

Aus dem
Deutschen Herzzentrum der Charité (DHZC)
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin

Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. med. U. Landmesser

Habilitationsschrift

Darstellung und Modifikation des linksatrialen Substrates bei Patienten mit Vorhofflimmern

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Martin Huemer

Eingereicht:	Juni 2023
Dekan:	Prof. Dr. Joachim Spranger
1. Gutachter:	Prof. Dr. Thomas Rostock, Mainz
2. Gutachter:	Prof. Dr. Gerrit Frommeyer, Münster

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	4
1.1. Epidemiologie von Vorhofflimmern.....	4
1.2 Prognoserelevanz von Vorhofflimmern	4
1.2.1 Thrombembolisches Risiko und medikamentöse Prophylaxe.....	5
1.2.2 Weitere Folgeerscheinungen und Symptomatik unter Vorhofflimmern.....	6
1.3 Verlauf der Arrhythmie.....	6
1.4 Therapieoptionen zur Symptomverbesserung bei Vorhofflimmern – Frequenzkontrolle und Rhythmuskontrolle	7
1.5 Die Katheterablation von Vorhofflimmern.....	9
1.6 Pulmonalvenöse Trigger und die Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern.....	10
1.7 Atriale Fibrose und das arrhythmogene Substrat von Vorhofflimmern.....	12
1.8 Bildgebende Darstellung atrialer Vernarbungsareale.....	13
1.9 Low Voltage Mapping.....	14
1.10 Ablationsstrategien zur Therapie des extrapulmonalvenösen Substrates von Vorhofflimmern	16
1.11 Gegenstand und Ziele der Untersuchung.....	18
2. Eigene Arbeiten.....	19
2.1. Echtzeit Evaluation des Erregungsleitungsblocks bei Ablation der anterioren Mitralanuluslinie anhand der sprunghaften Überleitungsverlängerung ins linke Vorhofohr.....	19
2.2. Vergleichsuntersuchung der anterioren mit der posterioren Mitralisthmus Ablationslinie bei Patienten mit perimitralem Vorhofflattern und persistierendem Vorhofflimmern	28
2.3. Untersuchung zweier unterschiedlicher Mappingkatheter zur Ableitung des linksatrialen arrhythmogenen Substrates.....	41

2.4. Atriale Stimulation zur Reduktion der Voltage-Mappingzeit bei Pulmonalvenenisolation.....	52
2.5. Amplitude der Koronarsinussignale zur Vorhersage von linksatrialen Vernarbungsarealen.....	57
2.6 Korrelation von P-Wellen Signalen mit linksatrialen Low-Voltage Arealen.....	65
3. Diskussion.....	72
3.1 Evaluation unterschiedlicher linearer Ablationsläsionen im Bereich des Mitralklappenannulus	73
3.2 Nachweis des Leitungsblockes entlang linearer linksatrialer Ablationsläsionen	75
3.3 Optimierung des Low Voltage Mappings zur Darstellung des linksatrialen arrhythmogenen Substrates	78
3.4 Vorhersage des Ausmaßes linksatrialer Low-Voltage Areale	83
4. Zusammenfassung.....	86
5. Literaturangaben.....	88
Danksagung.....	97

Abkürzungen

3D	Dreidimensional
CFAE	Komplex fraktionierte atriale Elektrogramme
CS	Koronarvenensinus
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
EKG	Elektrokardiogramm
LA	Linksatrial
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
PVI	Pulmonalvenenisolation
ROC	Receiver Operating Characteristic
TIA	Transitorische ischämische Attacke

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung und weist bei Erwachsenen eine geschätzte Prävalenz von 3% auf.¹ Die Inzidenz von Vorhofflimmern nimmt mit dem Lebensalter zu.² Unter 50-jährige Patienten sind insgesamt selten von Vorhofflimmern betroffen, wohingegen die Prävalenz bei 80-jährigen Patienten rund 10% beträgt.³ Das Lebenszeitrisko für die Entwicklung von Vorhofflimmern beträgt ab dem 40. Lebensjahr 26% bei Männern und 23% bei Frauen.⁴ Es ist zu erwarten, dass die Zahl der von Vorhofflimmern betroffenen Patienten im Lauf der nächsten Jahre weiter ansteigen wird. Dies hängt zum einen mit dem zunehmend höheren Lebensalter der Bevölkerung zusammen, zum anderen nehmen neben dem Lebensalter auch andere Risikofaktoren die mit der Entwicklung von Vorhofflimmern assoziiert sind in der Bevölkerung weiter zu.⁵ Das betrifft beispielsweise arterielle Hypertonie, Adipositas, Schlafapnoesynndrome, Fettstoffwechselstörungen, Nierenerkrankungen, Diabetes und Alkoholkonsum.⁶ Darüber hinaus wird durch intensiveres EKG Screening Vorhofflimmern häufiger und früher gefunden. Durch technische Entwicklungen im Bereich des Screenings, wie implantierbare Ereignisrecorder und tragbare Rhythmusmonitoringgeräte können die Neudiagnosen von Vorhofflimmern zusätzlich gesteigert werden.^{7,8}

1.2 Prognoserelevanz von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.⁹ Langzeitstudien wie beispielsweise Daten aus der Framinghamstudie, zeigen eine 1,5-fache bis 2-fache Mortalitätserhöhung bei Patienten mit Vorhofflimmern.⁹ Vorhofflimmern ist bei Frauen mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert als bei Männern.¹⁰ Die Mechanismen dieser Mortalitätserhöhung bei Patienten mit Vorhofflimmern sind wahrscheinlich multifaktoriell. Zum einen ist Vorhofflimmern mit einem erhöhten Schlaganfall-Risiko assoziiert.¹¹ Darüber hinaus kann es unter Vorhofflimmern zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz kommen oder

eine bereits vorbestehende Herzinsuffizienz kann sich unter dem Auftreten von Vorhofflimmern klinisch verschlechtern, was ebenfalls eine Erhöhung der Mortalität mit sich bringen kann.^{12,13} Außerdem ist Vorhofflimmern mit einer Reihe weiterer relevanter Ko-Morbiditäten assoziiert, die mit einer erhöhten Mortalität einhergehen, wie beispielsweise Sepsis, Infektionen und Malignität.¹⁴

1.2.1 Thrombembolisches Risiko und medikamentöse Prophylaxe thrombembolischer Ereignisse

Patienten mit Vorhofflimmern haben ein deutlich erhöhtes Risiko für ischämische Schlaganfälle.¹¹ Unter Vorhofflimmern kommt es aufgrund der fehlenden atrialen Kontraktion, lokaler Flussverlangsamung, endothelialer Dysfunktion und lokaler prothrombotischer Mechanismen zur Entstehung von atrialen Thromben und in der Folge zu thrombembolischen Schlaganfällen.¹⁵ Schlaganfälle, die bei Patienten mit Vorhofflimmern auftreten sind schwerwiegender und haben insgesamt ein schlechteres Outcome als Schlaganfälle anderer Ursache.¹⁶ Darüber hinaus finden sich bei Patienten mit Vorhofflimmern gehäuft begleitende Risikofaktoren, die auch über arteriosklerotische Mechanismen das Risiko für Schlaganfälle erhöhen.¹⁷ Es existiert eine Vielzahl begleitender Ko-Morbiditäten, die zu einer weiteren Erhöhung des individuellen Schlaganfallrisikos beitragen. Der derzeit etablierteste Score zur Risikostratifizierung des jährlichen Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern ist der CHA₂DS₂-VASc-Score.¹⁸ Er beinhaltet Alter, arterielle Hypertonie, Geschlecht, Herzinsuffizienz, vaskuläre Erkrankungen, vorangegangene Schlaganfälle oder TIA und Diabetes mellitus.

Bei Patienten mit erhöhtem jährlichen Schlaganfallrisiko unter Vorhofflimmern lässt sich durch die Therapie mit oralen Antikoagulanzen eine signifikante Reduktion des Schlaganfall- und Mortalitätsrisikos erreichen.¹⁵ Seit einigen Jahren wurde die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten zunehmend durch eine Therapie mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOACs) abgelöst. Diese zeigten im randomisierten Vergleich eine

bessere Effektivität hinsichtlich der Verhinderung thrombembolischer Ereignisse bei gleichem oder teilweise sogar reduziertem Risiko für Blutungskomplikationen.^{19,20}

1.2.2 Weitere Folgeerscheinungen und Symptomatik unter Vorhofflimmern

Neben einer Erhöhung des Mortalität- und Schlaganfallrisikos kann Vorhofflimmern zur Entwicklung oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz führen.¹² Mehrere Mechanismen wie die schnelle Herzfrequenz, die unregelmäßige Ventrikelerregung, das Fehlen der atrialen Kontraktion und die begleitende Entwicklung einer Mitralklappeninsuffizienz können zu diesem Effekt beitragen.²¹ Vice versa ist auch die Rate an neu auftretendem Vorhofflimmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöht.²² Darüber hinaus ist Vorhofflimmern mit dem Auftreten von Demenz und Depressionen assoziiert und führt bei einer Vielzahl an Patienten zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität.^{23,24}

Patienten mit Vorhofflimmern können eine sehr unterschiedliche Symptomatik aufweisen. Zu den typischen Symptomen zählen neben Palpitationen, Herzrasen, Dyspnoe, pectanginöse Beschwerden, Schwindel, Synkopen, Schweißausbrüche, Unruhegefühl und Schlafstörungen.²⁵ Zum Teil sind Patienten mit Vorhofflimmern aber auch asymptomatisch. Die Art der Symptomatik hängt häufig auch von der Dauer der Vorhofflimmerepisoden und der darunter auftretenden Herzfrequenz ab. Vor allem Palpitationen als Korrelat der Beschwerden unter Vorhofflimmern werden von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern stärker wahrgenommen als von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern.²⁵

1.3 Verlauf der Arrhythmie

Man unterscheidet je nach Dauer der auftretenden Episoden von Vorhofflimmern paroxysmales (Dauer der Vorhofflimmerepisoden bis zu 7 Tage), persistierendes (Dauer der Vorhofflimmerepisoden 7 Tage bis 12 Monate), chronisch persistierendes (Dauer der

Vorhofflimmerepisoden mehr als 12 Monate, weiterhin mit dem Ziel der Wiederherstellung des Sinusrhythmus) und permanentes Vorhofflimmern (dauerhaftes Vorhofflimmern).²⁶ Sowohl die Frequenz der auftretenden Episoden von Vorhofflimmern, als auch die Dauer der Episoden nehmen bei den meisten betroffenen Patienten im Verlauf der Erkrankung zu. Initial paroxysmales Vorhofflimmern wird nach und nach somit zu persistierendem Vorhofflimmern.²⁷ Dieser Progress in der Episodendauer und -frequenz ist wahrscheinlich vor allem auf ein Fortschreiten des zugrundeliegenden arrhythmogenen Substrates des Vorhofmyokards zurückzuführen. Durch unterschiedliche Risikofaktoren kommt es zu strukturellen und elektrischen Veränderungen im Bereich des Vorhofmyokardes, die mit einer zunehmenden Vernarbung, elektrischen Leitungsinhomogenitäten und Leitungsverzögerungen einhergehen. Zu den wichtigsten beitragenden Co-Morbiditäten und Risikofaktoren zählen arterielle Hypertonie, Alter, Mitralklappeninsuffizienz, Niereninsuffizienz, Diabetes, Herzinsuffizienz und chronisch obstruktive Lungenerkrankung bei.^{27,28} Zum anderen führt Vorhofflimmern selbst zum weiteren Progress der Erkrankung, was als Konzept des „atrial fibrillation begets atrial fibrillation“ bezeichnet wird.²⁹ Unter laufendem Vorhofflimmern kommt es im Bereich des Vorhofmyokards zum elektrischen und strukturellen Remodelling, das ein Wiederauftreten der Arrhythmie und einen Progress der Episodendauer induziert.³⁰

1.4 Therapieoptionen zur Symptomverbesserung bei Vorhofflimmern – Frequenzkontrolle und Rhythmuskontrolle

Neben der thrombembolischen Prophylaxe stellt die symptomatische Therapie des Vorhofflimmerns eine der Hauptsäulen der Therapie dar. Man unterscheidet zwei grundsätzlich unterschiedliche Therapiestrategien. Zum einen die sogenannte Frequenzkontrolle und zum anderen die Rhythmuskontrolle.²⁶ Ziel der frequenzkontrollierenden Therapiestrategie ist es, die ventrikuläre Frequenz unter Vorhofflimmern in einem normalen Bereich zu halten. Ziel einer rhythmuskontrollierenden

Therapiestrategie ist die Wiederherstellung und stabile Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus.

Zur Frequenzkontrolle werden bei tachykarder Überleitung frequenzsenkende Medikamente wie Betablocker, Kalziumantagonisten vom Non-Dihydropyridin-Typ und Digitalis Glykoside eingesetzt.²⁶ Auch wenn die optimale Herzfrequenz unter Vorhofflimmern individuell zu variieren scheint, konnten Vergleichsstudien zwischen einer strengen Frequenzsenkung (<80 Schläge / Minute) mit einer moderaten Senkung (<110 Schläge / Minute) keinen Effekt auf harte Endpunkte zeigen.³¹ Sollten jedoch unter moderater Herzfrequenzsenkung weiterhin Symptome des Vorhofflimmerns bestehen, ist eine stärkere Herzfrequenzsenkung indiziert.

Trotz effektiver Frequenzkontrolle lässt sich bei vielen Patienten keine ausreichende Symptomverbesserung ohne Wiederherstellung und Stabilisierung des Sinusrhythmus erreichen. Im Rahmen der Rhythmuskontrolle von Vorhofflimmern werden zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus antiarrhythmisch wirksame Medikamente wie beispielsweise Flecainid, Propafenon oder Amiodaron verabreicht. Darüber hinaus steht als interventionelles Verfahren der Rhythmuskontrolle die Katheterablation von Vorhofflimmern zur Verfügung.²⁶ Die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus führt bei vielen Patienten nicht nur zu einer symptomatischen Verbesserung, sondern es lassen sich auch zusätzliche hämodynamisch bedingte Vorteile erzielen. Dazu zählt eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion bei Herzinsuffizienz unter Vorhofflimmern³², die Verbesserung einer atrial funktionellen Mitralklappeninsuffizienz³³ und eine Verbesserung der Belastbarkeit.³⁴

Obwohl die Wiederherstellung und Stabilisierung des Sinusrhythmus mit zahlreichen positiven Effekten assoziiert ist, konnte in früheren randomisierten Vergleichsstudien kein prognostischer Vorteil einer rhythmuskontrollierenden gegenüber einer frequenzkontrollierenden Therapie nachgewiesen werden.³⁵⁻³⁸ Wenn auch das Vorhandensein von Sinusrhythmus in früheren Vergleichsstudien, wie beispielsweise der AFFIRM Studie, mit einer höheren Überlebensrate assoziiert war, lag dennoch der Anteil der Patienten, bei denen die antiarrhythmische Medikation ineffektiv war relativ hoch (bis

zu 37,5 % nach 5 Jahren in der AFFIRM Studie).³⁹ Darüber hinaus war die medikamentöse rhythmuskontrollierende Therapie nach den damaligen Kombinations- und Dosierungsschemata auch mit signifikant mehr Nebenwirkungen assoziiert.^{35,39} Zu den schweren Nebenwirkungen antiarrhythmischer Medikamente zählen Bradykardien, aber auch proarrhythmische Effekte und zudem insbesondere unter Amiodarontherapie das Auftreten pulmonaler, hepatologischer und thyreoidaler Nebenwirkungen.^{35,40} Darüber hinaus wurde bei vielen Patienten im Verlauf der Studie die thrombembolische Prophylaxe bei Vorhandensein von Sinusrhythmus abgesetzt, was nach heutigem Therapiestandard nicht mehr indiziert ist.

In der aktuellsten randomisierten Vergleichsstudie (Rhythmus- vs. Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern) erbrachte die frühe rhythmuskontrollierende Therapie, die nach modernen Standards der Anwendung medikamentöser Antiarrhythmika und Antikoagulation durchgeführt wurde, erstmals auch einen signifikanten prognostischen Vorteil.⁴¹ Die prognostische Verbesserung durch frühe Rhythmuskontrolle war in dieser Studie unabhängig von der individuellen Symptomatik der Patienten. In dieser Studie wurde bei einem Teil der Patienten die Rhythmuskontrolle erstmals auch mittels Katheterablation durchgeführt.⁴²

1.5 Die Katheterablation von Vorhofflimmern

Als Alternative zur medikamentös antiarrhythmischen Therapie hat sich in den letzten Jahren zunehmend die Katheterablation von Vorhofflimmern etabliert. Diese zeigt im direkten Vergleich zur medikamentösen antiarrhythmischen Therapie sowohl bei Patienten mit paroxysmalem als auch persistierendem Vorhofflimmern bessere Erfolgsraten zum Erhalt des Sinusrhythmus.⁴³⁻⁴⁶ Vor allem für Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern wird die Katheterablation aufgrund der hohen Effektivität und guten Studienlage zunehmend bereits als Erstlinientherapie vor einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie eingesetzt.^{43,44,47}

1.6 Pulmonalvenöse Trigger und die Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern

Ziel der Katheterablation ist primär eine Ausschaltung der sogenannten pulmonalvenösen Trigger, die zur Initiierung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern beitragen. In den Arbeiten der Gruppe um Michel Haïssaguerre konnte erstmals nachgewiesen werden, dass Vorhofflimmern durch atriale Extrasystolen und Tachykardien aus dem Bereich der Pulmonalvenen ausgelöst wird.⁴⁸ Durch die Katheterablation der myokardialen Bündel am Eingang der Pulmonalvenen, die für die Auslösung dieser triggernden Arrhythmien verantwortlich sind, ließ sich Vorhofflimmern in den ersten klinischen Anwendungen erfolgreich unterdrücken.⁴⁹ Im weiteren Verlauf wurde die Pulmonalvenenisolation als Grundpfeiler der Katheterbehandlung von Vorhofflimmern entwickelt. Dabei erfolgte nicht mehr primär die Induktion von Vorhofflimmern, sondern eine segmentale Ablation aller elektrisch in alle Pulmonalvenen leitenden Muskelbündel. Ziel der Prozedur war dann die elektrische Isolation der Pulmonalvenen vom umgebenden atrialen Myokard.⁵⁰ Die segmentale Pulmonalvenenisolationstechnik wurde im Verlauf von der weiter außen um die Pulmonalvenenostien geführten zirkumferenziellen Pulmonalvenenantrumisolation abgelöst. Diese zeigte sich effektiver bei der Therapie von Vorhofflimmern.^{51,52} Darüber hinaus wurde angestrebt, Komplikationen wie Pulmonalvenenstenosen und Phrenikusparesen, die mit einer tief innerhalb der Pulmonalvenen durchgeführten Ablation assoziiert waren, dadurch zu reduzieren. Initial erfolgte die Ablation durch thermische Läsionen, die mittels Radiofrequenzenergie erzeugt wurden. Die anfangs vor allem Punkt-für-Punkt durchgeführte Ablationstechnik, wurde im Verlauf um Ablationstechniken erweitert, bei denen mittels sogenannter „Single-shot“ Technik die gesamte Zirkumferenz der einzelnen Pulmonalvenen mit einer Ablations-Applikation isoliert wird.⁵³ Diese Single-Shot Ablationsdevices wenden unterschiedliche Energieformen an, dazu zählen Kryoenergie, Laser, Radiofrequenz und Elektroporation.⁵⁴⁻⁵⁷ Unter Anwendung solcher Single-Shot Techniken lassen sich insbesondere bei paroxysmalem Vorhofflimmern ähnliche Erfolgsraten bei der akuten Pulmonalvenenisolation und hinsichtlich der längerfristigen Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern erreichen wie bei einer Punkt-für-Punkt geführten Radiofrequenzablation.⁵⁵ Vorteil solcher Single Shot-Techniken ist die schnelle

Untersucherlernkurve und technisch einfache Durchführbarkeit. Ein wesentlicher Nachteil der Single-Shot Techniken besteht darin, dass zusätzliche extrapulmonale Ablationsziele in der Regel nicht in der gleichen Prozedur therapiert werden können.

Die Erfolgsraten der Katheterablation von Vorhofflimmern variieren je nach Dauer und Erscheinungsform des Vorhofflimmerns. Die mehrjährige Rezidivfreiheit von symptomatischen Episoden liegt bei paroxysmalem Vorhofflimmern nach mehreren Ablationen nach 5 Jahren bei 80% und nach 10 Jahren bei 63%.^{58,59} Bei persistierendem Vorhofflimmern ist die Langzeit-Rezidivfreiheit nach Ablation geringer und liegt nach 5 Jahren bei 43 bis 63% nach multiplen Ablationsprozeduren.^{60,61}

Ursächlich für Rezidive von Vorhofflimmern nach einer Katheterablation in Form einer Pulmonalvenenisolation sind zum einen elektrische Leitungserholungen im Bereich der zirkumferenziellen Läsionen um die Pulmonalvenenostien^{62,63}, zum anderen spielt das sogenannte extrapulmonale arrhythmogene Substrat bei einem Teil der Patienten mit Vorhofflimmern für die Initiierung und Aufrechterhaltung der Arrhythmie eine wesentliche Rolle.⁶³⁻⁶⁵ Die elektrische Leitungserholung ist nach wie vor ein wichtiger Faktor für das Auftreten von Arrhythmie rezidiven nach initial erfolgreicher Ablationsprozedur. Insgesamt scheint jedoch durch Verbesserung der Ablationstechniken die Qualität der dauerhaften Pulmonalvenenisolation bereits nach einer ersten Ablation zuzunehmen.^{66,67} Durch Optimierung des Katheterkontaktes während der Ablation, Anwendung von Anpressdruckmessungen an der Ablationskatheterspitze, standardisierten Ablationsindex basierten Leistungsabgaben und Verwendung von Single-Shot Devices der neuesten Generation finden sich bei einem zunehmend höheren Anteil an Patienten mit Vorhofflimmerrezidiven bei Re-Ablationseingriffen weiterhin komplett isolierte Pulmonalvenen.^{66,68,69} Der Anteil dieser Patienten lag vor einigen Jahre noch bei 0 bis 20% und wird aktuell mit bis zu 62% beschrieben.⁶⁸⁻⁷⁰

1.7 Atriale Fibrose und das arrhythmogene Substrat von Vorhofflimmern

Neben elektrisch triggernden Tachykardien aus den Pulmonalvenen spielen extrapulmonalvenöse Areale für die Initiierung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern sowie für das Wiederauftreten nach initial erfolgreicher Pulmonalvenenisolation eine wichtige Rolle. Es wird angenommen dass vor allem elektrische Re-Entry Mechanismen eine relevante Voraussetzung für die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern darstellen.⁷¹ Auf elektrischem Re-Entry basierende Arrhythmien werden in der Regel ausgelöst, wenn triggernde Extrasystolen oder Tachykardien auf ein erregbares Substrat treffen und dort unidirektionalen Leitungsblock in Bereichen von langsamer Erregungsleitung induzieren. Beide Voraussetzungen (Trigger und verändert leitenden Myocardgebiete) finden sich bei einem Teil der Patienten mit Vorhofflimmern auch in extrapulmonalvenösen Arealen. Zum einen wurden extrapulmonalvenöse fokale Triggerareale, die durch lokal erhöhte elektrische Erregung Vorhofflimmern initiieren und aufrechterhalten können, beschrieben.^{72,73} Zum anderen scheinen insbesondere linksatriale Vernarbungsareale hierfür von Bedeutung zu sein. Durch fibrotischen Umbau und Dilatation im Bereich des Vorhofmyokards entstehen elektrische Leitungsinhomogenitäten und -verzögerungen, die wiederum das Auftreten lokalisierter Makro- und Mikro-Re-Entry Tachykardien erleichtern.^{74,75} Fibrotische Veränderungen, die als Substrat für Vorhofflimmern Mechanismen für die Aufrechterhaltung der Arrhythmie begünstigen, finden sich typischer Weise bei persistierenden Formen von Vorhofflimmern häufiger und ausgeprägter als bei paroxysmalem Vorhofflimmern.⁷⁶ Insgesamt lässt sich bei vielen Patienten ein Progress der Dauer und Häufigkeit der Episoden von Vorhofflimmern von anfangs paroxysmalen und damit eher getriggerten Formen von Vorhofflimmern hin zu persistierenden und länger persistierenden Formen nachweisen.²⁷ Dieser Progress ist von einer Zunahme des arrhythmogenen fibrotisch narbigen Substrates im Vorhofmyokard begleitet.^{27,76} Mehrere klinische Risikofaktoren werden mit dem Progress des Vorhofflimmerns hin zu länger persistierenden Formen und einer Zunahme der atrialen Fibroseentwicklung in Zusammenhang gebracht. Alter, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, weibliches

Geschlecht, Diabetes, Adipositas und Herzinsuffizienz zeigen Korrelationen mit atrialer Fibrose bei Patienten mit Vorhofflimmern.⁷⁷

Neben diesen klinischen Faktoren, die mit einer Zunahme der atrialen Vernarbung assoziiert sein können, kann Vorhofflimmern selbst auch solche Veränderungen verstärken. Das Vorhandensein von länger andauerndem Vorhofflimmern beschleunigt sowohl ein elektrisches als auch strukturelles Remodelling, das wiederum die Aufrechterhaltung der Rhythmusstörung im Verlauf begünstigt.^{29,78} Das Ausmaß der extrapulmonalvenösen fibrotischen linksatrialen Veränderungen korreliert mit der Rezidivwahrscheinlichkeit nach einer Katheterablation von Vorhofflimmern in Form einer Pulmonalvenenisolation.^{65 79,80}

1.8 Bildgebende Darstellung atrialer Vernarbungsareale

Eine Darstellung des atrialen strukturellen Substrates von Vorhofflimmern ist im klinischen Setting daher zur Vorhersage der Prognose der Vorhofflimmerbehandlung, insbesondere einer Ablationsbehandlung sinnvoll.^{64,79} Zur qualitativen Identifikation wie auch zur genauen Quantifizierung von atrialen Vernarbungsarealen können unterschiedliche bildgebende Verfahren herangezogen werden. Echokardiographisch kann als einfacher Parameter einer pathologisch veränderten Vorhofanatomie die Vorhofgröße verwendet werden. Insbesondere das linksatriale Volumen korreliert mit der Dauer der Vorhofflimmerepisoden und zeigte sich in Studien prädiktiv für die Vorhersage von Rezidiven von Vorhofflimmern nach Katheterablation.⁸¹ Neben dem linksatrialen Volumen, korrelieren Veränderung des linksatrialen Strain und der linksatrialen Entleerung als weitere echokardiographische Parameter mit dem Ausmaß der Vernarbungsareale.⁸² Echokardiographisch lassen sich trotz der angeführten Korrelationsstudien zum Gesamtausmaß der Vernarbung keine genauen anatomisch räumlichen Zuordnungen der Vernarbungsareale im linken Vorhof durchführen. Die zwei gängigsten Methoden zur genauen Quantifizierung und gleichzeitig anatomisch räumlichen Zuordnung der Verteilung der linksatrialen Vernarbungsareale sind die Late-Gadolinium-Enhancement

Darstellung mittels kardialen MRT und die Low-Voltage Darstellung während des intraprozeduralen bipolaren Kathetermappings. Die Late-Gadolinium-Enhancement Darstellung im kardialen MRT ist eine nicht invasive Möglichkeit atriale Fibroseareale zu identifizieren und quantifizieren.⁸³ Unterschiedliche Quantifizierungsmethoden des atrialen Late-Gadolinium-Enhancements wurden beschrieben. Eine der am weitesten verbreiteten Klassifikationen ist die sogenannte Utah Klassifikation, die das prozentuale Ausmaß der Vernarbung in 4 Stadien einteilt.⁸⁴ In prospektiven multizentrischen Untersuchungen zeigte sich eine Assoziation des linksatrialen Vernarbungsmaßes nach Utah Klassifikation im MRT mit dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach Katheterablation.⁶⁵

Neben dem kardialen MRT ist das gängigste Verfahren zur Darstellung atrialer Vernarbungsareale die Low-Voltage Darstellung im Rahmen des intraprozeduralen elektroanatomischen Mappings.^{85,86}

1.9 Low Voltage Mapping

Elektroanatomische Mappingverfahren werden bei Katheterablationseingriffen eingesetzt, um eine anatomische Rekonstruktion kardialer und benachbarter extrakardialer Strukturen zu erhalten. Neben der anatomischen Rekonstruktion und der Positionsinformation einzelner Katheter lassen sich elektrische Signale über in den Kathetern eingebaute Elektroden ableiten und als Elektrogramminformationen der jeweiligen anatomischen Position in der Rekonstruktion zugeordnen.^{87,88} Durch schrittweises Abtasten der einzelnen Herzkammern mit unterschiedlichen Mappingkathetern kann eine Kartographie der elektrischen Erregungsabläufe von Herzrhythmusstörungen im Rahmen elektrischer Aktivierungsmappings erstellt werden.^{89,90} Das sogenannte Voltage Mapping ist eine weitere häufig angewandte Mapping Modalität und dient dazu mögliche arrhythmogene strukturelle Substrate komplexer Arrhythmien darzustellen. Typischerweise findet diese Mapping Methode daher bei der Katheterablation ventrikulärer und atrialer Tachykardien und bei der Katheterablation von Vorhofflimmern Anwendung.^{77,91,92} Beim Voltage Mapping

wird die lokal mit dem Mappingkatheter abgeleitete bipolare oder unipolare Signalamplitude als Voltagehöhe farblich kodiert auf der Mapping Hülle aufgetragen. Erniedrigte Voltagewerte findet man in Regionen mit geringerer Myokardmasse. Diese lassen sich darum typischerweise in Vernarbungsarealen nachweisen. Im Vorhof wird in der Regel ein bipolares Voltagemapping eingesetzt. Dabei werden Voltagewerte $\leq 0,5\text{mV}$ als vernarbt bzw. elektrisch veränderte Regionen definiert.⁹³ Für die Ableitung der bipolaren Signalamplitude werden benachbarte Elektroden unterschiedlicher Mappingkatheter angewendet, die sich durch unterschiedliche Gesamtanzahl und Größe der Elektroden, sowie einen unterschiedlichen Abstand der Elektroden auszeichnen. Bislang ist der Einfluss der verwendeten Mapping Elektroden auf die Darstellung der Vernarbungsareale nur teilweise untersucht. Neben dem verwendeten Mappingkatheter spielen weitere Faktoren wie die Ableitungsrichtung, Herzrhythmus, Gewebekontakt und Herzfrequenz eine Rolle für das Ausmaß der abgeleiteten Größe der Low-Voltage Areale. Zudem beeinflussen sie die Dauer des Ablaufes des intraprozeduralen Low Voltage Mappings.⁸⁶ Eine Standardisierung aller technischen Aspekte des Voltage mappings, insbesondere der zu verwenden Mappingkatheter und der Herzfrequenz während Mapperstellung existiert bislang nicht.

Obwohl Low-Voltage Areale als wichtiger Surrogat Parameter für atriale Fibrose gelten, gibt es bislang kaum histologische Validierungsstudien zu den genauen Cut-Off Werten veränderter Voltage und histologisch nachweisbarer atrialer Fibrose. Die Fibrosedarstellung mittels Late-Gadolinium-Enhancement im kardialen MRT zeigte in mehreren Vergleichsarbeiten eine Korrelation unterschiedlicher Stärke mit dem Ausmaß der gemappten Low-Voltage Areale.^{94,95} Das Low Voltage Mapping bietet im Vergleich zum kardialen MRT den potenziellen Vorteil einer direkten intraprozeduralen Darstellung möglicher Vernarbungsareale ohne die Notwendigkeit einer zweiten präprozeduralen vorbereitenden MRT-Untersuchung. Der Nachteil des Low-Voltage Mappings ist die Invasivität der Untersuchung oder, dass eine solches atriales Low-Voltage Mapping in der Regel nur bei bereits geplanter Ablationsprozedur durchgeführt wird. Eine nicht invasive Darstellung der atrialen Vernarbung ist vor allem im Hinblick auf die Planung einer

Katheterablation wünschenswert, da im Falle ausgeprägter atrialer Vernarbung der längerfristige Erfolg einer Rhythmisierung und Katheterablation deutlich eingeschränkt sind.⁶⁵ Zudem wird von vielen Untersuchern im Falle einer bekannten Vorhofvernarbung, insbesondere bei Vorliegen von persistierendem und chronisch persistierendem Vorhofflimmern die Katheterablation unter Hinzunahme von elektroanatomischen Mappingsysteme, die die Möglichkeit einer substratmodifizierenden ausgedehnteren Ablationsstrategie beinhalten gegenüber Single-Shot Techniken der Vorzug gegeben.⁹⁶ Insofern kann es von Vorteil sein bereits bei Planung der rhythmisierenden Therapie Kenntnis vom linksatrialen Vernarbungsgrad zu haben. Einfache nicht-invasive Marker zur Vorhersage der Vorhofvernarbung bieten unterschiedliche klinische Score-Systeme.^{97,98} Auch Veränderungen der P-Wellen im Ruhe-EKG könnten als einfach und nahezu überall verfügbare nicht-invasive Möglichkeit genutzt werden, um Vernarbungen des linken Vorhofes vorherzusagen.⁹⁹

1.10 Ablationsstrategien zur Therapie des extrapulmonalvenösen Substrates von Vorhofflimmern

Die Langzeit-Erfolgsraten der Katheterablation in Form einer Pulmonalvenenisolation sind insbesondere bei Patienten mit persistierendem und chronisch persistierendem im Vergleich zu paroxysmalem Vorhofflimmern weiterhin eingeschränkt.³ Aus diesem Grund wurden unterschiedliche Strategien der Katheterablation zusätzlich zur Isolation der Pulmonalvenen entwickelt. Ziel dieser extrapulmonalvenösen Ablationskonzepte ist, extrapulmonalvenöse Trigger oder auch Vernarbungsareale die durch lokalisierte Reentry-Mechanismen potenziell an der Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern und atrialen Tachykardien beteiligt sind, auszuschalten.⁸⁵

Zu diesen extrapulmonalvenösen Ablationsstrategien zählt die empirische Ablation linearer Ablationsläsionen im linken Vorhof, die in Abwandlung von der chirurgischen Cox-Maze Prozedur mittels Katheterablation eine Modifizierung möglicher arrhythmogener Areale und damit die Unterbindung möglicher Tachykardie Re-Entry Substrate zum Ziel hat.¹⁰⁰

Die beiden am häufigsten angewandten Ablationslinien, die initial im Rahmen einer empirischen Substratmodifikationstrategie entwickelt wurde, sind die linksatriale Dachlinie und die Linie im Bereich des Mitralanulus.¹⁰⁰ Neben der empirischen Ablation linearer linksatrialer Läsionen, ist die Ablation von Arealen mit komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen unter Vorhofflimmern, welche als Marker für lokalisierte Reentries und sogenannte Driver-Regions gelten, beschrieben worden.^{101,102} Außerdem wurden Ablationsansätze mit dem Ziel der Ablation vagaler Ganglien und der Ablation triggernder atrialer Tachykardien, die unter Isopreanlininfusion provoziert werden, beschrieben.^{103,104}

Viele dieser extrapulmonalvenösen zusätzlichen Ablationsstrategien zeigten initial zum Teil vielversprechenden Ergebnisse. In randomisierten kontrollierten Studien konnten die Vorteile solcher Ablationsstrategien häufig nicht mehr nachvollzogen werden. Zum Teil fehlen auch noch randomisierte multizentrische Studiendaten für manche dieser Strategien.^{105,106}

Auf der Suche nach sinnvollen Ablationszielen zur Behandlung von persistierendem Vorhofflimmern wurde zuletzt neben der empirischen Substratmodifikation in Standardpositionen bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, die individualisiert auf den jeweils nachgewiesenen Vernarbungsarealen basierende Ablation verfolgt. Hierbei werden Vernarbungsareale mittels Late enhancement Darstellung im kardialen MRT oder mittels Low-Voltage Darstellung im elektroanatomischen Map identifiziert und anschließend durch Katheterablation modifiziert.^{47,83,107} In Abhängigkeit von Form und Lokalisation der Vernarbungsareale werden hierbei lineare Ablationsläsionen durch die Vernarbung, flächige Ablationsläsionen oder auch zirkuläre um die Vernarbungsareale verlaufende Ablationsläsionen gesetzt. Erste randomisierte Studienergebnisse zeigten hier unterschiedliche Ergebnisse. Während die MRT basierte Substratmodifikation keine bessere Vorhofflimmerfreiheit im Verlauf zeigte, waren Low-Voltage basierte Ablationsstrategien zum Teil effektiver als die alleinige Pulmonalvenenisolation.^{27,108,109}

1.11 Gegenstand und Ziele der Untersuchung

Die Katheterablation von Vorhofflimmern stellt die am häufigsten durchgeführte Ablationsprozedur dar. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es unterschiedliche Aspekte der Substratmodifikation und des linksatrialen Low-Voltage-Mappings bei Katheterablationen von Vorhofflimmern herauszuarbeiten.

- Zum einen wurde die Ablation linksatrialer extrapulmonaler Linien im Bereich des Mitralklappenannulus untersucht. Hier sollte eine akute Änderung der Erregungsaktivierung des linken Vorhofohres als einfache Kontrollmöglichkeit der Erreichung eines Leitungsblockes analysiert werden. Außerdem wurden periprozedurale Unterschiede zweier Standard Ablationslinien (der anterioren und posterioren Mitralisthmuslinie) untersucht.
- Ferner wurden Faktoren des Low Voltage Mappings als Darstellungsmöglichkeit des linksatrialen arrhythmogenen Substrates von Vorhofflimmern analysiert. Hierbei wurden insbesondere die Auswirkung des angewendeten Mappingkatheters auf die lokalen Voltagedarstellungen ausgewertet. Zudem wurde die Vorhersagemöglichkeit von Low-Voltage Gebieten durch Auswertung der Signalamplituden am Koronarsinuskatheter und nicht invasiv durch Analyse der P-Wellen im 12-Kanal-EKG bestimmt. Außerdem wurden Optimierungsmöglichkeiten des linksatrialen Low Voltage Mappings durch konstantes atriales Pacing untersucht.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Echtzeit Evaluation des Erregungsleitungsblocks bei Ablation der anterioren Mitralannuluslinie anhand der sprunghaften Überleitungsverlängerung ins linke Vorhofohr

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit

Huemer M, Wutzler A, Parwani A, Attanasio P, Heiderfazel S, Ewertsen NC, Haverkamp W, Boldt LH. Left atrial appendage conduction jump for real-time evaluation of conduction block over the anterior mitral annulus line. J Cardiovasc Electrophysiol. 2015 Mar 24.

<https://doi.org/10.1111/jce.12670>

„Einleitung:

Die Beurteilung der elektrischen Erregungsleitung entlang einer linearen Ablationsläsion im Bereich des anterioren Mitralklappenannulus kann während laufender Radiofrequenzabgabe zeitaufwendig und schwierig sein. Ziel dieser Studie war es, die Leitungszeit vom Beginn der p-Welle und vom Ostium des Koronarsinus bis zum linken Vorhofohr als neue Methode der Leitungsblocküberwachung zu validieren.

Methoden:

Bei insgesamt 55 Patienten wurde die Erregungsleitung entlang der vorderen Mitralklappenannuluslinie untersucht. Wir überprüften die Vollständigkeit des Leitungsblocks mit Standardtechniken wie Differenzialstimulation, Mapping von Doppelpotentialen und Aktivierungsmapping. Diese bekannten Verfahren wurden mit einer neuen Methode verglichen, bei der es auf einem im linken Vorhof positionierten multipolaren Mapping-Katheter im Sinusrhythmus zu einer abrupten Verlängerung der Überleitungszeit begleitet von einer Änderung der Erregungssequenz kommt.

Ergebnisse:

Bei 51 (92,7 %) der Patienten wurde ein bidirektionaler Leitungsblock entlang der Ablationslinien erreicht. Vor der Ablation betrug die mittlere Überleitungszeit über die im Bereich der späteren Linie 59 ± 21 ms. Unter erfolgreicher Ablation kam es zu einem Anstieg auf 163 ± 43 ms Leitungszeit. Eine abrupte Verlängerung der Überleitungszeit in die das Vorhofrohr von mindestens 50ms wurde bei allen Patienten zum Zeitpunkt des Erreichens eines vollständigen Erregungsleitungsblockes beobachtet. Zudem wurde bei all diesen Patienten mit Leitungsblock eine Änderung der Leitungssequenz auf dem im linken Vorhof platzierten Multi-Elektroden-Katheter beobachtet.

Schlussfolgerungen:

Eine plötzliche sprunghafte Leitungsverlängerung von der P-Welle und Koronarsinus-Ostium ins linke Vorhofrohr begleitet von einer Änderung der Erregungssequenz am Multi-Elektroden-Katheter im linken Vorhofrohr im Sinusrhythmus, stellt eine einfache und zuverlässige Möglichkeit der Beat-to-Beat Überwachung der Erreichung eines Leitungsblockes entlang der anterioren Mitralklappenannulus Linie während laufender Radiofrequenzablation dar.“

Übersetzung durch den Autor

2.2. Vergleichsuntersuchung der anterioren mit der posterioren Mitralisthmus Ablationslinie bei Patienten mit perimitralem Vorhofflattern und persistierendem Vorhofflimmern

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit

Huemer M, Wutzler A, Parwani AS, Attanasio P, Matsuda H, Blaschke F, Boldt LH, Haverkamp W. Comparison of the anterior and posterior mitral isthmus ablation lines in patients with perimitral annulus flutter or persistent atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol. 2015 Nov;44(2):119-29.

<https://doi.org/10.1007/s10840-015-0033-1>

„Einleitung:

Die Katheterablation von linearen Läsionen im linken Vorhof stellt eine wirksame Behandlungsoption für perimitrales Vorhofflattern dar und wird häufig als Strategie zur Substratmodifikation bei persistierendem Vorhofflimmern eingesetzt. Die beiden gängigsten linearen Ablationen im Bereich des Mitralanulus sind die anteriore und die posteriore Mitralisthmuslinie. Ein Vergleich dieser beiden Varianten zur Ablation im Bereich des Mitralklappenannulus steht noch aus.

Methoden:

Eingeschlossen wurden Patienten, die sich einer Katheterablation entweder am anterioren oder am posterioren Mitralisthmus unterzogen. Analysiert wurden Prozedurerfolg, Erreichen eines Leitungsblockes, Prozedurdauern, Komplikationen und die Notwendigkeit einer Ablation im Bereich des Koronarsinus.

Ergebnisse:

Wir untersuchten 80 konsekutive Patienten, 40 (50%) mit einer anterioren und 40 (50%) mit einer posterioren Mitralisthmuslinie. 20 (25,0%) Patienten wiesen perimitrales Anulusflattern auf, die übrigen Patienten hatten persistierendes Vorhofflimmern. Ein bidirektionaler Leitungsblock wurde in der anterioren Gruppe in demselben Ausmaß (36 (90,0%)) wie in der posterioren Gruppe (30 (75,0%)) erreicht - statistisch nicht signifikant). Die Dauer des Eingriffs (18 ± 12 min vs. 34 ± 24 min, $p = 0,001$), die Dauer der Radiofrequenzenergieabgabe (11 ± 7 min vs. 18 ± 11 min, $p = 0,004$) und die Durchleuchtungszeit (2 ± 2 min vs. 8 ± 8 min, $p < 0,001$) waren allesamt signifikant niedriger in der anterioren Gruppe. Nur bei Patienten in der posterioren Gruppe musste eine Ablation über den Koronarsinus durchgeführt werden (24, 60,0 %).

Schlussfolgerungen:

Eine Ablation im Bereich der anterioren Mitralklappe zeigt die gleiche Erfolgsrate wie im Bereich der posterioren Mitralisthmus Die Katheterablation am anterioren Mitralisthmus ist mit signifikant kürzeren Prozedurdauern verbunden, ohne die Notwendigkeit einer Katheterablation im Koronarsinus.“

Übersetzung durch den Autor

2.3. Untersuchung zweier unterschiedlicher Mappingkatheter zur Ableitung des linksatrialen arrhythmogenen Substrates

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit

Huemer M, Qaiyumi D, Attanasio P, Parwani AS, Pieske B, Blaschke F, Boldt LH, Haverkamp W, Wutzler A. Does the extent of left atrial arrhythmogenic substrate depend on the electro anatomical mapping technique: Impact of pulmonary vein mapping catheter vs. ablation catheter. Europace. 2017 Aug 1;19(8):1293-1301.

<https://doi.org/10.1093/europace/euw185>

Zielsetzung

Bei persistierendem Vorhofflimmern wurden sowohl linksatriale Low Voltage Areale als auch komplex fraktionierte atriale Elektrogramme (CFAEs) als mögliches arrhythmogenes Substrat für die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns diskutiert. In Folge dessen werden bei Patienten, die sich einer Pulmonalvenenisolation unterziehen, diese Areale häufig als zusätzliche Ablationsziele herangezogen. Gegenwärtig werden optimale Mapping-Techniken für diese Substratindikatoren noch untersucht. Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen verschiedener Mapping-Katheter auf die Erkennung von Low Voltage Areas und CFAE zu analysieren.

Methoden und Ergebnisse

Bei 30 Patienten, die sich einer Katheterablation von Vorhofflimmern unterzogen, wurden jeweils zwei bipolare Voltage-Maps und zwei CFAE-Maps des linken Vorhofs mit den folgenden zwei verschiedenen Kathetern erstellt: ein 4-poliger Ablationskatheter (MAP, Mapping- und Ablationskatheter) (Elektrodengröße: Spitze: 4 mm, Ring: 1 mm; Abstand zwischen den Elektroden: 0,5-5-2 mm) und ein 10-poliger zirkulärer Pulmonalvenen-Kartierungskatheter (CMC) (Elektrodengröße: 1 mm; Abstand zwischen den Elektroden: 7-

7-7 mm). Nacheinander wurden dann Low Voltage - und CFAE-Flächengrößen zwischen den beiden Kathetern verglichen. Flächen mit einer bipolaren Spannung von $<0,5$ mV waren signifikant kleiner, wenn sie mit dem CMC im Vergleich zum MAP abgeleitet wurden (8,9+8,9 vs. 17,4+11,7 cm², $p=0,001$). Dies galt auch für eine bipolare Spannung von $<0,2$ mV (2,3+4,6 vs. 6,2+9,6 cm², $p=0,001$). Die Flächengröße der komplex fraktionierten atrialen Elektrogramme war signifikant größer, wenn sie mit der CMC-Gruppe im Vergleich zur MAP-Gruppe (14,6+10,9 vs. 19,4+9,4 cm², $p=0,011$) abgeleitet wurde.

Schlussfolgerung

Die Größe von Low Voltage und CFAE-Flächen variiert signifikant zwischen verschiedenen Mapping-Kathetern. Die Auswahl und Parameter der Mapping-Elektroden müssen darum bei der Beurteilung des elektroanatomischen Substrats von Vorhofflimmern mitberücksichtigt werden.“

Übersetzung durch den Autor

2.4 Atriale Stimulation zur Reduktion der Voltage-Mappingzeit bei Pulmonalvenenisolation

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit

Biewener S, Tscholl V, Nagel P, Landmesser U, Huemer M¹, Attanasio P¹. Reduction of mapping time in pulmonary vein isolation using atrial pacing during left atrial voltage map acquisition. J Electrocardiol. 2020 Nov-Dec;63:65-67.

¹ Shared last authorship

<https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.10.010>

„Einleitung:

3D-Mapping-Systeme werden bei der Radiofrequenz (RF) Pulmonalvenenisolation (PVI) eingesetzt, um die Katheternavigation zu erleichtern und zusätzliche elektroanatomische Informationen als Surrogatmarker für das Vorhandensein und die Lage von fibrotischem Vorhofmyokard zu erhalten. Elektrische Voltageinformationen können nur gemessen werden, wenn das Myokard depolarisiert ist. Durch niedrige Herzfrequenzen oder häufige Vorhofextrasystolen kann die Erstellung detaillierter linksatrialer Voltage Maps erheblich verlängert werden. In der vorliegenden Studie sollte der potenzielle Vorteil der Aufzeichnung von Spannungsinformationen während der atrialen Stimulation anstelle der Aufzeichnung im Sinusrhythmus untersucht werden.

Methoden und Ergebnisse:

Insgesamt wurden 40 Patienten in die Studie aufgenommen. Bei 20 Patienten wurde das Voltage Mapping im Sinusrhythmus und bei den folgenden 20 Patienten während atrialer Stimulation durchgeführt. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei $69,5 \pm 9,4$ Jahren, 17 der 40 Patienten (43 %) waren männlich. Alle Verfahren wurden mit dem Carto 3D Mapping-System durchgeführt. Für das linksatriale Voltage Mapping wurde ein multipolarer

zirkulärer Mapping-Katheter verwendet. Der Vorhof wurde über die proximalen Elektroden des Koronarsinuskatheters mit einer festen Zykluslänge von 600ms stimuliert. Beim Mapping während der Vorhofstimulation konnte die Mappingzeit um 35 % reduziert werden (441 s. (± 141) vs. 683 s. (± 203) $p = 0,029$), während gleichzeitig eine höhere Gesamtzahl von Mappingpunkten akquiriert werden konnte (908 ± 560 vs. 581 ± 150 , $p = 0.008$).

Schlussfolgerung:

Die Erfassung von Low Voltage Maps des linken Vorhofs während atrialer Stimulation reduziert die Mapping-Zeit signifikant. Da die Stimulation auch die Vergleichbarkeit elektroanatomischer Maps des linken Vorhofs verbessert, schlagen wir diese Vorgehensweise als einen möglichen Standard für diese Prozeduren vor.“

Übersetzung durch den Autor

2.5. Amplitude der Koronarsinussignale zur Vorhersage von linksatrialen Vernarbungsarealen

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit

Attanasio P, Qaiyumi D, Röhle R, Wutzler A, Safak E, Muntean B, Boldt LH, Pieske B, Haverkamp W, Huemer M. Coronary sinus signal amplitude predicts left atrial scarring. Acta Cardiol. 2017 Dec 22:1-6.

<https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1420438>

„Hintergrund:

Linksatriale Vernarbung gilt als kritische Komponente für die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern und wird mit dem Misserfolg einer katheterinterventionellen Therapie des Vorhofflimmerns in Verbindung gebracht. Eine verminderte bipolare Spannung (Low-Voltage) wurde als nützliches Instrument zur Quantifizierung von Narben im linken Vorhof vorgeschlagen. Wir hatten die Hypothese entwickelt, dass die Signale des Koronarsinuskatheters aufgrund ihrer anatomischen Lage zur Vorhersage des Ausmaßes der linksatrialen Low-Voltage genutzt werden könnten.

Methoden und Ergebnisse:

Insgesamt wurden 124 Patienten (42 % Frauen, Durchschnittsalter 66 ± 9 Jahre) eingeschlossen. Einundvierzig mit paroxysmalem und 83 mit persistierendem Vorhofflimmern. Größe und Verteilung der linksatrialen Niedervoltbereiche ($<0,5$ mV, gemessen im Sinusrhythmus) variierten erheblich unter den eingeschlossenen Patienten (Mittelwert: 34,9 %; Maximum: 94,6 %; Minimum: 0,4 %). Mittels Spearman-Korrelation ließ sich ein starker negativer Zusammenhang zwischen der bipolaren Spannung der Signale am Koronarsinuskatheter und dem Ausmaß der Vernarbung des linken Vorhofs feststellen ($R=-0,778$, $p < .0001$). Der optimale Grenzwert für die Vorhersage eines linksatrialen Low

Voltage Größenanteils von mehr als 50 % lag bei 1,9 mV. Für diesen Wert fanden wir eine Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurve von 0,982, mit einer Sensitivität von 97 % und einer Spezifität von 98%.

Schlussfolgerungen:

Es besteht eine starke negative Korrelation zwischen der Größe der linksatrialen Low-Voltage Areale (LVA) und der Amplitude des Koronarsinussignals. Mit zunehmender Größe der linksatrialen LVA nehmen die Koronarsinus-Signalamplituden ab, und umgekehrt. Basierend auf unseren Ergebnissen können durchschnittliche Koronarsinus Signalamplituden kleiner 1,9 mV als Prädiktor für einen Anteil der linksatrialen Low-Voltage Flächen von 50% verwendet werden.“

Übersetzung durch den Autor

2.6. Korrelation von P-Wellen Signalen mit linksatrialen Low-Voltage Arealen

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit

Schreiber T, Kähler N, Tscholl V, Nagel P, Blaschke F, Landmesser U, Attanasio P, Huemer M. Correlation of P-wave properties with the size of left atrial low voltage areas in patients with atrial fibrillation. J Electrocardiol. 2019 Jun 21;56:38-42.

<https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.06.008>

¹ Shared last authorship

„Hintergrund:

Linksatriale Low Voltage Areale (LVA) werden mit erhöhten Rezidivraten von Vorhofflimmern (AF) nach Katheterablation in Verbindung gebracht und können ein potenzielles Ablationsziel während des Eingriffs sein. Daher kann eine nicht-invasive Vorhersage des Vorhandenseins und der Verteilung von LVA den behandelnden Ärzten helfen, Erfolgswahrscheinlichkeiten einer Katheterablation vorherzusagen und die antiarrhythmische Therapie zu steuern.

Material und Methoden:

Dreiundsiebzig konsekutive Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern, bei denen zum ersten Mal eine linksatriale Katheterablation erfolgte, wurden in die Studie eingeschlossen. Die P-Wellen-Eigenschaften (Amplitude und Dauer) wurden in allen Extremitäten- und Präkordialableitungen in präinterventionellen Sinusrhythmus-Oberflächen-EKGs vermessen und mit der Gesamtgröße der LVAs korreliert. Die LVA wurde mit Hilfe von hochauflösenden Low Voltage Maps des linken Vorhofs im Sinusrhythmus aufgezeichnet. LVAs wurden dann manuell umrandet und ihre Gesamtgröße wurde in Prozent der gesamten LA-Oberfläche berechnet.

Ergebnisse:

Eine signifikante, inverse Korrelation zwischen der Größe der LVA und der P-Wellen-Amplitude zeigte sich für die Ableitungen I, II, aVR, aVF, V1, V4, V5 und V6. Außerdem wurde eine signifikante positive Korrelation zwischen der LVA-Größe und der Dauer der P-Welle für die Ableitungen V1, V2 und V3 beobachtet. Da sich die stärkste Korrelation für die Amplitude in Ableitung I zeigte ($R = -0,578$), wurde diese Ableitung verwendet, um einen potenziellen Grenzwert für die LVA-Vorhersage zu finden. Der beste Cut-off für eine P-Wellen-Amplitude in Ableitung I zur Vorhersage einer schweren Vernarbung (definiert als LVA-Größe $>35\%$, gemäß UTAH-Stadium IV) war $0,062$ mV. Die Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve lag bei $0,935$, mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 88% .

Schlussfolgerungen:

Dauer und Amplitude der P-Welle korrelieren signifikant mit der Größe der LVA und können als nicht-invasives Instrument zur Vorhersage einer schweren Vernarbung verwendet werden. Amplituden in Ableitung I, die kleiner als $0,062$ mV sind, wurden als prädiktiv für eine LVA $>35\%$ ermittelt.“

Übersetzung durch den Autor

3. Diskussion

Die Katheterablation ist eine wesentliche Therapieoption der rhythmuserhaltenden Strategie zur Behandlung von Vorhofflimmern. Die Anzahl der durchgeführten Katheterablationen nimmt stetig zu.¹¹⁰ Die Basis jeder Katheterablation von Vorhofflimmern ist die Pulmonalvenenisolation.³ Trotz der insgesamt guten Erfolgsraten dieses Eingriffes weisen Patienten mit persistierendem im Vergleich zu paroxysmalem Vorhofflimmern weiterhin eingeschränkte Ergebnisse nach Ablation auf.³ Der Unterschied zwischen diesen beiden Patientengruppen wird vor allem auf eine Zunahme des extrapulmonalvenösen arrhythmogenen Substrates zurückgeführt.^{27,76} Durch voranschreitendes atriales Remodelling unter persistierendem Vorhofflimmern sowie durch begleitende Risikofaktoren wie beispielsweise Alter, Niereninsuffizienz und arterielle Hypertonie kommt es zu einer Zunahme der atrialen Vernarbungsareale und es entsteht ein myokardiales Substrat für die Initiierung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern außerhalb der Pulmonalvenen.¹¹¹

Es wurden unterschiedliche Strategien zur Identifikation und Modifikation extrapulmonalvenöser Gebiete, die für Initiierung und Aufrechterhaltung von persistierendem Vorhofflimmern relevant sind, entwickelt.^{105,107,112,113} Bei einigen dieser Strategien wird empirisch eine Substratmodifikation durchgeführt ohne zuvor eine Darstellung der individuellen Narbenlast vorzunehmen. Bei anderen wird nach vorherigem elektroanatomischem Mapping das jeweilige elektrische Substrat bestimmt und modifiziert.¹¹⁴

Differenziertes linksatriales elektroanatomisches Mapping stellt einen essenziellen Bestandteil komplexer Ablationsstrategien von Vorhofflimmern, Vorhofflattern und atrialen Tachykardien dar. Zum einen wird ein sicheres Navigieren der Katheter durch eine detaillierte Darstellung und Rekonstruktion der anatomischen Verhältnisse im Bereich der Vorhöfe ermöglicht, zum anderen lassen sich anhand der elektrischen Eigenschaften und der elektrischen Erregungsaktivierung Ablationsziele identifizieren.¹¹⁵⁻¹¹⁸

Durch Darstellung der Signalamplitude kann ein Voltage Map des Vorhofes erstellt werden, wobei Areale mit verminderter Voltage zur Identifikation von Vernarbungen genutzt werden.¹⁰⁷ Diese Mappingform erfolgt typischerweise im Sinusrhythmus. Für Patienten im Vorhofflimmern wurde die Möglichkeit des Mappings sogenannter komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme (CFAE) beschrieben.¹⁰² Hierbei werden Areale mit typischen niedrigamplitudigen lang fraktionierten Signalmustern mit geringer Zykluslänge unter Vorhofflimmern identifiziert und im jeweiligen elektroanatomischen Map annotiert. Diese Signale dienen als Marker für ein abnormes Substrat, in dem es zur hochfrequenten lokalisierten elektrischen Reentries kommt, die die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern vorantreiben sollen.¹¹⁹

In klinischen Studien zeigten die unterschiedlichen substratmodifizierenden Ablationstrategien zum Teil uneinheitliche Ergebnisse. Eine der am meisten angewendeten empirischen Ablationsstrategien zur Substratmodifikation besteht in der Ablation linksatrialer linearer Läsionen zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation.¹⁰⁰ Grundlage dieser Strategie, die als eine Abwandlung der chirurgischen MAZE-Prozedur entstand, ist die Modifizierung und Defragmentierung des linken Vorhofes durch Ablation linearer Läsionen.^{120,121} Zwei sehr häufig angewendete lineare Ablationsläsionen sind die linksatriale Dachlinie als Verbindungslinie zwischen den beiden oberen Pulmonalvenen und Linie von den Pulmonalvenen zum Mitralklappenannulus.

3.1 Evaluation unterschiedlicher linearer Ablationsläsionen im Bereich des Mitralklappenannulus

Die Ablation linearer Läsionen im Bereich des Mitralklappenannulus wird zur Therapie von perimitralem Vorhofflattern und als Teil der Ablationsstrategie bei persistierendem Vorhofflimmern durchgeführt. Durch Verbindung zweier nicht elektrisch leitender Strukturen (des Mitralklappenannulus und eines Pulmonalvenenostiums) kann dauerhaft ein elektrischer Makroreentry um die Mitralklappe, das sogenannte perimitrale Vorhofflattern unterbunden werden.⁹⁰ Zudem wird die Ablation linearer Läsionen im Bereich des

Mitralklappenannulus im Rahmen einer Substratmodifikation zur Therapie von persistierendem Vorhofflimmern durchgeführt. Hierbei erfolgt die Katheterablation linearer linksatrialer Läsionen zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation.^{100,105,122} Ziel der Ablation linearer Läsionen in diesem Zusammenhang ist es mögliche Areale, die an Re-Entry Tachykardien, die der Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern dienen, beteiligt sind, auszuschalten oder zu modifizieren. Mittlerweile wurden mehrere Formen der Linienführung der Ablationsläsionen im Bereich des Mitralklappenannulus beschrieben. Die posteriore Mitralisthmuslinie wird vom Mitralklappenannulus zur linken unteren Pulmonalvene gezogen.¹¹¹ Die anteriore (oder auch modifizierte anteriore) Mitrallinie vom Mitralklappenannulus zur linken oberen Pulmonalvene anterior des Vorhofohres abladiert.¹²³ Die anteroseptale Mitrallinie wird vom Mitralklappenannulus zur rechten oberen oder unteren Pulmonalvene gezogen.¹²⁴ Zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Studie war die posteriore Mitralisthmuslinie die etablierteste Form der Linienführung und die anteriore Mitrallinie kam als eine möglich alternative Linie auf.¹¹¹ Die Ablation der posterioren Mitralisthmuslinie ist mit mehreren Herausforderungen assoziiert. Teilweise ist die Erreichung eines kompletten bidirektionalen Leitungsblockes schwierig zum einen aufgrund der Dicke des Myokards im Bereich des Mitralklappenannulus, zum anderen aufgrund von epikardialen Myokardverbindungen, die sich nur unter Abgabe von Radiofrequenz-Energie über den epikardial verlaufenden Koronarvenensinus blockieren lassen.¹²⁵ Eine Ablation im Bereich des distalen Koronarvenensinus oder im Bereich des superolateralen Mitralisthmus wiederum ist mit einem erhöhten Komplikationsrisiko in Form von Perikardtampondaden und Koronararterienverletzungen assoziiert.^{125,126} Zudem ist eine Positionierung des Ablationskatheters in den distalen Koronarsinus anatomisch nicht bei allen Patienten möglich. In unserem Studienkollektiv ließ sich in der Gruppe der posterioren Mitralisthmuslinie ein kompletter Leitungsblock lediglich bei 75% der Patienten etablieren. Bei 60% der Patienten war eine zusätzliche epikardiale Ablation via den Koronarvenensinus notwendig.

Aufgrund der technischen Herausforderungen der Komplettierung der posterioren Mitralisthmuslinie, wurden zu der initial beschriebenen Linienführung alternative

Linienführungen vom Mitralklappenannulus zu Pulmonalvenenostien beschrieben.^{111,123,124} Ziel der vorliegenden Arbeit war es die beiden zum Untersuchungszeitpunkt gängigsten Varianten (posteriorer Mitralisthmus und modifizierte anteriore Mitrallinie) miteinander zu vergleichen. Im Rahmen unserer nicht randomisierten Studie fanden wir eine vergleichbare akute periprozedurale Effektivität und Sicherheit der beiden Ablationsvarianten bei signifikant kürzeren Prozedurdauern und Ablationsabgabedauern und dem Verzicht auf eine Ablation im distalen Koronarsinus in der Gruppe der anterioren Mitralklappenisthmuslinie.¹²⁷ Auch andere Arbeitsgruppen fanden in ähnlichen nicht randomisierten Vergleichsstudien die anterioren Mitrallinie, akut in der Prozedur und teilweise auch im Langzeitverlauf effektiver als die posteriore Mitralisthmuslinie.^{128,129} Somit stellt die Ablation einer anterioren Mitralklappenlinie eine sinnvolle Alternative zur Ablation einer posterioren Mitralisthmuslinie dar, falls die Notwendigkeit einer Mitrallinienablation besteht. In weiterer Folge wurde in mehreren Arbeiten die Lokalisierung der geplanten Mitralklappen Ablationsline in Anpassung an das jeweilige individuell nachweisbare Narbensubstrat im Low Voltage Map propagiert.^{128,130,131} Dieses Vorgehen scheint mit einer höheren akuten Erreichbarkeit eines Leitungsblockes und einer geringeren Rezidivrate von atrialen Makroreentry Tachykardien im Langzeitverlauf assoziiert zu sein. Wir führen mittlerweile wie auch andere Arbeitsgruppen bei Notwendigkeit der Ablation einer Mitrallinie diese in Abhängigkeit vom lokalen Substrat und in der Regel aufgrund der technisch einfacheren Durchführbarkeit häufiger im anterioren Bereich durch.^{123,128}

3.2 Nachweis des Leitungsblockes entlang linearer linksatrialer Ablationsläsionen

Bei Ablation linearer atrialer Läsionen ist die Erreichung eines sicheren, transmuralen Leitungsblockes entlang der gesamten Ablationslinie essenziell, da unvollständig abladierte linksatriale Linien neues Substrat für spätere Reentrytachykardien darstellen können.¹³² Diese regelmäßigen atrialen Makroreentrytachykardien sind zum Teil Folge von vorherigen Ablationen und somit iatrogen verursachte Arrhythmien. Sie finden häufig auch bei Patienten, bei denen im Rahmen einer Substratmodifikation von Vorhofflimmern die

zusätzliche Ablation linearer Läsionen erfolgte.¹³³ Patienten, bei denen bereits bei Indexprozedur zur Therapie von Vorhofflimmern keine komplette Blockierung der linearen Ablationsläsion erreicht werden konnte, zeigen im Verlauf eine deutlich höhere Rate Vorhofflimmern und linksatrialen Makroreentrytachykardien.^{100,132}

Daher ist die Erreichung und der eindeutige periprozedurale Nachweis eines Leitungsblockes im Bereich einer linearen Ablationsläsion als Prozedurendpunkt wesentlich. Zur Evaluation der Vollständigkeit der linearen Läsionen im Bereich des Mitralklappenannulus wurden mehrere Mapping Methoden beschrieben, diese beinhalten Aktivierungsmapping, Differenzial-Pacing und Doppelpotenzial Mapping entlang der Linien.^{123,134} Diese Mapping Methoden sind zum Teil zeitaufwendig und können nicht unter laufender Ablationsenergieabgabe in einer Echtzeit Beat-to-Beat Messung durchgeführt werden, sondern benötigen ein zwischenzeitliches Stoppen der Ablationsenergieabgabe und Umpositionierung des Mappingkatheters. Eine Echtzeit Beat-to-Beat Leitungsblock Evaluation während laufender Ablationsenergieabgabe kann insbesondere bei länger andauernden aufwendigeren Prozeduren vorteilhaft sein. Eine solche Echtzeit -Evaluation der elektrischen Leitung wurde zuvor bereits für die posteriore Mitralthmusablation beschrieben.¹³⁵ Im Rahmen unserer Arbeit konnten wir erstmalig die Möglichkeit einer Echtzeit Beat-to-Beat Evaluation des Leitungsblockes unter Ablation der anterioren Mitralthmuslinie zeigen. Hierfür wird unter Ablation ein multipolarer zirkulärer Mappingkatheter ins linke Vorhofrohr positioniert. Im Sinusrhythmus wird dann unter Ablation die Veränderung der elektrischen Erregungsaktivierung im linken Vorhofrohr beurteilt. Eine plötzliche Veränderung der Richtung der Erregungsaktivierung am zirkulären Mappingkatheter, begleitet von einer sprunghaften Leitungsverzögerung in das linke Vorhofrohr dient hierbei als einfacher Marker für das Erkennen eines Leitungsblockes während laufender Radiofrequenzenergieabgabe entlang der anterioren Mitrallinie.¹³⁶

Wie oben bereits angeführt wird die Ablation linksatrialer linearer Läsionen zur Therapie von Makroreentry Tachykardien und darüber hinaus insbesondere auch zur Substratmodifikation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern angewandt. Die Studienlage zum Nutzen einer solchen zusätzlichen linearen Ablationsstrategie über die

einfache Pulmonalvenenisolation hinaus ist nicht eindeutig.³ In initialen Studien zeigte diese zusätzliche Ablation ein verbessertes Ablationsergebnis als die alleinige Pulmonalvenenisolation.^{90,101} In einer späteren multizentrischen randomisierten Studie (STAR AF 2 Trial) konnte unter primärer Ablation linearer linksatrialer Läsionen zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern kein zusätzlicher Vorteil mehr gezeigt werden.¹⁰⁵ Die Ablation der linearen Läsionen erfolgt in dieser Studie unabhängig von einer vorherigen Narbendarstellung und im Randomisierungsarm empirisch bei allen Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern. Auch die Strategie der zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation durchgeführten CFAE Ablation brachte in dieser Studie keinen Vorteil. In beiden Substrat-basierten Behandlungsarmen zeigte sich sogar eine Tendenz zur höheren Rezidivrate ohne statistische Signifikanz zu erreichen und eine signifikant längere Prozedurdauer im Vergleich zur alleinigen Pulmonalvenenisolation bei persistierendem Vorhofflimmern.¹⁰⁵ Mögliche Ursache dieser tendenziell erhöhten Rezidivraten unter zusätzlicher Ablation könnte die iatrogene Schaffung eines neuen arrhythmogenen Substrates für spätere Makro- und Mikro-Reentry Tachykardien sein, was insbesondere im Falle von inkomplett abladierten Linien auftreten kann.¹³³ Der hypothetische Vorteil einer Substratmodifikation durch lineare Läsionen könnte möglicherweise auch nur bei vorhandenem Narbensubstrat im Bereich der geplanten Ablationen eine zusätzliche Wirkung zeigen. Nicht alle Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern weisen Low Voltage Veränderungen auf.¹⁰⁷ Bei der oben angeführten randomisierten Vergleichsstudie bei persistierendem Vorhofflimmern erfolgte keine vorherige Erstellung von intraprozeduralen Low Voltage Maps oder MRT basierte Narbendarstellungen und die substratmodifizierende Therapiestrategie wurde unabhängig davon eingesetzt.¹⁰⁵

Aktuell werden lineare Läsionen aufgrund des unsicheren Nutzens der empirischen Ablation zur Therapie von persistierendem Vorhofflimmern zunehmend nur noch individualisiert an das nachweisbare narbige Substrat angepasst, abladiert.^{128,130,131} Das bedeutet, dass eine Substratmodifikation durch Ablation linearer Läsionen nur im Falle von nachweisbar narbig veränderten Myokardes im Bereich der geplanten Linie abladiert wird.

Diese individualisierten Therapiekonzepte gewinnen zusätzlich an Bedeutung, wobei unterschiedliche Strategien zur Narbendarstellung und –modifikation derzeit in Studien geprüft werden.^{107,109}

3.3 Optimierung des Low Voltage Mappings zur Darstellung des linksatrialen arrhythmogenen Substrates

Linksatriale Vernarbungsareale gelten als Prädiktoren für das Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach initialer Pulmonalvenenisolation.^{64,84} Die zwei gängigsten beschriebenen Konzepte zur Darstellung und Quantifizierung dieser Substratareale sind das linksatriale Low Voltage Mapping und die Late Enhancement Darstellung im kardialen MRT. Das gemessene Ausmaß zwischen diesen beiden Darstellungsformen ist nicht komplett übereinstimmend, wobei frühere Studien eine moderate Korrelation fanden.¹³⁷ Aktuellere Messungen zeigen zum Teil jedoch auch große Unterschiede in der lokalen Verteilung von katheterbasiert gemappten Low-Voltage Arealen und Late Gadolinium Enhancement Regionen im MRT.¹³⁸ Zudem wurden von unterschiedlichen Arbeitsgruppen verschiedene Varianten der Narbenquantifizierung im kardialen MRT beschrieben, die sich nicht von allen Untersuchern gleichermaßen reproduzieren lassen und die in Vergleichsuntersuchungen nicht bei allen Patienten das gleich Ausmaß an Vorhofvernarbung darstellen.¹³⁸ Ein praktischer Nachteil der Vorhof Late Enhancement Darstellung im MRT, ist das diese technisch aufwendig ist und darum momentan klinisch nicht überall und vor allem kurzfristig zur Verfügung steht. Eine erst kürzlich veröffentlichte prospektiv randomisierte Multizenterstudie zur Untersuchung des zusätzlichen Nutzens der Ablation Late Enhancement basiert dargestellter Vernarbungsareale konnte vorangehende positive Studienergebnisse dieser Ablationstechnik nicht bestätigen.⁸³ Die ausgedehntere Ablation der MRT basierten Vernarbungsareale im Vorhof zeigte in dieser Studie im Vergleich zur alleinigen Pulmonalvenenisolation hinsichtlich der Vorhofflimmerfreiheit im Verlauf keinen zusätzlichen Nutzen. Sie war jedoch mit einer höheren prozedurbezogenen Komplikations- und Schlaganfallrate assoziiert.

Die zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation durchgeführte Ablation von Narbenarealen, die mittels Low-Voltage Mapping identifiziert wurden zeigte in mehreren initialen, größtenteils nicht randomisierten Studien, einen Vorteil für die Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern.^{107,139,140} Beim Low-Voltage Mapping werden Areale mit einer lokalen Signalamplitude unter 0,5mV üblicherweise als abnorme Areale definiert und im Rahmen der individualisiert auf diesen Vernarbungsdarstellungen aufbauenden Ablationsstrategie modifiziert. Diese Narbenmodifizierung beinhaltet zum Teil flächige Ablationen kleinerer Areale, zum Teil ein Umkreisen und elektrisches Isolieren größerer Areale und häufig auch lineare Ablationen entlang oder durch diese Areale.^{107,108} Auch in aktuelleren multizentrisch randomisierten Untersuchungen konnte ein Vorteil einer individualisierten Ablationsstrategie basierend auf Vorhof Low Voltage Arealen gezeigt werden.^{59,108} In diesen Studie kam es bei einer solchen Low-Voltage basierten Ablationsstrategie anders als bei der MRT-basierten Strategie zu keinen erhöhten Komplikationsraten unter Ablation der Narbenareale.

Trotzdem ist die optimale Low-Voltage Mapping- und Ablationsstrategie bislang noch nicht ausreichend gut standardisiert. Typischerweise werden bipolare Voltageamplituden unter 0,5mV als pathologisch angesehen. Der Cut-Off Wert von 0,5mV ist nicht gut histologisch evaluiert. Er entstand im Rahmen von Mappingstudien, die die 5% Perzentilen aller gesammelten Voltage Mapping Punkte in einem Kollektiv als pathologisch verändert definierten.^{64,141} Andere Autoren kommen mit einer ähnlichen Methodik zum Teil auch auf andere Cut-Off Werte, die Bereichen zwischen 0,4mV und 1,1mV liegen.^{142,143} Dennoch hat sich in der Mehrzahl der publizierten Studien der Cut-Off von 0,5mV in Mappingstudien wie auch Ablationsstudien durchgesetzt. Studien, die eine Voltage basierte Ablationsstrategie verfolgten und dem Cut-Off von 0,5mV als Substratmarker arbeiteten, konnten positive Effekte zeigen, was zumindest in der klinischen Evaluation eine Berechtigung für diesen Grenzwert begründet.^{64,107,109}

Darstellung und Ausmaß der Low Voltage Areale wird neben dem verwendeten Cut-Off Wert von weiteren Faktoren relevant beeinflusst. So ist beispielsweise der Rhythmus (Vorhofflimmern vs. Sinusrhythmus) maßgeblich für die abgeleiteten Signalamplituden, die

sich unter Vorhofflimmern kleiner und in der Amplitudenhöhe wechselnd darstellen und teilweise nur mäßig bis schlecht mit den im Sinusrhythmus abgeleiteten Arealen korrelieren.^{144,145} Das klinische Vorgehen bezüglich des optimalen Rhythmus zur Voltage-Maperfassung ist derzeit nicht standardisiert, obgleich die meisten Untersucher Voltage Maps im Sinusrhythmus oder unter langsamer starrfrequent stimuliertem Vorhofrhythmus erstellen.⁸⁶

In der Regel werden für die Ablation von Vorhofflimmern bipolare Voltage Maps herangezogen, die durch Mapping der abgeleiteten Signalamplituden zweier benachbarten Katheterelektroden entstehen.⁸⁶ Als Mappingkatheter können verschiedene Multielektrodenkatheter verwendet werden. Eine Standardisierung zu den optimalen Eigenschaften des Mappingkatheters für Low Voltage Darstellungen existiert nicht. Die derzeit verwendeten Mappingkatheter weisen jeweils unterschiedliche Elektrodengrößen und einen unterschiedlichen Elektrodenabstand auf. Sowohl die Elektrodengröße, als auch der Abstand der Ableitungselektroden können die Höhe der abgeleiteten Signalamplitude und damit das Ausmaß des jeweiligen Low-Voltagegebietes beeinflussen.^{146,147} In der von uns durchgeführten Arbeit zum Vergleich zwei unterschiedlicher Standardmappingkatheter fanden wir signifikante Unterschiede im Ausmaß des nachweisbaren Substrates in Abhängigkeit des verwendeten Mappingkatheters. Als Surrogatparameter für das linksatriale arrhythmogene Substrat wurden Low-Voltage Areale, die unter Sinusrhythmus aufgezeichnet wurden, verwendet. Unter Vorhofflimmern wurden CFAE Areale als Surrogatparameter untersucht. Das Ausmaß der nachweisbaren Low Voltage Areale war mit dem multipolaren Pulmonalvenen-Mappingkatheter im Vergleich zum Ablationskatheter signifikant geringer.¹⁴⁸ Die unter Vorhofflimmern gemappten CFAE Areale verhielten sich umgekehrt. Die Ausmaße der CFAE Areale stellten sich mit dem Pulmonalvenen-Mappingkatheter signifikant größer dar als mit dem Ablationskatheter. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Arbeitsgruppen publiziert.^{141,149} Die beiden verwendeten Mappingkatheter unterscheiden sich in Elektrodengröße und im Elektrodenabstand. Ein zunehmender Elektrodenabstand war in anderen Vergleichsstudien mit einer Zunahme der abgeleiteten Signalamplitude assoziiert.¹⁴¹

Dieser Effekt kann zum einen mit einer Zunahme der Spannungsdifferenz bei größerem Abstand zwischen den beiden Ableitelektroden erklärt werden. Zudem kommt es mit größerem Elektrodenabstand zu einer vermehrten Ableitung von umgebenden Farfieldsignalen.¹⁴⁷

Basierend auf den Ergebnissen unserer Arbeit und ähnlichen Studien anderer Arbeitsgruppen, lässt sich schlussfolgern dass sich das Ausmaß des dargestellten arrhythmogenen Substrates in Abhängigkeit vom verwendeten Mappingkatheter unterschiedlich darstellt.¹⁴¹ Dieses Ergebnis hat sowohl für eine geplante Ablationsstrategie dieser Areale als auch für die Interpretation von Studien, die das arrhythmogene Substrat untersuchen, Relevanz und unterstreicht die Notwendigkeit einer Standardisierung der Mappingbedingungen bei der Aufzeichnung von Low-Voltage Arealen. Die bislang vorliegenden Studien zum Low-Voltage Mapping und darauf basierenden Ablationsstrategien verwendeten in Regel unterschiedliche Katheter.⁸⁶ Dennoch scheinen im klinischen Alltag Multielektrodenkatheter, die sich durch eine Vielzahl relativ kleiner Mappingelektroden ($\leq 1\text{mm}$) auszeichnen, einen Vorteil hinsichtlich der schnelleren Erstellung hochauflösender Low Voltage Maps mit einer höheren Abgreifpunktedichte und damit potenziell höheren Genauigkeit zu zeigen. Auch in unserer Kathetervergleichsstudie konnten wir mit dem Pulmonalvenenmappingkatheter, der 10 Mappingelektroden aufweist, in gleicher Zeit eine höhere Anzahl an Mappingpunkten erstellen.¹⁴⁸ Neben dem Abstand der ableitenden bipolaren Katheterelektroden, spielt auch die Positionierung der bipolaren Elektrodenpaare im Verhältnis zur Erregungsausbreitungsrichtung entlang des Myokardes eine wesentliche Rolle. Eine Erregungsfront in Richtung des ableitenden Elektrodenpaare erzeugt eine maximale Spannungsdifferenz zwischen den ableitenden Elektroden und damit ein hohes Voltagepotenzial, während parallel zur Erregungsfront angeordnete Elektrodenpaare eine minimale bzw gar keine Spannungsdifferenz aufweisen.^{150,151} Eine technische Neuerung mit der versucht wird diesen Nachteil des herkömmlichen bipolaren Voltage Mappings zu umgehen, ist das sogenannte omnipolare Mapping. Hierbei werden elektrische Signale mit einem Mappingkatheter unabhängig von der Erregungsrichtung aufgezeichnet. Der dabei

eingesetzte Mappingkatheter besitzt multiple Elektroden, die sich alle in einem zueinander fixen Abstandverhältnis befinden. Das jeweils höchste bipolare Potenzial mehrerer in unterschiedlichen Raumrichtungen angeordneter Elektrodenpaare wird dargestellt. In ersten klinischen Studien zeigte diese Mappingmethode deutlich unterschiedliche Low-Voltage Areale im Vergleich zu herkömmlichen bipolaren Mappingmethoden.¹⁵² Klinische Studien die den Einfluss auf eine Ablationstrategie basierend auf omnipolarem Mapping evaluiert haben, stehen derzeit noch aus.

Neben dem verwendeten Mappingkatheter und den damit einhergehenden Elektrodengrößen und Elektrodenabständen wird die Ableitung von Voltage Maps auch wesentlich von Zykluslänge des Vorhofrhythmus beeinflusst. In der Regel werden Voltage Maps in einem stabilen langsamen Rhythmus erstellt. Mit abnehmender Zykluslänge des Vorhofrhythmus kommt es zu einer Verminderung der lokalen Voltage.¹⁵³ Dieser zykluslängenabhängige Effekt auf die Signalamplitudenhöhe spielt wahrscheinlich vor allem bei relativ geringen Zykluslängen eine Rolle. In Vergleichsstudien zur Voltagehöhe bei unterschiedlichen Zykluslängen fanden sich wesentliche Verringerungen der Signalamplituden bei Zykluslängen von 300ms im Vergleich zu 600ms.^{153,154} Die zykluslängenabhängigen Unterschiede der lokalen Voltage werden teilweise auch von Arbeitsgruppen zur Identifizierung möglicher verborgener Substratareale von Vorhofflimmern und linksatrialen Reentrytachykardien angewandt, da sich bei manchen Patienten nur unter schnellerer Stimulation Low Voltage Areale zeigen.^{155,156} Zum Teil sind die Ausmaße der lokalisierten Low Voltage Areale auch von der Richtung der Erregungsfront abhängig, weshalb die das sogenannte dynamische Substratmapping, das neben einer variablen Anpassung der Stimulationszykluslänge auch unterschiedliche Stimulationsorte zur Detektion von verborgenem Substrat anwendet, propagiert.¹⁵⁶ Obwohl es aktuell keinen klar definierten Standard gibt, werden von den meisten Untersuchern Voltage Maps jedoch unter Sinusrhythmus oder regelmäßigem langsamem stimuliertem Vorhofrhythmus erstellt.^{85,86} Da vorzeitig einfallende Extrasystolen potenziell zu einer Verminderung der abgeleiteten Signalamplitude führen, ist eine stabile Zykluslänge beim Mapping wesentlich. Zum Teil kann das Warten auf stabile (Extrasystolen-freie)

Sinusrhythmusphasen oder eine vorhandene Sinusbradykardie die Map-Erstellung jedoch letztlich deutlich verzögern. Vor dem Hintergrund möglicher weiterer prozeduraler Optimierungen der Erstellung des Low Voltage Maps, welches üblicherweise am Anfang der Ablationsprozedur durchgeführt wird, verglichen wir in unserer Arbeit das Mapping unter konstanter Vorhofstimulation mit 600ms über den Koronarsinuskatheter mit dem Mapping unter Sinusrhythmus.¹⁵⁷ Wir konnten eine deutlich kürzere Mappingzeit bei dennoch höherer Anzahl abgeleiteter Mappingabtastpunkte nachweisen. Seither verwendet wird diese Mapping Methode als optimierten Prozedurstandard in unseren elektrophysiologischen Katheterlaboren.

Dennoch ist insgesamt eine Standardisierung der Voltage-Map Erstellung notwendig, die die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen zur Quantifizierung und Ablationstherapie von Low Voltage Arealen erleichtern würde.

3.4 Vorhersage des Ausmaßes linksatrialer Low-Voltage Areale

Nicht bei allen elektrophysiologischen Untersuchungen erfolgt ein linksatriales Voltage Mapping. Beispielsweise wird bei vielen Single Shot Ablationstechniken wie der Kryoballon Ablation von Vorhofflimmern oder bei der Katheterablation von typischem rechtstrikularem Vorhofflattern kein linksatriales Voltage Map erstellt. Dennoch könnte auch bei diesen Prozeduren ein Kenntnis des Ausmaßes der linksatrialen Vernarbung zur weiteren Prognoseabschätzung der Vorhofflimmertherapie und der Planung möglicher weiterer Ablationsprozeduren nützlich sein.⁶⁴ Bei nahezu jeder elektrophysiologischen Untersuchung wird ein Koronarvenensinuskatheter als Standardvorhofkatheter positioniert. Der Koronarvenensinus liegt anatomisch um den linken Vorhof. Dies war der Hintergrund für die Durchführung unserer Korrelationsstudie zu den Signalamplituden im Bereich des Koronarsinus mit dem Ausmaß der linksatrialen Vernarbungsareale. Wir fanden in dieser Mappingstudie eine starke negative Korrelation zwischen den Signalamplituden am 10-poligen Koronarvenensinuskatheter und der Größe der linksatrialen Low Voltage Areale. Also je niedriger die Vorhof-Signalamplitude am

Koronarsinuskatheter, umso größer stellten sich Low-Voltage Flächen dar. Eine mittlere Koronarsinusamplitude von kleiner 1,9mV zeigte sich als zuverlässiger Prädiktor zur Vorhersage von schweren linksatrialen Vernarbungen. Diese kann mit einem Standard-Koronarsinuskatheter im Rahmen jeder elektrophysiologischen Untersuchung schnell und unkompliziert bestimmt werden und bietet damit eine einfache Möglichkeit der Vorhersage von schwerer linksatrialer Vernarbung, welche ggf. auch für zukünftige Therapieentscheidung mit herangezogen werden kann.

Neben der invasiven Vorhersage linksatrialer Low-Voltage-Areale ist eine nicht invasive Vorhersagemöglichkeit zur Planung der weiteren Therapie wünschenswert, da der Erfolg der Katheterablation wesentlich vom extrapulmonalen Vernarbungsmaß abhängt und bei stark ausgeprägter Vernarbung ggf. eine primäre invasive Ablationstherapie keinen hohen Effekt zeigen könnte.⁶⁵ Zudem kann es sinnvoll sein bei hoher Wahrscheinlichkeit für ein ausgeprägtere linksatriale Vernarbungen primär eine Ablationstechnik zu wählen, die mittels 3D Mappingsystemen die genauere Narbendarstellung und eine darauf basierende Narbenmodifikationsstrategie ermöglicht. Die Quantifizierung des Vernarbungsmaßes im kardialen MRT ist in der klinischen Routine nicht für jeden Patienten kurzfristig durchführbar. Auf der Suche nach einem einfachen nicht invasiven Marker zur Low Voltage Vorhersage, führten wir eine Korrelationsstudie mit Vermessung (Amplitude und Dauer) der P-Wellen im 12-Kanal-EKG durch. Wir fanden die stärkste negative Korrelation zwischen dem linksatrialen Low Voltage Ausmaß mit einer verminderten P-Wellen Amplitude in der Ableitung I des 12-Kanal-EKGs. Eine P-Wellenamplitude <0.062 mV zeigte gute Vorhersagewerte für ein extrapulmonalvenöses Low Voltage Ausmaß von mehr als 35% der linken Vorhoffläche.¹⁵⁸ Auch andere Arbeitsgruppen fanden eine Korrelation zwischen P-Wellen Charakteristika und Vorhofvernarbung.^{159,160} Basierend auf unseren Studienergebnissen kann eine verminderte P-Wellenamplitude bei Analyse der P-Welle als eine einfache, nicht invasive und nahezu uneingeschränkt zur Verfügung stehende Methode angewandt werden, um mögliche Vorhofvernarbungen vorherzusagen. Neben der P-Wellen Analyse im 12-Kanal EKG wurden als weiteren einfache Vorhersagemöglichkeit von linksatrialen Low-Voltage

Arealen unterschiedliche klinische Scores basierend auf klinischen Parameter von anderen Arbeitsgruppen entwickelt.^{97,161,162} Zu den in diesen Scores gehäuft auftretenden klinischen Parametern zählen weibliches Geschlecht, höheres Lebensalter, eingeschränkte Nierenfunktion, Vorhofvergrößerung, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Herzinsuffizienz. Vergleichsstudien der P-Wellen Analyse mit klinischen prädiktiven Scores und prospektive Studien zur Evaluation der EKG Marker für die Bedeutung der Therapiesteuerung im Rahmen der rhythmuserhaltenden Therapie von Vorhofflimmern stehen noch aus.

4. Zusammenfassung

Die Katheterablation von Vorhofflimmern stellt einen essenziellen Bestandteil der rhythmuserhaltenden Therapie von Vorhofflimmern dar. Die alleinige Pulmonalvenenisolation zeigt vor allem bei Patienten mit länger persistierendem Vorhofflimmern noch suboptimale Therapieergebnisse, was auf extrapulmonal auftretende arrhythmogene Trigger und eine Zunahme des extrapulmonalvenösen atrialen Narbensubstrates zurückgeführt wird. Zahlreiche Katheterablationsstrategien zur Identifikation und Modifikation dieses extrapulmonalvenösen arrhythmogenen Substrates von Vorhofflimmern wurden entwickelt.

Für die Katheterablation extrapulmonalvenöser Ziele ist ein differenziertes elektroanatomisches Mapping des Vorhofes essenziell. Es ermöglicht eine detailgenaue Darstellung anatomischer Strukturen, wie auch die Integration elektrischer Signalinformationen, die als Surrogatparameter für das zugrundeliegende Substrat herangezogen werden.

Eine häufig angewandte extrapulmonale Ablationstechnik ist die Ablation linearer Läsionen im Linken Vorhof. Eine der meist angewendeten linearen Läsionen wird im Bereich des Mitralklappenannulus ablatiert, wo die anterior am LA-Septums vor dem Vorhofrohr geführte Ablationslinie eine gute Alternative zur teilweise technisch aufwendiger zu ablatierenden posterioren Mitralisthmuslinie ist. Bei Ablation linearer Läsionen ist die Erreichung eines sicheren elektrischen Leitungsblockes entlang der Ablationslinien zur Verhinderung von Rezidiven nach Ablation essenziell. Eine simple Methode der Echtzeit Beat-to-beat Beurteilung des Leitungsblockes entlang der anterioren Mitralkanuluslinie besteht in der Beurteilung der Erregung in das linke Vorhofrohr, welche sich typischerweise mit Erreichen eines Leitungsblockes plötzlich sprunghaft verlängert.

Zunehmend werden extrapulmonale Ablationsziele wie beispielsweise linksatriale lineare Läsionen nicht mehr empirisch therapiert, sondern individualisiert an das jeweilige arrhythmogene Substrat des Vorhofes angepasst, ablatiert. Vor allem das intraprozedurale Low Voltage Mapping stellt eine vielversprechende Möglichkeit dar, Narbenareale zu identifizieren und individualisiert durch Ablation zu modifizieren. Das

Ausmaß der linksatrialen Narbenareale korreliert mit dem Erfolg der Pulmonalvenenisolation, weshalb die Kenntnis der Vorhofvernarbung bereits bei Prozedurplanung oder vor möglichen Re-Ablationseingriffen sinnvoll ist. Eine einfache Möglichkeit ausgeprägte linksatriale Vernarbungen vorherzusagen ohne ein komplettes linksatriales Low Voltage Map zu erstellen, besteht in der Ableitung der Signalamplituden des Koronarvenensinuskatheters. Dieser Katheter wird bei nahezu allen elektrophysiologischen Untersuchungen eingesetzt. Die mittlere Signalamplitude korreliert mit dem Ausmaß der Low-Voltage Areale. Neben der invasiven Vorhersage besteht darüber hinaus als einfache und überall verfügbare nicht-invasive Messmethode die Analyse der P-Wellenamplitude des 12-Kanal-EKGs. Starke Verringerungen der P-Wellenamplitude in Ableitung I korrelieren mit einer ausgeprägten Vorhofvernarbung im Low Voltage Map.

Das Ausmaß der abgeleiteten Low Voltage Areale im bipolaren Voltage Map hängt von zahlreichen Faktoren wie Grundrhythmus, ableitender Elektrodengröße und Elektrodenabstand des jeweiligen Mappingkatheters ab. Zur Optimierung der Mappingdauern kann es sinnvoll sein, das Voltage Mapping unter konstanter Vorhofstimulation mit multipolaren Mappingkathetern durchzuführen. Technisch werden zunehmend hochauflösendere Mappingkatheter entwickelt und klinisch eingesetzt, die unter Verwendung von multiplen Mikroelektroden detaillierte elektroanatomische Rekonstruktionen des linken Vorhofes ermöglichen. Im Zusammenhang des Low-Voltage Mappings fehlen derzeit noch klare Standards und Grenzwerte für die Definition von Low-Voltage Arealen in Abhängigkeit dieser neuen Mappingkatheter. Sowohl eine Mapping Standardisierung als auch eine Standardisierung der Art der Low-Voltage Modifikation mittels Katheterablation werden in zukünftigen Studien eine wichtige Rolle spielen.

5. Literaturangaben

1. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001486. doi: 10.1161/JAHA.114.001486
2. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994;271:840-844.
3. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace.* 2018;20:e1-e160. doi: 10.1093/europace/eux274
4. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;110:1042-1046. doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
5. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol.* 2013;112:1142-1147. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.063
6. Nalliah CJ, Sanders P, Kalman JM. The Impact of Diet and Lifestyle on Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20:137. doi: 10.1007/s11886-018-1082-8
7. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370:2478-2486. doi: 10.1056/NEJMoa1313600
8. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, Balasubramanian V, Russo AM, Rajmane A, Cheung L, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;381:1909-1917. doi: 10.1056/NEJMoa1901183
9. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;98:946-952. doi: 10.1161/01.cir.98.10.946
10. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J.* 2013;34:1061-1067. doi: 10.1093/eurheartj/ehs469
11. Ceonodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries. *Stroke Res Treat.* 2017;2017:8593207. doi: 10.1155/2017/8593207
12. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107:2920-2925. doi: 10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E
13. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol.* 1998;32:695-703. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00297-6
14. An Y, Ogawa H, Yamashita Y, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Esato M, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, et al. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2019;5:35-42. doi: 10.1093/ehjqcco/qcy033
15. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart.* 2020;106:10-17. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314898
16. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, Spolveri S, Baruffi MC, Landini G, Ghetti A, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke.* 2001;32:392-398. doi: 10.1161/01.str.32.2.392
17. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke.* 2016;47:895-900. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012004
18. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263-272. doi: 10.1378/chest.09-1584
19. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955-962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0

20. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, Luo X, Mardekian J, Friend K, Nadkarni A, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2018;49:2933-2944. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020232
21. Chiocchini A, Terricabras M, Verma A. Atrial fibrillation ablation in heart failure: What do we know? What can we do? *Europace*. 2021;23:353-361. doi: 10.1093/europace/euaa217
22. Gopinathannair R, Chen LY, Chung MK, Cornwell WK, Furie KL, Lakkireddy DR, Marrouche NF, Natale A, Olshansky B, Joglar JA, et al. Managing Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14:HAE000000000000078. doi: 10.1161/HAE.000000000000078
23. Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. 2008;29:2125-2132. doi: 10.1093/eurheartj/ehn341
24. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006;119:448 e441-419. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.10.057
25. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, Magnani JW, Fontes JD, Sinner MF, Van Gelder IC, Ellinor PT, Benjamin EJ. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. *Circulation*. 2012;125:2933-2943. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069450
26. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
27. Padfield GJ, Steinberg C, Swampillai J, Qian H, Connolly SJ, Dorian P, Green MS, Humphries KH, Klein GJ, Sheldon R, et al. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14:801-807. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.01.038
28. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaet R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, van den Heijkant AC, Allesie MA, Crijns HJ. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:725-731. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.040
29. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92:1954-1968. doi: 10.1161/01.cir.92.7.1954
30. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:62-73. doi: 10.1161/CIRCEP.107.754564
31. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363-1373. doi: 10.1056/NEJMoa1001337
32. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, Sugumar H, Lockwood SM, Stokes MB, Pathik B, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1949-1961. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.041
33. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, Keane MG, Silvestry FE. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1474-1481. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.032
34. Yagishita A, Yamauchi Y, Sato H, Yamashita S, Hirao T, Miyamoto T, Hirao K, Isobe M. Improvement in the Quality of Life and Exercise Performance in Relation to the Plasma B-Type Natriuretic Peptide Level After Catheter Ablation in Patients With Asymptomatic Persistent Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2017;81:444-449. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1123
35. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-1833. doi: 10.1056/NEJMoa021328
36. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1834-1840. doi: 10.1056/NEJMoa021375
37. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U, Investigators S. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1690-1696. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00332-2
38. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667-2677. doi: 10.1056/NEJMoa0708789
39. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial

- Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109:1509-1513. doi: 10.1161/01.CIR.0000121736.16643.11
40. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:913-920. doi: 10.1056/NEJM200003303421302
 41. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383:1305-1316. doi: 10.1056/NEJMoa2019422
 42. Willems S, Borof K, Brandes A, Breithardt G, Camm AJ, Crijns H, Eckardt L, Gessler N, Goette A, Haegeli LM, et al. Systematic, early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J*. 2022;43:1219-1230. doi: 10.1093/eurheartj/ehab593
 43. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J, Roux JF, Yung D, Skanes A, Khaykin Y, et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384:305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2029980
 44. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJ. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2015;17:370-378. doi: 10.1093/europace/euu376
 45. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, Arribas F, Fernandez-Lozano I, Bodegas A, Cobos A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J*. 2014;35:501-507. doi: 10.1093/eurheartj/eh457
 46. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2016;133:1637-1644. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406
 47. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, Hoyt R, Tyler J, Durrani S, Niebauer M, Makati K, Halperin B, Gauri A, et al. Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384:316-324. doi: 10.1056/NEJMoa2029554
 48. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-666. doi: 10.1056/NEJM199809033391003
 49. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clementy J. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*. 2000;101:1409-1417. doi: 10.1161/01.cir.101.12.1409
 50. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Chugh A, Lai SW, Scharf C, Hassan S, Greenstein R, Han JD, Pelosi F, Jr., et al. Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights. *Circulation*. 2002;106:1256-1262. doi: 10.1161/01.cir.0000027821.55835.00
 51. Proietti R, Santangeli P, Di Biase L, Joza J, Bernier ML, Wang Y, Sagone A, Viecca M, Essebag V, Natale A. Comparative effectiveness of wide antral versus ostial pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:39-45. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000922
 52. Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, Veerareddy S, Pelosi F, Jr., Morady F. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation*. 2003;108:2355-2360. doi: 10.1161/01.CIR.0000095796.45180.88
 53. Mulder BA, Luermans J, Hindricks G, Blaauw Y. Innovations and paradigm shifts in atrial fibrillation ablation. *Europace*. 2021;23:ii23-ii27. doi: 10.1093/europace/euaa418
 54. Gianni C, Chen Q, Della Rocca D, Canpolat U, Ayhan H, MacDonald B, Mohanty S, Trivedi C, Natale A, Al-Ahmad A. Radiofrequency Balloon Devices for Atrial Fibrillation Ablation. *Card Electrophysiol Clin*. 2019;11:487-493. doi: 10.1016/j.ccep.2019.05.009
 55. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pockock SJ, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374:2235-2245. doi: 10.1056/NEJMoa1602014
 56. Tohoku S, Bordignon S, Bologna F, Chen S, Urbanek L, Operhalski F, Chun KJ, Schmidt B. Laser balloon in pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: current status and future prospects. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18:1083-1091. doi: 10.1080/17434440.2021.1990754
 57. Reddy VY, Anic A, Koruth J, Petru J, Funasako M, Minami K, Breskovic T, Sikiric I, Dukkipati SR, Kawamura I, et al. Pulsed Field Ablation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1068-1080. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.007
 58. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Kokturk B, Konstantinidou M, Metzner A, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010;122:2368-2377. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946806
 59. Tilz RR, Heeger CH, Wick A, Saguner AM, Metzner A, Rillig A, Wohlmuth P, Reissmann B, Lemes C, Maurer T, et al. Ten-Year Clinical Outcome After Circumferential Pulmonary Vein Isolation Utilizing

- the Hamburg Approach in Patients With Symptomatic Drug-Refractory Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11:e005250. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005250
60. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, Ramoul K, Komatsu Y, Roten L, Jadidi A, et al. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:18-24. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001943
 61. Schreiber D, Rostock T, Frohlich M, Sultan A, Servatius H, Hoffmann BA, Luker J, Berner I, Schaffer B, Wegscheider K, et al. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:308-317. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001672
 62. Van Belle Y, Jordaens L. Reflections on reconnection after pulmonary vein isolation. *Europace.* 2009;11:400-401. doi: 10.1093/europace/eup057
 63. Anselmino M, Matta M, Bunch TJ, Fiala M, Scaglione M, Nolker G, Qian P, Neumann T, Ferraris F, Gaita F. Conduction recovery following catheter ablation in patients with recurrent atrial fibrillation and heart failure. *Int J Cardiol.* 2017;240:240-245. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.067
 64. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Kilicaslan F, Minor S, Schweikert RA, Saliba W, Cummings J, Burkhardt JD, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:285-292. doi: 10.1016/j.jacc.2004.10.035
 65. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA.* 2014;311:498-506. doi: 10.1001/jama.2014.3
 66. Westra SW, van Vugt SPG, Sezer S, Evertz R, Hemels ME, Beukema RJ, de Asmundis C, Brouwer MA, Chierchia GB. Second-generation cryoballoon ablation for recurrent atrial fibrillation after an index cryoballoon procedure: a staged strategy with variable balloon size. *J Interv Card Electrophysiol.* 2019;54:17-24. doi: 10.1007/s10840-018-0418-z
 67. Hussein A, Das M, Riva S, Morgan M, Ronayne C, Sahni A, Shaw M, Todd D, Hall M, Modi S, et al. Use of Ablation Index-Guided Ablation Results in High Rates of Durable Pulmonary Vein Isolation and Freedom From Arrhythmia in Persistent Atrial Fibrillation Patients: The PRAISE Study Results. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11:e006576. doi: 10.1161/CIRCEP.118.006576
 68. De Pooter J, Strisciuglio T, El Haddad M, Wolf M, Philips T, Vandekerckhove Y, Tavernier R, Knecht S, Duytschaever M. Pulmonary Vein Reconnection No Longer Occurs in the Majority of Patients After a Single Pulmonary Vein Isolation Procedure. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5:295-305. doi: 10.1016/j.jacep.2018.11.020
 69. Santangeli P, Lin D. Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Have We Achieved Cure with Pulmonary Vein Isolation? *Methodist Debaek Cardiovasc J.* 2015;11:71-75. doi: 10.14797/mdcj-11-2-71
 70. Reddy VY, Sediva L, Petru J, Skoda J, Chovanec M, Chitovova Z, Di Stefano P, Rubin E, Dukkupati S, Neuzil P. Durability of Pulmonary Vein Isolation with Cryoballoon Ablation: Results from the Sustained PV Isolation with Arctic Front Advance (SUPIR) Study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26:493-500. doi: 10.1111/jce.12626
 71. Wakili R, Voigt N, Kaab S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest.* 2011;121:2955-2968. doi: 10.1172/JCI46315
 72. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Mohanty S, Horton R, Gallinghouse GJ, Bailey SM, Zagrodzky JD, Santangeli P, et al. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. *Circulation.* 2010;122:109-118. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928903
 73. Della Rocca DG, Mohanty S, Trivedi C, Di Biase L, Natale A. Percutaneous Treatment of Non-paroxysmal Atrial Fibrillation: A Paradigm Shift from Pulmonary Vein to Non-pulmonary Vein Trigger Ablation? *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018;7:256-260. doi: 10.15420/aer.2018.56.2
 74. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2013;34:2731-2738. doi: 10.1093/eurheartj/ehf194
 75. Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circ Res.* 1986;58:356-371. doi: 10.1161/01.res.58.3.356
 76. Lau DH, Linz D, Schotten U, Mahajan R, Sanders P, Kalman JM. Pathophysiology of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: Rotors, Foci and Fibrosis. *Heart Lung Circ.* 2017;26:887-893. doi: 10.1016/j.hlc.2017.05.119
 77. Cunha PS, Laranjo S, Heijman J, Oliveira MM. The Atrium in Atrial Fibrillation - A Clinical Review on How to Manage Atrial Fibrotic Substrates. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:879984. doi: 10.3389/fcvm.2022.879984
 78. Walters TE, Nisbet A, Morris GM, Tan G, Mearns M, Teo E, Lewis N, Ng A, Gould P, Lee G, et al. Progression of atrial remodeling in patients with high-burden atrial fibrillation: Implications for early ablative intervention. *Heart Rhythm.* 2016;13:331-339. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.10.028
 79. Akoum N, Daccarett M, McGann C, Segerson N, Vergara G, Kuppahally S, Badger T, Burgon N, Haslam T, Kholmovski E, et al. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in

- catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:16-22. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01876.x
80. Kottkamp H, Bender R, Berg J. Catheter ablation of atrial fibrillation: how to modify the substrate? *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:196-206. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.034
 81. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, Reddy P, Gopinathannair R, Lakkireddy D, Dominic P. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace.* 2018;20:33-42. doi: 10.1093/europace/eux013
 82. Hohendanner F, Romero I, Blaschke F, Heinzl FR, Pieske B, Boldt LH, Parwani AS. Extent and magnitude of low-voltage areas assessed by ultra-high-density electroanatomical mapping correlate with left atrial function. *Int J Cardiol.* 2018;272:108-112. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.07.048
 83. Marrouche NF, Wazni O, McGann C, Greene T, Dean JM, Dagher L, Kholmovski E, Mansour M, Marchlinski F, Wilber D, et al. Effect of MRI-Guided Fibrosis Ablation vs Conventional Catheter Ablation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The DECAAF II Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327:2296-2305. doi: 10.1001/jama.2022.8831
 84. Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, Daccarett M, Haslam TS, Badger CT, McGann CJ, Akoum N, Kholmovski E, Macleod RS, et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm.* 2010;7:1475-1481. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.06.030
 85. Blandino A, Bianchi F, Grossi S, Biondi-Zoccai G, Conte MR, Gaido L, Gaita F, Scaglione M, Rametta F. Left Atrial Substrate Modification Targeting Low-Voltage Areas for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40:199-212. doi: 10.1111/pace.13015
 86. Sim I, Bishop M, O'Neill M, Williams SE. Left atrial voltage mapping: defining and targeting the atrial fibrillation substrate. *J Interv Card Electrophysiol.* 2019;56:213-227. doi: 10.1007/s10840-019-00537-8
 87. Maury P, Monteil B, Marty L, Duparc A, Mondoly P, Rollin A. Three-dimensional mapping in the electrophysiological laboratory. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018;111:456-464. doi: 10.1016/j.acvd.2018.03.013
 88. Bhakta D, Miller JM. Principles of electroanatomic mapping. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2008;8:32-50.
 89. Del Carpio Munoz F, Buescher T, Asirvatham SJ. Teaching points with 3-dimensional mapping of cardiac arrhythmias: taking points: activation mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:e22-25. doi: 10.1161/CIRCEP.110.960351
 90. Markowitz SM, Thomas G, Liu CF, Cheung JW, Ip JE, Lerman BB. Approach to catheter ablation of left atrial flutters. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30:3057-3067. doi: 10.1111/jce.14209
 91. Hongo RH. Catheter Ablation of Scar-mediated Ventricular Tachycardia: Are Substrate-based Approaches Replacing Mapping? *J Innov Card Rhythm Manag.* 2019;10:3707-3715. doi: 10.19102/icrm.2019.100603
 92. Di Biase L, Burkhardt JD, Lakkireddy D, Carbucicchio C, Mohanty S, Mohanty P, Trivedi C, Santangeli P, Bai R, Forleo G, et al. Ablation of Stable VTs Versus Substrate Ablation in Ischemic Cardiomyopathy: The VISTA Randomized Multicenter Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2872-2882. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.026
 93. Moustafa A, Karim S, Kahaly O, Elzanaty A, Meenakshisundaram C, Abi-Saleh B, Eltahawy E, Chacko P. Low voltage area guided substrate modification in nonparoxysmal atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2022. doi: 10.1111/jce.15764
 94. Spragg DD, Khurram I, Zimmerman SL, Yarmohammadi H, Barcelon B, Needleman M, Edwards D, Marine JE, Calkins H, Nazarian S. Initial experience with magnetic resonance imaging of atrial scar and co-registration with electroanatomic voltage mapping during atrial fibrillation: success and limitations. *Heart Rhythm.* 2012;9:2003-2009. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.08.039
 95. Khurram IM, Beinart R, Zipunnikov V, Dewire J, Yarmohammadi H, Sasaki T, Spragg DD, Marine JE, Berger RD, Halperin HR, et al. Magnetic resonance image intensity ratio, a normalized measure to enable interpatient comparability of left atrial fibrosis. *Heart Rhythm.* 2014;11:85-92. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.10.007
 96. Sato T, Sotomi Y, Hikoso S, Nakatani D, Mizuno H, Okada K, Dohi T, Kitamura T, Sunaga A, Kida H, et al. DR-FLASH Score Is Useful for Identifying Patients With Persistent Atrial Fibrillation Who Require Extensive Catheter Ablation Procedures. *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e024916. doi: 10.1161/JAHA.121.024916
 97. Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, Acou WJ, Schonbauer R, Fiedler L, Buchta P, Myrda K, Gasior M, Polonski L, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm.* 2015;12:2207-2212. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.07.003
 98. Seewoster T, Kosich F, Sommer P, Bertagnolli L, Hindricks G, Kornej J. Prediction of low-voltage areas using modified APPLE score. *Europace.* 2021;23:575-580. doi: 10.1093/europace/eaab311
 99. Creta A, Venier S, Tampakis K, Providencia R, Sunny J, Defaye P, Earley MJ, Finlay M, Hunter RJ, Lambiase PD, et al. Amplified sinus-P-wave analysis predicts outcomes of cryoballoon ablation in

- patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: A multicentre study. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1110165. doi: 10.3389/fcvm.2023.1110165
100. Willems S, Klemm H, Rostock T, Brandstrup B, Ventura R, Steven D, Risius T, Lutomsky B, Meinertz T. Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison. *Eur Heart J.* 2006;27:2871-2878. doi: 10.1093/eurheartj/ehl093
 101. Scott PA, Silberbauer J, Murgatroyd FD. The impact of adjunctive complex fractionated atrial electrogram ablation and linear lesions on outcomes in persistent atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace.* 2016;18:359-367. doi: 10.1093/europace/euv351
 102. Nademane K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2044-2053. doi: 10.1016/j.jacc.2003.12.054
 103. Lin D, Frankel DS, Zado ES, Gerstenfeld E, Dixit S, Callans DJ, Riley M, Hutchinson M, Garcia F, Bala R, et al. Pulmonary vein antral isolation and nonpulmonary vein trigger ablation without additional substrate modification for treating longstanding persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:806-813. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02307.x
 104. Rebecchi M, Panattoni G, Edoardo B, de Ruvo E, Sciarra L, Politano A, Sgueglia M, Ricagni C, Verbena S, Crescenzi C, et al. Atrial fibrillation and autonomic nervous system: A translational approach to guide therapeutic goals. *J Arrhythm.* 2021;37:320-330. doi: 10.1002/joa3.12512
 105. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;372:1812-1822. doi: 10.1056/NEJMoa1408288
 106. Vogler J, Willems S, Sultan A, Schreiber D, Luker J, Servatius H, Schaffer B, Moser J, Hoffmann BA, Steven D. Pulmonary Vein Isolation Versus Defragmentation: The CHASE-AF Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2743-2752. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.088
 107. Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richter S, Gaspar T, Bollmann A, Altmann D, Piedra C, et al. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:825-833. doi: 10.1161/CIRCEP.113.001251
 108. Huo Y, Gaspar T, Schönbauer R, Wójcik M, Fiedler L, Roithinger FX, Martinek M, Pürerfellner H, Kirstein B, Richter U, et al. Low-Voltage Myocardium-Guided Ablation Trial of Persistent Atrial Fibrillation. *NEJM Evidence.* 2022;1:EVIDoA2200141. doi: doi:10.1056/EVIDoA2200141
 109. Kircher S, Arya A, Altmann D, Rolf S, Bollmann A, Sommer P, Dagues N, Richter S, Breithardt OA, Dinov B, et al. Individually tailored vs. standardized substrate modification during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: a randomized study. *Europace.* 2018;20:1766-1775. doi: 10.1093/europace/eux310
 110. Holmqvist F, Kesek M, Englund A, Blomstrom-Lundqvist C, Karlsson LO, Kenneback G, Poci D, Samo-Ayou R, Sigurjonsdottir R, Ringborn M, et al. A decade of catheter ablation of cardiac arrhythmias in Sweden: ablation practices and outcomes. *Eur Heart J.* 2019;40:820-830. doi: 10.1093/eurheartj/ehy709
 111. Jais P, Hocini M, Hsu LF, Sanders P, Scavee C, Weerasooriya R, Macle L, Raybaud F, Garrigue S, Shah DC, et al. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation.* 2004;110:2996-3002. doi: 10.1161/01.CIR.0000146917.75041.58
 112. Kim JS, Shin SY, Na JO, Choi CU, Kim SH, Kim JW, Kim EJ, Rha SW, Park CG, Seo HS, et al. Does isolation of the left atrial posterior wall improve clinical outcomes after radiofrequency catheter ablation for persistent atrial fibrillation?: A prospective randomized clinical trial. *Int J Cardiol.* 2015;181:277-283. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.035
 113. Liang JJ, Elafros MA, Muser D, Pathak RK, Santangeli P, Zado ES, Frankel DS, Supple GE, Schaller RD, Deo R, et al. Pulmonary Vein Antral Isolation and Nonpulmonary Vein Trigger Ablation Are Sufficient to Achieve Favorable Long-Term Outcomes Including Transformation to Paroxysmal Arrhythmias in Patients With Persistent and Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004239
 114. Okamoto H, Okumura K. Strategy and Outcome of Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation - Impact of Progress in the Mapping and Ablation Technologies. *Circ J.* 2017;82:2-9. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1205
 115. Roberts-Thomson KC, Kistler PM, Kalman JM. Atrial tachycardia: mechanisms, diagnosis, and management. *Curr Probl Cardiol.* 2005;30:529-573. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2005.06.004
 116. Walters TE, Kistler PM, Kalman JM. Radiofrequency ablation for atrial tachycardia and atrial flutter. *Heart Lung Circ.* 2012;21:386-394. doi: 10.1016/j.hlc.2012.02.001
 117. Chugh A. Mapping and ablation of post-AF atrial tachycardias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32:2830-2844. doi: 10.1111/jce.15047
 118. Santoro F, Heeger CH, Metzner A, Brunetti ND, M DIB, Kuck KH, Ouyang F. Targeting ablation strategies and electro-anatomical systems for different atrial fibrillation patterns. *Minerva Cardioangiol.* 2018;66:63-74. doi: 10.23736/S0026-4725.17.04430-9
 119. Kalifa J, Tanaka K, Zaitsev AV, Warren M, Vaidyanathan R, Auerbach D, Pandit S, Vikstrom KL, Ploutz-Snyder R, Talkachou A, et al. Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-

- frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;113:626-633. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.575340
120. Ernst S, Schluter M, Ouyang F, Khanedani A, Cappato R, Hebe J, Volkmer M, Antz M, Kuck KH. Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance. *Circulation*. 1999;100:2085-2092. doi: 10.1161/01.cir.100.20.2085
 121. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Kater KM, Lappas DG. Five-year experience with the maze procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:814-823; discussion 823-814. doi: 10.1016/0003-4975(93)90338-i
 122. Fassini G, Riva S, Chiodelli R, Trevisi N, Berti M, Carbucchio C, Maccabelli G, Giraldi F, Bella PD. Left mitral isthmus ablation associated with PV Isolation: long-term results of a prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1150-1156. doi: 10.1111/j.1540-8167.2005.50192.x
 123. Tzeis S, Luik A, Jilek C, Schmitt C, Estner HL, Wu J, Reents T, Fichtner S, Kolb C, Karch MR, et al. The modified anterior line: an alternative linear lesion in perimitral flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:665-670. doi: 10.1111/j.1540-8167.2009.01681.x
 124. Abi-Saleh B, Skouri H, Cantillon DJ, Fowler J, Wazni O, Tchou P, Saliba W. Efficacy of ablation at the anteroseptal line for the treatment of perimitral flutter. *J Arrhythm*. 2015;31:359-363. doi: 10.1016/j.joa.2015.06.001
 125. Maurer T, Metzner A, Ho SY, Wohlmuth P, Reissmann B, Heeger C, Lemes C, Hayashi K, Saguner AM, Riedl J, et al. Catheter Ablation of the Superolateral Mitral Isthmus Line: A Novel Approach to Reduce the Need for Epicardial Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005191
 126. Wong KC, Lim C, Sadarmin PP, Jones M, Qureshi N, De Bono J, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. High incidence of acute sub-clinical circumflex artery 'injury' following mitral isthmus ablation. *Eur Heart J*. 2011;32:1881-1890. doi: 10.1093/eurheartj/ehr117
 127. Huemer M, Wutzler A, Parwani AS, Attanasio P, Matsuda H, Blaschke F, Boldt LH, Haverkamp W. Comparison of the anterior and posterior mitral isthmus ablation lines in patients with perimitral annulus flutter or persistent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;44:119-129. doi: 10.1007/s10840-015-0033-1
 128. Pak HN, Oh YS, Lim HE, Kim YH, Hwang C. Comparison of voltage map-guided left atrial anterior wall ablation versus left lateral mitral isthmus ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2011;8:199-206. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.10.015
 129. Dang S, Wang RX, Jons C, Jacobsen PK, Pehrson S, Chen X. Comparison of the Anterior Septal Line and Mitral Isthmus Line for Perimitral Atrial Flutter Ablation Using Robotic Magnetic Navigation. *J Interv Cardiol*. 2022;2022:1793590. doi: 10.1155/2022/1793590
 130. Yu J, Chen K, Yang B, Zhang F, Ju W, Chen H, Yang G, Li M, Wang B, Gu K, et al. Peri-mitral atrial flutter: personalized ablation strategy based on arrhythmogenic substrate. *Europace*. 2018;20:835-842. doi: 10.1093/europace/euw431
 131. Pott A, Teumer Y, Weinmann K, Baumhardt M, Schweizer C, Buckert D, Bothner C, Rottbauer W, Dahme T. Substrate-based ablation of atypical atrial flutter in patients with atrial cardiomyopathy. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;40:101018. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101018
 132. Knecht S, Hocini M, Wright M, Lellouche N, O'Neill MD, Matsuo S, Nault I, Chauhan VS, Makati KJ, Bevilacqua M, et al. Left atrial linear lesions are required for successful treatment of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29:2359-2366. doi: 10.1093/eurheartj/ehn302
 133. Sawhney N, Anousheh R, Chen W, Feld GK. Circumferential pulmonary vein ablation with additional linear ablation results in an increased incidence of left atrial flutter compared with segmental pulmonary vein isolation as an initial approach to ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:243-248. doi: 10.1161/CIRCEP.109.924878
 134. Shah D, Haissaguerre M, Takahashi A, Jais P, Hocini M, Clementy J. Differential pacing for distinguishing block from persistent conduction through an ablation line. *Circulation*. 2000;102:1517-1522. doi: 10.1161/01.cir.102.13.1517
 135. Paisey J, Betts TR, De Bono J, Rajappan K, Tomlinson D, Bashir Y. Validation of coronary sinus activation pattern during left atrial appendage pacing for beat-to-beat assessment of mitral isthmus conduction/block. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:418-422. doi: 10.1111/j.1540-8167.2009.01638.x
 136. Huemer M, Wutzler A, Parwani AS, Attanasio P, Heiderfazel S, Ewertsen NC, Haverkamp W, Boldt LH. Left Atrial Appendage Conduction Jump for Real-Time Evaluation of Conduction Block Over the Anterior Mitral Annulus Line. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:730-736. doi: 10.1111/jce.12670
 137. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, Blauer JJ, Rao SN, DiBella EV, Segerson NM, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119:1758-1767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811877
 138. Eichenlaub M, Mueller-Edenborn B, Minners J, Figueras IVRM, Forcada BR, Colomer AV, Hein M, Ruile P, Lehrmann H, Schoechlin S, et al. Comparison of various late gadolinium enhancement

- magnetic resonance imaging methods with high-definition voltage and activation mapping for detection of atrial cardiomyopathy. *Europace*. 2022;24:1102-1111. doi: 10.1093/europace/euac010
139. Zhou Y, Zhang H, Yan P, Zhou P, Wang P, Li X. Efficacy of left atrial low-voltage area-guided catheter ablation of atrial fibrillation: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:993790. doi: 10.3389/fcvm.2022.993790
 140. Junarta J, Siddiqui MU, Riley JM, Dikdan SJ, Patel A, Frisch DR. Low-voltage area substrate modification for atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Europace*. 2022;24:1585-1598. doi: 10.1093/europace/euac089
 141. Anter E, Tschabrunn CM, Josephson ME. High-resolution mapping of scar-related atrial arrhythmias using smaller electrodes with closer interelectrode spacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:537-545. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002737
 142. Lin Y, Yang B, Garcia FC, Ju W, Zhang F, Chen H, Yu J, Li M, Gu K, Cao K, et al. Comparison of left atrial electrophysiologic abnormalities during sinus rhythm in patients with different type of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;39:57-67. doi: 10.1007/s10840-013-9838-y
 143. Yagishita A, Sparano D, Cakulev I, Gimbel JR, Phelan T, Mustafa H, De Oliveira S, Mackall J, Arruda M. Identification and electrophysiological characterization of early left atrial structural remodeling as a predictor for atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28:642-650. doi: 10.1111/jce.13211
 144. Ndrepepa G, Schneider MA, Karch MR, Weber S, Schreieck J, Zrenner B, Schmitt C. Impact of atrial fibrillation on the voltage of bipolar signals acquired from the left and right atria. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:862-869. doi: 10.1046/j.1460-9592.2003.t01-1-00151.x
 145. Masuda M, Fujita M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, Kanda T, Sunaga A, Tsujimura T, Matsuda Y, et al. Comparison of Left Atrial Voltage between Sinus Rhythm and Atrial Fibrillation in Association with Electrogram Waveform. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017;40:559-567. doi: 10.1111/pace.13051
 146. Beheshti M, Magtibay K, Masse S, Porta-Sanchez A, Haldar S, Bhaskaran A, Nayyar S, Glover B, Deno DC, Vigmond EJ, et al. Determinants of atrial bipolar voltage: Inter electrode distance and wavefront angle. *Comput Biol Med*. 2018;102:449-457. doi: 10.1016/j.combiomed.2018.07.011
 147. Takigawa M, Relan J, Martin R, Kim S, Kitamura T, Cheniti G, Vlachos K, Pillois X, Frontera A, Massoullie G, et al. Detailed Analysis of the Relation Between Bipolar Electrode Spacing and Far- and Near-Field Electrograms. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5:66-77. doi: 10.1016/j.jacep.2018.08.022
 148. Huemer M, Qaiyumi D, Attanasio P, Parwani A, Pieske B, Blaschke F, Boldt LH, Haverkamp W, Wutzler A. Does the extent of left atrial arrhythmogenic substrate depend on the electroanatomical mapping technique: impact of pulmonary vein mapping catheter vs. ablation catheter. *Europace*. 2017;19:1293-1301. doi: 10.1093/europace/euw185
 149. Liang JJ, Elafros MA, Muser D, Pathak RK, Santangeli P, Supple GE, Schaller RD, Frankel DS, Dixit S. Comparison of Left Atrial Bipolar Voltage and Scar Using Multielectrode Fast Automated Mapping versus Point-by-Point Contact Electroanatomic Mapping in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Repeat Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28:280-288. doi: 10.1111/jce.13151
 150. Brunckhorst CB, Delacretaz E, Soejima K, Maisel WH, Friedman PL, Stevenson WG. Impact of changing activation sequence on bipolar electrogram amplitude for voltage mapping of left ventricular infarcts causing ventricular tachycardia. *J Interv Card Electrophysiol*. 2005;12:137-141. doi: 10.1007/s10840-005-6549-z
 151. Takigawa M, Relan J, Kitamura T, Martin CA, Kim S, Martin R, Cheniti G, Vlachos K, Massoullie G, Frontera A, et al. Impact of Spacing and Orientation on the Scar Threshold With a High-Density Grid Catheter. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12:e007158. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007158
 152. Dittrich S, Scheurlen C, van den Bruck JH, Filipovic K, Wormann J, Erlhofer S, Schipper JH, Luker J, Steven D, Sultan A. The omnipolar mapping technology—a new mapping tool to overcome "bipolar blindness" resulting in true high-density maps. *J Interv Card Electrophysiol*. 2023. doi: 10.1007/s10840-023-01562-4
 153. Wong GR, Nalliah CJ, Lee G, Voskoboinik A, Prabhu S, Parameswaran R, Sugumar H, Anderson RD, McLellan A, Ling LH, et al. Dynamic Atrial Substrate During High-Density Mapping of Paroxysmal and Persistent AF: Implications for Substrate Ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5:1265-1277. doi: 10.1016/j.jacep.2019.06.002
 154. Williams SE, Linton N, O'Neill L, Harrison J, Whitaker J, Mukherjee R, Rinaldi CA, Gill J, Niederer S, Wright M, et al. The effect of activation rate on left atrial bipolar voltage in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28:1028-1036. doi: 10.1111/jce.13282
 155. Moslen MT, Harper BL, Roy D. Effects of a cysteine precursor, L-2-oxothiazolidine-carboxylate, nutritional status, and sex on tissue glutathione and hepatic GSH-utilizing enzymes of CD-1 mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1988;61:49-63.
 156. Methachittiphan N, Akoum N, Gopinathannair R, Boyle PM, Sridhar AR. Dynamic voltage threshold adjusted substrate modification technique for complex atypical atrial flutters with varying circuits. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43:1273-1280. doi: 10.1111/pace.14068
 157. Biewener S, Tscholl V, Nagel P, Landmesser U, Huemer M, Attanasio P. Reduction of mapping time in pulmonary vein isolation using atrial pacing during left atrial voltage map acquisition. *J Electrocardiol*. 2020;63:65-67. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2020.10.010

158. Schreiber T, Kahler N, Tscholl V, Nagel P, Blaschke F, Landmesser U, Attanasio P, Huemer M. Correlation of P-wave properties with the size of left atrial low voltage areas in patients with atrial fibrillation. *J Electrocardiol.* 2019;56:38-42. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2019.06.008
159. Nakatani Y, Sakamoto T, Yamaguchi Y, Tsujino Y, Kataoka N, Kinugawa K. P-wave vector magnitude predicts the left atrial low-voltage area in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Electrocardiol.* 2020;59:35-40. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2019.12.015
160. Muller-Edenborn B, Chen J, Allgeier J, Didenko M, Moreno-Weidmann Z, Neumann FJ, Lehrmann H, Weber R, Arentz T, Jadidi A. Amplified sinus-P-wave reveals localization and extent of left atrial low-voltage substrate: implications for arrhythmia freedom following pulmonary vein isolation. *Europace.* 2020;22:240-249. doi: 10.1093/europace/euz297
161. Kornej J, Hindricks G, Shoemaker MB, Husser D, Arya A, Sommer P, Rolf S, Saavedra P, Kanagasundram A, Patrick Whalen S, et al. The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:871-876. doi: 10.1007/s00392-015-0856-x
162. Mesquita J, Ferreira AM, Cavaco D, Moscoso Costa F, Carmo P, Marques H, Morgado F, Mendes M, Adragao P. Development and validation of a risk score for predicting atrial fibrillation recurrence after a first catheter ablation procedure - ATLAS score. *Europace.* 2018;20:f428-f435. doi: 10.1093/europace/eux265

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen, die mich auf meinem bisherigen wissenschaftlichen Weg und während der Entstehungszeit dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben, bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. U. Landmesser, der mich stets in meinen wissenschaftlichen Vorhaben, der Fertigstellung meiner Habilitation und meiner beruflichen Entwicklung unterstützt hat.

Darüber hinaus danke ich Herrn Professor Dr. K. Stangl, der mir die Möglichkeit gegeben hat mich klinisch und wissenschaftlich Campus übergreifend in der Charité zu betätigen.

Außerdem danke ich Herrn Professor Dr. W. Haverkamp, der mich initial für den Bereich der Rhythmologie begeistert und mein wissenschaftliches wie auch klinisches Interesse in diesem Bereich geweckt hat.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei allen Kolleg*innen der kardiologischen Kliniken des Deutschen Herzzentrum der Charité, die mich in meiner täglichen Arbeit begleitet haben.

An dieser Stelle danke ich den Kollegen der Rhythmologie des Campus Virchow Klinikum PD Dr. F. Blaschke, Prof. Dr. L.H. Boldt und Dr. A. Parwani, die mich in den Anfangsjahren in der rhythmologischen Ausbildung begleitet haben und mit denen ich meine ersten wissenschaftlichen und klinischen Erfahrungen austauschen konnte.

Und natürlich danke ich insbesondere meinen Kolleg*innen des Campus Mitte und Benjamin Franklin Prof. Dr. P. Attanasio, Dr. S. Biewener, Dr. P. Nagel, Dr. R. Hättasch, Dr. M. Haug, Dr. T. Schreiber und Dr. A. Cretnic, mit denen ich gerne im täglichen kollegialen und auch freundschaftlichen Austausch klinisch und wissenschaftlich arbeite.

Ein besonderer Dank gebührt meiner Partnerin PD Dr. Verena Tscholl, die mir privat und beruflich liebevoll zur Seite steht, mich verständnisvoll unterstützt und mir kritisch und humorvoll täglich zur Seite steht.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

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.

.....

Datum

.....

Unterschrift