

Aus dem  
Deutschen Herzzentrum der Charité  
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin  
Komm. Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Henryk Dreger

## **Habilitationsschrift**

### **Vorhofflimmern – vom Substrat zur Therapie**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. Abdul Shokor Parwani**

Eingereicht: Juli 2023

Dekan: Prof. Dr. Joachim Spranger

1. Gutachter:

2. Gutachter:

## Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>3</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>4</b>
<b>2. EIGENE ARBEITEN .....</b>	<b>12</b>
“MID-REGIONAL PROADRENOMEDULLIN LEVELS PREDICT RECURRENCE OF ATRIAL FIBRILLATION AFTER CATHETER ABLATION” .....	12
“LEFT ATRIAL STRAIN PREDICTS RECURRENCE OF ATRIAL ARRHYTHMIAS AFTER CATHETER ABLATION OF PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION” .....	18
“EXTENT AND MAGNITUDE OF LOW-VOLTAGE AREAS ASSESSED BY ULTRA-HIGH- DENSITY ELECTROANATOMICAL MAPPING CORRELATE WITH LEFT ATRIAL FUNCTION” .....	29
“THE FORCE STABILITY OF TISSUE CONTACT AND LESION SIZE INDEX DURING RADIOFREQUENCY ABLATION: AN EX-VIVO STUDY” .....	35
„FEASIBILITY AND SAFETY OF HIGH-POWER ABLATION OF ATRIAL FIBRILLATION WITH CONTACT FORCE-SENSING CATHETER: THE LESION SIZE INDEX-GUIDED ABLATION” .....	41
<b>3. DISKUSSION .....</b>	<b>49</b>
<b>4. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>60</b>
<b>5. LITERATURANGABEN.....</b>	<b>62</b>
<b>6. DANKSAGUNG .....</b>	<b>75</b>
<b>7. ERKLÄRUNG .....</b>	<b>77</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADM	Adrenomedullin
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AR	Atriales Remodeling
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
cMRT	Kardiale Magnetresonanztomographie
CRP	C-reaktives Protein
DE-MRI	Delayed Enhancement MRI
EAM	Electroanatomical mapping
FTI	Force time integral
HF	Hochfrequenzenergie
HI	Herzinsuffizienz
HPSD	High power short duration
hs-CRP	High sensitivity C-reaktives Protein
IL-6	Interleukin 6
LA	Linkes Atrium
LAEF	LA Emptying Fraction
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LSI	Lesion size index
LVA	Low voltage Areale
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NT-proANP	N-terminal-pro atriales natriuretisches Peptid
NT-proBNP	N-terminal-pro-B-Typ natriuretisches Peptid
MR-pro-ADM	Mid-regional-pro-Adrenomedullin
MR-proANP	Mid-regional pro-atriales natriuretisches Peptid
PV	Pulmonalvene
PVI	Pulmonalvenenisolation
RF	Radiofrequenz-Energie
VHF	Vorhofflimmern
u.a.	unter anderem
usw	und so weiter
2DSTE	Zweidimensionales Speckle-Tracking
3DSTE	Dreidimensionales Speckle-Tracking

## 1. Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung mit einer steigenden Prävalenz (1). Auf der ganzen Welt sind mehr als 34 Millionen Menschen von VHF betroffen (1). Die Inzidenz ist stark altersabhängig und liegt bei ca. 6% (2). Es ist ein unabhängiger Prädiktor für Schlaganfall, Herzinsuffizienz (HI) und Tod (3). Dadurch trägt VHF signifikant zu erhöhten Gesundheits- und Sozialkosten bei. VHF ist multifaktoriell bedingt. Prädisponierende Faktoren für das VHF sind u. a. vor allem eine langjährige arterielle Hypertonie, eine koronare Herzerkrankung, eine HI, eine Herzklappenerkrankung und ein Schlafapnoe-Syndrom.

Nach den aktuellen Leitlinien zur Diagnose und Behandlung von VHF (4) wird nach der Dauer zwischen paroxysmalen, persistierenden, lang-persistierenden und permanenten VHF unterschieden. Im Jahr 1990 konnte erstmals nachgewiesen werden, dass sog. Foci (fokale Trigger) in den Pulmonalvenen (PV) (meistens deren proximalen Abschnitte) ursächlich für das Auftreten von paroxysmalem VHF sind (5, 6). Andere Bereiche der beiden Atrien (z.B.: Hinterwand des linken Vorhofs, Vena cava superior usw.) können jedoch auch als Ursprung für das VHF fungieren. Die Rolle von diesen sog. "non-PV"-Triggern nimmt zu, wenn VHF vom paroxysmalen zum persistierenden bzw. lang-persistierenden VHF fortschreitet (7, 8). Zur Aufrechterhaltung von VHF sind jedoch weitere Faktoren entscheidend. Das VHF ist durch eine hohe Chronifizierungstendenz und eine hohe Rückfallrate nach Konversion gekennzeichnet. Beides ist eng mit einem durch das VHF induzierten elektrischen und strukturellen Umbauprozess, dem sogenannten „atrialen Remodeling“ (AR), verbunden, das auf Gewebeebene Änderungen der interzellulären Kommunikation und Fibrose einschließt und unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann (9). Diese strukturelle und funktionale Veränderung im Myokard beeinflusst die elektrische Erregungsbildung und -ausbreitung im Sinne einer Proarrhythmogenität (10). Eine ausgeprägte linksatriale (LA) Fibrose begünstigt daher ein gehäuftes Auftreten des VHF sowie den Progress der VHF-Art (paroxysmales in ein persistierendes bzw. permanentes VHF).

Die im August 2020 veröffentlichten neuen ESC-Leitlinien folgen einem ganzheitlichen Ansatz hinsichtlich Diagnostik und Therapie von VHF (4). Eine Patienten-individualisierte Therapie nimmt immer mehr zu. Der Katheterablation wird als First-Line-Therapieoption in ausgewählten Patienten der Vorzug gegenüber der medikamentösen Therapie gegeben und der Entscheidung des Patienten bei der Auswahl der Therapiemethode mehr Gewicht

eingräumt (4). Im Vergleich zur medikamentösen Therapie reduziert die Katheterablation signifikant Krankenhausaufenthalte wegen HI und Schlaganfall und in Patienten mit HI, Tod durch kardiovaskuläre Ursachen (11-13). Die meisten Studien zeigen darüber hinaus eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität durch die Abnahme der VHF-Last (11-13).

Der Grundstein bei der Katheterablation von VHF ist die Pulmonalvenenisolation (PVI). Initial stand hierbei die direkte Elimination der fokalen Trigger aus den PV mittels Katheterablation im Vordergrund (5). Diese ist jedoch mit einem sehr hohen Risiko für eine PV-Stenose sowie einer erhöhten Rezidivrate des VHF assoziiert. Im Verlauf etablierte sich als Standardverfahren die zirkulär elektrische Isolation der PV (einzelne Umrundung der PV oder beider ipsilateralen PV) am Antrumbereich der PV, um die Übertragung der Aktivitäten/Trigger aus den PV zu unterbinden. Obwohl die alleinige PVI eine initial hohe Erfolgsrate bis zu 80% aufweist, sind die langfristigen Erfolgsraten insgesamt sehr unterschiedlich (14). Bei einem Teil der Patienten treten trotz mehrerer Ablationsversuche wiederholt VHF oder andere atriale Tachykardien auf (15-22). Die Erfolgsaussichten einer PVI hängen insgesamt von unterschiedlichen Faktoren ab (7, 9, 10). Neben den metabolischen Faktoren werden insbesondere die Art des VHF, die Vorhofgröße und das Fortschreiten des atrialen Umbaus diskutiert (23, 24). Insbesondere dem Vorhandensein von Fibrose im linken Vorhof wird ein großer Einfluss auf den Therapieerfolg nachgesagt (24).

#### Die Rolle von Biomarkern als Prädiktoren für VHF-Rezidive nach Pulmonalvenenisolation

Seit der Etablierung der PVI als Eckpfeiler der invasiven Therapie von VHF ist das Interesse an Biomarkern als Prädiktor für den Ablationserfolg enorm gewachsen. Das Primärziel besteht darin, mittels Biomarkern Patienten zu identifizieren, die am ehesten von der Katheterablation profitieren würden. Es gibt immer mehr Hinweise auf die Rolle verschiedener Serum-Biomarker als diagnostische und therapeutische Surrogat-Parameter bei VHF.

Mehrere Studien haben über erhöhte Werte von kardiovaskulären Biomarkern bei VHF-Patienten berichtet (25-27). Natriuretische Peptide (wie B-Typ natriuretisches Peptid (BNP), N-terminal-proatriales natriuretisches Peptid (NT-proANP), N-terminal-pro-B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP)) und inflammatorische Parameter (u.a. C-reaktives

Protein (CRP)/ high sensitivity C-reaktives Protein (hs-CRP), Interleukin-6 (IL-6) und carboxterminal Telopeptid von Kollagen Typ I) sind für die Risikostratifizierung von VHF-Patienten sowie zur Einschätzung der Therapieerfolge gut geeignet und sind mit einer erhöhten Rezidivrate nach Katheterablation assoziiert (28-34).

Natriuretische Peptide sind Neurohormone, die von den Kardiomyozyten als Reaktion auf erhöhte Wandspannung durch Volumen- oder Drucküberlastung sezerniert werden. Sie spielen eine wichtige Rolle beim kardiovaskulären Umbau und der Volumenhomöostase. Die RELY-Unterstudie (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy) berichtete, dass die Hinzunahme von NT-proBNP zum CHADS2- und CHA2DS2-VASc-Score zu einer signifikanten Verbesserung des prädiktiven Werts für Patienten mit einem „hohen Risiko“ für einen Schlaganfall und kardiovaskuläre Mortalität führte, während in der ARISTOTLE-Kohorte (Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in Atrial Fibrillation) NT-proBNP Werte stark mit einem erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall assoziiert waren (36).

In der GISSI-AF-Studie (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico–Atrial Fibrillation), einer Studie zur Bestimmung der Wirkung von Valsartan zur Verhinderung des Wiederauftretens von VHF bei Patienten im Sinusrhythmus, waren kardiale Biomarker wie MR-proANP (Mid-regional pro-atriales natriuretisches Peptid) sowie NT-proBNP Prädiktoren für das Wiederauftreten von VHF (26). In anderen Studien gingen niedrige NT-proBNP Konzentrationen mit einer geringeren Rezidivrate von VHF einher und zeigten eine deutliche Abnahme nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus (28, 29, 35). Auch in weiteren Studien waren erhöhte Basiswerte von NT-proBNP, BNP, ANP (atriales natriuretisches Peptid) mit einer erhöhten VHF Rezidivrate nach einer Ablation assoziiert (30, 32, 34, 36).

Ein weiterer interessanter Biomarker ist das Mid-regional-pro-Adrenomedullin (MR-pro-ADM). MR-pro-ADM ist eine inaktive Sequenz des Adrenomedullin (ADM) Vorläufers, des sogenannten pro-ADM (40). Das ADM Peptid wird insbesondere aus dem Myokard- und dem Gefäßendothel freigesetzt. Es hat sich gezeigt, dass die ADM-Werte die Schwere der Erkrankung der Patienten widerspiegeln (37). Es wird für die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos, der Myokardverletzung und des zellulären Schadens genutzt. Sie sind bei kardiovaskulären Erkrankungen wie Atherosklerose und HI erhöht (38). Da ADM-Peptid eine

kurze Plasmahalbwertszeit hat, ist eine zuverlässige Quantifizierung schwierig und technisch anspruchsvoll (38). Das MR-pro-ADM ist stabiler und spiegelt direkt das Niveau des schnell abgebauten aktiven ADM-Peptids wider (37). Die Rolle des Biomarkers MR-pro-ADM bei Patienten, die einer Katheterablation bei VHF unterzogen werden, ist Gegenstand der Eigenarbeit Nr.1.

Des Weiteren können erhöhte Inflamationsparameter bei Patienten mit VHF ein Hinweis auf ein fortgeschrittenes Stadium im Sinne einer interstitiellen atrialen Fibrose sein (39, 40). Inflammatorische Prozesse im Vorhof sind eine Ursache des AR und können so zu einer Erhöhung von verschiedenen Biomarkern (u. a. BNP, hs-CRP, IL-6) führen (30, 32, 41-43). Ein AR ist mit einem erhöhten Risiko eines VHF-Rezidiv nach Ablation assoziiert (44). Diese Patienten zeigen einen höheren Grad an interstitieller Fibrose und Entzündung (39, 45). Erhöhte hs-CRP Spiegel als auch erhöhte IL-6 Spiegel vor Ablation sind mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert (36). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, die sich einer VHF-Ablation unterzogen haben, erhöhte hs-CRP Spiegel mit reduzierter lokaler elektrischer Spannung als Zeichen einer interstitiellen Fibrose einhergehen (46).

#### Die Rolle der Bildgebung zur Beurteilung des Substrats als Prädiktor für ein VHF-Rezidiv nach Pulmonalvenenisolation

Über die letzten Jahre hat sich unser Verständnis der Pathophysiologie des VHF deutlich weiterentwickelt. Die Umbauprozesse im Vorhof werden als zugrundeliegende Pathomechanismen für die Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF diskutiert. Der Begriff AR beinhaltet die elektrischen, mechanischen und strukturellen Veränderungen im Vorhof, die mit dem Vorhandensein einer atrialen Fibrose im Sinne eines proarrhythmogenen Substrats einhergehen und einen synergistischen Effekt aufweisen (47-50). Atriale Fibrose ist ein häufiges Merkmal eines klinisch fortgeschrittenen VHF und stellt aufgrund einer lokalisierten Verlangsamung der Erregungsleitung und einer erhöhten Leitungsheterogenität ein Substrat für die Initiierung und Aufrechterhaltung des VHF dar (51, 52).

Die Bildgebung kann enorm zum Verständnis der Pathophysiologie des VHF beitragen und in der Therapieentscheidung (Rhythmus- oder Frequenztherapie) sowie in der Selektion von Patienten, die langfristig von einer PVI profitieren können, unterstützen. Somit kann ein opti-

males Management von VHF-Patienten ermöglicht werden. Das Remodeling des linken Vorhofs wird oft echokardiographisch mittels Bestimmung des körpergrößenkorrigierten linksatrialen Volumens (LA-Volumenindex; LAVI), der Vorhofkontraktilität (LA-Entleerungsfraktion/LA Emptying Fraction; LAEF) und des LA-Strains evaluiert. Dazu wird die Vorhoffunktion mittels zweidimensionalem Speckle-Tracking (2DSTE) Verfahrens beurteilt (53). Der LA-Strain (myokardiale Deformation) evaluiert die Vorhofänderung, während die LA-Strain Rate (myokardiale Deformation in der Zeit) die Änderung des Strains misst und damit die LA-Reservoirfunktion (Systole) und die LA-Leitungs-/ Kontraktilitätsfunktion (Diastole) wiedergibt (54). Des Weiteren hängen LA-Strain/-Strain Rate mit dem Ausmaß der interstiellen Fibrose zusammen. Ein reduzierter LA-Strain spricht für eine Fibrose mit verminderter Kontraktionsfähigkeit (55). Bei Patienten mit paroxysmalem VHF könnte die Anwendung von 2DSTE vor Durchführung einer PVI Patienten mit geringem Risiko für ein Wiederauftreten des VHF identifizieren. Die klinische Relevanz der LA-Strain Analyse in Patienten mit fortgeschrittenem (z.B.: persistierendem) VHF ist Gegenstand der Eigenarbeit Nr. 2.

Invasiv kann intraprozedural während einer PVI-Prozedur eine Beurteilung des AR mittels elektroanatomischem 3D Voltage-Mapping (electroanatomical mapping; EAM) zur Identifizierung und Quantifizierung von Fibrose erfolgen. Das EAM liefert die Information zur lokalen Spannung, die als Surrogat für myokardiale Gewebeveränderung verwendet werden kann (56). Hochauflösende 3D-Mapping Systeme ermöglichen eine Aufzeichnung von Hunderten bis Tausenden von Punkten. Mittels Messung von bipolarer endokardialer Spannung am Gewebe können intrakardiale elektrische Aktivitäten dargestellt werden. Je nach Höhe ihrer Spannung teilt man diese in normales bzw. abnormales Gewebe auf. Fibroseareale können so erkannt und als Niederspannungsbereiche unterhalb bestimmter Schwellenwerte quantifiziert werden (56). Es wird angenommen, dass atriale bipolare Elektrogramme mit niedriger Amplitude sogenannte "low-voltage" Areale (LVA) darstellen, die ein Surrogatmarker für das Vorhandensein von atrialer Fibrose sind. Das Ausmaß der LVA könnte ein Ersatzparameter für das Ausmaß des AR darstellen (48, 57, 58). Die Korrelation von LVA mit der LA-Strain Analyse ist Gegenstand der Eigenarbeit Nr. 3.

Des Weiteren kann nicht-invasiv mittels Magnetresonanztomographie mit verzögerter Verstärkung (Delayed Enhancement MRI; DE-MRI) anhand einer Identifizierung von Fibrose eine Beurteilung des AR vorgenommen werden (59, 60). Marrouche et al. konnten das AR

mittels kardialer Magnetresonanztomographie (cMRT) visualisieren und das Ausmaß des AR anhand von „late enhancement“ in MRT stratifizieren (9). Auch weitere Studien haben das Voltage-Mapping im Sinusrhythmus mit der cMRT verglichen und konnten zeigen, dass die bipolare Spannung signifikant mit den "late enhancement" Aufnahmen korreliert (61-63). Fibroseareale im cMRT zeigten bei moderater Spezifität (68%) eine hohe Sensitivität (84%) mit 3D-Mapping Gebiete mit einer lokalen Spannung kleiner als 0,5mV (64, 65). LVAs sind häufig bei Patienten mit persistierendem VHF vorhanden und die LA-Fibrose bei AR liegt zwischen 13 und 27 % (66, 67).

#### Die Rolle von dauerhaften Läsionen hinsichtlich VHF-Rezidive nach Pulmonalvenenisolation

Radiofrequenz-Energie (68) Ablation und Kryoablation (69) sind die beiden am häufigsten verwendeten Methoden zur PVI. Hierbei besteht die zentrale Herausforderung darin, die PV dauerhaft zu isolieren (68). Eine transmurale lückenlose Ablation ist die Voraussetzung für eine dauerhafte erfolgreiche Isolation der PV (70). Die VHF-Rezidive nach erfolgter PVI sind häufig auf eine Erholung der Erregungsleitung im Bereich der Ablationslinien aufgrund nicht-transmuraler Läsionen zurückzuführen (71, 72). Zur Verbesserung der Läsionsformation und somit zum Erreichen von dauerhaften transmuralen Läsionen konnten einige vielversprechende Innovationen erfolgreich eingeführt werden. Aufgrund der eigenen durchgeführten Forschungsarbeiten wird im Verlauf nur auf neuartige Strategien in der RF-Ablation eingegangen.

Bei der RF-Ablation findet die Läsionsformation durch Erhitzung (73) statt. Jedoch erreicht nur ein geringer Teil des RF-Stroms das Myokard (74). Die Läsionsgröße nimmt mit der Zunahme der RF-Energie, die effektiv an das Myokardgewebe abgegeben wird, zu. Dies kann sowohl durch eine Erhöhung der Energieabgabe als auch durch eine Verlängerung der Applikationszeit erreicht werden (75, 76).

Die schnellste Läsionsformation erfolgt durch direkte Gewebserwärmung (auch Widerstandserwärmung genannt) unmittelbar an der Katheterspitze und bildet die ersten Sekunden (s) der Ablation ab. Tiefere Läsionen basieren auf indirekter, konduktiver Erwärmung, die sich von der Kontaktstelle nach außen ausbreitet, und entstehen bei herkömmlicher Ablationsstrategie (35-40 Watt) nach ca. 40-50 s (75, 77, 78). Eine

Verlängerung der Energie Applikation führt jedoch nicht zu einer weiteren Zunahme der Läsion, da ein Gleichgewichtszustand erreicht wird.

Vielversprechend sind „high power (>50 Watt) short duration (HPSD)“ Ablationen. Die Läsionsbreiten scheinen größer als bei der herkömmlichen Ablationsstrategie (z.B.: 35 Watt) zu sein, was auf den größeren Anteil der direkten Gewebeerhitzung über Joulesche Wärmeentwicklung zurückzuführen ist (79). Der Anteil der indirekten Erhitzung angrenzender Gewebe über Konduktion entlang dem entstandenen Temperaturgradienten wird minimiert (30 und 40 von EP Basics). Die direkte Wärmeentwicklung führt durch eine einheitliche Gewebeerhitzung >50°C zum Zelltod. Studien konnten zeigen, dass HPSD Ablationen eine hohe Sicherheit aufweisen, während die Ablationszeit reduziert und die Erfolgsrate erhöht werden kann (80, 81).

Für vorhersehbare und zuverlässige Läsionen ist des Weiteren ein stabiler und konstanter Katheter-Gewebe-Kontakt entscheidend. Hierzu stehen mittlerweile gekühlte Ablationskatheter mit Messung des Anpressdrucks zur Verfügung. Die Katheterablation mit Anpressdruckmessung verbessert die Wirksamkeit der RF-Katheterablation, da dadurch während der Ablation eine optimale Kontaktkraft erzielt wird. In zahlreichen Studien konnte die Assoziation der Läsionsgröße mit der Kontaktkraft nachgewiesen werden (82-88). Die SMART-AF-Studie (THERMOCOOL SMARTTOUCH Catheter for the Treatment of Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation) (70) und die TOCCASTAR-Studie (TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation) (89) zeigten, dass eine Ablation mit einer Kontaktkraft zwischen 10-30g die Erfolgsraten verbessert.

Für die Echtzeit Prädiktion für das Ausmaß der Läsionsqualität bzw. Gewebeerhitzung während einer RF-Ablation wurden einige Surrogat-Parameter vorgeschlagen (90). Bei Kathetern ohne Anpressdruckmessung werden insbesondere der Abfall der lokalen Impedanz und die Reduktion der lokalen Signalamplitude genutzt. Bei Kathetern mit Anpressdruckmessung wird abhängig vom angewendeten System zwischen unterschiedlichen Läsionsqualitätsmarkern unterschieden (91, 92). Aus verschiedenen Parametern wird ein Index ermittelt, der zuverlässig das Ausmaß der Läsionsausdehnung sowie die -transmuralität wiedergeben kann. Das Force-time integral (FTI; Kraft-Zeit Integral) wird durch die Multiplikation der Ablationszeit mit dem mittleren angewendeten Anpressdruck errechnet und kann von allen angewendeten Systemen wiedergeben werden. Der "ablations index" (AI)

sowie der "lesion size index" (LSI) sind innovative multiparameterische Läsionenmarker, die nicht nur die Ablationszeit und die angewendete Kraft berücksichtigen, sondern auch die abgegebene Energie.

Obwohl eine indexgeführte Ablation eine kontinuierliche Läsionsformationen begünstigt (93), bleiben bei dieser Art von Ablation optimaler Anpressdruck und optimale Energieabgabe schwer erfassbar. Art des Katheterkontakts (stabil, variabel oder intermittierend), aber auch die Orientierung der Katheterspitze sind weitere Parameter, die die Läsionsgröße beeinflussen können. Die Kombination der HPSD-Ablation unter Messung des Anpressdrucks wäre aufgrund der Möglichkeit einer indexgeführten Ablation hinsichtlich der Sicherheit und der Erfolgsrate der herkömmlichen Methode überlegen. Diese beiden Themen waren Gegenstand der Eigenarbeiten Nr.4. und 5.

Insgesamt ist VHF eine komplexe kardiovaskuläre Erkrankung mit steigender Inzidenz. Vieles ist bekannt, aber noch viel mehr bleibt zu entdecken. Es besteht ein dringender Bedarf, die Rezidivraten nach PVI zu reduzieren und die Therapie zu verbessern. Die vorliegende Habilitationsschrift befasst sich mit periprozeduralen Parametern zur Optimierung der Ablationsergebnisse.

## 2. Eigene Arbeiten

### “Mid-regional proadrenomedullin levels predict recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation”

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von Parwani AS, von Haehling S, Kolodziejcki AI, Huemer M, Wutzler A, Attanasio P, Stojakovic T, Scharnagl H, Haverkamp W, Boldt LH mit dem Titel “ Mid-regional proadrenomedullin levels predict recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation”, erschienen im International Journal of Cardiology am 26.November.2014 ; doi: [10.1016/j.ijcard.2014.11.117](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.117):

*“Background: We evaluated the prognostic value of mid-regional proadrenomedullin (MR-proADM) in atrial fibrillation (AF) patients undergoing radiofrequency ablation.*

*Methods: Plasmaconcentrations of MR-proADMweremeasured at baseline and after 12months in 87 AF patients in whom radiofrequency ablation was performed. The association between MR-proADM and AF recurrence was tested by univariable and multivariable Cox models.*

*Results: In all 87 patients radiofrequency ablation was successfully performed. Of the total population 54% had paroxysmal AF. The mean left ventricular ejection fraction was 54% (minimum 25%). After 12 months of follow-up, 71% of the patients were free of AF recurrence. At baseline, mean MR-proADM in the total population was 0.72 nmol/l  $\pm$ 0.22. Patients with AF recurrence had significantly higher baseline MR-proADM (0.89 nmol/l $\pm$ 0.29) as compared with patients without AF recurrence (0.65 nmol/l $\pm$ 0.14;  $p < 0.001$ ). After 12 months, mean MR-proADM plasma concentration remained higher in patients with AF recurrence (0.81 nmol/l $\pm$ 0.22 as compared with patients free of AF 0.54 nmol/l $\pm$ 0.20;  $p < 0.001$ ). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for MR-proADM yields a specificity of 98% and a sensitivity of 64% with an optimal cut-off value of 0.82 nmol/l to predict recurrence of AF after catheter ablation. In the logistic regression analysis only MR-proADM remained independently predictive for AF recurrence.*

*Conclusion: This is the first study revealing the association between MR-proADM elevation before ablation and poor outcomes after ablation of AF. Larger studies are needed to validate these results.”*

Kardiovaskuläre Biomarker spielen eine zunehmende Rolle in der Risikostratifizierung von Patienten mit Vorhofflimmern (VHF). In dieser Studie haben wir die Bedeutung des Biomarkers MR-proADM in der Vorhersage von VHF-Rezidiven nach Pulmonalvenenisolation mittels Katheterablation untersucht. Wir konnten erstmalig zeigen, dass eine MR-proADM Konzentration von  $\geq 0,82$  nmol/l eine sehr hohe Spezifität (98%) und eine gute Sensitivität (64%) bezüglich VHF-Rezidiven aufweist und somit einen unabhängigen Prädiktor für die Vorhersage des Ablationserfolgs darstellt. Die strukturelle und funktionelle Veränderung im Myokard, im Sinne einer linksatrialen Fibrose, begünstigt ebenfalls ein gehäuftes VHF Auftreten sowie Rezidive von VHF nach Katheterablation. Die klinische Relevanz der echokardiographischen Bildgebung zur Beurteilung der strukturellen und funktionellen Veränderung im Vorhof ist Gegenstand der Eigenarbeit Nr. 2.

## “Left atrial strain predicts recurrence of atrial arrhythmias after catheter ablation of persistent atrial fibrillation”

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von Parwani AS, Morris DA, Blaschke F, Huemer M, Pieske B, Haverkamp W, Boldt LH mit dem Titel “Left atrial strain predicts recurrence of atrial arrhythmias after catheter ablation of persistent atrial fibrillation”, erschienen im Open Heart am 07. März.2017;

<https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000572>

*“Introduction Success rates of catheter ablation (CA) of persistent atrial fibrillation (AF) are very variable. Identifying patients in whom sinus rhythm maintenance cannot be achieved after CA is a critical issue.*

*Methods 2D speckle-tracking echocardiography was performed before the first CA procedure in consecutive patients with persistent AF. Left atrial (LA) strain was correlated with recurrence of atrial arrhythmias during the follow-up period of 15 months after one CA procedure with or without antiarrhythmic drugs (primary endpoint). In a secondary analysis, recurrences after two CA procedures were analysed.*

*Results 102 patients were included. Patients with recurrence of atrial arrhythmias after one CA procedure (n=55) had significantly lower LA strain than those without recurrence (LA strain  $9.7\pm 2.4\%$  vs  $16.2\pm 3.0\%$ ;  $p<0.001$ ). Recurrence rate was significantly higher in patients with LA strain  $<10\%$  than in those with LA strain between  $10\%$  and  $14.5\%$  and  $>14.5\%$  ( $97.7\%$ ,  $42.1\%$  and  $10.3\%$ , respectively;  $p<0.001$ ). In Cox regression analysis including age, comorbidities, left ventricular dysfunction and LA enlargement, low LA strain ( $<10\%$ ) was the strongest factor associated with recurrence of AF (HR 6.4 (2.4–16.9),  $p<0.001$ ). Even after inclusion of a second CA procedure, LA strain  $<10\%$  maintained a high predictive value for recurrence of atrial arrhythmias ( $86.4\%$  (95% CI 73.3% to 93.6%)).*

*Conclusion In patients with persistent AF, LA strain imaging could be very useful to select those patients who have a high risk of not benefiting from CA.”*

Die Echokardiographie mittels zweidimensionalem Speckle-Tracking (2DSTE) zur Beurteilung der Vorhoffunktion anhand ermittelter myokardialer Deformation (sog. LA-Strain Analyse) stellt ein etabliertes Verfahren dar. Im Rahmen dieser Eigenarbeit wurde die LA-Strain Analyse mittels 2DSTE in der Vorhersage von VHF-Rezidiven bei 102 Patienten mit persistierendem VHF evaluiert. Eine LA-Strain Analyse  $<10\%$  war mit einer hohen prädiktiven Vorhersage ( $86.4\%$  (95% CI 73.3% to 93.6%)) für ein VHF Rezidiv nach einer PVI assoziiert. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass eine LA-Strain Analyse, auch während VHF, eine geeignete Methode zur Beurteilung des atrialen Remodellings (AR) und der Identifikation von VHF-Patienten ist, die von einer PVI profitieren können.

Intraprozedural wird angenommen, dass bipolare Elektrogramme mit niedriger Amplitude ein Surrogatmarker für das Vorhandensein von Myokardfibrose darstellen und zur Vorhersage eines Ablationserfolgs nützlich sind. Wie die LA-Strain Analyse mit intraprozedural quantifizierter myokardialer elektrischer Gewebeveränderung korreliert, ist Gegenstand der Eigenarbeit Nr.3.

## “Extent and magnitude of low-voltage areas assessed by ultra-high- density electroanatomical mapping correlate with left atrial function”

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von Hohendanner F, Romero I, Blaschke F, Heinzel FR, Pieske B, Boldt LH, Parwani AS mit dem Titel “Extent and magnitude of low-voltage areas assessed by ultra-high- density electroanatomical mapping correlate with left atrial function”, erschienen im International Journal of Cardiology am 26.November.2014; <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.048>

*“Introduction: The extent of left atrial (LA) adverse remodeling as a cardiac disease marker has become increasingly important. In patients with atrial fibrillation (AF), atrial remodeling (AR) is accompanied by increased mortality. The relation between LA function and the extent of low-voltage areas (LVAs) has not yet been systematically investigated.*

*Methods: In patients with AF undergoing catheter-ablation, LA was studied using echocardiography and ultra-high-density mapping (Rhythmia®). Fibrosis (i.e. extent of LVAs) was estimated by quantifying areas with bipolar electrogram amplitudes of  $\leq 0.5$ ,  $\leq 0.4$ ,  $\leq 0.3$ ,  $\leq 0.2$  or  $\leq 0.1$  mV.*

*Results: A total of 22 patients with a mean LVEF of  $53 \pm 2\%$  was studied. Mean LA volume index (LAVI) was significantly increased at  $39 \pm 3$  ml/m<sup>2</sup> indicating AR. Size of LVAs was  $57 \pm 7$  cm<sup>2</sup> representing  $47 \pm 5\%$  of the total LA area (low-voltage set to  $\geq 0.5$  mV). With low-voltage set to  $\leq 0.4$ ,  $\leq 0.3$ ,  $\leq 0.2$  or  $\leq 0.1$ , total area decreased to  $34 \pm 6$ ,  $28 \pm 6$ ,  $22 \pm 5$  and  $12 \pm 3$  cm<sup>2</sup>. LAVI positively correlated with the extent of LVAs at all cut-offs. Mean LA emptying fraction was  $42 \pm 3\%$  and showed a negative correlation with LVAs with low-voltage set to  $\leq 0.4$  mV. Moreover, mean LA strain was  $13 \pm 2\%$  and correlated with LVAs with low-voltage at all cut-offs further supporting the notion that the extent of LVAs impacts LA function. Notably, with low-voltage set to  $\leq 0.2$ ,  $\leq 0.3$  and  $\leq 0.4$  mV impaired LA strain was detected with an accuracy of  $>76\%$  ( $p < 0.05$ ). Conclusion: Structural (i.e. LAVI) and functional (i.e. LA emptying fraction and LA strain) parameters of the LA correlate with the extent of LVAs.”*

Die atriale Fibrose ist ein häufiges Merkmal eines klinisch fortgeschrittenen VHF und stellt aufgrund einer lokalisierten Verlangsamung der Erregungsleitung und einer erhöhten Heterogenität der Erregungsleitung ein Substrat für die Initiierung und Aufrechterhaltung des VHF dar. Intraprozedural können mittels elektroanatomischem 3D Voltage-Mapping Fibroseareale als Niederspannungsbereiche unterhalb bestimmter Schwellenwerte quantifiziert und vom normalem Myokardgewebe abgegrenzt werden. In dieser Eigenarbeit konnten wir zeigen, dass eine mittels 2DSTE bestimmte reduzierte atriale Funktion mit dem Ausmaß der intraprozedural ermittelten Fibroseareale signifikant korreliert. Patienten mit größerem Narbengewebe wiesen einen niedrigen LA-Strain auf. Folglich konnten wir zeigen, dass eine einfach durchzuführende 2DSTE LA-Strain Analyse als nicht-invasive Methode zur Evaluation eines Vorhofumbauprozesses bei Patienten mit VHF verwendet und so für die Auswahl von geeigneten Patienten für eine PVI genutzt werden kann. Die Erfolgsaussichten einer PVI hängen des Weiteren von der Erzeugung von transmuralen Läsionen mit ausreichender Oberfläche ab. Eine Optimierung der Ablationsmethoden zur dauerhaften Läsionenbildung und damit Erhöhung der langfristigen Rezidivfreiheit von VHF ist Gegenstand der Eigenarbeit Nr. 4.

## “The force stability of tissue contact and lesion size index during radiofrequency ablation: An ex-vivo study”

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von Parwani AS, Hohendanner F, Bode D, Kuhlmann S, Blaschke F, Lacour P, Heinzl FR, Pieske B, Boldt LH mit dem Titel “The force stability of tissue contact and lesion size index during radiofrequency ablation: An ex-vivo study”, erschienen im Pacing and Clinical Electrophysiology am 05.März.2020; <https://doi.org/10.1111/pace.13891>

*“Introduction: Radiofrequency (68) ablation is a commonly used tool in the invasive electrophysiology laboratory to treat a variety of rhythm disorders. Reliable creation of transmural ablation lesions is crucial for long-term success. Lesion size index (LSI) is a multiparametric index that incorporates time, power, contact force (CF), and impedance data recorded during RF ablation in a weighted formula and has been shown to predict the extent of myocardial tissue lesions. Whether the force stability of contact influences lesion size in LSI-guided ablations is unknown.*

*Objectives: The aim of this study was to analyze the influence of the force stability of contact on lesion size during LSI-guided ablations in an ex-vivo model.*

*Methods and Results: A total of 267 RF lesions (n = 6 hearts) were created on porcine myocardial slabs by using an open-tip irrigated ablation catheter with the following settings: 35W with either intermittent (varied between 0 and up to 20 g), variable (10 to 20 g), or constant tissue contact (15 g) in a perpendicular or parallel fashion (applied manually) up to a target LSI of either 5 or 6. Subsequently, lesion width and depth were determined. Lesion width was mainly influenced by catheter tip orientation and LSI, whereas lesion depth was mainly influenced by LSI alone. The force stability of catheter contact had no relevant impact on lesion width or depth.*

*Conclusion: The force stability of catheter contact has only little effect on lesion depth or width in LSI-guided catheter ablation while the catheter orientation primarily affects lesion width.”*

Obwohl eine indexgeführte Ablation eine kontinuierliche Läsionenformation begünstigt, bleiben bei dieser Art von Ablation der optimale Anpressdruck und die optimale Energieabgabe schwer erfassbar. Die Auswirkung der Kontaktform (stabil, variabel oder intermittierend) sowie der Ausrichtung des Katheters zum Gewebe (senkrecht oder parallel) auf die Läsionengröße bei einer indexgeführten Ablationsmethode war Gegenstand dieser ex-vivo Eigenarbeit. Insgesamt 267 Radiofrequenz-Läsionen wurden in 6 Schweineherzen erzeugt und evaluiert. Wir konnten zeigen, dass bei einer indexgeführten Ablation mit gleichbleibenden Indexwerten die Läsionenbreite von der Orientierung der Katheterspitze abhängt. Dies könnte in der klinischen Praxis von hoher Relevanz sein. Die Stabilität des Katheterkontakts mit dem Gewebe hatte jedoch in unserer Arbeit keinen relevanten Einfluss auf die Läsionengröße. Ob eine indexgeführte PVI in Kombination mit höheren Energieapplikation sicher ist und die Erfolgsrate der PVI erhöht werden kann, haben wir in der Eigenarbeit Nr.5 untersucht.

„Feasibility and safety of high-power ablation of atrial fibrillation with contact force-sensing catheter: The lesion size index-guided ablation“

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von Parwani AS, Hohendanner F, Kluck A, Blaschke F, Pieske B, Boldt LH mit dem Titel “Feasibility and safety of high-power ablation of atrial fibrillation with contact force-sensing catheter: The lesion size index-guided ablation”, erschienen im Advances in Clinical and Experimental Medicine am 18.März.2022; <https://doi.org/10.17219/acem/146917>

*“Background. Radiofrequency (68) ablation is a commonly used method of atrial fibrillation (AF) treatment. High-power short-duration (HPSD) ablation has been suggested as a method to reduce procedure times whilst creating safe and lasting lesions. High-power ablation with contact force (CF)-sensing technology catheters might aid in a further improvement of safety whilst generating lasting transmural lesions.*

*Objectives. We report our experience using lesion size index (LSI)-guided 50 W ablation with a CF-sensing catheter of AF.*

*Materials and methods. We performed LSI-guided 50 W point-by-point ablation using a CF-sensing catheter (TactiCath). Target LSI at the anterior left atrium (LA) was 5.0 and at the posterior LA it was 4.5.*

*Results. Altogether, 4641 RF lesions were created in 86 consecutive patients. To reach a mean LSI of  $4.9 \pm 0.01$ , a mean RF ablation time of  $14.3 \pm 0.1$  s was applied with a mean CF of  $13.4 \pm 0.1$  g. The RF time per lesion at the anterior wall of LA was  $15.9 \pm 0.2$  s, while it was  $13 \pm 0.2$  s at the posterior wall of LA. We observed force time integral (FTI) values between 36 g and 310 g. Procedure duration was  $107 \pm 4$  min with a RF ablation time of  $15.4 \pm 0.6$  min. No audible steam pops occurred. No pericardial effusion was observed. After a 1-year follow-up, no adverse events were reported and 83% of patients had no symptomatic arrhythmia recurrence.*

*Conclusions. We provide evidence for the safety and efficacy of LSI-guided 50 W ablation using the TactiCath CF-sensing ablation catheter. These data support the use of high-power ablation with CF sensing technology to improve both safety and efficacy.”*

Eine neuartige Ablationsmethode ist die sogenannte „high power short duration (HPSD)“ Ablation (>50 Watt) mit dem Ziel, die Effizienz der Ablation zu erhöhen und die Komplikationsrate von Standardprotokollen zu reduzieren. In der Eigenarbeit Nr.5 konnten wir zeigen, dass eine indexgeführte (Ziel-LSI 4,0-5,0) Ablation mit 50 Watt sicher und mit einer niedrigeren VHF Rezidivrate assoziiert ist. Folglich ist die Kombination der HPSD-Ablation mit einer indexgeführten Ablation in Bezug auf Sicherheit und Erfolgsrate der herkömmlichen Methode überlegen.

### 3. Diskussion

Vorhofflimmern ist die häufigste Arrhythmie mit zunehmender Prävalenz und erheblicher Belastung des Gesundheitswesens (2). Trotz der zahlreichen relevanten Innovationen in der Charakterisierung und Therapie von VHF, gehört VHF weltweit zu einer der Hauptursachen für Herzinsuffizienz, kardiovaskulärer Morbidität, Schlaganfall und einer schlechten kardialen Prognose (94). Verschiedene komplexe pathophysiologische Prozesse führen zu VHF. Risikofaktoren wie Alter und Chronifizierung von VHF erhöhen das Risiko eines VHF-Rezidivs, sind aber keine unabhängigen Prädiktoren für einen Ablationsmisserfolg. Aufgrund der Komplexität der zugrundeliegenden Mechanismen und der Vielfalt der bei VHF auftretenden pathophysiologischen Veränderungen ist eine Vorselektion der Patienten, bei denen die Katheterablation sinnvoll wäre bzw. aggressiver sein sollte, um spätere Rezidive zu verhindern, von großer Bedeutung.

#### Die Rolle von Biomarkern als Prädiktoren für VHF-Rezidive nach Pulmonalvenenisolation

Es gibt verschiedene Biomarker, die in der Vorhersage von VHF-Rezidiven untersucht worden sind. Eine präprozedurale Bestimmung dieser Biomarker kann eine individualbasierte Therapiestrategie von Patienten mit VHF unterstützen. Insbesondere spielen hierbei Marker der endothelialen Dysfunktion (wie z.B.: BNP, NT-proBNP, hsTnT, MR-ProANP), der Inflammation (z.B.: hsCRP, IL-6) und der Fibrose eine wichtige Rolle.

Eine Volumenbelastung des Vorhofs während VHF, insbesondere bei einer Tachykardie bedingten ventrikulären Dysfunktion, kann zu einer Erhöhung der natriuretischen Peptide führen (96, 97). Bei der Inflammation bedingten Erhöhung der Parameter wären ein oxidativer Myokardstress sowie die Assoziation von Inflammation mit Fibrose als Grundprinzipien anzusehen (98-100). Aber auch eine erhöhte Herzfrequenz kann eine Inflamationsreaktion begünstigen (101) und zu erhöhten Werten von Biomarkern führen.

In der Eigenarbeit Nr. 1 zu der Rolle von Biomarkern zur Vorhersage eines Ablationserfolges untersuchten wir die Rolle des kardialen Biomarkers MR-pro-ADM. Unserer Studie war die erste Studie, die die Kinetik und Auswirkung von Plasmaspiegeln von MR-pro-ADM vor der Katheterablation auf das Risiko eines VHF-Rezidiv 1 Jahr nach der Ablation untersuchte. Die Höhe des MR-pro-ADM vor geplanter Ablation war ein unabhängiger Prädiktor für ein VHF-

Rezidiv und signifikant höher als bei Patienten ohne Rezidiv. Wir beobachteten eine lineare Beziehung zwischen präprozeduralen Spiegeln von MR-pro-ADM und dem erneuten Auftreten von VHF nach Ablation. Wir konnten erstmalig zeigen, dass eine MR-pro-ADM Konzentration von 0,82 nmol/l eine sehr hohe Spezifität (98%) und eine gute Sensitivität (64%) aufweist und einen unabhängigen Prädiktor für die Vorhersage des Ablationserfolgs darstellt.

Wie bereits erwähnt, leisten Biomarker der Myokardverletzung und/oder des kardialen Strains, insbesondere NT-proBNP sowie MR-proANP, einen signifikanten Beitrag zur Vorhersage von VHF-Rezidiven. In einer neulich publizierten Metanalyse zeigte sich, dass Patienten mit erhöhten Basisspiegeln von ANP als auch von BNP eine höhere Rezidivrate von VHF nach einer Ablation aufweisen als Patienten mit niedrigem Spiegel vor der Ablation (28, 29, 35, 36). Eine prospektive multizentrische Studie zeigte erstmalig, dass erhöhte Plasmaspiegel von MR-proANP ein unabhängiger Prädiktor für ein VHF-Rezidiv 1 Jahr nach Katheterablation darstellen (102).

Patienten mit einem MR-proANP Spiegel von >107.9 pmol/L hatten ein 24-fach erhöhtes Risiko für ein VHF-Rezidiv. Die Werte waren in den Atrien höher als im Blutplasma und insbesondere waren diese Werte bei VHF höher als im Sinusrhythmus. Diese Beobachtungen ergänzen die bisherigen Daten und legen nahe, dass es während VHF zu einer vermehrten Freisetzung von ANPs durch die Kardiomyozyten kommt und somit MR-proANP als Marker für die Progression und Prognose von VHF berücksichtigt werden könnte.

Aus der Literatur ist bekannt, dass sich erhöhte MR-pro-ADM Konzentrationen bei relevanten hämodynamischen Veränderungen sowie Volumenbelastung zeigen und dementsprechend bei Patienten mit akuter und chronischer HI bzw. schweren Atemwegserkrankungen nachzuweisen sind (26, 37, 103). Das MR-pro-ADM ist dem BNP und dem NT-proBNP bei der Vorhersage der 90-Tage Mortalität bei Patienten mit HI (104, 105) und bei der Vorhersage unerwünschten Ereignissen nach einem akuten Myokardinfarkt überlegen (106). Patientenkollektive mit stabiler chronischer HI und hoher Mortalitätsrate weisen erhöhte mediane MR-pro-ADM Plasmawerte auf (37). Insbesondere scheint bei akuter HI der mediane Plasmaspiegel signifikant höher zu sein als bei Patienten mit chronischer HI (105). Auch in zahlreichen anderen Erkrankungen (wie koronare Herzerkrankung, akuter Myokardinfarkt, Pneumonie, COPD und Sepsis) konnte die prognostische Wertigkeit von MR-pro-ADM im

Hinblick auf die Morbidität und Mortalität nachgewiesen werden (37, 105, 107, 108). In unserem Kollektiv zeigten Patienten mit niedrigerer systolischen linksventrikulären Funktion (LVEF) eine signifikant höhere VHF-Rezidivrate und einen signifikant höheren MR-pro-ADM Plasmaspiegel, was wiederum die Korrelation von MR-pro-ADM mit der Schwere der zugrundeliegenden kardiovaskulären Erkrankung belegt.

Des Weiteren konnten wir in der Eigenarbeit Nr. 1 zeigen, dass das Peptid MR-pro-ADM bei Patienten mit VHF den anderen Parametern, wie dem NT-proBNP sowie echokardiographischen Parametern (LAVI, LA-Größe) in Bezug auf die Prädiktion von VHF-Rezidiven überlegen ist. Eine hinreichende Erklärung des pathophysiologischen Zusammenhangs bei Patienten mit VHF liegt allerdings nicht vor. Aus pathophysiologischen Vorgängen bei Patienten mit HI ist bekannt, dass erhöhte MR-pro-ADM Plasmaspiegel vorrangig auf Endothelschäden im Rahmen von systemischer Volumenzunahme zurückgeführt werden können. Aufgrund seiner starken vasodilatierenden Wirkung über Erhöhung der second-messengers cyclisches Adenosinmonophosphat (109) sowie über eine erhöhte Sekretion des endothelialen Stickstoffmonoxids führt MR-pro-ADM zu einer gesteigerten glomerulären Filtrationsrate. Folglich führt die vermehrte Diurese zur Reduktion der kardialen Vor- und Nachlast (37, 105). Wir gehen somit davon aus, dass - ähnlich wie bei MR-proANP gezeigt - erhöhte MR-pro-ADM Konzentrationen bei Patienten mit VHF auf eine atriale Volumenbelastung zurückzuführen sind. Des Weiteren sehen wir MR-pro-ADM als einen Marker für ein atriales Remodeling, was mit steigendem fibrotischem Anteil des LA das Rezidivrisiko widerspiegeln kann. Somit kann MR-pro-ADM die Selektion von Patienten, die von einer Katheterablation profitieren, verbessern.

#### Die Rolle der Bildgebung zur Beurteilung des Substrats als Prädiktor für ein VHF-Rezidiv nach Pulmonalvenenisolation

Atriales Remodeling führt zu einer erhöhten Kollagenbildung, die durch elektrische Barrieren eine Leitungsverzögerung hervorrufen (47, 110) und somit die Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF begünstigt (7). LA-Vergrößerung, strukturelle Veränderung im Sinne von Fibrose und mechanische Dysfunktion sind Markenzeichen von AR, was das Ergebnis von Prozessen ist, die zu Veränderungen in Morphologie und Funktion des Vorhofmyokards führen (7, 41, 111). Der Begriff AR beinhaltet die elektrischen, mechanischen

und strukturellen Veränderungen im Vorhof, die einen synergistischen Effekt aufweisen (47-50). Atriale Fibrose ist ein häufiges Merkmal eines klinisch fortgeschrittenen VHF und stellt aufgrund einer lokalisierten Verlangsamung der Erregungsleitung und einer erhöhten Leitungsheterogenität ein Substrat für die Initiierung und Aufrechterhaltung des VHF dar (51, 52).

Echokardiographisch wurde anfänglich für die Auswahl der Patienten für eine Katheterablation die LA-Größe als eines der ersten Kriterien für ein mögliches AR angewendet (39). Nach anfänglicher Selektion der Ablationskandidaten nach der LA-Größe (<50mm) nahm in der letzten Zeit aufgrund intensiver Untersuchungen und damit verbundenen neuen Erkenntnissen im Hinblick auf spezifische anatomische Veränderungen diese Empfehlung immer mehr ab. Das LA-Volumen sowie das 3D-Volumen weisen eine höhere Signifikanz für die Beurteilung des AR auf und sind eher für die Charakterisierung geeignet (112-114). Insbesondere der LA-Strain (myokardiale Deformation) und die LA-Strain Rate (myokardiale Deformation in der Zeit) Analyse mittels STE ist in der Lage myokardiale LA-Veränderungen - auch wenn konventionelle echokardiographische Parameter normal sind - aufzuzeigen (115-117). Eine LA-Funktionseinschränkung kann sogar vor einer LA-Vergrößerung bei Patienten mit paroxysmalem VHF festgestellt werden (118).

Auch in der Eigenarbeit Nr.2 zur Beurteilung der LA-Funktion mittels 2DSTE bei Patienten mit persistierendem VHF konnten wir bestätigen, dass die LA-Größe alleine zur Evaluation der Umbauprozesse im Vorhof nicht ausreichend ist und dass die LA-Strain Analyse mittels 2DSTE eine höhere Spezifität und Sensitivität zur Erfassung dieser myokardialen Umbauprozessen bzw. Veränderungen aufweist. Ein reduzierter LA-Strain war ein unabhängiger Prädiktor für ein VHF-Rezidiv. Ein LA-Strain <10% war mit einem hohen prädiktiven Vorhersagewert (86.4% (95% CI 73.3% - 93.6%)) für ein VHF-Rezidiv nach einer PVI assoziiert.

Auch andere Studien mit 2DSTE haben den klinischen Wert der LA-Strain Analyse gegenüber anderen klinischen und echokardiographischen Parametern hinsichtlich eines Rezidivs von VHF nach PVI bei Patienten mit paroxysmalem VHF gezeigt (45, 117, 119, 120). Durch eine LA-Strain Analyse kann die LA-Funktion einfacher und genauer beurteilt werden als durch konventionelle LA-Messungen. Der LA-Strain stellt eine globale und regionale mechanische Dysfunktion, die möglicherweise durch eine lokale Fibrose bedingt ist, dar. Regionale Fibrose kann zur LA Wandsteifigkeit führen, die wiederum in eine Dysfunktion in der Erholungsphase

resultieren (48) und somit mittels 2DSTE beurteilt werden kann. Segmentale Messungen sind nicht sinnvoll, so dass der LA-Strain nur global angegeben wird. Auch im Vergleich zum DE-MRT hinsichtlich der Quantifizierung von myokardialer Fibrose zeigte sich eine Korrelation der echokardiographischen Analyse des funktionellen und strukturellen AR mittels Strain Analyse mit der myokardialen Fibrose bestimmt mittels DE-MRT (121). Die LA-Strain Analyse beinhaltet drei verschiedene Phasen: LA-Dehnung (LA-Reservoir), Conduit-Phase und die LA-Kontraktionsphase. Die LA-Reservoir-Funktion spiegelt die LA-Relaxation und -Dehnung während der LA-Füllung in der ventrikulären Systole wider und ist somit ein Indikator für die LA-Compliance. Die Conduit-Phase findet in der frühen Diastole während des passiven Bluteinstroms in den linken Ventrikel statt. Die atriale Kontraktion erfolgt in der späten Diastole. Die LA-Reservoir-Funktion ist derzeit am besten untersucht und scheint gegenüber den anderen Komponenten die Hauptkomponente der Pathogenese für das Auftreten, die Progression und das Rezidiv von VHF zu sein. Aber auch die anderen zwei Komponenten des LA-Strains können durch eine Fibrose eingeschränkt sein. Die LA-Reservoir-Funktion wird jedoch weniger durch den bestehenden Rhythmus (SR oder VHF) beeinflusst (121-123). In vielen vorangegangenen Studien erfolgte eine Messung des LA-Strain erst nach einer Konversion der Patienten von VHF in den Sinusrhythmus. Dies birgt die Gefahr einer durch atriales Stunning bedingten Fehlmessung. Nach einer Kardioversion kann die Erholung der LA-Funktion durch ein atriales Stunning verzögert und dadurch bedingt der LA-Strain reduziert sein. Wie in der Eigenarbeit Nr. 3 gezeigt, kann die LA-Reservoir-Funktion auch bei VHF bestimmt werden und ist somit eher eine geeignete Technik zur Beurteilung eines signifikanten AR und von Fibrose, auch wenn sich die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung im VHF befinden (122, 124). Der LA-Strain weist aufgrund seiner einfachen und schnellen Bestimmung einen großen Vorteil gegenüber anderen Methoden der Bildgebung auf und ist daher eher als Routineparameter geeignet. Bei der Beurteilung der Messungen sollten generell die Normwerte des LA-Strains der unterschiedlichen Hersteller von Echokardiographiegeräten berücksichtigt werden.

Die Korrelation der echokardiographischen Analyse der LA-Funktion mit der invasiven Fibrosebestimmung mittels Mapping der LVA war Gegenstand der Eigenarbeit Nr.3. In dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass eine mittels 2DSTE bestimmte reduzierte atriale Funktion mit dem Vorhandensein von LVA (ermittelt mittels hochauflösenden multipolaren Mapping-Katheter) korreliert.

Unabhängig von der Art des VHF konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass die LVA einen unabhängigen Prädiktor für ein VHF-Rezidiv nach PVI darstellen (52, 64, 65). Die DECAAF I-Studie zeigte, dass fortgeschrittene atriale Fibrose (nachgewiesen mittels cMRT) mit einer reduzierten Erfolgsrate nach PVI assoziiert ist (9). Dagegen weisen Patienten mit wenig Fibrose, bei denen das VHF durch PV-Trigger initiiert wird, höhere Erfolgsraten auf. Eine Korrelation der LA-Funktion mittels 3DSTE-Analyse mit LVA scheint bereits bei gering ausgeprägtem anatomischem Umbau des Vorhofs möglich zu sein (125). Die frühe Phase des elektrischen AR sowie der LA Fibrose konnte mittels der 3DSTE-Analyse detektiert werden. Ein Nachteil der invasiven Substratbeurteilung mittels 3D-Mappingsystemen ist, dass mehrere vom Substrat unabhängige Faktoren (wie die Elektrodenanzahl, -distanz sowie -größe usw.) die Genauigkeit der Analyse der LVA beeinflussen können. In der Eigenarbeit Nr. 3 konnten wir durch Anwendung eines hochauflösenden multipolaren Mapping-Katheters, ausgestattet mit Minielektroden, diese Einschränkungen umgehen. Die Kombination mit der 2DSTE-Methode bot eine hohe Genauigkeit und eine zuverlässige Aussage hinsichtlich der Korrelation der beiden Methoden.

In der Eigenarbeit Nr.3 korrelierte das Ausmaß der LVA signifikant mit der LA-Funktion (z.B.: atrialer Strain und atriale Auswurffraktion) und mit der LA-Morphologie (z.B.: LAVI). Patienten mit größerem Narbengewebe wiesen einen niedrigen LA-Strain auf. In unserer Studie war ein niedriger LA-Strain ein unabhängiger Prädiktor für das Wiederauftreten von VHF nach einer Katheterablation bei Patienten mit persistierendem VHF und daher eher für eine Vorhersage der Erfolgsrate einer Katheterablation geeignet. Folglich konnten wir zeigen, dass eine einfache 2DSTE LA-Strain Analyse als nicht-invasive Methode zur Evaluation eines Vorhofumbauprozesses bei Patienten mit VHF verwendet und so für die Auswahl von geeigneten Patienten für eine Katheterablation genutzt werden kann.

Insgesamt ist die LA-Strain Analyse eine vielversprechende Methode zum Identifizieren von Patienten mit VHF, die von einer Katheterablation profitieren könnten. Die Beurteilung der LA-Funktion könnte zu einer früheren Katheterablation bei Patienten mit hohem AR-Risiko führen und eine engmaschige Nachsorge hervorrufen. Eine präprozedurale Beurteilung des AR könnte ebenfalls diejenigen identifizieren, die von einer PVI mit zusätzlicher Ablation von Substrat profitieren würden. Von invasiven Studien wissen wir, dass eine Fibrosequantifizierung in der Ablationsstrategie sehr nützlich sein kann (8). Bei Patienten ohne bzw. mit geringer atrialer Fibrose wäre eine alleinige PVI bei der Erstablation

ausreichend, während bei Patienten mit einem LVA-Ausmaß von mehr als 5% der LA-Oberfläche (64) eine Erweiterung der Ablationsstrategie über die alleinige PVI sinnvoll erscheint (126, 127). Des Weiteren könnte auch in Betracht gezogen werden, bei Patienten nach einer Ablation im Verlauf mittels LA-Strain Analyse das AR erneut zu evaluieren. Eine Funktionsverbesserung nach der Ablation wäre ein möglicher Prädiktor für einen langfristigen Ablationserfolg und somit ein einfacher und schneller Parameter für eine bessere personalisierte Therapiestrategie.

#### Die Rolle von dauerhaften Läsionen hinsichtlich VHF-Rezidive nach Pulmonalvenenisolation

Das Ziel der Katheterablation von VHF besteht darin, transmurale Läsionen mit ausreichender Oberfläche zu erzeugen, um eine kontinuierliche transmurale Linie um die PV zu bilden. Die Techniken der PVI sind gründlich in mehreren Studien untersucht und haben einen langen Weg hinter sich. Von einer initial fokalen Ablation der Trigger in den PV bis zu der in jüngerer Zeit durchgeführten zirkumferentiellen Antrumisolation der PV haben sich die Ablationsstrategien mittlerweile weiterentwickelt. Dennoch sind Arrhythmie-Rezidive häufig und eine relevante Anzahl der Patienten benötigt wiederholte Ablationen. Die Erfolgsrate liegt nach einer Erst-PVI bei ca. 60-80% bei einem mittel- bis langem FU (128-131). Hierbei bleibt der Wiederanschluss der PV eine zentrale Herausforderung der Katheterablation und wurde als Hauptfaktor für die Rezidive identifiziert. Mehrere Studien in der Vergangenheit berichten über eine Rekonnektionsrate von 50-95% (131-134). Obwohl aktuell ein Trend zu weniger häufigem PV-Wiederanschluss durch modernere Ablationstechniken berichtet wird, ist die Rekonnektion nach PVI hauptsächlich von der dauerhaften Läsionsbildung abhängig (69). Die Rekonnektion ist meist mit einer nicht-transmuralen Läsionsbildung assoziiert, welche die Ursache für Arrhythmie-Rezidive ist (72). Um auf dieses Problem zu reagieren, besteht ein großes Bestreben innovative Ablationsstrategien zu entwickeln bzw. bestehende Ablationstechniken zu optimieren, um transmurale Ablationsläsionen zu erzielen, damit ein dauerhafter Ablationserfolg erreicht werden kann (128).

Die Einführung von gekühlten Ablationskathetern sowie im Verlauf die Einführung von gekühlten Ablationskathetern mit Anpressdruckmessung waren die ersten weiterführenden Entwicklungen im Bereich der Radiofrequenz-Energie Ablationsmethode. Die Möglichkeit der Anpressdruckmessung während der Ablation ist ein wichtiger Meilenstein in der Optimierung

der Ergebnisse. Bei der Energie-kontrollierten Ablation besteht eine direkte Beziehung zwischen Gewebekontakt und Läsionsformation. Je größer der Kontakt, desto größer und transmuraler ist die Läsion (135) bei jedoch steigender Perforationsrate (136). In zahlreichen großen prospektiven Studien (70, 89, 137) konnte die hohe Sicherheit und hohe Effektivität der Ablationskatheter mit Anpressdruckmessung verschiedener Anbieter gezeigt werden.

Die Läsionsformation basiert auf der Interaktion verschiedener Surrogat-Parameter, wie zum Beispiel Gewebekontakt, Energieabgabe und Ablationsdauer. Eine Echtzeit-Erfassung der Surrogat-Parameter kann eine Vorhersage einer transmuralen Läsionsformation unterstützen. Sowohl die Messung der lokalen Impedanz sowie die FTI-gesteuerte Ablation weisen allerdings weiterhin eine hohe VHF-Rezidivrate nach Ablation auf (8). Vor einiger Zeit wurden der Ablationsindex (AI; Carto System, Biosense Webster) sowie der Läsionsindex (LSI; Abbott) als Qualitätsmarker eingeführt, um die Läsionsqualität objektiv vorherzusagen (91-93, 117, 138). Sie integrieren die abgegebene Energie, die angewendete Kraft, die Impedanz und die Dauer der Energieabgabe in einer entsprechenden Formel (109). Beide bieten Endpunkte an, wie lange an jedem Punkt ablatiert werden muss, um eine transmurale Läsion zu erzielen. Sowohl der AI als auch der LSI haben sich jeweils als guter Prädiktor für die Größe der Läsionen bei einer "low-power" (<40W) Ablationsstrategie erwiesen (52, 91, 138, 139).

Aktuell angewendete AI-Werte für die anteriore LA-Wand liegen bei 400-600 und 400-450 für die posteriore LA-Wand, die mit einer hohen Effektivität assoziiert sind. Für den LSI wurde initial ein Wert von 4,5 an der posterioren LA-Wand und ein LSI von 5,0 an der anterioren LA-Wand für eine effektive Läsionsbildung vorgeschlagen (91, 140). Im Verlauf zeigte sich in mehreren Studien, dass LSI-Werte >5 für Ablationsläsionen mit einer höheren PV Isolationsrate und einer niedrigeren VHF-Rezidivrate nach Ablation assoziiert sind (89, 141, 142). Niedrige LSI-Werte dagegen gehen mit einer hohen Rekonnektionsrate nach PVI einher (143). Die aktuelle multizentrische prospektive Studie, LSI workflow study (144) zur LSI-gesteuerten Ablation zeigte eine hohe Sicherheit und Effektivität mit einer VHF-Rezidivfreiheit von 95,7% im 12 Monats Follow-up (FU) und einer nur 2%-igen Reablationsrate. Jedoch fanden die Kollegen beim Vergleich unterschiedlicher LSI-Werte (LSI>5 vs. LSI<5) keinen signifikanten Unterschied im Akutergebnis als auch im 12 Monats FU. Ablationen mit einem Ziel-LSI >5 waren jedoch mit einer kürzeren Prozedur-, Ablations- und Fluoroskopiedauer assoziiert.

Die Stabilität des Katheters während einer Ablation ist ein entscheidender Faktor für die Läsionsqualität. Allgemein können Maßnahmen wie eine ausreichende Analgosedierung bzw. Allgemeinanästhesie sowie der Einsatz von steuerbaren Schleusen die Katheterstabilität optimieren. In diesem Zusammenhang war die Rolle der Kontaktform (stabil, variabel oder intermittierend) sowie der Ausrichtung des Katheters (senkrecht oder parallel zur Vorhofwand) auf die Läsionsgröße bei der LSI-gesteuerten Ablation Gegenstand unserer ex-vivo Studie (Eigenarbeit Nr. 4). Unsere Ergebnisse zeigten, dass bei vergleichbaren LSI-Werten die Läsionsbreite von der Orientierung der Katheterspitze zum Gewebe (senkrecht oder parallel) abhängt. Dies könnte in der klinischen Praxis von hoher Relevanz sein, da die Katheterausrichtung für einen ausreichenden Gewebekontakt entscheidend ist. Die Stabilität des Katheterkontakts mit dem Gewebe hatte allerdings keinen relevanten Einfluss auf die Läsionsgröße.

Ein neuartiges HF-Ablationskonzept, die sogenannte „high power short duration (HPSD)“ Ablation (>50 Watt), folgt der Idee der Erhöhung der direkten Gewebeerhitzung durch Joulesche Wärmeentwicklung durch Applikation von RF-Energie mit höherer Leistung über einen kürzeren Zeitraum. HPSD stellt einen neuen Ansatz für die RF-Ablation dar mit dem Ziel, die Effizienz der Ablation zu erhöhen und einige Einschränkungen (Kollateralschäden) von Standardprotokollen zu überwinden. Die Definition von HPSD ist willkürlich und reicht im Allgemeinen von 40-90 Watt mit variabler Dauer von allerdings weniger als 15 s pro Läsion. Manche Protokolle haben Energieabgaben von 70-90 Watt über 4-8 s untersucht (79, 145). Bei dieser Ablationsmethode werden Effekte (reversibler Zellschädigung und Ödembildung) der indirekten Erhitzung der angrenzenden Gewebe durch Konduktion minimiert. HPSD führt so zu einem geringeren Gewebsödem und scheint dauerhaftere Läsionen zu erzeugen (146). In Tierversuchen zur inkrementellen Leistungsabgabe bei gleicher Ablationsdauer waren die erzeugten Läsionen signifikant breiter und flacher im Vergleich zu denen mit niedrigeren Leistungsabgabe (Standardeinstellungen <40 Watt) (145, 147, 148), was in Anbetracht der geringen atrialen Wanddicke vom Vorteil erscheint und größere Abstände benachbarter Läsionspunkte erlaubt. Dies könnte auch die Kontinuität von linearen Läsionen verbessern. Selbst bei einer Abgabe von sehr kurzer Dauer (5 s) mit 50 Watt sind transmurale Läsionen erzielbar, wodurch der Zeitraum der notwendigen Katheterstabilisierung deutlich reduziert wird. Mittlerweile ist die Erfahrung mit HPSD-Protokollen breit gefächert. Mehrere Studien

mit >50 Watt Ablationen mit Kathetern ohne Anpressdruckmessung (68, 139, 149, 150) zeigten eine bessere langfristige Freiheit von VHF nach Ablation mit, aufgrund der geringeren Dauer der einzelnen RF-Applikationen, reduzierter Fluoroskopie- sowie Prozedurdauer. Eine HPSD-Ablationsstrategie mit 70 Watt für 5-7 s zeigte eine signifikante Reduktion der Arrhythmie-Rezidive bei 1 Jahr FU (26,9% vs. 34,9%,  $p < 0.013$ ) (78). Die derzeit verwendeten HPSD-Protokolle haben sich weitgehend als sicher erwiesen (151, 152). Eine neuerlich publizierte Meta-Analyse von 17 Studien mit einer Gesamtanzahl von 4934 abladierten Patienten ergab, dass HPSD Ablation mit einer kürzeren Prozedurdauer, höherer Arrhythmie-Rezidivfreiheit und vergleichbarer Sicherheit im Vergleich zur konventionellen Therapie mit geringerer Energieabgabe assoziiert ist. Dieser Befund ist sowohl bei Erstablationen als auch bei Re-Ablationen konsistent. Auch der Anteil der sog. "first-pass" PVI (PVI mit erster Umrundung der PV) scheint signifikant höher zu sein bei gleichzeitig signifikant wenigen akuten PV-Rekonnektionen als im Vergleich zu einer Ablation mit <40 Watt (153-155). Dennoch bestehen gewisse Bedenken hinsichtlich einer Gewebep perforation und möglichen Verletzungen des Ösophagus. Die Rate einer Ösophagusverletzung ist deutlich geringer bei einer HPSD Ablation als bei der herkömmlichen Methode. Trotzdem ist eine sorgfältige Titration der Ablationsenergie, insbesondere an der posterioren LA-Wand, zu empfehlen, um auf der einen Seite dauerhafte transmurale Läsionen zu erzeugen und auf der anderen Seite Ösophagusverletzungen zu vermeiden. Eine geringe Verlängerung der Applikationszeit kann zu einer exzessiven Energieabgabe führen und die Gefahr einer Perforation bzw. Verletzung zur Folge haben. Aber auch hohe Anpressdrücke können zu einer erhöhten Komplikationsrate führen. Eine HPSD Ablation ohne Surrogat-Parameter für eine effektive und sichere Läsion weist somit eine erhöhte Gefahr von Komplikationen auf. Optimale Cut-Off-Werte für Surrogat-Parameter bzw. Index-Werten würden ein überlegenes Effektivität- und Sicherheitsprofil zur Folge haben.

Vor diesem Grund untersuchten wir in der Eigenarbeit Nr.5 die Kombination von „high power“ (HP, >50 Watt) Energie-Applikation mit einer LSI-gesteuerten PVI hinsichtlich Durchführbarkeit, Sicherheit und Erfolgsrate. Nach unseren bisherigen Erfahrungen mit 35 Watt Ablationen betrug die mittlere Energieapplikationszeit 30 Minuten für eine PVI. In unserer LSI-gesteuerten HP-Ablation war sowohl die Ablations- als auch die Prozedurzeit kürzer im Vergleich zu unserer herkömmlichen Ablationsstrategie mit geringerer Leistung

(d.h. 30–35 Watt). Wir konnten darüber hinaus zeigen, dass eine LSI-gesteuerte 50W Ablation mit einem Ziel-LSI von 5,0 an der anterioren sowie 4,5 an der posterioren LA-Wand sicher ist.

Mit einem mittleren Anpressdruck von  $22,7 \pm 0,8$  g und einer Energie Applikationszeit bis zu 17 s traten keine Komplikationen auf. Diese Strategie war mit einer kurzen Eingriffsdauer sowie einer niedrigeren Rezidivrate nach einer PVI assoziiert. Die durchschnittliche Applikationsdauer für einen LSI-Wert von 5,0 lag bei  $14,3 \pm 0,1$  s.

Eine ex-vivo-Studie mit HPSD (70 Watt bei 7 s mit 15 bis 20 g Anpressdruck) zeigte im Vergleich zu einer Ablation mit 30 Watt bei 30 s eine relativ breitere Läsion bei gleichem Läsionsvolumen (79). Mehrere Tierversuche unterstützen das Konzept einer 50 Watt Ablation mit Anpressdruck Kathetern für 5-10 s (140, 156, 157). Die HPSD-Strategie mit einer Leistung von 50 Watt für 7 s (LSI  $4,8 \pm 0,52$ ) zeigte breitere, aber flachere Läsionen im Vergleich zur herkömmlichen Ablationsstrategie mit einer Leistung von 25 Watt für 30 s (LSI  $4,73 \pm 0,59$ ) (158). Der geeignete Zielwert für den Qualitätsmarker bei der HP-Ablation unter Messung des Anpressdrucks mit einem Anpressdruck-Katheter wird unterschiedlich angegeben. Winkle et al. verwendeten einen Ziel-LSI von 6,0 unter Messung des Anpressdrucks mit einem Anpressdruck-Katheter und einer 50 Watt Ablationsstrategie (139). Die Energieapplikationszeit pro Läsion betrug  $11,2 \pm 3,7$  s (139). Analog zu unserer Studie konnten sie alle PVs mit einer kurzen Ablationsdauer und Prozedurdauer sicher isolieren.

Eine aktuelle Meta-Analyse von 1013 Patienten zeigte, dass eine indexgeführte HP-Ablation einen höheren Anteil unmittelbarer PVI mit erster Umrundung der PV (sog. "first pass" isolation) aufweist (159). Des Weiteren zeigte sich eine höhere Rezidivfreiheit nach 12 Monaten sowie eine deutliche Reduktion der Ablations-, Fluoroskopie- und Prozedurdauer bei einer geringeren Rate an bedeutsamen Komplikationen.

Wie in der Eigenarbeit Nr. 5 gezeigt und in weiteren Studien bestätigt wurde, ermöglichen validierte Zielbereiche für die jeweiligen Indizes eine standardisierte „high-power“ Ablationsstrategie mit dem primären Ziel einer dauerhaften PVI. Indexgeführte HP-Ablationen sind ein wichtiges Sicherheitstool und ermöglichen ein personalisiertes Ablationsprotokoll.

#### 4. Zusammenfassung

Die Katheterablation von Vorhofflimmern hat sich für die meisten Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern als Behandlungsform etabliert. Die elektrische Isolation der Pulmonalvenen als Eckpfeiler der Katheterablation sowohl bei paroxysmalem als auch bei persistierendem Vorhofflimmern ist der medikamentösen Therapie hinsichtlich der Morbidität - in Subgruppen auch hinsichtlich der Mortalität - überlegen. Eine umfassende Charakterisierung der Patienten ist die Voraussetzung für eine erfolgreiche Selektion von Patienten, die von einer Katheterablation profitieren. Eine präprozedurale Vorhersage der Wahrscheinlichkeit eines Ablationserfolges würde eine Planung der Ablationsstrategie und eine entsprechende Nachsorge ermöglichen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde gezeigt, dass eine Identifikation von präprozeduralen Parametern zur Auswahl von geeigneten Patienten für eine Ablation sowie Weiterentwicklungen der Ablationsmethode den Therapieerfolg einer Pulmonalvenenisolation maßgeblich beeinflussen.

Hinsichtlich der Rolle der Biomarker haben wir die Wertigkeit des Biomarkers MR-pro-ADM in der Vorhersage von Vorhofflimmer-Rezidiven nach einer Pulmonalvenenisolation nachgewiesen. Erhöhte MR-pro-ADM Plasmaspiegel vor einer Ablation waren mit einer höheren Rate an Vorhofflimmer-Rezidiven vergesellschaftet. MR-pro-ADM ist ein Marker für die Schwere der zugrundeliegenden kardiovaskulären Erkrankung und könnte somit als Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit eines Ablationserfolges verwendet werden.

Des Weiteren wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass strukturelle und funktionelle Veränderungen im Vorhofmyokard im Sinne eines linksatrialen Remodelings ein häufigeres Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach Katheterablation begünstigen. Dabei konnten wir zeigen, dass eine LA-Strain Analyse mittels 2D Speckle-Tracking Echokardiographie zur Beurteilung der Vorhoffunktion mit fibrotisch verändertem Myokardgewebe (sog. „low-voltage“ Areale) im Sinne von arrhythmogenem Substrat korreliert. Dies ermöglicht bereits im Vorfeld nicht-invasiv eine Selektion von Patienten, die von einer Pulmonalvenenisolation profitieren könnten, vorzunehmen. Darüber hinaus kann die echokardiographische Vorhofcharakterisierung die Planung der Ablationsstrategie im Vorfeld unterstützen.

Des Weiteren wurden im Rahmen dieser Arbeit die aktuellen Neuerungen der Radiofrequenz-Energie-geführten Pulmonalvenenisolation mit Kathetern mit Anpressdruckmessung, der Anwendung von Ablationsindizes sowie der Applikation höherer Leistungsniveaus untersucht. Es ist allgemein bewiesen, dass unvollständige Läsionen eine Hauptursache für Arrhythmie-Rezidive sind. Wir konnten zeigen, dass eine Weiterentwicklung der Ablationsmethoden die Läsionsformation verbessert. Die Kombination aus „high-power“ Radiofrequenz-Ablation und die Verwendung von Ablationskathetern mit Anpressdruckmessung - im Sinne einer indexgeführten „high-power“ Ablation - stellt eine weitreichende Verbesserung der Katheterablation durch ein optimiertes Sicherheitsprofil, eine reduzierte Prozedurdauer und einer höheren Erfolgsrate dar.

## 5. Literaturangaben

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962.
2. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1807-24.
3. Johnsen SP, Dalby LW, Tackstrom T, Olsen J, Frascchke A. Cost of illness of atrial fibrillation: a nationwide study of societal impact. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):714.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, 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(5):373-498.
5. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659-66.
6. Michaud GF, Stevenson WG. Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2021;384(4):353-61.
7. Akoum N, Daccarett M, McGann C, Segerson N, Vergara G, Kuppahally S, 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(1):16-22.
8. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2013;34(35):2731-8.
9. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA.* 2014;311(5):498-506.
10. Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(8):943-59.
11. Haldar S, Khan HR, Boyalla V, Kralj-Hans I, Jones S, Lord J, et al. Catheter ablation vs. thoracoscopic surgical ablation in long-standing persistent atrial fibrillation: CASA-AF randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2020;41(47):4471-80.
12. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;378(5):417-27.
13. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnon TD, Poole JE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest

- Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(13):1261-74.
14. Latchamsetty R, Morady F. Long-term benefits following catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ J*. 2013;77(5):1091-6.
  15. Brooks AG, Stiles MK, Laborderie J, Lau DH, Kuklik P, Shipp NJ, et al. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. *Heart Rhythm*. 2010;7(6):835-46.
  16. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14(10):1385-413.
  17. Chen HS, Wen JM, Wu SN, Liu JP. Catheter ablation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(4):CD007101.
  18. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, Anselmino M, Ferraris F, di Biase L, et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1984-9.
  19. Hayward RM, Upadhyay GA, Mela T, Ellinor PT, Barrett CD, Heist EK, et al. Pulmonary vein isolation with complex fractionated atrial electrogram ablation for paroxysmal and nonparoxysmal atrial fibrillation: A meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):994-1000.
  20. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal 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(8):501-7.
  21. Nault I, Miyazaki S, Forclaz A, Wright M, Jadidi A, Jais P, et al. Drugs vs. ablation for the treatment of atrial fibrillation: the evidence supporting catheter ablation. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1046-54.
  22. Sorgente A, Tung P, Wylie J, Josephson ME. Six year follow-up after catheter ablation of atrial fibrillation: a palliation more than a true cure. *Am J Cardiol*. 2012;109(8):1179-86.
  23. Arya A, Hindricks G, Sommer P, Huo Y, Bollmann A, Gaspar T, et al. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace*. 2010;12(2):173-80.
  24. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):160-6.
  25. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104(24):2886-91.
  26. Masson S, Aleksova A, Favero C, Staszewsky L, Bernardinangeli M, Belvito C, et al. Predicting atrial fibrillation recurrence with circulating inflammatory markers in patients in sinus rhythm at high risk for atrial fibrillation: data from the GISSI atrial fibrillation trial. *Heart*. 2010;96(23):1909-14.

27. Parwani AS, Boldt LH, Huemer M, Wutzler A, Blaschke D, Rolf S, et al. Atrial fibrillation-induced cardiac troponin I release. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2734-7.
28. den Uijl DW, Delgado V, Tops LF, Ng AC, Boersma E, Trines SA, et al. Natriuretic peptide levels predict recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Am Heart J.* 2011;161(1):197-203.
29. Fan J, Cao H, Su L, Ling Z, Liu Z, Lan X, et al. NT-proBNP, but not ANP and C-reactive protein, is predictive of paroxysmal atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012;33(1):93-100.
30. Jiang Z, Dai L, Song Z, Li H, Shu M. Association between C-reactive protein and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2013;36(9):548-54.
31. Solheim E, Off MK, Hoff PI, De Bortoli A, Schuster P, Ohm OJ, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level at long-term follow-up after atrial fibrillation ablation: a marker of reverse atrial remodelling and successful ablation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012;34(2):129-36.
32. Wu N, Xu B, Xiang Y, Wu L, Zhang Y, Ma X, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;169(1):62-72.
33. Yamada T, Murakami Y, Okada T, Okamoto M, Shimizu T, Toyama J, et al. Plasma atrial natriuretic Peptide and brain natriuretic Peptide levels after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2006;97(12):1741-4.
34. Zhang G, Wu Y. Circulating Galectin-3 and Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation: A Meta-Analysis. *Cardiovasc Ther.* 2019;2019:4148129.
35. Nilsson B, Goetze JP, Chen X, Pehrson S, Svendsen JH. Increased NT-pro-B-type natriuretic peptide independently predicts outcome following catheter ablation of atrial fibrillation. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69(8):843-50.
36. Boyalla V, Harling L, Snell A, Kralj-Hans I, Barradas-Pires A, Haldar S, et al. Biomarkers as predictors of recurrence of atrial fibrillation post ablation: an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2022;111(6):680-91.
37. von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiriou J, Cicoira M, Jankowska EA, Doehner W, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(5):484-91.
38. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;192(2):553-60.
39. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J.* 2007;28(7):836-41.

40. Miyazaki S, Kuwahara T, Kobori A, Takahashi Y, Takei A, Sato A, et al. Preprocedural predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein antrum isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: long-term follow-up results. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(6):621-5.
41. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm.* 2017;14(1):e3-e40.
42. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(22):2263-70.
43. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(4):230-43.
44. Sato Y, Yoshida K, Ogata K, Inaba T, Tada H, Sekiguchi Y, et al. An increase in right atrial magnetic strength is a novel predictor of recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Circ J.* 2012;76(7):1601-8.
45. Mirza M, Caracciolo G, Khan U, Mori N, Saha SK, Srivathsan K, et al. Left atrial reservoir function predicts atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a two-dimensional speckle strain study. *J Interv Card Electrophysiol.* 2011;31(3):197-206.
46. Liu J, Fang PH, Dibs S, Hou Y, Li XF, Zhang S. High-sensitivity C-reactive protein as a predictor of atrial fibrillation recurrence after primary circumferential pulmonary vein isolation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34(4):398-406.
47. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002;54(2):230-46.
48. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation.* 1999;100(1):87-95.
49. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation.* 1995;91(5):1588-95.
50. Schotten U, Duytschaever M, Ausma J, Eijsbouts S, Neuberger HR, Allesie M. Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand. *Circulation.* 2003;107(10):1433-9.
51. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):802-9.
52. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2225-32.

53. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Kohncke C, Bekfani T, Carstensen T, et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(4):364-72.
54. Gan GCH, Ferkh A, Boyd A, Thomas L. Left atrial function: evaluation by strain analysis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(1):29-46.
55. Perez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Pereira-Rejalaga LE, Nikus K, Shenasa M. Electrocardiographic and Echocardiographic Abnormalities in Patients with Risk Factors for Atrial Fibrillation. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13(1):211-9.
56. Kapa S, Desjardins B, Callans DJ, Marchlinski FE, Dixit S. Contact electroanatomic mapping derived voltage criteria for characterizing left atrial scar in patients undergoing ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(10):1044-52.
57. Anne W, Willems R, Holemans P, Beckers F, Roskams T, Lenaerts I, et al. Self-terminating AF depends on electrical remodeling while persistent AF depends on additional structural changes in a rapid atrially paced sheep model. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;43(2):148-58.
58. Schoonderwoerd BA, Ausma J, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Blaauw EH, Van Gelder IC. Atrial ultrastructural changes during experimental atrial tachycardia depend on high ventricular rate. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(10):1167-74.
59. Ambale-Venkatesh B, Lima JA. Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(1):18-29.
60. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119(13):1758-67.
61. Harrison JL, Jensen HK, Peel SA, Chiribiri A, Grondal AK, Bloch LO, et al. Cardiac magnetic resonance and electroanatomical mapping of acute and chronic atrial ablation injury: a histological validation study. *Eur Heart J*. 2014;35(22):1486-95.
62. Malcolme-Lawes LC, Juli C, Karim R, Bai W, Quest R, Lim PB, et al. Automated analysis of atrial late gadolinium enhancement imaging that correlates with endocardial voltage and clinical outcomes: a 2-center study. *Heart Rhythm*. 2013;10(8):1184-91.
63. McGann C, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Damal K, et al. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(1):23-30.
64. Jadidi AS, Lehrmann H, Keyl C, Sorrel J, Markstein V, Minners J, et al. Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Targeting Low-Voltage Areas With Selective Activation Characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(3).

65. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Kilicaslan F, Minor S, 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(2):285-92.
66. Hohendanner F, Messroghli D, Bode D, Blaschke F, Parwani A, Boldt LH, et al. Atrial remodelling in heart failure: recent developments and relevance for heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2018;5(2):211-21.
67. Ohtani K, Yutani C, Nagata S, Koretsune Y, Hori M, Kamada T. High prevalence of atrial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(5):1162-9.
68. Reddy VY, Grimaldi M, De Potter T, Vijgen JM, Bulava A, Duytschaever MF, et al. Pulmonary Vein Isolation With Very High Power, Short Duration, Temperature-Controlled Lesions: The QDOT-FAST Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5(7):778-86.
69. Nery PB, Belliveau D, Nair GM, Bernick J, Redpath CJ, Szczotka A, et al. Relationship Between Pulmonary Vein Reconnection and Atrial Fibrillation Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016;2(4):474-83.
70. Natale A, Reddy VY, Monir G, Wilber DJ, Lindsay BD, McElderry HT, et al. Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: results of the prospective, multicenter SMART-AF trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(7):647-56.
71. Ouyang F, Antz M, Ernst S, Hachiya H, Mavrakis H, Deger FT, et al. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation.* 2005;111(2):127-35.
72. Verma A, Kilicaslan F, Pisano E, Marrouche NF, Fanelli R, Brachmann J, et al. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation.* 2005;112(5):627-35.
73. Nath S, Lynch C, 3rd, Whayne JG, Haines DE. Cellular electrophysiological effects of hyperthermia on isolated guinea pig papillary muscle. Implications for catheter ablation. *Circulation.* 1993;88(4 Pt 1):1826-31.
74. Wittkampf FH, Nakagawa H. RF catheter ablation: Lessons on lesions. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29(11):1285-97.
75. Simmers TA, Wittkampf FH, Hauer RN, Robles de Medina EO. In vivo ventricular lesion growth in radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994;17(3 Pt 2):523-31.
76. Wittkampf FH, Hauer RN, Robles de Medina EO. Control of radiofrequency lesion size by power regulation. *Circulation.* 1989;80(4):962-8.
77. Haines DE. The biophysics of radiofrequency catheter ablation in the heart: the importance of temperature monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993;16(3 Pt 2):586-91.

78. Kottmaier M, Popa M, Bourier F, Reents T, Cifuentes J, Semmler V, et al. Safety and outcome of very high-power short-duration ablation using 70 W for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2020;22(3):388-93.
79. Bourier F, Duchateau J, Vlachos K, Lam A, Martin CA, Takigawa M, et al. High-power short-duration versus standard radiofrequency ablation: Insights on lesion metrics. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(11):1570-5.
80. Castrejon-Castrejon S, Martinez Cossiani M, Ortega Molina M, Escobar C, Froilan Torres C, Gonzalo Bada N, et al. Feasibility and safety of pulmonary vein isolation by high-power short-duration radiofrequency application: short-term results of the POWER-FAST PILOT study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;57(1):57-65.
81. Vassallo F, Cunha C, Serpa E, Meigre LL, Carloni H, Simoes A, Jr., et al. Comparison of high-power short-duration (HPSD) ablation of atrial fibrillation using a contact force-sensing catheter and conventional technique: Initial results. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(10):1877-83.
82. Avitall B, Mughal K, Hare J, Helms R, Krum D. The effects of electrode-tissue contact on radiofrequency lesion generation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(12 Pt 1):2899-910.
83. Eick OJ, Wittkamp FH, Bronneberg T, Schumacher B. The LETR-Principle: a novel method to assess electrode-tissue contact in radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9(11):1180-5.
84. Ikeda A, Nakagawa H, Lambert H, Shah DC, Fonck E, Yulzari A, et al. Relationship between catheter contact force and radiofrequency lesion size and incidence of steam pop in the beating canine heart: electrogram amplitude, impedance, and electrode temperature are poor predictors of electrode-tissue contact force and lesion size. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(6):1174-80.
85. Stagegaard N, Petersen HH, Chen X, Svendsen JH. Indication of the radiofrequency induced lesion size by pre-ablation measurements. *Europace*. 2005;7(6):525-34.
86. Thiagalingam A, D'Avila A, Foley L, Guerrero JL, Lambert H, Leo G, et al. Importance of catheter contact force during irrigated radiofrequency ablation: evaluation in a porcine ex vivo model using a force-sensing catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(7):806-11.
87. Weiss C, Antz M, Eick O, Eshagzaiy K, Meinertz T, Willems S. Radiofrequency catheter ablation using cooled electrodes: impact of irrigation flow rate and catheter contact pressure on lesion dimensions. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25(4 Pt 1):463-9.
88. Yokoyama K, Nakagawa H, Shah DC, Lambert H, Leo G, Aebly N, et al. Novel contact force sensor incorporated in irrigated radiofrequency ablation catheter predicts lesion size and incidence of steam pop and thrombus. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(5):354-62.
89. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Natale A, Albenque JP, Kautzner J, et al. Randomized, Controlled Trial of the Safety and Effectiveness of a Contact Force-Sensing Irrigated Catheter for Ablation of

- Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) Study. *Circulation*. 2015;132(10):907-15.
90. Hall B, Jeevanantham V, Simon R, Filippone J, Vorobiof G, Daubert J. Variation in left atrial transmural wall thickness at sites commonly targeted for ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2006;17(2):127-32.
  91. Calzolari V, De Mattia L, Indiani S, Crosato M, Furlanetto A, Licciardello C, et al. In Vitro Validation of the Lesion Size Index to Predict Lesion Width and Depth After Irrigated Radiofrequency Ablation in a Porcine Model. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(10):1126-35.
  92. Shah DC, Lambert H, Nakagawa H, Langenkamp A, Aeby N, Leo G. Area under the real-time contact force curve (force-time integral) predicts radiofrequency lesion size in an in vitro contractile model. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(9):1038-43.
  93. Whitaker J, Fish J, Harrison J, Chubb H, Williams SE, Fastl T, et al. Lesion Index-Guided Ablation Facilitates Continuous, Transmural, and Durable Lesions in a Porcine Recovery Model. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(4):e005892.
  94. 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(10):946-52.
  95. Bollmann A. First comes diagnosis then comes treatment: an under-appreciated paradigm in atrial fibrillation management. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2487-9.
  96. Ogawa T, de Bold AJ. Uncoordinated regulation of atrial natriuretic factor and brain natriuretic peptide in lipopolysaccharide-treated rats. *Biomarkers*. 2012;17(2):140-9.
  97. Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC, Jr., Lerman A, Abel MD, Seward JB. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1256-62.
  98. Kornej J, Reinhardt C, Kosiuk J, Arya A, Hindricks G, Adams V, et al. Response of high-sensitive C-reactive protein to catheter ablation of atrial fibrillation and its relation with rhythm outcome. *PLoS One*. 2012;7(8):e44165.
  99. Lin YJ, Tsao HM, Chang SL, Lo LW, Tuan TC, Hu YF, et al. Prognostic implications of the high-sensitive C-reactive protein in the catheter ablation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2010;105(4):495-501.
  100. Lip GY. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet*. 1995;346(8986):1313-4.
  101. Marcus GM, Smith LM, Glidden DV, Wilson E, McCabe JM, Whiteman D, et al. Markers of inflammation before and after curative ablation of atrial flutter. *Heart Rhythm*. 2008;5(2):215-21.
  102. Badoz M, Serzian G, Favoulet B, Sellal JM, De Chillou C, Hammache N, et al. Impact of Midregional N-Terminal Pro-Atrial Natriuretic Peptide and Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 Levels on

- Heart Rhythm in Patients Treated With Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: The Biorhythm Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(13):e020917.
103. Zuur-Telgen MC, Brusse-Keizer MG, VanderValk PD, van der Palen J, Kerstjens HA, Hendrix MG. Stable-State Midrange-Proadrenomedullin Level Is a Strong Predictor of Mortality in Patients With COPD. *Chest.* 2014;145(3):534-41.
104. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail.* 2007;13(1):42-9.
105. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(19):2062-76.
106. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation.* 2007;115(16):2103-10.
107. Palladini G, Barassi A, Perlini S, Milani P, Foli A, Russo P, et al. Midregional proadrenomedullin (MR-proADM) is a powerful predictor of early death in AL amyloidosis. *Amyloid.* 2011;18(4):216-21.
108. Potocki M, Ziller R, Mueller C. Mid-regional pro-adrenomedullin in acute heart failure: a better biomarker or just another biomarker? *Curr Heart Fail Rep.* 2012;9(3):244-51.
109. Virk SA, Bennett RG, Trivic I, Campbell T, Kumar S. Contact Force and Ablation Index. *Card Electrophysiol Clin.* 2019;11(3):473-9.
110. de Jong S, van Veen TA, de Bakker JM, Vos MA, van Rijen HV. Biomarkers of myocardial fibrosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57(5):522-35.
111. Jost N, Christ T, Magyar J. New Strategies for the Treatment of Atrial Fibrillation. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(9).
112. Helms AS, West JJ, Patel A, Lipinski MJ, Mangrum JM, Mounsey JP, et al. Relation of left atrial volume from three-dimensional computed tomography to atrial fibrillation recurrence following ablation. *Am J Cardiol.* 2009;103(7):989-93.
113. Hof I, Arbab-Zadeh A, Scherr D, Chilukuri K, Dalal D, Abraham T, et al. Correlation of left atrial diameter by echocardiography and left atrial volume by computed tomography. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20(2):159-63.
114. Imada M, Funabashi N, Asano M, Uehara M, Ueda M, Komuro I. Anatomical remodeling of left atria in subjects with chronic and paroxysmal atrial fibrillation evaluated by multislice computed tomography. *Int J Cardiol.* 2007;119(3):384-8.

115. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:6.
116. Mondillo S, Cameli M, Caputo ML, Lisi M, Palmerini E, Padeletti M, et al. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(8):898-908.
117. Morris DA, Parwani A, Huemer M, Wutzler A, Bekfani T, Attanasio P, et al. Clinical significance of the assessment of the systolic and diastolic myocardial function of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation and low CHADS(2) index treated with catheter ablation therapy. *Am J Cardiol*. 2013;111(7):1002-11.
118. Kojima T, Kawasaki M, Tanaka R, Ono K, Hirose T, Iwama M, et al. Left atrial global and regional function in patients with paroxysmal atrial fibrillation has already been impaired before enlargement of left atrium: velocity vector imaging echocardiography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(3):227-34.
119. Hammerstingl C, Schwekendiek M, Momcilovic D, Schueler R, Sinning JM, Schrickel JW, et al. Left atrial deformation imaging with ultrasound based two-dimensional speckle-tracking predicts the rate of recurrence of paroxysmal and persistent atrial fibrillation after successful ablation procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(3):247-55.
120. Hwang HJ, Choi EY, Rhee SJ, Joung B, Lee BH, Lee SH, et al. Left atrial strain as predictor of successful outcomes in catheter ablation for atrial fibrillation: a two-dimensional myocardial imaging study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;26(2):127-32.
121. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(3):231-9.
122. Motoki H, Negishi K, Kusunose K, Popovic ZB, Bhargava M, Wazni OM, et al. Global left atrial strain in the prediction of sinus rhythm maintenance after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(11):1184-92.
123. Yasuda R, Murata M, Roberts R, Tokuda H, Minakata Y, Suzuki K, et al. Left atrial strain is a powerful predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: study of a heterogeneous population with sinus rhythm or atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(9):1008-14.
124. Laish-Farkash A, Perelshtein Brezinov O, Valdman A, Tam D, Rahkovich M, Kogan Y, et al. Evaluation of left atrial remodeling by 2D-speckle-tracking echocardiography versus by high-density voltage mapping in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(2):305-15.

125. Watanabe Y, Nakano Y, Hidaka T, Oda N, Kajihara K, Tokuyama T, et al. Mechanical and substrate abnormalities of the left atrium assessed by 3-dimensional speckle-tracking echocardiography and electroanatomic mapping system in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12(3):490-7.
126. Rolf S, Dagres N, Hindricks G. Voltage-Based Ablation: The Growing Evidence for the Role of Individually Tailored Substrate Modification for Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(1):31-3.
127. Yamaguchi T, Tsuchiya T, Nakahara S, Fukui A, Nagamoto Y, Murotani K, et al. Efficacy of Left Atrial Voltage-Based Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(9):1055-63.
128. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20(1):e1-e160.
129. Cheema A, Dong J, Dalal D, Marine JE, Henrikson CA, Spragg D, et al. Incidence and time course of early recovery of pulmonary vein conduction after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(4):387-91.
130. Fichtner S, Sparrn K, Reents T, Ammar S, Semmler V, Dillier R, et al. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after pulmonary vein isolation: is repeat pulmonary vein isolation enough? A prospective, randomized trial. *Europace*. 2015;17(9):1371-5.
131. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010;122(23):2368-77.
132. Cappato R, Negroni S, Pecora D, Bentivegna S, Lupo PP, Carolei A, et al. Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesions producing electrical disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(13):1599-604.
133. Kuck KH, Albenque JP, Chun KJ, Furnkranz A, Busch M, Elvan A, et al. Repeat Ablation for Atrial Fibrillation Recurrence Post Cryoballoon or Radiofrequency Ablation in the FIRE AND ICE Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(6):e007247.
134. Nilsson B, Chen X, Pehrson S, Kober L, Hilden J, Svendsen JH. Recurrence of pulmonary vein conduction and atrial fibrillation after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: a randomized trial of the ostial versus the extraostial ablation strategy. *Am Heart J*. 2006;152(3):537 e1-8.
135. Okumura Y, Johnson SB, Bunch TJ, Henz BD, O'Brien CJ, Packer DL. A systematical analysis of in vivo contact forces on virtual catheter tip/tissue surface contact during cardiac mapping and intervention. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(6):632-40.

136. Di Biase L, Natale A, Barrett C, Tan C, Elayi CS, Ching CK, et al. Relationship between catheter forces, lesion characteristics, "popping," and char formation: experience with robotic navigation system. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(4):436-40.
137. Mansour M, Calkins H, Osorio J, Pollak SJ, Melby D, Marchlinski FE, et al. Persistent Atrial Fibrillation Ablation With Contact Force-Sensing Catheter: The Prospective Multicenter PRECEPT Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(8):958-69.
138. Chadaide S, Domsik P, Kalapos A, Saghy L, Forster T, Nemes A. Three-dimensional speckle tracking echocardiography-derived left atrial strain parameters are reduced in patients with atrial fibrillation (results from the MAGYAR-path study). *Echocardiography*. 2013;30(9):1078-83.
139. Winkle RA, Moskovitz R, Hardwin Mead R, Engel G, Kong MH, Fleming W, et al. Atrial fibrillation ablation using very short duration 50 W ablations and contact force sensing catheters. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;52(1):1-8.
140. Parwani AS, Hohendanner F, Bode D, Kuhlmann S, Blaschke F, Lacour P, et al. The force stability of tissue contact and lesion size index during radiofrequency ablation: An ex-vivo study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(3):327-31.
141. Dello Russo A, Fassini GM, Casella M, Romanelli E, Pala S, Riva S, et al. Lesion index: a novel guide in the path of successful pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;55(1):27-34.
142. Mattia L, Crosato M, Indiani S, Causin E, Licciardello C, Maria Squasi PA, et al. Prospective Evaluation of Lesion Index-Guided Pulmonary Vein Isolation Technique in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-year Follow-Up. *J Atr Fibrillation*. 2018;10(6):1858.
143. Kanamori N, Kato T, Sakagami S, Saeki T, Kato C, Kawai K, et al. Optimal lesion size index to prevent conduction gap during pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(12):1616-23.
144. Venkatesh Prasad K, Bonso A, Woods CE, Goya M, Matsuo S, Padanilam BJ, et al. Lesion Index-guided workflow for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation is safe and effective - Final results from the LSI Workflow Study. *Heart Rhythm O2*. 2022;3(5):526-35.
145. Leshem E, Zilberman I, Tschabrunn CM, Barkagan M, Contreras-Valdes FM, Govari A, et al. High-Power and Short-Duration Ablation for Pulmonary Vein Isolation: Biophysical Characterization. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(4):467-79.
146. Leshem E, Tschabrunn CM, Contreras-Valdes FM, Zilberman I, Anter E. Evaluation of ablation catheter technology: Comparison between thigh preparation model and an in vivo beating heart. *Heart Rhythm*. 2017;14(8):1234-40.
147. Jin S, Lin W, Fang X, Liao H, Zhan X, Fu L, et al. High-Power, Short-Duration Ablation under the Guidance of Relatively Low Ablation Index Values for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Long-Term Outcomes and Characteristics of Recurrent Atrial Arrhythmias. *J Clin Med*. 2023;12(3).

148. Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, Daccarett M, Haslam TS, Badger CT, 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(10):1475-81.
149. Bunch TJ, Day JD. Novel ablative approach for atrial fibrillation to decrease risk of esophageal injury. *Heart Rhythm*. 2008;5(4):624-7.
150. Wielandts JY, Kyriakopoulou M, Almorad A, Hilfiker G, Strisciuglio T, Philips T, et al. Prospective Randomized Evaluation of High Power During CLOSE-Guided Pulmonary Vein Isolation: The POWER-AF Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(1):e009112.
151. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace*. 2019;21(8):1143-4.
152. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2235-45.
153. Leo M, Pedersen M, Rajappan K, Ginks MR, Hunter RJ, Bowers R, et al. Power, Lesion Size Index and Oesophageal Temperature Alerts During Atrial Fibrillation Ablation: A Randomized Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(10):e008316.
154. Shin DG, Ahn J, Han SJ, Lim HE. Efficacy of high-power and short-duration ablation in patients with atrial fibrillation: a prospective randomized controlled trial. *Europace*. 2020;22(10):1495-501.
155. Winkle RA. HPSD ablation for AF high-power short-duration RF ablation for atrial fibrillation: A review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(10):2813-23.
156. Ali-Ahmed F, Goyal V, Patel M, Orelaru F, Haines DE, Wong WS. High-power, low-flow, short-ablation duration-the key to avoid collateral injury? *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;55(1):9-16.
157. Bhaskaran A, Chik W, Pouliopoulos J, Nalliah C, Qian P, Barry T, et al. Five seconds of 50-60 W radio frequency atrial ablations were transmural and safe: an in vitro mechanistic assessment and force-controlled in vivo validation. *Europace*. 2017;19(5):874-80.
158. Enomoto Y, Nakamura K, Ishii R, Toyoda Y, Asami M, Takagi T, et al. Lesion size and adjacent tissue damage assessment with high power and short duration radiofrequency ablation: comparison to conventional radiofrequency ablation power setting. *Heart Vessels*. 2021;36(9):1438-44.
159. Liu X, Gui C, Wen W, He Y, Dai W, Zhong G. Safety and Efficacy of High Power Shorter Duration Ablation Guided by Ablation Index or Lesion Size Index in Atrial Fibrillation Ablation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Interv Cardiol*. 2021;2021:5591590.

## 6. Danksagung

Als aller Erstes bedanke ich mich bei allen, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt und begleitet haben.

Als kommissarischen Klinikdirektor danke ich Prof. Dr. med. Henryk Dreger für die Möglichkeit innerhalb unserer Abteilung diese wissenschaftliche Arbeit verfassen zu dürfen.

Mein besonderer persönlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Leif-Hendrik Boldt für die vielfältigen wissenschaftlichen Anregungen, die fachliche Unterstützung und Durchführung gemeinsamer wissenschaftlicher Projekte.

Besonders herzlich danke ich Herrn PD Dr. med. Florian Blaschke, welcher durch sehr kollegiale Unterstützung der Forschungsprojekte zu einem erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen hat.

Chronologisch meiner klinischen und wissenschaftlichen Laufbahn möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp, der bei mir den Grundstein für meinen wissenschaftlichen und beruflichen Werdegang gelegt und mich über viele Jahre unterstützt hat, danken. Herrn Prof. Dr. med. Burkert Pieske danke ich für seine wissenschaftliche und klinische Förderung. Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Hindricks danke ich sehr für die konstruktive Unterstützung und Motivation diese Arbeit erfolgreich abzuschließen.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Kollegen:innen der Abteilung, insbesondere meiner Arbeitsgruppe, meinen wissenschaftlichen Kooperationspartnern, Co-Autoren:innen und Doktorand:innen für die konstruktive und erfolgreiche Zusammenarbeit herzlich bedanken. Herzlichen Dank auch an meiner aktuellen Arbeitsgruppe, Frau Dr. med. Doreen Schöppenthau, Frau Helene Schrader, Herrn Tim Guthof, Herrn Dr. med. univ. Andreas Merz und Frau Linda Utomo.

Mein ausgesprochen großer Dank gilt meiner gesamten Familie, insbesondere meinen Eltern, meiner Ehefrau, unseren zwei Töchtern und unserem Sohn, die mich immer in allen Belangen unterstützt haben und mir stets auf meinem persönlichen und beruflichen Weg zur Seite gestanden haben und stehen.

Zum Abschluss möchte ich denen, die ich möglicherweise vergessen habe und die es aber trotzdem verdient haben, meinen aufrichtigen Dank für die langjährige Unterstützung aussprechen.

## 7. Erklärung

### 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.

Berlin, 18.07.2023

---

Abdul Shokor Parwani