-Daten der Patienten dargestellt.

Tabelle 5: Baseline Daten der Patienten

Anzahl Patienten, n	25
Männliches Geschlecht, n (%)	17 (68)
Alter, Jahren (M, SD)	70.0 ± 8,3
BMI (M, SD)	26,7 ± 3,9
LVEF, % (M, SD)	59,9 ± 6,4
Persistierendes VHF, n (%)	24 (96)
Langanhaltend persistierendes VHF, n (%)	1 (4)
Niereninsuffizienz, n (%)	2 (8)
KHK, n (%)	7 (28)

Arterieller Hypertonus, n (%)	20 (80)
Diabetes mellitus, n (%)	3 (12)
HAS-Bled Score (M, SD)	1.8 ± 0,8
CHA ₂ DS ₂ -Vasc-Score (M, SD)	2.6 ± 1.08
Phenprocoumon, n (%)	3 (12)
Apixaban, n (%)	13 (52)
Rivaroxaban, n (%)	7 (28)
Edoxaban, n (%)	2 (8)
Betablocker, n (%)	25 (100)
Flecainid, n (%)	3 (12)
Amiodaron, n (%)	6 (24)

M: Mittel, SD: Standardabweichung (Standard deviation), BMI: Body-Mass-Index, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, KHK: Koronare Herzkrankheit

2.2 Prozedur

2.2.1 Präprozedurales Management

Bei allen Patienten wurde vor der Prozedur eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt, um intrakardiale Thromben auszuschließen. Ebenso wurde ein routinemäßiges Labor abgenommen und ein 12-Kanal-EKG abgeleitet.

Im Falle einer Antikoagulation mit Phenprocoumon wurde diese weitergeführt, sofern ein INR-Wert von 2 - 3 erreicht werden konnte. Falls der INR-Wert jedoch unter zwei lag, wurde ein Bridging mit niedermolekularem Heparin durchgeführt. Bei Patienten mit NOAK wurde die Medikation 24 Stunden zuvor unterbrochen.

2.2.2 Intraprozedurales Management

Die Katheterablation wurde unter tiefer Sedierung mit Propofol, Fentanyl und Midazolam durchgeführt. Zeigte sich zu Beginn der Prozedur ein SR, wurde nach einem Standardprotokoll mit atrialer Stimulation VHF induziert. Nachfolgend wurde ein Bolus von 3000 IE unfraktioniertem Heparin gegeben und unter Punktion der Vena femoralis

zwei diagnostische Katheter eingeführt. Einer davon wurde im Sinus coronarius platziert und der andere in der Vena cava inferior als Referenzkatheter für das Rhythm-View System. Bei den ersten zehn Patienten wurde hierfür ein Referenzkatheter der Firma St. Jude Medical verwendet und bei den nachfolgenden 12 Patienten wurde dieser durch eine externe Referenzelektrode von RhythmView™ (Fa. Abbott, USA) ersetzt.

Ebenso wurde mit Hilfe der modifizierten Brockenbrough Technik in Röntgendurchleuchtung durch zwei transseptale Punktionen Zugang zum linken Vorhof gewährleistet. Hiernach erfolgte die weitere Gabe des unfraktionierten Heparins anhand des Körpergewichts.

Zur Überprüfung der Gerinnung wurde während der gesamten Prozedur die ACT (activated clotting time, dt.: aktivierte Koagulationszeit) überprüft, initial nach zehn und nachfolgend alle 20 Minuten. Sobald eine aktivierte ACT von über 300 Sekunden gegeben war, wurde der 64-Polige-Basketkatheter eingeführt.

Zur Darstellung der Größe des linken Vorhofs wurde eine Angiographie durchgeführt, anhand derer ein passender 64-Polige-Basketkatheter (FIRMap® 50-70mm, Abbott) gewählt werden konnte.

Zudem kam ein Mapping-Katheter (Inquiry™ AFocus II; St. Jude Medical) zusammen mit dem 3D-Mapping System (EnsiteVelocity™; St. Jude Medical) zum Einsatz. Abbildung 4 zeigt beispielhaft die Lage des Katheters in den Vorhöfen in der Angiographie sowie im 3D-Mapping [25].

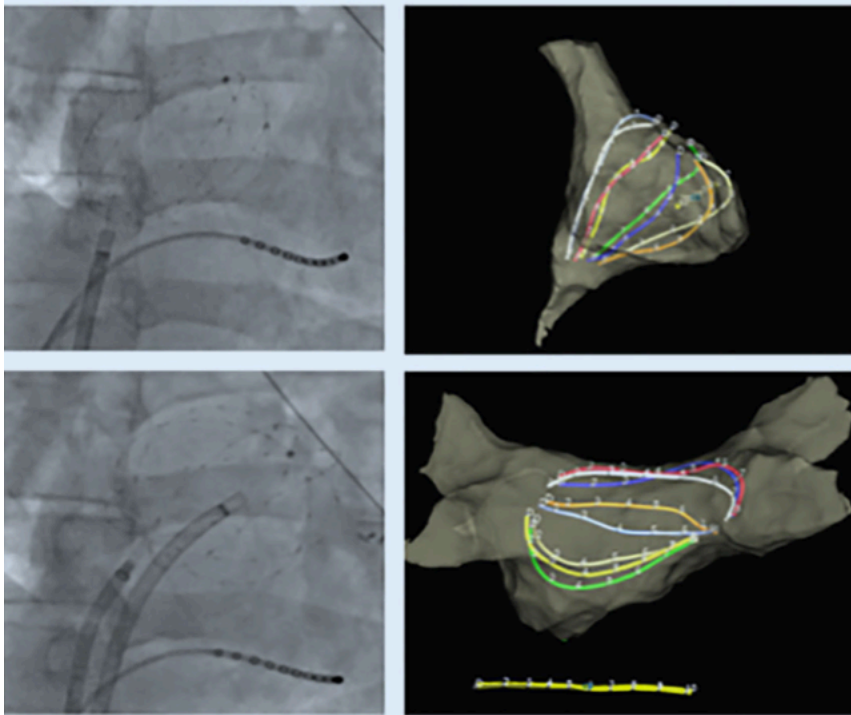


Abbildung 4: FIRMMap (Abbott) unter VHF mit 64-Polige-Basketkatheter und 3D-Mapping mit EnsiteVelocity™ [25]

In der oberen Zeile ist der rechte Vorhof, in der unteren der linke Vorhof dargestellt.

Der 64-Polige-Basketkatheter wurde zur Identifizierung der Rotoren zuerst im rechten und anschließend im linken Vorhof platziert. Die hierbei gewonnenen elektrophysiologischen Daten wurden mittels LABSYSTEM™ (EP Recording System; Boston Scientific, Boston, USA) aufgenommen. Hiervon wurden Sequenzen von einer Minute an RhythmView™ exportiert und die Regionen, in denen ein Rotor oder FI gesehen worden war, innerhalb des 3D-Mapping Systems lokalisiert.

In Abbildung 5 ist beispielhaft dargestellt, wie ein mit FIRM (RhythmView™) lokalisierter Rotor visualisiert wird [8, 26].

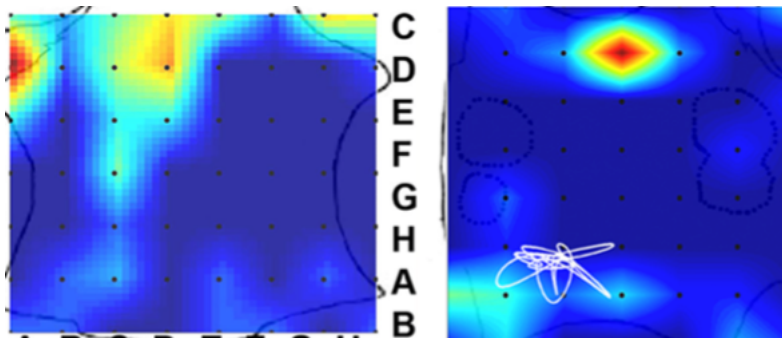


Abbildung 5: Rotordarstellung mit FIRMap [8, 26]

Verbildlichung des Rotors anhand des 64-Poligen-Basketkatheters mit Übertragung auf RhythmViewTM; in *rot* dargestellt ist der Punkt der stärksten kreisenden Erregung, den es zu abladieren gilt, nachdem die Lokalisation anhand der Splines mit dem 3D-Mapping zusammengeführt wurde.

Im Falle der Detektion einer VHF-Source mit FIRM wurde der Rotor mit einem Ablationskatheter (3,5mm tip TactiCathTM Quartz contact force ablation catheter, TactisysTM; St. Jude Medical) unter Messung der Contactforce (10 bis 40g) mit RF-Energie verödet. Abbildung 6 zeigt die Region eines Rotors vor und nach der Ablation [25].

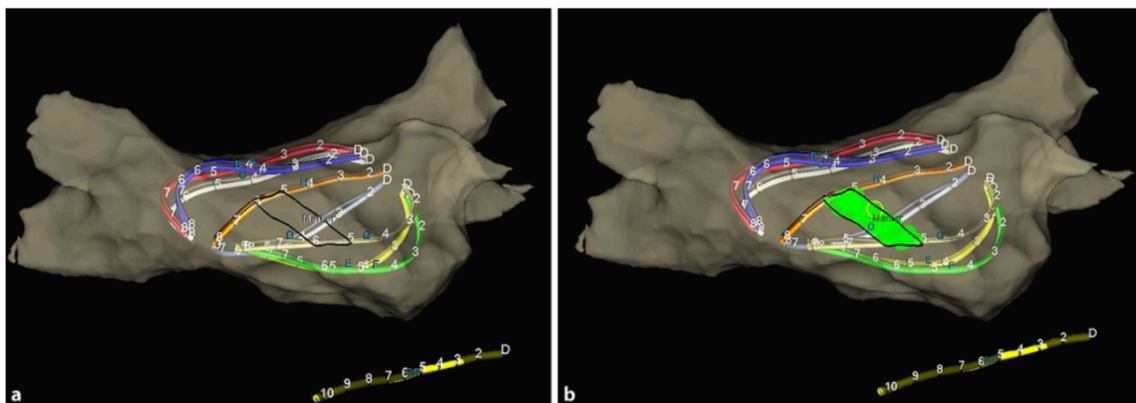


Abbildung 6: Region des Rotors und der nachfolgenden Ablation im 3D-Mapping System [25]

(a): Basketkatheter liegt im Vorhof, *schwarz* umrandet wurde mittels FIRM (RhythmViewTM) ein Rotor detektiert; (b): in *grün* dargestellt ist die Region, in der ablatiert wurde

Alle Regionen, die einen Rotor aufwiesen, wurden für mindestens 300 Sekunden ablatiert.

Nach der Ablation erfolgten ebenfalls Aufnahmen dieser Regionen in oben aufgeführter Weise, um die Elimination der Rotoren zu bestätigen. Im Falle eines weiteren Nachweises von VHF wurde die Ablation so lange wiederholt, bis keine weiteren Sources des VHF mehr von RhythmView™ detektiert wurden.

Außerdem wurde bei allen Patienten eine zirkumferenzielle PVI vorgenommen.

Nach erfolgreicher PVI erfolgte eine weitere Aufnahme des linken Vorhofs mit dem 64-Poligen-Basketkatheter und, falls in dieser neuen Sequenz weiterhin Rotoren detektiert wurden, wurde eine erneute Rotorablation durchgeführt bis letztlich keine Rotoren mehr sichtbar waren.

Es zeigte sich bei keinem Patienten eine Terminierung des VHF unter der RF-Ablation [27].

2.2.3 Postprozedurales Management

Im Anschluss an die Prozedur wurden alle Patienten mittels EKG-Monitoring für 24 Stunden überwacht. Ebenso erfolgte ein zweimaliger echokardiographischer Ausschluss eines Perikardergusses, zum einen direkt nach der Prozedur und zum anderen am darauffolgenden Tag.

Die pausierte Behandlung mit den neuen oralen Antikoagulantien wurde sechs Stunden nach der Prozedur in reduzierter Dosis und am nachfolgenden Tag in der vollen Dosis weitergeführt. Falls bei Patienten mit Phenprocoumontherapie der INR-Wert unter zwei lag, wurde ein Bridging mit niedermolekularem Heparin durchgeführt.

Die orale Antikoagulation wurde für mindestens drei Monate und im Anschluss entsprechend des jeweiligen CHA₂DS₂-VASc-Score des Patienten empfohlen.

2.2.4 Electrographic flow mapping

Das neu entwickelte Programm Ablamap® nutzt den elektrographischen Fluss (electrographic flow, EGF) zur Visualisierung der Erregungen im Herzen. EGF (Ablamap™, Ablacon Inc. Wheat Ridge, CO, USA [4]) bezieht sich auf Geschwindigkeitsvektoren, die die durchschnittliche Ausbreitung von Aktionspotentialen (AP) in der physiologischen oder pathologischen elektrischen Aktivität des atrialen Myokards beschreiben. EGF kann über eine unipolare Ableitung zeitabhängiger Veränderungen der extrazellulären Potentiale innerhalb der Vorhöfe berechnet werden, da diese mit der Erregung innerhalb des Synzytiums des atrialen Myokards korrelieren.

In Abbildung 7 sind die einzelnen Schritte der Ableitung von EGF dargestellt [27]. Eine ausführliche Erklärung findet sich im weiteren Verlauf des Textes.

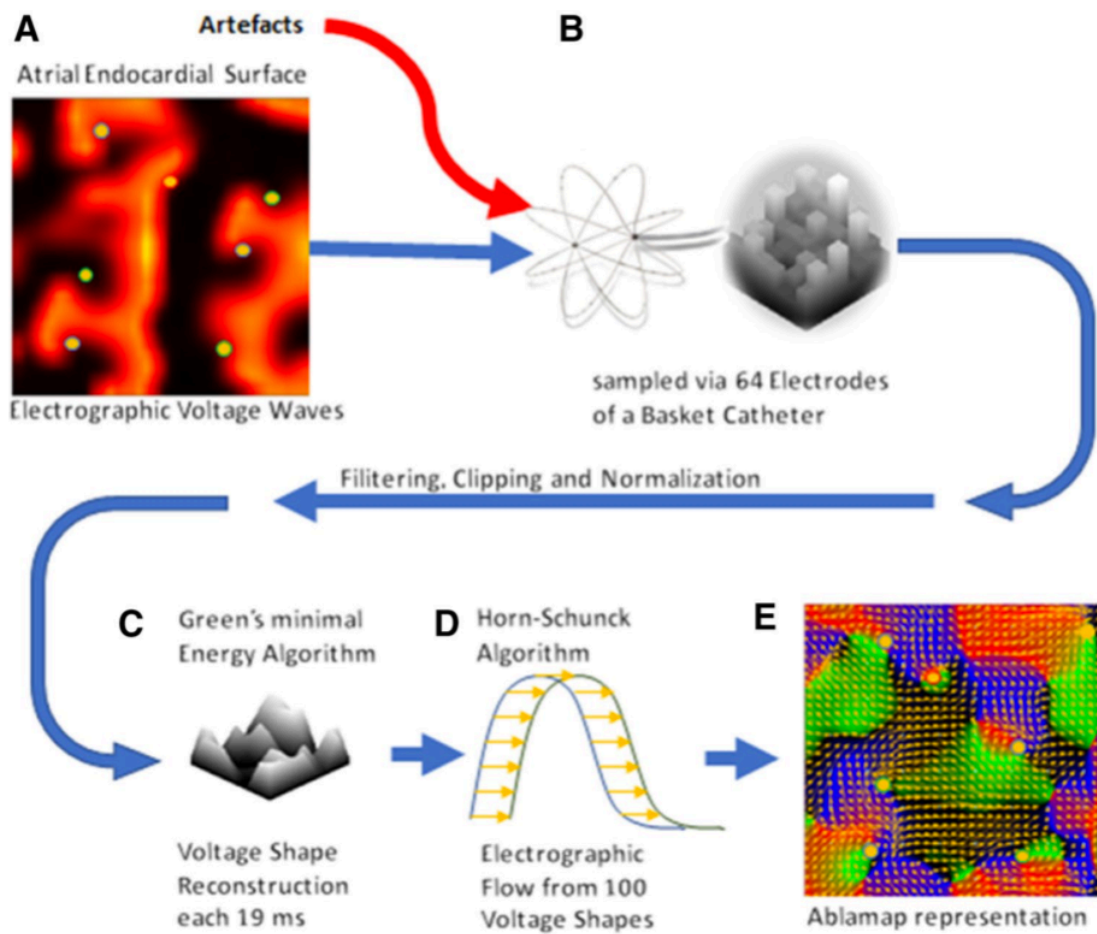


Abbildung 7: Ableitung von EGF [27]

Für den Einsatz von EGF werden die Daten des 64-Poligen-Basketkatheters zusammengeführt, gefiltert und analysiert. Abb. 7A zeigt die Erregungen des Myokards (gelbe Punkte) und die sich dadurch ausbreitenden elektrischen Wellen (in orange dargestellt). Diese Spannungen werden mittels der 64 Elektroden des Katheters detektiert (Abb. 7B) und in 64 einzelne Pfade von Daten überführt, die die gleiche Maximalamplitude zu unterschiedlichen Zeiten aufweisen, bedingt durch die verschiedenen Lokalisationen der einzelnen Elektroden innerhalb des Vorhofs. Das bedeutet, dass der Katheter die Spannungen detektiert, welche zusammengefasst werden, um die Maximalamplitude herauszufiltern und diese dann anhand der verschiedenen Lokalisationen der Elektroden des Basketkatheters der entsprechenden Stelle innerhalb des atrialen Myokards zugewiesen werden kann.

Nach der Normalisierung der Daten ist der erste Teil für EGF-Mapping von VHF gegeben. Wie in Abb. 7C ersichtlich, wird nun alle 19ms eine erneute Aufnahme der Spannungsverteilung jedes einzelnen Pfades durchgeführt, um die zeitliche Veränderung der AP und Amplituden korrekt abbilden zu können.

Als nächstes werden nun 100 aufeinanderfolgende Spannungsverteilungen, die sich aus den Aufnahmen alle 19ms ergeben, in den Horn-Schunck Algorithmus eingeleitet (Abb. 7D), der das durchschnittliche Flussverhalten berechnet. So können die konstanten Vektoren innerhalb der Aufnahme gefunden werden, die wiederum das EGF-Mapping dominieren [27].

Als konstant bezeichnete Vektoren der elektrographischen Strömung basieren auf zwei Entstehungsmöglichkeiten. Zum einen sind sie konstant, wenn die elektrischen Potentiale kreis- oder spiralförmige Reentry-Mechanismen an einem bestimmten Punkt im Atrium zeigen. Zum anderen auch, wenn die Potentiale von einer lokalen Quelle ausgehen oder einem linearen Leitungsweg folgen.

In Abb. 7E ist die Gesamtheit der daraus resultierenden konstanten Vektorkomponenten als EGF-Map abgebildet. In Form der gelben Punkte sind die Erregungsursprünge dargestellt. Um sie herum ist die Strömungsrichtung mit vier verschiedenen Farben gekennzeichnet: rot = links, schwarz = rechts, grün = nach unten, blau = nach oben. Außerdem zeigen Pfeile ausgehend vom Ursprung der Erregung die Richtung dieser an.

Sowohl Pfeile als auch Farbcodierung werden mit dem Horn-Schunck Algorithmus berechnet und zeigen gleichmäßige Flussmuster, da zufällige Artefakte durch Mittelung der Daten eliminiert wurden. Im Falle einer kreisenden Erregung (Rotor), bewegen sich die Pfeile zirkulär. Bei einem fokalen Impuls, der per definitionem nicht rotiert, zeigen die Pfeile von diesem Punkt ausgehend in alle Richtungen.

Die Datensätze der 25 Patienten wurden nach der erfolgten Rotorablation mit FIRM und erst nach Beendigung der Prozedur in Ablamap® eingespielt und auf Rotoren und FI hin analysiert. Somit war eine Beeinflussung des Untersuchers während der Prozedur durch eine Ablamap-Analyse ausgeschlossen. Die mit EGF-Map identifizierten Rotoren wurden außerdem auf ihre Aktivität und Passivität hin überprüft. Als aktive Phänomene gelten Erregungen, deren dominante Strömungsrichtung von dem Ursprung her nach außen in angrenzendes Gewebe geht, als passiv, wenn der Fluss nach innen in die Quelle der Erregung detektiert wird.

Aus den bei der Ablation mit RhythmViewTM gewonnenen Datensätzen von einer Minute wurden EGF-Maps erstellt, die durch die Analyse einzelner Segmente mit einer Dauer von zwei Sekunden, ebenfalls für eine Minute angeben, wie sich das Strömungsverhalten der Erregungen verhält.

Durch die optische Darstellung des Strömungsverhaltens kann die Lokalisation der Erregungen konkreter zu der Lage des Basketkatheters angegeben werden. Des Weiteren wird durch die Mittelung der elektrischen Potentiale garantiert, dass es sich nicht nur um kurzzeitig hohe Spannungen handelt, sondern um stabile Erregungen, die mit EGF über einen längeren Zeitraum detektiert werden können und deren Ablation damit eine Auswirkung auf das VHF haben könnte.

2.2.5 Statistische Auswertung

Sowohl die Baseline-Daten der Patienten als auch die der Prozeduren wurden als Mittelwert und Standardabweichung bzw. als Median und Interquartilsabstand für kontinuierliche Daten angegeben. Kategoriale Daten wurden als absolute Häufigkeiten und Anteile dargestellt. Die zeitliche Stabilität der Erregung wurde als Prozentsatz aus der Zeit berechnet, in der der Ursprung dieser detektiert wurde. Ebenso wurde die räumliche Variabilität des erfassten Erregungsausgangs berücksichtigt, in dem sie als Gebiet definiert wurde, in dem sich die Erregung 80% der Zeit innerhalb der Minute, in der sie detektiert wurde, befand.

Die Geschwindigkeit der führenden Erregungsausbreitung wurde aus der Vektorkomponente berechnet, die parallel zum jeweiligen Spline des Katheters verlief. So nimmt der Abstand zwischen den acht Splines des 64-Poligen-Basketkatheters keinen Einfluss, da dieser je nach Form und Größe des Vorhofes sowie der Lage des Katheters darin unterschiedlich sein kann. Anhand des Verlaufs des Splines mit den acht Elektroden konnte die Geschwindigkeit als mittlerer Abstand zwischen den einzelnen Elektroden pro Sekunde berechnet werden.

3 Ergebnisse

3.1 Auswertung mit Ablamap®

Zu Beginn der Prozedur lag bei 23 Patienten bereits VHF vor, bei zwei Patienten wurde es durch atriale Stimulation induziert. Die PVI konnte bei allen 25 Patienten erfolgreich und ohne Komplikationen durchgeführt werden.

Insgesamt wurden 43 Rotoren und ein fokaler Impuls mit FIRM detektiert. Davon wurden 39 Rotoren FIRM gestützt ablatiert. Die fünf übrigen VHF Sources befanden sich im RA in der Nähe zum Sinus- oder AV-Knoten und wurden daher nicht therapiert.

Alle mit FIRM gefundenen Erregungen wurden mit EGF Mapping erneut analysiert. Tabelle 6 zeigt das numerische Ergebnis [27]. EGF zeigte 24 aktive Erregungen, wovon 15 als Rotoren und neun als fokale Impulse klassifiziert werden konnten. 16 Strukturen identifizierte EGF Mapping als passiv und vier von FIRM gefundene Rotoren konnten nicht nachgewiesen werden. Des Weiteren wurden 15 Rotoren, die FIRM gesehen hatte, von EGF als passive Erregungsstrukturen eingeordnet.

Tabelle 6: gefundene Strukturen mit FIRM und EGF [27]

	FIRM	EGF aktiv	EGF passiv	Keine Übereinstimmung
RA	15	5	9	1
LA	29	19	7	3
Insgesamt	44	24	16	4

Bei 12 Patienten wurde die FIRM gestützte Ablation zielgerichtet auf den Rotor bezogen durchgeführt. In der nachfolgenden Analyse mit EGF Mapping war in sechs dieser 12 Fälle kein wesentlicher Effekt auf den Rotor durch die Ablation nachweisbar. Bei drei Patienten wurde der Rotor erfolgreich im Zuge der PVI eliminiert, was durch die

nachfolgende Aufnahme bestätigt werden konnte. Bei zwei Prozeduren wurde eine passive Struktur durch die Ablation in eine aktive Erregungsquelle umgewandelt. In einem Fall änderte sich durch die Ablation die Richtung des Rotors.

3.1.1 Darstellung aktiver und passiver Strukturen

Zur korrekten Korrelation zwischen Lokalisation und auslösender Struktur der Erregungen wird bei EGF ebenfalls eine 3D-Darstellung des Vorhofs benötigt. Abbildung 8 zeigt den rechten Vorhof eines Patienten, zum einen im SR (oben) und zum anderen während VHF (unten) [27].

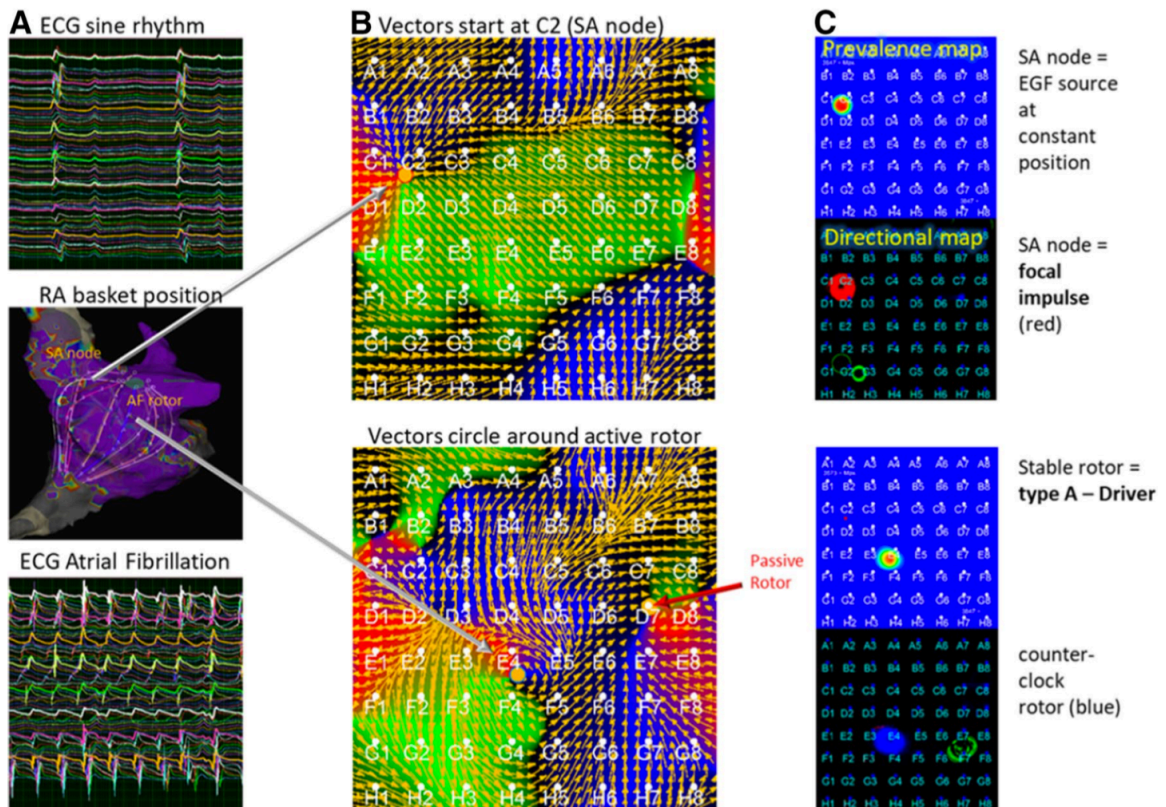


Abbildung 8: EGF Map des RA eines Patienten mit persistierendem VHF vor und nach elektrischer KV [27]

In Abbildung 8a ist oben ein zwei Sekunden langes Segment eines intrakardialen unipolaren EKG im SR gezeigt. Diese Aufnahme entstand während einer der Prozeduren nach der Ablation. Darunter ist die Lage des Basketkatheters im RA zu sehen. Aus diesen Informationen setzt sich die obere Abbildung in 8b zusammen: EGF Map während des SR. Hier sieht man einen Erregungsursprung bei C2 (gelber Punkt), von dem aus

die Pfeile linear in alle Richtungen gehen, ohne sich zirkulär um die Quelle zu bewegen. Das bedeutet, dass hier keine rotorförmige Erregung von EGF detektiert wurde. Stattdessen handelt sich hierbei um einen fokalen Impuls, der physiologisch im SR in der Sinusknotenregion auftritt. Die Lage in der Nähe des Sinusknotens konnte anhand des 3D Maps verifiziert werden.

Im Gegensatz dazu ist in der unteren Abbildung bei 8a das EKG unter VHF dargestellt. Dazu gehörig ist in Abbildung 8b unten ein aktiver Rotor bei EF45 gezeigt. Von der Erregung (gelber Punkt mit blauem Kreis) ausgehend bewegen sich die Pfeile ringförmig gegen den Uhrzeigersinn und stellen damit den kreisförmigen Erregungsfluss dar.

In Abbildung 8c ist die Darstellung über eine Minute gegeben. Oben wieder für den FI während des SR in der Region des Sinusknotens. Hierbei ist in dem blau hinterlegten Map (Prevalence Map) die örtliche Komponente des FI zu sehen und in dem schwarz hinterlegten Map (Directional Map) die Erregung als roter Punkt bei C2. Die rote Markierung in der Directional Map ist definiert als Darstellung für einen FI.

Darunter sind die gleichen Maps für den aktiven Rotor bei EF45 unter VHF, der sich gegen den Uhrzeigersinn (counter-clockwise) bewegt. Als Unterschied ist in der Directional Map zu sehen, dass der Rotor blau dargestellt ist und so, anhand der Definition von EGF, die Drehrichtung nach links anzeigt.

Neben dem aktiven Rotor bei EF45 ist im EGF Map eine passive Struktur bei CD7 zu sehen. Die Pfeile bewegen sich ringförmig um die Erregung, allerdings gehen diese nicht von der Quelle aus, sondern in sie hinein, was nach den Algorithmen von Ablamap® als passiv deklariert wird. Diese passiven Strukturen liegen innerhalb des Flusses der umliegenden Erregung und generieren sie nicht selbst. Mittels Ablamap® lassen sich zudem unterschiedliche Geschwindigkeitsvektoren und Strömungsrichtungen von aktiven Quellen abgrenzen (s. Abbildung 9 [27]).

Abbildung 9 zeigt ebenfalls, dass der aktive Rotor bei EF45 die passive Struktur bei CD7 bedingt. Zirkulär generierte Erregungen bei EF45 bewirken, dass die passive Erregung bei CD7 entsteht, denn sie liegt in der elektrischen Strömung ausgehend von EF45. Allerdings zeigen die Pfeile bei CD7 ins Innere und weisen damit auf das passive Verhalten hin.

Der Anwender von Ablamap® kann in der Darstellung der Prevalence Map über eine Minute wählen, ob aktive oder passive Strukturen gezeigt werden sollen (s. Abb. 9, rechts).

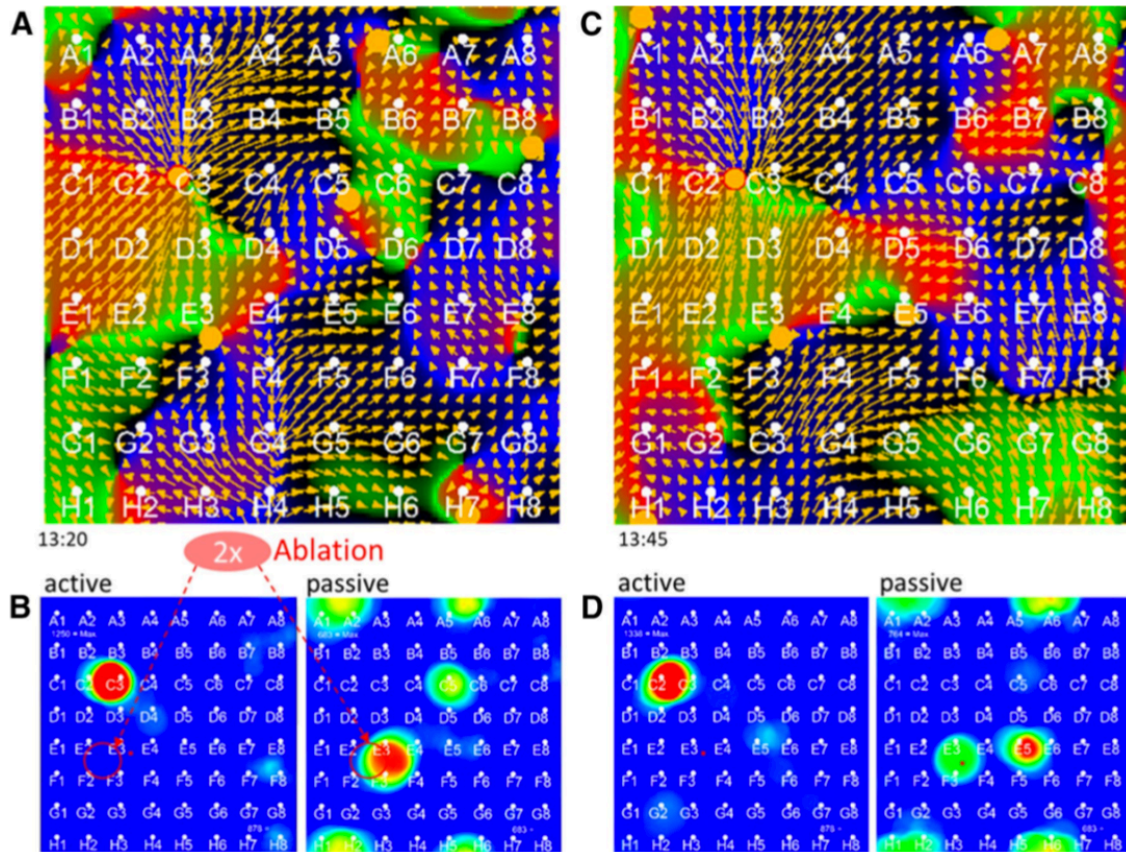


Abbildung 10: EGF Map bei Ablation passiver Strukturen [27]

In Abbildung 10 ist bei C3 eine aktive VHF Source zu sehen, wobei es sich um einen FI handelt. Dieser FI wiederum führt zu mehreren passiven Phänomenen, wie bspw. bei C5 und B8. Das stärkste dieser passiven Phänomene allerdings ist bei EF3 lokalisiert, welches mit FIRM während der Prozedur als Rotor identifiziert und ablatiert wurde. Das Ergebnis dieser ersten Ablation (ca. 300s) war ein unveränderter Nachweis eines Rotors mittels FIRM und eine zweite Ablation an der Stelle EF3 fand statt. Danach war das Signal nicht mehr nachweisbar und der Rotor war für FIRM eliminiert. Allerdings kann über das EGF Map nachvollzogen werden, dass sich dieses passive Phänomen, welches FIRM als aktiven Rotor gesehen hat, nach der zweimaligen Ablation in zwei separate passive Rotoren aufgespalten hat, zum einen weiterhin bei EF3 und zum anderen bei E6 (s. Abb. 10 c, d).

Ferner lässt sich feststellen, dass FIRM den FI bei C3 nicht erkannt hat und dieses aktive Phänomen somit auch weder explizit ablatiert, noch von der Ablation der, von EGF als passiv gesehenen Phänomene, inaktiviert wurde. Die Konsequenz daraus ist, dass

dieses aktive Phänomen bei C3 nicht therapiert wurde und somit weiterhin eine potentielle Erregungsquelle für VHF darstellen kann.

3.1.3 Ablation aktiver VHF Sources mit FIRM und EGF

Abbildung 11 veranschaulicht eine Prozedur, in der FIRM Rotoren identifiziert wurden, welche mit EGF reproduziert werden konnten. Dieser Patient wurde an den entsprechenden Stellen erfolgreich ablatiert.

Sowohl FIRM als auch EGF zeigten bei GHA23 und CD12 aktive Erregungen. Innerhalb der FIRM-gestützten Prozedur wurde die Ablation mittels RF-Energie bei CD12, AB23 und GH23 durchgeführt. In der nachfolgenden Aufnahme zeigte sich bei FIRM eine Inaktivierung des Rotors bei CD12. Der FI ist bei FIRM von AB23 zu AB34 gewandert. Bei EGF war HA2 nach der Ablation in seiner Aktivität stark verringert.

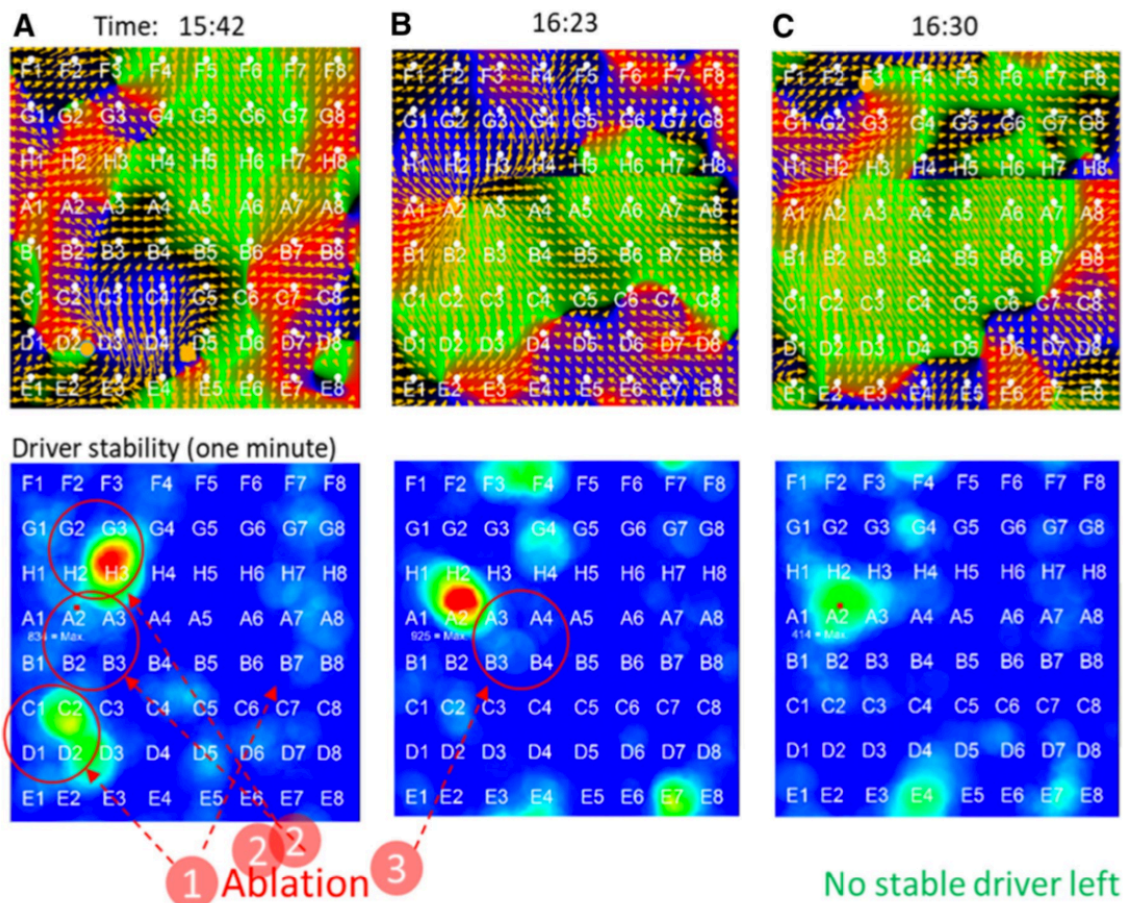


Abbildung 11: EGF Map LA mit aktiven Strukturen [27]

Abb. 11a zeigt vor der Ablation einen FI bei GH23 und einen Rotor bei CD23, der sich gegen den Uhrzeigersinn dreht (gelber Punkt mit blauem Kreis). Abb. 11b ist nach der

Ablation aufgenommen worden und zeigt, dass der Rotor bei CD23 nicht mehr zu detektieren und der FI von GH23 in Richtung A2 gewandert ist. In dieser Aufnahme hat FIRM als Ziel einer weiteren Ablation AB23 definiert. Nach dieser zeigt sich im EGF Map (Abb. 11c) bei A2 zwar noch die Erregung des FI, aber in stark verringerter Intensität.

3.2 Stabilität der aktiven Erregungen

Mit FIRM werden Sequenzen über eine Minute aufgenommen, die dann für die Ablation herangezogen werden. Auch bei Ablamap® wird mittels EGF eine Minute dargestellt, die aus den einzelnen Segmenten mit jeweils zwei Sekunden zusammengesetzt ist.

Wie oben beschrieben, spielt die Berechnung der Geschwindigkeit verbunden mit der Drehrichtung der Erregungen bei EGF eine entscheidende Rolle, um in aktive und passive Strukturen zu unterscheiden.

Des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit des Strömungsflusses um einen bestimmten Erregungsursprung und der örtlichen Variabilität und Stabilität überprüft. Hiermit kann dann Aussage darüber getroffen werden, ob diese Erregung an einem Ort verbleibt oder ob sie wandert.

Die Geschwindigkeit wird hierbei über den mittleren Elektrodenabstand pro Sekunde berechnet.

Während der Prozedur fand FIRM bei den 25 Patienten in beiden Vorhöfen insgesamt 44 Erregungsursprünge für das VHF. In der rückblickenden Analyse mit EGF zeigten sich insgesamt 40 aktive und passive Strukturen (s. Tabelle 6). Von diesen 40 befanden sich 26 im LA und 14 im RA.

Auf ihre örtliche Variabilität bezogen, zeigten die mit EGF gefundenen Erregungen innerhalb der Aufnahmen über eine Minute eine große Spannbreite. Hierfür wurde zunächst die Komponente der zeitlichen Stabilität anhand der Elektrodenabstände lokalisiert. Zeitliche und örtliche Informationen wurden zusammengeführt und ergaben, dass die zeitliche Stabilität der Erregungen abhängig von der Geschwindigkeit dieser ist [28]. In den 12 Vorhöfen mit der höchsten zeitlichen Stabilität betrug diese zwischen 34 und 97 Prozent. In denen mit der geringsten allerdings nur zwischen 11 und 20%. Durchschnittlich betrug die Geschwindigkeit in der ersten Gruppe 17,8 Elektroden pro Se-

kunde und in der zweiten 12,2 Elektroden pro Sekunde. Dies wiederum zeigt einen signifikanten Unterschied ($p = 0,004$) zwischen der hohen und der niedrigen zeitlichen Stabilität auf Grundlage der unterschiedlichen Geschwindigkeiten der einzelnen Erregungen. Das bedeutet, dass eine Erregung mit hoher Geschwindigkeit als stabiler angesehen werden kann.

Im Zuge der Ablation werden sowohl Geschwindigkeit als auch zeitliche und örtliche Komponenten der Rotoren beeinflusst. Es konnte beobachtet werden, dass in elf Vorhöfen die zeitliche Stabilität um durchschnittlich 47 und die Geschwindigkeit um 27 Prozent verringert wurde. Gleichzeitig verdoppelte sich allerdings die räumliche Variabilität. Diese Faktoren sollten dementsprechend im Rahmen der Ablation berücksichtigt werden.

Die Geschwindigkeiten der Erregungen zeigten im Vergleich RA zu LA keinen signifikanten Unterschied. Ebenso ergab sich keine Differenz in den Ergebnissen der Patienten, die bereits zu Beginn der Prozedur VHF aufwiesen, im Vergleich zur Patientengruppe, bei denen VHF durch atriale Stimulation induziert wurde.

4 Diskussion

4.1 EGF als neuartige Methode zur Darstellung von Erregungen während VHF

Im Rahmen dieser Studie wurde ein Programm untersucht, das einen neuen Algorithmus zur Identifikation von sogenannten VHF Sources anwendet, die als zusätzliche Erregungsursprünge oder für die Perpetuierung von VHF in Frage kommen.

In den vergangenen Jahren gab es verschiedene Herangehensweisen, die Ablation durch verbesserte optische und elektrische Möglichkeiten zielgerichtet zu gestalten [21, 22, 29-31]. Hierbei ergaben sich insbesondere Ansätze mit Informationen aus phase oder activation mapping, die sich aus dem EKG, den intrakardialen Elektrogrammen und der fibrillatorischen Aktivität des Gewebes zusammensetzen [2, 19, 21-24, 30, 32]. Dabei wiederum zeigen sich bei der klinischen Anwendung dieser Programme einige Grenzen. Einerseits können die zeitlichen und räumlichen Veränderungen der Erregungen nicht ausreichend detektiert werden. Andererseits ist die Unterscheidung in aktive und passive Phänomene anhand dieser Charakteristika nicht eindeutig möglich.

Alle Ablationen innerhalb dieser Studie wurden mit FIRM durchgeführt, daher ist der Vergleich mit EGF anhand der von FIRM gesehenen Rotoren und fokalen Impulse möglich. Die von FIRM gesehenen aktiven Erregungen werden in der Auswertung mit EGF häufig als passiv eingestuft. Ein Grund dafür ist, dass passive Erregungsströme durch erkranktes Gewebe im linken Vorhof entstehen können und dadurch rotierende Phänomene induzieren, die von FIRM, und anderen Programmen mit phase mapping, fälschlicherweise als aktive Erregungsursprünge für VHF identifiziert werden [31, 33, 34]. EGF konnte zeigen, dass diese passiven Phänomene häufig von einer aktiven Source ausgingen, wodurch der Zusammenhang von aktiven und passiven Erregungsströmen verdeutlicht wird: in vielen Fällen gibt es ein passives Erregungsmuster, welches von einer aktiven Quelle angetrieben wird. Anstelle der aktiven Quelle hat FIRM dann häufig das passive Phänomen als Rotor/FI angezeigt, dessen Ablation dann allerdings i.d.R. keinen Effekt auf die aktive Quelle hatte und somit die sehr variable Reproduzierbarkeit der Ablation mit FIRM erklären könnte.

In der CONFIRM Studie konnten Narayan et al. vielversprechende Ergebnisse für das Outcome der Patienten nach FIRM gestützter Ablation mit PVI aufzeigen [20, 21, 33],

die jedoch in anderen Studien nicht vollständig verifiziert werden konnten [35-37]. Unserer Meinung nach spielt hierbei die Tatsache, dass bei FIRM eine Unterscheidung in aktiv und passiv nicht möglich ist, eine entscheidende Rolle, wenn man die Ergebnisse der Ablationen mit FIRM und die Rezidivrate von VHF im Anschluss betrachtet.

Bei jeder Ablation kommt es im Nachhinein an dieser Stelle zur Bildung von Narbengewebe. Die von EGF als passiv eingestuft und somit, nach diesem Algorithmus, unnötig ablatierten Strukturen, führen also zu einer örtlichen Fibrosierung, die wiederum in atrialen Tachykardien resultieren kann.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit den bisherigen Mapping-Systemen das Flussverhalten der Erregungen während VHF häufig nicht ausreichend verstanden wird, um zielgerichtet die Ablation durchzuführen und treibende Strukturen zu eliminieren. In dieser Studie konnte anhand von EGF die Unterscheidung in aktive und passive Sources dargestellt werden. Aktive Quellen generieren Erregungen und werden anhand der sich von diesem Punkt nach außen verbreitenden Geschwindigkeitsvektoren charakterisiert, während sich passive Strukturen häufig in dem, von den aktiven Erregungen entstehenden Fluss befinden, und davon angetrieben werden. Hierbei zeigen die Geschwindigkeitsvektoren (als Pfeile dargestellt) klar in das Zentrum der Erregung und fungieren so als optische Unterscheidung. Aktiv entspricht einer optischen Darstellung der sich aus der Quelle nach zentrifugal ausbreitenden Pfeile. Passive Strukturen hingegen charakterisieren sich durch zentripedale Pfeile.

Eine weitere Limitation bei der Anwendung von bisher gängigen Systemen ist, dass die Lokalisation der Erregungen abhängig von den verwendeten Elektroden innerhalb des Basketkatheters und der Interpretation dieser zu sein scheint [38, 39]. Bei der Ablation mit FIRM wird das Interventionsziel anhand von vier Elektroden definiert. Hierbei liegt der Basketkatheter im Vorhof, nimmt elektrische Signale auf und zeigt anhand dieser, innerhalb der Fläche der Elektroden, das Zentrum des Rotors auf. Da die Elektroden des Katheters, je nach Lage im jeweiligen Vorhof, unterschiedliche Abstände zueinander haben können, ist die genaue Lokalisation dennoch nur abschätzbar. Im Vergleich dazu ist es EGF möglich, die Lokalisation präziser anzugeben. Eine Bedingung gibt es dennoch: der Abstand der einzelnen Elektroden muss die Wellenlänge der Erregungsausbreitung überschreiten, da sonst der Vektor nicht richtig berechnet werden kann und diese Erregungsquelle evtl. nicht detektiert wird.

4.2 Vergleich FIRM und EGF

Wie oben bereits erwähnt, konnte in der CONFIRM Studie von Narayan et al. ein vielversprechendes Ergebnis der Ablation mit FIRM gezeigt werden [21, 29]. Allerdings fehlen zur Bestätigung dieser Hypothese ausreichend klinische Daten, v.a. was den direkten Vergleich mit anderen Algorithmen betrifft. Roney et al. haben 2017 zeigen können, dass Programme, die wie FIRM mit phase und activation mapping rotorförmige Strukturen detektieren, das Risiko beinhalten, falsch positive Ergebnisse zu generieren. Das bedeutet, dass Erregungen als Rotoren identifiziert werden, die so nicht existieren [39]. Innerhalb unserer Studie wurden die Ergebnisse von FIRM, die während der Prozedur generiert wurden, nachfolgend mit EGF überprüft. Es zeigte sich ein wesentlicher Unterschied: EGF kann, im Gegensatz zu FIRM, in aktive und passive Strukturen differenzieren. Innerhalb der von FIRM bei den 25 Patienten gefundenen und abladierten Erregungen, wurden 60% von EGF als aktiv identifiziert, 40% als passiv und bei vier Rotoren gab es keine Übereinstimmung. Hieran lässt sich ablesen, dass die mangelnde Reproduzierbarkeit der Daten von FIRM eine der hauptsächlichen Limitationen dieses Programmes darstellt.

4.3 Stabilität und Geschwindigkeit von Erregungsursprüngen

Ferner sollte in dieser Arbeit die Korrelation zwischen der mittels EGF ermittelten Geschwindigkeit um eine Erregungsquelle und ihrer örtlichen und zeitlichen Veränderung näher betrachtet werden. Als Ergebnis zeigte sich, dass die von EGF über einen längeren Zeitraum detektierten, und somit als stabil erachteten Erregungen, im Durchschnitt eine hohe Geschwindigkeit in ihrer unmittelbaren Umgebung aufwiesen. Im Gegensatz dazu fanden sich niedrigere Geschwindigkeiten bei weniger stabilen Erregungsursprüngen mit höherer räumlicher Variabilität.

Derzeit existieren Forschungsansätze in zwei unterschiedliche Richtungen: einerseits wurde von Erregungsursprüngen des VHF mit hoher zeitlicher und örtlicher Stabilität berichtet [21, 40, 41], andererseits konnte ein eher ungeordnetes, sich schlängelndes (meanderndes) Verhalten von Rotoren gezeigt werden, das von variablen Positionen der Treiber gekennzeichnet ist [42, 43].

In dieser Studie zeigte sich ein ähnliches Ergebnis: EGF konnte Treiber des VHF mit hoher zeitlicher und örtlicher Stabilität finden, allerdings auch Quellen mit starker Variabilität in ihrer Lokalisation. Auch gab es Vorhöfe, in denen kein klarer Erregungsursprung für das VHF ausfindig gemacht werden konnte.

Eine weitere Rolle bei der Charakterisierung der Erregungsursprünge des VHF spielen die Ausbreitungsgeschwindigkeit und die dominanten Frequenzen [44-46]. Dominante Frequenzen (DF) gehen von Zellen aus, die durch eine schnellere Depolarisation pro Zeiteinheit in höherer Frequenz spontane Erregungen generieren als es in den Rhythmus der Schrittmacherzellen passt. Die Folge davon sind Erregungskreisläufe, die bei Auftreffen auf vulnerable Kardiomyozyten über das Synzytium zum Flimmern führen [11, 47, 48]. Das Vorhandensein von DF bei der Initiierung von VHF wurde bisher vor allem in tierexperimentellen präklinischen Studien gezeigt, woraus sich durch die örtliche Häufung von DF innerhalb der Atrien definierte Regionen zur Ablation ergaben [40, 41, 45]. Sarmast et al. zeigten 2003 in einer Studie, dass v.a. der linke Vorhof als Auslöser von VHF durch DF zu betrachten ist, allerdings wurden auch im rechten Vorhof Auslöser gefunden [46]. Im Zuge dieser Ergebnisse ließen sich in beiden Vorhöfen bestimmte Areale identifizieren, die mit höherer Frequenz Erregungen generieren [49]. Skanes et al. konnten einen Zusammenhang zwischen der Zykluslänge der Erregungen im linken Vorhof und der Charakterisierung dieser als DF zeigen [16, 50]. Letztlich lässt sich festhalten, dass es in beiden Vorhöfen Erregungen als DF im Rahmen von VHF gibt, im LA diese Aktivität allerdings ausgeprägter zu sein scheint.

Durch die Ergebnisse unserer Studie stützen wir die Hypothese, dass es eine führende Quelle des VHF gibt, welche in ihrer nächsten Nähe eine hohe Ausbreitungsgeschwindigkeit besitzt. Wir konnten mit EGF zeigen, dass alle stabilen Erregungsursprünge bei persistierendem VHF höhere Geschwindigkeiten hatten als instabile Quellen, wobei sich zwischen den beiden Vorhöfen kein Unterschied ergab.

4.4 Einfluss der Ablation

Sanders et al. zeigen, dass Quellen mit hoher Frequenz im Zuge einer Katheterablation signifikant beeinflusst werden, in dem v.a. die Geschwindigkeit der Erregungen nach der Ablation in den bestimmten Regionen reduziert ist [44]. Anknüpfend an diese Studie konnten Lim et al. illustrieren, dass die erfolgreiche Ablation eines Erregungsursprungs anhand der Ausbreitungsgeschwindigkeit geprüft werden kann [51]. Hier reihen

sich die Ergebnisse unserer Studie ein. Wir konnten eine signifikante Änderung der zeitlichen und örtlichen Stabilität in Verbindung mit einer verringerten Geschwindigkeit innerhalb der Regionen beobachten, in denen die stabilen Quellen des VHF mit einer hohen Ausbreitungsgeschwindigkeit, die von EGF identifiziert wurden, ablatiert worden sind. In den insgesamt elf ablatierten Vorhöfen zeigte sich durch die Ablation eine durchschnittliche Verringerung der zeitlichen Stabilität um 47% und der Geschwindigkeit um 27%, während die örtliche Variabilität der Quellen mehr als verdoppelt wurde. Das bedeutet, dass durch die Ablation die Erregung in ihrer Aktivität verringert wurde und die Entwicklung des Verhaltens innerhalb der Prozedur zur Steuerung der Ablation genutzt werden kann.

4.5 Limitationen

Grundlage dieser Arbeit ist eine prospektive Studie, die mitunter Limitationen aufweist. Zum einen handelt es sich mit der Patientenzahl von $n=25$ um ein relativ kleines Kollektiv. Zum anderen wurden alle Ablationen FIRM-gestützt durchgeführt und die Daten retrospektiv mittels EGF ausgewertet. Alle Ergebnisse, die sich anhand EGF zeigten, hatten somit weder einen direkten Einfluss auf die Prozedur noch auf die Ablationsstrategie. Alle Patienten wurden engmaschig im Sinne des Follow-Ups auf VHF-Rezidive überprüft, allerdings lässt sich in diesem Sinne keine Aussage darüber treffen, inwiefern eine EGF-gestützte Ablation das Outcome der Patienten verändert hätte.

Anzumerken ist zudem, dass bei allen Patienten Basketkatheter angewandt wurden. Hierbei besteht die Limitation zum einen in der relativ variablen Positionierung dieser in den jeweiligen Vorhöfen und zum anderen in der eingeschränkten Signalstärke, was die genaue Lokalisation und optische Darstellung der Erregungen angeht. Die hier verwendeten Katheter sind auf das Programm RythmViewTM, mit dem die Ablationen durchgeführt wurden, abgestimmt und der neue Algorithmus von EGF wurde anhand der so gewonnenen Daten entwickelt.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein neuartiges Programm vorgestellt, welches anhand des Fluss- und Strömungsverhaltens von Erregungen eine Mapping Methode zur Detektion von rotorförmigen Erregungsursprüngen des VHF darstellt. Dieser Algorithmus ist

in der Lage, während einer Prozedur in aktive und passive Sources zu unterscheiden um somit eine zielgerichtete Ablation zu ermöglichen.

Ebenso kann mittels EGF in stabile und instabile VHF Sources unterschieden werden. Hierbei spielt unter anderem die Ausbreitungsgeschwindigkeit eine Rolle, durch die das Programm Ablamap® die Charakterisierung vollziehen kann. Es zeigte sich, dass stabile Erregungsursprünge des VHF eine höhere durchschnittliche Geschwindigkeit als weniger stabile Quellen mit hoher räumlicher Variabilität aufweisen. Da auch die nach der FIRM-gestützten Katheterablation gewonnenen Daten mittels EGF ausgewertet wurden, konnte ebenso gezeigt werden, dass die Ablation an der exakten Lokalisation zu einer verringerten Stabilität und Geschwindigkeit der Rotoren führte. Anhand dieser Veränderung zeigt sich der erhebliche Einfluss der Ablation, der durch die Messung dieser Parameter verdeutlicht wird.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen eine der wesentlichen Einschränkungen bei der kathetergestützten Ablation mit FIRM: die als Rotoren zur Ablation identifizierten Strukturen konnten nur teilweise mit EGF verifiziert werden. In diesem Sinne ist die Reproduzierbarkeit der Daten nur bedingt möglich und es können nur eingeschränkt Aussagen darüber getroffen werden, wie sinnvoll diese Ablation an genau der Stelle anhand FIRM war.

Hier knüpft EGF sowohl mit der Möglichkeit zur Differenzierung in aktive und passive VHF Sources als auch durch Angabe der Stabilität und Variabilität der Erregungsausbreitung an. In der Auswertung der Daten zeigten sich stabile und instabile Treiber des VHF. Allerdings gab es auch Vorhöfe, in denen anhand EGF keine stabilen Treiber für das Flimmern als Ursache ausgemacht werden konnten.

Bei EGF handelt es sich um einen standardisierten Algorithmus, der durch genaue Charakterisierung der Treiber des VHF eine ineffektive Ablation in nicht eindeutigen Areas verhindern könnte und somit möglicherweise das Auftreten von VHF-Rezidiven nach Ablation verringern würde.

Die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse ergaben sich aus der retrospektiven Auswertung mit EGF anhand von Daten einer relativ kleinen Patientenkohorte. Um die Funktionsweise dieses Algorithmus zu verifizieren, müssen weitere klinische Studien durchgeführt werden, die zum einen mehr Patienten einschließen, und in denen zum anderen die Ablation EGF-gestützt stattfindet. Diese Punkte werden derzeit durch prospektive Studien untersucht.

5 Literaturverzeichnis

1. Heeringa, J., D.A. van der Kuip, A. Hofman, J.A. Kors, G. van Herpen, B.H. Stricker, T. Stijnen, G.Y. Lip, and J.C. Witteman, *Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study*. Eur Heart J, 2006. **27**(8): p. 949-53.
2. Tilz, R.R., T. Lin, A. Rillig, C.H. Heeger, L. Scholz, P. Wohlmuth, T. Bucur, A. Metzner, S. Mathew, E. Wissner, F. Ouyang, and K.H. Kuck, *Focal Impulse and Rotor Modulation for the Treatment of Atrial Fibrillation: Locations and 1 Year Outcomes of Human Rotors Identified Using a 64-Electrode Basket Catheter*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2017. **28**(4): p. 367-374.
3. Vaquero, M., D. Calvo, and J. Jalife, *Cardiac fibrillation: from ion channels to rotors in the human heart*. Heart Rhythm, 2008. **5**(6): p. 872-9.
4. Ruppertsberg, P., *Systems, Devices, Components and Methods for Detecting the Locations of Sources of Cardiac Rhythm Disorders in a Patient's Heart*.
5. Kirchhof, P., S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H.C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A.S. Manolis, J. Oldgren, B.A. Popescu, U. Schotten, B. Van Putte, P. Vardas, and E.S.C.S.D. Group, *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS*. Eur Heart J, 2016. **37**(38): p. 2893-2962.
6. Calkins, H., K.H. Kuck, R. Cappato, J. Brugada, A.J. Camm, S.A. Chen, H.J. Crijns, R.J. Damiano, Jr., D.W. Davies, J. DiMarco, J. Edgerton, K. Ellenbogen, M.D. Ezekowitz, D.E. Haines, M. Haissaguerre, G. Hindricks, Y. Iesaka, W. Jackman, J. Jalife, P. Jais, J. Kalman, D. Keane, Y.H. Kim, P. Kirchhof, G. Klein, H. Kottkamp, K. Kumagai, B.D. Lindsay, M. Mansour, F.E. Marchlinski, P.M. McCarthy, J.L. Mont, F. Morady, K. Nademanee, H. Nakagawa, A. Natale, S. Nattel, D.L. Packer, C. Pappone, E. Prystowsky, A. Raviele, V. Reddy, J.N. Ruskin, R.J. Shemin, H.M. Tsao, and D. Wilber, *2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design*. J Interv Card Electrophysiol, 2012. **33**(2): p. 171-257.
7. Herold, G., *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold Verlag. 2016.
8. Schricker, A.A., G.G. Lalani, D.E. Krummen, and S.M. Narayan, *Rotors as drivers of atrial fibrillation and targets for ablation*. Curr Cardiol Rep, 2014. **16**(8): p. 509.
9. European Heart Rhythm, A., S. European Association for Cardio-Thoracic, A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip, U. Schotten, I. Savelieva, S. Ernst, I.C. Van Gelder, N. Al-Attar, G. Hindricks, B. Prendergast, H. Heidbuchel, O. Alfieri, A. Angelini, D. Atar, P. Colonna, R. De Caterina, J. De Sutter, A. Goette, B. Gorenek, M. Haldal, S.H. Hohloser, P. Kolh, J.Y. Le Heuzey, P. Ponikowski, and F.H. Rutten, *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2010. **31**(19): p. 2369-429.
10. Schotten, U., S. Verheule, P. Kirchhof, and A. Goette, *Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal*. Physiol Rev, 2011. **91**(1): p. 265-325.

11. Haissaguerre, M., P. Jais, D.C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Metayer, and J. Clementy, *Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins*. N Engl J Med, 1998. **339**(10): p. 659-66.
12. Jalife, J., *Rotors and spiral waves in atrial fibrillation*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2003. **14**(7): p. 776-80.
13. Haegeli, L.M. and H. Calkins, *Catheter ablation of atrial fibrillation: an update*. Eur Heart J, 2014. **35**(36): p. 2454-9.
14. Cappato, R., H. Calkins, S.A. Chen, W. Davies, Y. Iesaka, J. Kalman, Y.H. Kim, G. Klein, A. Natale, D. Packer, A. Skanes, F. Ambrogi, and E. Biganzoli, *Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010. **3**(1): p. 32-8.
15. Schuessler, R.B., T.M. Grayson, B.I. Bromberg, J.L. Cox, and J.P. Boineau, *Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium*. Circ Res, 1992. **71**(5): p. 1254-67.
16. Skanes, A.C., R. Mandapati, O. Berenfeld, J.M. Davidenko, and J. Jalife, *Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart*. Circulation, 1998. **98**(12): p. 1236-48.
17. Jalife, J., O. Berenfeld, A. Skanes, and R. Mandapati, *Mechanisms of atrial fibrillation: mother rotors or multiple daughter wavelets, or both?* J Cardiovasc Electrophysiol, 1998. **9**(8 Suppl): p. S2-12.
18. Morillo, C.A., G.J. Klein, D.L. Jones, and C.M. Guiraudon, *Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation*. Circulation, 1995. **91**(5): p. 1588-95.
19. Lin, T., A. Rillig, T. Bucur, A. Metzner, S. Mathew, E. Wissner, P. Wohlmuth, K.H. Kuck, F. Ouyang, and R.R. Tilz, *Focal impulse and rotor modulation using the novel 64-electrode basket catheter: electrogram characteristics of human rotors*. Europace, 2015. **17**(12): p. 1791-7.
20. Narayan, S.M., T. Baykaner, P. Clopton, A. Schricker, G.G. Lalani, D.E. Krummen, K. Shivkumar, and J.M. Miller, *Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: extended follow-up of the CONFIRM trial (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation)*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(17): p. 1761-8.
21. Narayan, S.M., D.E. Krummen, P. Clopton, K. Shivkumar, and J.M. Miller, *Direct or coincidental elimination of stable rotors or focal sources may explain successful atrial fibrillation ablation: on-treatment analysis of the CONFIRM trial (Conventional ablation for AF with or without focal impulse and rotor modulation)*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(2): p. 138-147.
22. Hocini, M., A.J. Shah, T. Neumann, M. Kuniss, D. Erkapic, A. Chaumeil, S.J. Copley, P.B. Lim, P. Kanagaratnam, A. Denis, N. Derval, R. Dubois, H. Cochet, P. Jais, and M. Haissaguerre, *Focal Arrhythmia Ablation Determined by High-Resolution Noninvasive Maps: Multicenter Feasibility Study*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2015. **26**(7): p. 754-60.

23. Miller, J.M., V. Kalra, M.K. Das, R. Jain, J.B. Garlie, J.A. Brewster, and G. Dandamudi, *Clinical Benefit of Ablating Localized Sources for Human Atrial Fibrillation: The Indiana University FIRM Registry*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(10): p. 1247-1256.
24. Verma, A., C.Y. Jiang, T.R. Betts, J. Chen, I. Deisenhofer, R. Mantovan, L. Macle, C.A. Morillo, W. Haverkamp, R. Weerasooriya, J.P. Albenque, S. Nardi, E. Menardi, P. Novak, P. Sanders, and S.A.I. Investigators, *Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2015. **372**(19): p. 1812-22.
25. Spitzer, S.G., L. Karolyi, C. Rammler, F. Scharfe, M. Zieschank, and A. Langbein, *Rotor mapping: black box or very simple? The FIRM approach*. Herzschrittmacherther Elektrophysiol, 2018. **29**(3): p. 315-321.
26. Narayan, S.M., K. Shivkumar, D.E. Krummen, J.M. Miller, and W.J. Rappel, *Panoramic electrophysiological mapping but not electrogram morphology identifies stable sources for human atrial fibrillation: stable atrial fibrillation rotors and focal sources relate poorly to fractionated electrograms*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013. **6**(1): p. 58-67.
27. Bellmann, B., T. Lin, P. Ruppertsberg, M. Zettwitz, S. Guttmann, V. Tscholl, P. Nagel, M. Roser, U. Landmesser, and A. Rillig, *Identification of active atrial fibrillation sources and their discrimination from passive rotors using electrographical flow mapping*. Clin Res Cardiol, 2018. **107**(11): p. 1021-1032.
28. Bellmann, B., M. Zettwitz, T. Lin, P. Ruppertsberg, S. Guttmann, V. Tscholl, P. Nagel, M. Roser, U. Landmesser, and A. Rillig, *Velocity characteristics of atrial fibrillation sources determined by electrographic flow mapping before and after catheter ablation*. Int J Cardiol, 2019.
29. Narayan, S.M., D.E. Krummen, K. Shivkumar, P. Clopton, W.J. Rappel, and J.M. Miller, *Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(7): p. 628-36.
30. Seitz, J., C. Bars, G. Theodore, S. Beurtheret, N. Lellouche, M. Bremond, A. Ferracci, J. Faure, G. Penaranda, M. Yamazaki, U.M. Avula, L. Curel, S. Siame, O. Berenfeld, A. Pisapia, and J. Kalifa, *AF Ablation Guided by Spatiotemporal Electrogram Dispersion Without Pulmonary Vein Isolation: A Wholly Patient-Tailored Approach*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(3): p. 303-321.
31. Sohns, C., A. Metzner, M. Chmelevsky, and K.H. Kuck, *A new algorithm to visualize the individual relationship between electrical rotors from non-invasive panoramic mapping and atrial fibrosis to guide ablation of persistent atrial fibrillation*. Clin Res Cardiol, 2018. **107**(5): p. 444-446.
32. Nademanee, K. and N. Oketani, *The role of complex fractionated atrial electrograms in atrial fibrillation ablation moving to the beat of a different drum*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(9): p. 790-1.
33. Spitzer, S.G., L. Karolyi, C. Rammler, F. Scharfe, T. Weinmann, M. Zieschank, and A. Langbein, *Treatment of Recurrent Nonparoxysmal Atrial Fibrillation Using Focal Impulse and Rotor Mapping (FIRM)-Guided Rotor Ablation: Early Recurrence and Long-Term Outcomes*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2017. **28**(1): p. 31-38.

34. Kuklik, P., S. Zeemering, A. van Hunnik, B. Maesen, L. Pison, D.H. Lau, J. Maessen, P. Podziemski, C. Meyer, B. Schaffer, H. Crijns, S. Willems, and U. Schotten, *Identification of Rotors during Human Atrial Fibrillation Using Contact Mapping and Phase Singularity Detection: Technical Considerations*. IEEE Trans Biomed Eng, 2017. **64**(2): p. 310-318.
35. Chugh, A., *Complex Fractionated Atrial Electrograms in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Dead and Buried?* Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015. **8**(5): p. 999-1001.
36. Gianni, C., S. Mohanty, L. Di Biase, T. Metz, C. Trivedi, Y. Gokoglan, M.F. Gunes, R. Bai, A. Al-Ahmad, J.D. Burkhardt, G.J. Gallinghouse, R.P. Horton, P.M. Hranitzky, J.E. Sanchez, P. Halbfass, P. Muller, A. Schade, T. Deneke, G.F. Tomassoni, and A. Natale, *Acute and early outcomes of focal impulse and rotor modulation (FIRM)-guided rotors-only ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation*. Heart Rhythm, 2016. **13**(4): p. 830-5.
37. Steinberg, J.S., Y. Shah, A. Bhatt, T. Sichrovsky, A. Arshad, E. Hansinger, and D. Musat, *Focal impulse and rotor modulation: Acute procedural observations and extended clinical follow-up*. Heart Rhythm, 2017. **14**(2): p. 192-197.
38. Laughner, J., S. Shome, N. Child, A. Shuros, P. Neuzil, J. Gill, and M. Wright, *Practical Considerations of Mapping Persistent Atrial Fibrillation With Whole-Chamber Basket Catheters*. JACC Clin Electrophysiol, 2016. **2**(1): p. 55-65.
39. Roney, C.H., C.D. Cantwell, J.D. Bayer, N.A. Qureshi, P.B. Lim, J.H. Tweedy, P. Kanagaratnam, N.S. Peters, E.J. Vigmond, and F.S. Ng, *Spatial Resolution Requirements for Accurate Identification of Drivers of Atrial Fibrillation*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2017. **10**(5): p. e004899.
40. Chen, J., R. Mandapati, O. Berenfeld, A.C. Skanes, R.A. Gray, and J. Jalife, *Dynamics of wavelets and their role in atrial fibrillation in the isolated sheep heart*. Cardiovasc Res, 2000. **48**(2): p. 220-32.
41. Chen, J., R. Mandapati, O. Berenfeld, A.C. Skanes, and J. Jalife, *High-frequency periodic sources underlie ventricular fibrillation in the isolated rabbit heart*. Circ Res, 2000. **86**(1): p. 86-93.
42. Ikeda, T., M. Yashima, T. Uchida, D. Hough, M.C. Fishbein, W.J. Mandel, P.S. Chen, and H.S. Karagueuzian, *Attachment of meandering reentrant wave fronts to anatomic obstacles in the atrium. Role of the obstacle size*. Circ Res, 1997. **81**(5): p. 753-64.
43. Zlochiver, S., M. Yamazaki, J. Kalifa, and O. Berenfeld, *Rotor meandering contributes to irregularity in electrograms during atrial fibrillation*. Heart Rhythm, 2008. **5**(6): p. 846-54.
44. Sanders, P., O. Berenfeld, M. Hocini, P. Jais, R. Vaidyanathan, L.F. Hsu, S. Garrigue, Y. Takahashi, M. Rotter, F. Sacher, C. Scavee, R. Ploutz-Snyder, J. Jalife, and M. Haissaguerre, *Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans*. Circulation, 2005. **112**(6): p. 789-97.
45. Mansour, M., R. Mandapati, O. Berenfeld, J. Chen, F.H. Samie, and J. Jalife, *Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart*. Circulation, 2001. **103**(21): p. 2631-6.

46. Sarmast, F., A. Kolli, A. Zaitsev, K. Parisian, A.S. Dhamoon, P.K. Guha, M. Warren, J.M. Anumonwo, S.M. Taffet, O. Berenfeld, and J. Jalife, *Cholinergic atrial fibrillation: I(K,ACh) gradients determine unequal left/right atrial frequencies and rotor dynamics*. Cardiovasc Res, 2003. **59**(4): p. 863-73.
47. Mansour, M., *Highest dominant frequencies in atrial fibrillation: a new target for ablation?* J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(7): p. 1408-9.
48. Latchamsetty, R. and A.G. Kocheril, *Review of Dominant Frequency Analysis in Atrial Fibrillation*. J Atr Fibrillation, 2009. **2**(3): p. 204.
49. Li, N., T.A. Csepe, B.J. Hansen, L.V. Sul, A. Kalyanasundaram, S.O. Zakharkin, J. Zhao, A. Guha, D.R. Van Wagoner, A. Kilic, P.J. Mohler, P.M. Janssen, B.J. Biesiadecki, J.D. Hummel, R. Weiss, and V.V. Fedorov, *Adenosine-Induced Atrial Fibrillation: Localized Reentrant Drivers in Lateral Right Atria due to Heterogeneous Expression of Adenosine A1 Receptors and GIRK4 Subunits in the Human Heart*. Circulation, 2016. **134**(6): p. 486-98.
50. Karagueuzian, H.S., S.S. Khan, W. Peters, W.J. Mandel, and G.A. Diamond, *Nonhomogeneous local atrial activity during acute atrial fibrillation: spectral and dynamic analysis*. Pacing Clin Electrophysiol, 1990. **13**(12 Pt 2): p. 1937-42.
51. Lim, B., M. Hwang, J.S. Song, A.J. Ryu, B. Joung, E.B. Shim, H. Ryu, and H.N. Pak, *Effectiveness of atrial fibrillation rotor ablation is dependent on conduction velocity: An in-silico 3-dimensional modeling study*. PLoS One, 2017. **12**(12): p. e0190398.

6 Anlagen

6.1 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Marit Zettwitz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation von Electrographic Flow Mapping zur Detektion und Charakterisierung von Vorhofflimmerquellen im Rahmen der Katheterablation von Vorhofflimmern“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

6.2 Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Marit Zettwitz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Bellmann, B., M. Zettwitz, T. Lin, P. Ruppertsberg, S. Guttman, V. Tscholl, P. Nagel, M. Roser, U. Landmesser, and A. Rillig, *Velocity characteristics of atrial fibrillation sources determined by electrographic flow mapping before and after catheter ablation*. Int J Cardiol, 2019. 286: 56 – 60.

Beitrag im Einzelnen:

Einschluss der Patienten, Interpretation der Daten hinsichtlich Stabilität und Variabilität, Re-evaluation der Strömungsverläufe nach stattgehabter Ablation mittels FIRM, Mitarbeit an dem Manuskript der Publikation

Bellmann, B., T. Lin, P. Ruppertsberg, M. Zettwitz, S. Guttman, V. Tscholl, P. Nagel, M. Roser, U. Landmesser, and A. Rillig, *Identification of active atrial fibrillation sources and their discrimination from passive rotors using electrographical flow mapping*. Clin Res Cardiol, 2018. **107**(11): p. 1021-1032.

Beitrag im Einzelnen:

Einschluss der Patienten, Mitarbeit bei der Programmierung des Programmes, sowie bei der Auswertung und Interpretation der Daten hinsichtlich des passiven und aktiven Verhaltens, Mitarbeit an dem Manuskript der Publikation

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

6.3 Publikationsliste

Bellmann, B., M. Zettwitz, T. Lin, P. Ruppertsberg, S. Guttman, V. Tscholl, P. Nagel, M. Roser, U. Landmesser, and A. Rillig, *Velocity characteristics of atrial fibrillation sources determined by electrographic flow mapping before and after catheter ablation*. Int J Cardiol, 2019. 286: 56 – 60

Bellmann, B., T. Lin, P. Ruppertsberg, M. Zettwitz, S. Guttman, V. Tscholl, P. Nagel, M. Roser, U. Landmesser, and A. Rillig, *Identification of active atrial fibrillation sources and their discrimination from passive rotors using electrographical flow mapping*. Clin Res Cardiol, 2018. **107**(11): p. 1021-1032.

6.4 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

6.5 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Rillig für die Überlassung dieses Themas, die stetig gute Betreuung und die Einarbeitung in medizinische Forschungsgebiete. Ebenso danke ich Dr. med. Barbara Bellmann und Dr. med. Peter Ruppersberg für die klinische und physiologische Begutachtung der Daten und Bewertung dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, ohne die mein beruflicher Werdegang nicht möglich gewesen wäre.