

DISSERTATION

Mapping und Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern mithilfe eines neuartigen kontaktlosen Charge-Density-Mappings – eine retrospektive Datenanalyse

Mapping and catheter ablation of persistent atrial fibrillation using a novel non-contact charge density mapping – a retrospective data analysis

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Josefine Richels

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Leif-Hendrik Boldt

Datum der Promotion: 29.11.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xiii
Zusammenfassung.....	1
1 Einleitung	3
1.1 Hintergrund und Epidemiologie.....	3
1.2 Definition von Vorhofflimmern	4
1.3 Klinische Einteilung	4
1.3.1 Klassische Charakterisierung	4
1.3.2 Strukturierte Charakterisierung.....	5
1.4 Risikofaktoren.....	6
1.5 Pathophysiologie von Vorhofflimmern.....	7
1.6 Therapie von Vorhofflimmern	10
1.6.1 Antithrombotische Therapie.....	10
1.6.2 Symptomkontrolle	11
1.6.3 Optimierung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen.....	12
1.7 Interventionelle rhythmuserhaltene Therapie mittels Ablation.....	12
1.7.1 Indikation zur Katheterablation und Stellenwert in der Therapie von persistierendem Vorhofflimmern.....	13
1.7.2 Pulmonalvenen-Isolation	14
1.7.3 Lineare Ablationen.....	16
1.7.4 Ablation von VHF-Triggern außerhalb der Pulmonalvenen	17
1.7.5 Ablation komplex fraktionierter Potentiale	17
1.7.6 Substrat-Mapping und -Ablation	18
1.7.7 Mapping und Ablation von fokalen Impulsen und Rotoren	18

1.7.8	Ablation von dominanten Amplitudenfrequenzen	18
1.7.9	Ganglien-Plexus-Ablation	19
1.7.10	Rezidive von Vorhofflimmern nach Katheterablation.....	19
1.8	Dreidimensionale Mapping-Systeme.....	20
1.9	Fragestellung der vorliegenden Arbeit	21
2	Methoden.....	23
2.1	Studiendesign und Studienkollektiv.....	23
2.2	Globales Charge-Density-Mapping	23
2.3	Identifikation und Ablation von Aktivierungsmustern.....	27
2.4	Elektrophysiologische Prozedur.....	31
2.4.1	Voruntersuchungen	31
2.4.2	Präoperatives Management und Sedierung	32
2.4.3	Zugänge.....	32
2.4.4	Elektrophysiologische Untersuchung und Ablation.....	33
2.4.5	Endpunkt der Untersuchung	34
2.4.6	Postoperatives Management.....	34
2.4.7	Nachsorge	35
2.5	Datenerhebung.....	35
2.5.1	Erhebung der klinischen Baseline-Charakteristika	35
2.5.2	Erhebung Prozedur-spezifischer Daten.....	36
2.5.3	Follow-up	40
2.6	Statistische Auswerteverfahren.....	41
3	Ergebnisse	42
3.1	Studienkollektiv	42
3.2	Prozedurdaten.....	44
3.2.1	Allgemeine Prozedurdaten und Komplikationen.....	44

3.2.2	AcQ-Track-Analyse – qualitative und quantitative Aktivierungsmuster-Charakterisierung.....	45
3.2.2.1	Maximale Anzahl an Aktivierungsmuster-Vorkommnissen im linken Vorhof	45
3.2.2.2	Anzahl an häufigen Aktivierungsmustern im linken Vorhof....	47
3.2.2.3	Anatomische Regionen mit häufigen Aktivierungsmustern im linken Vorhof	50
3.2.3	Ablationsdaten	58
3.2.3.1	Anzahl der ablatierten Aktivierungsmuster und der Regionen mit Ablation im linken Vorhof.....	58
3.2.3.2	Ablationsart und -häufigkeit nach anatomischen Regionen...	60
3.2.4	Mapping und Ablation im rechten Vorhof.....	62
3.2.5	Periprozedurale Konversion in einen Sinusrhythmus	66
3.2.6	Weitere periprozedurale atriale Arrhythmien	68
3.3	Follow-up.....	69
3.4	Regressionsmodelle zur Analyse der Zielgrößen.....	71
3.4.1	Einflussfaktoren auf die Aktivierungsmusterqualität und -quantität	71
3.4.2	Prädiktoren für die Konversion in einen Sinusrhythmus / in eine atriale Tachykardie	75
3.4.3	Prädiktoren für die Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern.....	78
4	Diskussion	81
4.1	Mechanismen des persistierenden Vorhofflimmerns und ihre praktischen Auswirkungen.....	81
4.2	Globales Charge-Density-Mapping bei persistierendem Vorhofflimmern	83
4.2.1	Charakterisierung und Ablation von Aktivierungsmustern	84
4.2.2	Prozedurale Konversion in einen Sinusrhythmus / in eine atriale Tachykardie	87
4.2.3	Erfolgsprädiktoren für Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern.....	88
4.2.4	Atriale Tachykardie als Rezidiv-Arrhythmie	89

4.3 Methodenkritik und Limitationen der Arbeit	89
4.4 Schlussfolgerungen.....	91
Literaturverzeichnis	92
Eidesstattliche Versicherung.....	113
Lebenslauf.....	115
Danksagung	117
Bescheinigung des akkreditierten Statistikers.....	118

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Modifizierter European Heart Rhythm Association (EHRA) Score zur Abschätzung der mit Vorhofflimmern (VHF) assoziierten Symptome (1)	6
Tabelle 2:	CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score, modifiziert nach (2).....	11
Tabelle 3:	Empfehlungsgrade für eine Katheterablation zur Therapie von Vorhofflimmern mit sprachlicher Umsetzung, Evidenzklassen und Studienlage, gemäß (3)	14
Tabelle 4:	Präoperative Charakteristika des Gesamtkollektivs	43
Tabelle 5:	Allgemeine Prozedurdaten und Komplikationen im Gesamtkollektiv.....	45
Tabelle 6:	Maximale Anzahl (Mittelwert ± Standardabweichung) der Aktivierungsmuster (activation pattern, AP) pro 10 sec Map-Länge im Prozedurverlauf	46
Tabelle 7:	Vergleich der maximalen Anzahl (Mittelwert und Standardabweichung) der Aktivierungsmuster (activation pattern, AP) pro 10 sec Map-Länge über den Prozedurverlauf (nach listenweisem Fallausschluss)	47
Tabelle 8:	Anzahl (Mittelwert ± Standardabweichung) der häufigen Aktivierungsmuster (activation pattern, AP) und Anteil (in %) der neuen AP im zeitlichen Verlauf – Vergleich der AP-Anzahl Baseline vs. Konversion	48
Tabelle 9:	Anzahl (Mittelwert ± Standardabweichung) der Regionen mit häufigen Aktivierungsmustern (activation pattern, AP) im linken Vorhof und Anteil (in %) im zeitlichen Verlauf mit Vergleich der Anzahl an Regionen in den Baseline- und Konversions-Maps.....	50
Tabelle 10:	Anzahl der Aktivierungsmuster (activation pattern, AP) pro Region im zeitlichen Verlauf, Gesamtzahl der AP und Fallzahl mit AP (jeweils mit Anteilen in %) – Vergleich der AP-Anzahl in den Regionen in den Baseline- und Konversions-Maps	51
Tabelle 11:	Anzahl der lokalisierten irregulären Aktivierungen (LIA) pro Region im zeitlichen Verlauf, Gesamtzahl der LIA und Fallzahl mit LIA (jeweils mit Anteilen in %) – Vergleich der LIA-Anzahl in den Regionen in den Baseline- und Konversions-Maps	53

Tabelle 12:	Anzahl der lokalisierten rotierenden Aktivierungen (LRA) pro Region im zeitlichen Verlauf, Gesamtzahl der LRA und Fallzahl mit LRA (jeweils mit Anteilen in %) – Vergleich der LRA-Anzahl in den Regionen in den Baseline- und Konversions-Maps.....	55
Tabelle 13:	Anzahl der fokal feuernenden Aktivierungen (FF) pro Region im zeitlichen Verlauf, Gesamtzahl der FF und Fallzahl mit FF (jeweils mit Anteilen in %) – Vergleich der FF-Anzahl in den Regionen in den Baseline- und Konversions-Maps	57
Tabelle 14:	Anzahl (Mittelwert \pm Standardabweichung) der abladierten Aktivierungsmuster (activation pattern, AP) und Anteil (in %) an den detektierten häufigen AP im zeitlichen Verlauf sowie Gesamtanzahl der Regionen mit Ablationen – Werte mit und ohne Berücksichtigung der Pulmonalvenen-(PV)-Regionen	59
Tabelle 15:	Häufigkeit der verwendeten Ablationsarten und Ablationslinien – absolute Werte und Anteile betroffener Fälle am Studienkollektiv (in %)	61
Tabelle 16:	Häufigkeit der verwendeten Ablationsarten nach anatomischen Regionen – absolute Werte und Anteile an allen Ablationen (in %) sowie Anzahl und Anteil (in %) von Fällen mit Ablationen.....	61
Tabelle 17:	Kennwerte (Mittelwert \pm Standardabweichung) bzw. Fallzahl mit Anteil (in %) der Mapping- und Ablationsdaten im rechten Vorhof (RA).....	63
Tabelle 18:	Maximale Anzahl der Aktivierungsmuster-(activation pattern, AP)-Ereignisse pro 10 sec Map-Länge, Anzahl an häufigen AP sowie Häufigkeit der Ablation im rechten Vorhof (RA).....	63
Tabelle 19:	Vergleich der maximalen Anzahl der Aktivierungsmuster-(activation pattern, AP)-Ereignisse pro 10 sec Map-Länge sowie Anzahl an häufigen AP in den Baseline-Maps des rechten (RA) und linken Vorhofs (LA).....	64
Tabelle 20:	Anzahl der Aktivierungsmuster (activation pattern, AP) nach Region im zeitlichen Verlauf, Gesamtzahl der AP und Fallzahl mit AP und Ablationen (jeweils mit Anteilen in %) im rechten Vorhof	65
Tabelle 21:	Anzahl (Anteil in %) weiterer periprozeduraler atrialer Arrhythmien nach Art, Lokalisation und Terminierung	68

Tabelle 22:	Kennwerte (Mittelwert \pm Standardabweichung) bzw. Fallzahl mit Anteil (in %) der Follow-up-Parameter.....	70
Tabelle 23:	Einflussfaktoren auf die Gesamtanzahl an häufigen Aktivierungsmustern (activation pattern, AP) in den Baseline-Maps des linken Vorhofs inklusive der Pulmonalvenen (multivariate lineare Regression)	72
Tabelle 24:	Einflussfaktoren auf die Gesamtanzahl an häufigen Aktivierungsmustern (activation pattern, AP) in den Baseline-Maps des linken Vorhofs ohne Pulmonalvenen (multivariate lineare Regression)	73
Tabelle 25:	Einflussfaktoren auf die Gesamtanzahl an lokalisierten rotierenden Aktivierungen (LRA) in den Baseline-Maps des linken Vorhofs ohne Pulmonalvenen (univariate lineare Regression).....	73
Tabelle 26:	Einflussfaktoren auf die Gesamtanzahl an fokal feuernenden Aktivierungen (FF) in den Baseline-Maps des linken Vorhofs inklusive Pulmonalvenen (multivariate lineare Regression)	74
Tabelle 27:	Einflussfaktoren auf die Gesamtanzahl an fokal feuernenden Aktivierungen (FF) in den Baseline-Maps des linken Vorhofs ohne Pulmonalvenen (multivariate lineare Regression)	75
Tabelle 28:	Anzahl an häufigen Aktivierungsmustern (activation pattern, AP) sowie abladierten AP – Vergleich der Häufigkeiten bei Fällen mit und ohne Konversion	76
Tabelle 29:	Identifikation von Prädiktoren auf die periprozedurale Konversion in einen Sinusrhythmus (univariate und multivariate logistische Regression per Rückwärtselimination (Likelihood-Ratio))	77
Tabelle 30:	Anzahl abladiertes häufiger Aktivierungsmuster (activation pattern, AP) – Vergleich der Häufigkeiten bei Fällen mit und ohne Vorhofflimmern (VHF) nach 12 Monaten	79
Tabelle 31:	Identifikation von Prädiktoren für die Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern (VHF) im 12-Monats-Follow-up (univariate logistische Regression)	79
Tabelle 32:	Prädiktor für die Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern (VHF) im 12-Monats-Follow-up mit Grenzwertdefinierung (univariate logistische Regression)	80

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vorhofflimmern im 12-Kanal-Oberflächen-EKG.....	4
Abbildung 2: Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern (VHF) modifiziert nach (3).....	7
Abbildung 3: Dreidimensionales Voltage-Map des linken Vorhofs mit CARTO (Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) – Ansicht von anterior-posterior	15
Abbildung 4: Dreidimensionales Voltage-Map des linken Vorhofs mit CARTO (Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) – Ansicht von posterior-anterior	16
Abbildung 5: Dreidimensionales Propagation-Map des rechten Vorhofs mit CARTO (Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) – Ansicht von rechtslateral	21
Abbildung 6: AcQMap-Diagnostikkatheter mit 48 kreisförmigen Ultraschallkristallen und 48 Elektroden (links) und AcQ-Workstation (rechts) (mit freundlicher Genehmigung von BIOTRONIK, Berlin, Deutschland)	24
Abbildung 7: Dreidimensionale anatomische Hülle des linken Vorhofs – Ansicht von anterior-posterior – (links) und Propagation-Map im linken Vorhof während des VHF – Ansicht von posterior-anterior – (rechts) (erstellt mit dem AcQMap-Katheter)	26
Abbildung 8: Scheitelpunkte der Vorhofanatomie mit der daraus resultierenden dreidimensionalen anatomischen Hülle des linken Vorhofs – Ansicht von anterior-posterior (links, erstellt mit dem AcQMap-Katheter) und AcQTrack-Tool-Analyse des Propagation-Maps an den Scheitelpunkten mit einer fokalen Aktivierung an der Hinterwand des linken Vorhofs (rechts).....	27
Abbildung 9: Linker Vorhof von posterior-anterior nach AcQTrack-Tool-Analyse eines 10 sec langen Propagation-Maps während Vorhofflimmern	28
Abbildung 10: Linker Vorhof von posterior-anterior nach AcQTrack-Tool-Analyse eines 10 sec langen Propagation-Maps während Vorhofflimmern	29
Abbildung 11: Propagation-Map des linken Vorhofs – Ansicht von posterior-anterior während Vorhofflimmern (VHF) mit Darstellung einer lokalisierten irregulären Aktivierung (LIA)	30

Abbildung 12: Propagation-Map des linken Vorhofs – Ansicht von posterior-anterior während Vorhofflimmern (VHF) mit Darstellung einer lokalisierten rotierenden Aktivierung (LRA)	30
Abbildung 13: Propagation-Map des linken Vorhofs – Ansicht von posterior-anterior während Vorhofflimmern (VHF) mit Darstellung einer fokal feuernden Aktivierung (FF). Der Kern der Aktivierung wurde durch das AcQTrack-Tool pink dargestellt.	30
Abbildung 14: Core-to-Boundary“ Ansatz: linker Vorhof – Ansicht von posterior-anterior – mit häufigen LIA und LRA an der posterioren Wand (erstellt mit dem AcQTrack-Tool).....	31
Abbildung 15: Einteilung des linken Vorhofs in Segmente – Ansicht von anterior-posterior (AP).....	37
Abbildung 16: Einteilung des linken Vorhofs in Segmente – Ansicht von posterior-anterior (PA)	38
Abbildung 17: Einteilung des linken Vorhofs in Segmente – Ansicht von rechts-lateral (RL)	38
Abbildung 18: Einteilung des linken Vorhofs in Segmente – Ansicht von links-lateral (LL)	39
Abbildung 19: Einteilung des rechten Vorhofs in Segmente – Ansicht von rechts-lateral (RL)	39
Abbildung 20: Einteilung des rechten Vorhofs in Segmente – Ansicht von links-lateral (RL).....	40
Abbildung 21: Maximale Anzahl an Vorkommnissen pro 10 sec Map-Länge im Prozedurverlauf gemessen mit dem AcQTrack-Tool.....	46
Abbildung 22: Gesamtanzahl an häufigen Aktivierungsmustern (activation pattern, AP) im zeitlichen Verlauf.....	49
Abbildung 23: Anzahl an häufigen Aktivierungsmustern (activation pattern, AP) im zeitlichen Verlauf mit Anzahl der neu auftretenden AP (heller Farbton) in den Re-Maps und Konversions-Maps.....	49
Abbildung 24: Anatomische Regionen des linken Vorhofs mit prozentuaalem Anteil der dort lokalisierten Aktivierungsmuster an den insgesamt gemessenen Aktivierungsmustern – Ansicht von anterior-posterior (AP) und posterior-anterior (PA)	52

Abbildung 25: Anatomische Regionen des linken Vorhofs mit prozentualem Anteil der lokalisierten irregulären Aktivierungen (LIA) an den insgesamt gemessenen LIA – Ansicht von anterior-posterior (AP) und posterior-anterior (PA)	54
Abbildung 26: Anatomische Regionen des linken Vorhofs mit prozentualem Anteil der lokalisierten rotierenden Aktivierungen (LRA) an den insgesamt gemessenen LRA – Ansicht von anterior-posterior (AP) und posterior-anterior (PA)	56
Abbildung 27: Anatomische Regionen des linken Vorhofs mit prozentualem Anteil der fokal feuernenden Aktivierungen (FF) an den insgesamt gemessenen FF – Ansicht von anterior-posterior (AP) und posterior-anterior (PA)	58
Abbildung 28: Anzahl abladierter Aktivierungsmuster (activation pattern, AP) im zeitlichen Verlauf	60
Abbildung 29: Anatomische Regionen des linken Vorhofs mit prozentualem Anteil der Ablationen an allen Ablationen – Ansicht von anterior-posterior (AP) und posterior-anterior (PA)	62
Abbildung 30: Anatomische Regionen des rechten Vorhofs mit prozentualem Anteil der dort lokalisierten Aktivierungsmuster an den insgesamt gemessenen Aktivierungsmustern – Ansicht von rechts-lateral (RL) und links-lateral (LL)	65
Abbildung 31: Anatomische Regionen des rechten Vorhofs mit prozentualem Anteil der Ablationen an allen Ablationen – Ansicht von rechts-lateral (RL) und links-lateral (LL)	66
Abbildung 32: Häufigkeit der periprozeduralen Konversion in einen Sinusrhythmus	67
Abbildung 33: Aktivierungsmuster-Lokalisation bei Konversion im linken Vorhof (LA)..	68
Abbildung 34: Anteile der Fälle ohne Vorhofflimmern (VHF) und ohne jegliche atriale Arrhythmien im 6- (links) und 12-Monats-Follow-up (rechts) mit und ohne antiarrhythmische Therapie (AAD)	71

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
ABC	Atrial fibrillation Better Care
ACT	Activated clotting time / Aktivierte Gerinnungszeit
AF	Atrial fibrillation
AP	Activation patterns / Aktivierungsmuster
AV-Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
BMI	Body-Mass-Index
CDM	Charge-Density-Mapping
CFAE	Complex fractionated atrial electrograms
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FF	Fokal feuernde Aktivierung
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillator
IE	Internationale Einheiten
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linkes Atrium / linker Vorhof
LAA	Left atrial Appendage / linkes Vorhofohr
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LIA	Lokalisierte irreguläre Aktivierung
LRA	Lokalisierte rotierende Aktivierung
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
PV	Pulmonalvene

Abkürzung	Erklärung
PVI	Pulmonalvenen-Isolation
RA	Rechtes Atrium / rechter Vorhof
VHF	Vorhofflimmern

Zusammenfassung

Einleitung: Aktuell fehlt ein Konsens bezüglich der Ablationsstrategie bei persistierendem Vorhofflimmern (VHF), das trotz (annähernd) kompletter Pulmonalvenen-(PV)-Isolation weiterhin besteht. Mit dem kontaktlosem Charge-Density-Mapping (CDM, AcQMap-System, Acutus Medical Inc., Carlsbad, CA, USA) lassen sich während des VHF Aktivierungsmuster identifizieren, die als Substrat für die Aufrechterhaltung des VHF dienen und somit geeignete Ablationsziele darstellen könnten.

Methoden: Für die multizentrische Studie wurden retrospektiv alle konsekutiven Patientinnen und Patienten analysiert, bei denen von September 2019 bis Mai 2022 im Virchow Klinikum Berlin Charité Universitätsmedizin Berlin und in der Hirslanden Klinik im Park Zürich eine Reablation bei persistierendem VHF mit dem AcQMap-System durchgeführt wurde. Endpunkt der Studie war das Follow-up nach 12 Monaten. Dokumentierte Arrhythmien mit einer Dauer > 30 sec wurden als Rezidive gewertet.

Ergebnisse: 38 Patientinnen und Patienten erfüllten die Einschlusskriterien (25 Männer, mittleres Alter 68 ± 8 Jahre). Im Mittel stellten sich die Patientinnen und Patienten nach $2,2 \pm 1,0$ VHF-Vorablationen vor. In 71,1 % der Fälle waren zu Beginn der Prozedur die PV isoliert. In 50 % der Fälle ($n = 19$) wurde zusätzlich im rechten Vorhof abladiert. Insgesamt wurden im Mittel $10,5 \pm 4,1$ auffällige Erregungsmuster linksatrial abladiert. Im Falle einer rechtsatrialen Ablation wurden im Mittel $1,7 \pm 1,6$ Erregungsmuster abladiert. Periprozedural kam es in jeweils einem Fall zu einer therapiepflichtigen Perikardtampnade und einer Analgosedierung-bedingten Aspiration. In 76 % der Fälle ($n = 29$) lag ein Follow-up nach 12 Monaten vor. Die VHF-Rezidivfreiheitsrate betrug 72 %; in 45 % der Fälle fehlten jegliche atriale Arrhythmien. Die Ergebnisse waren von einer kompletten Isolation der PV zu Beginn der Prozedur unabhängig. Erfolgsprädiktor war die Ablation eines spezifischen Aktivierungsmusters (LIA – lokalisierte irreguläre Aktivierung) (Odds-Ratio 2,2 [1,016-4,858], p-Wert 0,045).

Schlussfolgerung: Eine mit dem AcQMap-System geführte Ablation von persistierendem VHF bei Rezidiv-Eingriffen ist sicher; die erzielten Erfolgsraten erscheinen vielversprechend. Größere, multizentrische, randomisierte Studien sind notwendig, um diese Ergebnisse zu validieren.

Abstract

Introduction: To date, there is no consensus regarding possible ablation strategies in patients with persistent atrial fibrillation (AF) who continue to have AF despite complete or near-complete pulmonary vein isolation. With non-contact Charge-Density Mapping (CDM, AcQMap system, Acutus Medical Inc., Carlsbad, CA, USA), activation patterns can be identified during AF, which can be considered as a substrate for the maintenance of AF and thus as suitable ablation targets.

Methods: For this multicenter study, all consecutive patients were retrospectively analyzed in whom re-ablation of persistent AF was performed with the AcQMap system from September 2019 to May 2022 at the Virchow Klinikum Berlin Charité Universitätsmedizin Berlin and at the Hirslanden Klinik im Park Zurich. The end point of the study was the follow-up after 12 months. Documented arrhythmias lasting > 30 seconds were counted as recurrences.

Results: 38 patients met the inclusion criteria (25 men, mean age 68 ± 8 years). On average, patients presented after 2.2 ± 1.0 previous AF ablations. In 71.1% of the patients, the pulmonary veins (PV) were isolated at the beginning of the procedure. In 19 patients (50 %), ablation was also performed in the right atrium. A total of 10.5 ± 4.1 abnormal activation patterns were ablated in the left atrium per patient. In the case of a right atrial ablation, an average of 1.7 ± 1.6 abnormal activation patterns were ablated. One pericardial tamponade requiring therapy and one aspiration due to analgo-sedation occurred periprocedurally. No other procedure related complications occurred. A follow-up after 12 months was available for 29 patients (76 %). Freedom from AF was 72 %, freedom from any atrial arrhythmias 45 %. These results were independent of whether the PVs were completely isolated at the beginning of the procedure. Ablation of the activation pattern localized irregular activation (LIA) was associated with freedom from AF (Odds-Ratio 2.2 [1.016-4.858], p-value 0.045).

Conclusion: Ablation of persistent AF in Redo interventions using the AcQMap system is safe; the success rates achieved appear promising. Larger, multi-center, randomized trials are needed for the validation of these results.

1 Einleitung

1.1 Hintergrund und Epidemiologie

Als häufigste Herzrhythmusstörung (4, 5) im Erwachsenenalter stellt das Vorhofflimmern (VHF) eine große Herausforderung für die Erkrankten, Ärztinnen und Ärzte und für das globale Gesundheitssystem (3) dar.

Gemäß der Global Burden of Disease 2010 Studie lag die geschätzte Anzahl von VHF-Betroffenen 2010 global bei 33,5 Millionen (4) mit steigender Tendenz. Berechnungen zufolge wird sich in Europa die Zahl der Personen mit VHF ab 55 Jahren von 8,8 Millionen im Jahr 2010 auf 17,9 Millionen im Jahr 2060 (6) mehr als verdoppeln. Im gleichen Indexalter hat sich zuletzt das Lebenszeitrisiko, an VHF zu erkranken, auf 3:1 erhöht (7). Das VHF ist mit einer erhöhten Morbidität, insbesondere Schlaganfall (8) und Herzinsuffizienz (9, 10), und damit einhergehend mit einer höheren Mortalität verbunden. Zudem verursacht VHF eine Reihe an Symptomen, die mit einer Einschränkung der Lebensqualität einhergehen (11). Daher kommen dem multimodalen Management und der spezifischen Therapie, insbesondere der interventionellen rhythmuserhaltenden Therapie, eine große Bedeutung zu. Bei der zur Behandlung des VHF etablierten Pulmonalvenen-Isolation (PVI) ist das klinische Outcome bei persistierendem VHF nicht in gleicher Weise überzeugend wie beim paroxysmalen VHF, da zusätzlich Mechanismen ausserhalb der PV vorliegen, die das VHF aufrechterhalten (3, 12). Das morphologische und funktionelle Substrat außerhalb der PV wurde bis dato nicht vollständig verstanden (13) und ist daher Gegenstand aktueller Forschungen. Die korrekte Identifikation von extrapulmonalen Triggern und spezifischen Aktivierungsmustern gelingt mit den etablierten, spannungsbasierten, dreidimensionalen Mapping-Methoden teilweise nur unzureichend (12, 14, 15). Eine mögliche Alternative ist das Charge-Density-Mapping (CDM, AcQMap-System, Acutus Medical Inc., Carlsbad, CA, USA), das kontaktlos und simultan, mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung, die lokale Aktivität der inneren Oberfläche einer Herzkammer erfasst und damit eine Lokalisierung und Therapie des arrhythmogenen Substrats in beiden Vorhöfen ermöglicht (16). Die Ablation dieser Regionen mit spezifischen Aktivierungsmustern (engl. activation pattern, AP) scheint neben einer PVI bei persistierendem VHF das Ablationsergebnis zu verbessern (17-20).

1.2 Definition von Vorhofflimmern

Physiologisch ist der Sinusknoten das primäre Schrittmacherzentrum des Herzens. Die dort generierten Erregungen werden über das Vorhofmyokard und den atrioventrikulären Knoten (AV-Knoten) in das ventrikuläre Myokard geleitet (21). Das VHF ist eine supra-ventrikuläre Tachykardie, die durch unkoordinierte Vorhoferregungen (Frequenz: 350–600/min), konsekutiv ineffektive atriale Kontraktionen und unregelmäßige Überleitungen auf die Kammern gekennzeichnet ist (3). Die Diagnose mittels eines konventionellen 12-Kanal-Oberflächen-Elektrokardiogramms (EKG) oder eines EKG-Streifens erfordert die Dokumentation eines anhaltenden VHF > 30 sec. Das VHF ist durch den Ersatz der normalen P-Wellen durch Flimmerwellen sowie eine absolute Arrhythmie der R-R Intervalle gekennzeichnet (3, 22).

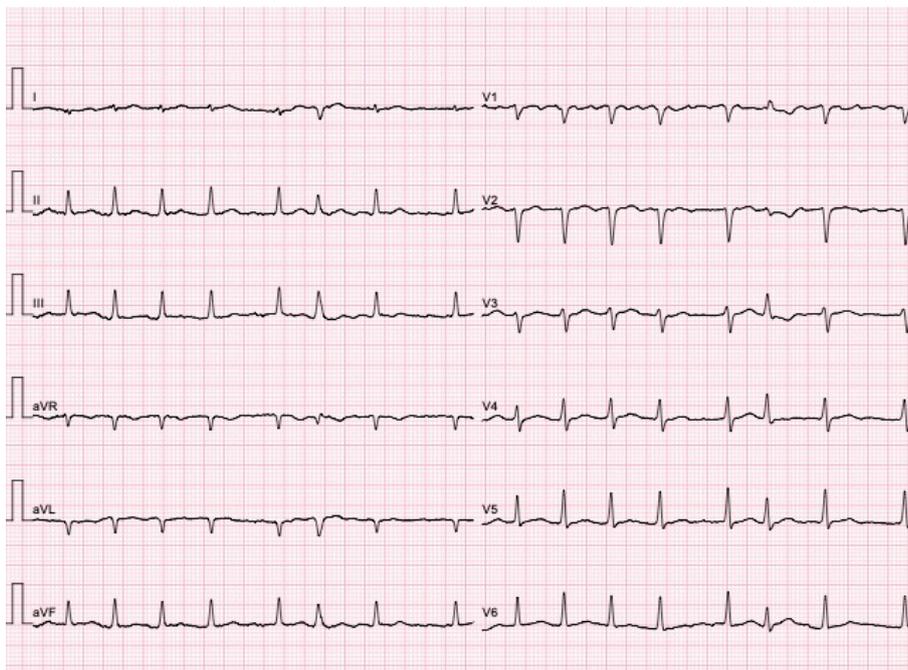


Abbildung 1: Vorhofflimmern im 12-Kanal-Oberflächen-EKG

Die P-Wellen sind durch Flimmerwellen ersetzt, die RR-Abstände sind unregelmäßig.

1.3 Klinische Einteilung

1.3.1 Klassische Charakterisierung

In der aktuellen und der vorangegangenen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) wird das VHF unverändert nach der Präsentation, der Arrhythmie-Dauer und der spontanen Terminierung eingeteilt (23):

- Erstdiagnostiziertes VHF: Primäre Diagnose, unabhängig von der Dauer und den begleitenden Symptomen.
- Paroxysmales VHF: Terminiert spontan oder durch Intervention innerhalb von 7 Tagen.
- Persistierendes VHF: Eine VHF-Episode hält länger als 7 Tage an und / oder wird nach mehr als 7 Tagen rhythmisiert.
- Langanhaltend persistierendes VHF: Über 1 Jahr oder länger anhaltendes VHF, bevor der Entscheid für eine rhythmuserhaltende Therapie getroffen wurde.
- Permanentes VHF: VHF wird von dem Betroffenen und von der / dem behandelnden Ärztin / Arzt akzeptiert. Es erfolgt keine rhythmuserhaltende Therapie. Falls im Verlauf eine Rhythmisierung gewünscht wird, fällt das VHF wieder unter die Kategorie langanhaltend persistierendes VHF.

Bei einer Präsentation von Episoden von paroxysmalem und persistierendem VHF wird die häufigere Form für die klinische Charakterisierung verwendet.

1.3.2 Strukturierte Charakterisierung

Zur Optimierung des VHF-Managements und für die Therapieentscheidung schlägt die aktualisierte ESC-Leitlinie (3) eine „strukturierte Charakterisierung“ nach dem „4S-AF-Schema“ (24) vor. Basierend auf den gängigen Einteilungen von Tumorstadien, wobei das VHF nicht eingeteilt, sondern charakterisiert wird (12), beinhaltet das Schema vier mit dem VHF verbundene Domänen:

- Stroke risk: Mittels CHA₂DS₂-VASc-Score (Tabelle 2) ermitteltes Schlaganfallsrisiko.
- Symptom severity: Schweregrad der Symptome, bestimmbar nach der seit 2010 gültigen Klassifikation der European Heart Rhythm Association (EHRA) (25) (Tabelle 1). Dabei werden Symptome und ihre Auswirkung auf die Alltagskompetenz bestimmt.
- Severity of AF burden: Terminierung und Dauer / Häufigkeit von VHF.
- Substrate severity: Spezifische VHF-Pathophysiologie, insbesondere Komorbiditäten sowie atriale Kardiomyopathie.

Tabelle 1: Modifizierter European Heart Rhythm Association (EHRA) Score zur Abschätzung der mit Vorhofflimmern (VHF) assoziierten Symptome (1)

EHRA-Klasse	Symptome	Bedeutung
1	Keine	
2a	Mild	Alltagskompetenz erhalten
2b	Moderat	Alltagskompetenz erhalten, aber Patient durch Symptome beunruhigt
3	Schwer	Alltagskompetenz eingeschränkt
4	Massiv	Keine Alltagskompetenz

1.4 Risikofaktoren

Die VHF-Prävalenz ist alters- und geschlechtsabhängig (4, 26). Zudem spielt die genetische Veranlagung eine Rolle, insbesondere bei einem frühen Auftreten von VHF, ohne dass relevante kardiovaskuläre Begleiterkrankungen vorliegen (27, 28). Zu den modifizierbaren Risikofaktoren zählen u. a. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Koronare Herzkrankheit (KHK) und schlafbezogene Atemstörungen (3) (Abbildung 2).

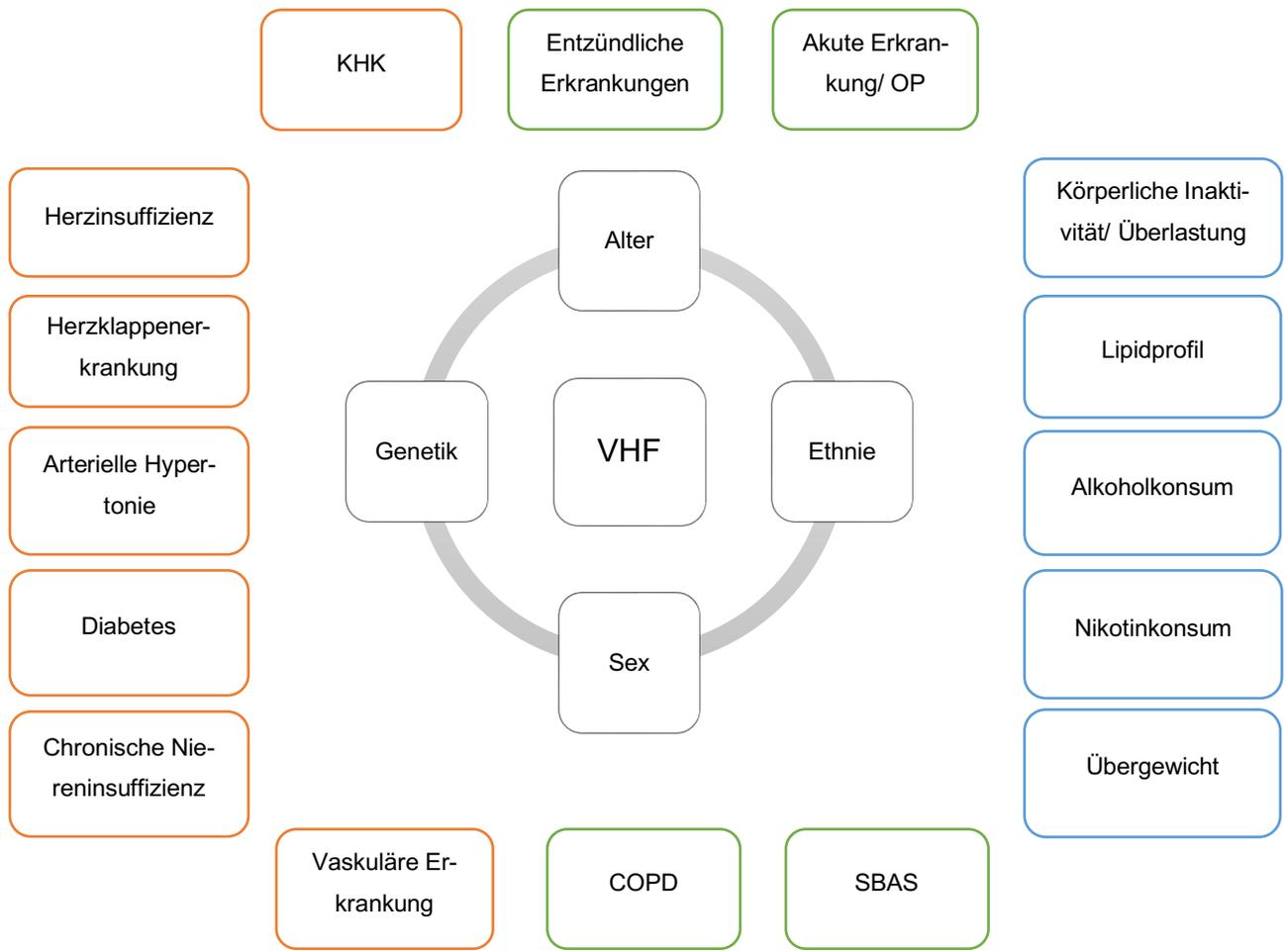


Abbildung 2: Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern (VHF) modifiziert nach (3)
 Abkürzungen: KHK – Koronare Herzkrankheit, COPD – Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, SBAS – schlafbezogene Atmungsstörungen, OP – Operation

1.5 Pathophysiologie von Vorhofflimmern

Die Pathophysiologie des VHF und die Mechanismen der Aufrechterhaltung des persistierenden VHF sind trotz intensiver Forschung nicht vollends verstanden. Neben spezifischen Triggern, die zu wiedereintretenden Wellen (Re-Entries) führen, ist auch das Vorhandensein eines funktionellen und / oder anatomischen Substrats erforderlich. Neben einer genetischen Veranlagung sind diverse elektrophysiologische, strukturelle und neurohumorale Veränderungen, die den Re-Entry stabilisieren, an der Aufrechterhaltung des VHF beteiligt (29).

Haissaguerre et al. publizierten in den 1990er Jahren ihre Beobachtungen zur VHF-Initiierung durch schnelle spontane fokale Aktivitäten und deren Behandlung durch Radiofrequenzablation (30-32). In einer Studie an 45 Patientinnen und Patienten mit paroxysmalem VHF wurden in 94 % der Fälle die Pulmonalvenen (PV) im linken Vorhof (LA) als

Ursprungsort der fokalen Trigger identifiziert. Dabei wurde die früheste Erregung 2–4 cm distal des PV-Ostiums registriert. Weitere Untersuchungen zu den anatomischen und physiologischen Eigenschaften der PV wiesen myokardiale Muskelfasern, die vom LA 1–3 cm weit in die PV ziehen, nach (33-35). Diese Fasern besitzen spezifische Aktionspotentialeigenschaften, die potentiell arrhythmogen wirken (36). Die spontane elektrische Aktivität kann automatisch oder getriggert auftreten, wobei insbesondere Veränderungen im Kalzium-Haushalt und Depolarisationsvorgänge (37-39) mit konsekutiver Ausbreitung sekundärer Mikro-Re-Entry-Kreisläufe eine Rolle spielen.

In mehreren Studien wurden zudem Trigger außerhalb der PV, u. a. in den Venae cavae, in der Crista terminalis, im Coronarsinus sowie im linken Vorhofsohr (LAA), beschrieben, die vom Geschlecht, von der Vorhofgröße und Art des VHF abhängen (40, 41).

Zur Aufrechterhaltung des VHF spielen lokale Re-Entries eine entscheidende Rolle. Ein Re-Entry tritt auf, wenn die Ausbreitungsgeschwindigkeit einer kreisenden Erregungswelle so langsam ist, dass sie wieder auf erregbares Gewebe innerhalb des Kreislaufs trifft. Durch langsame Leitungsgeschwindigkeiten bei verkürzter Refraktärzeit geförderte Re-Entries kommen beim VHF vor allem in den Vorhöfen insbesondere bei einer Fibrose vor (42, 43). Als grundlegende Mechanismen für Re-Entries und damit für die Aufrechterhaltung des VHF werden multiple Wellen sowie lokalisierte Quellen (Trigger / Driver) diskutiert, wobei letztere bisher nicht eindeutig definiert sind. Hansen et al. (44) beschrieben sie 2016 als individuelle Quellen schneller, sich wiederholender Aktivität, die bei Ausbreitung den Rest der Vorhöfe in Flimmern versetzen. Die VHF-aufrechterhaltende Rolle der Driver wird sichtbar, wenn sich bei ihrer Ablation die Zykluslänge des VHF verlängert oder das VHF in eine atriale Tachykardie / in einen Sinusrhythmus konvertiert.

Bis Ende der 1980er Jahre wurde die von Moe und Abildskov (45) 1962 entwickelte Multiple-Wavelet-Hypothese als primärer VHF-aufrechterhaltender Mechanismus allgemein akzeptiert. Danach beruht das VHF auf multiplen Wellen, die sich zufällig im rechten und linken Vorhof bewegen, brechen und neue Tochterwellen erzeugen. Für die Aufrechterhaltung des VHF ist die Anzahl der Erregungswellen, die atriale Leitungsgeschwindigkeit und Refraktärität sowie die verfügbare Masse erregbaren Gewebes entscheidend. Die durch Mapping-Studien in Tiermodellen (46, 47) und an VHF-Patientinnen und Patienten (48) unterstützte Hypothese diente als Grundlage für die Entwicklung der chirurgischen Maze-Prozedur (49). Später wurde jedoch vermutet, dass die Wellen eher passiver Natur sind und aus dem Brechen von häufigen organisierten Wellen resultieren (50).

Spiralwellen-Reentries (Rotoren) werden als weitere das Vorhofflimmern aufrechterhaltende Mechanismen diskutiert. Der zentrale Kern bzw. Rotor (Re-Entry-Singularität), von dem die Spiralwellen ausgehen, bewegt sich schlängelnd durch die Vorhöfe und dreht dabei um nicht erregtes Gewebe (51). Bereits Anfang der 1990er Jahre wurden Spiralwellen bei Herzflimmern in isolierten epikardialen Muskelzellen bei Schafen und Hunden beschrieben (52). Im Anschluss belegten Tierstudien die Rolle der Rotoren bei der Entstehung von VHF (53), wobei erst durch die Entwicklung eines „Phasenmappings“ die erste Charakterisierung der Rotoren gelang (54, 55). Zudem wurde gezeigt, dass die lokale Periodizität der Rotoren mit den dortigen EKG-Frequenzen übereinstimmten (54). Laut Analysen zu den dominanten bzw. höchsten Amplitudenfrequenzen in beiden Vorhöfen liegen im LA und in den PV tendenziell höhere dominante Amplitudenfrequenzen als im RA vor (56-58). Dieser Gradient von links nach rechts wird bei der Ablation des Bachmann-Bündels (interatriales Erregungsbündel) tendenziell größer und suggeriert eine höhere Prävalenz von VHF-Drivern im LA mit fibrillatorischer Überleitung in den RA (57). Im Rahmen anderer detaillierter Mapping-Studien wurde als Mechanismus für die VHF-Aufrechterhaltung statt dem Vorhandensein einzelner Rotoren eine sich multiplizierende Aktivität durch die Dissoziation zwischen epi- und endokardialen Schichten diskutiert (59, 60).

VHF verursacht elektrophysiologische und strukturelle Veränderungen (Remodeling), die zum rezidivierenden Auftreten und zur Persistenz des VHF beitragen. Zur Vermeidung eines massiven Kalzium-Einstroms in die atrialen Kardiomyozyten durch die schnellen atrialen Frequenzen während des VHF werden primär Kalzium-Kanäle funktionell inaktiviert. Nachfolgend werden die Anzahl der aktiven L-Typ-Kalzium-Kanäle reduziert und die für die Repolarisation wichtigen „Einwärtsgleichrichter“-Kalium-Kanäle erhöht. Dies führt zu einer Verkürzung des Aktionspotentials und der Refraktärzeit und damit zu einer erhöhten Anfälligkeit für atriale Arrhythmien und deren Aufrechterhaltung (61-63). Aus der gestörten Kalzium-Homöostase resultiert eine Abnahme der zellulären Kontraktilität sowie konsekutiv eine Tachykardie-induzierte atriale Kardiomyopathie (64) mit progredienter Vorhofdilatation (65).

Die kardiale Fibrose gehört zu den wichtigsten Prozessen des strukturellen Remodelings. Dabei ist noch nicht geklärt, ob sie vor allem durch das VHF selbst, durch VHF-assoziierte Risikofaktoren oder durch eine spezifische atriale fibrotische Kardiomyopathie verursacht wird (12). Die Fibrose bewirkt eine Trennung und damit Isolierung von Myozyten inner-

halb des Endokards sowie zwischen endo- und epikardialen Schichten (66, 67). Die resultierenden Barrieren beeinflussen die Richtung der Erregungsausbreitung (68, 69), die Ausbreitungsgeschwindigkeit und die Refraktärzeit (70, 71) und stabilisieren das VHF (72, 73). Neben der Fibrose wurden im Rahmen des Remodelings zusätzlich entzündlichen Infiltrationen, Fettinfiltrationen, Nekrosen und Amyloid-Ablagerungen beschrieben (74-76).

Auch das kardiale autonome Nervensystem spielt eine Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung des VHF (77, 78). Bei Persistenz des VHF kann es zu einem Remodeling im Sinne einer verstärkten atrialen Innervation kommen (79).

1.6 Therapie von Vorhofflimmern

Die aktualisierte ESC-Leitlinie unterstützt mit dem „ABC pathway“ ein übersichtlich gestaltetes Behandlungskonzept (3). Dabei steht „ABC“ für die drei Säulen der Therapie: „A“: Anticoagulation / Avoid stroke; „B“: Better symptom management; „C“: Cardiovascular and Comorbidity optimization (80). Studien belegen bei Anwendung des Konzepts eine Verbesserung des klinischen Outcomes sowie eine Verringerung der Mortalität und der Kosten (81-84).

1.6.1 Antithrombotische Therapie

VHF erhöht das Schlaganfallsrisiko in Abhängigkeit von spezifischen Risikofaktoren bis zum Fünffachen (3). Das individuelle Schlaganfallsrisiko wird mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score berechnet (2) (Tabelle 2). Bei einem Score-Wert von 1 (Männer) bzw. 2 (Frauen) sollte eine dauerhafte orale Antikoagulation in Erwägung gezogen werden. Bei Score-Werten von ≥ 2 (Männer) bzw. ≥ 3 (Frauen) wird die orale Antikoagulation definitiv empfohlen. Diese kann mit direkten oralen Antikoagulantien oder einem Vitamin-K-Antagonisten erfolgen, wobei erstere aktuell bevorzugt werden (3).

Tabelle 2: CHA₂DS₂-VASc-Score, modifiziert nach (2)

Akronym	Risikofaktor	Score
C	Herzinsuffizienz/linksventrikuläre Dysfunktion	1
H	Arterielle Hypertonie	1
A ₂	Alter ≥ 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Schlaganfall / Transitorische Ischämische Attacke (TIA) / Thromboembolie	2
V	Vaskuläre Vorerkrankung	1
A	Alter 65–74 Jahre	1
Sc	Weibliches Geschlecht	1

1.6.2 Symptomkontrolle

Ein essentieller Bestandteil der Therapie ist die Symptomkontrolle und eine damit einhergehende Verbesserung der Lebensqualität. Dazu erfolgt bei Bedarf eine Frequenzregulierung des VHF durch Einleitung einer medikamentösen Frequenzkontrolle oder eine Konversion und Erhalt des Sinusrhythmus (3, 12). Die Frequenz wird mittels medikamentöser Regulierung der elektrischen Überleitung im AV-Knoten mit konsekutiver Reduktion der Kammerfrequenz kontrolliert. Betablocker und Kalzium-Antagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ werden präferiert (3). Dabei ist eine mittlere Überleitung auf die Kammern von < 110/min anzustreben (85). Bei einer unzureichenden Frequenzkontrolle kann als Ultima ratio eine AV-Knoten-Ablation mit Schrittmacher-Implantation erwogen werden (86).

Die Rhythmuskontrolle ist bei entsprechender Symptomatik zur Verbesserung der Lebensqualität indiziert (3). Insbesondere eine frühzeitig nach Erstdiagnose von VHF oder bei Herzinsuffizienzpatienten eingeleitete rhythmuserhaltende Therapie war mit einer signifikanten Abnahme der Gesamtmortalität sowie Hospitalisation wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz verbunden (87, 88). Die akute Rhythmuskontrolle mit einer VHF-Konversion in den Sinusrhythmus kann pharmakologisch und / oder elektrisch erfolgen. Dabei muss bei nicht seit mindestens 3 Wochen durchgehend eingenommener oraler Antikoagulation und / oder einer VHF-Dauer ≥ 48 Stunden (oder bei unbekannter Dauer) ein Ausschluss intrakardialer Thromben mittels transösophagealer Echokardiographie erfolgen (3).

Medikamentös stehen verschiedene Antiarrhythmika zur Auswahl. Je nach Typ und Schwere einer begleitenden Herzkrankheit können Substanzen der Klasse Ic (Flecainid, Propafenon) und III (v.a. Amiodaron) eingesetzt werden. Die elektrische Kardioversion erfolgt mittels synchronisierter Defibrillation in Kurznarkose. Der anschließende dauerhafte Rhythmuserhalt kann medikamentös mittels antiarrhythmischer Dauer- oder Bedarfstherapie und / oder invasiv mittels einer Katheterablation erfolgen. Neben chirurgischen Interventionen (z. B. Maze-Prozedur) wurden hierfür interventionelle Katheter-basierte Ablationstechniken entwickelt, die in den folgenden Kapiteln beschrieben werden.

1.6.3 Optimierung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

Mit dem „C“ im „ABC-Pathway“ wird die Identifikation und das Management von Begleiterkrankungen, kardiovaskulären Risikofaktoren und ungesundem Lebensstil beschrieben, um die Prognose zu verbessern und die VHF-Rezidivrate und Beschwerden zu verringern (3, 89).

1.7 Interventionelle rhythmuserhaltene Therapie mittels Ablation

Die ablativ VHF-Therapie zielt darauf ab, die für die Entstehung des VHF verantwortlichen Trigger zu eliminieren und / oder das arrhythmogene Substrat zur Verhinderung von Re-Entries zu modifizieren (12). Die dafür nötigen irreversiblen lokalen Myokardläsionen lassen sich durch verschiedene Energiequellen erzeugen. Die auch in der vorliegenden Studie verwendete Radiofrequenzenergie wird am häufigsten genutzt. In den vergangenen Jahren hat sich die Kryoablation als effektive Alternative etabliert (12). Die Radiofrequenzablation basiert auf der Abgabe eines Wechselstroms mit Frequenzen zwischen 300–1000 kHz zwischen der Katheterspitze und einer Neutralelektrode auf der Haut der Patientinnen und Patienten. Die aufgrund der geringen Kontaktfläche zwischen der distalen Katheterspitze und dem Myokard entstehende hohe Stromdichte erhitzt das Gewebe, wobei ab einer Gewebetemperatur von 50 °C eine dauerhafte Nekrose entsteht (90-92). Die Menge der Energieabgabe ist durch die Gefahr der Entwicklung von zu hohen Temperaturen mit konsekutiver Karbonisierung von Blut- und Gewebeproteinen limitiert. Durch Verwendung von gekühlten Ablationskathetern lässt sich dieses Problem deutlich reduzieren und somit die Energieabgabe erhöhen, wodurch tiefere und größere Läsionen erzielt werden (93). Weitere die Läsionsgröße und -tiefe beeinflussende Faktoren sind die Elektrodengröße, die Dauer der Energieapplikation sowie der Anpressdruck

des Ablationskatheters an das Gewebe (90, 94). Seit Kurzem kommt auch die irreversible Elektroporation zum Einsatz. Im Gegensatz zu den thermischen Energiequellen wird hier ein elektrisches Feld eingesetzt. Durch sehr schnelle elektrische Impulse entstehen in der Zellmembran irreversible Nanoporen, was zum Zelltod mit folgender Narbenbildung führt (95, 96). Da die verschiedenen Gewebe unterschiedliche Schwellenwerte für die irreversible Elektroporation aufweisen und insbesondere Myokardgewebe deutlich empfindlicher auf elektrische Impulse reagiert, besteht hier die Möglichkeit der selektiven Ablation unter Schonung benachbarter Gewebe (97-100). Erste Studien zeigen gute PV-Isolationsraten bei gutem Sicherheitsprofil, Langzeitdaten fehlen noch (101).

Das Risiko einer signifikanten, ablationsassoziierten Komplikation beträgt circa 2,9 %. Am häufigsten sind Gefäßkomplikationen (1,4 %) mit Entwicklung eines Leistenhämatoms oder eines femoralen Pseudoaneurysmas. Eine Perikardtamponade tritt in ca. 1 % der Fälle auf. Das Risiko für einen Schlaganfall bzw. eine transiente ischämische Attacke (TIA) liegt bei 0,6 % und für die Entwicklung einer klinisch relevanten PV-Stenose bei 0,5 %. In 0,4 % der Fälle kommt es zu einer Verletzung des Zwerchfellnervs (Nervus phrenikus Parese) und in 0,1 % der Fälle zur Entwicklung einer Fistel zwischen Vorhof und Speiseröhre. Die Gesamtmortalität liegt bei ca. 0,06 % (102).

1.7.1 Indikation zur Katheterablation und Stellenwert in der Therapie von persistierendem Vorhofflimmern

In der aktualisierten ESC-Leitlinie (3) wurde die Bedeutung der Katheterablation für die VHF-Therapie erneut aufgewertet. Bei paroxysmalem oder persistierendem VHF besteht bei frustranen medikamentösen Therapieversuchen eine Klasse-I-Empfehlung (Evidenzgrad A, Tabelle 3). Zudem kann sie auch als Erstlinien-Therapie bei symptomatischem paroxysmalem VHF angewandt werden (Klasse-IIa, Evidenzgrad B) und wird bei einer Kombination aus VHF und linksventrikulärer Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz empfohlen (Klasse-IIa, Evidenzgrad B). Das primäre Ziel der Katheterablation bei paroxysmalem und persistierendem VHF ist die vollständige Isolation der PV (Klasse-I, Evidenzgrad A). Bei paroxysmalem VHF zeigt diese Methode im Langzeitverlauf Erfolgsraten von 70–80 % nach 1–4 Prozeduren (103-107). Bei persistierendem VHF sind die Erfolgsraten aufgrund eventuell zusätzlich vorliegender extrapulmonaler Trigger und / oder rechts- und linksatrialen Substrates in Abhängigkeit vom untersuchten Kollektiv zum Teil deutlich niedriger. 12 Monate nach PVI zeigen sich 51 % bis 73 % der Patienten frei von jeglichen

atrialen Arrhythmien (108-110). In mehreren Studien betrug die Freiheit von atrialen Arrhythmien und VHF nach einer einzelnen Prozedur nach einer mittleren Follow-up-Dauer von 25 ± 12 Monaten 43 %. Der Wert konnte durch weitere Prozeduren und / oder den zusätzlichen Einsatz antiarrhythmischer Therapien auf 69 % gesteigert werden (111). Im Langzeitverlauf (3–6 Jahre) reichte die Freiheit von jeglichen atrialen Arrhythmien von 15 % (einzelne Prozedur) bis 63 % (multiple Prozeduren), dabei die Freiheit von VHF zwischen 20 % bis 80 % (112-114). Die Wirksamkeit zusätzlicher Ablationen im LA und RA ist, wie in den folgenden Kapiteln ausführlich beschrieben, bis dato umstritten (12, 111, 113, 115, 116).

Tabelle 3: Empfehlungsgrade für eine Katheterablation zur Therapie von Vorhofflimmern mit sprachlicher Umsetzung, Evidenzklassen und Studienlage, gemäß (3)

Empfehlungsgrad	Sprachliche Umsetzung	Evidenzklasse	Studienlage
I	Soll	A	Metaanalyse / mehrere RCT
IIa	Sollte	B	Eine RCT/ größere nicht-randomisierte Studie
IIb	Offen / kann erwogen werden		
III	Nicht empfohlen	C	Expertenmeinung/ kleine oder retrospektive Studien

Abkürzungen: RCT – randomized controlled trials

1.7.2 Pulmonalvenen-Isolation

Das Konzept der Katheterablation als VHF-Therapie basiert auf der Entdeckung der Arbeitsgruppe um Haissaguerre in den 1990-iger Jahren, dass ektope Foci aus in die PV ziehenden Muskelfasern VHF initiieren können (32). Die primäre Strategie beinhaltete eine fokale Ablation der Foci innerhalb der PV (30, 31, 117). Aufgrund der dabei aufgetretenen hohen Inzidenz von PV-Stenosen wurde das Verfahren durch eine Ostium-nahe, auf der Vorhofseite gelegene Ablation ersetzt (118, 119). Diese erfolgt entweder segmental nahe des PV-Ostiums (117, 120) oder als zirkumferentielle Linienablation um die PV im Bereich des PV-Antrums (WACA – wide antral circumferential ablation), wobei letztere, insbesondere im Hinblick auf den Rhythmusserhalt effektiver erscheint (121) (Abbildung 3

und 4). Die primären Endpunkte der Ablation (Klasse I, Evidenzgrad A) sind die elektrische Isolation der PV mit Eliminierung bzw. Dissoziation der PV-Signale (aufgenommen mit einem multipolaren Katheter innerhalb der PV) sowie die Unterbrechung der elektrischen Leitung zwischen den PV und dem LA (3, 12). Weitere Endpunkte nach der PVI bleiben insbesondere bei persistierendem VHF unklar. Die periprozedurale Konversion in einen Sinusrhythmus oder in eine atriale Tachykardie wird nur in einigen Studien als Prädiktor für eine VHF-Rezidivfreiheit im Langzeitverlauf genutzt (20, 113, 122-125). Bei einer zusätzlichen Ablation außerhalb der PV sollte das Ziel vollständig ablatiert werden, um die Entstehung von Substrat für zukünftige atriale Tachykardien zu vermeiden (12).

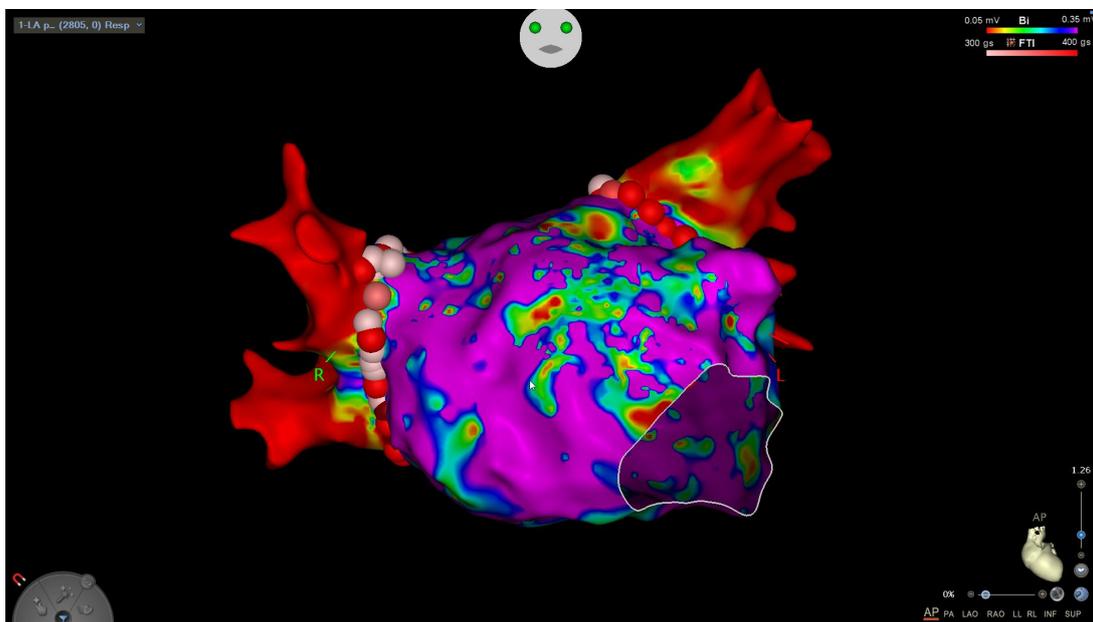


Abbildung 3: Dreidimensionales Voltage-Map des linken Vorhofs mit CARTO (Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) – Ansicht von anterior-posterior

Farbkodierung des Maps nach lokaler Amplitude der an der Vorhofinnenwand abgeleiteten Spannung (0,05 – 0,35 mV): rot bis gelb-grüne Areale = niedrige Amplituden, lila Areale = hohe Amplituden. Ablationspunkte (rot) um die Pulmonalvenen im Sinne einer antralen Pulmonalvenen-Isolation.

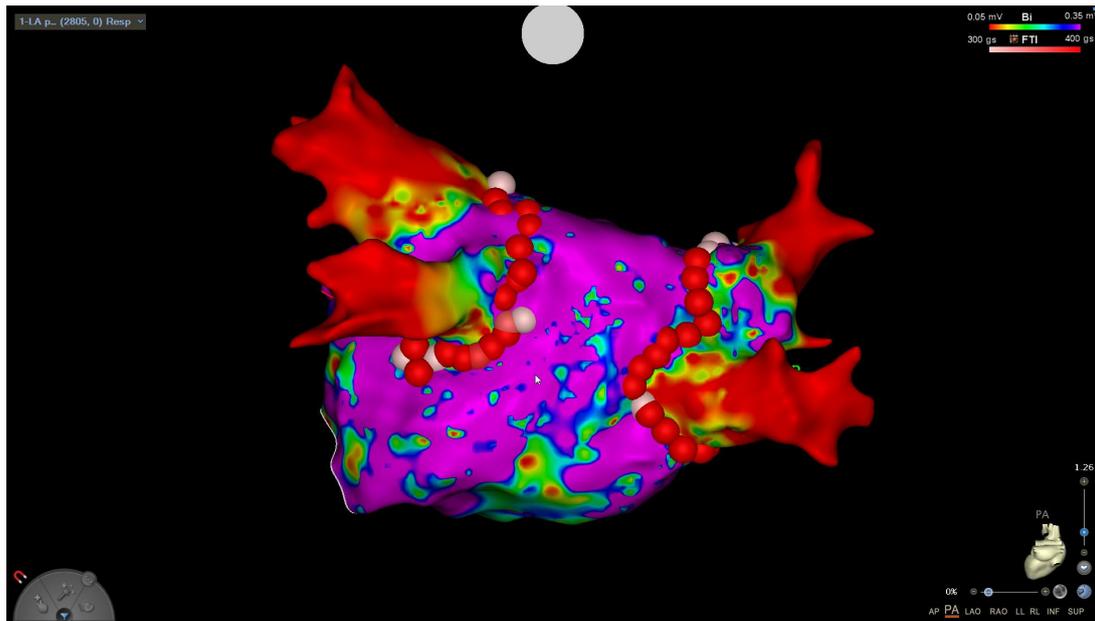


Abbildung 4: Dreidimensionales Voltage-Map des linken Vorhofs mit CARTO (Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) – Ansicht von posterior-anterior

Farbkodierung des Maps nach lokaler Amplitude der an der Vorhofinnenwand abgeleiteten Spannung (0,05–0,35 mV): Rot bis gelb-grüne Areale = niedrige Amplituden. lila Areale = hohe Amplituden. Ablationspunkte (rot) um die Pulmonalvenen im Sinne einer antralen Pulmonalvenen-Isolation.

1.7.3 Lineare Ablationen

Die Idee der linearen Ablationen basiert auf der Cox-Maze-Prozedur zur chirurgischen Therapie des VHF (12). Übliche Ablationslinien sind dabei eine Dachlinie (DL) zwischen der linken und rechten oberen PV, eine Mitralisthmuslinie (MIL) von der linken unteren PV zum Mitralklappenannulus sowie eine Linie entlang des cavotrikuspidalen Isthmus (CTI) (Verbindung untere Hohlvene zum Trikuspidalklappen-Anulus im RA) (126). Insbesondere bei persistierendem VHF kann die Anlage von linearen Läsionen im RA und / oder LA zur weiteren Substratmodifikation dienen. Bei einem elektrokardiographisch dokumentierten typischen, Isthmus-abhängigen Vorhofflattern und / oder bei einer periprozeduralen Induktion ist gemäß aktuellen Leitlinien die Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus zu erwägen (Klasse IIb, Evidenzgrad B) (3) und wird laut dem Expertenkonsens für die Katheter- und chirurgischen Ablation von VHF (12) empfohlen. LA-Ablationslinien werden in Abwesenheit von induzierbaren Makro-Re-Entry-Tachykardien kontrovers diskutiert. Die STAR-AF- und CHASE-AF-Studie zeigten bei der zusätzlichen Durchführung linearer Läsionen und Defragmentationen keine Überlegenheit bezüglich der Rezidivfreiheit bei persistierendem VHF verglichen mit der alleinigen PVI (115, 127).

Auch ein „Stepwise-Approach“ (PVI + additive Defragmentation und Linien bei Bedarf) mit dem Endpunkt Konversion in den Sinusrhythmus / in eine atriale Tachykardie zeigte im Langzeitverlauf nur geringe Erfolgsraten mit einer VHF-Rezidivfreiheit von 17–20 % (113, 114). Vor allem das Fehlen eines anhaltenden transmuralen Blocks und die potentielle Entstehung neuer arrhythmogener Areale führen zu LA-Makro-Re-Entry-Tachykardien (128-130).

Eine zusätzlich zur PVI durchgeführte elektrische Isolation der LA-Hinterwand zeigte in neueren Studien positive Effekte (131-134), in anderen Studien dagegen keine Überlegenheit (135, 136). In diesem Kontext werden ein gemeinsamer Ursprung der PV und der LA-Hinterwand aus einer embryonalen PV und damit ähnliche elektrophysiologische Eigenschaften (137) als Ursache für das Entstehen von VHF diskutiert. Zudem besteht bei persistierendem VHF im Bereich der Hinterwand die Tendenz zur vermehrten Bindegewebeinlagerung im Sinne einer Substratbildung (138). Die Hinterwandisolation („Box-Isolation“) kann durch Ziehen jeweils einer Ablationslinie zwischen den beiden oberen und unteren PV oder durch Punkt-bei-Punkt-Ablation der Hinterwand erfolgen und ist als zusätzliche Therapie bei persistierendem VHF neben der PVI zu erwägen (Klasse IIb, Evidenzklasse C) (12).

1.7.4 Ablation von VHF-Triggern außerhalb der Pulmonalvenen

Mehrere Studien belegen das Vorhandensein von Triggern außerhalb der PV und ihre Bedeutung für die Initiierung und Aufrechterhaltung von VHF. Dabei kommen Trigger gehäuft aus dem Koronarvenensinus, dem linken Vorhofohr (LAA) sowie aus dem Marshall-Ligament (40, 41, 139-141). Eine Ablation zusätzlich zur PVI erhöht die Chance einer Rezidivfreiheit bei paroxysmalem und persistierendem VHF (139, 142-144). Die Ablation kann empirisch oder mittels spezieller Ablationsstrategien unter hochdosierter Isoproterenol-Infusion erfolgen.

1.7.5 Ablation komplex fraktionierter Potentiale

Laut der Multiple-Wavelet-Hypothese (45) sind „Complex fractionated atrial electrograms (CFAE)“ Gewebereiche, die für die Aufrechterhaltung von VHF mitverantwortlich sind (145). CFAE wurden erstmals durch Nademanee et al. 2004 (146) als niedrigamplitudige atriale Elektrogramme mit fraktionierter oder sehr kurzer Zykluslänge definiert. Durch eine Ablation dieser Areale ohne PVI erzielten die Autoren hohe Erfolgsraten (91 % Erfolgsrate im 1-Jahres-Follow-up). Diese Ergebnisse konnten jedoch in Folgestudien, auch bei

gleichzeitig durchgeführter PVI, nicht reproduziert werden (115, 126, 127, 147-149). Ein neuerer Ansatz ist die Ablation von benachbarten, zeitlich und räumlich stabilen CFAE, die durch multipolare Mapping-Katheter dargestellt werden (150-153). Laut kleinerer Studien erhöht dieser Ansatz zusätzlich zur PVI den Ablationserfolg (154, 155).

1.7.6 Substrat-Mapping und -Ablation

Weltweit gewinnen das Substrat-Mapping im LA außerhalb der PV und die Lokalisierung von Arealen mit niedriger Spannung zunehmend an Bedeutung (156). Dabei ist das bipolare Voltage-Mapping die am häufigsten angewandte Methode (Abbildung 3 und 4). Damit detektierte ungewöhnlich niedrige Spannungsamplituden werden als arrhythmogenes Substrat interpretiert (157) und dienen als Ablationsziel. Bisherige Studienergebnisse zeigen ein unterschiedliches Bild (158-163). Beim Voltage-Mapping hängt die Spannungsamplitude von mehreren Faktoren (z. B. Elektrodengröße, Elektrodenanordnung auf dem verwendeten Mapping-Katheter, Kontakt zum Gewebe, Geschwindigkeit und Richtung der Erregung) ab (164, 165). Die Schwelle, ab der Gewebe als Narbe definiert wird, ist bisher noch nicht einheitlich definiert (165). Eine weitere Möglichkeit ist die Fibrose-Darstellung mittels Magnetresonanztomographie (MRT). Die kürzlich veröffentlichte DECAAF-2 Studie (166), in der eine PVI vs. eine Kombination aus PVI und MRT-geführter Fibrose-Ablation verglichen wurde, zeigte bei persistierendem VHF keinen signifikanten Unterschied in der Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern oder anderen atrialen Tachykardien.

1.7.7 Mapping und Ablation von fokalen Impulsen und Rotoren

Durch einen korbformigen multipolaren Mapping-Katheter (Basket-Katheter) oder nicht-invasiv mit einem Körperoberflächen-Mapping lassen sich fokale Impulse und Rotoren im RA und LA identifizieren und abladieren. Der Mapping-Vorgang ist komplex und bisher nicht standardisiert (12, 73, 167-169). Die Ergebnisse sind variabel (126, 170-172).

1.7.8 Ablation von dominanten Amplitudenfrequenzen

Wie bereits im Kapitel zur Pathophysiologie des VHF erläutert, stellen Vorhofregionen mit hohen Frequenzen der lokalen Elektrogramme mögliche VHF-Driver und damit potentielle Ablationsziele dar (173). Bisher konnte aber kein signifikanter Nutzen einer Ablation dieser hochfrequenten Gebiete festgestellt werden (174, 175).

1.7.9 Ganglien-Plexus-Ablation

Die kardialen autonomen Ganglien befinden sich im epikardialen Fettgewebe, insbesondere im Antrum der PV, im Bereich der Crux cordis sowie am Übergang der oberen Hohlvene in den RA (176). Eine Ablation dieser Gebiete zusätzlich zur PVI bei paroxysmalem und persistierendem VHF verbessert den Ablationserfolg (177-179), eine alleinige Ablation hingegen nicht (180, 181). Üblicherweise werden Ganglien-Plexi auf der endokardialen Oberfläche der Vorhöfe über die Identifikation von Regionen, in denen auf eine Hochfrequenzstimulation eine vagale Reaktion folgt, lokalisiert (176, 182).

1.7.10 Rezidive von Vorhofflimmern nach Katheterablation

VHF-Rezidive oder andere atriale Arrhythmien nach Ablation werden je nach Zeitpunkt des Auftretens unterschieden (12). Ein VHF > 30 sec innerhalb von 3 Monaten nach der Ablation wird als Frührezidiv, zwischen 3 und 12 Monaten als Spätrezidiv und nach 12 Monaten als sehr spätes Rezidiv gewertet. Als Ursachen für ein Rezidiv innerhalb der ersten 3 Monate gelten Entzündungsreaktionen des ablatierten Gewebes sowie ein Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems (183-185). Betroffen sind über 50 % der Patientinnen und Patienten (186). Aufgrund des überwiegend guten Langzeit-Outcomes werden die ersten 3 Monate als Einheilphase (Blanking-Periode) definiert. Frühe Reablationen sollten demnach vermieden werden (187, 188). Rezidive nach Ablauf der Einheilphase treten bei Erholung des ablatierten Gewebes sowie durch VHF-Trigger und Substrate außerhalb der ablatierten Gebiete auf (122, 189-191). Zu den klinischen Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv zählen die Dauer des VHF und dessen Klassifikation, strukturelle Herzerkrankungen, kardiale Begleiterkrankungen, Alter, Geschlecht und Dilatation des LA (192, 193).

Bei einem persistierenden Frührezidiv sollte eine zügige Elektrokardioversion durchgeführt werden, um ein erneutes elektrisches und strukturelles Remodeling der Vorhöfe zu verhindern (12). Jedoch ist ab der dritten Elektrokonversion von einem schlechteren Langzeit-Outcome auszugehen (194). Der Effekt einer Änderung der antiarrhythmischen Therapie ist bisher unklar (12). Bei einem Rezidiv nach Ablauf der Blanking-Periode ist eine Reablation möglich. Bei einer nachgewiesenen elektrischen Re-Konnectierung sollte primär eine Re-Isolation der PV erfolgen (12). Bezüglich zusätzlicher Ablationen im Rezidivfall besteht bisher kein Konsens (195).

1.8 Dreidimensionale Mapping-Systeme

Das Mapping und die Ablation von VHF erfordert eine genaue Navigation im LA. Diese kann fluoroskopisch sowie mit dreidimensionalen Mapping-Systemen erfolgen. Beim elektroanatomischen Mapping werden die anatomischen und elektrischen Informationen mit speziellen Mapping-Kathetern Punkt-bei-Punkt oder mit simultanen Multielektroden-Mappings aufgenommen und kombiniert (12). Auf der rekonstruierten dreidimensionalen Oberflächenanatomie werden die zeitliche Erregungsausbreitung (Propagation-Map, Aktivierungs-Map) (Abbildung 5) sowie die lokale Spannung (Voltage-Map) (Abbildung 3 und 4) durch spezielle Farbkodierungen dargestellt. Die Mapping-Systeme verwenden unterschiedliche Elektrodenkatheter. Bei dem häufig eingesetzten Kontakt-Mapping tastet der Mapping-Katheter die Innenwand der Herzhöhle ab und registriert lokale Elektrogramme. Die Lokalisierung der Katheter erfolgt je nach System magnet- und / oder impedanzbasiert. In der klinischen Praxis haben sich CARTO (Biosense Webster, Inc, Diamond Bar, CA, USA), NavX (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) und Rhythmia (Boston Scientific, Way Marlborough, MA, USA) etabliert (21).

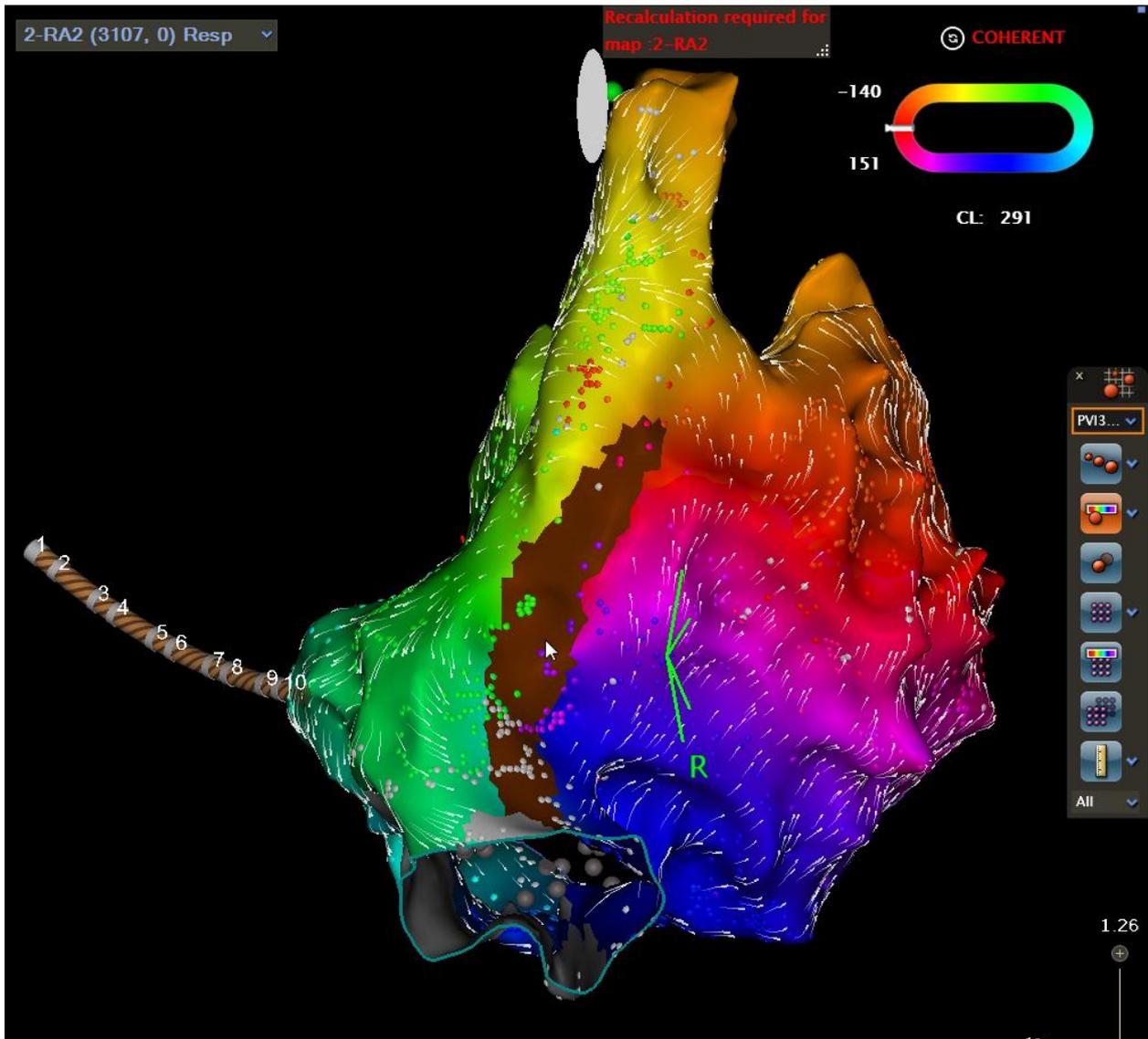


Abbildung 5: Dreidimensionales Propagation-Map des rechten Vorhofs mit CARTO (Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) – Ansicht von rechtslateral
 Farbliche Kodierung der zeitlichen Erregungsausbreitung: rot = Beginn und blau/lila = Ende der Erregungsausbreitung. Darstellung eines gegen den Uhrzeigersinn laufenden, rechtsatrialen Vorhofflatterns um die Trikuspidalklappe sowie einer Kanülierungsnarbe (braun) nach Verwendung einer Herzlungenmaschine bei einem operativen Mitralklappen-Ersatz.

1.9 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Wie beschrieben fehlen für die Mapping- und Ablationsstrategie bei persistierendem VHF, insbesondere bei Re-Prozeduren nach erfolgter PVI, verbindliche Richtlinien. Die korrekte Identifikation und Therapie der Driver / Trigger und Substrate außerhalb der PV ist herausfordernd. Möglicherweise bietet das kontaktlose CDM (AcQMap-System,

Acutus Medical) eine Alternative zu den etablierten, spannungsbasierten, dreidimensionalen Mapping-Methoden. Es erfasst die lokale Aktivität der inneren Oberfläche einer kompletten Herzkammer simultan und stellt spezielle AP dar. In ersten Studien scheint die Ablation von Regionen mit spezifischen AP bei Ersteingriffen in Kombination mit einer PVI bei persistierendem VHF zu einer Verbesserung des Ablationsergebnis beizutragen (17-19).

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv klinische, demographische, Mapping- und Ablationsdaten sowie Follow-up-Daten von Patientinnen und Patienten mit persistierendem VHF analysiert, bei denen eine Reablation mit diesem neuen Mapping-System erfolgte.

Folgende Punkte wurden evaluiert:

1. Qualifizierung und Quantifizierung der AP im LA und RA und ihr Verhalten im Verlauf der Prozedur
2. Klinische Prädiktoren für die Art und die Anzahl an AP im Baseline-Map
3. Ablation der AP
4. Prädiktoren für die periprozedurale Konversion in einen Sinusrhythmus / eine atriale Tachykardie
5. VHF-Rezidivfreiheit im 12-Monats-Follow-up und dessen Prädiktoren

2 Methoden

2.1 Studiendesign und Studienkollektiv

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive multizentrische Analyse von Patientinnen und Patienten mit persistierendem VHF, bei denen im Zeitraum von September 2019 bis Mai 2022 am Virchow Klinikum Berlin Charité Universitätsmedizin Berlin und in der Hirslanden Klinik im Park Zürich eine elektrophysiologische Untersuchung und Reablation mithilfe des kontaktlosen Dipole-Density-Mapping-Katheters (AcQMap-Katheter, Acutus Medical, Inc, Carlsbad, CA) durchgeführt wurde. Das persistierende VHF wurde gemäß den aktuellen Leitlinien definiert als ein > 7 Tage und < 1 Jahr anhaltendes VHF (3). Fälle mit paroxysmalem VHF sowie Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erstablation mit dem Acutus-System durchgeführt wurde, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin bewilligt. Das Aktenzeichen lautet EA1/284/21. Alle Patientinnen und Patienten erteilten gemäß den Richtlinien der lokalen Ethikkommission eine schriftliche Einverständniserklärung für das Studienprotokoll.

2.2 Globales Charge-Density-Mapping

Das AcQMap-Mapping und Bildgebungssystem (Acutus Medical) ist in der Lage innerhalb kürzester Zeit kontaktlos ultraschallbasierte Rekonstruktionen des LA und / oder RA sowie hochauflösende dynamische dreidimensionale Maps der elektrischen Aktivierung während atrialer Arrhythmien (oder Sinusrhythmus / stimuliertem Rhythmus) über die Vorhofoberfläche zu erstellen. Eine Annotation der Signale zu einem Referenzsignal (z. B. Coronarsinus) ist nicht nötig, weil gleichzeitig der gesamte Vorhof analysiert wird. Dadurch können auch unregelmäßige Arrhythmien lokalisiert werden. Anstelle der Spannung (mV, Potential als Ausdruck des elektrischen Feldes) wird die Ladungsdichte (Charge Density, CD) verwendet, die das elektrische Feld generiert (16, 196). Das System besteht aus einem Diagnostikkatheter (AcQMap Catheter, Acutus Medical), der transvenös in den RA oder LA vorgeschoben wird und dort über jeweils 48 Ultraschallkristalle sowie Elektroden aufgeteilt auf sechs Splines die Anatomie sowie elektrische Aktivität erfasst (Abbildung 6). Der Katheterdurchmesser beträgt im entfalteten Zustand 25 mm. Weiter gehört eine speziell entwickelte Konsole (AcQMap Console), an die der Katheter angeschlossen wird, zum System. Hier werden die Signale gefiltert, digitalisiert

und an die AcQ-Workstation übertragen, wo sie angezeigt und analysiert werden (Abbildung 6). Als Nullelektrode für die unipolaren Signale wird statt der bei anderen Mapping-Systemen üblichen Hautelektrode eine interne Elektrode verwendet, die unterhalb des Zwerchfells in der Vena cava inferior platziert wird. Zudem werden verschiedene Oberflächenelektroden angebracht, die eine impedanzbasierte Lokalisation des Mapping-Katheters ermöglichen.

Innerhalb von 1–3 min wird über die Ultraschallkristalle auf dem Katheter (bis zu 115.000 gesammelte Oberflächenpunkte/min) ein Oberflächenpunktesatz, bestehend aus einem Netz von mehr als 7000 Dreiecken, erstellt, aus dem algorithmisch die dreidimensionale Vorhofanatomie rekonstruiert wird. Nach einer Optimierung über die Workstation dient die Rekonstruktion als Grundlage zur Erstellung des intrakardialen Spannungsfeldes. Die 48 Biopotenzialelektroden des Katheters messen rohe unipolare Signale an der Endokardoberfläche über eine beliebige Zeitdauer. Dabei kann das System das Spannungsfeld mit einer Stichproben- bzw. Samplerate von 150.000/sec abtasten (18, 73).



Abbildung 6: AcQMap-Diagnostikkatheter mit 48 kreisförmigen Ultraschallkristallen und 48 Elektroden (links) und AcQ-Workstation (rechts) (mit freundlicher Genehmigung von BIOTRONIK, Berlin, Deutschland)

Im Unterschied zu den etablierten, spannungsbasierten, dreidimensionalen Mapping-Methoden, die das elektrische Feld untersuchen (mV), bestimmt das AcQMap-System La-

dungsdichten, die das elektrische Feld erzeugen. Dies ermöglicht eine schärfere Darstellung von AP mit weniger Interferenzen durch das elektrische Feld (197). Jede Depolarisation einer Herzzelle erzeugt durch Ionenbewegungen über die Kanäle der Zellmembranen eine Ladungsverschiebung, die ein elektrisches Feld erzeugt. Die Differenz der gemessenen Feldlinien an zwei Orten ergibt ein Potential. Da sich das elektrische Feld mit Lichtgeschwindigkeit im ganzen Körper ausbreitet, lässt sich ein EKG auch an den Füßen und Händen ableiten. Dies bedeutet aber auch, dass an jedem Punkt auf der Herzwand immer die elektrischen Felder aller Herzzellen gemessen werden. Aus den gemessenen Potentialwerten lässt sich Lokalisation der Quellen dieses elektrischen Feldes auf der Herzwand bestimmen und ein Mapping der Ladungsdichten erstellen. Das CDM bezieht sich also auf die Quelle des Spannungsfeldes und gibt die Menge an Ladungen in einem bestimmten Gewebeabschnitt in $\mu\text{Coulombs/cm}$ an. Damit ist die Ausbreitung der Ladungsdichte innerhalb eines Gewebebereichs im Vergleich zu einem spannungsbasierten Feld deutlich schärfer und schmaler.

Das AcQMap-System verwendet das über die Katheterelektroden innerhalb des Herzkammerhohlraums gemessene Spannungsfeld und berechnet mittels inverser Algorithmen auf Grundlage der Poisson-Gleichung lokale Ladungsdichten auf der endokardialen anatomischen Hülle (197). Dieser Vorgang muss simultan für die gesamte Herzkammer erfolgen, da alle Zellen zum elektrischen Feld beitragen. Gleichzeitig wird durch das kontaktlose Mapping ein Propagation-Map des gesamten Vorhofes erstellt, das im Gegensatz zu anderen Mapping-Systemen keine sequentiellen Messungen benötigt.

Validierungsstudien zeigen im Vergleich zu spannungsbasierten Rekonstruktionen mit Kontakt zur Herzoberfläche vergleichbare Ergebnisse, vorausgesetzt der Katheter liegt nicht mehr als 40 mm von der zu untersuchenden Oberfläche entfernt (198). Das AcQMap-System erlaubt die Verwendung verschiedener Diagnostik- und Ablationskatheter. Zu beachten ist, dass der AcQMap-Katheter aktuell nur für das Mapping beider Vorhöfe vorgesehen ist. Der Katheter ist bei künstlichen oder reparierten Herzklappen und / oder bei Vorliegen permanenter Schrittmacher- und Implantierbarer-Cardioverter-Defibrillator-(ICD)-Elektroden in der Kammer, in der das Mapping durchgeführt werden soll, kontraindiziert.

Aus den berechneten und optimierten Daten wird eine Ausbreitungskarte der elektrischen Myokardaktivierung (Propagation-Map) erstellt. Dabei stellen Farbbänder die Position und Geschwindigkeit der Vorderkante der Aktivierungswellenfront dar: Das rote Farbband kennzeichnet die führende Kante der Wellenfront, während nachfolgende Farbbänder

frühere Positionen anzeigen. Die Breite der Farbbänder visualisiert die Leitungsgeschwindigkeit. Breite Farbbänder bedeuten schnelle, schmale Bänder langsame Leitungsgeschwindigkeiten (74) (siehe Abbildung 7).

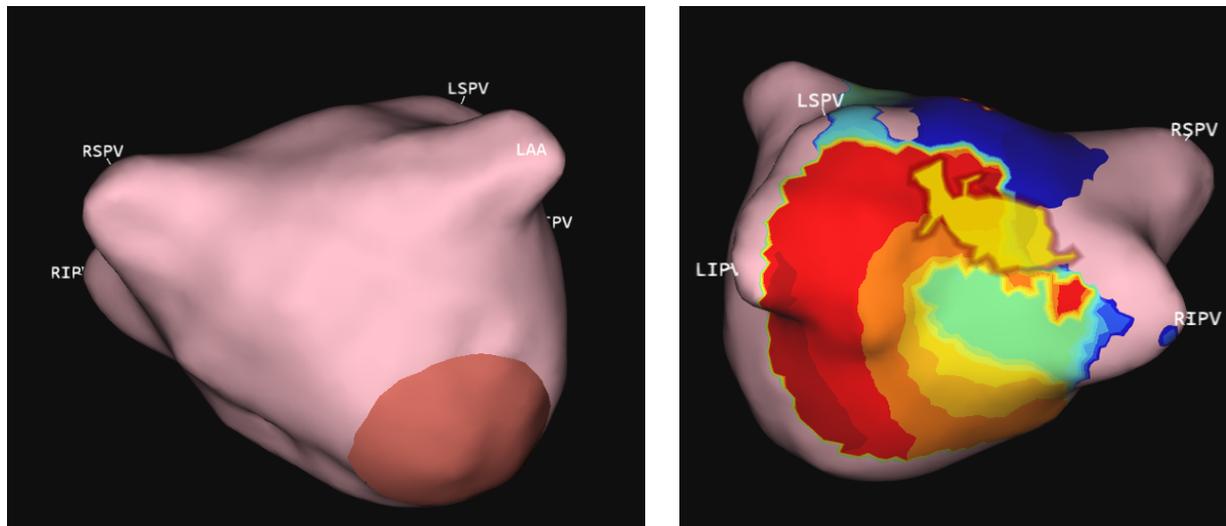


Abbildung 7: Dreidimensionale anatomische Hülle des linken Vorhofs – Ansicht von anterior-posterior (links) und Propagation-Map im linken Vorhof während des VHF – Ansicht von posterior-anterior (rechts) (erstellt mit dem AcQMap-Katheter)

Das rote Band zeigt die führende Kante der Wellenfront. *Abkürzungen:* VHF – Vorhofflimmern, LSPV – linke superiore Pulmonalvene, LIPV – linke inferiore Pulmonalvene, LAA – linkes Vorhofohr, RSPV – rechte superiore Pulmonalvene, RIPV – rechte inferiore Pulmonalvene

Aktuell bietet das System drei Mapping-Modalitäten zur Erstellung von Propagation-Maps verschiedener atrialer Arrhythmien an (199-201):

- Kontaktloses Single-Position-Map („Single position noncontact Map“): Mit dem in der Mitte der Kammer positionierten Katheter kann von einem ausgewählten Schlag ein globales Propagation-Map erstellt werden. Das Verfahren eignet sich insbesondere für irreguläre Rhythmen wie VHF.
- Kontaktloses Multi-Position-Map („Supermap“): Der durch die Herzkammer geführte Katheter differenziert und gruppiert spezifische Rhythmen gemäß der unipolaren Morphologie von Referenzkanälen automatisch und erstellt einzelne Propagation-Maps. Das Verfahren ist insbesondere für regelmäßige Rhythmen mit variierender Zykluslänge oder transiente Rhythmen geeignet.
- Kontakt-Map: Das konventionelle sequentielle Kontakt-Mapping mit einem mehrpoligen zirkulären Katheter erstellt wie herkömmliche Systeme Potentiale des elektrischen Feldes.

2.3 Identifikation und Ablation von Aktivierungsmustern

Die mit der Single-Position-Modalität erstellten Propagation-Maps werden durch das in der AcQ-Workstation integrierte automatisierte AcQTrack-Tool (Acutus Medical) optimiert. Das Instrument verfolgt und analysiert die Ausbreitung der Aktivierungswellenfronten an allen Scheitelpunkten der Kammeranatomie (Abbildung 8). Während planare Wellenfronten ausgeschlossen werden, werden alle Richtungsänderungen der Ausbreitung quantifiziert und charakterisiert (202), wodurch interessante Regionen identifiziert werden. Diese werden als dynamische (jede Region wird mit speziellen Mustern bei Durchlaufen des Propagation-Maps hervorgehoben) oder als kumulative (statische) Karte visualisiert (Abbildung 9). Bei der statischen Karte werden durch Anpassung einer gleitenden Skala die Regionen je nach Häufigkeit der aufgetretenen Muster angezeigt (Abbildung 10).

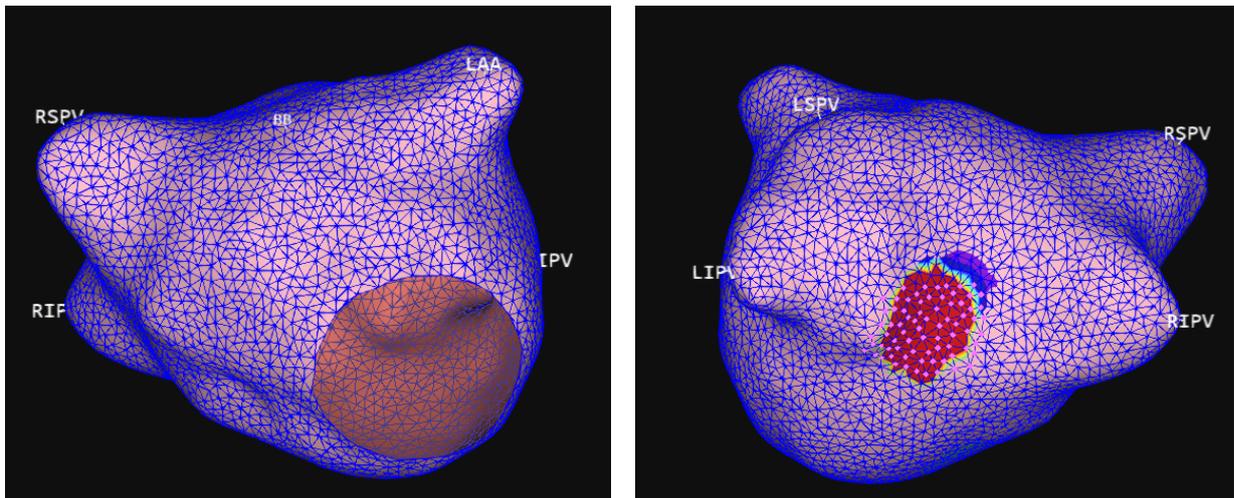


Abbildung 8: Scheitelpunkte der Vorhofanatomie mit der daraus resultierenden dreidimensionalen anatomischen Hülle des linken Vorhofs – Ansicht von anterior-posterior (links, erstellt mit dem AcQMap-Katheter) und AcQTrack-Tool-Analyse des Propagation-Maps an den Scheitelpunkten mit einer fokalen Aktivierung an der Hinterwand des linken Vorhofs (rechts)

Abkürzungen: LSPV – linke superiore Pulmonalvene, LIPV – linke inferiore Pulmonalvene, LAA – linkes Vorhofohr, RSPV – rechte superiore Pulmonalvene, RIPV – rechte inferiore Pulmonalvene

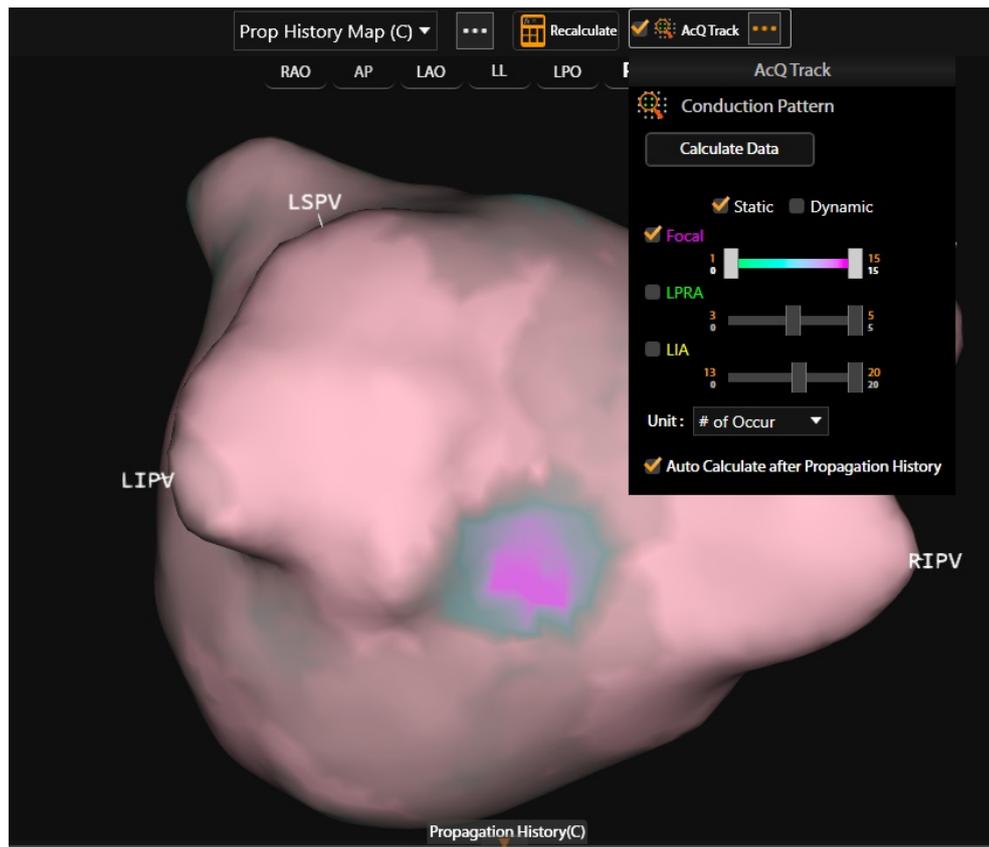


Abbildung 9: Linker Vorhof von posterior-anterior nach AcQTrack-Tool-Analyse eines 10 sec langen Propagation-Maps während Vorhofflimmern

Das AcQTrack-Tool zeigt die Anzahl der registrierten fokalen Aktivierungen im linken Vorhof im gewählten Zeitraum anhand einer Farbskala. In diesem Zeitraum traten in einigen Regionen maximal 15 fokale Aktivierungen (pink) auf, in anderen Regionen nur eine fokale Aktivierung (graugrün). Die Skala (obere rechte Bildhälfte) kann individuell eingestellt werden. *Abkürzungen:* LSPV – linke superiore Pulmonalvene, LIPV – linke inferiore Pulmonalvene, LAA – linkes Vorhofohr, RSPV – rechte superiore Pulmonalvene, RIPV – rechte inferiore Pulmonalvene

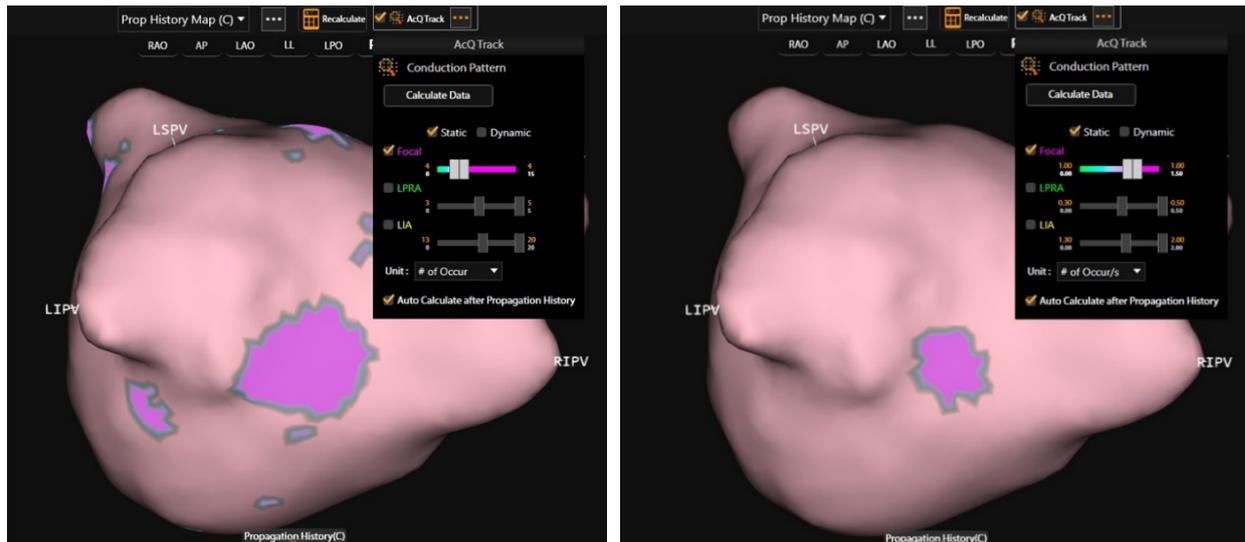


Abbildung 10: Linker Vorhof von posterior-anterior nach AcQTrack-Tool-Analyse eines 10 sec langen Propagation-Maps während Vorhofflimmern

Das AcQTrack-Tool zeigt die Anzahl der registrierten fokalen Aktivierungen im linken Vorhof im gewählten Zeitraum anhand einer Farbskala. Beim linken Bild sind alle Regionen, in denen ≥ 4 fokale Aktivierungen registriert wurden, in pink dargestellt, im rechten Bild sind Regionen, in denen ≥ 10 fokale Aktivierungen bzw. 1 Aktivierung pro Sekunde registriert wurden, pink gekennzeichnet. *Abkürzungen:* LSPV – linke superiore Pulmonalvene, LIPV – linke inferiore Pulmonalvene, LAA – linkes Vorhofohr, RSPV – rechte superiore Pulmonalvene, RIPV – rechte inferiore Pulmonalvene

In ersten klinischen Untersuchungen wurden mithilfe des AcQMap-Systems drei AP charakterisiert und als möglichen Ablationsziele definiert: lokalisierte irreguläre (LIA), fokal feuernde (FF) und lokalisierte rotierende Aktivierungen (LRA) (17, 18, 203, 204). LIA umfassen eine Gruppe spezifischer AP mit sich wiederholenden multidirektionalen Eintritts-, Austritts- und Schwenkleitungen durch eine begrenzte Zone, wobei eine Änderung der ein- und austretenden Wellenfrontrichtung $> 90^\circ$ vorausgesetzt wird. Bei LRA rotiert die Depolarisationsfront um $\geq 270^\circ$ um einen zentralen Punkt. FF werden als Aktivierungen, die ≥ 3 ms vor den angrenzenden Nachbarregionen auftreten und sich zentrifugal ausbreiten, definiert (204) (Abbildungen 11-13).

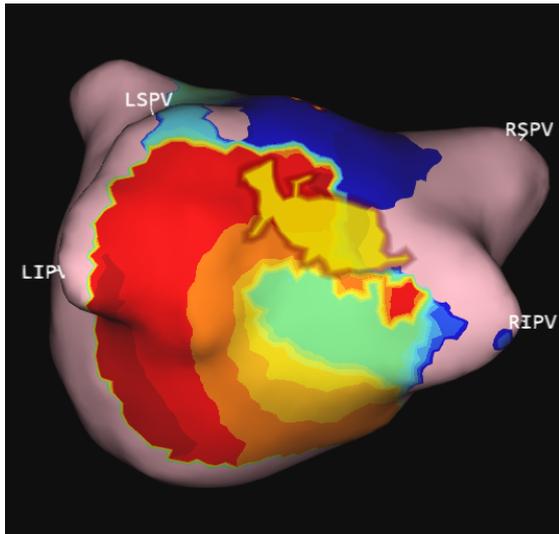


Abbildung 11: Propagation-Map des linken Vorhofs – Ansicht von posterior-anterior während Vorhofflimmern (VHF) mit Darstellung einer lokalisierten irregulären Aktivierung (LIA)

Der Kern der Aktivierung wurde durch das AcQTrack-Tool gelb dargestellt. *Abkürzungen:* LSPV – linke superiore Pulmonalvene, LIPV – linke inferiore Pulmonalvene, LAA – linkes Vorhofohr, RSPV – rechte superiore Pulmonalvene, RIPV – rechte inferiore Pulmonalvene

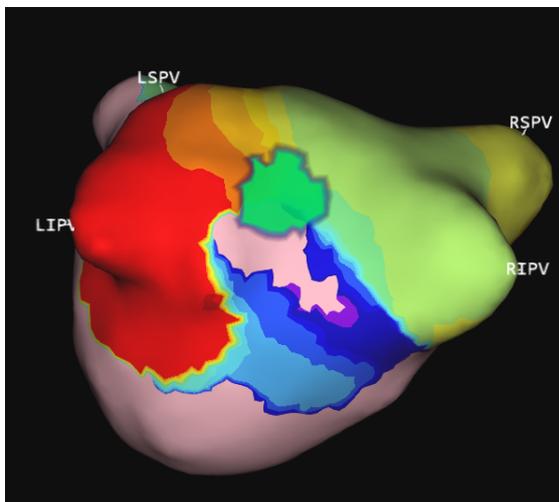


Abbildung 12: Propagation-Map des linken Vorhofs – Ansicht von posterior-anterior während Vorhofflimmern (VHF) mit Darstellung einer lokalisierten rotierenden Aktivierung (LRA)

Der Kern der Aktivierung wurde durch das AcQTrack-Tool grün dargestellt. *Abkürzungen:* LSPV – linke superiore Pulmonalvene, LIPV – linke inferiore Pulmonalvene, LAA – linkes Vorhofohr, RSPV – rechte superiore Pulmonalvene, RIPV – rechte inferiore Pulmonalvene

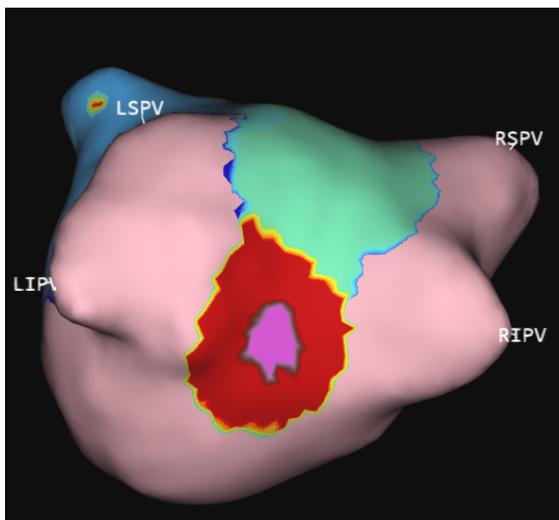


Abbildung 13: Propagation-Map des linken Vorhofs – Ansicht von posterior-anterior während Vorhofflimmern (VHF) mit Darstellung einer fokal feuernenden Aktivierung (FF).

Der Kern der Aktivierung wurde durch das AcQTrack-Tool pink dargestellt. *Abkürzungen:* LSPV – linke superiore Pulmonalvene, LIPV – linke inferiore Pulmonalvene, LAA – linkes Vorhofohr, RSPV – rechte superiore Pulmonalvene, RIPV – rechte inferiore Pulmonalvene

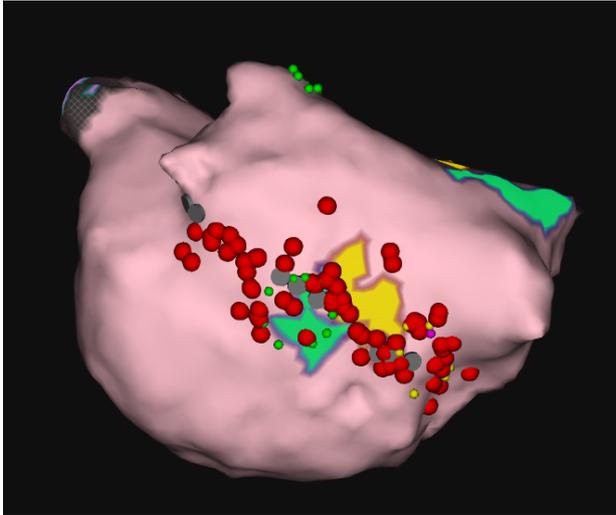


Abbildung 14: „Core-to-Boundary“ Ansatz: linker Vorhof – Ansicht von posterior-anterior – mit häufigen LIA und LRA an der posterioren Wand (erstellt mit dem AcQTrack-Tool)

Hier erfolgte eine Ablation der Aktivierungsmuster-Kerne unter Verbindung mit der rechten und linken inferioren Pulmonalvene im Sinne eines „Core-to-Boundary“ Ansatzes. Konsekutiv resultiert eine posteriore Ablationslinie. *Abkürzungen:* LIA – lokalisierte irreguläre Aktivierung, LRA – lokalisierte rotierende Aktivierung

Nachweislich zeigen häufige LIA eine hohe räumliche und zeitliche Stabilität, gefolgt von FF, die mindestens alle 3 sec auftreten. LRA zeigen über wiederholte Mapping-Sequenzen die geringste Konsistenz. Zur Identifikation relevanter und sich wiederholender AP sind Mapping-Längen von 20–25 sec (bzw. 2–3 x 10 sec) erforderlich (202, 205).

Bisherige Studien, die diese AP als Grundlage für die Mapping- und Ablationsstrategie bei Patientinnen und Patienten mit persistierendem VHF verwendet haben, erzielten positive Ergebnisse u. a. hinsichtlich der VHF-Freiheit im untersuchten Follow-up-Zeitraum und bezüglich der Realisierung einer individualisierten Ablationsstrategie (z. B. Core-to-Boundary-Ansatz). Hierbei wird der Kern spezieller AP mit Regionen nicht-leitender Grenzen (z. B. Mitralklappe, PVI-Linie) verbunden, um das Auftreten von Makro-Re-Entry-Tachykardien um das abladierte Areal zu verhindern (17, 18, 20, 206, 207) (Abbildung 14).

2.4 Elektrophysiologische Prozedur

Die elektrophysiologischen Untersuchungen und Ablationen wurden von drei Operateuren durchgeführt.

2.4.1 Voruntersuchungen

Im Vorfeld erfolgte, zumeist im Rahmen einer Vorstellung in der Rhythmusambulanz, eine ausführliche Rhythmusanamnese, Indikationsstellung sowie Aufklärung der Patientinnen und Patienten über Risiken und Erfolgsaussichten des Eingriffes. Zudem wurde bei Pati-

entinnen und Patienten, bei denen in den letzten 6 Monaten keine transthorakale Echokardiographie durchgeführt wurde, diese zur Evaluation der Vorhofgröße sowie linksventrikulären systolischen Pumpfunktion und zum Ausschluss relevanter Klappenvitien wiederholt.

2.4.2 Präoperatives Management und Sedierung

Die vorbestehende orale Antikoagulation wurde am Morgen des Eingriffs pausiert und nach der Untersuchung fortgesetzt. Bei einer Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten wurde der International Normalized Ratio (INR) auf einen Zielwert von 2–2,5 eingestellt. Am Vortag bzw. Tag der Intervention erfolgte neben der Ableitung eines 12-Kanal-Oberflächen-EKGs eine aktuelle Blutabnahme für ein kleines Hämatogramm sowie Nierenwerte, Elektrolyte, Gerinnungsstatus und Schilddrüsenfunktion. Vor bzw. während der Intervention erhielten alle Patientinnen und Patienten eine transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss von Thromben im LA und LAA. Die Prozedur wurde unter Intubationsnarkose oder tiefer Analgosedierung mit fraktionierter parenteraler Gabe von Midazolam sowie kontinuierlicher Infusion von Propofol (1 %) durchgeführt. Bei Bedarf erfolgte eine Sauerstoff-Insufflation über eine Nasenbrille oder Maske, im Falle einer tiefen Sedierung wurde ein Guedel-Tubus zur Sicherung der oberen Atemwege verwendet. Das Monitoring während der Untersuchung bestand aus einer nicht-invasiven Blutdruckmessung, einer kontinuierlichen peripher-venösen Messung der Sauerstoffsättigung (SpO₂) sowie einem Oberflächen-EKG. Letzteres wurde simultan über Überwachungs- und Defibrillationselektroden abgeleitet, die neben dem speziellen Elektrodensatz für das AcQMap-System sowie dem Ablationskatheter auf der Patientin oder dem Patienten positioniert wurden.

2.4.3 Zugänge

Nach Rasur beider Leisten, Desinfektion, steriler Abdeckung und Lokalanästhesie wurden drei venöse Schleusen rechtsfemoral oder jeweils zwei venöse Schleusen rechts- und linksfemoral in Seldinger-Technik angelegt. Ein 10-poliger Diagnostikkatheter wurde im Koronarvenensinus und ein 4-poliger Katheter in den rechtsventrikulären Apex (letzteres nach Präferenz des Operateurs) positioniert. Weiter wurde eine AcQMap-Referenzelektrode bzw. eine Referenzschleuse in der unteren Hohlvene unterhalb des Zwerchfells positioniert. Die einfache bzw. doppelte Kanülierung des LA über die Fossa ovalis erfolgte mittels entsprechend langer Transseptalschleusen (je nach Operateur und Klinik

steuerbar / nicht-steuerbar) und Transseptalnadel unter fluoroskopischer Durchleuchtung in 30° left-anterior-oblique (LAO) und 30° right-anterior-oblique (RAO) Angulation sowie bedarfsweise simultanem Druckmonitoring an der Nadelspitze zur Vermeidung einer aortalen Fehlpunktion und / oder transösophagealer Echokardiographiekontrolle. Direkt nach der regelrechten transseptalen Punktion wurde intravenös Heparin verabreicht (100 IE/kg Körpergewicht) mit einer angestrebten aktivierten Koagulationszeit (ACT) > 350 sec, die alle 30 Minuten kontrolliert wurde. Bei einer ACT < 350 sec wurde erneut Heparin gegeben. Zur Vermeidung der Thrombenbildung im LA und Luftembolien wurde zusätzlich eine kontinuierliche Infusion mit heparinierter Kochsalzlösung an die transseptalen Schleusen angeschlossen.

Initial wurden der LA sowie die PV unter schneller ventrikulärer Stimulation angiographisch dargestellt, um potentielle Prozedurschwierigkeiten (z. B. PV-Stenosen) oder eine spezielle PV-Anatomie zu erkennen. Bei Erreichen einer ACT > 350 sec erfolgte der Wechsel einer Transseptalschleuse auf die AcQGuide-Schleuse und der AcQMap-Katheter wurde über einen Draht im LA platziert.

2.4.4 Elektrophysiologische Untersuchung und Ablation

Bei einigen Patientinnen und Patienten wurde im Vorfeld oder während der Prozedur zudem ein Voltage-Map unter Verwendung des Advisor HD Grid Mapping Katheters und EnSite™ NavX (St. Jude Medical) angefertigt. Mithilfe des AcQMap-Katheters erfolgte dann die ultraschallbasierte Rekonstruktion des LA unter leichten Rotationsbewegungen des Katheters. Eine anhaltende Isolation oder Rekonnektion der PV wurde zumeist mit einem mehrpoligen spiralförmigen Katheter geprüft. Bei Vorliegen eines Sinusrhythmus zu Untersuchungsbeginn wurde mittels sehr schneller atrialer Stimulation über den Koronarsinuskatheter ein VHF induziert. Anschließend wurde der AcQMap-Katheter im Zentrum des Vorhofs platziert und ein Baseline-Propagation-Map während des VHF, meist über einen Zeitraum von 30 sec, aufgenommen (Single Position Mapping Modus). Davon wurden, je nach Präferenz des Untersuchenden, ein oder mehrere 5–10 sec lange Segmente ausgewählt. Über eine Analyse mit dem AcQTrack-Tool wurden die oben beschriebenen AP identifiziert. Dabei entschieden die Untersuchenden individuell, ob die AP als Ablationsziele angesehen und ablatiert wurden.

Dabei wurde Areale mit AP je nach Ausmaß und Lokalisation fokal, nach Core-to-Boundary-Ansatz oder durch Anlage einer Linie ablatiert. Im Rahmen der Ablation er-

folgten bedarfsweise erneute Re-Maps zur Kontrolle des Rückgangs der AP und zur Evaluation neuer AP. Auftretende PV-Rekonnektionen wurden entweder durch Anlage einer erneuten antralen Isolationslinie oder durch Auffinden und Schließen von Isolationslücken bis zum anhaltenden Entry- und Exitblock erneut isoliert. Dabei wurde darauf geachtet, bereits identifizierte Ostium-nahe (im Bereich von ca. 1 cm) AP in die Ablationslinie einzuschließen. Nach Re-Isolation erfolgten die oben erwähnten Kontrollschritte.

Bei einer Konversion des VHF in eine atriale Tachykardie wurde diese mittels des AcQMap-Katheters, meist unter Verwendung des Supermap-Mappingmodus, analysiert und ablatiert. Für die Ablationen wurde ein gekühlter Radiofrequenz-Ablationskatheter (TactiCath Contact Force, St. Jude Medical; AICath Force FLUX eXtra Gold, Biotronik; AICath FLUX Black G eXtra, Biotronik) mit einer Leistung von 35 W (30 W posterior) verwendet. Die Länge der Energieabgabe (5–20 sec pro Läsion) richtete sich nach dem Verschwinden des lokalen Elektrogramms und der Stabilität des Katheters.

2.4.5 Endpunkt der Untersuchung

Bei einer Persistenz des VHF trotz Depletion der AP und einem Ausbleiben relevanter neuer AP im LA erfolgte je nach Präferenz des Operierenden ein zusätzliches Mapping, eine AP-Analyse und eine Ablation im RA und / oder abschließend eine synchronisierte elektrische Kardioversion in den Sinusrhythmus. Eine bidirektionale Leitungsblockade an den PV, etwaigen Ablationslinien im LA sowie am cavotrikuspidalen Isthmus wurde mittels differenzierter Stimulationsmanöver oder CDM geprüft und bei Unvollständigkeit nachablatiert. Zusätzlich erfolgte in einigen Fällen ein Test auf Nichtinduzierbarkeit eines VHF und anderer supraventrikulärer Tachykardien. Bei einer Induktion einer weiteren Vorhoffarrhythmie wurde diese ebenfalls gemappt und ablatiert.

2.4.6 Postoperatives Management

Nach Ende der Prozedur wurden alle Katheter und Schleusen entfernt sowie eine subkutane Z-förmige Naht zur Hämostase und ein Druckverband für mehrere Stunden angelegt. Ein Perikarderguss wurde mittels transthorakaler Echokardiographie ausgeschlossen. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zum Folgetag stationär unter kontinuierlichem EKG-Monitoring überwacht und bei unauffälligem Verlauf nach 24–48 Stunden entlassen. In Abhängigkeit vom intraoperativen Resultat und postoperativen Verlauf erfolgte eine Änderung der antiarrhythmischen Therapie.

2.4.7 Nachsorge

Den Patientinnen und Patienten und den zuweisenden Ärztinnen und Ärzten wurde empfohlen, eine Rhythmuskontrolle mittels Langzeit-EKG nach 3, 6 und 12 Monaten sowie danach in jährlichen Abständen vorzunehmen. Bei einem > 24 Stunden anhaltenden VHF-Rezidiv innerhalb der Einheilphase von 3 Monaten wurde eine elektrische Kardioversion zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus empfohlen. Bei einem VHF-Rezidiv nach Ablauf der 3 Monate oder beim Auftreten einer anderen Vorhofrhythmusstörung erfolgte nach Besprechung des Prozederes bedarfsweise eine Änderung der antiarrhythmischen Therapie, Elektrokonversion oder Re-Prozedur.

2.5 Datenerhebung

Von allen Patientinnen und Patienten mit persistierendem VHF, bei denen im oben definierten Zeitraum eine elektrophysiologische Untersuchung und Reablation mit dem AcQMap-Katheter (Acutus Medical) erfolgt war, wurden die Daten retrospektiv erhoben und pseudonymisiert ausgewertet.

2.5.1 Erhebung der klinischen Baseline-Charakteristika

Die klinischen Baseline-Charakteristika wurden aus den elektronischen Akten der Charité Universitätsmedizin Berlin sowie der Hirslanden Klinik im Park erhoben. Diese Charakteristika umfassten neben dem Alter zum Interventionszeitpunkt, das Gewicht, die Körpergröße, den Body-Mass-Index (BMI), kardiale Vorerkrankungen, VHF-assoziierte Erkrankungen, die Rhythmus-Anamnese und Echokardiographie-Daten. Bei den Vorerkrankungen wurden eine arterielle Hypertonie, KHK, Kardiomyopathie, ein Diabetes mellitus, ein stattgehabter Schlaganfall und der resultierende CHA₂DS₂-VASc-Score erhoben. Als Parameter der Rhythmus-Anamnese wurden die Dauer seit VHF-Erstdiagnose, weitere dokumentierte Vorhof-Rhythmusstörungen, erfolgte Ablationen inklusive Ablationen im LA außerhalb der PV, der Zeitraum seit der letzten VHF-Ablation, die aktuelle antiarrhythmische Therapie und Antikoagulation sowie das Vorhandensein eines implantierten Schrittmachers oder Kardioverter-Defibrillators erfasst. Aus den aktuellen Echokardiographie-Befunden wurde die systolische linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF), der linksatriale Volumenindex (LAVI) sowie eine mäßiggradige Herzklappeninsuffizienz dokumentiert.

2.5.2 Erhebung Prozedur-spezifischer Daten

Die Untersuchungsdauer, die Röntgendaten, der Rhythmus bei Untersuchungsbeginn und eine existierende PV-Isolation zu Untersuchungsbeginn waren in den Ablationsprotokollen vermerkt. Weiter wurde den Protokollen entnommen, ob die Patientinnen und Patienten unter Ablation in den Sinusrhythmus / in eine andere Vorhofrhythmusstörung konvertiert waren oder kardiovertiert wurden, ob andere Vorhofrhythmusstörungen behandelt wurden und ob ein zusätzliches Mapping / eine weitere Ablation im RA erfolgte. Zur Generierung vergleichbarer Mapping- und Ablationsinformationen wurden die für jede Patientin / jeden Patienten aufgezeichneten VHF-Segmente vor, während und zum Abschluss der VHF-Ablationstherapie auf der AcQMap-Workstation erneut analysiert. Dabei wurden drei Mapping-Gruppen erstellt:

- Baseline-VHF-Map: Single-Position-Map während des VHF vor Beginn der Ablationstherapie
- Re-Map- / Ablations-Maps: Single-Position-Maps während des VHF und während der Ablationstherapie
- Endpunkt- / Konversions-Map: Single-Position-Map während / vor der Konversion in den Sinusrhythmus / in eine atriale Tachykardie oder vor der Kardioversion zum Sinusrhythmus

Die Maps wurden in Segmente von je 3 x 10 sec aufgeteilt. Für jedes Segment wurde ein CDM generiert und die AP (LIA, LRA, FF) mit dem AcQTrack-Tool charakterisiert und quantifiziert. Nach Erhebung der maximalen Anzahl an Vorkommnissen pro AP im gewählten Segmentzeitraum (Abbildung 9) wurde die Schwelle für die Farbskala so gewählt, dass nur Regionen mit den meisten Vorkommnissen der AP angezeigt wurden (Abbildung 10). Seltene AP, die weniger als 5-mal im gewählten Zeitfenster auftraten, wurden nicht berücksichtigt (202, 205). Der LA wurde in 18 Segmente (modifiziert nach (203), siehe Abbildung 15–18) aufgeteilt. Regionen mit häufigen LIA, LRA und FF wurden für jede Mapping-Gruppe zusammengefasst und markiert. AP, die in zwei oder mehr Maps der Mapping-Gruppe auftraten, wurden als repetitiv gewertet und einmalig einer Region zugeordnet. AP, die über die Grenze zweier Regionen verliefen, wurden beiden Regionen zugeordnet. AP innerhalb eines Abstandes von 1 cm zu den PV-Ostien, wurden diesen zugeordnet. Traten AP innerhalb einer Region > 1 cm voneinander entfernt auf, wurden sie für die Region doppelt gezählt. Zudem wurden die Ablationsinformationen nach den Ablationsprotokollen sowie den markierten Ablationsläsionen und Zeitpunkten

retrospektiv ausgewertet, um die pro Mapping-Gruppe abladierte Anzahl der AP zu bestimmen. Dabei wurden abladierte AP, die bereits im Baseline-Map auftraten, unabhängig vom Zeitpunkt der Ablation, der Baseline-Map-Gruppe zugeordnet. Weiter wurden die Art der Ablation (fokale Ablation, Core-to-Boundary-Ansatz, Re-PVI) sowie konsekutive Ablationslinien erfasst. Bei einem Mapping des RA während des VHF wurden die Baseline-Aufnahmen analog dem LA-Baseline in Segmente von 3 x 10 sec aufgeteilt und die CDA sowie Ablationsinformation erhoben. Dazu wurde der RA gemäß Abbildungen 19 und 20 (208) in 10 Segmente eingeteilt. Etwaige periprozedurale Komplikationen wurden den Ablationsprotokollen sowie den elektronischen Akten entnommen.

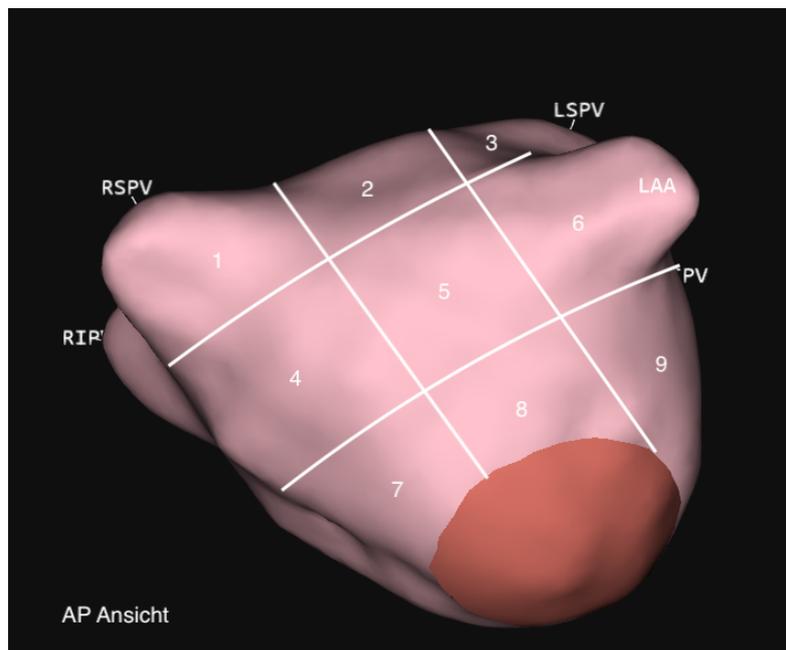


Abbildung 15: Einteilung des linken Vorhofs in Segmente – Ansicht von anterior-posterior (AP)
1 – rechte superiore Pulmonalvene (RSPV), 2 – Vorhofdach, 3 – linke superiore Pulmonalvene (LSPV), 4 + 7 – septale Wand, 5 + 8 – Vorderwand, 6 – linkes Vorhofohr (LAA), 9 – laterale Wand

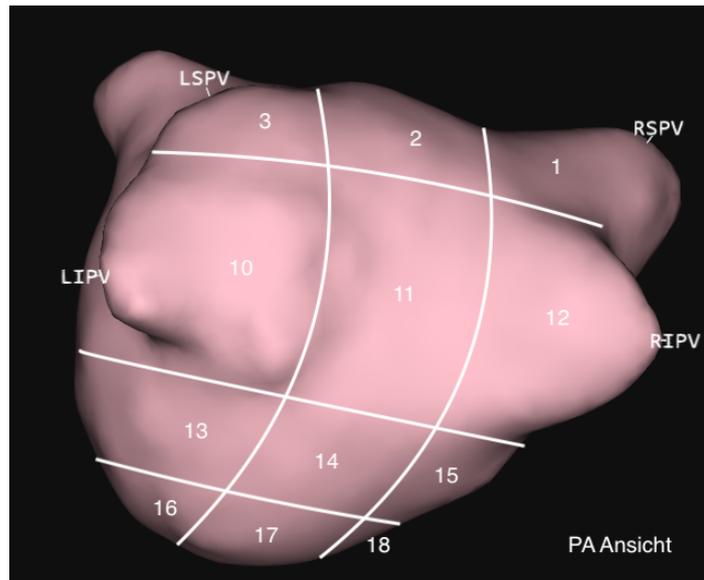


Abbildung 16: Einteilung des linken Vorhofs in Segmente – Ansicht von posterior-anterior (PA)
 1 – rechte superiore Pulmonalvene (RSPV), 2 – Vorhofdach, 3 – linke superiore Pulmonalvene (LSPV), 10 – linke inferiore Pulmonalvene (LIPV), 11 – posteriore Wand, 12 – rechte inferiore Pulmonalvene, 13–15 – inferiore Wand. 16 – distaler Koronarvenensinus, 17 – mittlerer Koronarvenensinus, 18 – proximaler Koronarvenensinus

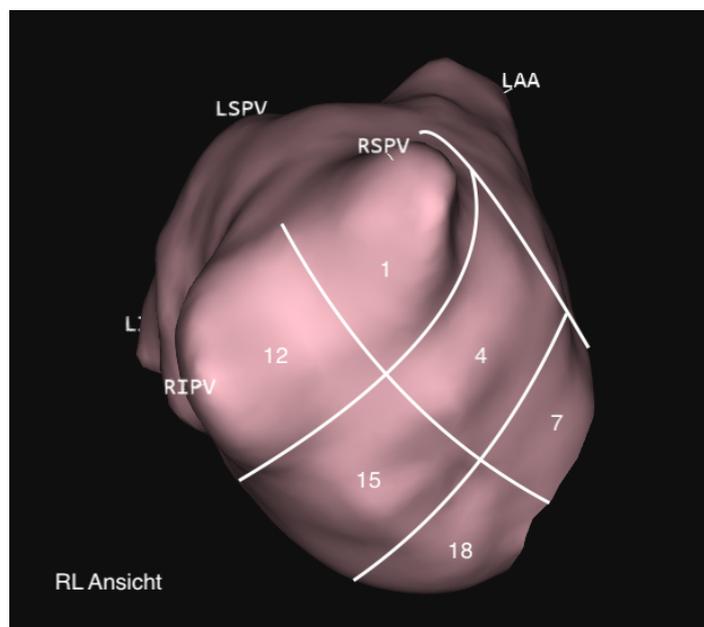


Abbildung 17: Einteilung des linken Vorhofs in Segmente – Ansicht von rechts-lateral (RL)
 1 – rechte superiore Pulmonalvene (RSPV), 4 + 7 – Septale Wand, 12 – rechte inferiore Pulmonalvene (RIPV), 15 – inferiore Wand. 18 – proximaler Koronarvenensinus

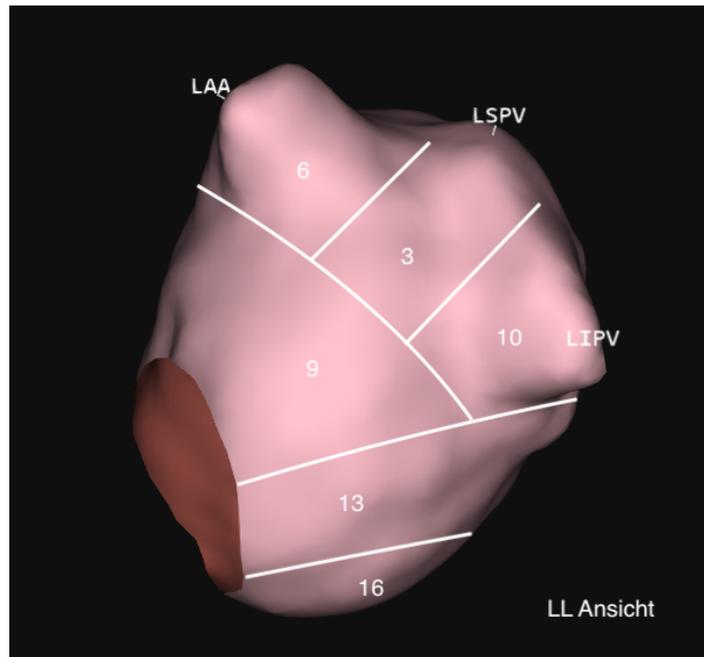


Abbildung 18: Einteilung des linken Vorhofs in Segmente – Ansicht von links-lateral (LL)
 3 – linke superiore Pulmonalvene (LSPV), 6 – linkes Vorhofohr (LAA), 9 – laterale Wand, 10 – linke inferiore Pulmonalvene (LIPV), 13 – inferiore Wand. 16 – distaler Koronarvenensinus

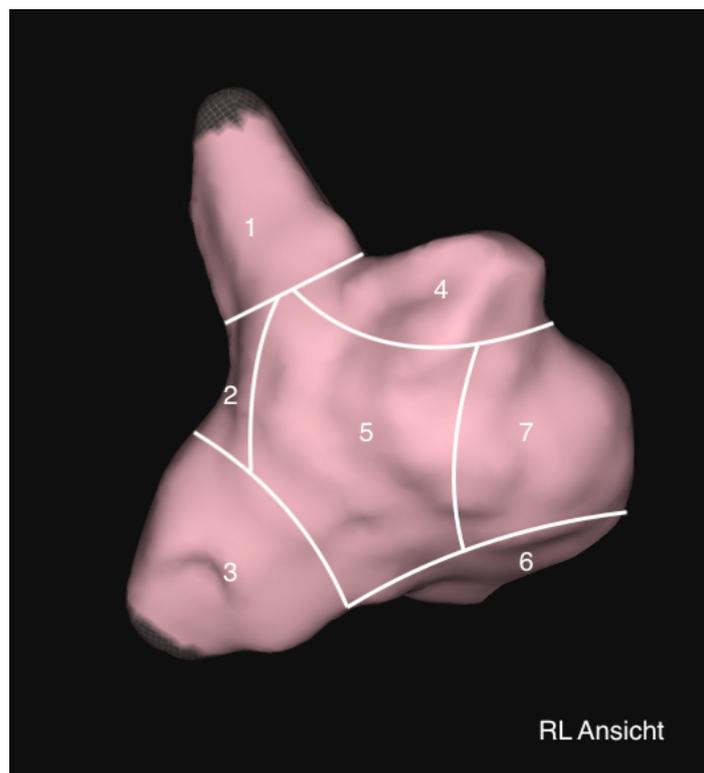


Abbildung 19: Einteilung des rechten Vorhofs in Segmente – Ansicht von rechts-lateral (RL)
 1 – obere rechte Hohlvene (Vena cava superior), 2 – Crista terminalis, 3 – untere rechte Hohlvene (Vena cava inferior), 4 – rechtes Vorhofohr, 5 – laterale Wand, 6 – cavotrikuspidaler Isthmus/ Trikuspidalklappe, 7 – anteriore Wand

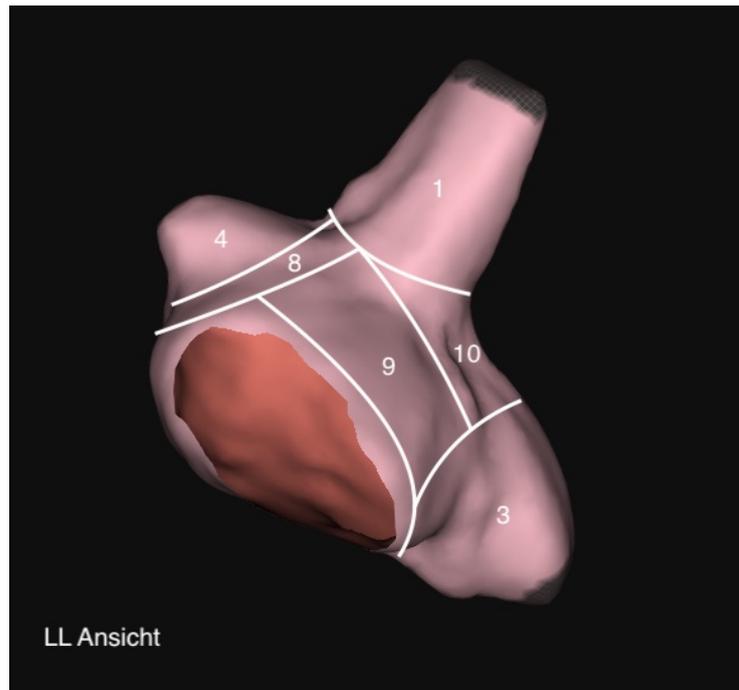


Abbildung 20: Einteilung des rechten Vorhofs in Segmente – Ansicht von links-lateral (RL)

1 – obere rechte Hohlvene (Vena cava superior), 3 – untere rechte Hohlvene (Vena cava inferior), 4 – rechtes Vorhofrohr, 8 – Vorhofdach, 9 – septale Wand, 10 – posteriore Wand

2.5.3 Follow-up

Als Ablationserfolg wurde die Freiheit von jeglichen atrialen Arrhythmien und / oder VHF mit einer Dauer > 30 sec 12 Monate nach der Ablation mit dem Acutus-System gewertet. Die Follow-up-Untersuchungen nach 3, 6 und 12 Monaten mit klinischer Kontrolle sowie Langzeit-EKG wurden in der Rhythmusambulanz oder in den betreuenden ambulanten kardiologischen bzw. allgemeinmedizinischen Praxen durchgeführt und den elektronischen Patientinnen- und Patientenakten entnommen. Im Falle fehlender Informationen wurden die betreuenden ambulanten kardiologischen bzw. allgemeinmedizinischen Praxen kontaktiert. Ein Rezidiv innerhalb der ersten 3 Monate wurde als Frührezidiv im Rahmen der Blanking-Zeit gewertet (12). Nur Rezidive nach Ablauf der Blanking-Zeit wurden als Misserfolg der Ablation gewertet, wobei zwischen VHF-Rezidiven und Rezidiven jeglicher atrialen Arrhythmien differenziert wurde. Weiter wurden die antiarrhythmische Therapie im Follow-up-Zeitraum, durchgeführte Elektrokonversionen sowie Zeitpunkt und Art einer etwaigen Reablation erhoben.

2.6 Statistische Auswerteverfahren

Die Datenspeicherung sowie statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Statistik-Programms IBM SPSS Statistics, Version 28 (SPSS Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt. Es wurde stets zweiseitig getestet. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert $< 0,05$ gewertet.

Für alle Patientinnen und Patienten wurden die Baseline-Charakteristika, Mapping- und Ablationsdaten sowie die Follow-up-Daten deskriptiv ausgewertet. Für metrische Variablen wurden Mittelwerte \pm Standardabweichungen sowie Minima und Maxima ermittelt. Kategoriale Variablen wurden als Häufigkeit mit prozentualem Anteil angegeben. Die Veränderungen der maximalen Anzahl an AP im zeitlichen Verlauf wurde mit der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung für abhängige Stichproben unter listenweisem Fallausschluss geprüft. Zum Vergleich der Anzahl an häufigen AP sowie von Regionen mit AP zu Beginn und am Ende der Untersuchung wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben unter fallweisem Ausschluss angewandt.

Für die Prüfung des Einflusses verschiedener Parameter (für VHF klinisch relevanten Baseline-Charakteristika, VHF-Anamnese, Rhythmus, Status der PVI zu Beginn des Eingriffs) auf die maximalen Vorkommnisse der AP sowie auf die Anzahl häufiger AP in den Baseline-Maps wurde eine einfache lineare Regression verwendet.

Die Zielgrößen periprozedurale Konversion in einen Sinusrhythmus / in eine atriale Tachykardie sowie die VHF-Rezidivfreiheit im 12-Monats-Follow-up wurden mittels univariater und multivariater binärer logistischer Regressionsanalysen untersucht. Dabei wurde primär ein Gruppenvergleich (Konversion ja / nein; VHF-Rezidiv ja / nein) der klinisch relevanten Basis- und Prozedurdaten durchgeführt. Für metrische Variablen wurde der exakte Mann-Whitney-U-Test verwendet und für kategoriale Variablen der exakte Chi-Quadrat-Test. Lagen die Erwartungswerte bei mehr als 20 % der Zellen < 5 , wurde eine Korrektur der Prüfgröße mittels exaktem Test nach Fisher vorgenommen.

In die folgenden univariaten Regressionsanalysen wurden Parameter mit signifikanten Ergebnissen im Gruppenvergleich eingeschlossen. Variablen mit signifikanten Ergebnissen in den univariaten Regressionsrechnungen wurden in die multivariaten Regressionsanalysen einbezogen. Diese wurden mittels schrittweiser Rückwärtselimination ausgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

Im Zeitraum von Juli 2019 bis Mai 2022 wurde bei 38 Patientinnen und Patienten mit persistierendem VHF eine Re-Prozedur mit dem AcQMap-Katheter (Acutus Medical) durchgeführt. Die Follow-up-Daten wurden bis einschließlich Dezember 2022 berücksichtigt. Die Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt des Eingriffs durchschnittlich $68,1 \pm 8,3$ Jahre alt (min. 48, max. 81 Jahre), der durchschnittliche BMI lag bei $30,1 \pm 5,3$ kg/m² (min. 20, max. 43,5 kg/m²). Der Anteil an männlichen Patienten betrug 65,8 % (n = 25). Der mittlere CHA₂DS₂-VASc-Score lag bei $2,7 \pm 1,7$ Punkten (min. 0, max. 7 Punkte). 95 % (n = 36) der Patientinnen und Patienten waren antikoaguliert. Die arterielle Hypertonie war mit 86,8 % (n = 33) die häufigste kardiovaskuläre Grunderkrankung. 18,4 % der Patientinnen und Patienten (n = 7) erhielten zum Eingriff eine antiarrhythmische Therapie mit einem Klasse Ic- oder Klasse III-Antiarrhythmikum. Die mittlere Größe des LA (LA-Volumen/Körperoberfläche) war mit $44,0 \pm 14,3$ ml/m² (min. 13, max. 86 ml/m²) deutlich vergrößert, die mittlere systolische LV-EF lag mit $56,7 \pm 9,2$ % (min. 27, max. 68 %) im normalen Bereich. In zwei Fällen betrug die LV-EF < 35 %.

Das VHF bestand durchschnittlich seit $7,5 \pm 6,2$ Jahre (min. 1, max. 25 Jahre). Im Schnitt waren bereits $2,2 \pm 1,1$ VHF-Ablationen (min. 1, max. 6) durchgeführt worden; die letzte Ablation lag im Mittel $1,8 \pm 2,0$ Jahre (min. 0,5, max. 1,8 Jahre) zurück. In zwölf Fällen (31,6 %) wurden in einer oder mehrerer der vorangegangenen Ablationen neben der PV-Isolation noch zusätzliche Ablationen im LA durchgeführt. Die vollständigen Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Präoperative Charakteristika des Gesamtkollektivs

Klinische Charakteristika	Gesamtkollektiv (n = 38)
Alter (Jahre)	68,1±8,3
Männliches Geschlecht	25 (65,8%)
Body-Mass-Index (kg/m ²)	30,1±5,3
Diabetes mellitus	6 (15,8%)
Schlaganfall	5 (13,2%)
Arterielle Hypertonie	33 (86,8%)
Koronare Herzerkrankung	9 (23,7%)
Kardiomyopathie	3 (7,9%)
Mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz	7 (18,4%)
Schrittmacher/ ICD	3 (7,9%)
Vorhofgröße (LAVI, ml/m ²) [n=30]*	44,0±14,3
Systolische LV-EF (%) [n=35]*	56,7±9,2
LV-EF < 35 %	2 (5,3%)
Antiarrhythmische Medikation [n=37]*	
Klasse Ic	2 (5,3%)
Klasse II	30 (78,9%)
Klasse III	5 (13,2%)
Klasse IV	1 (2,6%)
CHA2DS2-VASc-Score	2,7±1,7
Antikoagulation	36 (94,9%)
Vitamin-K-Antagonist	4 (10,5%)
Rivaroxaban	18 (47,4%)
Apixaban	10 (26,3%)
Dabigatran	3 (7,9%)
Edoxaban	1 (2,6%)
Keine	2 (5,3%)
VHF-Anamnese (Jahre) [n=37]*	7,5±6,2
Anamnese an weiteren atrialen Arrhythmien	
Atriale Tachykardie	12 (31,6%)
Isthmus-abhängiges Vorhofflattern	10 (26,3%)
Atypisches Vorhofflattern	7 (18,4%)
Vorangegangene Ablationen	2,4±1,1
Zeit seit der letzten Ablation (Jahre)	1,8±2,0
VHF-Ablationen	2,2±1,0

Klinische Charakteristika	Gesamtkollektiv (n = 38)
Radiofrequenz-PVI	37 (97,4%)
Kryoballon-PVI	10 (26,3%)
Ablation im linken Vorhof (außerhalb der PV)	12 (31,6%)
Mitralisthmuslinie	7 (18,4%)
Anteroseptale Linie	3 (7,9%)
Dachlinie	5 (13,2%)
LA-Hinterwandisolation	3 (7,9%)
CTI-Ablation	11 (28,9%)
AT-Ablation	4 (10,5%)
Sonstige Ablation	4 (10,5%)

Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. Fallzahl mit Anteil (in %)

Erläuterungen: Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab. *Abkürzungen:* ICD – Implantierbarer Cardioverter Defibrillator; LAVI – linksatrialer Volumenindex; LV-EF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; VHF – Vorhofflimmern; PVI – Pulmonalvenen-Isolation; PV – Pulmonalvenen; LA – linkes Atrium; CTI – cavotrikuspidaler Isthmus; AT – atriale Tachykardie

3.2 Prozedurdaten

3.2.1 Allgemeine Prozedurdaten und Komplikationen

Die Untersuchung (vom Venenzugang bis Entfernen aller Katheter) dauerte durchschnittlich $179 \pm 46,8$ min (min. 120, max. 290 min). 84,2 % (n = 32) der Patientinnen und Patienten befanden sich zu Untersuchungsbeginn im VHF. In 71,1 % (n = 27) waren die PV zu Beginn weiterhin vollständig elektrisch isoliert. Insgesamt wurde während der Untersuchung mit dem AcQMap-Katheter (Acutus Medical) im Schnitt $2 \pm 1,3$ (min. 0, max. 5) mal erneut gemappt und ablatiert.

In einem Fall kam es während der Untersuchung zu einem hämodynamisch relevanten Perikarderguss, der komplikationslos drainiert wurde. Zudem trat bei einer Patientin eine Analgosedierung-bedingte Aspiration auf, sodass eine passagere Intubation erfolgte. Weitere peri- und postinterventionelle Komplikationen traten nicht auf. Die allgemeinen Prozedurdaten sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Allgemeine Prozedurdaten und Komplikationen im Gesamtkollektiv

Prozedurdaten	Studiengruppe (n=38)
Untersuchungsdauer (min)	179,5±43,7
Durchleuchtungsdauer (min) [n=34]*	30,9±10,5
Dosisflächenprodukt (Gy*cm ²) [n=34]*	29,1±26,7
Rhythmus zum Untersuchungsbeginn	
Sinusrhythmus	5 (13,2%)
Vorhofflimmern	32 (84,2%)
Atypisches Vorhofflattern	1 (2,6%)
Pulmonalvenen zu Untersuchungsbeginn isoliert	27 (71,1%)
Re-Map-Ablations-Zyklen	2±1,3
Komplikationen	
Perikardtamponade	1 (2,6%)
Aspiration	1 (2,6%)

Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Fallzahl mit Anteil (in %)

Erläuterungen: Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab.

3.2.2 AcQ-Track-Analyse – qualitative und quantitative Aktivierungsmuster-Charakterisierung

3.2.2.1 Maximale Anzahl an Aktivierungsmuster-Vorkommnissen im linken Vorhof

Bei der Berechnung der maximalen Anzahl der Vorkommnisse aller drei AP pro 10 sec Map-Länge mit dem AcQTrack-Tool traten LIA in den Baseline-Maps mit durchschnittlich $25,4 \pm 7,2$ (min. 6, max. 59) am häufigsten auf, gefolgt von LRA mit $18,7 \pm 11,6$ (min. 4, max. 97) und FF $7,7 \pm 3,4$ (min. 4, max. 26) (Tabelle 6 und Abbildung 21). Im zeitlichen Verlauf (Baseline, Re-Maps, Konversion) kam es zu keiner relevanten Veränderung der Anzahl der maximalen Vorkommnisse (Tabelle 7).

Tabelle 6: Maximale Anzahl (Mittelwert \pm Standardabweichung) der Aktivierungsmuster (activation pattern, AP) pro 10 sec Map-Länge im Prozedurverlauf

AP-Typ	Maximale Anzahl an AP-Ereignissen pro 10 sec Map-Länge		
	Baseline (n=29)	Re-Maps [n=26]*	Konversion [n=32]*
LIA	25,4 \pm 7,2	25,8 \pm 8,6	26,4 \pm 7,9
LRA	18,7 \pm 11,6	19,4 \pm 9,1	17,7 \pm 7,0
FF	7,7 \pm 3,4	7,7 \pm 2,2	7,4 \pm 1,9

Erläuterungen: Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab. *Abkürzungen:* LIA – lokalisierte irreguläre Aktivierung, FF – fokal feuernde Aktivierung, LRA – lokalisierte rotierende Aktivierung

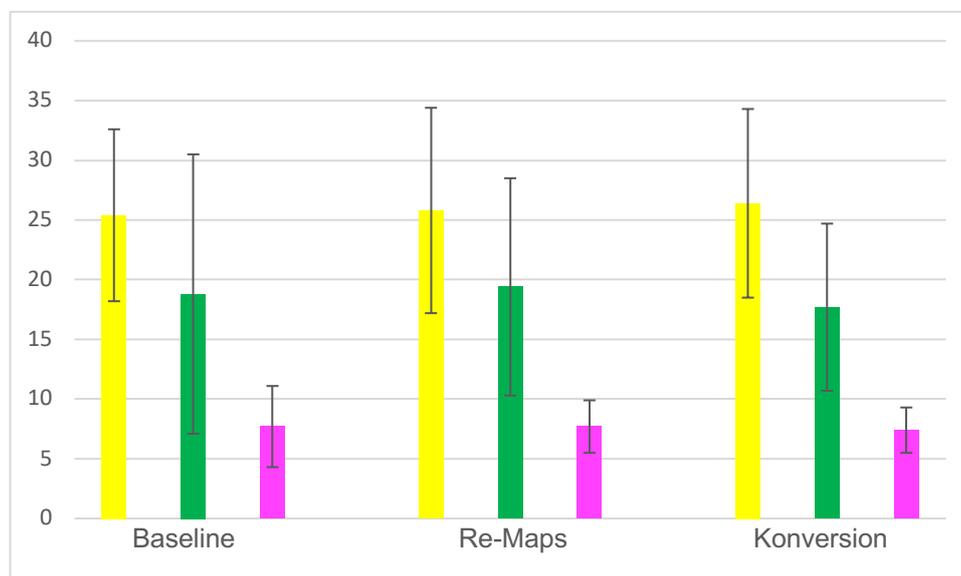


Abbildung 21: Maximale Anzahl an Vorkommnissen pro 10 sec Map-Länge im Prozedurverlauf gemessen mit dem AcQTrack-Tool

Gelb = lokalisierte irreguläre Aktivierung (LIA), grün = lokalisierte rotierende Aktivierung (LRA), pink = fokal feuernde Aktivierung (FF)

Tabelle 7: Vergleich der maximalen Anzahl (Mittelwert und Standardabweichung) der Aktivierungsmuster (activation pattern, AP) pro 10 sec Map-Länge über den Prozedurverlauf (nach listenweisem Fallausschluss)

AP-Typ	Maximale Anzahl an AP-Ereignissen pro 10 sec Map-Länge			p-Wert
	Baseline	Re-Maps	Konversion	
Studiengruppe [n=25]*				
LIA	24,6±6,6	26,0±8,7	25,8±7,8	0,525
LRA	21,0±13,3	19,5±9,3	18,0±7,6	0,253
FF	8,1±4,0	7,5±2,0	7,5±2,2	0,665

Statistisches Testverfahren: Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung unter listenweisem Fallausschluss. *Erläuterungen:* Die mit * markierte Fallzahl gilt als Grundgesamtheit nach listenweisem Fallausschluss. *Abkürzungen:* LIA – lokalisierte irreguläre Aktivierung, FF – fokal feuernde Aktivierung, LRA – lokalisierte rotierende Aktivierung

3.2.2.2 Anzahl an häufigen Aktivierungsmustern im linken Vorhof

Wurde die Skala des AcQTrack-Tools so sensitiv eingestellt, dass nur häufige AP (> 5-mal pro 10 sec) angezeigt wurden, traten im Untersuchungsverlauf im Durchschnitt $16,2 \pm 5,2$ (min. 8, max. 28) AP auf, davon lagen ca. 81 % ($13,3 \pm 4,2$, min. 5, max. 23) der AP außerhalb der PV.

Der häufigste AP-Typ war im Untersuchungsverlauf mit durchschnittlich $6,0 \pm 3,0$ (min. 1, max. 13) FF, davon lagen 73 % ($4,4 \pm 2,6$, min. 0, max. 10) außerhalb der PV. Am zweithäufigsten traten mit $5,6 \pm 2,4$ (min. 1, max. 12) LIA auf, davon lagen 84 % im LA außerhalb der PV ($4,8 \pm 2,0$). LRA wurden im Mittel $4,7 \pm 1,8$ (min. 2, max. 10) mal gezählt, dabei lagen 85 % im LA ($4,0 \pm 1,7$).

Über den Untersuchungsverlauf traten viele neue FF und LRA auf. Dabei lag der Anteil neuer FF und LRA an den insgesamt gezählten FF und LRA bei 66 ± 31 % und 71 ± 24 % in den Re-Maps sowie 47 ± 36 und 44 ± 39 % in den Konversions-Maps. LIA zeigten sich konsistenter und mit weniger neuen LIA über den zeitlichen Verlauf. Der Anteil neuer LIA lag bei 46 ± 30 % in den Re-Maps sowie 27 ± 31 % in den Konversions-Maps. Der Vergleich der AP-Anzahl zu Beginn und am Ende der Untersuchung zeigte eine signifikante Reduktion der häufigen LIA und FF über den Untersuchungsverlauf mit einer Abnahme

von ca. 17 % und 28 % im Vergleich zu den Baseline-Werten. Eine signifikante Reduktion der häufigen LRA war nicht erkennbar.

Tabelle 8: Anzahl (Mittelwert \pm Standardabweichung) der häufigen Aktivierungsmuster (activation pattern, AP) und Anteil (in %) der neuen AP im zeitlichen Verlauf – Vergleich der AP-Anzahl Baseline vs. Konversion

Anzahl an AP	Baseline (n=38)	Re-Maps [n=26]*	Konversion [n=32]*	p-Wert	AP gesamt (n=38)
AP total	8,9 \pm 2,5	10,9 \pm 3,9	7,3 \pm 2,2	0,036^a	16,2 \pm 5,2
- ohne PV	7,2 \pm 2,5	8,6 \pm 3,2	5,8 \pm 1,9	0,049^a	13,3 \pm 4,2
Neue AP		6,6 \pm 3,2	2,8 \pm 2,1		7,1 \pm 4,2
(Anteil in %)	entfällt	(59 \pm 17)	(36 \pm 22)	entfällt	
- ohne PV		5,5 \pm 2,7	2,3 \pm 1,9		5,8 \pm 3,5
(Anteil in %)		(63 \pm 21)	(35 \pm 25)		
LIA	3,4 \pm 1,4	3,7 \pm 1,6	2,8 \pm 1,3	0,039^a	5,6 \pm 2,4
- ohne PV	3,1 \pm 1,4	3,1 \pm 1,4	2,4 \pm 1,2	0,024^a	4,8 \pm 2,0
Neue LIA		1,8 \pm 1,3	0,9 \pm 0,9		2,0 \pm 1,6
(Anteil in %)	entfällt	(46 \pm 30)	(27 \pm 31)	entfällt	
- ohne PV		1,5 \pm 1,1	0,7 \pm 0,9		1,7 \pm 1,1
(Anteil in %)		(46 \pm 32)	(29 \pm 33)		
LRA	2,3 \pm 1,2	3,3 \pm 1,5	2,3 \pm 1,0	0,743	4,7 \pm 1,8
- ohne PV	1,9 \pm 1,2	2,8 \pm 1,5	1,8 \pm 0,8	0,917	4,0 \pm 1,7
Neue LRA		2,2 \pm 1,1	1,1 \pm 1,1		2,5 \pm 1,5
(Anteil in %)	entfällt	(71 \pm 24)	(44 \pm 39)	entfällt	
- ohne PV		1,9 \pm 1,1	0,9 \pm 0,9		2,2 \pm 1,3
(Anteil in %)		(70 \pm 25)	(44 \pm 39)		
FF	3,2 \pm 2,0	3,8 \pm 2,4	2,3 \pm 1,3	0,019^a	6,0 \pm 3,0
- ohne PV	2,3 \pm 1,8	2,7 \pm 1,9	1,6 \pm 1,4	0,071 ^a	4,4 \pm 2,6
Neue FF		2,6 \pm 1,9	1,1 \pm 0,9		2,7 \pm 2,1
(Anteil in %)	entfällt	(66 \pm 31)	(47 \pm 36)	entfällt	
- ohne PV		2,0 \pm 1,6	0,8 \pm 0,7		2,1 \pm 1,8
(Anteil in %)		(71 \pm 37)	(52 \pm 35)		

Statistisches Testverfahren: ^a Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben unter fallweisem Ausschluss. *Erläuterungen:* Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab. *Abkürzungen:* PV – Pulmonalvenen; LIA – lokalisierte irreguläre Aktivierung, FF – fokal feuernde Aktivierung, LRA – lokalisierte rotierende Aktivierung

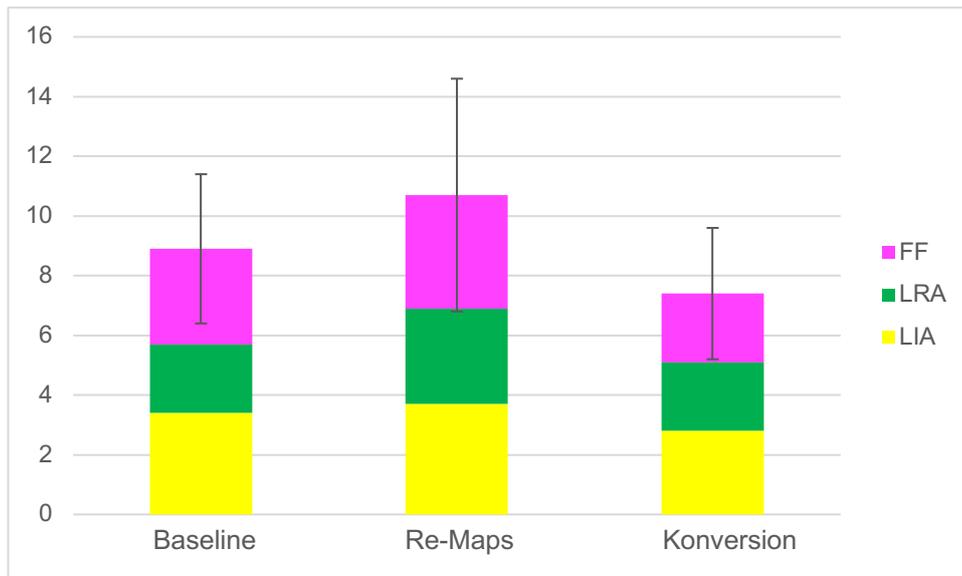


Abbildung 22: Gesamtanzahl an häufigen Aktivierungsmustern (activation pattern, AP) im zeitlichen Verlauf

Die Standardabweichung bezieht sich auf die jeweilige Gesamtzahl an AP. Gelb = lokalisierte irreguläre Aktivierung (LIA), grün = lokalisierte rotierende Aktivierung (LRA), pink = fokal feuernde Aktivierung (FF)

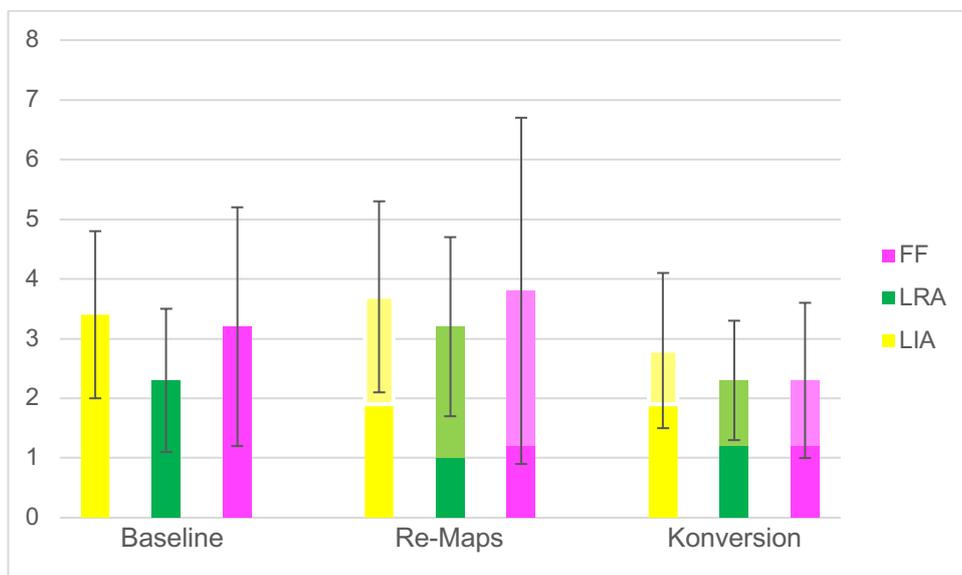


Abbildung 23: Anzahl an häufigen Aktivierungsmustern (activation pattern, AP) im zeitlichen Verlauf mit Anzahl der neu auftretenden AP (heller Farbton) in den Re-Maps und Konversions-Maps

Die Standardabweichung bezieht sich auf die jeweilige Gesamtzahl an AP. Gelb = lokalisierte irreguläre Aktivierung (LIA), grün = lokalisierte rotierende Aktivierung (LRA), pink = fokal feuernde Aktivierung (FF)

3.2.2.3 Anatomische Regionen mit häufigen Aktivierungsmustern im linken Vorhof

Durchschnittlich waren im Untersuchungsverlauf $9,9 \pm 2,9$ (min. 4, max. 16) der 18 anatomischen Regionen von häufigen AP betroffen. Die meisten AP lagen dabei außerhalb der PV ($7,6 \pm 2,3$ Regionen, min. 3, max. 12). In den Re-Maps lagen rund $40 \pm 19\%$ ($3,4 \pm 2,1$ Regionen) und in den Konversions-Maps $23 \pm 24\%$ ($1,3 \pm 1,7$ Regionen) der AP in neuen Regionen. Der Vergleich der Baseline- und Konversionswerte ergab eine signifikante Reduktion an Regionen mit häufigen AP (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Anzahl (Mittelwert \pm Standardabweichung) der Regionen mit häufigen Aktivierungsmustern (activation pattern, AP) im linken Vorhof und Anteil (in %) im zeitlichen Verlauf mit Vergleich der Anzahl an Regionen in den Baseline- und Konversions-Maps

Anzahl an Regionen	Baseline (n=38)	Re-Maps [n=26]*	Konversion [n=32]*	p-Wert	Regionen gesamt (n=38)
Regionen total	$6,4 \pm 1,7$	$7,8 \pm 2,4$	$5,2 \pm 2,1$	0,005^a	$9,9 \pm 2,9$
- ohne PV	$5,0 \pm 1,6$	$5,6 \pm 1,8$	$3,9 \pm 1,6$	0,006^a	$7,6 \pm 2,3$
Neue Regionen		$3,4 \pm 2,1$	$1,3 \pm 1,7$		$3,6 \pm 2,5$
(Anteil in %)	entfällt	(40 \pm 19)	(23 \pm 24)	entfällt	
- ohne PV		$2,6 \pm 1,6$	$1,0 \pm 1,2$		$2,7 \pm 2,0$
(Anteil in %)		(45 \pm 25)	(24 \pm 27)		

Statistisches Testverfahren: ^a Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben unter fallweisem Ausschluss. *Erläuterungen:* Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab. *Abkürzungen:* PV – Pulmonalvenen

In den Tabellen 10–13 und den Abbildungen 24–27 sind die Anzahl und Anteile der AP in den anatomischen Regionen dargestellt. Fast die Hälfte der AP (LIA, FF, LRA) trat im Untersuchungsverlauf in den Regionen Dach (Region 2), zentral anterior (Region 5) sowie posterior (Region 11) und zentral inferior (Region 14) auf. Von den vier PV war vor allem die linke untere PV betroffen. Dies war auch bei der Einzelbetrachtung der LIA und LRA erkennbar. Die FF waren ubiquitär gleichmäßiger verteilt und vermehrt in und um alle vier PV vorhanden. Der Vergleich der betroffenen Regionen zu Beginn und bei der Konversion zeigte eine überwiegend konstante anatomische Verteilung. In den Konversions-Maps traten aber LRA signifikant seltener am Dach (Region 2) und dafür häufiger unterhalb der rechten PV (Region 15) auf. Daneben waren FF in den Konversions-Maps im Vergleich zu den Baseline-Maps in Region 9 signifikant seltener.

Tabelle 10: Anzahl der Aktivierungsmuster (activation pattern, AP) pro Region im zeitlichen Verlauf, Gesamtzahl der AP und Fallzahl mit AP (jeweils mit Anteilen in %) – Vergleich der AP-Anzahl in den Regionen in den Baseline- und Konversions-Maps

Anato- mische Zu- ordnung	Anzahl der AP			p- Wert	Anzahl der AP gesamt (n=849)	Anzahl der Fälle mit AP gesamt (n=38)
	Baseline (n=338)	Re-Maps [n=278]*	Konversion [n=249]*			
1	17 (5,0%)	11 (4,0%)	10 (4,0%)	0,467 ^a	37 (4,4%)	21 (55,3%)
2	35 (10,4%)	31 (11,2%)	33 (13,3%)	0,180 ^a	90 (10,6%)	33 (86,8%)
3	18 (5,3%)	13 (4,7%)	8 (3,2%)	0,083 ^a	39 (4,6%)	23 (60,5%)
4	22 (6,5%)	17 (6,1%)	17 (6,8%)	0,314 ^a	57 (6,7%)	20 (52,6%)
5	48 (14,2%)	37 (13,3%)	39 (15,7%)	0,065 ^a	118 (13,9%)	33 (86,8%)
6	13 (3,8%)	13 (4,7%)	9 (3,6%)	0,593 ^a	34 (4,0%)	19 (50,0%)
7	18 (5,3%)	12 (4,3%)	9 (3,6%)	0,819 ^a	39 (4,6%)	21 (55,3%)
8	21 (6,2%)	16 (5,8%)	10 (4,0%)	0,796 ^a	47 (5,5%)	25 (65,8%)
9	6 (1,8%)	9 (3,2%)	2 (0,8%)	0,059 ^a	16 (1,9%)	12 (31,6%)
10	22 (6,5%)	22 (7,9%)	25 (10,0%)	0,096 ^a	66 (7,8%)	25 (65,8%)
11	37 (10,9%)	26 (9,4%)	24 (9,6%)	0,683 ^a	85 (10,0%)	34 (89,5%)
12	7 (2,1%)	10 (3,6%)	11 (4,4%)	0,058 ^a	29 (3,4%)	16 (42,1%)
13	16 (4,7%)	13 (4,7%)	5 (2,0%)	0,527 ^a	37 (4,4%)	20 (52,6%)
14	35 (10,4%)	26 (9,4%)	24 (9,6%)	0,083 ^a	87 (10,2%)	28 (73,7%)
15	10 (3,0%)	10 (3,6%)	18 (7,2%)	0,078 ^a	37 (4,4%)	23 (60,5%)

Anatomische Zuordnung	Anzahl der AP			p-Wert	Anzahl der AP gesamt (n=849)	Anzahl der Fälle mit AP gesamt (n=38)
	Baseline (n=338)	Re-Maps [n=278]*	Konversion [n=249]*			
16	6 (1,8%)	7 (2,5%)	3 (1,2%)	0,083 ^a	16 (1,9%)	9 (23,7%)
17	6 (1,8%)	5 (1,8%)	1 (0,4%)	0,414 ^a	13 (1,5%)	12 (31,6%)
18	1 (0,3%)	0	1 (0,4%)	>0,999 ^a	2 (0,2%)	2 (5,3%)

Statistisches Testverfahren: ^a Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben unter fallweisem Ausschluss. *Erläuterungen:* Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab: Re-Maps n = 26 Fälle, Konversions-Maps n = 32 Fälle.

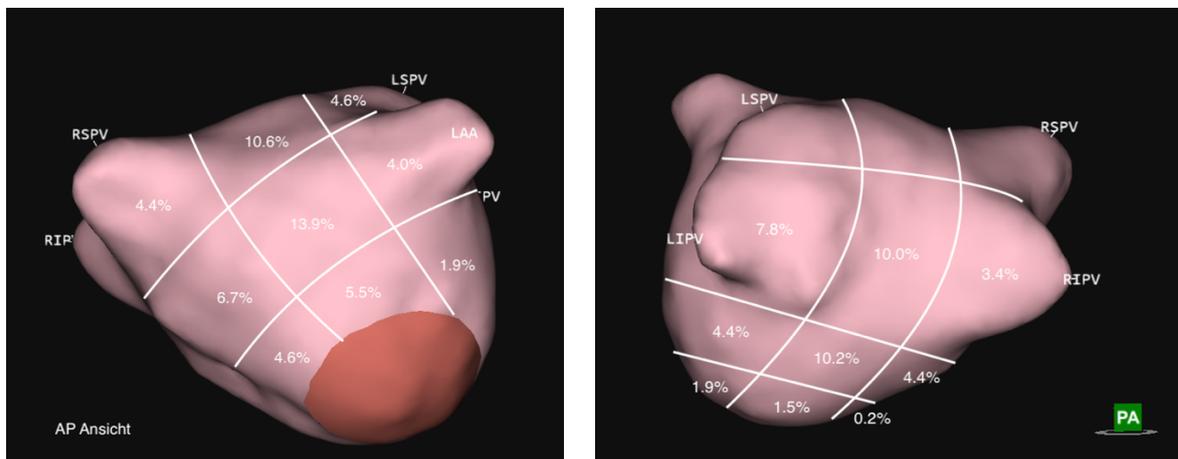


Abbildung 24: Anatomische Regionen des linken Vorhofs mit prozentualen Anteil der dort lokalisierten Aktivierungsmuster an den insgesamt gemessenen Aktivierungsmustern – Ansicht von anterior-posterior (AP) und posterior-anterior (PA)

Tabelle 11: Anzahl der lokalisierten irregulären Aktivierungen (LIA) pro Region im zeitlichen Verlauf, Gesamtzahl der LIA und Fallzahl mit LIA (jeweils mit Anteilen in %) – Vergleich der LIA-Anzahl in den Regionen in den Baseline- und Konversions-Maps

Anato- mische Zu- ordnung	Anzahl der LIA			p-Wert	Anzahl der LIA gesamt (n=314)	Fälle mit LIA gesamt (n=38)
	Baseline (n=132)	Re-Maps [n=95]*	Konversion [n=87]*			
1	1 (0,8%)	2 (2,1%)	2 (2,3%)	0,317 ^a	5 (1,6%)	4 (10,5%)
2	16 (12,1%)	11 (11,6%)	12 (13,8%)	0,593 ^a	39 (12,4%)	26 (68,4%)
3	5 (3,8%)	3 (3,2%)	3 (3,5%)	0,317 ^a	11 (3,5%)	6 (15,8%)
4	9 (6,8%)	5 (5,3%)	7 (8,1%)	0,527 ^a	21 (6,7%)	13 (34,2%)
5	22 (16,7%)	18 (19,0%)	15 (17,2%)	0,480 ^a	55 (17,5%)	28 (73,7%)
6	5 (3,8%)	3 (3,2%)	2 (2,3%)	0,317 ^a	10 (3,2%)	8 (21,1%)
7	7 (5,3%)	4 (4,2%)	3 (3,5%)	0,257 ^a	14 (4,5%)	11 (28,9%)
8	10 (7,6%)	5 (5,3%)	3 (3,5%)	0,096 ^a	18 (5,7%)	14 (36,8%)
9	1 (0,8%)	1 (1,1%)	1 (1,2%)	>0,999 ^a	3 (1,0%)	3 (7,9%)
10	10 (7,6%)	8 (8,4%)	9 (10,3%)	0,739 ^a	27 (8,6%)	15 (39,5%)
11	19 (14,4%)	10 (10,5%)	10 (11,5%)	0,109 ^a	39 (12,4%)	27 (71,1%)
12	0	3 (3,2%)	2 (2,3%)	0,157 ^a	5 (1,6%)	4 (10,5%)
13	7 (5,3%)	6 (6,3%)	2 (2,3%)	0,157 ^a	15 (4,8%)	11 (28,9%)
14	12 (9,1%)	12 (12,6%)	8 (9,2%)	0,317 ^a	32 (10,2%)	21 (55,3%)
15	7 (5,3%)	3 (3,2%)	8 (9,2%)	0,366 ^a	18 (5,7%)	15 (39,5%)
16	0	1 (1,1%)	0	>0,999 ^a	1 (0,3%)	0
17	1 (0,8%)	0	0	0,317 ^a	1 (0,3%)	1 (2,6%)
18	0	0	0	>0,999 ^a	0	0

Statistisches Testverfahren: ^a Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben unter fallweisem Ausschluss. *Erläuterungen:* Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab: Re-Maps n = 26 Fälle, Konversions-Maps: n = 32 Fälle.

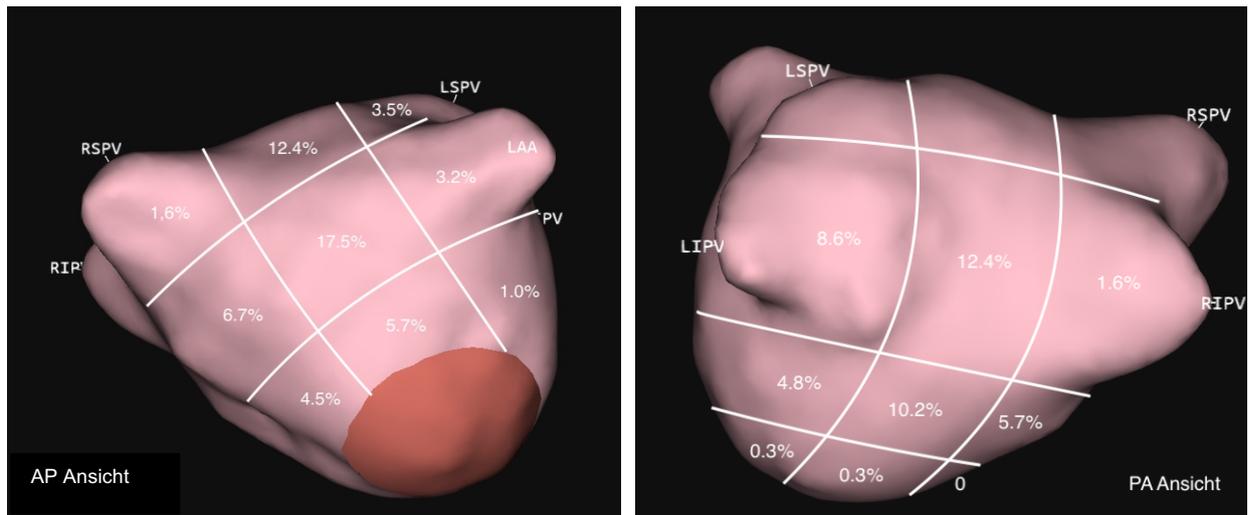


Abbildung 25: Anatomische Regionen des linken Vorhofs mit prozentualem Anteil der lokalisierten irregulären Aktivierungen (LIA) an den insgesamt gemessenen LIA – Ansicht von anterior-posterior (AP) und posterior-anterior (PA)

Tabelle 12: Anzahl der lokalisierten rotierenden Aktivierungen (LRA) pro Region im zeitlichen Verlauf, Gesamtzahl der LRA und Fallzahl mit LRA (jeweils mit Anteilen in %) – Vergleich der LRA-Anzahl in den Regionen in den Baseline- und Konversions-Maps

Anatomische Zuordnung	Anzahl der LRA			p-Wert	Anzahl der LRA gesamt (n=243)	Fälle mit LRA gesamt (n=38)
	Baseline (n=87)	Re-Maps [n=85]*	Konversion [n=71]*			
1	3 (3,5%)	0	1 (1,4%)	0,564 ^a	4 (1,7%)	4 (10,5%)
2	11 (12,6%)	12 (14,1%)	3 (4,2%)	0,046^a	26 (10,7%)	19 (50,0%)
3	7 (8,1%)	3 (3,5%)	3 (4,2%)	0,414 ^a	13 (5,4%)	11 (28,9%)
4	7 (8,1%)	8 (9,4%)	8 (11,3%)	0,763 ^a	23 (9,5%)	14 (36,8%)
5	12 (13,8%)	14 (16,5%)	9 (12,7%)	0,763 ^a	35 (14,4%)	23 (60,5%)
6	1 (1,2%)	3 (3,5%)	1 (1,4%)	>0,999 ^a	5 (2,1%)	4 (10,5%)
7	4 (4,6%)	3 (3,5%)	3 (4,2%)	>0,999 ^a	10 (4,1%)	9 (23,7%)
8	4 (4,6%)	4 (4,7%)	3 (4,2%)	0,705 ^a	11 (4,5%)	11 (28,7%)
9	1 (1,2%)	1 (1,2%)	0	0,317 ^a	2 (0,8%)	2 (5,3%)
10	4 (4,6%)	7 (8,2%)	6 (8,5%)	0,257 ^a	17 (7,0%)	11 (28,9%)
11	10 (11,5%)	9 (10,6%)	8 (11,3%)	0,763 ^a	27 (11,1%)	20 (52,6%)
12	0	1 (1,2%)	3 (4,2%)	0,083 ^a	2 (0,8%)	4 (10,5%)
13	5 (5,8%)	6 (7,1%)	5 (7,0%)	>0,999 ^a	16 (6,6%)	12 (31,6%)
14	16 (18,4%)	10 (11,8%)	10 (14,1%)	0,366 ^a	36 (14,8%)	24 (63,2%)
15	0	4 (4,7%)	7 (9,9%)	0,008 ^a	11 (4,5%)	10 (26,3%)
16	0	0	0	>0,999 ^a	0	0
17	1 (1,2%)	0	1 (1,4)	>0,999 ^a	2 (0,8%)	2 (5,3%)
18	1 (1,2%)	0	0	0,317 ^a	1 (0,4%)	1 (2,6%)

Anatomische Zuordnung	Anzahl der LRA			p-Wert	Anzahl der LRA gesamt (n=243)	Fälle mit LRA gesamt (n=38)
	Baseline (n=87)	Re-Maps [n=85]*	Konversion [n=71]*			

Statistisches Testverfahren: ^a Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben unter fallweisem Ausschluss. *Erläuterungen:* Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab: Re-Maps n = 26 Fälle, Konversions-Maps: n = 32 Fälle.

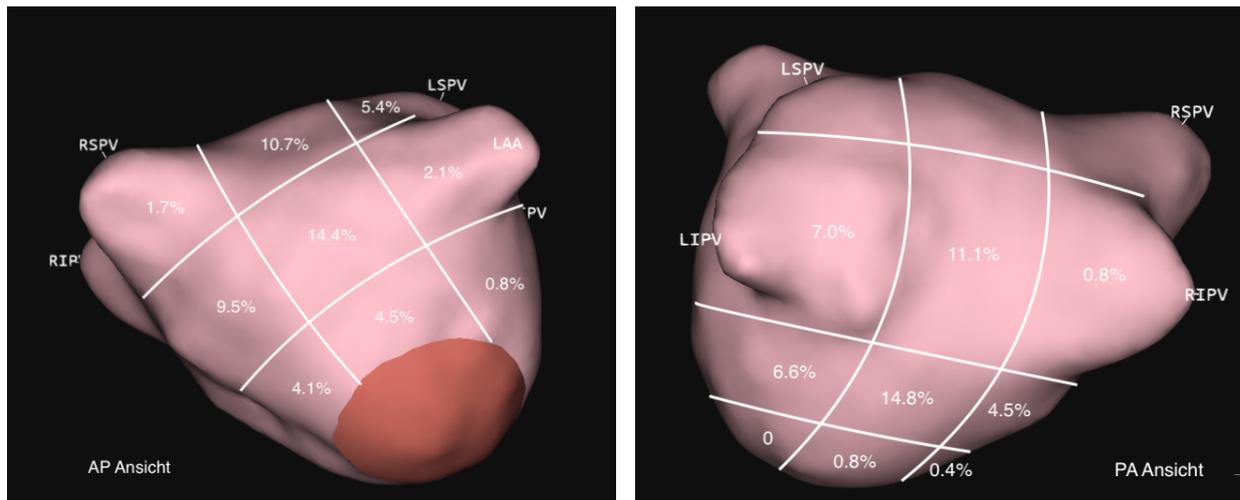


Abbildung 26: Anatomische Regionen des linken Vorhofs mit prozentualer Anteil der lokalisierten rotierenden Aktivierungen (LRA) an den insgesamt gemessenen LRA – Ansicht von anterior-posterior (AP) und posterior-anterior (PA)

Tabelle 13: Anzahl der fokal feuernenden Aktivierungen (FF) pro Region im zeitlichen Verlauf, Gesamtzahl der FF und Fallzahl mit FF (jeweils mit Anteilen in %) – Vergleich der FF-Anzahl in den Regionen in den Baseline- und Konversions-Maps

Anatomische Zuordnung	Anzahl der FF			p-Wert	Anzahl der FF gesamt (n=292)	Anzahl der Fälle mit FF gesamt (n=38)
	Baseline (n=119)	Re-Maps [n=98]*	Konversion [n=75]*			
1	13 (10,9%)	9 (9,2%)	6 (8,0%)	0,132 ^a	28 (9,6%)	19 (50,0%)
2	8 (6,7%)	8 (8,2%)	9 (12,0%)	0,317 ^a	25 (8,6%)	18 (47,4%)
3	6 (5,0%)	7 (7,1%)	2 (2,7%)	0,103 ^a	15 (5,1%)	12 (31,6%)
4	6 (5,0%)	4 (4,1%)	3 (4,0%)	0,257 ^a	13 (4,5%)	10 (26,3%)
5	14 (11,8%)	5 (5,1%)	9 (12,0%)	0,405 ^a	28 (9,6%)	21 (55,3%)
6	7 (5,9%)	7 (7,1%)	5 (6,7%)	0,705 ^a	19 (6,5%)	13 (34,2%)
7	7 (5,9%)	5 (5,1%)	3 (4,0%)	0,527 ^a	15 (5,1%)	12 (31,6%)
8	7 (5,9%)	7 (7,1%)	4 (5,3%)	0,414 ^a	18 (6,2%)	11 (28,9%)
9	4 (3,4%)	7 (7,1%)	0	0,046^a	11 (3,8%)	9 (23,7%)
10	8 (6,7%)	7 (7,1%)	7 (9,3%)	>0,999 ^a	22 (7,5%)	15 (39,5%)
11	8 (6,7%)	7 (7,1%)	4 (5,3%)	0,480 ^a	19 (6,5%)	14 (36,8%)
12	7 (5,9%)	6 (6,1%)	7 (9,3%)	0,739 ^a	20 (6,8%)	13 (34,2%)
13	4 (3,4%)	1 (1,0%)	1 (1,3%)	0,157 ^a	6 (2,1%)	6 (15,8%)
14	7 (5,9%)	4 (4,1%)	8 (10,7%)	0,480 ^a	19 (6,5%)	16 (42,1%)
15	3 (2,5%)	3 (3,1%)	2 (2,7%)	0,655 ^a	8 (2,7%)	8 (21,1%)
16	6 (5,0%)	6 (6,1%)	3 (4,0%)	0,083 ^a	15 (5,1%)	9 (23,7%)
17	4 (3,4%)	5 (5,1%)	1 (1,3%)	0,564 ^a	10 (3,4%)	9 (23,7%)
18	0	0	1 (1,3%)	0,317 ^a	1 (0,3%)	0

Anatomische Zuordnung	Anzahl der FF			p-Wert	Anzahl der FF gesamt (n=292)	Anzahl der Fälle mit FF gesamt (n=38)
	Baseline (n=119)	Re-Maps [n=98]*	Konversion [n=75]*			

Statistisches Testverfahren: ^a Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben unter fallweisem Ausschluss. *Erläuterungen:* Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab: Re-Maps n = 26 Fälle, Konversions-Maps: n = 32 Fälle.

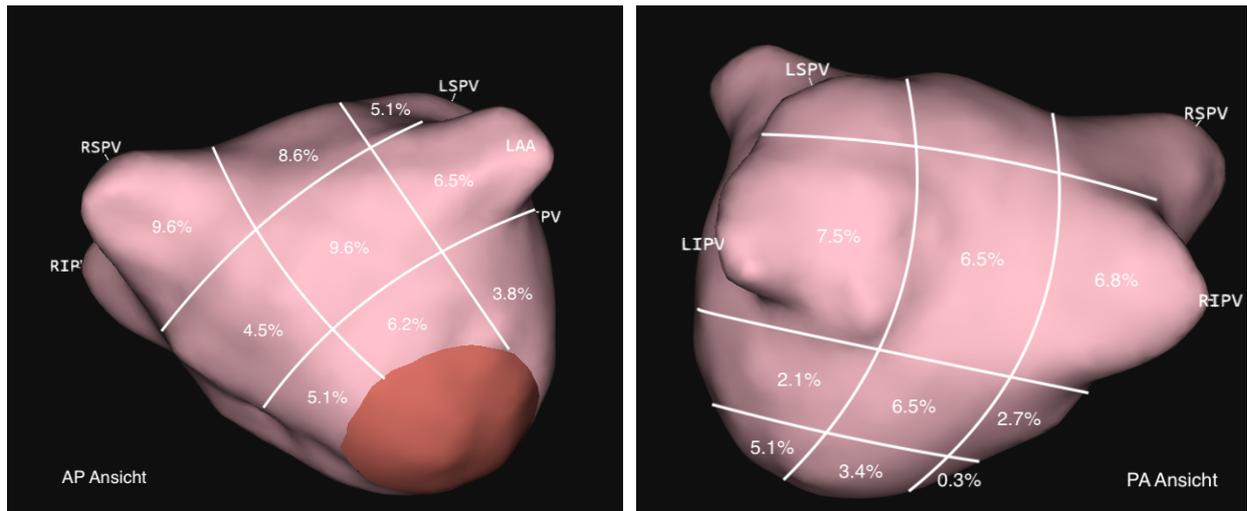


Abbildung 27: Anatomische Regionen des linken Vorhofs mit prozentualer Anteil der fokalen feuernden Aktivierungen (FF) an den insgesamt gemessenen FF – Ansicht von anterior-posterior (AP) und posterior-anterior (PA)

3.2.3 Ablationsdaten

3.2.3.1 Anzahl der abladierten Aktivierungsmuster und der Regionen mit Ablation im linken Vorhof

Im Mittel fanden Ablationen in $8,6 \pm 3,0$ (min. 3, max. 17) der 18 anatomischen Regionen statt. Mit $10,5 \pm 4,1$ (min. 1, max. 20) AP wurden ca. $65,4 \pm 18,5$ % der nachgewiesenen häufigen AP abladiert. Am häufigsten wurden LIA ($3,9 \pm 1,9$) gefolgt von LRA ($3,4 \pm 1,4$) mit einem mittleren Anteil von je 70,8 und 74,4 % der vorhandenen LIA und LRA abladiert. FF dienten mit einem abladierten Anteil von 52,6 % der vorhandenen FF als weniger häufiges Ablationsziel. Tabelle 14 und Abbildung 28 zeigen die Anzahl der abladierten AP mit Anteilen an den durch die AcQ-Track Analyse angezeigten häufigen AP.

Tabelle 14: Anzahl (Mittelwert \pm Standardabweichung) der abladierten Aktivierungsmuster (activation pattern, AP) und Anteil (in %) an den detektierten häufigen AP im zeitlichen Verlauf sowie Gesamtanzahl der Regionen mit Ablationen – Werte mit und ohne Berücksichtigung der Pulmonalvenen-(PV)-Regionen

Ablation	AP Baseline (n=38)	Neue AP Re-Maps [n=26]*	Neue AP Konversion [n=32]*	AP gesamt (n=38)
AP total	6,7 \pm 2,7	4,3 \pm 3,0	1,1 \pm 1,6	10,5 \pm 4,1
- ohne PV	5,3 \pm 2,3	3,4 \pm 2,4	0,9 \pm 1,5	8,4 \pm 3,5
Anteil an AP (in %)	76,2 \pm 24,4	64,8 \pm 29,6	38,1 \pm 45,3	65,4 \pm 18,5
- ohne PV (in %)	74,6 \pm 22,1	62,5 \pm 31,0	33,6 \pm 42,0	65,1 \pm 22,5
LIA	2,7 \pm 1,3	1,3 \pm 1,3	0,3 \pm 0,7	3,9 \pm 1,9
- ohne PV	2,4 \pm 1,3	1,0 \pm 1,1	0,3 \pm 0,7	3,2 \pm 1,7
Anteil an LIA (in %)	78,6 \pm 24,8	67,1 \pm 43,5	31,6 \pm 45,1	70,8 \pm 24,11
- ohne PV (in %)	82,1 \pm 26,3	63,3 \pm 44,1	34,4 \pm 47,3	73,0 \pm 26,0
LRA	1,9 \pm 1,1	1,7 \pm 1,2	0,4 \pm 0,7	3,4 \pm 1,4
- ohne PV	1,5 \pm 1,0	1,4 \pm 1,1	0,3 \pm 0,6	2,8 \pm 1,3
Anteil an LRA (in %)	86,5 \pm 22,6	75,1 \pm 37,5	37,3 \pm 44,4	74,4 \pm 21,7
- ohne PV (in %)	84,3 \pm 27,3	74,0 \pm 40,4	31,7 \pm 43,6	73,2 \pm 25,0
FF	2,0 \pm 1,5	1,4 \pm 1,4	0,3 \pm 0,6	3,2 \pm 2,0
- ohne PV	1,3 \pm 1,3	1,0 \pm 1,1	0,3 \pm 0,4	2,2 \pm 1,6
Anteil an FF (in %)	60,9 \pm 33,0	52,0 \pm 35,3	34,9 \pm 46,3	52,6 \pm 29,4
- ohne PV (in %)	61,5 \pm 34,6	48,9 \pm 42,1	35,0 \pm 48,9	49,8 \pm 32,2
Anzahl an abladierten Regionen	entfällt	entfällt	entfällt	8,6 \pm 3,0
- ohne PV				6,3 \pm 2,5

Erläuterungen: Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab. *Abkürzungen:* LIA – lokalisierte irreguläre Aktivierung, FF – fokal feuernde Aktivierung, LRA – lokalisierte rotierende Aktivierung

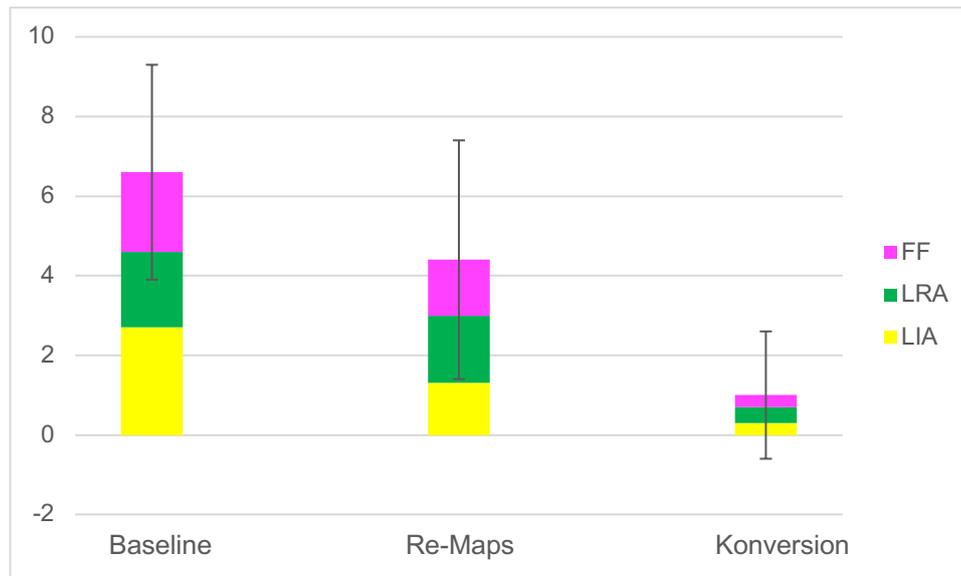


Abbildung 28: Anzahl abladiert Aktivierungsmuster (activation pattern, AP) im zeitlichen Verlauf. Bereits in den Baseline-Maps sichtbare AP wurden unabhängig von ihrem späteren Auftreten bzw. Ablationszeitpunkt der Kategorie Baseline zugeordnet. In den Re-Maps und Konversions-Maps wurden nur neu aufgetretene AP gezählt. Die Standardabweichung bezieht sich auf die jeweilige Gesamtzahl an AP. *Abkürzungen:* LIA – lokalisierte irreguläre Aktivierung, FF – fokal feuernde Aktivierung, LRA – lokalisierte rotierende Aktivierung

3.2.3.2 Ablationsart und -häufigkeit nach anatomischen Regionen

Bei elf Patientinnen und Patienten (28,9 %) wurden im Rahmen der Prozedur die PV re-isoliert. Eine Ablation der im LA vorhandenen AP erfolgte überwiegend im Sinne einer Core-to-Boundary Ablation (86,8 %) und fokal (60,5 %). Dabei wurde insbesondere am Vorhofdach, antero-septal sowie posterior-inferior abladiert. Tabelle 15 listet die Häufigkeit und Art der durch die Core-to-Boundary-Ablation entstandenen Linien im LA. Im Bereich der PV wurde bei 50–68 % der Patientinnen und Patienten abladiert, entweder im Rahmen der Re-Isolation und / oder als Komplettierung der Core-to-Boundary-Ablationslinie. Tabelle 16 und Abbildung 29 zeigen die Ablationshäufigkeit pro anatomischer Region.

Tabelle 15: Häufigkeit der verwendeten Ablationsarten und Ablationslinien – absolute Werte und Anteile betroffener Fälle am Studienkollektiv (in %)

Ablationsart	Studienkollektiv (n=38)
Re-Pulmonalvenen-Isolation	11 (28,9%)
Core-to-Boundary Ablation	33 (86,8%)
Fokale Ablation	23 (60,5%)
Mitralisthmuslinie	3 (7,9%)
Dachlinie	6 (15,8%)
Anteroseptale Linie	18 (47,4%)
Posteriore Linie	15 (39,5%)
Hinterwandisolation	11 (28,9%)

Tabelle 16: Häufigkeit der verwendeten Ablationsarten nach anatomischen Regionen – absolute Werte und Anteile an allen Ablationen (in %) sowie Anzahl und Anteil (in %) von Fällen mit Ablationen

Anatomische Zuordnung	Pulmonalvenen-Isolation (PV)	Fokal	Core-to-Boundary	Linie	Fälle mit Ablationen gesamt (n=38)
1	7 (36,8%)	0	12 (63,2%)	0	19 (50,0%)
2		9 (26,5%)	24 (67,6%)	1 (2,9%)	34 (89,5%)
3	6 (24,0%)	5 (20,0%)	14 (56,0%)	0	25 (65,8%)
4		7 (29,2%)	17 (70,8%)	0	24 (63,2%)
5		6 (23,1%)	20 (76,9%)	0	26 (68,4%)
6	2 (14,3%)	4 (28,6%)	8 (57,1%)	0	14 (36,8%)
7		1 (12,5%)	7 (24,1%)	0	8 (21,1%)
8		3 (13,6%)	19 (64,4%)	0	22 (57,9%)
9	1 (16,7%)	1 (16,7%)	3 (50,0%)	1 (16,7%)	6 (15,8%)
10	5 (20,8%)	4 (16,7%)	15 (62,5%)	0	24 (63,2%)
11		2 (7,2%)	25 (89,3%)	1 (3,6%)	28 (73,7%)

Anatomische Zuordnung	Pulmonalvenen-Isolation (PV)	Fokal	Core-to-Boundary	Linie	Fälle mit Ablationen gesamt (n=38)
12	9 (45,0%)	2 (10,0%)	9 (45,0%)	0	20 (52,6%)
13	1 (4,2%)	3 (12,5%)	19 (79,3%)	1 (4,2%)	24 (63,2%)
14		6 (20,7%)	23 (79,3%)	0	29 (74,3%)
15		4 (22,2%)	14 (77,8%)	0	18 (47,4%)
16		2 (66,7%)	0	1 (33,3%)	3 (7,9%)
17		2 (100%)	0	0	2 (5,3%)
18		1 (100%)	0	0	1 (2,6%)

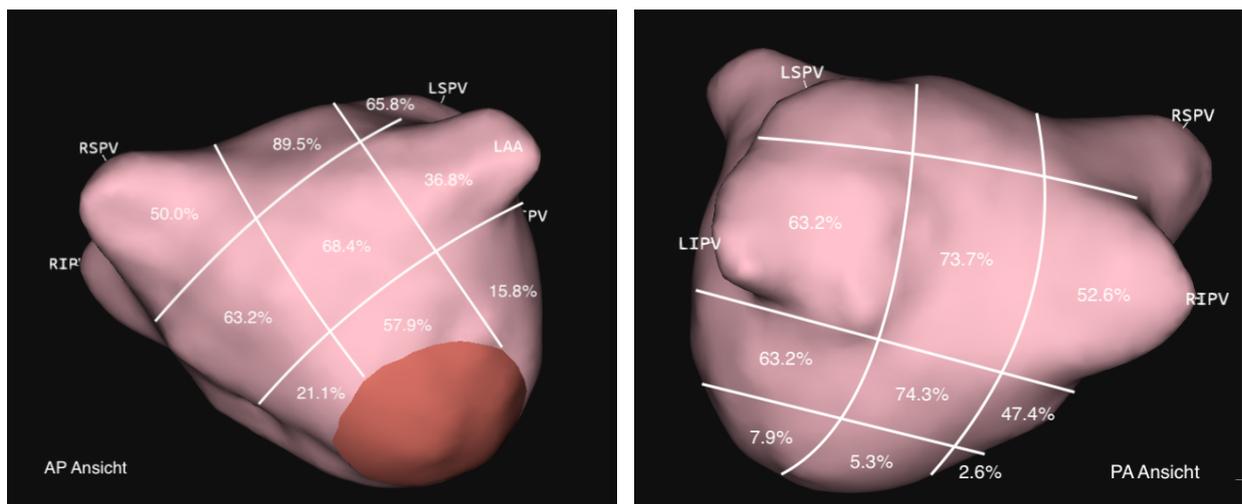


Abbildung 29: Anatomische Regionen des linken Vorhofs mit prozentualer Anteil der Ablationen an allen Ablationen – Ansicht von anterior-posterior (AP) und posterior-anterior (PA)

3.2.4 Mapping und Ablation im rechten Vorhof

In 17 Fällen (44,7 %) erfolgte zusätzlich ein Mapping im RA mit dem AcQMap-Katheter. In zwölf Fällen (31,6 %) fand das Mapping während des VHF statt. Eine Ablation im RA erfolgte in 19 Fällen, in 34,2 % der Fälle (n = 13) wurde hier der cavotrikuspidale Isthmus ablatiert. Bei den zwölf Patientinnen und Patienten, deren RA im VHF gemappt wurde, wurde das erste durchgeführte Baseline-Map analysiert. Tabelle 17 stellt die Mapping- und Ablationsdaten des Studienkollektivs im RA dar.

Tabelle 17: Kennwerte (Mittelwert \pm Standardabweichung) bzw. Fallzahl mit Anteil (in %) der Mapping- und Ablationsdaten im rechten Vorhof (RA)

Kennwerte	Studienkollektiv (n=38)
RA-Map	17 (44,7%)
RA-Map VHF	12 (31,6%)
Ablation	19 (50,0%)
Cavotrikuspidale Isthmus-Ablation (CTI-Ablation)	13 (34,2%)
Regionen mit häufigen Patterns	5,3 \pm 1,4

Bei der Berechnung der maximalen Anzahl der Vorkommnisse pro 10 sec Map-Länge der drei AP im RA zeigten, ähnlich wie im LA, LIA mit durchschnittlich 28,9 \pm 10,3 (min. 15, max. 44) die höchsten Werte, gefolgt von LRA (20,9 \pm 5,9, min. 11, max. 31) und FF (9,8 \pm 8,2, min. 5, max. 34). Im Durchschnitt zeigten sich in 5,3 \pm 1,4 (min. 2, max. 7) Regionen häufige AP. Von LIA waren im Mittel 2,8 \pm 1,1 (min 1, max. 5) Regionen betroffen, von LRA 2,4 \pm 1,2 (min. 1, max. 5) Regionen und von FF 2,3 \pm 1,0 (min. 1, max. 4). Bei den zwölf Patientinnen und Patienten wurden durchschnittlich 1,7 \pm 1,6 AP (min. 0, max. 5) ablatiert (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Maximale Anzahl der Aktivierungsmuster-(activation pattern, AP)-Ereignisse pro 10 sec Map-Länge, Anzahl an häufigen AP sowie Häufigkeit der Ablation im rechten Vorhof (RA)

Anzahl AP/ Ablation	LIA [n=12]*	LRA [n=12]*	FF [n=12]*	AP total [n=12]*
Maximale Anzahl der AP (pro 10 sec)	28,9 \pm 10,3	20,9 \pm 5,9	9,8 \pm 8,2	entfällt
Häufige AP	2,8 \pm 1,1	2,4 \pm 1,2	2,3 \pm 1,0	7,5 \pm 2,2
Ablation	0,7 \pm 0,7	0,6 \pm 0,7	0,4 \pm 0,7	1,7 \pm 1,6

Erläuterungen: Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab. *Abkürzungen:* LIA – lokalisierte irreguläre Aktivierung, FF – fokal feuernde Aktivierung, LRA – lokalisierte rotierende Aktivierung

Der Vergleich der Anzahl an maximalen AP-Ereignissen sowie an häufigen AP in den Baseline-Maps des LA und RA ergab keine Unterschiede (Tabelle 19).

Tabelle 19: Vergleich der maximalen Anzahl der Aktivierungsmuster-(activation pattern, AP)-Ereignisse pro 10 sec Map-Länge sowie Anzahl an häufigen AP in den Baseline-Maps des rechten (RA) und linken Vorhofs (LA)

AP-Typ	RA [n=12]*	LA [n=12]*	p-Wert
LIA	28,9±10,3	24,4±6,8	0,255 ^a
LRA	20,9±5,9	21,5±9,5	0,814 ^a
FF	9,8±8,2	9,2±5,5	0,824 ^a
Häufige AP			
LIA	2,8±1,1	3,3±1,0	0,301 ^a
LRA	2,4±1,2	2,3±1,0	0,755 ^a
FF	2,3±1,0	3,2±1,9	0,255 ^a
AP gesamt	7,5±2,2	8,8±2,9	0,331 ^a

Statistisches Testverfahren: ^a Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben unter fallweisem Ausschluss. *Erläuterungen:* Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab. *Abkürzungen:* LIA - lokalisierte irreguläre Aktivierung, FF – fokal feuernde Aktivierung, LRA – lokalisierte rotierende Aktivierung

Tabelle 20 und die Abbildungen 30 und 31 stellen die anatomischen Regionen im RA mit dem prozentualen Anteil der AP dar. Bezogen auf die Gesamtanzahl der AP waren in den Baseline-Maps mit 20,5 % und 14,8 % im RA die Regionen septale (Region 9) und laterale Wand (Region 5) am häufigsten betroffen, gefolgt von den Regionen Vena cava superior (SVC) (Region 1), posteriore Wand (Region 10) und cavotrikuspidale Isthmus-Region (Region 6) mit jeweils 10–12,5 %. LIA traten vermehrt im Bereich der Crista terminalis (Region 2), lateral (Region 5) sowie septal (Region 9) auf. LRA zeigt sich auch häufig lateral, septal und posterior (Region 10). FF ließen sich oft im Bereich der Vena cava superior (SVC) (Region 1) und inferior (IVC) (Region 3) darstellen, sowie im CTI-Bereich (Region 6) und septal (Region 9).

Tabelle 20: Anzahl der Aktivierungsmuster (activation pattern, AP) nach Region im zeitlichen Verlauf, Gesamtzahl der AP und Fallzahl mit AP und Ablationen (jeweils mit Anteilen in %) im rechten Vorhof

Anatomische Zuordnung	LIA [n=33]*	LRA [n=27]*	FF [n=28]*	AP total [n=88]*	Fälle mit AP [n=12]*	Ablation [n=19]*
1	3 (9,1%)	1 (3,7%)	7 (25%)	11 (12,5%)	7 (58,3%)	1 (5,3%)
2	5 (15,2%)	1 (3,7%)	0	6 (6,8%)	7 (58,3%)	4 (21,1%)
3	2 (6,1%)	1 (3,7%)	5 (17,9%)	8 (9,1%)	7 (58,3%)	0
4	2 (6,1%)	2 (7,4%)	2 (7,1%)	6 (6,8%)	6 (50,0%)	2 (10,5%)
5	6 (18,2%)	6 (22%)	1 (3,6%)	13 (14,8%)	9 (75,0%)	2 (10,5%)
6	2 (6,1%)	1 (3,7%)	7 (25%)	10 (11,4%)	7 (58,3%)	16 (84,2%)
7	1 (3,0%)	2 (7,4%)	0	3 (3,4%)	3 (25,0%)	1 (5,3%)
8	2 (6,1%)	1 (3,7%)	1 (3,6%)	4 (4,5%)	2 (16,7%)	1 (5,3%)
9	6 (18,2%)	8 (29,6%)	4 (14,3%)	18 (20,5%)	10 (83,3%)	4 (21,1%)
10	4 (12,1%)	4 (14,8%)	1 (3,6%)	9 (10,2%)	6 (50,0%)	1 (5,3%)

Erläuterungen: Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab. *Abkürzungen:* LIA – lokalisierte irreguläre Aktivierung, FF – fokal feuervernde Aktivierung, LRA – lokalisierte rotierende Aktivierung

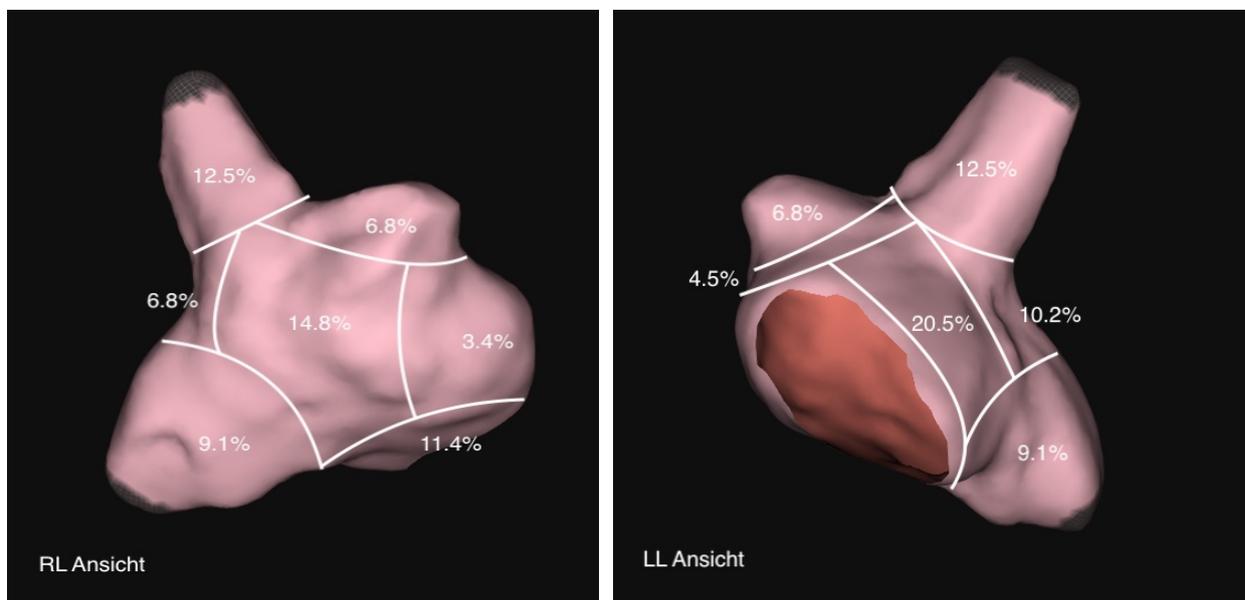


Abbildung 30: Anatomische Regionen des rechten Vorhofs mit prozentualem Anteil der dort lokalisierten Aktivierungsmuster an den insgesamt gemessenen Aktivierungsmustern – Ansicht von rechts-lateral (RL) und links-lateral (LL)

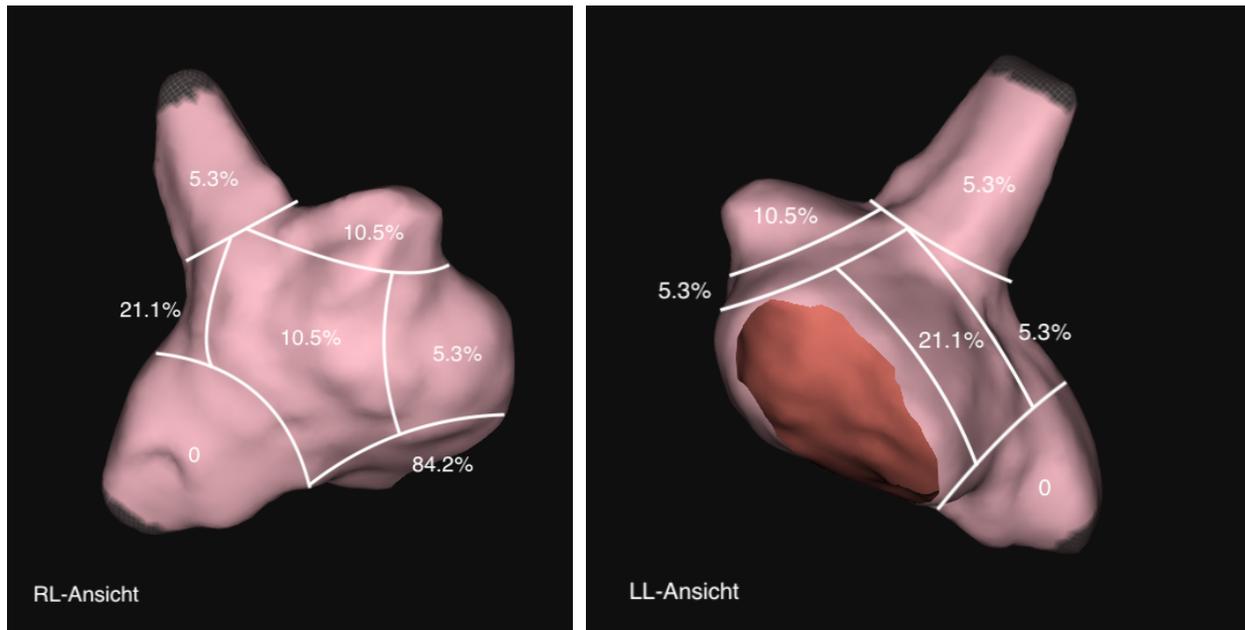


Abbildung 31: Anatomische Regionen des rechten Vorhofs mit prozentualer Anteil der Ablationen an allen Ablationen – Ansicht von rechts-lateral (RL) und links-lateral (LL)

3.2.5 Periprozedurale Konversion in einen Sinusrhythmus

Während der Prozedur wurde durch Ablation in neun Fällen (23,7 %) eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus erreicht. Fünf Patientinnen und Patienten (13,2 % der Gesamtkohorte) konvertierten primär in eine atriale Tachykardie oder in ein atypisches Vorhofflattern, die unter spezifischer Ablation schließlich in den Sinusrhythmus konvertierten. 71,1 % (n = 27) der Fälle wurden am Ende der Prozedur mittels elektrischer Kardioversion in den Sinusrhythmus konvertiert, zwei Patientinnen und Patienten (5,3 %) verblieben im VHF (siehe Abbildung 32).

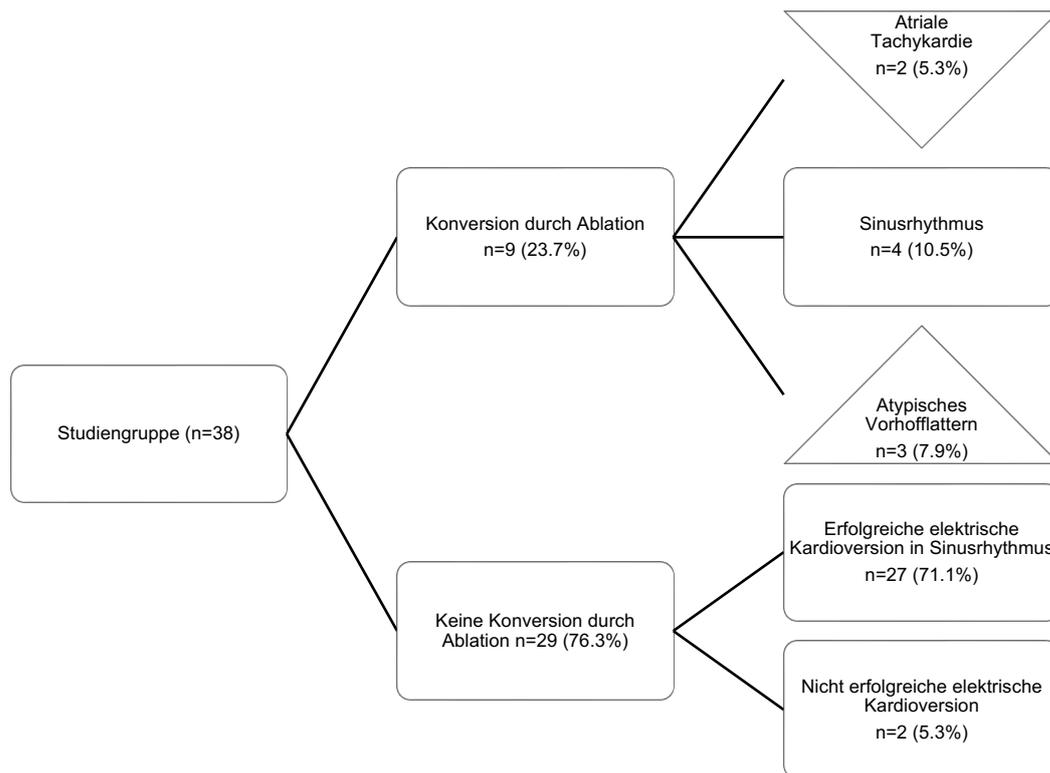


Abbildung 32: Häufigkeit der periprozeduralen Konversion in einen Sinusrhythmus

In sieben Fällen (77,8 %) war das AP identifizierbar, dessen Ablation zur Konversion in einen Sinusrhythmus / in eine atriale Tachykardie führte. In vier Fällen (44,4 %) zeigte sich dieses AP bereits in den Baseline-Maps. In drei Fällen (42,9 %) handelte es sich um ein FF, in einem Fall um ein LRA. In den anderen Fällen war eine Kombination aus LIA und LRA (und FF) nachweisbar. In Abbildung 33 wird die Lokalisation der Patterns im LA dargestellt.

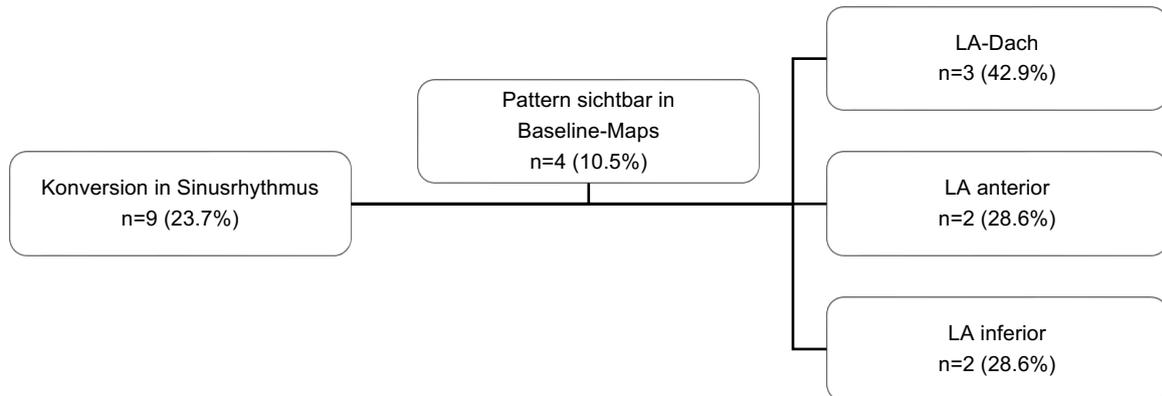


Abbildung 33: Aktivierungsmuster-Lokalisation bei Konversion im linken Vorhof (LA)

3.2.6 Weitere periprozedurale atriale Arrhythmien

Periprozedural kam es in 36,8% der Fälle nach Konversion des VHF in einen Sinusrhythmus / eine atriale Tachykardie (spontan, durch die Ablation, durch Induktionsmanöver) zu weiteren atrialen Arrhythmien (Tabelle 21). Überwiegend waren diese antero-septal (50 %) und im RA (42,9 %, meist Isthmus-abhängiges Vorhofflattern) lokalisiert. Die Terminierung gelang in 57 % der Fälle durch Ablation. In drei Fällen kam es zu einer spontanen Konversion (21,4 %), in vier Fällen (28,6 %) erfolgte eine Elektrokonversion und bedarfsweise Ablation der Zielstruktur.

Tabelle 21: Anzahl (Anteil in %) weiterer periprozeduraler atrialer Arrhythmien nach Art, Lokalisation und Terminierung

Auftreten/ Lokalisation/ Terminierung	Fokale atriale Tachykardie	Makro-Re-Entry- Tachykardie	Isthmus-abhän- giges Vorhofflat- tern	Studiengruppe (n=38)
	5 (13,2%)	4 (10,5%)	5 (13,2%)	14 (36,8%)
Induziert	4 (10,5%)	3 (7,9%)	3 (7,9%)	10 (26,3%)
Via Ablation	0	0	2 (5,3%)	2 (5,3%)
Spontan	1 (2,6%)	1 (2,6%)	0	2 (5,3%)
LAA-Region	2 (5,3%)	1 (2,6%)	0	3 (7,9%)
LA anterior	0	2 (5,3%)	0	2 (5,3%)

Auftreten/ Lokalisation/ Terminierung	Fokale atriale Tachykardie	Makro-Re-Entry- Tachykardie	Isthmus-abhän- giges Vorhofflat- tern	Studiengruppe (n=38)
LA septal	2 (5,3%)	0	0	2 (5,3%)
LA inferior	0	1 (2,6%)	0	1 (2,6%)
RA	1 (2,6%)	0	5 (13,2%)	6 (15,9%)
EKV	0	2 (5,3%)	1 (2,6%)	4 (36,8%)
Ablation	5 (13,2%)	1 (2,6%)	2 (5,3%)	8 (21,1%)
Spontan	0	1 (2,6%)	2 (5,3%)	3 (7,9%)

Abkürzungen: LAA – linkes Vorhofohr, LA – linker Vorhof, RA – rechter Vorhof, EKV – Elektrokardioversion

3.3 Follow-up

35 Patientinnen und Patienten (92,1 %) waren zum Entlasszeitpunkt im Sinusrhythmus. Davon erhielten 13 Patientinnen und Patienten ein Antiarrhythmikum der Klasse Ic (n = 5; 13,2%) oder Klasse III (n = 8, 21,1 %). In der Follow-up-Auswertung wurden nur Fälle berücksichtigt, bei denen ein 12-Monats-Follow-up vorlag (n = 29, 76 %). Dokumentiertes VHF wurden als Rezidiv VHF, alle atrialen Arrhythmien > 30 sec Dauer als Rezidiv jegliche atriale Arrhythmien gewertet. Ein Auftreten von VHF / atrialen Arrhythmien mit ggf. erforderlicher Elektrokonversion innerhalb der dreimonatigen Einheilphase wurde nicht als Rezidiv definiert. Nach 6 Monaten waren 86,2 % der Patientinnen und Patienten (n = 25) VHF-frei, wobei in fünf Fällen ein Klasse Ic- oder III-Antiarrhythmikum verabreicht wurde. 65,5 % der Fälle zeigten keinerlei atriale Arrhythmien. Nach 12 Monaten waren noch 72,4 % der Fälle VHF-frei (n = 5 unter antiarrhythmischer Therapie) bei 44,8 % waren keine atrialen Arrhythmien nachweisbar.

In sieben Fällen (24,1 %) erfolgte im Follow-up-Zeitraum nach durchschnittlich $7 \pm 4,2$ Monaten eine Reablation. Bei sechs Patientinnen und Patienten ohne VHF im 12-Monats-Follow-up wurde die Reablation bei atypischem Vorhofflattern / atrialer Tachykardie bei einer Leitungserholung der Linien- bzw. Core-to-Boundary-Ablation durchgeführt. In Tabelle 22 und Abbildung 34 sind die Follow-up-Kennwerte dargestellt.

Tabelle 22: Kennwerte (Mittelwert \pm Standardabweichung) bzw. Fallzahl mit Anteil (in %) der Follow-up-Parameter

Follow-up	Studiengruppe [n=29]*	
Sinusrhythmus bei Entlassung	26 [89,7%]*	
Elektrokonversion in den ersten 3 Monaten	6 [20,7%]*	
Follow-up	Nach 6 Monaten	Nach 12 Monaten
keine atrialen Arrhythmien mit / ohne AAD	19 [65,5%]*	13 [44,8%]*
keine atrialen Arrhythmien mit AAD	4 [13,8%]*	3 [10,3%]*
keine atrialen Arrhythmien ohne AAD	15 [51,7%]*	10 [34,5%]*
kein VHF mit und ohne AAD	25 [86,2%]*	21 [72,4%]*
kein VHF mit AAD	5 [17,2%]*	5 [17,2%]*
kein VHF ohne AAD	20 [69,0%]*	16 [55,2%]*
Re-Eingriff	7 [24,1%]*	
Zeit bis zum Re-Eingriff	7 \pm 4,2 Monate	
Re-Eingriff bei VHF	1 [14,3%]*	
Re-Eingriff bei atypischem Vorhofflattern/ atrialer Tachykardie	6 [85,7%]*	

Erläuterungen: Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab. *Abkürzungen:* VHF – Vorhofflimmern, AAD – Antiarrhythmische Therapie

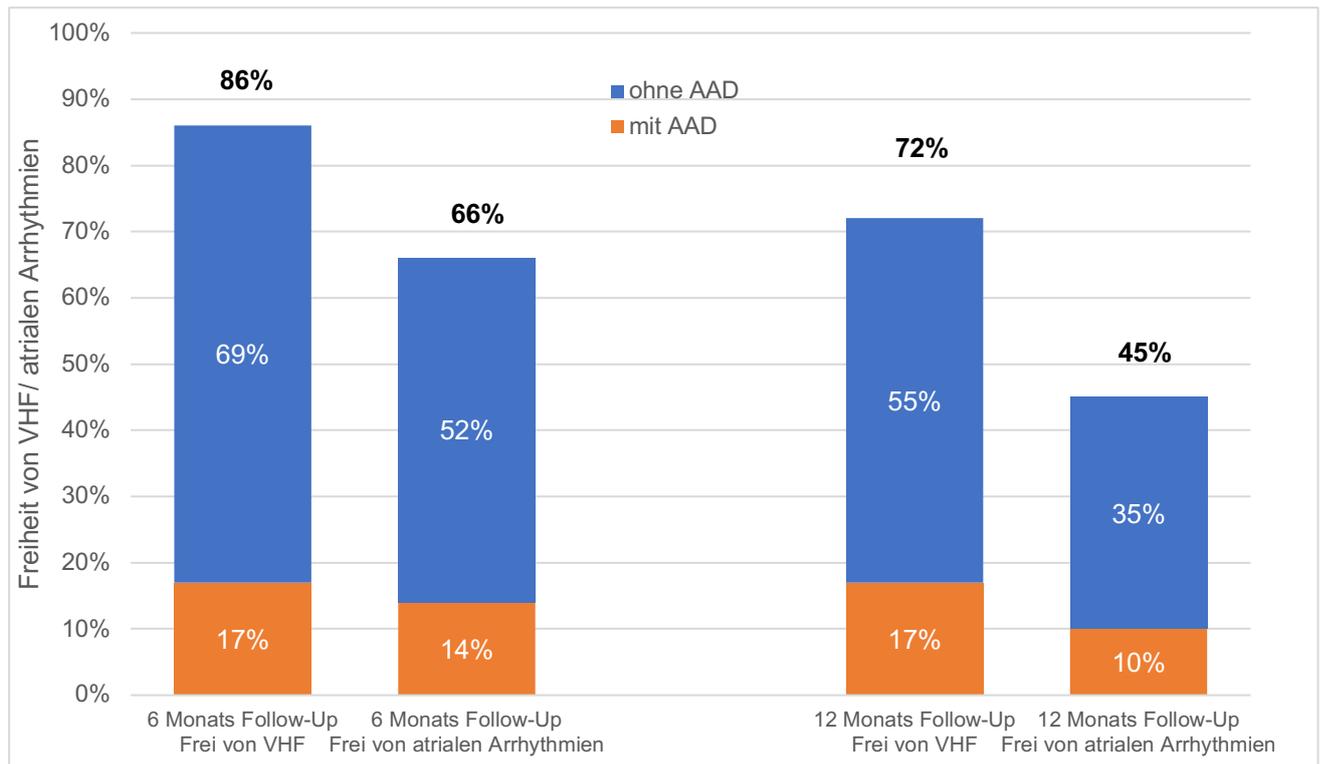


Abbildung 34: Anteile der Fälle ohne Vorhofflimmern (VHF) und ohne jegliche atriale Arrhythmien im 6- (links) und 12-Monats-Follow-up (rechts) mit und ohne antiarrhythmische Therapie (AAD)

3.4 Regressionsmodelle zur Analyse der Zielgrößen

3.4.1 Einflussfaktoren auf die Aktivierungsmusterqualität und -quantität

Der Einfluss folgender Baseline- und Prozedur-Charakteristika wurden mittels einfacher und sekundär beim Auftreten mehrerer signifikanter Koeffizienten multipler linearer Regressionen auf die maximale Anzahl der AP-Vorkommnisse sowie auf die Anzahl und Art der häufigen AP im Baseline-Map geprüft:

- Alter, Geschlecht, BMI
- Arterielle Hypertonie, KHK, Diabetes mellitus, mäßige Mitralklappeninsuffizienz
- LAVI
- VHF-Anamnese (Jahre), Anzahl an VHF-Ablationen, Ablation im LA
- PV zu Untersuchungsbeginn isoliert, Sinusrhythmus zum Untersuchungsbeginn

Die Regressionsrechnung für die Anzahl an maximalen Vorkommnissen aller drei AP ergaben keine signifikanten Ergebnisse.

Die Gesamtanzahl an häufigen AP war laut univariater linearer Regression (mit und ohne Berücksichtigung der PV) mit dem Geschlecht und mit der Anzahl an vorherigen VHF-Ablationen assoziiert. Diese Zusammenhänge waren jedoch in der folgenden multivariaten Regression nicht mehr nachweisbar (Tabelle 23 und 24). Bei den häufigen LIA (mit / ohne PV) wies keiner der untersuchten Einflussfaktoren einen signifikanten Effekt auf. Das Gleiche galt für die LRA gesamt. Bei der Analyse der im Vorhof außerhalb der PV lokalisierten LRA erwies sich der Herzrhythmus zu Beginn des Eingriffs als signifikanter Einflussfaktor (Tabelle 25). Bei einem Sinusrhythmus zu Prozedurbeginn zeigten sich im ersten VHF-Map weniger häufige LRA. Bei FF (mit / ohne PV) bestand eine signifikante Assoziation zwischen der Anzahl an VHF-Ablationen und dem Geschlecht, bei den außerhalb der PV lokalisierten FF zudem zwischen der Anzahl an VHF-Ablationen und dem BMI (siehe Tabelle 26 und 27).

Tabelle 23: Einflussfaktoren auf die Gesamtanzahl an häufigen Aktivierungsmustern (activation pattern, AP) in den Baseline-Maps des linken Vorhofs inklusive der Pulmonalvenen (multivariate lineare Regression)

Abhängige Variable: AP Baseline gesamt							
Koeffizienten	b	SE	β	T	p-Wert	95 % KI	
						UG	OG
(Konstante)	6,705	0,926		7,242	<0,001	4,826	8,584
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	1,489	0,791	0,288	1,883	0,068	-0,116	3,095
Anzahl an VHF-Ablationen	0,757	0,387	0,299	1,957	0,058	-0,028	1,543

Erläuterungen: n=38, $R^2=0,198$, korrigiertes $R^2=0,153$, $F(2,35)=4,334$, $p=0,021$

Bei mit "vs." gekennzeichneten Gegenüberstellungen ist die erste jeweils die Referenzkategorie. *Abkürzungen:* b – Regressionskoeffizient B, SE – Standardfehler, β – Beta, T – t-Wert, KI – Konfidenzintervall, UG – Untergrenze, OG – Obergrenze, VHF – Vorhofflimmern

Tabelle 24: Einflussfaktoren auf die Gesamtanzahl an häufigen Aktivierungsmustern (activation pattern, AP) in den Baseline-Maps des linken Vorhofs ohne Pulmonalvenen (multivariate lineare Regression)

Abhängige Variable: AP Baseline im LA gesamt							
Koeffizienten	b	SE	β	T	p-Wert	95% KI	
						UG	OG
(Konstante)	5,371	0,963		5,580	<0,001	3,417	7,325
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	1,651	0,822	0,313	2,008	0,052	-0,019	3,320
Anzahl VHF-Ablationen	0,572	0,402	0,222	1,421	0,164	-0,245	1,388

Erläuterungen: n=38, $R^2=0,162$, korrigiertes $R^2=0,120$, $F(2,35)=3,528$, $p=0,040$

Bei mit "vs." gekennzeichneten Gegenüberstellungen ist die erste jeweils die Referenzkategorie. *Abkürzungen:* b – Regressionskoeffizient B, SE – Standardfehler, β – Beta, T – t-Wert, KI – Konfidenzintervall, UG – Untergrenze, OG – Obergrenze, LA – linker Vorhof, VHF – Vorhofflimmern

Tabelle 25: Einflussfaktoren auf die Gesamtanzahl an lokalisierten rotierenden Aktivierungen (LRA) in den Baseline-Maps des linken Vorhofs ohne Pulmonalvenen (univariate lineare Regression)

Abhängige Variable: LRA in LA Baseline							
Koeffizienten	b	SE	β	T	p-Wert	95% KI	
						UG	OG
(Konstante)	2,061	0,198		10,395	<0,001	1,659	2,463
Rhythmus Prozedurbeginn (SR nein vs. SR ja)	-1,261	0,546	-0,359	-2,307	0,027	-2,369	-0,152

Erläuterungen: n=38, $R^2=0,129$, korrigiertes $R^2=0,105$, $F(1,37)=5,322$, $p=0,027$

Bei mit "vs." gekennzeichneten Gegenüberstellungen ist die erste jeweils die Referenzkategorie. *Abkürzungen:* b – Regressionskoeffizient B, SE – Standardfehler, β – Beta, T – t-Wert, KI – Konfidenzintervall, UG – Untergrenze, OG – Obergrenze, SR – Sinusrhythmus

Tabelle 26: Einflussfaktoren auf die Gesamtanzahl an fokal feuernenden Aktivierungen (FF) in den Baseline-Maps des linken Vorhofs inklusive Pulmonalvenen (multivariate lineare Regression)

Abhängige Variable: FF gesamt Baseline							
Koeffizienten	b	SE	β	T	p-Wert	95% KI	
						UG	OG
(Konstante)	0,294	0,644		0,386	0,702	-1,060	1,557
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	1,292	0,525	0,318	2,462	0,019	0,225	2,358
Anzahl VHF-Ablationen	0,966	0,274	0,486	3,525	0,001	0,409	1,523
PV isoliert (nein vs. ja)	0,503	0,582	0,118	0,864	0,394	-0,680	1,685

Erläuterungen: n=37*, $R^2=0,446$, korrigiertes $R^2=0,397$ $F(3,34)=9,127$, $p<0,001$

Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab. Bei mit "vs." gekennzeichneten Gegenüberstellungen ist die erste jeweils die Referenzkategorie. *Abkürzungen:* b – Regressionskoeffizient B, SE – Standardfehler, β – Beta, T – t-Wert, KI – Konfidenzintervall, UG – Untergrenze, OG – Obergrenze, VHF – Vorhofflimmern, PV – Pulmonalvenen

Tabelle 27: Einflussfaktoren auf die Gesamtanzahl an fokal feuernenden Aktivierungen (FF) in den Baseline-Maps des linken Vorhofs ohne Pulmonalvenen (multivariate lineare Regression)

Abhängige Variable: FF in LA Baseline							
Koeffizienten	b	SE	β	T	p-Wert	95% KI	
						UG	OG
(Konstante)	2,080	1,361		1,528	0,136	-0,690	4,850
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	1,312	0,427	0,342	3,073	0,004	0,443	2,181
Anzahl VHF-Ablationen	1,018	0,222	0,543	4,590	<0,001	0,567	1,470
PV isoliert (nein vs. ja)	0,282	0,483	0,070	0,583	0,567	-0,701	1,265
BMI (kg/m ²)	-0,089	0,040	-0,252	-2,227	0,033	-0,170	-0,008

Erläuterungen: n=37*, R²=0,607, korrigiertes R²=0,560 F(4,33)=12,766, p<0,001

Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab. Bei mit "vs." gekennzeichneten Gegenüberstellungen ist die erste jeweils die Referenzkategorie. *Abkürzungen:* b – Regressionskoeffizient B, SE – Standardfehler, β – Beta, T – t-Wert, KI – Konfidenzintervall, UG – Untergrenze, OG – Obergrenze, FF – fokal feuernende Aktivierung, VHF – Vorhofflimmern, PV – Pulmonalvenen, BMI – Body-Mass-Index

3.4.2 Prädiktoren für die Konversion in einen Sinusrhythmus / in eine atriale Tachykardie

Folgende Baseline- und Prozedur-Charakteristika wurden primär über einen Gruppenvergleich (Konversion ja/nein) nach Unterschieden überprüft. Diese wurden dann als mögliche Prädiktoren für die Konversion in einen Sinusrhythmus / in eine atriale Tachykardie im Rahmen der Prozedur in eine univariate und multivariate logistische Regressionsanalyse eingesetzt:

- Alter, Geschlecht, BMI
- Arterielle Hypertonie, KHK, Diabetes mellitus, mäßige Mitralklappeninsuffizienz
- LAVI, LV-EF
- VHF-Anamnese (Jahre), Anzahl an VHF-Ablationen, Ablation im LA
- PV zu Untersuchungsbeginn isoliert, Sinusrhythmus zum Untersuchungsbeginn
- Anzahl an maximalen AP-Vorkommnissen, Anzahl an häufigen AP, betroffene anatomische Regionen in den Mapping-Gruppen
- Anzahl an Mapping-/Re-Mapping-Zyklen
- Anzahl an abladierten AP

- Art der Ablation (Core-to-Boundary, fokal, Ablationslinien), Re-PVI
- RA-Mapping, RA-Ablation

Tabelle 28: Anzahl an häufigen Aktivierungsmustern (activation pattern, AP) sowie abladierten AP – Vergleich der Häufigkeiten bei Fällen mit und ohne Konversion

Variable	Konversion (n=9)	Keine Konversion (n=29)	p-Wert	Gesamtkollektiv (n=38)
Maximale Anzahl an AP-Vorkommnissen				
FF in Re-Map	10,8±1,4 [n=5]*	6,9±1,7 [n=21]*	<0,001^a	7,7±2,2 [n=26]*
Anzahl häufiger AP Baseline				
LRA (ohne PV)	1,2±1,3 [n=5]*	2,1±1,1 [n=21]*	0,049^a	1,9±1,2 [n=26]*
Anzahl häufiger AP Re-Map				
Neue LIA	2,8±1,1 [n=7]*	1,5±1,2 [n=25]*	0,049^a	1,8±1,3 [n=32]*
Anzahl häufiger AP Konversions-Map				
LIA	4,0±1,2	2,5±1,2	0,011^a	2,8±1,3
- ohne PV	3,4±1,8	2,1±1,1	0,020^a	2,4±1,2
Neue LIA	2,0±1,2	0,6±0,6	0,004^a	0,9±0,9
- ohne PV	1,7±1,0	0,4±0,6	0,003^a	0,7±0,8
Neue FF (ohne PV)	1,3±0,5	0,6±0,7	0,043^a	0,8±0,7
Regionen mit häufigen AP				
LRA Baseline	1,7±1,4*	2,5±1,2*	0,045^a	2,3±1,3*
LIA Konversion	3,6±0,8*	2,5±1,2*	0,026^a	2,7±1,2*

Variable	Konversion (n=9)	Keine Konversion (n=29)	p- Wert	Gesamtkollektiv (n=38)
Anzahl an abladierten AP				
Neue LIA Konversion	1,1±1,2*	0,1±0,3*	0,043^a	0,3±0,7*
- ohne PV	1,1±1,2*	0,1±0,3*	0,034^a	0,3±0,7*
Hinterwandisolation	0	11 (37,9%)	0,028^a	11 (28,9%)

Statistisches Testverfahren: ^a Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben. *Erläuterungen:* Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab. *Abkürzungen:* PV – Pulmonalvenen; LIA – lokalisierte irreguläre Aktivierung, LRA – lokalisierte rotierende Aktivierung, FF – fokal feuernde Aktivierung

Logistische Regression

In der univariaten Analyse erwiesen sich die Anzahl häufiger LIA, neue LIA sowie deren Ablation in den Konversions-Maps als positive Prädiktoren für die Konversion in einen Sinusrhythmus. In der multivariaten Analyse bestätigte sich der Effekt nur für die Anzahl an neu auftretenden häufigen LIA in den Konversions-Maps. Zur Vermeidung von Doppelungen und einer gegenseitigen Beeinflussung wurde nur die Gesamtzahl an AP (mit PV) berücksichtigt. Die übrigen oben aufgeführten Charakteristika zeigten keinen signifikanten Einfluss in der univariaten Analyse und sind daher nicht dargestellt (Tabelle 29).

Tabelle 29: Identifikation von Prädiktoren auf die periprozedurale Konversion in einen Sinusrhythmus (univariate und multivariate logistische Regression per Rückwärtselimination (Likelihood-Ratio))

Variable	univariat		multivariat	
	Odds-Ratio (95%-KI)	p-Wert	Odds-Ratio (95%-KI)	p-Wert
Anzahl häufiger LIA Konversions-Map	2,567 (1,146-5,750)	0,022	2,410 (0,817-7,113)	0,111
Anzahl neuer häufiger LIA Konversions-Map	7,696 (1,694-34,969)	0,008	8,075 (1,334-48,874)	0,023
Anzahl abladiertes neuer häufiger LIA Konversions-Map	6,608 (1,411-30,943)	0,017	E	E
Anzahl an anatomischen Regionen mit häufigen LIA Konversions-Map	2,523 (1,032-6,166)	0,042	E	E

	univariat	multivariat
<i>Erläuterungen:</i> n = 32*. Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab. <i>Abkürzungen:</i> KI - Konfidenzintervall, LIA – lokalisierte irreguläre Aktivierung		

3.4.3 Prädiktoren für die Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern

Folgende Baseline- und Prozedur-Charakteristika wurden primär im Gruppenvergleich (Rezidivfreiheit VHF ja/nein) nach Unterschieden überprüft. Diese wurden dann als mögliche Prädiktoren für die Rezidivfreiheit von VHF im 12-Monats-Follow-up in eine univariate logistische Regression eingesetzt:

- Alter, Geschlecht, BMI
- Arterielle Hypertonie, KHK, Diabetes mellitus, mäßige Mitralklappeninsuffizienz
- LAVI, LV-EF
- VHF-Anamnese (Jahre), Anzahl an VHF-Ablationen, Ablation im LA
- Anzahl an maximalen AP-Vorkommnissen, Gesamtanzahl an häufigen AP, Anzahl anatomischer Regionen mit häufigen AP
- Anzahl an abladierten AP, Anzahl an abladierten anatomischen Regionen
- Art der Ablation (Core-to-Boundary, fokal, Ablationslinien), Re-PVI
- RA-Mapping/ RA-Ablation
- Konversion in einen Sinusrhythmus / in eine atriale Tachykardie während der Untersuchung

Im Gruppenvergleich zeigten Fälle mit und ohne VHF-Freiheit Unterschiede bezüglich der Anzahl der während der Re-Maps abladierten AP, insbesondere für LRA sowie für die Gesamtanzahl an abladierten LIA im LA außerhalb der PV. Die anderen Parameter ergaben keine Unterschiede und sind daher nicht in Tabelle 30 gelistet.

Tabelle 30: Anzahl abladieter häufiger Aktivierungsmuster (activation pattern, AP) – Vergleich der Häufigkeiten bei Fällen mit und Vorhofflimmern (VHF) nach 12 Monaten

Anzahl abladieter häufiger AP	VHF-Freiheit nach 12 Monaten		p-Wert	Studiengruppe [n=29]*
	ja [n=21]*	nein [n=8]*		
Neue LRA (ohne PV) in Re-Maps	1,7±1,0	0,6±0,5	0,026^a	1,4±1,0
LIA total (ohne PV)	3,9±1,7	2,4±0,9	0,011^a	3,4±1,7

Statistisches Testverfahren: ^a Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben. *Erläuterungen:* Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab. *Abkürzungen:* PV – Pulmonalvenen; LIA - lokalisierte irreguläre Aktivierung, LRA – lokalisierte rotierende Aktivierung

Logistische Regression

In der univariaten Analyse erwies sich nur die Gesamtanzahl an abladierten häufigen LIA im LA als positiver Prädiktor für den langfristigen Erhalt des Sinusrhythmus (Tabelle 31). Auch nach Definition eines Grenzwertes der Anzahl an abladierten LIA auf ≥ 3 (Mittelwert der Gesamtkohorte von n = 29 3,6±1,7) zeigte sich in der dann durchgeführten logistischen Regression mit nominaler unabhängiger Variable ein signifikantes Ergebnis (p-Wert 0,016) mit einer Odds-Ration von 0,100. Somit ist die Chance einer VHF-Rezidivfreiheit 10 mal so hoch, wenn man 3 oder mehr LIA im LA abladiert. Dies wären etwas mehr als 60 Prozent aller dargestellten LIA im LA (Tabelle 32).

Tabelle 31: Identifikation von Prädiktoren für die Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern (VHF) im 12-Monats-Follow-up (univariate logistische Regression)

Variable	univariat	
	Odds-Ratio (95%-KI)	p-Wert
Gesamtanzahl an abladierten häufigen LIA in LA	2,222 (1,016-4,858)	0,045

Erläuterungen: n=29*. Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab. *Abkürzungen:* KI - Konfidenzintervall, LIA – lokalisierte irreguläre Aktivierung, LA – linker Vorhof

Tabelle 32: Prädiktor für die Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern (VHF) im 12-Monats-Follow-up mit Grenzwertdefinierung (univariate logistische Regression)

Variable	univariat	
	Odds-Ratio (95%-KI)	p-Wert
Gesamtanzahl an abladierten häufigen LIA in LA (Ablation von ≥ 3 LIA vs. < 3 LIA)	0,100 (0,015-0,657)	0,016

Erläuterungen: n=29*. Bei den mit * markierten Parametern weicht die Anzahl der Fälle vom Gesamtkollektiv (n = 38) ab. Bei mit "vs." gekennzeichneten Gegenüberstellungen ist die erste jeweils die Referenzkategorie. *Abkürzungen:* KI - Konfidenzintervall, LIA – lokalisierte irreguläre Aktivierung, LA – linker Vorhof

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde das Mapping und die individuelle Ablation bei 38 Patientinnen und Patienten mit persistierendem VHF untersucht, bei denen eine Reablation mit dem neuartigen CDM (AcQMap-System, Acutus Medical) erfolgte. Dieses kontaktlose Bildgebungs- und Mappingsystem verwendet Ultraschall zur Erstellung der kompletten Vorhofanatomie und einen inversen Algorithmus zur Ableitung der Ladungsdichten auf der gesamten Vorhofwand. In kurzer Zeit lassen sich damit anatomische Rekonstruktionen sowie Aktivierungs-Karten (Propagation-Maps) generieren, mit deren Hilfe individuelle Trigger oder für die Aufrechterhaltung von VHF relevante Gebiete, sogenannte AP, außerhalb der PV erkannt und spezifisch ablatiert werden können. Diese AP werden in LIA, FF und LRA unterteilt (17, 18, 203, 204). Mit dieser individualisierten Ablationsstrategie konnte im Kollektiv der vorliegenden Studie eine VHF-Rezidivfreiheit von 72 % nach 12 Monaten und eine Freiheit von jeglichen Arrhythmien von 45 % erzielt werden. Als Prädiktor für die VHF-Freiheit wurde die Anzahl an Ablationen von Arealen mit dem spezifischen AP LIA identifiziert. Die Chance einer VHF-Freiheit lag 10 mal höher, wenn mehr als 60 Prozent der vorhandenen LIA ablatiert wurden. Klinische Baseline-Charakteristika, eine Erholung und / oder Reablation der PV sowie die periprozedurale Konversion in einen Sinusrhythmus beeinflussten das Outcome nicht, wobei Patientinnen und Patienten mit einer periprozeduralen Konversion in den Sinusrhythmus / in eine atriale Tachykardie signifikant mehr LIA in ihren Konversions-Maps aufwiesen. Die Anzahl häufiger AP im LA zu Beginn der Untersuchung war mit dem Geschlecht und der Anzahl an VHF-Ablationen im Vorfeld assoziiert, aber wiederum nicht mit einer Rekonnektierung der PV. Das CDM-Verfahren erwies sich als sicher. In einem Fall kam es zu einer Perikardtamponade, die komplikationslos drainiert wurde. Bei einem weiteren Fall trat eine Analgosedierung-bedingte Komplikation unabhängig vom Interventionsverfahren auf.

4.1 Mechanismen des persistierenden Vorhofflimmerns und ihre praktischen Auswirkungen

Die PVI bildet aktuell den Grundstein der ablativen Therapie bei paroxysmalem und persistierendem VHF (209). Dabei ist das Outcome bei paroxysmalem VHF mit einer VHF-Rezidivfreiheit von 70–80 % nach 1–4 Prozeduren gut (103-107). Beim persistierenden VHF ist jedoch die Rezidivfreiheit im Langzeitverlauf deutlich schlechter (112-114) und

liegt bei 43–69 % nach rund 2 Jahren (111). Bei Re-Prozeduren aufgrund eines VHF-Rezidivs zeigen bis zu 60 % der Fälle anhaltend isolierte PV (210, 211), was die Bedeutung von Mechanismen außerhalb der PV für die Initiierung und Aufrechterhaltung des VHF unterstreicht (13, 212). Die optimale Ablationsstrategie zur Verbesserung des Outcomes über eine PVI und / oder Re-Isolierung der PV hinaus ist bisher unzureichend untersucht (213-215).

Der Erfolg der Ablationstherapie hängt von der Erzeugung irreversibler Myokardläsionen und von der korrekten Identifikation und Ablation von Gewebe ab, das für die Initiierung und Aufrechterhaltung des VHF verantwortlich ist (12). Das elektrische Remodeling mit Verminderung des Kalziumeinstromes in die atrialen Herzmuskelzellen und konsekutiver Verkürzung der atrialen Refraktärzeit sowie des Aktionspotentials trägt ebenso zur Persistenz des VHF bei (61-63) wie das strukturelle Remodeling mit Fibrose, inflammatorischen Prozessen und Dysregulation der autonomen Innervierung (12). Laut aktuellen Hypothesen wird das VHF durch lokalisierte (fokale / wiedereinkehende) Trigger, Makro-Re-Entries und multiple atriale Wellen aufrechterhalten (37, 46, 49, 212). Eine weitere Theorie ist die endo- und epikardiale Dissoziation mit beidseitiger fibrillatorischer Aktivierung (59, 60). Bisherige empirische Ablationsstrategien, wie die zusätzliche Ablation von Linien oder eine Hinterwandisolation waren einer reinen PVI bezüglich des Outcomes nicht überlegen (113-115, 127, 216, 217). Auch die Elektrogramm-basierte CFAE-Ablation, die aktive VHF-Antriebsstrukturen oder Kollisionen von Aktivierungsfronten darstellen könnten (146), erzielten kein besseres Outcome (115, 126, 127, 147-149). Aufgrund dieser frustrierten Ergebnisse wurden individualisierte Ablationsstrategien entwickelt, die auf patientenspezifische Antriebsstrukturen oder lokale Fibroseareale abzielen. Die häufigste Methode zur Darstellung potentiell arrhythmogenen Substrats in den Vorhöfen ist das bipolare Voltage-Mapping (156). Die Ergebnisse sind unterschiedlich (158-162), da die lokalen Signalamplituden sowie die konsekutive Ausdehnung der potentiellen Fibroseareale von der Erregungsgeschwindigkeit und -richtung abhängen (218). Eine wichtige Entwicklung für das Verständnis der VHF-Pathophysiologie war das Konzept von Rotoren als Trigger / Antriebsstrukturen des VHF (51). Durch hochauflösende multipolare Basket-Mapping-Katheter sowie Körperoberflächen-Mapping ließen sich verschiedene Typen von Rotoren identifizieren und charakterisieren. Narayan et al. (219) beschrieben wenige, lokal relativ fixierte Rotoren als Hauptursache der VHF-Aufrechterhaltung. Dagegen identifizierten Haissaguerre et al. (220) Rotoren, die sich in Grenzzonen von fibrotischen Arealen befinden, ihre Lokalisation aber im Lauf der Zeit variieren. Obwohl beide Ansätze

initial vielversprechende Ergebnisse aufwiesen (173, 219-222), zeigten neuere Studien variable Effekte (155-157). Insbesondere der Mapping-Vorgang inklusive einer korrekten Signalerfassung und -verarbeitung ist komplex und bisher nicht standardisiert (12, 73, 167-169). Dynamische AP mit kontinuierlicher chaotischer Ausbreitung sowie fokalen Impulsen lassen sich zudem nur schwer mit den etablierten, spannungsbasierten, dreidimensionalen Mapping-Methoden und ihrer Punkt-bei-Punkt-Aufnahme des Vorhofes durch Abtasten der Vorhofwand erfassen, was das Potential globaler Mapping-Systeme unterstreicht (203).

4.2 Globales Charge-Density-Mapping bei persistierendem Vorhofflimmern

Das kontaktlose CDM nutzt beim VHF individualisierte Mapping- und Ablationsstrategien, in dem es ein globales endokardiales Propagation-Map auf der durch Ultraschall aufgenommenen Vorhofanatomie erstellt. Somit lassen sich patientenspezifische AP identifizieren, die für die Aufrechterhaltung von VHF verantwortlich sein könnten. Durch die verwendete Ladungsdichte (CD) statt dem Spannungsfeld bietet das Propagation-Map deutlich schärfere Bilder und ist somit nicht von den gleichen Limitationen betroffen wie das konventionelle Kontakt-Mapping (16, 196). Neben Fallberichten (196, 223) und Validierungsstudien (197, 198, 202, 203, 224) des AcQMap-Systems existieren bereits zwei weitere Studien zum Outcome von Patientinnen und Patienten mit persistierendem VHF nach individualisiertem Mapping und Ablation mithilfe des CDM. In der prospektiven, nicht-randomisierten UNCOVER-AF-Studie (18) erhielten 127 Patientinnen und Patienten mit persistierendem VHF eine Erstablation mithilfe des AcQMap-Systems. Endpunkt war neben der PVI die Ablation von AP außerhalb der PV bis zur Konversion in einen Sinusrhythmus und / oder der Elimination der AP. AP nahe der PV-Ostien wurden in die PVI eingeschlossen, Muster in der Nähe von anatomischen Barrieren (2 cm) wurden mit diesen verbunden, um potentielle Re-Entries zu vermeiden. Die VHF-Freiheit in dem Kollektiv betrug nach dieser individualisierten Ablationsstrategie nach 12 Monaten 72,5 % nach einer Prozedur und 93,5 % nach zwei Prozeduren. Shi et al. (17) abladierten im Ersteingriff prospektiv 40 Patientinnen und Patienten mit persistierendem VHF mit dem AcQMap-System. Die Ablationsstrategie sowie der Endpunkt waren mit der UNCOVER-AF-Studie vergleichbar. Neben einer PVI unter Einbezug Ostium-naher AP wurden die AP-Kerne im Vorhof mit Regionen nicht-leitender Grenzen (z. B. Mitralklappe oder PVI-Ablationslinie) verbunden (Core-to-Boundary). Das Ergebnis in der Gruppe wurde mit

dem von Patientinnen und Patienten mit persistierendem VHF verglichen (1:2, Propensity Score Matching), die eine konventionelle PVI und Hinterwandisolation erhielten. 48 Monate nach der Ablation hatten 68 % der Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe kein VHF / keine anderen atrialen Arrhythmien mehr vs. 46 % in der Kontrollgruppe. Nicht explizit beschrieben, aber grafisch dargestellt wurde das Ergebnis nach 12 Monaten mit circa 75 % vs. 60 % VHF-Freiheit in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe. Damit waren die Ergebnisse mit den Resultaten der UNCOVER-AF-Studie vergleichbar. In bis dato publizierten Studien zu VHF-Re-Prozeduren bei persistierendem VHF mit konventionellen Mapping- und Ablationsstrategien lagen die Erfolgsraten zwischen 53–77 %. Dabei erbrachten zusätzliche Ablationen im LA im Falle einer erforderlichen Re-PVI keinen zusätzlichen Benefit (136, 225, 226). Zudem zeigte sich bei bereits isolierten PV keine der angewandten Ablationsstrategien als überlegen (Linien, CFAE, Trigger) (213). In der RECOVER-AF-Studie (20), in der Patientinnen und Patienten mit persistierendem VHF nach einer ersten oder zweiten Re-Prozedur mit dem AcQMap-System ablatiert wurden, waren nach 12 Monaten 67 % der Fälle frei von VHF und 52,4 % frei von jeglichen atrialen Arrhythmien. 71 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zeigten re-konnectierte PV. In der vorliegenden Arbeit wurde nach einer Re-Prozedur mithilfe des AcQMap-Systems eine VHF-Rezidivfreiheit von 72 % nach 12 Monaten erzielt. Diese Erfolgsrate ist nur schwer mit den bisher vorliegenden anderen Studien zu Re-Ablationen zu vergleichen, da in den bisherigen Studien zu Re-Prozeduren nur Fälle mit einer einzigen VHF-Vorablation eingeschlossen wurden, während in der vorliegenden Studie die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt $2,2 \pm 1,0$ VHF-Vorablationen aufwiesen. Zusätzlich zeichneten sich die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Studie durch eine lange VHF-Anamnese von rund 7 Jahren, eine deutliche LA-Dilatation und in 71 % der Fälle durch eine anhaltende PVI zu Beginn der Re-Prozedur aus. Aufgrund der Existenz dieser mit VHF-Rezidiven assoziierten Charakteristika (192, 193, 226) ist die erzielte Erfolgsrate sehr vielversprechend.

4.2.1 Charakterisierung und Ablation von Aktivierungsmustern

Das AcQMap-System ermöglicht es, die globale fibrillatorische Aktivierung über den gesamten RA oder LA während des VHF darzustellen und spezifische räumliche und zeitliche Phänomene sowie pathologische Muster der Aktivierungsausbreitung zu identifizieren, die mögliche Ablationsziele bilden. Dabei konnten drei spezifische AP – LIA, FF und LRA – charakterisiert werden (17, 18, 203, 204). Zur Identifikation relevanter, zeitlich und

räumlich über den Prozedurverlauf relativ stabiler AP wurden eine lange Mapping-Sequenz (3 x 10 sec pro Mapping-Gruppe) gewählt und der Fokus auf Areale mit häufigen AP gelegt (202, 205). Der in das System integrierte AcQTrack-Algorithmus generierte vergleichbare Ergebnisse unabhängig vom Untersuchenden. Häufige LIA waren im Prozedurverlauf zeitlich und räumlich am stabilsten und im LA vorzugsweise anterior und posterior / inferior sowie im RA septal und lateral lokalisiert. FF folgten mit mäßiger Stabilität. Im LA lagen die FF ubiquitär, aber vor allem in der Nähe der PV / Ostien sowie anterior, im RA dagegen im Bereich der Venae cavae sowie septal. LRA zeigten die geringste räumliche und zeitliche Stabilität. Sie waren häufig mit LIA vergesellschaftet. Im LA traten sie insbesondere am Dach / anterior sowie posterior / inferior und im RA überwiegend lateral sowie septal auf. Die Ergebnisse der Mapping-Auswertung zur AP-Charakterisierung stimmen mit Befunden publizierter Studien zum AcQMap-System gut überein (17, 18, 203). Auch in der vorliegenden Studie war die Anzahl an AP und deren Verteilung unabhängig von der Isolation der PV. Die anatomisch stabile Verteilung der LIA lässt ein zugrundeliegendes Substrat vermuten, das für die Aufrechterhaltung von VHF mitverantwortlich sein kann. Obwohl in bisherigen Studien, in denen Voltage-Mapping mit CDM verglichen wurde, kein klarer Zusammenhang zwischen Low-Voltage-Arealen und AP nachweisbar war, zeigten Areale mit LIA veränderte Leitungseigenschaften in Stimulations-Manövern, die im Rest des Vorhofs nicht vorkamen (205, 224). Eine mögliche Erklärung sind zum Beispiel erste durch eine interstitielle Fibrose bedingte, strukturelle Veränderungen, die beim VHF als Substrat für die lokale irreguläre Aktivierung dienen (202). Da die Signalamplituden beim Voltage-Mapping von Faktoren wie der Ausbreitungsrichtung und -geschwindigkeit (218) abhängen, entgehen diese Areale möglicherweise partiell dem konventionellen Mapping-System. Auch stimmt die durch die MRT visualisierte Fibroselast in VHF-Patientinnen und -Patienten nicht direkt mit der in den Voltage-Maps überein (227, 228). Stabile, häufige LIA könnten demnach Regionen struktureller Inhomogenität darstellen, die für den Prozess des Brechens atrialer Wellen und der fibrillatorischen Weiterleitung und damit Persistenz des VHF verantwortlich sind (202). Häufige FF scheinen aufgrund ihrer anatomischen Verteilung und Stabilität fokale Trigger und Mikro-Re-Entries darzustellen. In vorliegender Studie hatten Frauen mehr FF als Männer, dies würde mit bisherigen Studien zu extrapulmonalen Triggern übereinstimmen (40, 191). Weiter werden auch Durchbrüche der Fibrillationswellen von epikardial nach endokardial diskutiert, die transient, aber auch zum Teil anatomisch fixiert sein können (59, 60). Ob Areale mit FF als Ablationsziel dienen können, ist bisher noch nicht gänzlich

geklärt. Der Befund, dass bei einer steigenden Anzahl von VHF-Vorablationen im Baseline-Map auch die Anzahl häufiger FF außerhalb der PV zunimmt, impliziert, dass auch diese als Trigger / Driver-Mechanismen für die Aufrechterhaltung des VHF mitverantwortlich sind.

Die in der vorliegenden Arbeit gemachte Beobachtung, dass LRA von den untersuchten AP räumlich und zeitlich am wenigsten stabil sind, stimmt mit den Ergebnissen bisheriger AcQMap-Studien überein. Auch Studien zu Rotoren und AP basierend auf epikardialen Mapping / Körperoberflächen-Mapping unterstützen diese Beobachtung (222, 229-231). Dagegen beschrieben Narayan et al. (219), gestützt auf Basket-Mapping-Katheter und Phasen-Mapping, auch einige stabile Rotoren. Ob rotierende AP passive Phänomene sind oder aktive Trigger / Driver darstellen, ist unklar. Rotierende AP zeigten sich in älteren Studien oftmals in Regionen mit dominanten Amplitudenfrequenzen sowie kürzerer Zykluslänge (231, 232). Die Zahl der Rotoren im Baseline-Map lag höher, wenn zu Untersuchungsbeginn ein VHF vorlag; eine Adenosin-Gabe während der Untersuchung erhöhte die Anzahl (232). In bestimmten Arealen sind LRA häufig mit LIA vergesellschaftet, sodass möglicherweise das zugrundeliegende strukturelle oder funktionelle Substrat beide AP begünstigt und / oder sie eine funktionelle Kopplung besitzen (203). Da eine Ablation der AP zum Teil zur Konversion in den Sinusrhythmus führt, könnten hochfrequente, stabile LRA, insbesondere in der Nähe zu LIA, wichtige VHF-Aufrechterhalter darstellen und somit als Ablationsziel dienen, wohingegen instabile und niederfrequente rotierende Aktivitäten am ehesten als Bystander zu bewerten sein könnten (17, 219, 222). Mit dem AcQMap-System wurde in Abhängigkeit der AP-Verteilung vor allem am Dach, anteroseptal sowie posterior/ inferior ablatiert, dies individuell unterschiedlich und zum Teil ausserhalb von etablierten Ablationslinien sowie der Hinterwand. Insbesondere zeigten Pannone et al. (204), dass durch eine PVI und Hinterwandisolation mit Kryoballon keine globale Reduktion von LIA und FF im CDM zu erzielen war. Dies impliziert, dass einige AP bei der Verwendung empirischer Ablationsansätze nicht erfasst werden. Laut Shi et al. (17) zeigte ein individueller Ablationsansatz ein signifikant besseres Ergebnis als eine PVI und eine empirische Hinterwandisolation. Insbesondere in Reprozeduren mit bereits isolierten PV kann die globale Darstellung der elektrischen Aktivierung im LA während VHF helfen, patientenspezifische AP zu identifizieren, die für die Aufrechterhaltung des VHF mitverantwortlich sind (20). In der vorliegenden Studie führte die Ablationsthe-

rapie zu einer signifikanten Reduktion von häufigen LIA sowie FF. Dieser Befund suggeriert, dass ein individueller Ablationsansatz bei persistierendem VHF insbesondere in Re-Prozeduren zu favorisieren ist (20).

4.2.2 Prozedurale Konversion in einen Sinusrhythmus / in eine atriale Tachykardie

Der Endpunkt der Ablationstherapie bei Patientinnen und Patienten mit persistierendem VHF nach Isolation der PV ist bislang unklar. Die periprozedurale Konversion in einen Sinusrhythmus erwies sich in bisherigen Studien nur teilweise mit einer VHF-Rezidivfreiheit im Langzeitverlauf assoziiert (20, 113, 122-125). Prinzipiell ist anzunehmen, dass bei einer Terminierung des VHF durch Ablation ein für dessen Aufrechterhaltung wichtiges Substrat / AP modifiziert wurde, was zur Verbesserung des Outcomes beitragen könnte. Da aber bestimmte AP und Rotoren, wie beschrieben, eine zeitlich und räumlich begrenzte Stabilität aufweisen (222, 229-231), sind sie möglicherweise nur vorübergehend für die Aufrechterhaltung des VHF verantwortlich. Zudem können neue Mechanismen entstehen, insbesondere bei fortgeschrittenem elektromechanischem Remodeling der Vorhöfe. Auch initial vermeintlich erfolgreich ablatiertes Gewebe kann sich im Verlauf wieder erholen und als Substrat für neue AP dienen (124). In bisherigen CDM-Studien führte die Ablation spezifischer AP in 29–68 % der Fälle zur periprozeduralen Konversion in den Sinusrhythmus (17, 18, 20). Als Ziel dienten überwiegend LIA sowie eine Kombination aus LIA und LRA in anterioren und posterioren linksatrialen Arealen und am Dach des LA (17). In der vorliegenden Studie zeigten 23,7 % der Kohorte eine Konversion in den Sinusrhythmus. Trotz der geringen Größe der Kohorte ist die Konversionsrate mit der der RECOVER-AF Studie (29 %) (20) vergleichbar. Allerdings war die Konversion in unserem Kollektiv nicht mit einer höheren Erfolgsrate assoziiert. In den sieben Fällen mit Konversion und identifizierbaren Ablationszielen bei der Konversion lagen diese - ähnlich wie in der Studie von Shi et al. (17) - in anterioren und inferioren Arealen und am Dach des LA, wobei neben LRA und LIA in drei Fällen auch FF vorlagen. Der Gruppenvergleich der Fälle mit und ohne Konversion ergab keine signifikanten Differenzen in den klinischen Basis-Charakteristika, jedoch Unterschiede bei den AP. Patientinnen und Patienten mit Konversion zeigten signifikant häufiger FF in den Re-Maps sowie weniger häufige LRA. Pope et. al (232) konnten nachweisen, dass die Gabe von Adenosin zu einer signifikanten Zunahme von LRA führt. Adenosin bewirkt eine Verkürzung des Aktionspotentials sowie der Refraktärzeit, was dem elektrischem Remodeling bei anhaltendem VHF nahekommt. Möglicherweise ist somit das Auftreten weniger häufiger LRA als Zeichen einer besseren

atrialen Funktion zu werten. Zudem wurde beschrieben, dass eine höhere FF-Anzahl mit einer periprozeduralen Konversion assoziiert ist und Patientinnen und Patienten mit paroxysmalem VHF meist weniger LRA und mehr FF aufweisen (200). In den univariaten Regressionsanalysen erwiesen sich jedoch nur die Anzahl, die Regionen und die Ablation von (neuen) LIA mit der Konversion in den Sinusrhythmus assoziiert. In der multivariaten Regressionsanalyse blieb nur die Assoziation der Anzahl neuer LIA als unabhängiger Parameter mit der Erfolgsrate bestehen. Dieses Ergebnis ist mit den Ergebnissen von Shi et al. (17) gut vergleichbar. Obwohl LIA als räumlich und zeitlich stabil gelten, könnten der zum Teil bereits regulierte Rhythmus sowie erfolgte Ablationen eine Ausdehnung der vorhandenen AP und / oder die Entstehung neuer AP begünstigen. Neben besonderem Augenmerk auf LIA scheint folglich der Map-/Ablate-/Remap-Vorgang zur Evaluation der globalen Veränderung der AP über den zeitlichen Verlauf und nach durchgeführten Ablationen essentiell und könnte zu einer höheren Rate an periprozeduralen Konversionen führen.

4.2.3 Erfolgsprädiktoren für Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern

Zu den Einflussfaktoren auf die VHF-Rezidivfreiheit zählen neben dem Alter, dem Geschlecht und der LA-Dilatation auch die Dauer sowie die Persistenz des VHF (192, 193). Die periprozedurale Konversion in einen Sinusrhythmus durch die Ablation sowie ein bestehender oder zügig eintretender Sinusrhythmus wurden von einigen Autoren, wie erläutert, als positive Einflussfaktoren für den Langzeitverlauf beschrieben (113, 124, 125). Nach Re-Prozeduren erwiesen sich die LA-Größe sowie Re-Konnektierungen von PV als für den Langzeit-Erfolg relevant. Patienten und Patientinnen mit größerem LA sowie mit wenigen PV-Re-Konnektierungen weisen häufiger Rezidive auf (213, 233, 234). In der RECOVER-AF-Studie (20) kam es bevorzugt zu einem VHF-freien Verlauf, wenn zuvor nur eine PVI erfolgte sowie die Ablation in einen Sinusrhythmus gelang. In der vorliegenden Studie zeigten die periprozedural in einen Sinusrhythmus konvertierten Patientinnen und Patienten keinen besseren Verlauf. Auch weitere klinische Parameter wie kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, LA-Größe sowie Anzahl an VHF-Ablationen waren in dem von uns untersuchten Kollektiv nicht mit dem Langzeit-Erfolg assoziiert. Im Gruppenvergleich (VHF-Rezidivfreiheit ja / nein) wurde bei den Patientinnen und Patienten frei von VHF signifikant mehr neue häufige LRA im Prozedurverlauf sowie insgesamt mehr häufige LIA abladiert. Die Chance, nach 12 Monaten kein VHF mehr zu haben, war 10 mal höher, wenn über 60 Prozent der vorhandenen LIA ausserhalb der PV abladiert wurden.

Diese Befunde unterstützen erneut die Bedeutung der LIA für die Aufrechterhaltung des VHF und mögliche positive Auswirkungen auf den Langzeitverlauf durch die Modifikation des zugrundeliegenden Substrats.

4.2.4 Atriale Tachykardie als Rezidiv-Arrhythmie

Atriale Tachykardien / atypisches Vorhofflattern machen bis zu 50 % der Rezidiv-Arrhythmien nach VHF-Ablationen aus (12). Zu den zugrundeliegenden Mechanismen gehören fokale Mikro-Re-Entries im Falle re-konnectierter PV sowie Makro-Re-Entry-Tachykardien um anatomische Hindernisse oder um nicht- oder schlecht leitendes Gewebe, das durch einen fortschreitenden fibrotischen Umbau der Vorhöfe oder vorherige Ablation entstanden ist (235-237). Insbesondere kann das Verfehlen eines persistierenden transmuralen Blocks bei einer Linienablation zum Auftreten einer linksatrialen Makro-Re-Entry-Tachykardie führen (128-130). Die in der vorliegenden Studie und anderen AcQMap-Studien angewandte Core-to-Boundary Ablation zielt darauf ab, den Kern bestimmter AP mit einer nicht-leitenden Struktur zu verbinden (17, 18, 20), um Makro-Re-Entry-Tachykardien zu vermeiden (206, 207). In der vorliegenden Studie zeigten 38 % der Patientinnen und Patienten (18 von 29) eine atriale Tachykardie / Vorhofflattern als Rezidiv-Arrhythmie. In sechs dieser Fälle erfolgte eine Re-Prozedur, in der sich jeweils Mikro- oder Makro-Reentry-Tachykardien aufgrund der Leitungserholung abladiertes Core-to-Boundary-Linien darstellten. Folglich ist die Prüfung des Fortbestehens eines bidirektionalen Leitungsblocks über gesetzte Linien sowie eine Prüfung des Ausmaßes des generierten Substrats auch bei dieser Ablationsstrategie essentiell. Dennoch existieren Hinweise, dass die atriale Tachykardie / das Vorhofflattern als Rezidiv-Arrhythmie im Verlauf ein besseres Outcome besitzen. Laut Ammar et al. (238) wurde das zugrundeliegende Substrat durch die initiale VHF-Ablation so verändert, dass ein VHF nicht mehr auftreten (238) und das Auftreten von atrialen Tachykardien / Vorhofflattern als Rezidiv-Arrhythmien als Schritt in Richtung eines längerfristigen Sinusrhythmus erhaltenes gewertet werden kann.

4.3 Methodenkritik und Limitationen der Arbeit

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, nicht randomisierte Studie über ein neuartiges Mapping-System. Eine mit dem Mapping-System behandelte

Interventionsgruppe wurde bereits in der Core-to-Boundary Studie von Shi et al. (17) mittels Propensity-Score Matching mit einer Kontrollgruppe verglichen und zeigte in diesem Kontext ein signifikant besseres Outcome.

Die vorliegende Studie fußt auf einem komplexen Patientinnen- und Patientengut mit individueller, oftmals jahrelanger Arrhythmieanamnese und diversen Vorablationen. Im Gegensatz zu anderen Studien, die Re-Prozeduren mit dem gleichen Mapping-System bei persistierendem VHF untersuchten (z. B. RECOVER-AF-Studie (20)), wurden in die vorliegende Studie auch Fälle mit mehr als zwei Vorablationen sowie Patientinnen und Patienten mit implantiertem Herzschrittmacher / ICD und struktureller Herzerkrankung eingeschlossen. Dieses Vorgehen könnte die Rezidivfreiheitsrate der atrialen Arrhythmien verringert haben. Die AcQMap-Daten wurden retrospektiv erneut bearbeitet und ausgewertet, da beim Mapping und bei der AcQTrack-Algorithmus-Auswertung in Abhängigkeit vom Operierenden periprozedural Unterschiede bestanden. Insbesondere wurden teilweise weniger und kürzere Mapping-Segmente verwendet, so dass bestimmte AP möglicherweise übersehen und damit nicht als Ablationsziel ausgewählt wurden. Zudem lagen keine Informationen über die Dauer der gesamten Ablation vor und es fehlten zum Teil Angaben, ob der Ablationskatheter mit und ohne Anpressdruckmessung verwendet wurde, was ebenfalls das Ablationsergebnis beeinflussen könnte (90, 94). Zudem wurde nur bei 31,7 % der Patientinnen und Patienten der RA im VHF gemappt; meist wurde nur ein Baseline-Map aufgenommen. Möglicherweise hat die niedrige Fallzahl dazu beigetragen, dass für das Mapping und die Ablation hier keine signifikanten Effekte auf das Ergebnis nachweisbar waren. Die Follow-up-Daten nach 12 Monaten lagen nicht für alle Fälle vor, so dass für die finale Regressionsanalyse zur VHF-Rezidivfreiheit die Kohorte nochmals kleiner wurde. Zudem fehlten EKG-Aufzeichnungen zwischen den Follow-up-Terminen, sodass keine Aussagen zu möglichen Rezidiven atrialer Arrhythmien in der Zwischenzeit getroffen werden konnten. Diese Limitation betrifft aber alle VHF-Studien, die sich nach den aktuellen Leitlinien richten (3, 12). Trotz der aufgeführten Limitationen waren die nachgewiesenen AP-Eigenschaften gut mit den Befunden bisheriger Studien vergleichbar (17, 18, 203). Ebenso glich die 12-Monates-Erfolgsrate in der vorliegenden Studie dem Ergebnis in der kürzlich publizierten RECOVER-AF-Studie (20). Diese Ergebnisse implizieren, dass trotz unterschiedlicher Mapping-Längen, Zahl an Remaps sowie Verwendung des AcQ-Track-Algorithmus wesentliche häufige AP korrekt identifiziert und ablatiert wurden. Für zukünftige Analysen wäre eine Standardisierung der Dauer der analysierten Maps sowie standardisierte Einstellung der Parameter des

AcQTrack-Algorithmus wünschenswert. Dieses Ziel wird in aktuell laufenden Studien verfolgt (20).

4.4 Schlussfolgerungen

Aktuell ist der Erfolg der interventionellen Therapie bei persistierendem VHF begrenzt, da das zugrundeliegende Substrat sowie die Trigger / Driver außerhalb der PV nicht gänzlich verstanden sind (13, 212). Dieses fehlende Verständnis erschwert die Entwicklung einer standardisierten Ablationsstrategie in Re-Prozeduren bei bereits isolierten PV (213-215) und spricht für eine Individualisierung der Ablationstherapie. Mit einem globalen CDM wird dies ermöglicht, da es individuelle AP darstellen kann, die für die Aufrechterhaltung von VHF verantwortlich sein können. In der vorliegenden Studie wurden Re-Prozeduren bei Patientinnen und Patienten mit persistierendem VHF mit dem AcQMap-System (Acutus Medical) durchgeführt. Die Ablation der AP führte zu einer VHF-Rezidivfreiheit von 72 % nach 12 Monaten. Die Ablation von Gebieten mit lokalisierter irregulärer Aktivierung (LIA) erwies sich als besonders wichtig für den langfristigen Ablationserfolg. Die Befunde belegen das Potential dieser Mapping- und Ablationsstrategie für die Therapie von persistierendem VHF. Zur Validierung der Ergebnisse sind größere randomisierte Studien mit standardisierten Mapping-Strategien und AP-Charakterisierungen erforderlich.

Literaturverzeichnis

1. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, Gupta D. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16(7):965-72.
2. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau J-P, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, Group ESD. 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. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373-498.
4. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH, Jr., Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
5. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS, American Heart Association Council on E, Prevention Statistics C, Stroke Statistics S. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
6. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746-51.
7. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I, Vartiainen E, Sans S, Pasterkamp G, Hughes M, Costanzo S, Donati MB, Jousilahti P, Linneberg A, Palosaari T, de Gaetano G, Bobak M, den Ruijter HM, Mathiesen E, Jorgensen T, Soderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB, BiomarCa REC. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136(17):1588-97.

8. Currie CJ, Jones M, Goodfellow J, McEwan P, Morgan CL, Emmas C, Peters JR. Evaluation of survival and ischaemic and thromboembolic event rates in patients with non-valvar atrial fibrillation in the general population when treated and untreated with warfarin. *Heart*. 2006;92(2):196-200.
9. Saksena S, Slee A. Atrial fibrillation and its pernicious role in heart failure with preserved ejection fraction: a new frontier in interventional electrophysiology. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;51(2):89-90.
10. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(23):2920-5.
11. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, Camm J, Akhtar M, Luderitz B. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1303-9.
12. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, de Groot N, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275-e444.
13. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim YH, Lip GY, Ma CS, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, Van Wagoner DR, Nattel S, Document Reviewers: Osmar A, Centurion K-HKKKPJLSMSJHS, Gaurav AU, Review coordinator: Alena S. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: Definition, characterisation, and clinical implication. *J Arrhythm*. 2016;32(4):247-78.
14. Kuklik P, Zeemering S, van Hunnik A, Maesen B, Pison L, Lau DH, Maessen J, Podziemski P, Meyer C, Schaffer B, Crijns H, Willems S, Schotten U. Identification of Rotors during Human Atrial Fibrillation Using Contact Mapping and Phase Singularity Detection: Technical Considerations. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2017;64(2):310-8.
15. Kuklik P, Schaffer B, Hoffmann BA, Ganesan AN, Schreiber D, Moser JM, Akbulak RO, Sultan A, Steven D, Maesen B, Schotten U, Meyer C, Willems S. Local Electrical Dyssynchrony during Atrial Fibrillation: Theoretical Considerations and Initial Catheter Ablation Results. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164236.
16. Grace A, Verma A, Willems S. Dipole Density Mapping of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2017;38(1):5-9.

17. Shi R, Chen Z, Pope MTB, Zaman JAB, Debney M, Marinelli A, Boyalla V, Sathishkumar A, Karim N, Cantor E, Valli H, Haldar S, Jones DG, Hussain W, Markides V, Betts TR, Wong T. Individualized ablation strategy to treat persistent atrial fibrillation: Core-to-boundary approach guided by charge-density mapping. *Heart Rhythm*. 2021;18(6):862-70.
18. Willems S, Verma A, Betts TR, Murray S, Neuzil P, Ince H, Steven D, Sultan A, Heck PM, Hall MC, Tondo C, Pison L, Wong T, Boersma LV, Meyer C, Grace A. Targeting Nonpulmonary Vein Sources in Persistent Atrial Fibrillation Identified by Noncontact Charge Density Mapping: UNCOVER AF Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(7):e007233.
19. Baykaner T, Rogers AJ, Meckler GL, Zaman J, Navara R, Rodrigo M, Alhusseini M, Kowalewski CAB, Viswanathan MN, Narayan SM, Clopton P, Wang PJ, Heidenreich PA. Clinical Implications of Ablation of Drivers for Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(5):e006119.
20. Betts TR, Good WW, Melki L, Metzner A, Grace A, Verma A, Murray S, James S, Wong T, Boersma LVA, Steven D, Sultan A, Busch S, Neuzil P, de Asmundis C, Lee J, Szili-Török T. Treatment of pathophysiologic propagation outside of the pulmonary veins in retreatment of atrial fibrillation patients: RECOVER AF study. *EP Europace*. 2023.
21. Glover B, Brugada P. *Clinical Handbook of Cardiac Electrophysiology* Springer; 2016.
22. Li J, Gao M, Zhang M, Liu D, Li Z, Du J, Hou Y. Treatment of atrial fibrillation: a comprehensive review and practice guide. *Cardiovasc J Afr*. 2020;31(3):153-8.
23. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Group ESCSD. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
24. Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Van Gelder IC, Heidbuchel H, Hindricks G, Camm AJ. The 4S-AF Scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): A Novel Approach to In-Depth Characterization (Rather than Classification) of Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost*. 2021;121(3):270-8.
25. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Haldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
26. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(11):639-54.
27. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, Villalon ML, Vasan RS, Pencina MJ, Levy D, Larson MG, Ellinor PT, Benjamin EJ. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2010;304(20):2263-9.

28. Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen SP, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(10):917-21.
29. Cheniti G, Vlachos K, Pambrun T, Hooks D, Frontera A, Takigawa M, Bourier F, Kitamura T, Lam A, Martin C, Dumas-Pommier C, Puyo S, Pillois X, Duchateau J, Klotz N, Denis A, Derval N, Jais P, Cochet H, Hocini M, Haissaguerre M, Sacher F. Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation. *Front Physiol.* 2018;9:1458.
30. Haissaguerre M, Marcus FI, Fischer B, Clementy J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994;5(9):743-51.
31. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clementy J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation.* 1997;95(3):572-6.
32. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659-66.
33. Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Anderson RH. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10(11):1525-33.
34. Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11(8):888-94.
35. Weiss C, Gocht A, Willems S, Hoffmann M, Risius T, Meinertz T. Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(9):1352-6.
36. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, Nattel S. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol.* 2003;551(Pt 3):801-13.
37. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res.* 2014;114(9):1483-99.
38. Hirose M, Laurita KR. Calcium-mediated triggered activity is an underlying cellular mechanism of ectopy originating from the pulmonary vein in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(4):H1861-7.
39. Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, Jais P, Janse MJ, Haissaguerre M, De Bakker JM. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation.* 2002;105(20):2442-8.
40. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, Huang JL, Lee KT, Chen YJ, Cheng JJ, Chen SA. Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: implication for catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):1054-9.
41. Hung Y, Lo LW, Lin YJ, Chang SL, Hu YF, Chung FP, Tuan TC, Chao TF, Liao JN, Walia R, Te ALD, Yamada S, Lin CH, Chang YT, Lin CY, Chan CS, Liao YC, Raharjo

- S, Allamsetty S, Chen SA. Characteristics and long-term catheter ablation outcome in long-standing persistent atrial fibrillation patients with non-pulmonary vein triggers. *Int J Cardiol.* 2017;241:205-11.
42. Hansen BJ, Zhao J, Csepe TA, Moore BT, Li N, Jayne LA, Kalyanasundaram A, Lim P, Bratasz A, Powell KA, Simonetti OP, Higgins RS, Kilic A, Mohler PJ, Janssen PM, Weiss R, Hummel JD, Fedorov VV. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *Eur Heart J.* 2015;36(35):2390-401.
 43. Spach MS, Dolber PC, Heidlage JF. Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle. A model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation. *Circ Res.* 1988;62(4):811-32.
 44. Hansen BJ, Csepe TA, Zhao J, Ignozzi AJ, Hummel JD, Fedorov VV. Maintenance of Atrial Fibrillation: Are Reentrant Drivers With Spatial Stability the Key? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(10).
 45. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J.* 1964;67:200-20.
 46. Allesie M, editor *Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation* 1985.
 47. Lee S, Khrestian CM, Sahadevan J, Waldo AL. Reconsidering the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2020;17(11):1976-83.
 48. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allesie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation.* 1994;89(4):1665-80.
 49. Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101(4):584-92.
 50. Chen J, Mandapati R, Berenfeld O, Skanes AC, Gray RA, Jalife J. Dynamics of wavelets and their role in atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Cardiovasc Res.* 2000;48(2):220-32.
 51. Pandit SV, Jalife J. Rotors and the dynamics of cardiac fibrillation. *Circ Res.* 2013;112(5):849-62.
 52. Davidenko JM, Pertsov AV, Salomonsz R, Baxter W, Jalife J. Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. *Nature.* 1992;355(6358):349-51.
 53. Jalife J. Deja vu in the theories of atrial fibrillation dynamics. *Cardiovasc Res.* 2011;89(4):766-75.
 54. Skanes AC, Mandapati R, Berenfeld O, Davidenko JM, Jalife J. Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation.* 1998;98(12):1236-48.
 55. Bray MA, Wikswo JP. Considerations in phase plane analysis for nonstationary reentrant cardiac behavior. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2002;65(5 Pt 1):051902.

56. Lazar S, Dixit S, Marchlinski FE, Callans DJ, Gerstenfeld EP. Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2004;110(20):3181-6.
57. Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O, Chen J, Samie FH, Jalife J. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2001;103(21):2631-6.
58. Stiles MK, Brooks AG, John B, Shashidhar, Wilson L, Kuklik P, Dimitri H, Lau DH, Roberts-Thomson RL, Mackenzie L, Willoughby S, Young GD, Sanders P. The effect of electrogram duration on quantification of complex fractionated atrial electrograms and dominant frequency. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(3):252-8.
59. van der Does LJME, Kik C, Bogers AJJC, Allessie MA, de Groot NMS. Dynamics of Endo- and Epicardial Focal Fibrillation Waves at the Right Atrium in a Patient With Advanced Atrial Remodelling. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(10):1260.e19-.e21.
60. Lee S, Sahadevan J, Khrestian CM, Cakulev I, Markowitz A, Waldo AL. Simultaneous Batrial High-Density (510-512 Electrodes) Epicardial Mapping of Persistent and Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation in Patients: New Insights Into the Mechanism of Its Maintenance. *Circulation*. 2015;132(22):2108-17.
61. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):230-46.
62. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91(1):265-325.
63. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002;415(6868):219-26.
64. Sun H, Gaspo R, Leblanc N, Nattel S. Cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. *Circulation*. 1998;98(7):719-27.
65. Habibi M, Lima JA, Khurram IM, Zimmerman SL, Zipunnikov V, Fukumoto K, Spragg D, Ashikaga H, Rickard J, Marine JE, Calkins H, Nazarian S. Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(2):e002769.
66. Verheule S, Tuyls E, Gharaviri A, Hulsmans S, van Hunnik A, Kuiper M, Serroyen J, Zeemering S, Kuijpers NH, Schotten U. Loss of continuity in the thin epicardial layer because of endomysial fibrosis increases the complexity of atrial fibrillatory conduction. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(1):202-11.
67. Hansen BJ, Zhao J, Fedorov VV. Fibrosis and Atrial Fibrillation: Computerized and Optical Mapping; A View into the Human Atria at Submillimeter Resolution. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(6):531-46.
68. Cabo C, Pertsov AM, Davidenko JM, Baxter WT, Gray RA, Jalife J. Vortex shedding as a precursor of turbulent electrical activity in cardiac muscle. *Biophys J*. 1996;70(3):1105-11.
69. Starobin JM, Zilberter YI, Rusnak EM, Starmer CF. Wavelet formation in excitable cardiac tissue: the role of wavefront-obstacle interactions in initiating high-frequency fibrillatory-like arrhythmias. *Biophys J*. 1996;70(2):581-94.

70. Sampson KJ, Henriquez CS. Interplay of ionic and structural heterogeneity on functional action potential duration gradients: Implications for arrhythmogenesis. *Chaos*. 2002;12(3):819-28.
71. Comtois P, Nattel S. Interactions between cardiac fibrosis spatial pattern and ionic remodeling on electrical wave propagation. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011;2011:4669-72.
72. Morgan R, Colman MA, Chubb H, Seemann G, Aslanidi OV. Slow Conduction in the Border Zones of Patchy Fibrosis Stabilizes the Drivers for Atrial Fibrillation: Insights from Multi-Scale Human Atrial Modeling. *Front Physiol*. 2016;7:474.
73. Roney CH, Cantwell CD, Bayer JD, Qureshi NA, Lim PB, Tweedy JH, Kanagaratnam P, Peters NS, Vigmond EJ, Ng FS. Spatial Resolution Requirements for Accurate Identification of Drivers of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(5):e004899.
74. Leone O, Boriani G, Chiappini B, Pacini D, Cenacchi G, Martin Suarez S, Rapezzi C, Bacchi Reggiani ML, Marinelli G. Amyloid deposition as a cause of atrial remodelling in persistent valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2004;25(14):1237-41.
75. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm*. 2009;6(4):454-60.
76. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, Amour J, Leprince P, Dutour A, Clement K, Hatem SN. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J*. 2015;36(13):795-805a.
77. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2014;114(9):1500-15.
78. Arora R. Recent insights into the role of the autonomic nervous system in the creation of substrate for atrial fibrillation: implications for therapies targeting the atrial autonomic nervous system. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(4):850-9.
79. Gould PA, Yui M, McLean C, Finch S, Marshall T, Lambert GW, Kaye DM. Evidence for increased atrial sympathetic innervation in persistent human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(8):821-9.
80. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(11):627-8.
81. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway and Healthcare Costs in Atrial Fibrillation: The ATHERO-AF Study. *Am J Med*. 2019;132(7):856-61.
82. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(7):1261-7.
83. Potpara TS, Mujovic N. Integrating multiple aspects of care for better management of atrial fibrillation: teamwork between physicians and patients. *Kardiol Pol*. 2019;77(4):415-6.

84. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2019;119(10):1695-703.
85. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJ, Race, Investigators A. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace.* 2006;8(11):935-42.
86. Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnold L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace.* 2007;9(7):498-505.
87. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidbüchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck K-H, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns HJGM, Breithardt G. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(14):1305-16.
88. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bänsch D. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(5):417-27.
89. Middeldorp ME, Ariyaratnam J, Lau D, Sanders P. Lifestyle modifications for treatment of atrial fibrillation. *Heart.* 2020;106(5):325-32.
90. 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.
91. Borggrefe M, Hindricks G, Haverkamp W, Breithardt G. Catheter ablation using radiofrequency energy. *Clin Cardiol.* 1990;13(2):127-31.
92. Beiert T, Schrickel JW. [Catheter ablation of cardiac arrhythmias : Forms of energy and biophysical principles]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2019;30(4):330-5.
93. Demazumder D, Mirotznik MS, Schwartzman D. Biophysics of radiofrequency ablation using an irrigated electrode. *J Interv Card Electrophysiol.* 2001;5(4):377-89.
94. Haines DE, Strunk AR, Novichenok A, Kirchhof N, Stewart M. The Biophysics of Passive Convective Cooling During Catheter Ablation with Gold versus Platinum Electrodes and Multielectrode Phased Radiofrequency Energy Delivery. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(11):1257-61.
95. Davalos RV, Mir LM, Rubinsky B. Tissue Ablation with Irreversible Electroporation. *Annals of Biomedical Engineering.* 2005;33(2):223-31.
96. Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible Electroporation: A New Ablation Modality — Clinical Implications. *Technology in Cancer Research & Treatment.* 2007;6(1):37-48.

97. Koruth J, Kuroki K, Iwasawa J, Enomoto Y, Viswanathan R, Brose R, Buck ED, Speltz M, Dukkipati SR, Reddy VY. Preclinical evaluation of pulsed field ablation: electrophysiological and histological assessment of thoracic vein isolation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2019;12(12):e007781.
98. Koruth JS, Kuroki K, Kawamura I, Brose R, Viswanathan R, Buck ED, Donskoy E, Neuzil P, Dukkipati SR, Reddy VY. Pulsed field ablation versus radiofrequency ablation: esophageal injury in a novel porcine model. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2020;13(3):e008303.
99. van Driel VJ, Neven K, van Wessel H, Vink A, Doevendans PA, Wittkampf FH. Low vulnerability of the right phrenic nerve to electroporation ablation. *Heart Rhythm*. 2015;12(8):1838-44.
100. van Driel VJ, Neven KG, van Wessel H, du Pré BC, Vink A, Doevendans PA, Wittkampf FH. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation: electroporation versus radiofrequency. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(4):734-8.
101. Shtembari J, Shrestha DB, Pathak BD, Dhakal B, Upadhaya Regmi B, Patel NK, Shantha GPS, Kalahasty G, Kaszala K, Koneru JN. Efficacy and Safety of Pulsed Field Ablation in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023;12(2).
102. Gupta A, Perera T, Ganesan A, Sullivan T, Lau DH, Roberts-Thomson KC, Brooks AG, Sanders P. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(6):1082-8.
103. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2):e004549.
104. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Pehrson SM, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart*. 2017;103(5):368-76.
105. Sawhney N, Anousheh R, Chen WC, Narayan S, Feld GK. Five-year outcomes after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2009;104(3):366-72.
106. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, Pierce WJ, Steinberg JS. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(7):661-7.
107. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Kokturk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck KH. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010;122(23):2368-77.
108. Berger WR, Meulendijks ER, Limpens J, van den Berg NWE, Neefs J, Driessen AHG, Krul SPJ, van Boven WJP, de Groot JR. Persistent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of invasive strategies. *Int J Cardiol*. 2019;278:137-43.

109. Mansour M, Calkins H, Osorio J, Pollak SJ, Melby D, Marchlinski FE, Athill CA, Delaughter C, Patel AM, Gentlesk PJ, DeVille B, Macle L, Ellenbogen KA, Dukkipati SR, Reddy VY, Natale A. Persistent Atrial Fibrillation Ablation With Contact Force-Sensing Catheter: The Prospective Multicenter PRECEPT Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(8):958-69.
110. Voskoboinik A, Moskovitch JT, Harel N, Sanders P, Kistler PM, Kalman JM. Revisiting pulmonary vein isolation alone for persistent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2017;14(5):661-7.
111. Clarnette JA, Brooks AG, Mahajan R, Elliott AD, Twomey DJ, Pathak RK, Kumar S, Munawar DA, Young GD, Kalman JM, Lau DH, Sanders P. Outcomes of persistent and long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2018;20(FI_3):f366-f76.
112. Tilz RR, Rillig A, Thum AM, Arya A, Wohlmuth P, Metzner A, Mathew S, Yoshiga Y, Wissner E, Kuck KH, Ouyang F. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(19):1921-9.
113. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, Ramoul K, Komatsu Y, Roten L, Jadidi A, Linton N, Pedersen M, Daly M, O'Neill M, Knecht S, Weerasooriya R, Rostock T, Manninger M, Cochet H, Shah AJ, Yeim S, Denis A, Derval N, Hocini M, Sacher F, Haissaguerre M, Jais P. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(1):18-24.
114. Schreiber D, Rostock T, Frohlich M, Sultan A, Servatius H, Hoffmann BA, Luker J, Berner I, Schaffer B, Wegscheider K, Lezius S, Willems S, Steven D. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(2):308-17.
115. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P, Investigators SAI. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1812-22.
116. Saglietto A, Ballatore A, Gaita F, Scaglione M, De Ponti R, De Ferrari GM, Anselmino M. Comparative efficacy and safety of different catheter ablation strategies for persistent atrial fibrillation: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes.* 2021;8(6):619-29.
117. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clementy J. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation.* 2000;101(12):1409-17.
118. Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, Kemp WE, Loyd JE, McMahon WS, Kay GN. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation.* 1998;98(17):1769-75.
119. Marrouche NF, Martin DO, Wazni O, Gillinov AM, Klein A, Bhargava M, Saad E, Bash D, Yamada H, Jaber W, Schweikert R, Tchou P, Abdul-Karim A, Saliba W, Natale A. Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary

- vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications. *Circulation*. 2003;107(21):2710-6.
120. Oral H, Knight BP, Özaydın M, Chugh A, Lai SWK, Scharf C, Hassan S, Greenstein R, Han JD, Pelosi F, Strickberger SA, Morady F. Segmental Ostial Ablation to Isolate the Pulmonary Veins During Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2002;106(10):1256-62.
 121. Proietti R, Santangeli P, Biase LD, Joza J, Bernier ML, Wang Y, Sagone A, Viecca M, Essebag V, Natale A. Comparative Effectiveness of Wide Antral Versus Ostial Pulmonary Vein Isolation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(1):39-45.
 122. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clémenty J, Haïssaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008;118(24):2498-505.
 123. Santangeli P, Di Biase L, Al-Ahmad A, Horton R, Burkhardt JD, Sanchez JE, Bai R, Pump A, Mohanty S, Natale A. Ablation for Atrial Fibrillation: Termination of Atrial Fibrillation is Not the End Point. *Card Electrophysiol Clin*. 2012;4(3):343-52.
 124. Lim HS, Derval N, Komatsu Y, Zellerhoff S, Denis A, Shah AJ, Sacher F, Hocini M, Jaïs P, Haïssaguerre M. Is ablation to termination the best strategy for ablation of persistent atrial fibrillation? Persistent atrial fibrillation is best ablated by a strategy that terminates the arrhythmia: procedural termination is associated with improved long-term outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(4):963-71.
 125. Kochhäuser S, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P, Verma A. Impact of acute atrial fibrillation termination and prolongation of atrial fibrillation cycle length on the outcome of ablation of persistent atrial fibrillation: A substudy of the STAR AF II trial. *Heart Rhythm*. 2017;14(4):476-83.
 126. Wu S, Li H, Yi S, Yao J, Chen X. Comparing the efficacy of catheter ablation strategies for persistent atrial fibrillation: a Bayesian analysis of randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022.
 127. Vogler J, Willems S, Sultan A, Schreiber D, Luker J, Servatius H, Schaffer B, Moser J, Hoffmann BA, Steven D. Pulmonary Vein Isolation Versus Defragmentation: The CHASE-AF Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(24):2743-52.
 128. Shah AJ, Jadidi A, Liu X, Miyazaki S, Forclaz A, Nault I, Rivard L, Linton N, Xhaet O, Derval N, Sacher F, Bordachar P, Ritter P, Hocini M, Jais P, Haïssaguerre M. Atrial tachycardias arising from ablation of atrial fibrillation: a proarrhythmic bump or an antiarrhythmic turn? *Cardiol Res Pract*. 2010;2010:950763.
 129. Shah AJ, Pascale P, Miyazaki S, Liu X, Roten L, Derval N, Jadidi AS, Scherr D, Wilton SB, Pedersen M, Knecht S, Sacher F, Jais P, Haïssaguerre M, Hocini M. Prevalence and types of pitfall in the assessment of mitral isthmus linear conduction block. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(5):957-67.
 130. Sawhney N, Anousheh R, Chen W, Feld GK. Circumferential pulmonary vein ablation with additional linear ablation results in an increased incidence of left atrial flutter compared with segmental pulmonary vein isolation as an initial approach to

- ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3(3):243-8.
131. Della Rocca DG, Mohanty S, Mohanty P, Trivedi C, Gianni C, Al-Ahmad A, Burkhardt JD, Gallinghouse GJ, Hranitzky P, Sanchez JE, Horton RP, Di Biase L, Natale A. Long-term outcomes of catheter ablation in patients with longstanding persistent atrial fibrillation lasting less than 2 years. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(12):1607-15.
 132. Thiyagarajah A, Kadhim K, Lau DH, Emami M, Linz D, Khokhar K, Munawar DA, Mishima R, Malik V, O'Shea C, Mahajan R, Sanders P. Feasibility, Safety, and Efficacy of Posterior Wall Isolation During Atrial Fibrillation Ablation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(8):e007005.
 133. Tokioka S, Fukamizu S, Kimura T, Takahashi M, Kitamura T, Hojo R. The effect of posterior wall isolation for persistent atrial fibrillation on recurrent arrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32(3):597-604.
 134. He X, Zhou Y, Chen Y, Wu L, Huang Y, He J. Left atrial posterior wall isolation reduces the recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016;46(3):267-74.
 135. Kistler PM, Chieng D, Sugumar H, Ling LH, Segan L, Azzopardi S, Al-Kaisey A, Parameswaran R, Anderson RD, Hawson J, Prabhu S, Voskoboinik A, Wong G, Morton JB, Pathik B, McLellan AJ, Lee G, Wong M, Finch S, Pathak RK, Raja DC, Sterns L, Ginks M, Reid CM, Sanders P, Kalman JM. Effect of Catheter Ablation Using Pulmonary Vein Isolation With vs Without Posterior Left Atrial Wall Isolation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The CAPLA Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2023;329(2):127-35.
 136. Pothineni NVK, Lin A, Frankel DS, Supple GE, Garcia FC, Lin D, Hyman MC, Kumareswaran R, Arkles J, Riley M, Deo R, Epstein AE, Nazarian S, Schaller RD, Callans DJ, Marchlinski FE, Santangeli P, Dixit S. Impact of left atrial posterior wall isolation on arrhythmia outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing repeat ablation. *Heart Rhythm O2.* 2021;2(5):489-97.
 137. Suenari K, Chen YC, Kao YH, Cheng CC, Lin YK, Chen YJ, Chen SA. Discrepant electrophysiological characteristics and calcium homeostasis of left atrial anterior and posterior myocytes. *Basic Res Cardiol.* 2011;106(1):65-74.
 138. Rohr S. Arrhythmogenic implications of fibroblast-myocyte interactions. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(2):442-52.
 139. Della Rocca DG, Di Biase L, Mohanty S, Trivedi C, Gianni C, Romero J, Tarantino N, Magnocavallo M, Bassiouny M, Natale VN, Mayedo AQ, Macdonald B, Lavalley C, Murtaza G, Akella K, Forleo GB, Al-Ahmad A, Burkhardt JD, Gallinghouse GJ, Sanchez JE, Horton RP, Viles-Gonzalez JF, Lakkireddy D, Natale A. Targeting non-pulmonary vein triggers in persistent atrial fibrillation: results from a prospective, multicentre, observational registry. *Europace.* 2021;23(12):1939-49.
 140. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Mohanty S, Horton R, Gallinghouse GJ, Bailey SM, Zagrodzky JD, Santangeli P, Hao S, Hongo R, Beheiry S, Themistoclakis S, Bonso A, Rossillo A, Corrado A, Raviele A, Al-Ahmad A, Wang P, Cummings JE, Schweikert RA, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Santarelli P, Lewis WR, Natale A. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. *Circulation.* 2010;122(2):109-18.

141. Hwang C, Wu TJ, Doshi RN, Peter CT, Chen PS. Vein of marshall cannulation for the analysis of electrical activity in patients with focal atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;101(13):1503-5.
142. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, Huang JL, Yu WC, Yang SP, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*. 2003;107(25):3176-83.
143. Della Rocca DG, Tarantino N, Trivedi C, Mohanty S, Anannab A, Salwan AS, Gianni C, Bassiouny M, Al-Ahmad A, Romero J, Briceno DF, Burkhardt JD, Gallinghouse GJ, Horton RP, Di Biase L, Natale A. Non-pulmonary vein triggers in nonparoxysmal atrial fibrillation: Implications of pathophysiology for catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(8):2154-67.
144. Della Rocca DG, Mohanty S, Trivedi C, Di Biase L, Natale A. Percutaneous Treatment of Non-paroxysmal Atrial Fibrillation: A Paradigm Shift from Pulmonary Vein to Non-pulmonary Vein Trigger Ablation? *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018;7(4):256-60.
145. Konings KT, Smeets JL, Penn OC, Wellens HJ, Allessie MA. Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1997;95(5):1231-41.
146. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):2044-53.
147. Oral H, Chugh A, Yoshida K, Sarrazin JF, Kuhne M, Crawford T, Chalfoun N, Wells D, Boonyapisit W, Veerareddy S, Billakanty S, Wong WS, Good E, Jongnarangsin K, Pelosi F, Jr., Bogun F, Morady F. A randomized assessment of the incremental role of ablation of complex fractionated atrial electrograms after antral pulmonary vein isolation for long-lasting persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(9):782-9.
148. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(11):1138-47.
149. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(11):1125-37.
150. Ganesan P, Cherry EM, Pertsov AM, Ghoraani B. Characterization of Electrograms from Multipolar Diagnostic Catheters during Atrial Fibrillation. *Biomed Res Int*. 2015;2015:272954.
151. Narayan SM, Wright M, Derval N, Jadidi A, Forclaz A, Nault I, Miyazaki S, Sacher F, Bordachar P, Clementy J, Jais P, Haissaguerre M, Hocini M. Classifying fractionated electrograms in human atrial fibrillation using monophasic action potentials and activation mapping: evidence for localized drivers, rate acceleration, and nonlocal signal etiologies. *Heart Rhythm*. 2011;8(2):244-53.

152. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Clementy J. Regional disparities of endocardial atrial activation in paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996;19(11 Pt 2):1998-2003.
153. Rostock T, Rotter M, Sanders P, Takahashi Y, Jais P, Hocini M, Hsu LF, Sacher F, Clementy J, Haissaguerre M. High-density activation mapping of fractionated electrograms in the atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2006;3(1):27-34.
154. Lin R, Zeng C, Xu K, Wu S, Qin M, Liu X. Dispersion-guided ablation in conjunction with circumferential pulmonary vein isolation is superior to stepwise ablation approach for persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2019;278:97-103.
155. Qin M, Jiang WF, Wu SH, Xu K, Liu X. Electrogram dispersion-guided driver ablation adjunctive to high-quality pulmonary vein isolation in atrial fibrillation of varying durations. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(1):48-60.
156. Jadidi AS, Lehrmann H, Keyl C, Sorrel J, Markstein V, Minners J, Park C-I, Denis A, Jais P, Hocini M, Potocnik C, Allgeier J, Hochholzer W, Herrera-Siklody C, Kim S, Omri YE, Neumann F-J, Weber R, Haissaguerre M, Arentz T. Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Targeting Low-Voltage Areas With Selective Activation Characteristics. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* 2016;9(3):e002962.
157. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Kilicaslan F, Minor S, Schweikert RA, Saliba W, Cummings J, Burkhardt JD, Bhargava M, Belden WA, Abdul-Karim A, Natale A. 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.
158. Cutler MJ, Johnson J, Abozguia K, Rowan S, Lewis W, Costantini O, Natale A, Ziv O. Impact of Voltage Mapping to Guide Whether to Perform Ablation of the Posterior Wall in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(1):13-21.
159. Jadidi AS, Lehrmann H, Keyl C, Sorrel J, Markstein V, Minners J, Park CI, Denis A, Jais P, Hocini M, Potocnik C, Allgeier J, Hochholzer W, Herrera-Siklody C, Kim S, Omri YE, Neumann FJ, Weber R, Haissaguerre M, Arentz T. Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Targeting Low-Voltage Areas With Selective Activation Characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(3).
160. Schreiber D, Rieger A, Moser F, Kottkamp H. Catheter ablation of atrial fibrillation with box isolation of fibrotic areas: Lessons on fibrosis distribution and extent, clinical characteristics, and their impact on long-term outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(9):971-83.
161. Yagishita A, Gimbel JR, S DEO, Manyam H, Sparano D, Cakulev I, Mackall J, Arruda M. Long-Term Outcome of Left Atrial Voltage-Guided Substrate Ablation During Atrial Fibrillation: A Novel Adjunctive Ablation Strategy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(2):147-55.
162. Yang G, Yang B, Wei Y, Zhang F, Ju W, Chen H, Li M, Gu K, Lin Y, Wang B, Cao K, Kojodjojo P, Chen M. Catheter Ablation of Nonparoxysmal Atrial Fibrillation Using Electrophysiologically Guided Substrate Modification During Sinus Rhythm After Pulmonary Vein Isolation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(2):e003382.

163. Huo Y, Gaspar T, Schönbauer R, Wójcik M, Fiedler L, Roithinger FX, Martinek M, Pürerfellner H, Kirstein B, Richter U, Ulbrich S, Mayer J, Krahnfeld O, Agdirlioglu T, Zedda A, Piorkowski J, Piorkowski C. Low-Voltage Myocardium-Guided Ablation Trial of Persistent Atrial Fibrillation. *NEJM Evidence*. 2022;1(11):EVIDoa2200141.
164. Kogawa R, Okumura Y, Watanabe I, Kofune M, Nagashima K, Mano H, Sonoda K, Sasaki N, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A. Spatial and temporal variability of the complex fractionated atrial electrogram activity and dominant frequency in human atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmia*. 2015;31(2):101-7.
165. Sim I, Bishop M, O'Neill M, Williams SE. Left atrial voltage mapping: defining and targeting the atrial fibrillation substrate. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;56(3):213-27.
166. Marrouche NF, Wazni O, McGann C, Greene T, Dean JM, Dagher L, Kholmovski E, Mansour M, Marchlinski F, Wilber D, Hindricks G, Mahnkopf C, Wells D, Jais P, Sanders P, Brachmann J, Bax JJ, Morrison-de Boer L, Deneke T, Calkins H, Sohns C, Akoum N, Investigators DI. Effect of MRI-Guided Fibrosis Ablation vs Conventional Catheter Ablation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The DECAAF II Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(23):2296-305.
167. Laughner J, Shome S, Child N, Shuros A, Neuzil P, Gill J, Wright M. Practical Considerations of Mapping Persistent Atrial Fibrillation With Whole-Chamber Basket Catheters. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(1):55-65.
168. Rodrigo M, Climent AM, Liberos A, Fernández-Avilés F, Berenfeld O, Atienza F, Guillem MS. Technical Considerations on Phase Mapping for Identification of Atrial Reentrant Activity in Direct- and Inverse-Computed Electrograms. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(9).
169. Child N, Clayton RH, Roney CH, Laughner JI, Shuros A, Neuzil P, Petru J, Jackson T, Porter B, Bostock J, Niederer SA, Razavi RS, Rinaldi CA, Taggart P, Wright MJ, Gill J. Unraveling the Underlying Arrhythmia Mechanism in Persistent Atrial Fibrillation: Results From the STARLIGHT Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(6):e005897.
170. Buch E, Share M, Tung R, Benharash P, Sharma P, Koneru J, Mandapati R, Ellenbogen KA, Shivkumar K. Long-term clinical outcomes of focal impulse and rotor modulation for treatment of atrial fibrillation: A multicenter experience. *Heart Rhythm*. 2016;13(3):636-41.
171. Lin CY, Lin YJ, Narayan SM, Baykaner T, Lo MT, Chung FP, Chen YY, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Liao JN, Tuan TC, Chao TF, Te ALD, Kuo L, Vicera JJB, Chang TY, Salim S, Chien KL, Chen SA. Comparison of phase mapping and electrogram-based driver mapping for catheter ablation in atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;42(2):216-23.
172. Zaman J, Baykaner T, Narayan SM. Mapping and Ablation of Rotational and Focal Drivers in Atrial Fibrillation. *Card Electrophysiol Clin*. 2019;11(4):583-95.
173. Atienza F, Almendral J, Jalife J, Zlochiver S, Ploutz-Snyder R, Torrecilla EG, Arenal A, Kalifa J, Fernandez-Aviles F, Berenfeld O. Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm. *Heart Rhythm*. 2009;6(1):33-40.

174. Kumagai K, Sakamoto T, Nakamura K, Nishiuchi S, Hayano M, Hayashi T, Sasaki T, Aonuma K, Oshima S. Combined dominant frequency and complex fractionated atrial electrogram ablation after circumferential pulmonary vein isolation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(9):975-83.
175. Verma A, Lakkireddy D, Wulffhart Z, Pillarisetti J, Farina D, Beardsall M, Whaley B, Giewercer D, Tsang B, Khaykin Y. Relationship between complex fractionated electrograms (CFE) and dominant frequency (DF) sites and prospective assessment of adding DF-guided ablation to pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation (AF). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(12):1309-16.
176. Nakagawa H, Scherlag BJ, Patterson E, Ikeda A, Lockwood D, Jackman WM. Pathophysiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6(12 Suppl):S26-34.
177. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, Giazitzoglou E, Siontis GC, Po SS, Camm AJ, Ioannidis JP. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2318-25.
178. Pokushalov E, Romanov A, Elesin D, Bogachev-Prokophiev A, Losik D, Bairamova S, Karaskov A, Steinberg JS. Catheter versus surgical ablation of atrial fibrillation after a failed initial pulmonary vein isolation procedure: a randomized controlled trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(12):1338-43.
179. Pokushalov E, Romanov A, Katritsis DG, Artyomenko S, Shirokova N, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. Ganglionated plexus ablation vs linear ablation in patients undergoing pulmonary vein isolation for persistent/long-standing persistent atrial fibrillation: a randomized comparison. *Heart Rhythm*. 2013;10(9):1280-6.
180. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Turov A, Shirokova N, Katritsis DG. Left atrial ablation at the anatomic areas of ganglionated plexi for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(10):1231-8.
181. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Turov A, Shugayev P, Shirokova N, Katritsis DG. Ganglionated plexi ablation for longstanding persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2010;12(3):342-6.
182. Katritsis DG, Giazitzoglou E, Zografos T, Pokushalov E, Po SS, Camm AJ. Rapid pulmonary vein isolation combined with autonomic ganglia modification: a randomized study. *Heart Rhythm*. 2011;8(5):672-8.
183. Fenelon G, Brugada P. Delayed effects of radiofrequency energy: mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996;19(4 Pt 1):484-9.
184. Grubman E, Pavri BB, Lyle S, Reynolds C, Denofrio D, Kocovic DZ. Histopathologic effects of radiofrequency catheter ablation in previously infarcted human myocardium. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10(3):336-42.
185. Hsieh MH, Chiou CW, Wen ZC, Wu CH, Tai CT, Tsai CF, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Alterations of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *Circulation*. 1999;100(22):2237-43.
186. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SW, Greenstein R, Pelosi F, Jr., Strickberger SA, Morady F. Clinical significance of early

- recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(1):100-4.
187. Joshi S, Choi AD, Kamath GS, Raiszadeh F, Marrero D, Badheka A, Mittal S, Steinberg JS. Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after pulmonary vein isolation: findings from 3 months of continuous automatic ECG loop recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20(10):1089-94.
188. Andrade JG, Macle L, Khairy P, Khaykin Y, Mantovan R, De Martino G, Chen J, Morillo CA, Novak P, Guerra PG, Nair G, Torrecilla EG, Verma A. Incidence and significance of early recurrences associated with different ablation strategies for AF: a STAR-AF substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(12):1295-301.
189. Verma A, Kilicaslan F, Pisano E, Marrouche NF, Fanelli R, Brachmann J, Geunther J, Potenza D, Martin DO, Cummings J, Burkhardt JD, Saliba W, Schweikert RA, Natale A. 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.
190. Hsieh MH, Tai CT, Lee SH, Lin YK, Tsao HM, Chang SL, Lin YJ, Wongchaoen W, Lee KT, Chen SA. The different mechanisms between late and very late recurrences of atrial fibrillation in patients undergoing a repeated catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(3):231-5.
191. Sotomi Y, Inoue K, Ito N, Kimura R, Toyoshima Y, Masuda M, Doi A, Iwakura K, Okamura A, Koyama Y, Date M, Fujii K. Cause of very late recurrence of atrial fibrillation or flutter after catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2013;111(4):552-6.
192. M.D A, Lüker J, Andresen D, Kuck K, Hoffmann E, Brachmann J, Hochadel M, Willems S, Eckardt L, Lewalter T, Senges J, Steven D. Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation: Data from the German Ablation Registry. *Scientific Reports.* 2017;7.
193. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, Anselmino M, Ferraris F, di Biase L, Natale A, Hunter RJ, Schilling RJ, Miyazaki S, Tada H, Aonuma K, Yenn-Jiang L, Tao H, Ma C, Packer D, Hammill S, Gaita F. 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.
194. Sairaku A, Nakano Y, Oda N, Makita Y, Kajihara K, Tokuyama T, Motoda C, Fujiwara M, Kihara Y. How many electrical cardioversions should be applied for repetitive recurrences of atrial arrhythmias following ablation of persistent atrial fibrillation? *Europace.* 2011;13(12):1703-8.
195. Dagres N, Bongiorni MG, Larsen TB, Hernandez-Madrid A, Pison L, Blomström-Lundqvist C. Current ablation techniques for persistent atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace.* 2015;17(10):1596-600.
196. Shi R, Norman M, Chen Z, Wong T. Individualized ablation strategy guided by live simultaneous global mapping to treat persistent atrial fibrillation. *Future Cardiol.* 2018;14(3):237-49.
197. Grace A, Willems S, Meyer C, Verma A, Heck P, Zhu M, Shi X, Chou D, Dang L, Scharf C, Scharf G, Beatty G. High-resolution noncontact charge-density mapping of endocardial activation. *JCI Insight.* 2019;4(6).

198. Shi R, Parikh P, Chen Z, Angel N, Norman M, Hussain W, Butcher C, Haldar S, Jones DG, Riad O, Markides V, Wong T. Validation of Dipole Density Mapping During Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Human Left Atrium. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(2):171-81.
199. Pope MTB, Leo M, Briosa EGA, Betts TR. Clinical utility of non-contact charge density 'SuperMap' algorithm for the mapping and ablation of organized atrial arrhythmias. *Europace.* 2022;24(5):747-54.
200. Pope MT, Betts TR. Global Substrate Mapping and Targeted Ablation with Novel Gold-tip Catheter in De Novo Persistent AF. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2022;11:e06.
201. Bala G, De Asmundis C, Chierchia GB. A novel noncontact high-resolution charge density mapping system to guide ablation of complex atrial arrhythmias: overview of device technology and application. *Expert Rev Med Devices.* 2021;18(4):343-50.
202. Pope MT, Kuklik P, Briosa EGA, Leo M, Mahmoudi M, Paisey J, Betts TR. Spatial and temporal variability of rotational, focal, and irregular activity: Practical implications for mapping of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32(9):2393-403.
203. Shi R, Chen Z, Butcher C, Zaman JA, Boyalla V, Wang YK, Riad O, Sathishkumar A, Norman M, Haldar S, Jones DG, Hussain W, Markides V, Wong T. Diverse activation patterns during persistent atrial fibrillation by noncontact charge-density mapping of human atrium. *J Arrhythm.* 2020;36(4):692-702.
204. Pannone L, Bisignani A, Sorgente A, Gauthey A, Della Rocca DG, Monaco C, Bories W, Ramak R, Overeinder I, Bala G, Almorad A, Iacopino S, Paparella G, Stroker E, Sieira J, Flamee P, Brugada P, La Meir M, Chierchia GB, De Asmundis C. Atrial Fibrillation Global Changes after Pulmonary Vein and Posterior Wall Isolation: A Charge Density Mapping Study. *J Clin Med.* 2022;11(10).
205. Lee JMS, Nelson TA, Clayton RH, Kelland NF. Characterization of persistent atrial fibrillation with non-contact charge density mapping and relationship to voltage. *J Arrhythm.* 2022;38(1):77-85.
206. Feola I, Volkens L, Majumder R, Teplenin A, Schaliij MJ, Panfilov AV, Vries AAFd, Pijnappels DA. Localized Optogenetic Targeting of Rotors in Atrial Cardiomyocyte Monolayers. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* 2017;10(11):e005591.
207. Azzolin L, Eichenlaub M, Nagel C, Nairn D, Sanchez J, Unger L, Dössel O, Jadidi A, Loewe A. Personalized ablation vs. conventional ablation strategies to terminate atrial fibrillation and prevent recurrence. *Europace.* 2023;25(1):211-22.
208. Starreveld R, van der Does L, de Groot NMS. Anatomical hotspots of fractionated electrograms in the left and right atrium: do they exist? *Europace.* 2019;21(1):60-72.
209. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, Group ESCSD. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498.

210. De Pooter J, Strisciuglio T, El Haddad M, Wolf M, Philips T, Vandekerckhove Y, Tavernier R, Knecht S, Duytschaever M. Pulmonary Vein Reconnection No Longer Occurs in the Majority of Patients After a Single Pulmonary Vein Isolation Procedure. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5(3):295-305.
211. Hussein A, Das M, Riva S, Morgan M, Ronayne C, Sahni A, Shaw M, Todd D, Hall M, Modi S, Natale A, Dello Russo A, Snowdon R, Gupta D. Use of Ablation Index-Guided Ablation Results in High Rates of Durable Pulmonary Vein Isolation and Freedom From Arrhythmia in Persistent Atrial Fibrillation Patients: The PRAISE Study Results. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11(9):e006576.
212. Nattel S, Dobrev D. Controversies About Atrial Fibrillation Mechanisms. *Circulation Research.* 2017;120(9):1396-8.
213. Benali K, Barré V, Hermida A, Galand V, Milhem A, Philibert S, Boveda S, Bars C, Anselme F, Maille B, André C, Behaghel A, Moubarak G, Clémenty N, Da Costa A, Arnaud M, Venier S, Sebag F, Jéssel-Morel L, Sagnard A, Champ-Rigot L, Dang D, Guy-Moyat B, Abbey S, Garcia R, Césari O, Badenco N, Lepillier A, Ninni S, Boulé S, Maury P, Algalarrondo V, Bakouboula B, Mansourati J, Lesaffre F, Lagrange P, Bouzeman A, Muresan L, Bacquelin R, Bortone A, Bun SS, Pavin D, Macle L, Martins RP. Recurrences of Atrial Fibrillation Despite Durable Pulmonary Vein Isolation: The PARTY-PVI Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2023:e011354.
214. Das M, Wynn GJ, Saeed Y, Gomes S, Morgan M, Ronayne C, Bonnett LJ, Waktare JEP, Todd DM, Hall MCS, Snowdon RL, Modi S, Gupta D. Pulmonary Vein Re-Isolation as a Routine Strategy Regardless of Symptoms: The PRESSURE Randomized Controlled Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(6):602-11.
215. Nery PB, Belliveau D, Nair GM, Bernick J, Redpath CJ, Szczotka A, Sadek MM, Green MS, Wells G, Birnie DH. Relationship Between Pulmonary Vein Reconnection and Atrial Fibrillation Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016;2(4):474-83.
216. Kistler PM, Chieng D, Sugumar H, Ling L-H, Segan L, Azzopardi S, Al-Kaisey A, Parameswaran R, Anderson RD, Hawson J, Prabhu S, Voskoboinik A, Wong G, Morton JB, Pathik B, McLellan AJ, Lee G, Wong M, Finch S, Pathak RK, Raja DC, Sterns L, Ginks M, Reid CM, Sanders P, Kalman JM. Effect of Catheter Ablation Using Pulmonary Vein Isolation With vs Without Posterior Left Atrial Wall Isolation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The CAPLA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;329(2):127-35.
217. Lee JM, Shim J, Park J, Yu HT, Kim TH, Park JK, Uhm JS, Kim JB, Joung B, Lee MH, Kim YH, Pak HN. The Electrical Isolation of the Left Atrial Posterior Wall in Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5(11):1253-61.
218. Sim I, Bishop M, O'Neill M, Williams SE. Left atrial voltage mapping: defining and targeting the atrial fibrillation substrate. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology.* 2019;56(3):213-27.
219. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(7):628-36.

220. Haissaguerre M, Shah AJ, Cochet H, Hocini M, Dubois R, Efimov I, Vigmond E, Bernus O, Trayanova N. Intermittent drivers anchoring to structural heterogeneities as a major pathophysiological mechanism of human persistent atrial fibrillation. *J Physiol*. 2016;594(9):2387-98.
221. Miller JM, Kowal RC, Swarup V, Daubert JP, Daoud EG, Day JD, Ellenbogen KA, Hummel JD, Baykaner T, Krummen DE, Narayan SM, Reddy VY, Shivkumar K, Steinberg JS, Wheelan KR. Initial independent outcomes from focal impulse and rotor modulation ablation for atrial fibrillation: multicenter FIRM registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(9):921-9.
222. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, Daly M, Amraoui S, Zellerhoff S, Picat MQ, Quotb A, Jesel L, Lim H, Ploux S, Bordachar P, Attuel G, Meillet V, Ritter P, Derval N, Sacher F, Bernus O, Cochet H, Jais P, Dubois R. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;130(7):530-8.
223. Conti S, Giewercer D, Whaley B, Verma A. Novel multipolar mapping system identifying coexistence of multiple conduction patterns in persistent AF: A case report. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2018;41(2):210-3.
224. Chierchia GB, Sieira J, Vanderper A, Osorio TG, Bala G, Stroker E, Brugada P, Al Houssari M, Cecchini F, Mojica J, Vereinder I, Bisignani A, Mitraglia V, Boveda S, Paparella G, de Asmundis C. Substrate mapping of the left atrium in persistent atrial fibrillation: spatial correlation of localized complex conduction patterns in global charge-density maps to low-voltage areas in 3D contact bipolar voltage maps. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021;62(3):539-47.
225. Spitzer SG, Miller JM, Sommer P, Szili-Torok T, Reddy VY, Nölker G, Williams C, Sarver A, Wilber DJ. Randomized evaluation of redo ablation procedures of atrial fibrillation with focal impulse and rotor modulation-guided procedures: the REDO-FIRM study. *Europace*. 2023;25(1):74-82.
226. Weng W, Birnie DH, Ramirez FD, Van Stiphout C, Golian M, Nery PB, Hansom SP, Redpath CJ, Klein A, Nair GM, Alqarawi W, Green MS, Davis DR, Santangeli P, Schaller RD, Marchlinski FE, Sadek MM. Outcomes of a comprehensive strategy during repeat atrial fibrillation ablation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2022;65(2):391-9.
227. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The DECAAF Study. *JAMA*. 2014;311(5):498-506.
228. Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richter S, Gaspar T, Bollmann A, Altmann D, Piedra C, Hindricks G, Piorkowski C. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(5):825-33.
229. Cuculich PS, Wang Y, Lindsay BD, Faddis MN, Schuessler RB, Damiano RJ, Jr., Li L, Rudy Y. Noninvasive characterization of epicardial activation in humans with diverse atrial fibrillation patterns. *Circulation*. 2010;122(14):1364-72.
230. Lee S, Sahadevan J, Khrestian CM, Cakulev I, Markowitz A, Waldo AL. Simultaneous Biatrial High-Density (510–512 Electrodes) Epicardial Mapping of

- Persistent and Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation in Patients. *Circulation*. 2015;132(22):2108-17.
231. Walters TE, Lee G, Morris G, Spence S, Larobina M, Atkinson V, Antippa P, Goldblatt J, Royse A, O'Keefe M, Sanders P, Morton JB, Kistler PM, Kalman JM. Temporal Stability of Rotors and Atrial Activation Patterns in Persistent Human Atrial Fibrillation: A High-Density Epicardial Mapping Study of Prolonged Recordings. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(1-2):14-24.
232. Pope MTB, Kuklik P, Briosca EGA, Leo M, Mahmoudi M, Paisey J, Betts TR. Impact of Adenosine on Wavefront Propagation in Persistent Atrial Fibrillation: Insights From Global Noncontact Charge Density Mapping of the Left Atrium. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(11):e021166.
233. Chao TF, Tsao HM, Lin YJ, Tsai CF, Lin WS, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Suenari K, Li CH, Hartono B, Chang HY, Ambrose K, Wu TJ, Chen SA. Clinical outcome of catheter ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation: results of 3-year follow-up. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(3):514-20.
234. Kim T-H, Park J, Uhm J-S, Joung B, Lee M-H, Pak H-N. Pulmonary vein reconnection predicts good clinical outcome after second catheter ablation for atrial fibrillation. *EP Europace*. 2016;19(6):961-7.
235. Gerstenfeld EP, Callans DJ, Sauer W, Jacobson J, Marchlinski FE. Reentrant and nonreentrant focal left atrial tachycardias occur after pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2005;2(11):1195-202.
236. Hung Y, Chang SL, Lin WS, Lin WY, Chen SA. Atrial Tachycardias After Atrial Fibrillation Ablation: How to Manage? *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020;9(2):54-60.
237. Chae S, Oral H, Good E, Dey S, Wimmer A, Crawford T, Wells D, Sarrazin JF, Chalfoun N, Kuhne M, Fortino J, Huether E, Lemerand T, Pelosi F, Bogun F, Morady F, Chugh A. Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation: mechanistic insights, results of catheter ablation, and risk factors for recurrence. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(18):1781-7.
238. Ammar S, Hessling G, Reents T, Fichtner S, Wu J, Zhu P, Kathan S, Estner HL, Jilek C, Kolb C, Haller B, Deisenhofer I. Arrhythmia Type After Persistent Atrial Fibrillation Ablation Predicts Success of the Repeat Procedure. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2011;4(5):609-14.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Josefine Richels, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Mapping und Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern mithilfe eines neuartigen kontaktlosen Charge-Density-Mappings – eine retrospektive Datenanalyse / Mapping and catheter ablation of persistent atrial fibrillation using a novel non-contact charge density mapping – a retrospective data analysis“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

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

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Zu Beginn danke ich herzlich Herrn Prof. Dr. Leif-Hendrik Boldt und Dr. Abdul Shokor Parwani für die Überlassung des Themas, die stetige Ansprechbarkeit und Unterstützung im Arbeitsprozess sowie die sehr konstruktive Kritik.

Des Weiteren danke ich Herrn PD Dr. Christoph Scharf und Herrn Dr. Lam Dang, durch welche insbesondere mein Verständnis des AcQ-Map-Systems reifen und Fragestellungen spezifiziert werden konnten. Ich bedanke mich auch hier für die stetige Präsenz und Diskussionsgrundlagen.

Mein Dank gilt zudem Herrn Dr. Boris Keweloh, der mich seit Beginn der Doktorarbeit unterstützt, motiviert und konstruktiv weitergebracht hat.

Meiner Familie möchte ich für ihr Interesse an meiner Arbeit und den Beistand in den letzten Jahren danken.

Zuletzt gilt meine Dankbarkeit meinen Freunden, die mich während der gesamten Durchführung der Arbeit begleitet, motiviert und unterstützt haben.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietzke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Josefine Richels
Emalladresse: josefine.richels@charite.de
Matrikelnummer: 213720
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Lief-Hendrik Boldt
Promotionsinstitution / Klinik: Kardiologie Virchow-Klinikum

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Josefine Richels* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 8.2.2023

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Auswahl von Primärhypothese
- Charakter von explorativen vs. konfirmatorischen Studien
- Für sinnvolle Variablenselektion wird abhängig von der Anzahl der Variablen eine entsprechende hohe Fallzahl benötigt

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: **Michaela
Maria
Freitag**
Digital unterschrieben
von Michaela Maria
Freitag
Datum: 2023.02.13
15:27:04 +01'00'

Name des Beraters\ der Beraterin:

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

