

**Neue Definition der linksatrialen Fibrose: Vergleich  
zwischen Kardio LGE-MRT und 3D  
elektroanatomischem Mapping**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Yazan Mohsen**

aus Idleb - Syrien

2023

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. Florian Stöckigt
2. Gutachter: Prof. Dr. Wilhelm Röll

Tag der Mündlichen Prüfung: 07.09.2023

Aus der Klinik für Kardiologie am Krankenhaus Porz am Rhein  
Direktor: Prof. Dr. Marc Horlitz

Für meine Heimat



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	7
<b>1. Einleitung</b>	8
1.1 Definition	8
1.2 Risikofaktoren	8
1.3 Klassifikation von Vorhofflimmern	9
1.4 Pathophysiologie	10
1.4.1 Initiierung von Vorhofflimmern: Ektoper Fokus	10
1.4.2 Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern	11
1.5 Vorhofflimmern-Therapie	11
1.5.1 Antikoagulation und Vermeidung eines Schlaganfalls	11
1.5.2 Besseres Symptom-Management	13
1.5.2.1 Frequenzkontrolle	13
1.5.2.2 Rhythmuskontrolle	14
1.5.2.2.1 Die PVI als Methode zur Rhythmuskontrolle:	15
1.5.2.2.2 Die Rolle des Substrats bei der Rhythmuskontrolle	17
1.5.2.2.3 Das elektroanatomische Mapping	17
1.5.2.2.4 Die Late-Gadolinium-Enhancement kardiale Magnetresonanztomographie (LGE-MRT) zur Beurteilung des Substrats	17
1.5.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und begleitende Erkrankungen: Detektion und Management	18
1.6 Gegenstand und Ziel	19
<b>2. Material und Methoden</b>	20
2.1 Studiendesign	20
2.2 Das CARTO®3 EAM-System	20
2.3 Mappingverfahren	20
2.4 Modellbearbeitung	22
2.4.1 Volumendarstellung des Vorhofs	22
2.4.2 Elektrische Information des Vorhofsubstrats – elektrische Punkte	23

2.4.3	Weitere Bearbeitung des EAM-Modells	26
2.5	Grundlagen des MRTs	29
2.5.1	Das kardiale LGE-MRT	29
2.5.2	Durchführung des LGE-MRTs	30
2.6	Modellbearbeitung im CARTO-System	35
2.7	Statistik	38
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>39</b>
3.1	Fibrosegehalt in den Gruppen	40
3.1.1	Ergebnisse der LGE-MRTs	40
3.1.2	Ergebnisse des EAMs mit einer Voltagegrenze von 0,5 mV	40
3.1.3	Ergebnisse des EAMs mit einer Voltagegrenze von 0,7 mV	40
3.1.4	Ergebnisse des EAMs mit einer Voltagegrenze von 1,0 mV	40
3.2	Ergebnisse der Teste für die anteriore Wand	41
3.3	Ergebnisse der Teste für die posteriore Wand	43
3.4	Ergebnisse der Teste für das intraatriale Spetum	45
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>48</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>53</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>54</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>56</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>57</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>66</b>

## Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
CFAE	Complex fractionated atrial electrogram
EAM	Elektroanatomisches Mapping
EKG	Elektrokardiogramm
Et al.	Et alii (und andere)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HeAT	Heart Analysis Tool
LA	Linker Vorhof (Left Atrium)
LGE	Late-Gadolinium-Enhancement (verspätete Kontrastmittel-Anreicherung)
LGE-MRT	Late-Gadolinium-Enhancement kardiale Magnetresonanztomographie
LVA	Low voltage area (Gebiet mit Niedervoltage)
MRT	Magnetresonanztomografie/-tomogramm
PV	Pulmonalvene
PVI	Pulmonalvenenisolation
PVs	Pulmonalvenen
RF	Radiofrequenz
TIA	Transitorische ischämische Attacke
u. a.	Unter anderem
VHF	Vorhofflimmern
Vs.	Versus

## 1. Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist die weltweit am häufigsten vorkommende kardiale Arrhythmie (Chugh et al., 2014). Es wird vermutet, dass die Prävalenz von VHF in Europa bis zum Jahr 2030 auf ca. 14–17 Millionen Fälle steigen wird (Colilla et al., 2013; Conen, 2018; Krijthe et al., 2013). VHF führt nicht nur zu einer Zunahme der Mortalitätsrate unter den Betroffenen, sondern auch zu Einschränkungen der Lebensqualität sowie zu psychischen Erkrankungen, wie beispielsweise Depressionen (Eisenhart Rothe et al., 2015; Marzona et al., 2012; Thrall et al., 2006). Zudem steigt durch VHF das Risiko für andere Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und Schlaganfall (Krahn et al., 1995; Stewart et al., 2002).

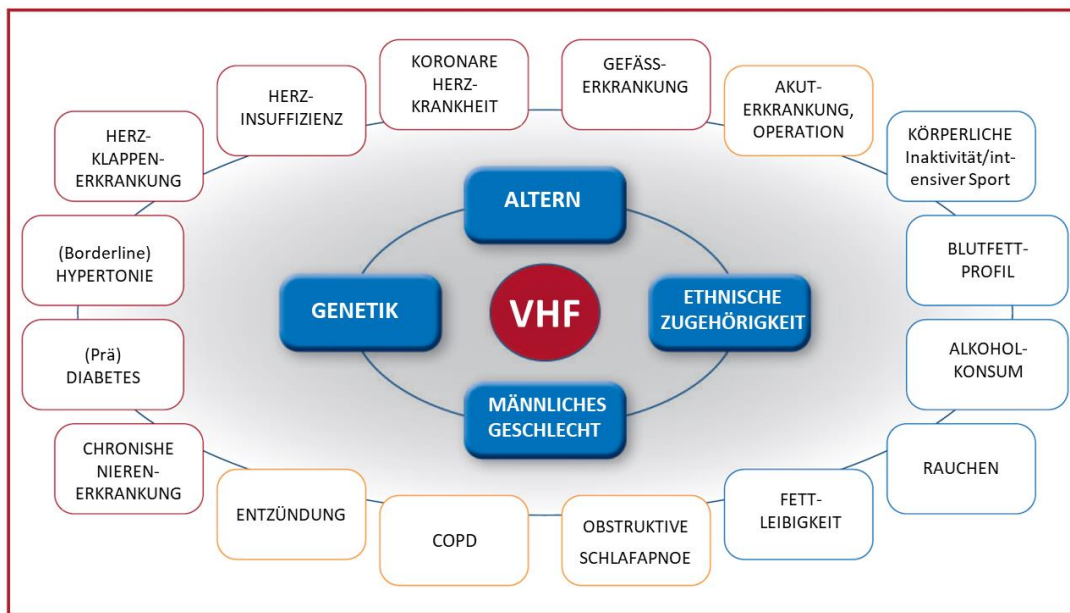
### 1.1 Definition

VHF ist eine supraventrikuläre Tachykardie mit unkoordinierten elektrischen Aktivitäten im Vorhof, welche zu ineffektiven Vorhofkontraktionen führt. Charakteristisch für VHF im Elektrokardiogramm (EKG) sind unregelmäßige Abstände zwischen den Kammerkomplexen. Des Weiteren kann im EKG keine einheitliche P-Welle abgegrenzt werden (Hindricks et al., 2020). Um die Diagnose VHF zu stellen, ist eine mind. 30 Sekunden lange EKG-Aufzeichnung erforderlich (Steinberg et al., 2018).

### 1.2 Risikofaktoren

Es gibt zahlreiche Risikofaktoren, die zur Progression des VHF beitragen (siehe Abb. 1). Dazu gehören zum einen die in der Abbildung blau hinterlegten nicht-veränderbaren Risikofaktoren, wie zunehmendes Alter, Genetik oder ethnische Abstammung. Studien zeigen, dass Inzidenz und Prävalenz bei Männern höher als bei Frauen und bei Menschen kaukasischen Ursprungs höher als bei jenen nicht-kaukasischen Ursprungs sind. Zum anderen spielen veränderbare Risikofaktoren – wie Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankungen, chronische Nierenerkrankungen (Boriani et al., 2015), Adipositas und das obstruktive Schlafapnoe Syndrom – eine wichtige Rolle für die Entwicklung und Progression von VHF (Aune et al., 2018; Cadby et al., 2015; Gallagher et al., 2017; Hobbelt et al., 2017; Lip et al., 2017; Nalliah et al., 2018; Ricci et al., 2018). Durch eine Risikofaktorkontrolle kann die Fallzahl der durch VHF Betroffenen verringert werden (Magnussen et al., 2017).





**Abb. 1:** Zusammenfassung der Risikofaktoren des VHF nach (Hindricks et al., 2020)

VHF: Vorhofflimmern; COPD: chronische obstruktive Lungenerkrankung

### 1.3 Klassifikation von Vorhofflimmern

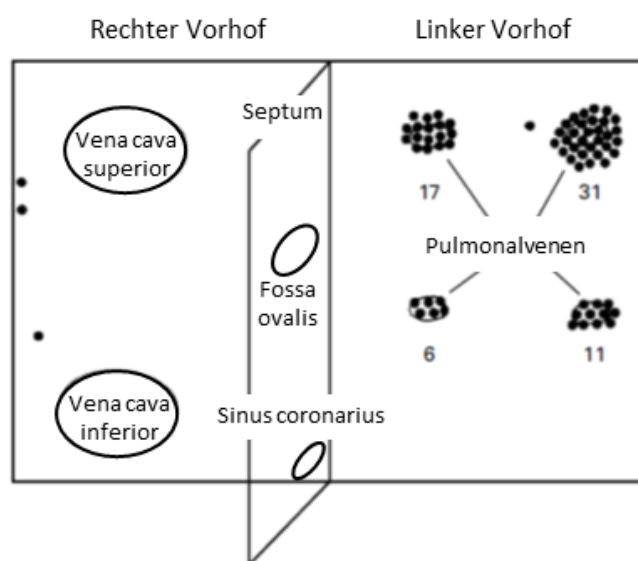
Entsprechend der aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie wird VHF in neudiagnostiziertes, paroxysmales, persistierendes und lang-anhaltend persistierendes sowie permanentes VHF klassifiziert. Neudiagnostiziertes VHF ist definiert als erstmalig diagnostiziertes VHF unabhängig von der Dauer der Arrhythmie oder der An- bzw. Abwesenheit und Schwere der VHF-bezogenen Symptome. Paroxysmales VHF beschreibt VHF, welches in den meisten Fällen innerhalb von 48 Stunden spontan sistiert. Einige Episoden können zwar bis zu sieben Tage andauern, fallen aber dennoch in dieselbe Kategorie. Ebenfalls werden VHF-Episoden, die innerhalb von sieben Tagen kardiovertiert und damit beendet werden, als paroxysmal eingestuft. Unter persistierendem VHF versteht man VHF, das länger als sieben Tage andauert, unabhängig davon, ob die Episoden durch Medikamente oder Elektrokardioversion beendet werden. Lang-anhaltend persistierendes VHF charakterisiert VHF, das mindestens ein Jahr lang kontinuierlich auftritt und bei dem weiterhin eine Rhythmuskontrolle, d. h. eine Konversion des VHF in den Sinusrhythmus, angestrebt wird. Permanentes VHF liegt vor, wenn Patient und Arzt das VHF akzeptieren und demnach keine Rhythmuskontrolle mehr verfolgen (Hindricks et al., 2020).

## 1.4 Pathophysiologie

Obgleich VHF in Abwesenheit von bekannten strukturellen oder elektrophysiologischen Anomalien auftreten kann, konnten epidemiologische Studien Komorbiditäten identifizieren, die viele strukturelle und histopathologische Veränderungen verursachen. Diese Veränderungen können als Substrat zur Entwicklung einer atrialen Kardiomyopathie führen, wodurch das Auftreten von VHF begünstigt wird (Goette et al., 2016).

### 1.4.1 Initiierung von Vorhofflimmern: Ektoper Fokus

Nach der vorherrschenden Theorie über die Genese des VHF werden durch ektope Auslösezellen, die auch als „Trigger“ bezeichnet werden elektrische Impulse generiert, die sich im Vorhof ausbreiten. Bei einem vulnerablen atrialen Gewebe (Substrat) führt die Ausbreitung der Impulse zur Entstehung von wiedereintretenden Wellen (Re-entry) und somit zu VHF (Lau et al., 2017). Eine 1998 durchgeführte Studie zeigte, dass sich der ektoper Fokus in den meisten Fällen in den Pulmonalvenen (PVs) befindet (siehe „left Atrium“ Abb. 2). Es stellte sich heraus, dass ektope Myokardzellen aus den PVs bei Patienten mit paroxysmalem VHF als Haupt-Trigger fungieren. Diese ektopen Zentren wurden daraufhin ablatiert, wodurch das VHF reduziert wurde. Dies weist darauf hin, dass ektope Myokardzellen eine essenzielle Rolle bei der Initiierung von VHF spielen (Haissaguerre et al., 1998).



**Abb. 2:** Lokalisierung der ektopen Zentren im rechten und linken Vorhof nach (Haissaguerre et. al., 1998)

#### 1.4.2 Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern

Nach aktuellem Stand der Wissenschaft spielen die zwei Hypothesen „ Multiple Wavelet“ (Moe and Abildskov, 1959) und wiedereintretende Rotoren ( Krummen et al., 2015; Mandapati et al., 2000; Schuessler et al., 1992; Vaquero et al., 2008) eine wichtige Rolle in der Pathogenese und Aufrechterhaltung von VHF. Dank der Fortschritte im elektroanatomischen Mapping hat die erste Hypothese mehr an Bedeutung gewonnen (Miller et al., 2014; Pappone et al., 2000). In Multiple Wavelet wird hypothetisiert, dass im Vorhof mehrere unabhängige Strom-Wiederumkehrungen (Re-entries) chaotisch zirkulieren. Diese Re-entries halten sich gegenseitig aufrecht und führen somit zur Neubildung von weiteren Re-entries. Als Voraussetzung für die Entstehung eines Re-entries gilt das Vorliegen von strukturellen, anatomischen oder auch elektrophysiologischen Pathologien des Vorhofs (Substrat), welche zu Veränderungen in den Gewebeeigenschaften wie die Erregungsleitungsgeschwindigkeit und Refraktärzeit führen. Das Substrat im LA stabilisiert den Re-entry und fördert somit die Aufrechterhaltung des VHF (Calkins et al., 2012).

### 1.5 Vorhofflimmern-Therapie

Für die Behandlung von Patienten mit VHF wurde in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie als Grundlage der so genannte Integrierte ABC-Therapieweg etabliert. Dabei steht 'A' für Anticoagulation/Avoid stroke (Antikoagulation und Vermeidung eines Schlaganfalls), 'B' für Better symptom management (Besseres Symptom-Management) und 'C' für Cardiovascular and Comorbidity optimization (Lip, 2017). Studien zeigten, dass bei Umsetzung des ABC-Therapieweges – im Vergleich zu anderen Therapiekonzepten – das Mortalitätsrisiko signifikant geringer ausfällt (Proietti et al., 2018), niedrigere gesundheitsbezogene Kosten entstehen und es seltener zu kardiovaskulären Ereignissen kommt (Pastori et al., 2019; Yoon et al., 2019).

#### 1.5.1 Antikoagulation und Vermeidung eines Schlaganfalls

VHF führt zu einer verringerten Kontraktionsfähigkeit des linken Vorhofs und somit zu einem verringerten Blutfluss, wodurch sich das Risiko von thromboembolischen

Ereignissen, bzw. eines Schlaganfalls erhöht (Watson, Shantsila and Lip, 2009). Da diverse patientenabhängige Risikofaktoren bestimmen, inwieweit sich das Risiko erhöht, (Hindricks et al., 2020), wurden zur Beurteilung des Schlaganfallsrisikos und dementsprechender Notwendigkeit einer Antikoagulationstherapie zur Prävention von thromboembolischen Ereignissen mehrere Risikoskalen entwickelt. Hierfür ist die am häufigsten verwendete Skala der klinische risikofaktorbasierte CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score (Lip et al., 2010), wie abgebildet in Tabelle 1.

Bislang zählte das weibliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor. Im Rahmen neuer Erkenntnisse wurden die Leitlinien der ESC jedoch angepasst. Das weibliche Geschlecht bildet laut aktuellem Stand eher einen altersabhängigen Schlaganfall-Risikomodifikator als einen eigenständigen Risikofaktor (Tomasdottir et al., 2019; Wu et al., 2020). In Kombination mit anderen Risikofaktoren ist das Schlaganfallrisiko bei Personen weiblichen Geschlechts jedoch höher als bei Personen männlichen Geschlechts. Liegt also ein Risikofaktor (C, H, A<sub>2</sub>, D, S<sub>2</sub>, V oder A) vor, so wird dieser bei Frauen automatisch mit +1 (Sc) addiert (siehe Tabelle 1). Ab einem Score von zwei Punkten wird aufgrund des signifikant erhöhten Schlaganfallrisikos die Einnahme von oralen Antikoagulantien (z. B. Warfarin, Phenprocoumon, Dabigatran, Rivaroxaban, Edoxaban oder Apixaban) empfohlen. Vor der Durchführung einer Antikoagulation sollte auch das Blutungsrisiko evaluiert werden, um mögliche Risiken abzuwägen. Der gängigste Test zur Beurteilung des Blutungsrisiko ist der HAS-BLED Score, wie in Tabelle 2 abgebildet (Pisters et al., 2010; Zhu et al., 2015).

**Tab. 1:** CHA2DS2-VASc Score (Lip et al., 2010)

Buchstabe:	Klinische Variable:	Punkte
<b>C</b>	Herzinsuffizienz	1
<b>H</b>	Hypertension	1
<b>A<sub>2</sub></b>	Alter ≥75 Jahre	2
<b>D</b>	Diabetes mellitus	1
<b>S<sub>2</sub></b>	Früherer Schlaganfall, Transitorische ischämische Attacke (TIA) oder Thromboembolie	2
<b>V</b>	Vaskuläre Erkrankungen wie PAVK oder Herzinfarkt	1
<b>A</b>	Alter 65–74 Jahre	1
<b>Sc</b>	Weibliches Geschlecht (Risikomodifikator)	1

(PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit)

**Tab. 2:** HAS-BLED-Score (Pisters et al., 2010)

Buchstabe:	Klinische Variable	Punkte
<b>H</b>	Arterielle Hypertonie	1
<b>A</b>	Abnormale Leber- und/oder Nierenfunktion (je 1 Punkt)	1 oder 2
<b>S</b>	Schlaganfall	1
<b>B</b>	Blutungsneigung oder -prädisposition	1
<b>L</b>	Labile INR (falls Vitamin K Antagonisten Therapie)	1
<b>E</b>	Alter > 65 Jahre	1
<b>D</b>	Medikamente oder Alkoholabusus (je 1 Punkt)	1 oder 2

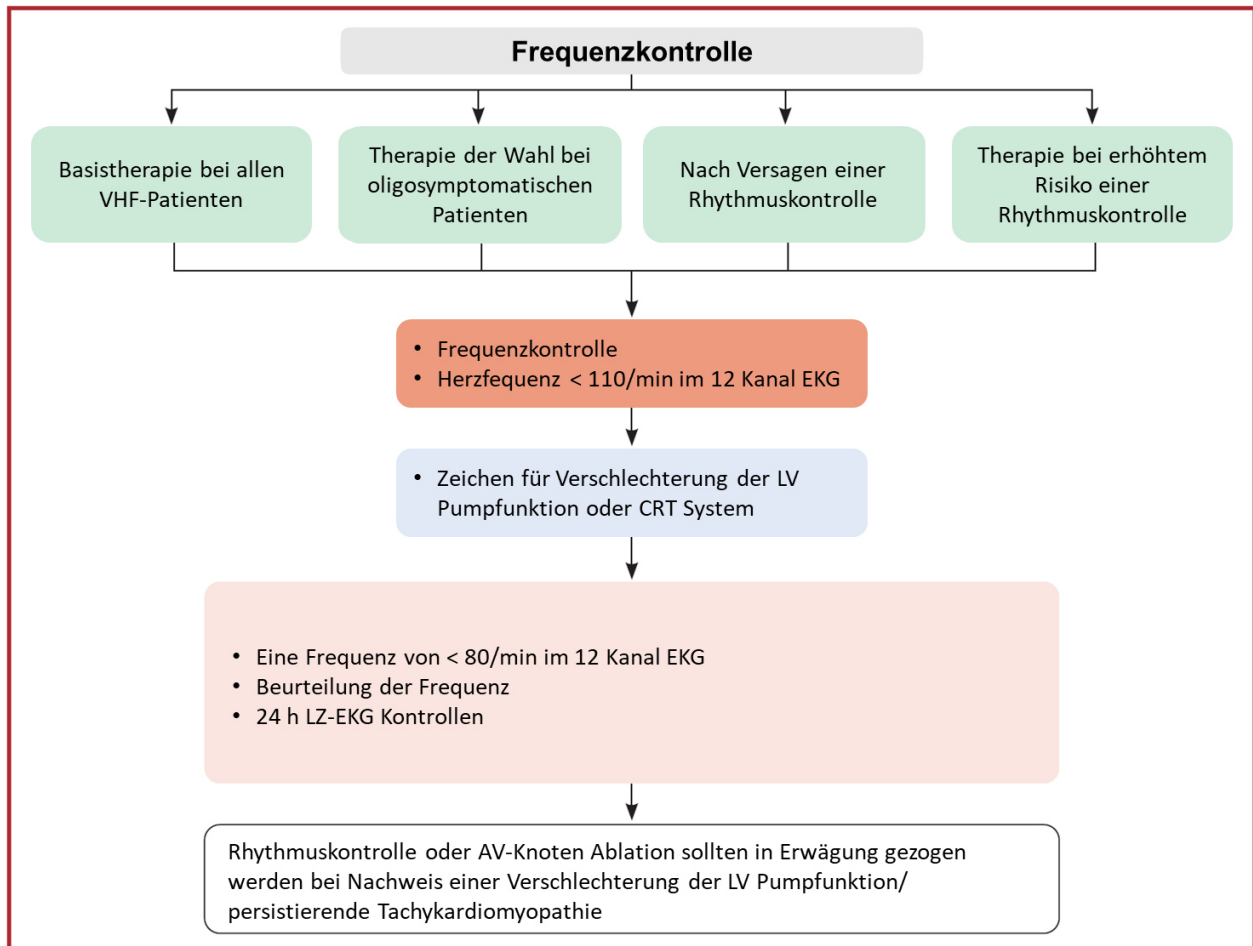
(INR = internationales normiertes Verhältnis)

## 1.5.2 Besseres Symptom-Management

### 1.5.2.1 Frequenzkontrolle

Während des VHF kommt es durch die auf den Ventrikel übergeleiteten elektrischen Impulse aus den Vorhöfen zu Herzrasen. Wird der durchschnittliche Tagesruhepuls auf < 110/min gesenkt, kann dies zu einer ausreichenden Besserung der VHF-Beschwerden führen (Al-Khatib et al., 2014). Grundsätzlich werden Medikamente wie Betablocker und Kalziumkanalblocker als Mittel der Wahl für die Frequenzkontrolle angewendet (Tamariz and Bass, 2004; Ulimoen et al., 2014). Bei Therapieversagen oder Kontraindikationen bieten Digitalis-Präparate und seltener Amiodaron alternative Maßnahmen (Clemo et al., 1998). Als Ultima Ratio kann das Implantieren eines Herzschrittmachers und

anschließend eine AV-Knoten-Ablation erfolgen (Lim et al., 2007). Dieser Eingriff ist zwar nicht rückgängig zu machen, jedoch zeigte eine aktuelle Studie, dass diese Therapie durch eine niedrige Komplikationsrate und eine niedrige langfristige Mortalität einer medikamentösen Therapie überlegen sein kann (Brignole et al., 2021).



**Abb. 3:** Strategie zur Rhythmuskontrolle der ESC nach (Hindricks et al., 2020)

VHF = Vorhofflimmern; EKG = Elektrokardiogram, LV = linksventrikuläre; LZ = Langzeit

### 1.5.2.2 Rhythmuskontrolle

Das Ziel der Rhythmuskontrolle besteht darin, den Sinusrhythmus wiederherzustellen und aufrechtzuerhalten. Es gibt mehrere Möglichkeiten, dieses Ziel zu erreichen: eine rein medikamentöse Therapie, eine medikamentöse Therapie in Kombination mit elektrischen Kardioversionen oder eine Katheterablation. Mit einer Rhythmuskontrolle müssen stets auch eine Frequenzkontrolle, eine Antikoagulation und eine präventive

prophylaktische Therapie einhergehen. Vor Beginn einer Therapie zur Rhythmuskontrolle sollte mittels einer transösophagealen Echokardiographie ein atrialer Thrombus im linken Vorhof ausgeschlossen werden, um das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses zu reduzieren (Hindricks et al., 2020). Eine erfolgreiche Rhythmuskontrolle führt zu einer Besserung der Symptome sowie der linksventrikulären Pumpfunktion (Fuster et al., 2011). Für eine medikamentöse Therapie stehen Betablocker und diverse Antiarrhythmika zur Verfügung. Sollte der Sinusrhythmus durch die alleinige medikamentöse Therapie nicht wiederhergestellt werden können, wird dieser zunächst durch eine elektrische Kardioversion etabliert und anschließend medikamentös aufrechterhalten. Nach einem erfolglosen Therapieversuch mit Antiarrhythmika oder als Alternative zu den Antiarrhythmika bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Tachykardiomyopathie wird in den aktuellen ESC-Leitlinien die Durchführung einer Katheterablation zur Behandlung von VHF empfohlen. Hierbei sollte stets eine vollständige Pulmonalvenenisolation (PVI) angestrebt werden (Hindricks et al., 2020). Die Katheterablation hat sich laut einer aktuellen Studien im Vergleich zur pharmakologischen Therapie als überlegen erwiesen (Packer et al., 2019).

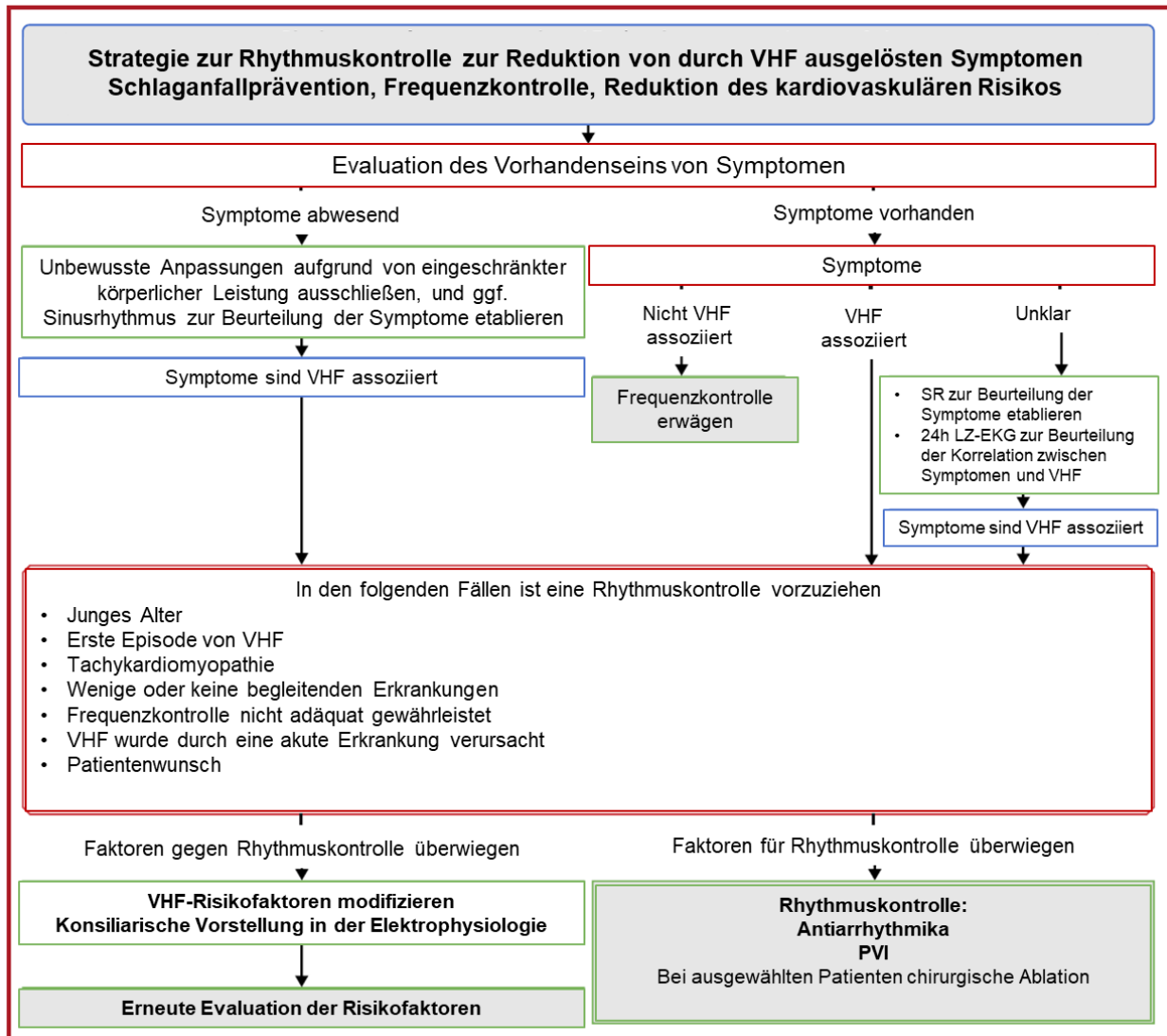
#### 1.5.2.2.1 Die PVI als Methode zur Rhythmuskontrolle:

Zur Durchführung einer PVI stehen verschiedene Ablationsmöglichkeiten zur Verfügung. Die aktuell am häufigsten angewendeten Ablationsmethoden sind die Radiofrequenz (RF)-Ablation und die Kryoablation.

Bei einer RF-Ablation wird üblicherweise eine „point by point“ Ablationsstrategie verfolgt. Das bedeutet, dass mittels eines Ablationskatheters einzelne Ablationspunkte zirkumferenziell um die Vene gesetzt werden, bis die Vene elektrisch isoliert ist. Ursprünglich wurde die RF-Ablation fluoroskopisch gesteuert. Um die Qualität zu erhöhen und die Strahlungs-dosis zu reduzieren, wird die Behandlung inzwischen jedoch mit Hilfe eines elektroanatomischen Mappingsystems (EAM-System) durchgeführt.

Im Rahmen einer Kryoablation wird die Vene mittels eines Kryoballons durch eine Single-Shot-Applikation isoliert. Hierbei wird ein Ballon am Venenostium positioniert und die Okklusion mit Kontrastmittel fluoroskopisch kontrolliert. Anschließend wird die Kryo-Energie in den am Venenostium anliegenden Teil des Ballons geleitet, wodurch das Gewebe vereist und somit elektrisch isoliert wird (Schmitt et al., 2006). Im Rahmen einer

prospektiven randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass sowohl die RF- als auch die Kryoablation effektive Methoden zur Behandlung von VHF darstellen (Kuck et al., 2016).



**Abb. 4:** Strategie zur Rhythmuskontrolle der ESC nach (Hindricks et al., 2020)

VHF = Vorhofflimmern; EKG = Elektrokardiogram, LV = linksventrikuläre; LZ = Langzeit;  
PVI = Pulmonalvenenisolation



#### 1.5.2.2.2 Die Rolle des Substrats bei der Rhythmuskontrolle

Innerhalb der letzten Jahre stellte sich heraus, dass das Substrat im linken Vorhof eine wesentliche Rolle bei der Entstehung und dem Aufrechterhalten von VHF spielt, und somit auch dessen Beurteilung. Folglich beinhalten die aktuellen Leitlinien zusätzliche Ablationsstrategien, wie beispielsweise die Ablation von Fibrosearealen im linken Vorhof, um die Erfolgsraten einer PVI zu verbessern (Hindricks et al., 2020). Das elektroanatomische Mapping (EAM) bildet den Grundstein bei der Beurteilung des Substrats im linken Vorhof. Liegt ein pathologisches Substrat im Sinne von Fibrose-Arealen im linken Vorhof vor, steigt die Wahrscheinlichkeit eines Vorhofflimmerrezidivs (Ahmed-Jushuf et al., 2019; Masuda et al., 2018).

#### 1.5.2.2.3 Das elektroanatomische Mapping

Im EAM wird mittels verschiedener spezieller Katheter eine dreidimensionale Rekonstruktion der Herzkammergeometrie ermöglicht. Darüber hinaus werden die intrakardialen Signale der jeweiligen anatomischen Position aufgezeichnet. Während des Mappings werden die Katheter im EAM-System dargestellt, wodurch der Eingriff mit reduzierter Dauer der Fluoroskopie und infolgedessen mit einer niedrigeren (oder zum Teil ganz ohne) Röntgenstrahlungsdosis möglich ist. Durch EAM-Systeme wird das Mapping von komplexen Arrhythmien sowie die Durchführung einer Ablation bei einer ungewöhnlichen Herzanatomie vereinfacht (Bhakta and Miller, 2008). Von den verfügbaren EAM-Systemen wurde in der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie bei allen Patienten das EAM-System von Biosense Webster CARTO®3 (Biosense, Diamond Bar, CA, USA) verwendet.

#### 1.5.2.2.4 Die Late-Gadolinium-Enhancement kardiale Magnetresonanztomographie (LGE-MRT) zur Beurteilung des Substrats

Neben dem EAM hat sich die Late-Gadolinium-Enhancement kardiale Magnetresonanztomographie (LGE-MRT) vom linken Vorhof als etablierte Methode zur Beurteilung des linken Vorhof-Substrats und zur Quantifizierung des Fibrosegehaltes im linken Vorhof herausgestellt (Gal and Marrouche, 2017). Marrouche et al. konnten zeigen, dass die mittels LGE-MRT gewonnenen Informationen Einfluss auf die Erfolgsrate einer Katheterablation haben (Marrouche et al., 2014).

### 1.5.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und begleitende Erkrankungen: Detektion und Management

Die Modifikation der kardiovaskulären Risikofaktoren und die Behandlung der begleitenden Erkrankungen dienen nicht nur zur Prävention sondern auch zur Linderung der VHF-Beschwerden (Hindricks et al., 2020). Unter den kardiovaskulären Risikofaktoren ist die arterielle Hypertonie der häufigste ätiologische Faktor hinsichtlich der Entstehung von VHF (Lip et al., 2017). Bei Patienten mit Diabetes Mellitus ist das Risiko für VHF doppelt so hoch (Movahed et al., 2005).

Auch bei Adipositas steigt das Risiko, dass sich VHF entwickelt oder nach einer PVI ein Rezidiv auftritt. Demnach sollte eine Änderung des Lebensstils und eine damit verbundene Gewichtsreduktion angestrebt werden, denn bei Patienten mit VHF führt eine Gewichtsreduktion zur Besserung der VHF-Beschwerden sowie zur Reduktion der VHF-Episoden und der Rezidivrate (Cha et al., 2008; Piepoli et al., 2016).

Bei Patienten mit einem ausgeprägten Risikoprofil für VHF sollte zwecks Früherkennung ein Screening durchgeführt und falls notwendig eine Therapie angestrebt werden (Lip et al., 2017).

## 1.6 Gegenstand und Ziel

Obgleich die für die Behandlung von VHF essenzielle Substratbeurteilung üblicherweise mittels EAM durchgeführt wird, eignet sich auch das LGE-MRT zur Beurteilung des Fibrosegehalts sowie zur Prädiktion der Rezidivraten nach einer PVI. Des Weiteren wird vermutet, dass die im LGE-MRT nachgewiesenen Fibrose-Areale Trigger für VHF sind und die Ablation dieser Areale VHF vorbeugen kann (Dukkipati and Reddy, 2017; Fedorov and Hansen, 2018; Haissaguerre et al., 2014). Der Unterschied zwischen dem im LGE-MRT nachgewiesenen und dem im EAM dargestellten Fibrosegehalt wurde bisher nicht ausreichend untersucht.

In der vorliegenden Arbeit sollen daher folgende Fragen beantwortet werden:

- Sind die im LGE-MRT nachgewiesenen Fibrose-Areale mit dem 3D-Mapping System Carto®3 reproduzierbar?
- Welche Mapping-Parameter führen in einem hochauflösenden dreidimensionalen elektroanatomischen Mapping zur höchsten Korrelation mit der im LGE-MRT nachgewiesenen Fibrose?

Um dieses Ziel zu erreichen, wurde der Fibrosegehalt im EAM-Modell vom linken Vorhof mit drei unterschiedlichen Voltagegrenzen berechnet und die Ergebnisse anschließend untereinander und mit dem im LGE-MRT gemessenen Fibrosegehalt verglichen.

## 2. Material und Methoden

Im folgenden Kapitel werden der Aufbau und die Durchführung der Studie sowie die prozeduralen und klinischen Parameter erläutert.

### 2.1 Studiendesign

Die retrospektive Studie wurde an 28 Patienten, die im Krankenhaus Porz am Rhein zur Behandlung von symptomatischem VHF eine Katheterablation mittels eines 3D Mapping Systems (Carto®3) erhielten, durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgte zusätzlich zum EAM ein LGE-MRT mit Kontrastmittelgabe, um einen Vergleich ziehen zu können.

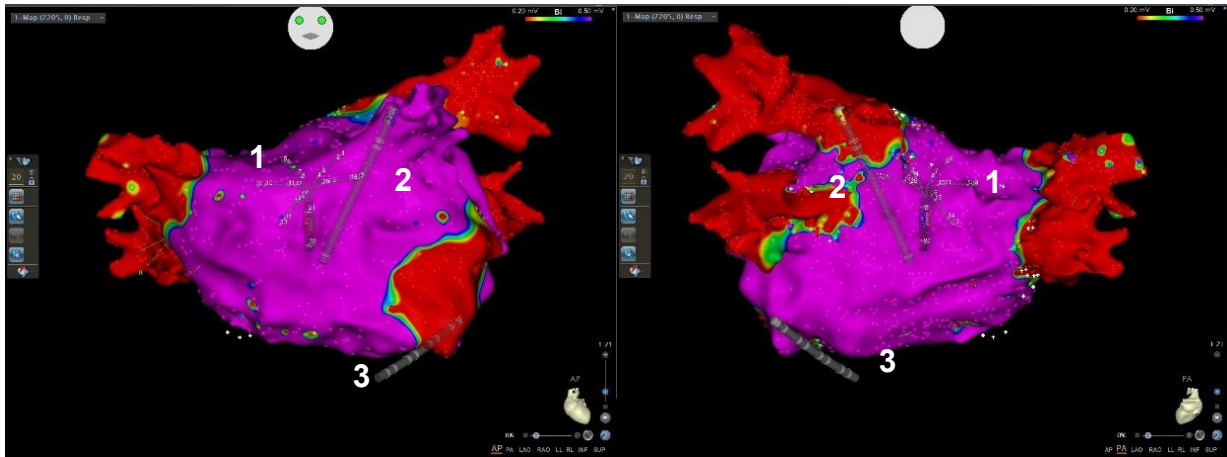
### 2.2 Das CARTO®3 EAM-System

CARTO®3 verwendet ein Magnetfeld ( $5 \times 10^{-6}$  bis  $5 \times 10^{-5}$  Tesla), das von drei separaten Spulen in einem Pad unter dem Patienten erzeugt wird. Die Magnetfeldstärke jeder Spule wird von einem Positionssensor erfasst, der proximal zur Spitze eines speziellen Mappingkatheters eingebaut ist. Die vom Positionssensor gemessene Stärke des Magnetfelds jeder Spule ist umgekehrt proportional zum Abstand zwischen Sensor und Spule. Anhand der gemessenen Feldstärke wird somit der Abstand berechnet. Erfolgt dies bei allen drei Spulen, kann der Positionssensor und damit die Position der Katheterspitze im Raum festgestellt werden (Gepstein et al., 1997).

### 2.3 Mappingverfahren

In der Studie wurde als Mappingkatheter ein Pentaray™-Katheter (7 F mit 22 in 2-6-2 mm-Abständen angeordneten Elektroden, von Biosense Webster (Part of the Johnson & Johnson Company) verwendet. Der Pentaray-Katheter wird entlang der Oberfläche des linken Vorhofs bewegt, um lokale Aktivierungssignale des Endokards (Gewebesignale) für das Erstellen eines Substratmaps aufzuzeichnen. Gleichzeitig wird die linksatriale Geometrie konstruiert und damit eine 3D-Darstellung des linken Vorhofs erzeugt. Der diagnostische Pentaray-Katheter ist für eine bessere Abdeckung des Myokards mit fünf weichen, flexiblen Armen ausgestattet. Dadurch können mehrere Punkte gleichzeitig aufgezeichnet werden, um die Dauer der Prozedur und der Durchleuchtung zu verkürzen. Der Pentaray-Katheter eignet sich auch zur Darstellung eines hochauflösenden Maps, wie in Abb. 5 dargestellt. In diesem Fall wurde der linke Vorhof wie oben beschrieben gemappt. Bei einer hier verwendeten Voltagegrenze von 0,5 mV

wurden die lokalen Signale im Vorhof, die größer als 0,5 mV waren, magentafarben kodiert. Da die Pulmonalvenen und der Mitralklappenannulus nicht mit Myokardgewebe ausgekleidet sind, werden in der Regel keine Signale weitergeleitet. Diese Bereiche mit einer Voltage von  $<0,2$  mV wurden mit rot hinterlegt.



**Abb. 5:** 3D-Modell vom linken Vorhof, erzeugt mit einem Pentaray-Katheter in Carto®3 links: anteriore-posteriore Ansicht; rechts: posteriore-anteriore Ansicht; 1: Pentaray-Katheter, 2: Ablationskatheter, 3: CS-Katheter

Bei dem Mapping gilt: Je höher die Anzahl der aufgezeichneten elektroanatomischen Punkte in einer anatomischen Region, desto genauer das erzeugte Model. Abhängig von den lokalen Signalamplituden werden die Areale im Vorhof in „gesund“ und „fibrotisch“ eingeteilt und dementsprechend farbkodiert, um die Ausdehnung der Fibrose graphisch darzustellen. Durch die Atembewegung besteht die Gefahr, dass das Modell verfälscht dargestellt wird. Um dies zu verhindern, wurde ein Filter zum Herausrechnen der Atembewegung angewendet. Mit Hilfe des Filters ist das System in der Lage, die Atembewegung zu erkennen und sich entsprechend anzupassen.

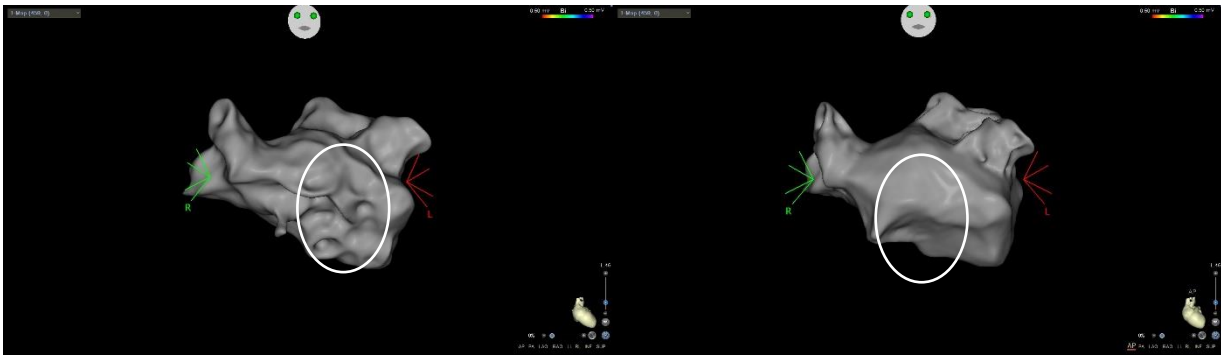
Zusätzlich kann es bei der Kathetermanipulation im Vorhof durch die Berührung der Vorhofwand zu mechanisch ausgelösten zusätzlichen Schlägen und Bewegungsartefakten kommen, wodurch die lokalen Gewebesignale verfälscht werden. Dem wurde durch das Einsetzen eines Zykluslängenfilters entgegengesteuert, der ermöglicht, dass nur die Schläge, die in einem prädefinierten zeitlichen Abstand passend zur Herzfrequenz mit einem Toleranzwert von  $\pm 10\%$  auftreten, aufgezeichnet werden, und somit atriale Extrasystolen herausgefiltert werden. Da es jedoch trotz des

Filterns zu falschen Aufnahmen kommen kann, werden nur solche Areale als fibrotisch klassifiziert, in denen mindestens zwei benachbarten Messpunkte eine Niedervoltage aufweisen.

## 2.4 Modellbearbeitung

### 2.4.1 Volumendarstellung des Vorhofs

Durch die Bewegung des Mappingkatheters und dessen Berührungspunkte mit dem Gewebe werden anatomische Punkte aufgenommen, um die Geometrie des Vorhofs zu rekonstruieren. Mit Hilfe der „Volume Filling Threshold“-Funktion der Mapping-Software können die Lücken zwischen den aufgenommenen anatomischen Punkten automatisch vervollständigt werden. Hierzu ergänzt die Software rechnerisch fehlende Punkte zwischen zwei tatsächlich erfassten anatomischen Punkten, die mittels des Katheters aufgenommen wurden. Dies vereinfacht zwar die Aufnahme der Geometrie, führt jedoch bei mangelhaftem Mapping zu einer verfälschten Darstellung der Vorhoffläche und des Vorhofvolumens, da das entstandene Map fälschlicherweise vollständig erscheint. In Abbildung 6 ist zu sehen, dass bei Anwendung eines niedrigen Wertes für den Volume Filling Threshold anatomische Punkte gezeigt werden, die nicht die tatsächliche anatomische Struktur wiedergeben. Links abgebildet ist ein 3D-Modell des linken Vorhofs mit einem Volume Filling Threshold von 16. Aufgrund des hohen Volume Filling Threshold zeigt die Software ein unvollständiges Modell. Zur Vervollständigung müssen demnach weitere anatomische Punkte erfasst werden. Rechts wurde der Volume Filling Threshold beim gleichen Modell auf eins gesetzt, wodurch das Map vollständig zu sein scheint. Dies führt jedoch zu einem mangelhaften Mapping und ggf. zur Verfälschung der Anatomie. Um eine falsche Volumenangabe des Vorhofs zu vermeiden, wurden in dieser Studie folglich nur Modelle verwendet, die mit einem Volume Filling Threshold von mindestens 16 vollständig erfasst wurden.



**Abb. 6:** EAM-Modell des LA; links: unvollständiges Modell unter Anwendung eines Volume Filling Threshold von 16 (markierter Bereich: Lücken im Bereich des Septums); rechts: gleiches Modell unter Anwendung eines Volume Filling Threshold von 1 (markierter Bereich: Lücken sind nicht mehr vorhanden)

#### 2.4.2 Elektrische Information des Vorhofsubstrats – elektrische Punkte

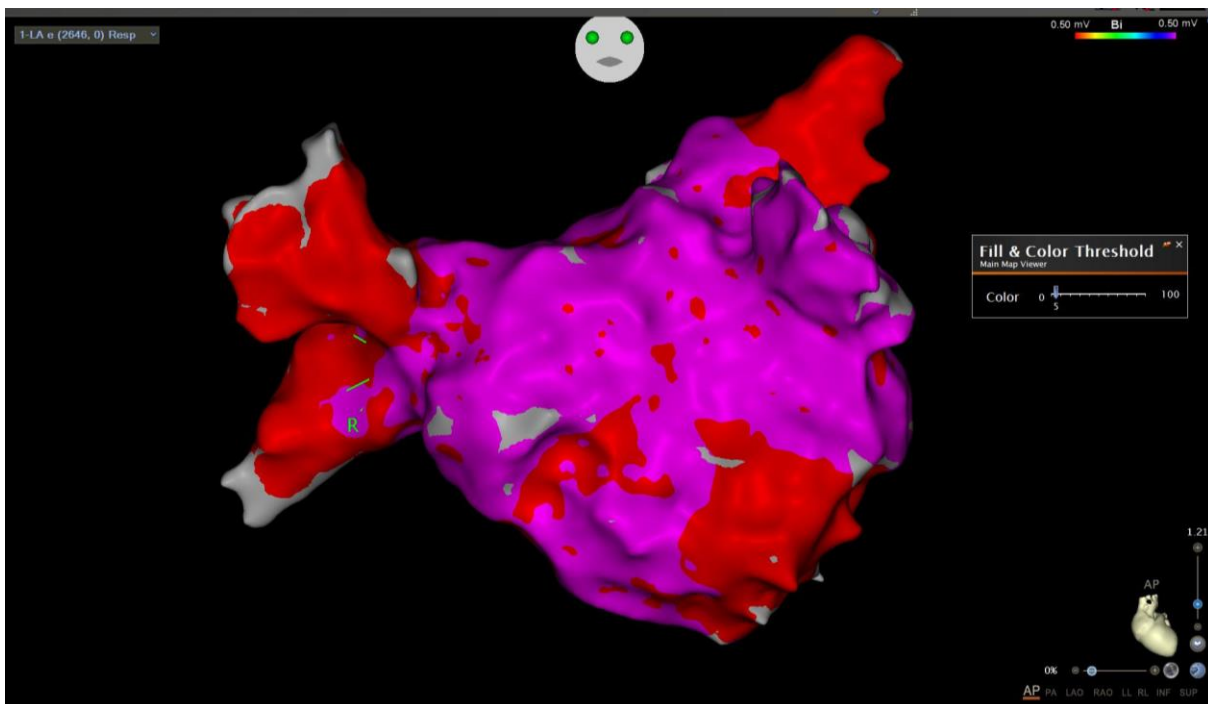
Die elektrischen Punkte, die zur Darstellung des Fibrosegehalts im linken Vorhof dienen, werden farbkodiert dargestellt, wobei sich die Größe der Fläche, die durch einen Punkt abgedeckt wird, manuell festlegen lässt. Die Empfehlung des Herstellers zur Erzeugung eines hochauflösenden Maps ist das Einstellen eines „Fill & Color Thresholds“ von 6 mm. Das bedeutet, dass alle generierten elektrischen Punkte so kodiert werden, dass sie jeweils einen Radius von 6 mm aufweisen, woraufhin die entstandene Fläche farblich hinterlegt wird. Um das Substrat noch genauer darstellen zu können, wurden in dieser Studie nur Maps einbezogen, die mit einem Fill & Color Threshold von 5 mm vollständig gefärbt sind, denn es gilt: Je niedriger der Fill & Color Threshold, desto mehr Punkte müssen für die vollständige Färbung eines Maps aufgenommen werden. In Abbildung 7 ist zum Vergleich ein EAM-Modell dargestellt, das zunächst mit einem Fill & Color Threshold von 5 gefärbt wurde (links). Zum Zeitpunkt des Mappings ist das Modell unvollständig und das Substrat somit nicht adäquat beurteilbar. Um das Map vollständig einzufärben, müssten somit weitere Punkte erfasst werden. Das gleiche Modell wurde daraufhin mit einem Fill & Color Threshold von 21 gefärbt (rechts) und ist nun zwar vollständig gefärbt, die Darstellung der Niedervoltagearealen „Low voltage area“ (LVA) ist jedoch verfälscht, da nur wenige Punkte erfasst wurden. Abbildung 8 zeigt das gleiche EAM-Modell mit einem Fill & Color Threshold von 5, allerdings war bei diesem Mapping die Anzahl der erfassten elektrischen Punkte höher, wodurch ein vollständiges

Map aufgezeichnet werden konnte, in dem die Darstellung der LVA möglichst genau erfolgte.



**Abb. 7:** Links: unvollständig gefärbtes EAM-Modell des linken Vorhofs mit einem Fill & Color Threshold von 5; rechts: gleiches EAM-Modell, vollständig gefärbt mit einem Fill & Color Threshold von 21

Rot: LVA; Magenta: gesundes Gewebe



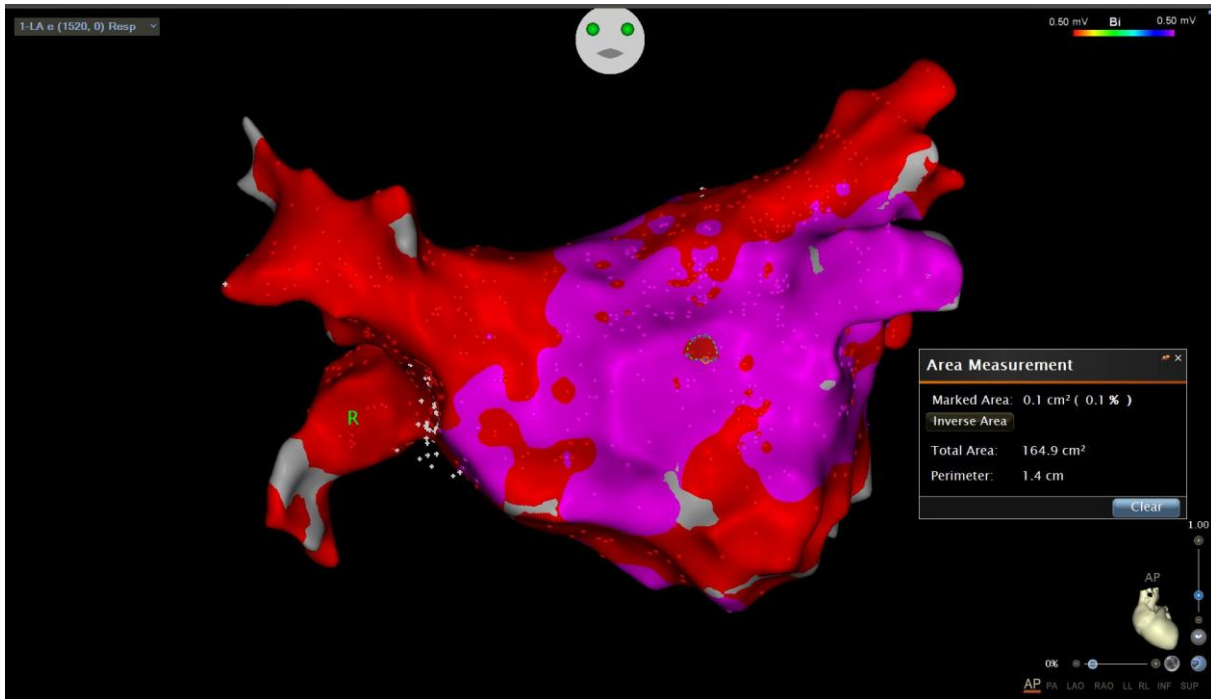
**Abb. 8:** Vollständig gefärbtes EAM-Modell des LA mit einem Fill & Color Threshold von 5 (hochauflösendes Map)

Rot: LVA; Magenta: gesundes Gewebe

Zur Vermeidung einer fehlerhaften Darstellung der Fibrose durch Signalartefakte wurde außerdem folgende Definition festgelegt: Signifikante Fibrose liegt vor, wenn die Fläche der Fibrose größer als  $1,0 \text{ cm}^2$  ist. Dies ist nur gegeben, wenn sich mindestens zwei

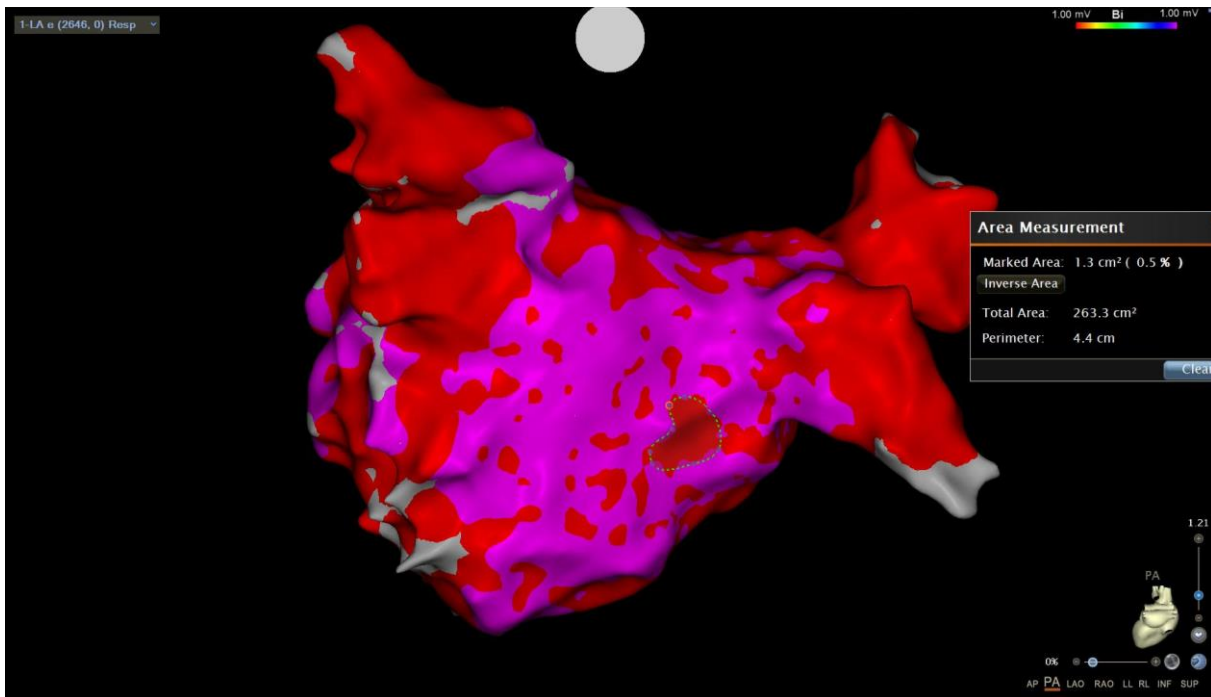


benachbarte Fibrose anzeigende Punkte berühren oder überschneiden und mit ihrer Gesamtfläche den Wert von  $1,0 \text{ cm}^2$  überschreiten. Das gemessene LVA des in Abbildung 9 gezeigten EAM-Modells weist beispielsweise eine Fläche von  $0,1 \text{ cm}^2$  auf und wurde demnach im Rahmen dieser Arbeit als nicht-signifikant bewertet. Im Vergleich dazu beträgt das gemessene LVA des in Abbildung 10 gezeigten EAM-Modells  $1,3 \text{ cm}^2$  und wurde demnach als signifikant bewertet.



**Abb. 9:** EAM-Modell vom LA; die Fläche des markierten LVA an der anterioren Wand beträgt  $0,1 \text{ cm}^2$ ; LVA nicht-signifikant

Rot: LVA; Magenta: gesundes Gewebe

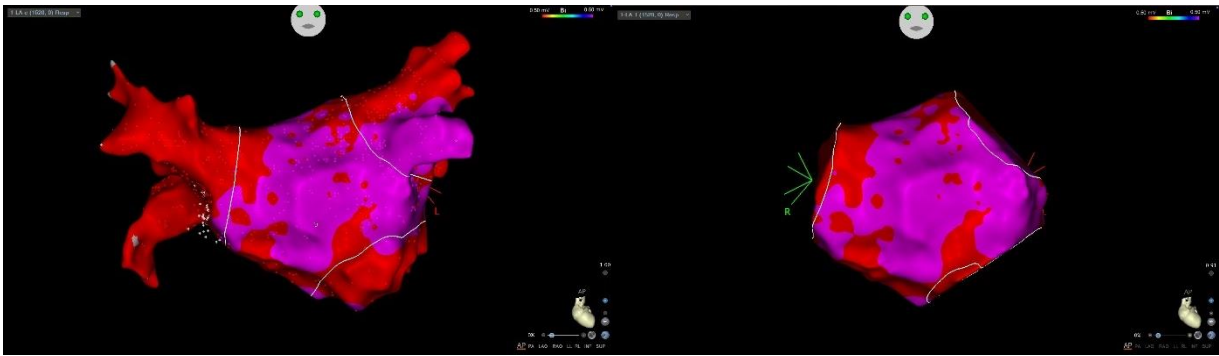


**Abb. 10:** EAM-Modell des LA; die Fläche des markierten LVA an der posterioren Wand beträgt  $1,3 \text{ cm}^2$ ; LVA signifikant

Rot: LVA; Magenta: gesundes Gewebe

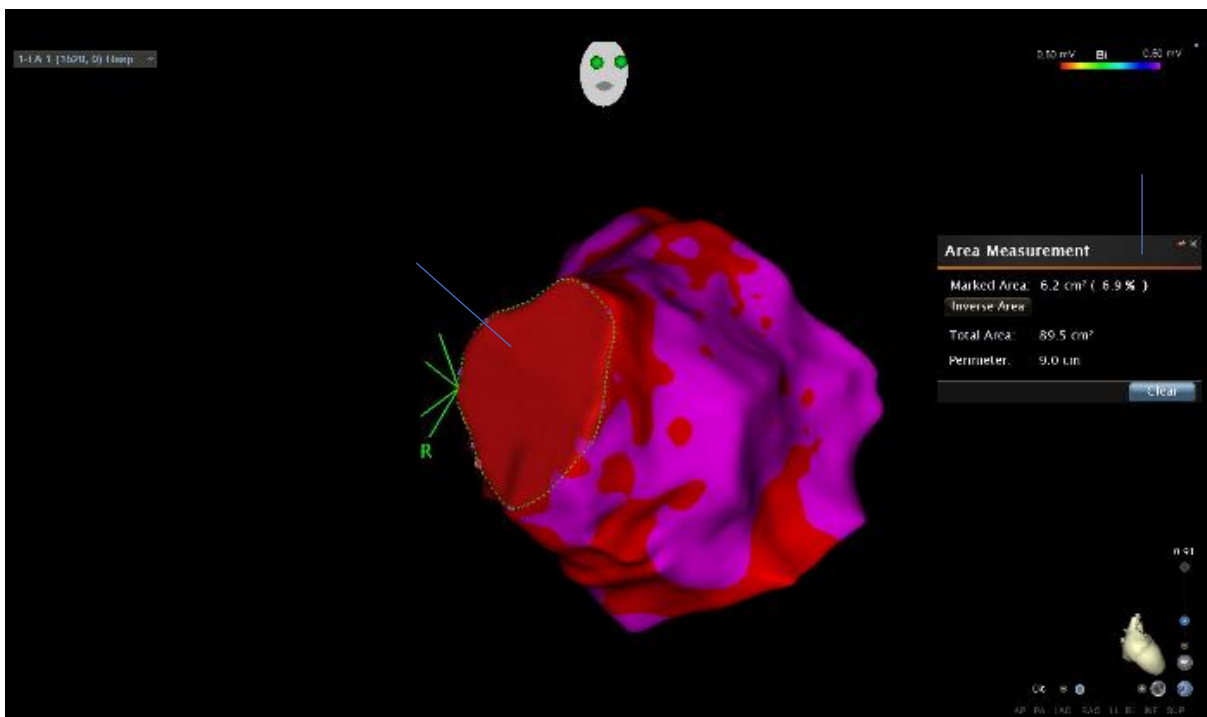
#### 2.4.3 Weitere Bearbeitung des EAM-Modells

Um die Fläche des linken Vorhofs unverfälscht darstellen zu können, müssen anatomische Strukturen, die nicht zum Vorhof gehören und somit nicht mit Myokard ausgekleidet sind (Pulmonalvenen und Mitralklappe), aus dem Map gelöscht werden. Da das Vorhofrohr aufgrund der Perforationsgefahr nicht vollständig gemappt wird, wird dieser Bereich ebenfalls ausgeschnitten. Das in Carto3 dargestellte Modell verändert sich daraufhin wie in Abbildung 11 dargestellt.



**Abb. 11:** links – EAM-Modell des LA vor dem Ausschneiden von PVs, Mitralannulus und Vorhofohr; rechts – EAM-Modell nach der Bearbeitung

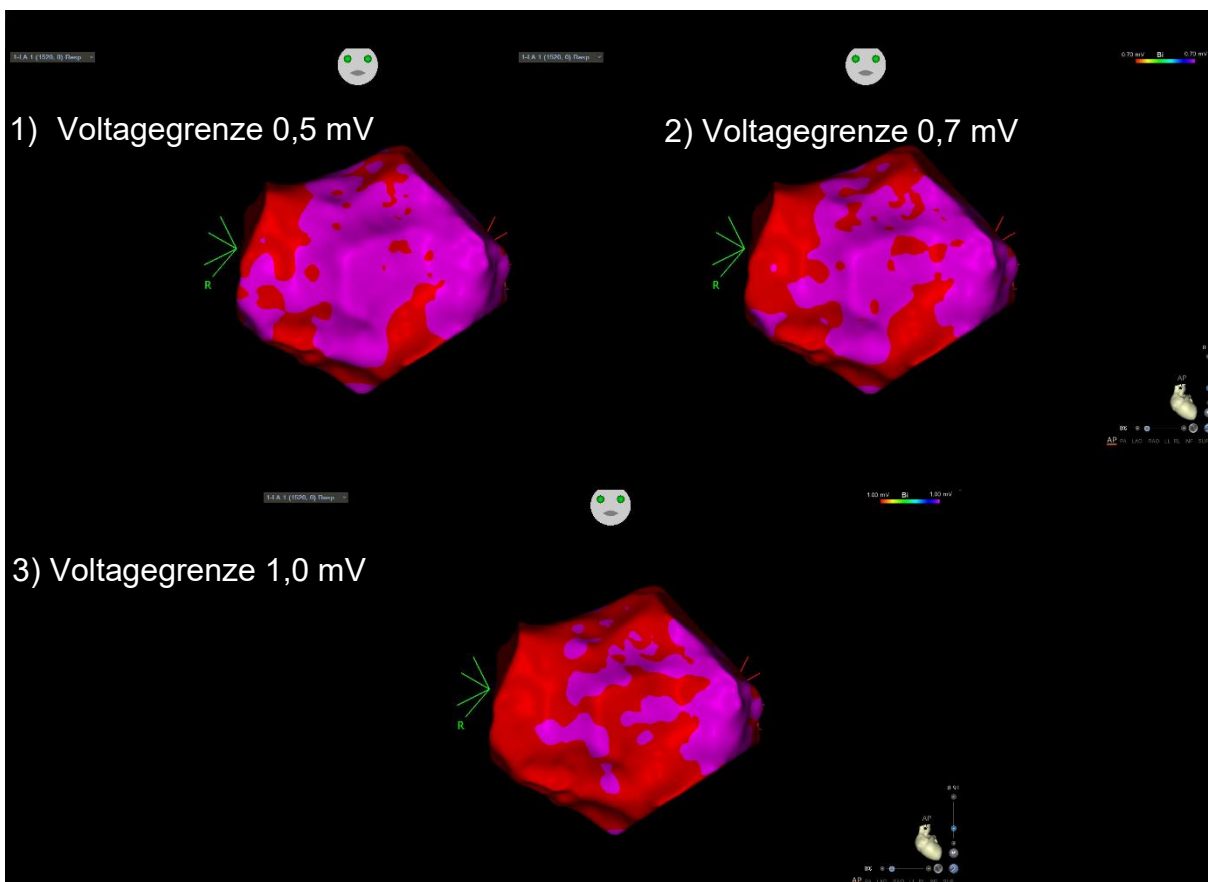
Mithilfe des Carto Surface-Tools wurden nun die durch das Ausschneiden entstandenen Flächen berechnet und von der automatisch generierten Gesamtfläche des Vorhofmodells subtrahiert (Abbildung 12).



**Abb. 12:** Bearbeitetes EAM-Modell des LA mit Berechnung der durch das Ausschneiden der rechten Pulmonalvenen entstandenen Fläche

Anschließend wurde die Fläche der Fibrose an der anterioren und posterioren Wand sowie am intraatrialen Septum gemessen. Da bei einer MRT-Schichtdicke von 3 mm

eine Beurteilung des Vorhofs aus technischen Gründen nicht durchführbar ist, wurde der Bereich nicht in die Studie miteinbezogen. Die Ausdehnung der Fibrose wurde nun bei jedem Patienten in den unterschiedlichen Voltagegrenzen von 0,5 mV (üblicherweise verwendeter Wert), 0,7 mV und 1,0 mV berechnet. In Abbildung 13 ist die anteriore Ansicht eines EAM-Modells des linken Vorhofs dreifach abgebildet, jeweils mit den Voltagegrenzen von 0,5 mV (1), 0,7 mV (2) und 1,0 mV (3). Es zeigen sich sichtbare Unterschiede bezüglich der Ausbreitung der LVA. Wird die Voltagegrenze geändert, ändert sich auch der rote Farbanteil und somit die LVA.



**Abb. 13:** Anteriore Ansicht eines EAM-Modells des selben Patienten mit drei unterschiedlichen Voltagegrenzen; 1) Die Voltagegrenze liegt bei 0.5 mV; 2) Die Voltagegrenze liegt bei 0.7 mV; 3) Die Voltagegrenze liegt bei 1,0 mV.

Rot: LVA; Magenta: gesundes Gewebe

## 2.5 Grundlagen des MRTs

Ein Magnetfeld wird durch positive Ladungen ausgerichtet. Da der menschliche Körper zu einem großen Teil aus Wasser besteht und damit einhergehend aus Wasserstoff, wird das positiv geladene Proton des Wasserstoffkerns bei der Ausrichtung des im MRT erzeugten Magnetfeldes genutzt. Die positive Ladung des Protons entsteht durch Drehung um sich selbst, auch Spins genannt.

Im MRT-Scanner liegt ein sehr starkes Magnetfeld (3 Tesla) an. Dies entspricht etwa dem Tausendfachen eines typischen Kühlschranks magneten. Aufgrund dieser Stärke kann das MRT die Drehung (Spins) der Protonen ausrichten. Des Weiteren produziert der MRT-Scanner elektromagnetischen Wellen. Die Protonen absorbieren die hieraus entstehende Energie. Dies führt dazu, dass die Spins durch die Anregung kippen. Beim Abschalten des Magnetfeldes geben die Protonen die Energie an ihre Umgebung ab und richten sich nach und nach einzeln wieder entlang ihrer ursprünglichen Spinachse aus. Dieser Prozess erzeugt ein Funksignal, welches von den Empfängern im Scanner gemessen und zu einem Bild verarbeitet werden kann.

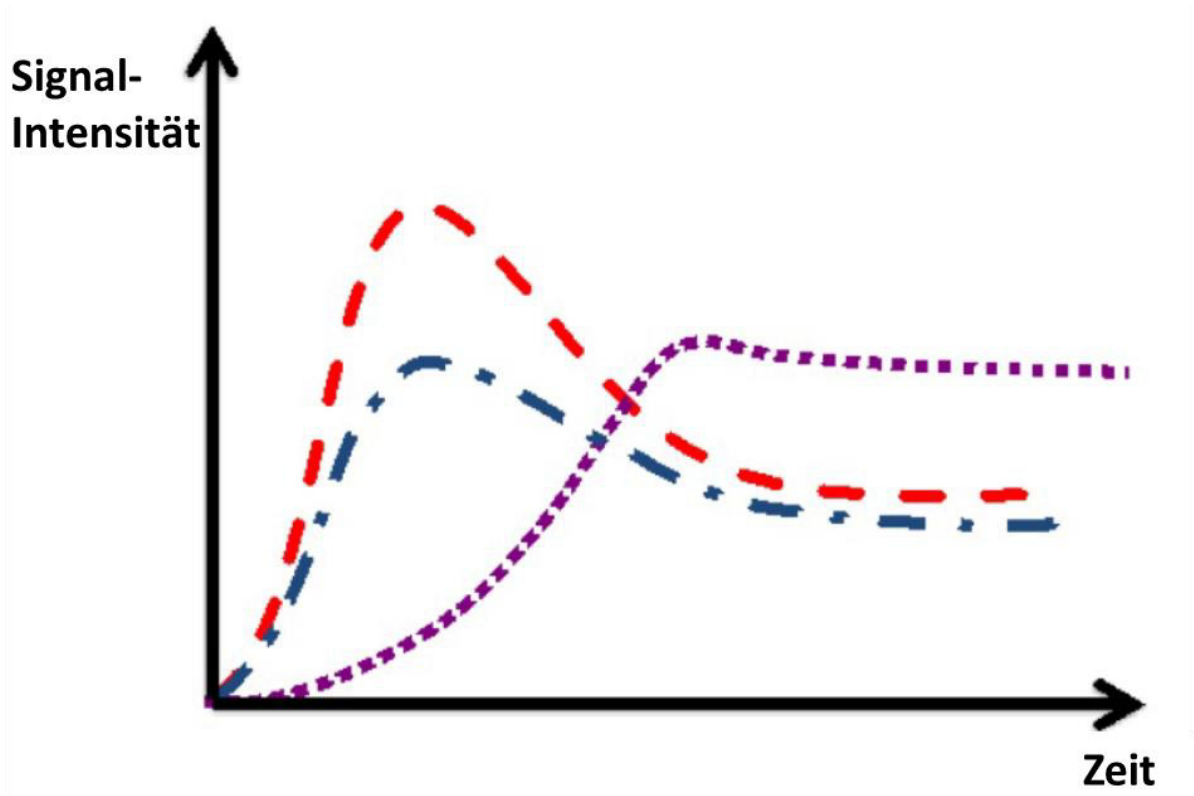
In Abhängigkeit von der Zeitspanne, in der sich das Gewebe wieder anregen lässt (T1-Zeit) und das MRT Signal nach der Anregung wieder abklingt (T2-Zeit), wird die Helligkeit und der Bildkontrast festgelegt. Je kürzer die T1- und T2-Effekte, desto entscheidender ist die Protodichte (anregbare Spins) für den entstehenden Bildkontrast (Schild, 1990).

### 2.5.1 Das kardiale LGE-MRT

Bei einer MRT-Aufnahme führt die kleinste Bewegung zur Entstehung eines Bewegungsartefakts. Das Schlagen des Herzens und das Heben und Senken des Brustkorbs während der Atmung stellen bei einer MRT-Aufnahme des Herzens eine besondere Herausforderung dar. Um eine genaue Darstellung zu ermöglichen, ist eine schnelle Datenerfassung notwendig. Um Bewegungsartefakte zu minimieren, erfolgt die Aufnahme EKG-getriggert und unter Anweisung beim Ein- und Ausatmen. Zur Beurteilung des Substrats ist die Verwendung von intravenösem paramagnetischem Kontrastmittel notwendig, das sich nach der Verabreichung im extrazellulären Raum verteilt und anschließend renal eliminiert wird (Schulte et al., 2005).

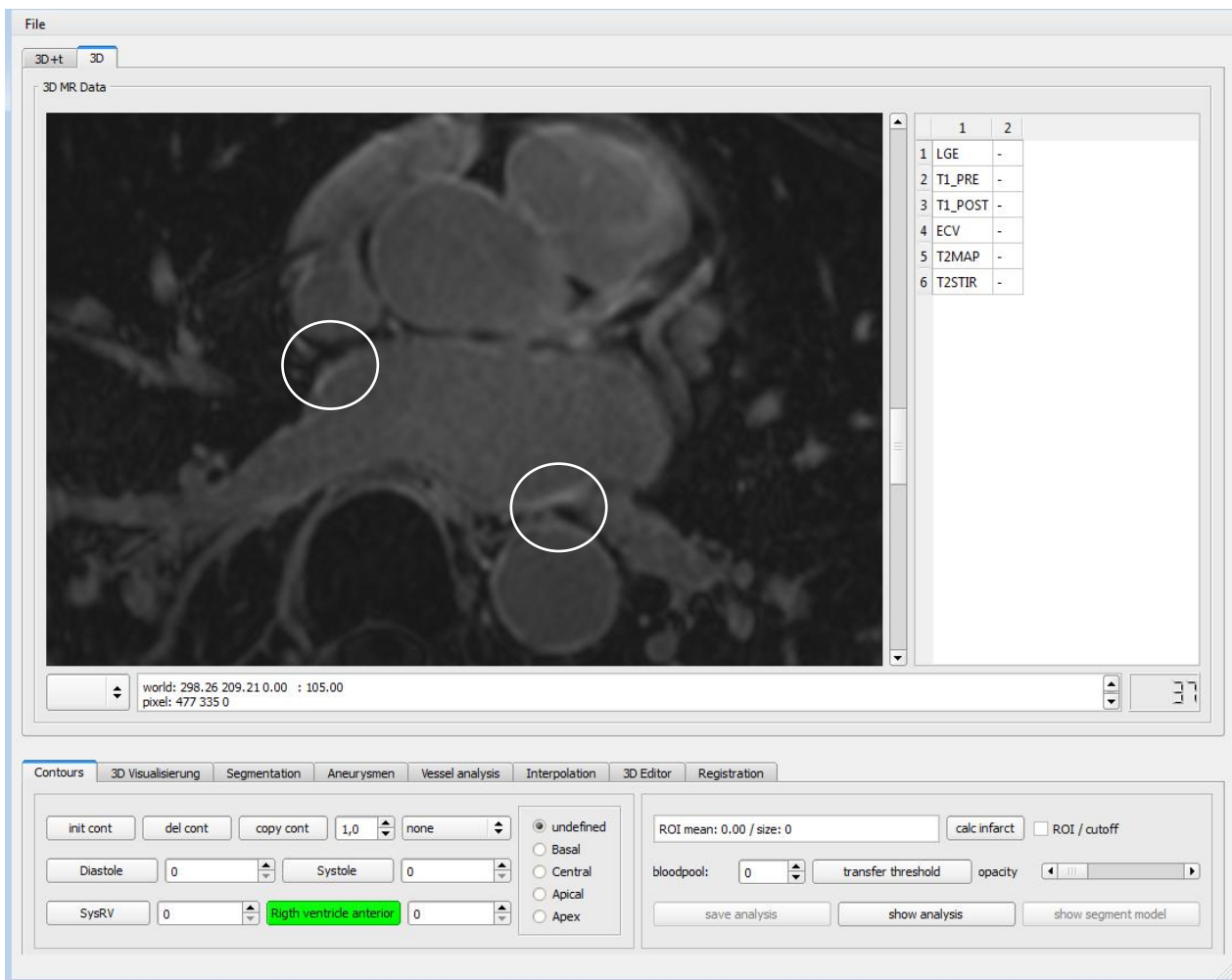
### 2.5.2 Durchführung des LGE-MRTs

Als Kontrastmittel wurde bei den MRT-Aufnahmen Gadobutrol (nicht-ionischer makrozyklischer Komplexligand) in einer Konzentration von 1 mmol/ml und einer Dosis von 0,2 mmol/kg Körpergewicht verwendet, wobei die Höchstdosis bei 15 ml pro Untersuchung lag. Ungefähr 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe erfolgte die Darstellung des linken Vorhofes mit dem so genannten Late-Gadolinium-Enhancement. In den Fibrosearealen wird das Kontrastmittel verzögert aufgenommen und ausgewaschen; diesen Vorgang bezeichnet man als Spätanreicherung (Franco et al., 2015). Abbildung 14 zeigt eine Signalkurve nach Kontrastmittelgabe, in der deutlich sichtbar ist, dass die lilafarbene Kurve (fibrotisches Gewebe) länger gespeichert wird. In Abbildung 15 ist eine mittels LGE-MRT aufgezeichnete Schichtaufnahme vom LA zu sehen, in der das fibrotische Gewebe sich durch die Spätanreicherung vom gesunden Gewebe abhebt, indem es heller gefärbt ist.



**Abb. 14:** Signalkurve über die Zeit nach Kontrastmittelgabe nach (Franco et al. 2015)

Rot: vitales Myokard; blau: ischämisches Myokard; lila: fibrotisches Gewebe

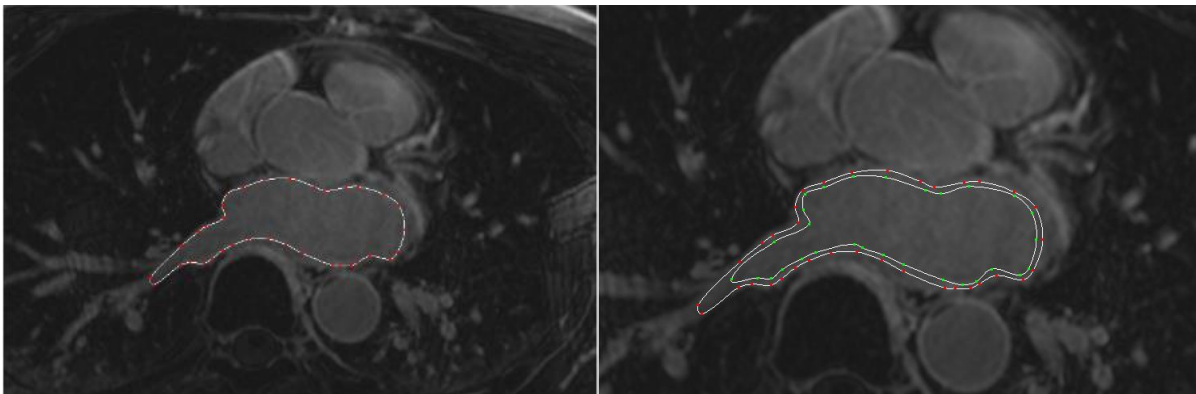


**Abb. 15:** Schichtaufnahme vom Linken Vorhof per LGE-MRT; das Gewebe mit angereichertem Kontrastmittel ist heller gefärbt

Zur optimalen Darstellung des Gewebes im linken Vorhof wurden bei der Akquirierung dieser hochauflösenden Aufnahme mit LGE eine EKG-Triggenung und ein Atemnavigator eingesetzt. Die Datenerfassung erfolgte in der Expiration, damit keine Bewegungsartefakte entstehen. Die Dauer der Aufnahme variiert zwischen sechs und zwölf Minuten, je nach Atmung, Herzfrequenz und vorliegender Arrhythmie. Insgesamt wurden zwischen 15 und 25 Schichtaufnahmen vom Vorhof erzeugt, wobei die Schichten jeweils 3 mm dick waren.

Das entstandene hochauflösende 3D-LGE-MRT des linken Vorhofs wurde in das Bildbearbeitungssystem Heart Analysis Tool (HeAT) geladen.

Mit der HeAT-Software wurden die MRT-Schichtaufnahmen des linken Vorhofs bearbeitet. Zunächst wurde das Epikard entlang seiner anatomischen Strukturen in jeder Schichtaufnahme mit einer Linie genau nachgezeichnet und anschließend mit einer zweiten Linie das Endokard abgegrenzt. Das so entstandene Areal zwischen beiden Linien ist die atriale Wand des linken Vorhofs (siehe Abb. 16).



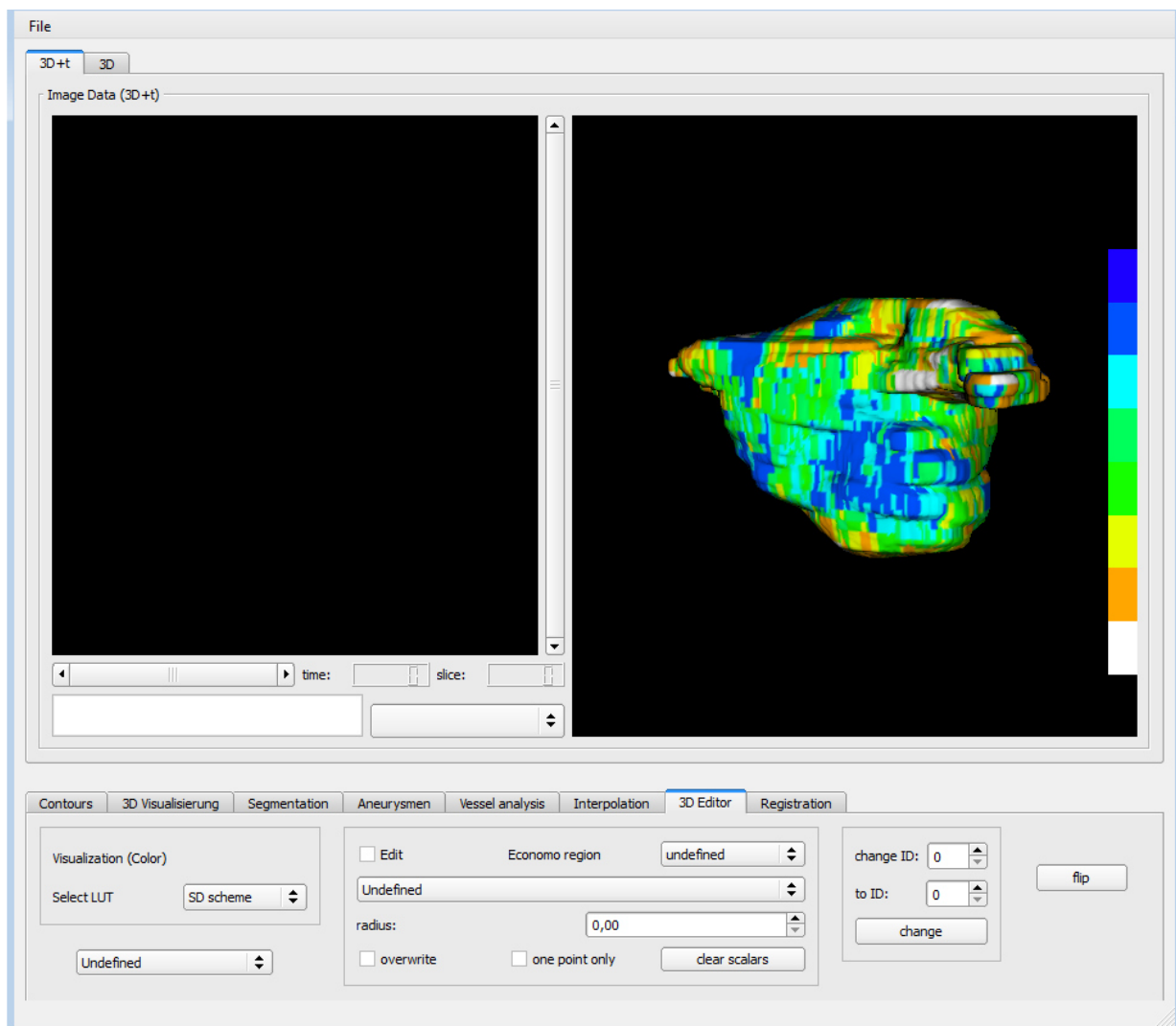
**Abb. 16:** LGE-MRT-Schichtaufnahme des linken Vorhofs; links: nach Abgrenzung des Epikards, rechts: nach Abgrenzung von Epikard und Endokard

Um den fibrotischen Anteil in der markierten Vorhofwand zu erfassen, wurde zunächst ein Referenzbereich markiert, der gesundes Gewebe repräsentiert. Da die anteriore sowie die posteriore linksatriale Wand mit 2-4 mm (Tan et al., 2012) sehr dünn ist, scheint sich das gesunde linksatriale Gewebe im LGE-MRT nicht vom intraatrialen Blutpool zu unterscheiden. Aufgrund dessen eignet sich der Blutpool als Referenzbereich. Anschließend wurden mithilfe der HeAt-Software der Durchschnittswert und die Standardabweichung der Signalintensität zum einen im Referenzbereich und zum anderen in der markierten Vorhofwand gemessen. Die Punkte



in allen Schichten der LGE-MRT-Aufnahme, an denen die Software eine Abweichung feststellt, die höher als die Standardabweichung zum Durchschnittswert des Referenzbereichs ausfällt, werden unterschiedlich farbkodiert, wodurch sich die LGE-Areale abheben.

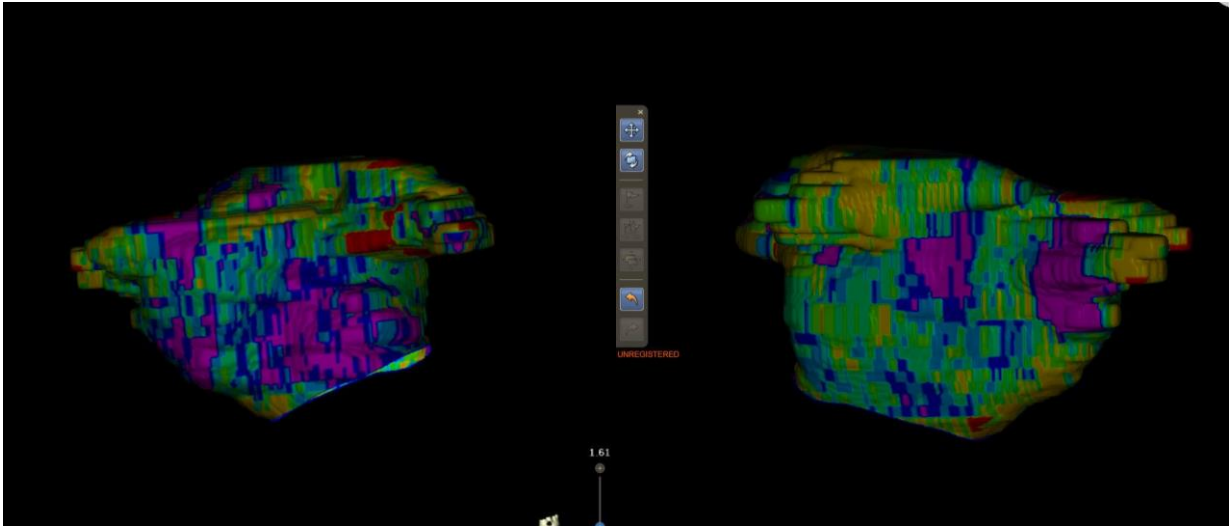
Durch das Zusammenfügen der einzelnen Schichtaufnahmen erstellt die HeAT-Software abschließend ein 3D-Modell des LA mit entsprechender Farbkodierung (siehe Abb. 17).



**Abb. 17:** Fertig farbkodiertes 3D-Modell des linken Vorhofs, erstellt mit HeAT.

grün: Punkte mit Durchschnittswert des Referenzbereichs; blau: Punkte mit höherer Signalintensität

Zur weiteren Bearbeitung und zum später erfolgenden Vergleich mit dem EAM-Modell, kann das mittels HeAT-Software erstellte dreidimensionale LGE-MRT-Modell nachfolgend in Carto3 hochgeladen werden (siehe Abb. 18).

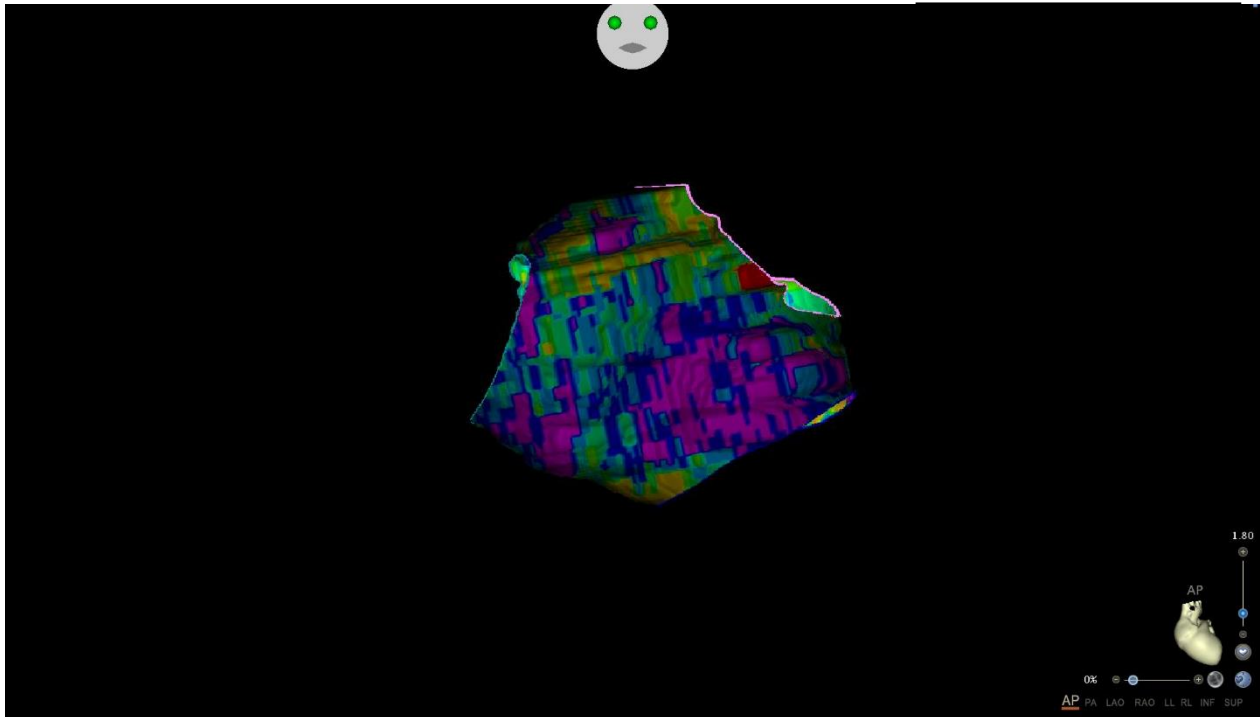


**Abb. 18:** In Carto3 eingespieltes dreidimensionales LGE-MRT-Modell.

violett: LGE-Areale

## 2.6 Modellbearbeitung im CARTO-System

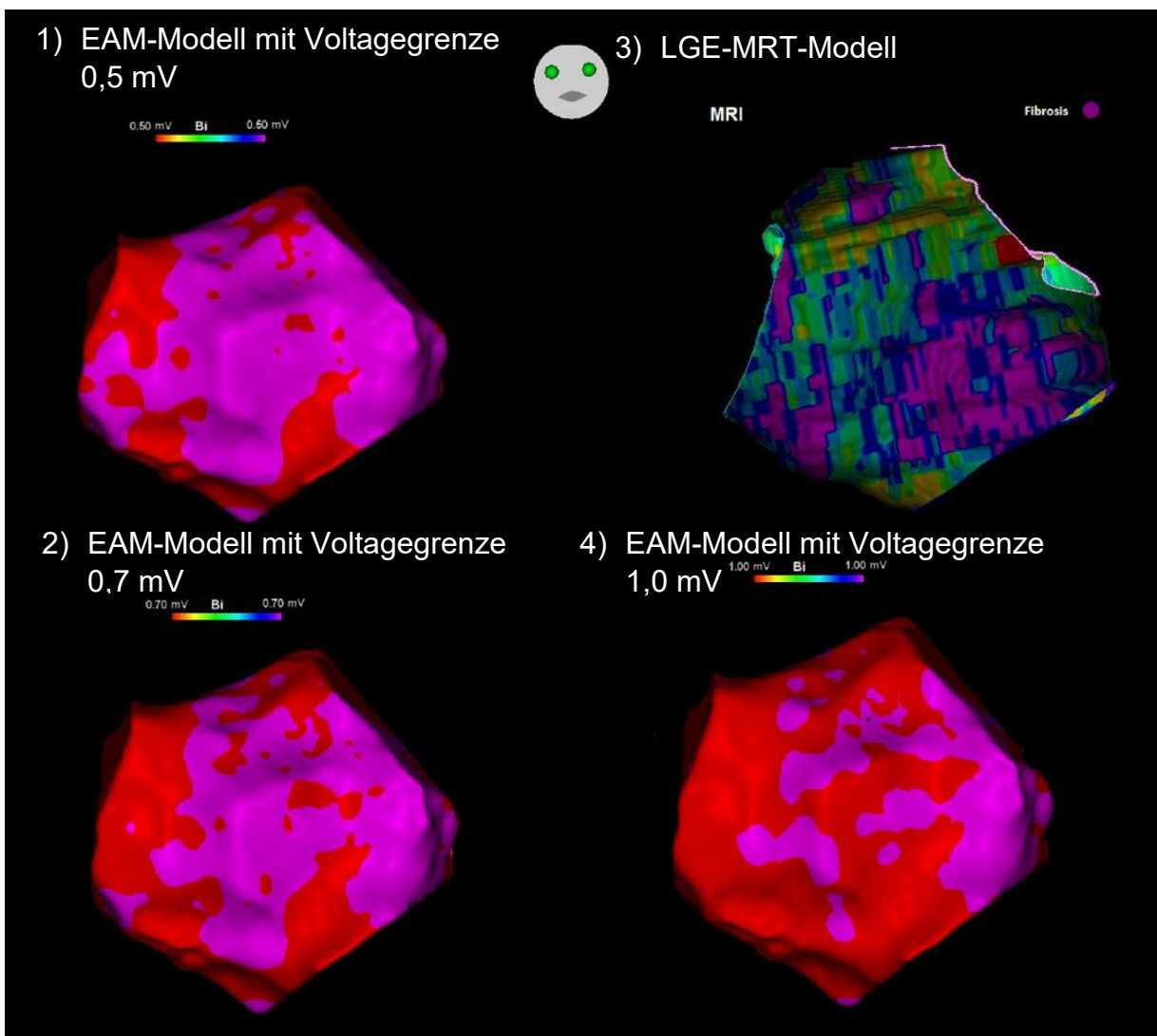
Nach dem Einfügen des LGE-MRT-Modells ins Carto3-System, wurden wie zuvor beim EAM-Modell die Pulmonalvenen, das Vorhofrohr und die Mitralklappe ausgeschnitten, wie abgebildet in Abb. 19, und die bleibende Fläche des linken Vorhofs berechnet.



**Abb. 19:** Darstellung des LGE-MRT-Modells in Carto, nachdem Pulmonalvenen, Vorhofrohr und Mitralklappe ausgeschnitten wurden.

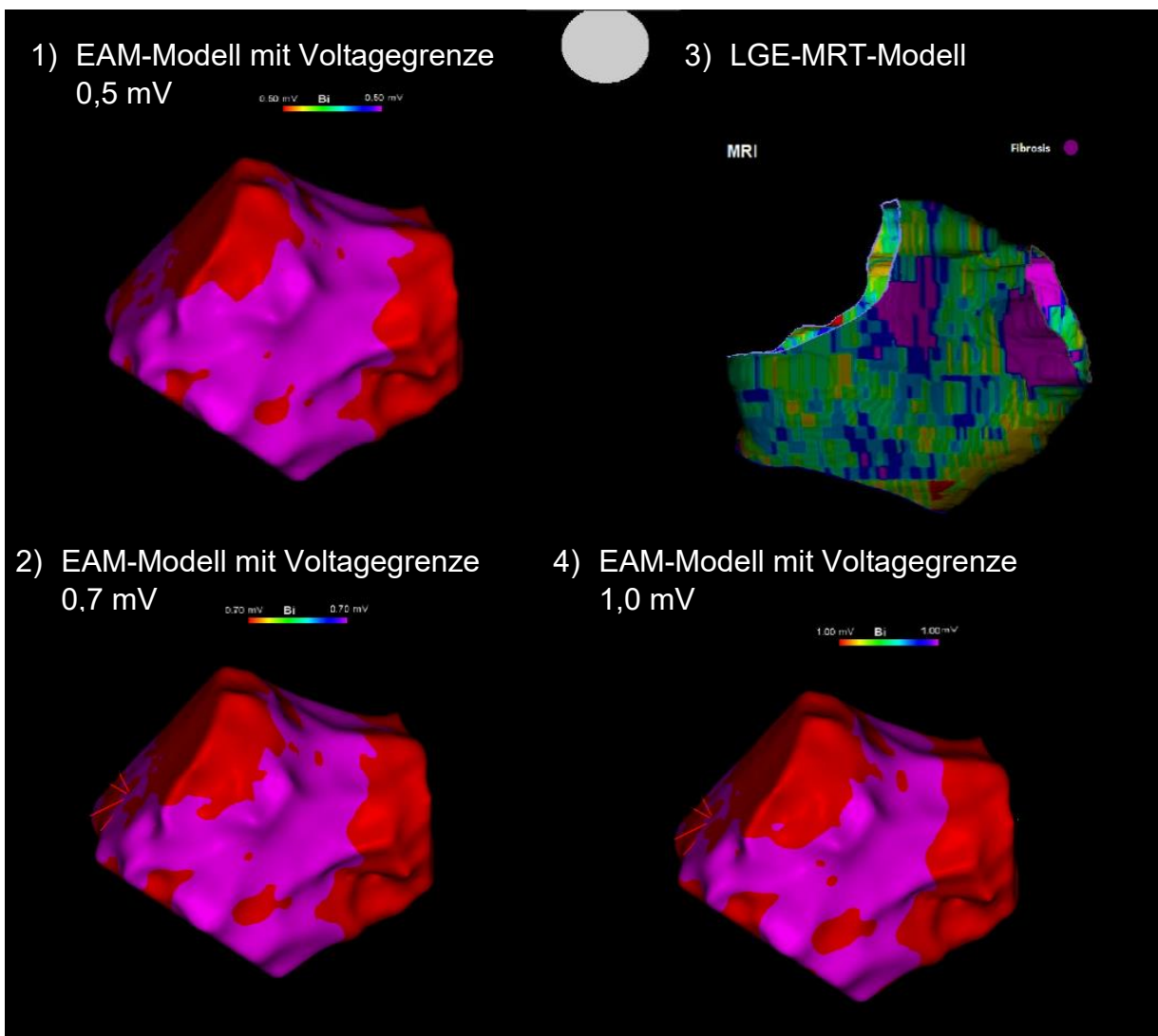
Da die Flächen von MRT- und EAM-Modell nicht identisch sind, wurden die jeweiligen Fibroseareale in Prozent berechnet, um diesbezüglich einen validen Vergleich durchführen zu können.

Nach der nun abgeschlossenen Bearbeitung der 3D-Modelle wurde der Fibrosegehalt im EAM unter Anwendung der drei eingangs festgelegten Voltagegrenzen von 0,5 mV, 0,7 mV und 1,0 mV gemessen und die jeweiligen Werten anschließend mit dem Fibrosegehalt des LGE-MRT-Modells verglichen. Die Abbildungen 20 (anteriore Ansicht) und 21 (posteriore Ansicht) zeigen eine Gegenüberstellung der vier unterschiedlichen Modelle, wobei die Übereinstimmung des Fibrosegehalts der jeweiligen EAM-Modelle mit dem Fibrosegehalt des LGE-MRT-Modells visuell erkennbar ist.



**Abb. 20:** Anteriore Ansicht der bearbeiteten Modelle des linken Vorhofs.

1), 2) und 4) Rot: LVA; Magenta: gesundes Gewebe; 3) violett: LGE-Areale



**Abb. 21:** Posteriore Ansicht der bearbeiteten Modelle des linken Vorhofs.

1), 2) und 4) Rot: LVA; Magenta: gesundes Gewebe; 3) violett: LGE-Areale

## 2.7 Statistik

Die Auswertung der anonymisierten Patientendaten sowie der in der Studie gemessenen Rohdaten erfolgte anhand des Statistikprogramms „IBM SPSS Statistics“, Version 26 (IBM Inc., Armonk, NY, USA). Die graphische Aufbereitung der gewonnenen Daten erfolgte mittels Microsoft Excel, PowerPoint (Microsoft Office 2021, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) und SPSS.

Die deskriptive Statistik für die Voltagegrenzen und LGE-MRT wird als Median, Quartile, Minimum und Maximum dargestellt. Alter, Body Mass Index (BMI) und Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sowie die Fläche der Fibroseareale wird in Form des Mittelwertes  $\pm$  Standardabweichung gezeigt. Nominale Variablen werden in Form von absoluten und relativen Häufigkeiten präsentiert.

Aufgrund des kleinen Studienkollektivs werden die Daten der in Prozent berechneten Fibrosegehalte (für die anteriore- und posteriore Wand, sowie das intraatriale Septum) anhand eines Kolmogorov-Smirnov-Tests auf normale Verteilung untersucht.

Die abhängigen Variablen Voltagegrenzen und LGE-MRT werden im Falle einer Normalverteilung mit einer ANOVA mit Messwiederholung auf Mittelwertunterschiede untersucht. Sind die Variablen nicht normalverteilt, wird mit einem nicht-parametrischen Friedman-Test auf Rangunterschiede getestet. Hier wird festgestellt, ob zwischen den vier Gruppen (LGE-MRT, EAM-Modelle mit drei unterschiedlichen Voltagegrenzen) signifikante Unterschiede im Fibrosegehalt bestehen. Zeigt der Friedman-Test einen signifikanten Unterschied zwischen den Variablenpaaren, wird mithilfe des Wilcoxon-Tests mit Bonferroni-Korrektur spezifiziert, wo genau signifikante Unterschiede vorliegen. Als Signifikanzniveau werden 5% festgelegt.

### 3. Ergebnisse

Das Studienkollektiv umfasst 28 Patienten, bei denen sowohl ein LGE-MRT als auch ein hochauflösendes EAM des LA durchgeführt wurde. Von den 28 vorliegenden LGE-MRT-Aufnahmen waren die Aufnahmen von 21 Patienten auswertbar, deren Basischarakteristika in Tabelle 3 gelistet sind. Die Patienten waren im Schnitt  $64,6 \pm 13,3$  Jahre alt und hatten einen durchschnittlichen BMI von  $25,0 \pm 3,9$  kg/m<sup>2</sup>. Die Nierenfunktion zeigte sich bei allen 21 Patienten erhalten. Während bei elf von 21 Patienten paroxysmales VHF vorlag, wiesen zehn Patienten persistierendes VHF auf. Bei vier Patienten konnte in der Anamnese ein Schlaganfall festgestellt werden und 13 Patienten litten an arterieller Hypertonie. Unter den 21 Patienten waren mit 71,4 % überwiegend Männer vertreten.

**Tab. 3:** Patienten-Basischarakteristika

Studienkollektiv (n = 21)	
Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	
Alter (Jahre)	64,6 $\pm$ 13,3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,9 $\pm$ 3,9
GFR (ml/min)	81,1 $\pm$ 12,9
Anzahl (%)	
Paroxysmales VHF	11 (52,3)
Persistierendes VHF	10 (47,7)
Schlaganfall/ Transitorische ischämische Attacke	4 (19,0)
Arterielle Hypertonie	13 (61,9)
Weiblich	6 (28,6)
Männlich	15 (71,4)

(BMI = Body-Mass-Index; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; VHF = Vorhofflimmern)

### 3.1 Fibrosegehalt in den Gruppen

#### 3.1.1 Ergebnisse der LGE-MRTs

Bei fünf von 21 untersuchten Patienten gab es keinen Nachweis für linksatriale Fibrose (Fläche > 1 cm<sup>2</sup>). Fibrose an der anterioren Vorhofwand wurde bei 16 der untersuchten Patienten nachgewiesen und lag im Mittel bei  $5,3 \pm 6,3$  cm<sup>2</sup> ( $4,6 \pm 5,0\%$ ). 15 Patienten zeigten Fibroseareale am intraatrialen Septum  $3,6 \pm 3,3$  cm<sup>2</sup> ( $3,1 \pm 2,7\%$ ). Die posteriore Wand des linken Vorhofs war bei neun Patienten betroffen, mit einem durchschnittlichen Fibrosegehalt von  $1,8 \pm 2,5$  cm<sup>2</sup> ( $1,6 \pm 2,3\%$ ). Ein Fibrosegehalt von mehr als 10 % konnte bei sieben Patienten nachgewiesen werden.

#### 3.1.2 Ergebnisse des EAMs mit einer Voltagegrenze von 0,5 mV

Bei einer Voltagegrenze von 0,5 mV gab es bei sechs der 21 untersuchten Patienten keinen Hinweis auf linksatriale Fibrose. Fibrose an der anterioren Vorhofwand wurde bei zehn Patienten nachgewiesen und lag im Mittel bei  $3,8 \pm 6,0$  cm<sup>2</sup> ( $3,1 \pm 5,0\%$ ). 11 Patienten zeigten Fibroseareale am intraatrialen Septum  $2,6 \pm 3,9$  cm<sup>2</sup> ( $2,1 \pm 3,2\%$ ). Bei drei Patienten war die posteriore Wand des linken Vorhofs mit einem durchschnittlichen Fibrosegehalt von  $0,6 \pm 1,3$  cm<sup>2</sup> ( $0,4 \pm 1,0\%$ ) betroffen. Ein Fibrosegehalt von mehr als 10 % konnte bei drei Patienten nachgewiesen werden.

#### 3.1.3 Ergebnisse des EAMs mit einer Voltagegrenze von 0,7 mV

Unter Anwendung einer Voltagegrenze von 0,7 mV konnte bei drei der 21 untersuchten Patienten keine linksatriale Fibrose nachgewiesen werden. Bei 15 der untersuchten Patienten wurde Fibrose an der anterioren Vorhofwand nachgewiesen, wobei das Mittel bei  $5,6 \pm 6,7$  cm<sup>2</sup> ( $4,8 \pm 5,4\%$ ) lag. Am intraatrialen Septum zeigte sich bei 16 Patienten Fibrose  $4,1 \pm 4,3$  cm<sup>2</sup> ( $3,6 \pm 3,4\%$ ), während die posteriore Wand des linken Vorhofs mit einem durchschnittlichen Fibrosegehalt von  $1,5 \pm 2,0$  cm<sup>2</sup> ( $1,2 \pm 1,8\%$ ) bei acht Patienten betroffen war. Sechs Patienten wiesen einen Fibrosegehalt von mehr als 10 % auf.

#### 3.1.4 Ergebnisse des EAMs mit einer Voltagegrenze von 1,0 mV

Bei einer Voltagegrenze von 1,0 mV wiesen alle untersuchten Patienten linksatriale Fibrose auf. Fibrose an der anterioren Vorhofwand wurde bei 20 Patienten nachgewiesen, mit einem Mittel von  $8,0 \pm 6,7$  cm<sup>2</sup> ( $7,1 \pm 5,4\%$ ). 19 Patienten zeigten Fibroseareale am intraatrialen Septum  $6,4 \pm 4,9$  cm<sup>2</sup> ( $5,5 \pm 4,0\%$ ). Bei 14 Patienten war



die posteriore Wand des linken Vorhofs betroffen, mit einem durchschnittlichen Fibrosegehalt von  $3,3 \pm 3,5 \text{ cm}^2$  ( $2,9 \pm 3,0\%$ ). Ein Fibrosegehalt von mehr als 10 % wurde bei 14 Patienten nachgewiesen.

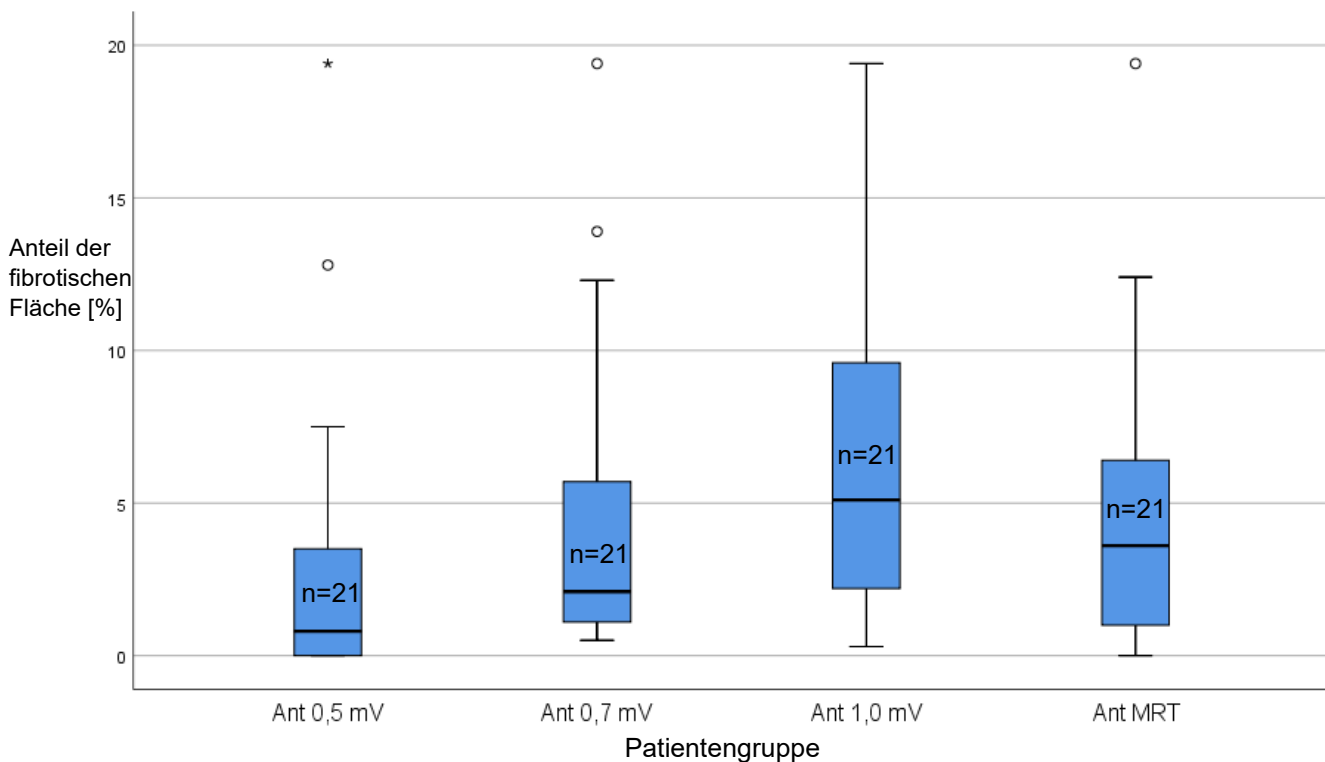
### 3.2 Ergebnisse der Teste für die anteriore Wand

Die Quartile der Fibrosefläche in % für die anteriore Wand in den vier Gruppen wurden errechnet. Im LGE-MRT konnte eine mediane Fibrosefläche von 3,6% nachgewiesen werden. Im EAM war die höchste mediane Fibrosefläche unter Anwendung der Voltagegrenze 1,0 mV mit 5,1% gefolgt von 0,7 mV mit 2,1% und die kleinste Mediane Fibrosefläche in der Gruppe mit 0,5 mV lag bei 0,8%. In Tabelle 4 sind die Quartile zusammengefasst. In Abb.22 sind die Quartile für die anteriore Wand mit Hilfe der Boxplots dargestellt.

**Tab. 4:** Quartile für die Fibrosefläche für die anterioren Wand in den vier Gruppen

Quartile	Ant 0,5 mV	Ant 0,7 mV	Ant 1,0 mV	Ant MRT
25	0,000	1,050	2,100	0,950
50	0,800	2,100	5,100	3,600
75	4,950	8,100	11,100	7,550

(Ant = anteriore Wand; Werte in %)



**Abb. 22:** Fibrosefläche an der anterioren Wand.

Die Boxplots zeigen den Anteil der fibrotischen Fläche [%] an der anterioren Wand in den vier Gruppen (n = 21). Die Linie in den Boxen stellt den Median dar. Signifikante Unterschiede wurden mit dem Wilcoxon-Test ermittelt. Der Vergleich zwischen den EAM-Gruppen und der MRT-Gruppe ergab folgende signifikante Unterschiede: Ant 0,5 mV und Ant MRT ( $p = 0,001$ ), Ant 1,0 mV und Ant MRT ( $p < 0,001$ ). Kein signifikanter Unterschied wurde zwischen Ant 0,7 mV und Ant MRT gefunden ( $p = 0,365$ ). P-Werte  $< 0,0167$  zeigen signifikante Unterschiede an. (Ant = Anterior; MRT = Magnetresonanztomographie)

Im Ergebnis des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung waren die Werte nicht normal verteilt. Der anschließend durchgeführte nicht-parametrischen Friedman-Test auf Rangunterschiede zeigte signifikante Unterschiede im Fibrosegehalt zwischen den vier Gruppen (LGE-MRT, EAMs mit drei unterschiedlichen Voltagegrenzen)

Mit dem Wilcoxon-Test für die anteriore Wand wurden die bei den Patienten aufgenommenen EAMs mit den Voltagegrenzen von 0,5 mV, 0,7 mV und 1,0 mV sowohl untereinander als auch jedes EAM mit dem entsprechenden LGE-MRT paarweise verglichen.

Dabei wurden zwischen den drei unterschiedlichen EAMs als auch bei den EAMs mit einer Voltagegrenze 0,5 mV und 1,0 mV verglichen mit dem jeweiligen LGE-MRT

signifikante Unterschiede im Fibrosegehalt festgestellt. Zwischen den EAMs mit einer Voltagegrenze von 0,7 mV zeigte sich im Vergleich mit den LGE-MRTs jedoch kein signifikanter Unterschied. Tabelle 5 stellt diese Ergebnisse dar.

**Tab. 5:** Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für die anteriore Wand; Vergleich der vier

	Ant 0,7 mV - Ant 0,5 mV	Ant 1,0 mV - Ant 0,5 mV	Ant 1,0 mV - Ant 0,7 mV	Ant MRT - Ant 0,5 mV	Ant MRT - Ant 0,7 mV	Ant MRT - Ant 1,0 mV
Z	-3,921	-3,921	-3,885	-3,179	-,906	-3,921
P*	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	0,365	<0,001

Gruppen

(Die Werte in der Tabelle stellen die Z- und P-Werte für die jeweiligen Vergleiche dar; \*Das Signifikanzniveau wurde nach der Bonferroni-Korrektur auf 1,67% angepasst; Ant = anteriore Wand)

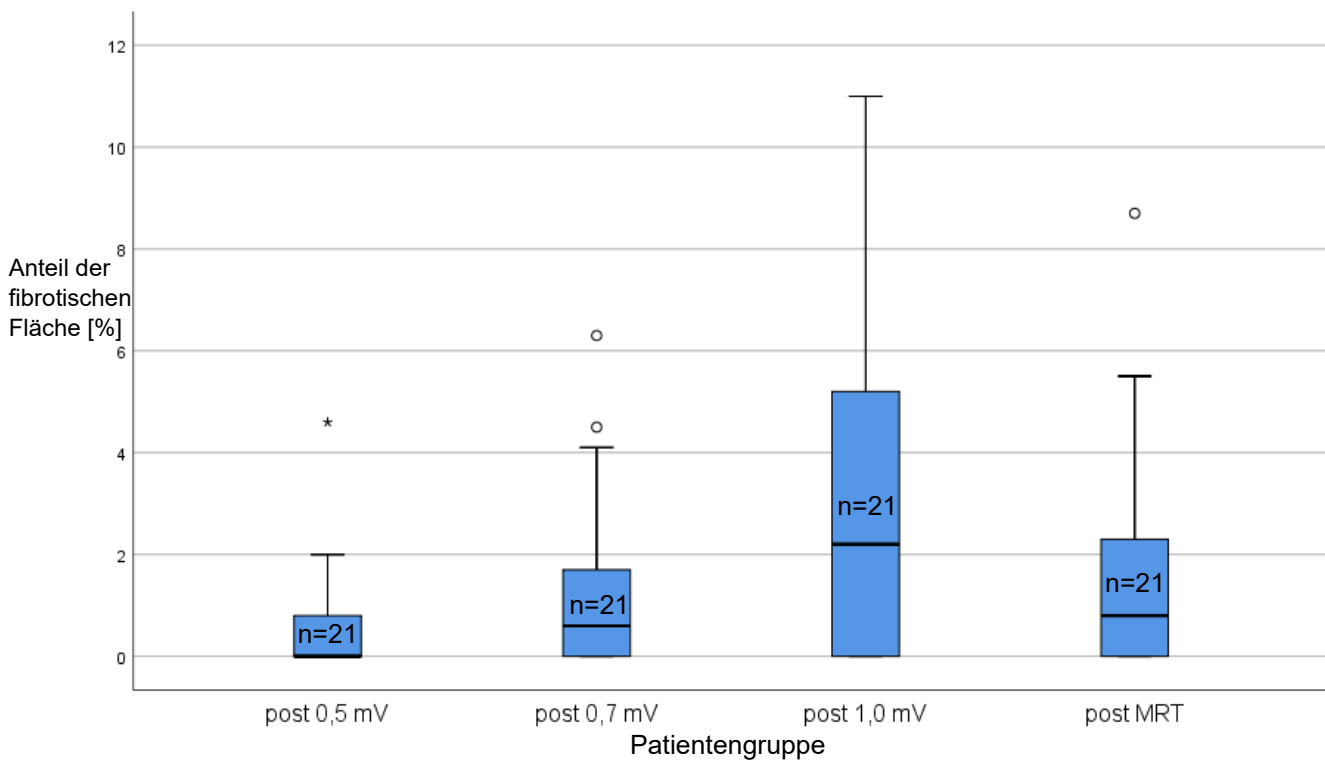
### 3.3 Ergebnisse der Teste für die posteriore Wand

Die Quartile der Fibrosefläche in % für die posteriore Wand in den vier Gruppen wurden errechnet. Im LGE-MRT konnte eine mediane Fibrosefläche von 0,8% nachgewiesen werden. Im EAM war die höchste mediane Fibrosefläche unter Anwendung der Voltagegrenze 1,0 mV mit 2,2% gefolgt von 0,7 mV mit 0,6% und in der Gruppe mit 0,5 mV lag die mediane Fibrosefläche bei 0,0%. In Tabelle 6 sind die Quartile zusammengefasst. In Abb.23 sind die Quartile für die posteriore Wand mit Hilfe der Boxplots dargestellt.

**Tab. 6:** Quartile für die Fibrosefläche für die posteriore Wand in den vier Gruppen

Quartile	Post 0,5 mV	Post 0,7 mV	post 1,0 mV	post MRT
25	0,000	0,000	0,000	0,000
50	0,000	0,600	2,200	0,800
75	0,850	2,050	5,450	2,900

(Post = posteriore Wand; Werte in %)



**Abb. 23:** Fibrosefläche an der posterioren Wand.

Die Boxplots zeigen den Anteil der fibrotischen Fläche [%] an der posterioren Wand in den vier Gruppen ( $n = 21$ ). Die Linie in den Boxen stellt den Median dar. Signifikante Unterschiede wurden mit dem Wilcoxon-Test ermittelt. Der Vergleich zwischen den EAM-Gruppen und der MRT-Gruppe ergab folgende signifikante Unterschiede: Post 0,5 mV und Post MRT ( $p = 0,003$ ), Post 1,0 mV und Post MRT ( $p = 0,008$ ). Kein signifikanter Unterschied wurde zwischen Post 0,7 mV und Post MRT gefunden ( $p = 0,431$ ). P-Werte  $< 0,0167$  zeigen signifikante Unterschiede an. (Post = Posterior; MRT = Magnetresonanztomographie)

Im Ergebnis des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung waren die Werte nicht normal verteilt. Der anschließend durchgeführte nicht-parametrischen Friedman-Test auf Rangunterschiede zeigte signifikante Unterschiede im Fibrosegehalt zwischen den vier Gruppen (LGE-MRT, EAMs mit drei unterschiedlichen Voltagegrenzen)

Mit dem Wilcoxon-Test für die posteriore Wand wurden die bei den Patienten aufgenommenen EAMs mit den Voltagegrenzen von 0,5 mV, 0,7 mV und 1,0 mV sowohl untereinander als auch jedes EAM mit dem entsprechenden LGE-MRT paarweise verglichen.

Dabei wurden zwischen den drei unterschiedlichen EAMs als auch bei den EAMs mit einer Voltagegrenze 0,5 mV und 1,0 mV verglichen mit dem jeweiligen LGE-MRT

signifikante Unterschiede im Fibrosegehalt festgestellt. Zwischen den EAMs mit einer Voltagegrenze von 0,7 mV zeigte sich im Vergleich mit den LGE-MRTs jedoch kein signifikanter Unterschied. Tabelle 7 stellt diese Ergebnisse dar.

**Tab. 7:** Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für die posteriore Wand; Vergleich der vier Gruppen

	post 0,7 mV - post 0,5 mV	post 1,0 mV - post 0,5 mV	post 1,0 mV - post 0,7 mV	post MRT - post 0,5 mV	post MRT - post 0,7 mV	post MRT - post 1,0 mV
Z	-2,923	-3,414	-3,410	-2,985	-,787	-2,670
P*	0,003	0,001	0,001	0,003	0,431	0,008

(Die Werte in der Tabelle stellen die Z- und P-Werte für die jeweiligen Vergleiche dar; \*Das Signifikanzniveau wurde nach der Bonferroni-Korrektur auf 1,67% angepasst; Post = posteriore Wand)

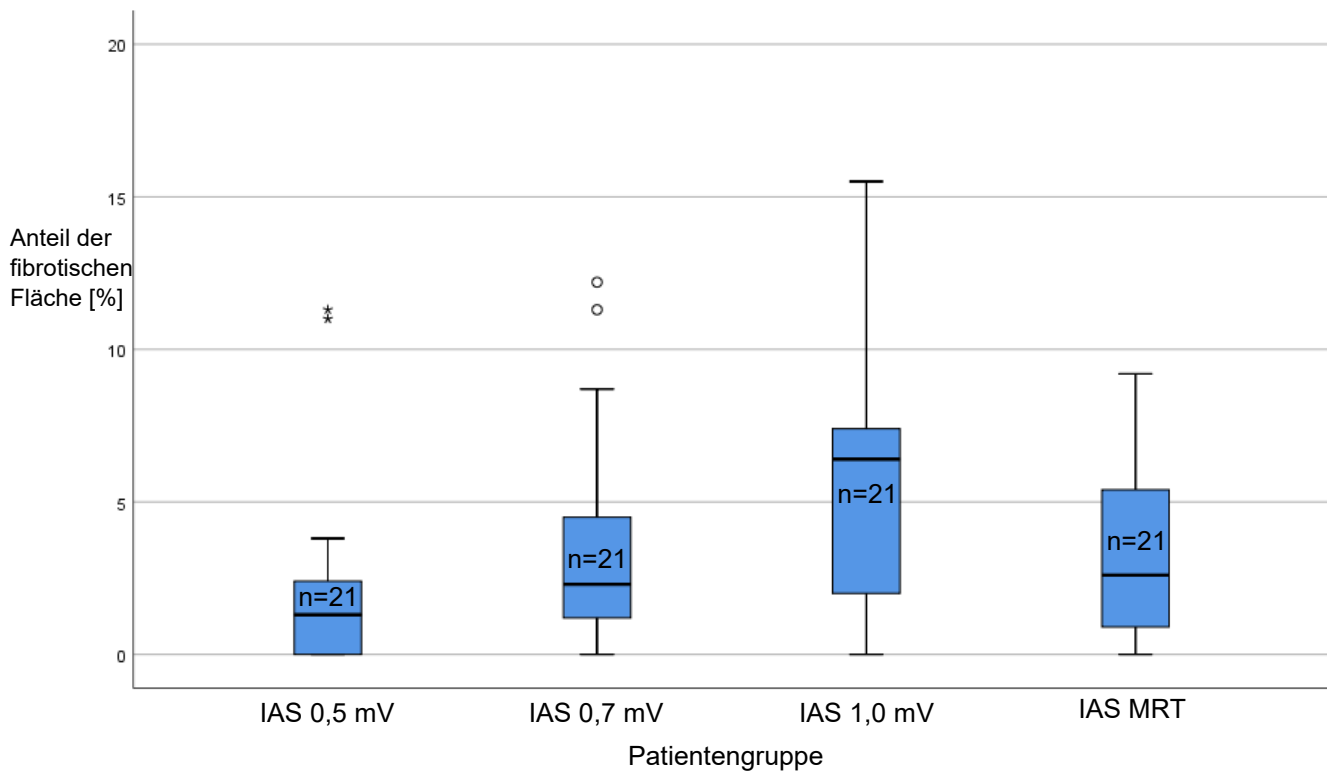
### 3.4 Ergebnisse der Teste für das intraatriale Septum

Die Quartile der Fibrosefläche in % für das intraatriale Septum in den vier Gruppen wurden errechnet. Im LGE-MRT konnte eine Mediane Fibrosefläche von 2,6% nachgewiesen werden. Im EAM war die höchste Mediane Fibrosefläche unter Anwendung der Voltagegrenze 1,0 mV mit 6,4% gefolgt von 0,7 mV mit 2,3% und die kleinste Mediane Fibrosefläche in der Gruppe mit 0,5 mV lag bei 1,3%. In Tabelle 8 sind die Quartile zusammengefasst. In Abb.24 sind die Quartile für die anteriore Wand mit Hilfe der Boxplots dargestellt.

**Tab. 8:** Quartile für die Fibrosefläche für das intraatriale Septum in den vier Gruppen

Quartile	IAS 0,5 mV	IAS 0,7 mV	IAS 1,0 mV	IAS MRT
25	0,000	1,100	1,900	,850
50	1,300	2,300	6,400	2,600
75	2,500	4,500	7,650	5,550

(IAS = intraatriales Septum; Werte in %)



**Abb. 24:** Fibrosefläche am intraatrialen Septum.

Die Boxplots zeigen den Anteil der fibrotischen Fläche [%] am intraatrialen Septum in den vier Gruppen (n = 21). Die Linie in den Boxen stellt den Median dar. Signifikante Unterschiede wurden mit dem Wilcoxon-Test ermittelt. Der Vergleich zwischen den EAM-Gruppen und der MRT-Gruppe ergab folgende signifikante Unterschiede: IAS 1,0 mV und IAS MRT ( $p < 0,001$ ). Kein signifikanter Unterschied wurde zwischen IAS 0,7 mV und IAS MRT gefunden ( $p = 0,214$ ) oder IAS 0,5 mV und IAS MRT ( $p = 0,043$ ). P-Werte  $< 0,0167$  zeigen signifikante Unterschiede an. (IAS = intraatriales Septum; MRT = Magnetresonanztomographie)

Im Ergebnis des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung waren die Werte nicht normal verteilt. Der anschließend durchgeführte nicht-parametrische Friedman-Test auf Rangunterschiede zeigte signifikante Unterschiede im Fibrosegehalt zwischen den vier Gruppen (LGE-MRT, EAMs mit drei unterschiedlichen Voltagegrenzen)

Mit dem Wilcoxon-Test für das intraatriale Septum wurden die bei den Patienten aufgenommenen EAMs mit den Voltagegrenzen von 0,5 mV, 0,7 mV und 1,0 mV sowohl untereinander als auch jedes EAM mit dem entsprechenden LGE-MRT paarweise verglichen.

Dabei wurden zwischen den drei unterschiedlichen EAMs als auch bei den EAMs mit einer Voltagegrenze 1,0 mV verglichen mit dem jeweiligen LGE-MRT signifikante Unterschiede im Fibrosegehalt festgestellt. Zwischen den EAMs mit einer Voltagegrenze von 0,7 mV zeigte sich im Vergleich mit den LGE-MRTs jedoch kein signifikanter Unterschied. Zwischen den EAMs mit einer Voltagegrenze von 0,5 mV und den jeweiligen LGE-MRT zeigte sich ein Unterschied mit einem P Wert  $< 0,05$ , jedoch aufgrund der Bonferroni-Korrektur bleibt dieser Unterschied nicht signifikant. Tabelle 9 stellt diese Ergebnisse dar.

**Tab. 9:** Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für das intraatriale Septum; Vergleich der vier Gruppen

	IAS 0,7 mV - IAS 0,5 mV	IAS 1,0 mV - IAS 0,5 mV	IAS 1,0 mV - IAS 0,7 mV	IAS MRT - IAS 0,5 mV	IAS MRT - IAS 0,7 mV	IAS MRT - IAS 1,0 mV
Z	-3,181	-3,542	-3,724	-2,026	-1,242	-3,825
P*	0,001	$<0,001$	$<0,001$	0,043	0,214	$<0,001$

(Die Werte in der Tabelle stellen die Z- und P-Werte für die jeweiligen Vergleiche dar; \*Das Signifikanzniveau wurde nach der Bonferroni-Korrektur auf 1,67% angepasst; IAS = intraatriales Septum)

## 4. Diskussion

In der hier vorgelegten Arbeit erfolgte an 21 Patienten eine vergleichende Analyse der Ergebnisse von EAM und LGE-MRT im linken Vorhof. Hierfür wurden drei unterschiedliche Voltagegrenzen für das EAM angewendet (0,5 mV, 0,7 mV und 1,0 mV) und das jeweilige Ergebnis dem LGE-MRT gegenübergestellt.

Das Ergebnis zeigte, dass beim Messen des Fibrosegehalts mit der üblicherweise im Rahmen der klinischen Routine angewendeten Voltagegrenze von 0,5 mV signifikante Unterschiede zwischen dem LGE-MRT und dem EAM auftreten. In zwei der drei untersuchten Regionen im linken Vorhof (anteriore und posteriore Wand) zeigte sich im EAM signifikant weniger Fibrose als im LGE-MRT. Während sich im LGE-MRT bei sieben von 21 Patienten ein linksatrialer Fibrosegehalt von mehr als 10 % zeigte, waren es im EAM nur drei von 21 Patienten. Dies deutet darauf hin, dass die Darstellung im EAM mit einer Voltagegrenze von 0,5 mV den wahren Fibrosegehalt möglicherweise unterschätzt.

Bei einer Analyse mit einer Voltagegrenze von 1,0 mV wies das EAM in den gleichen untersuchten Regionen eine deutlich stärkere Ausprägung des Fibrosegehalts auf. Zudem zeigte sich hier ein relevanter Fibroseanteil bei Patienten, die bei einer Voltagegrenze von 0,5 mV als gesund (ohne Fibrose im linken Vorhof) eingestuft worden waren. Dadurch erhöhte sich nicht nur die Fibrosefläche, sondern auch der Anteil an Patienten, die von linksatrialer Fibrose betroffen waren. Bei 14 von 21 Patienten lag der linksatriale Fibrosegehalt bei mehr als 10 %. Folglich bestehen auch bei einer Voltagegrenze von 1,0 mV signifikante Unterschiede in allen untersuchten Regionen zwischen den Ergebnissen von LGE-MRT und EAM, was dazu führen kann, dass der Anteil der Fibrose zu hoch eingestuft wird.

Bei der Durchführung der Messung mit einer Voltagegrenze von 0,7 mV bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsmethoden. Die Fläche der LVA beim EAM erwies sich als nahezu identisch zu der Fläche der LVA beim LGE-MRT. Von 21 Patienten zeigten 6 einen Fibrosegehalt von mehr als 10 %.



Vergleicht man die Ergebnisse der Messungen mit den drei verschiedenen Voltagegrenzen, lässt sich schlussfolgern, dass sich der Fibrosegehalt im linken Vorhof bei einer Messung mit einer Voltagegrenze von 0,7 mV genauer darstellen lässt als mit den Voltagegrenzen von 0,5 mV oder 1,0 mV.

Auf diese Schlussfolgerung weisen auch andere Studien hin, im Rahmen derer die elektrophysiologischen Eigenschaften der LGE-Areale untersucht wurden.

Eine Studie mit 50 Patienten zeigte diesbezüglich, dass die LGE-Areale im EAM eine niedrige Voltage von 0,2 - 0,8 mV aufwiesen. Hierbei wurde zusätzlich ersichtlich, dass mit zunehmender Intensität der LGE-Signale die Voltage der betroffenen Areale proportional abnahm (Malcolme-Lawes et al., 2013). Gleichermaßen wurde in einer anderen Studie ein Mapping der LGE-Areale im EAM durchgeführt, wobei festgestellt werden konnte, dass die durchschnittliche Voltage in den LGE-Arealen bei  $0,7 \text{ mV} \pm 0,1 \text{ mV}$  lag (Spragg et al., 2012). In einer weiteren Studie zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ( $P < 0.001$ ) zwischen den Arealen mit und den Arealen ohne LGE ( $0.6 \pm 0.8 \text{ mV}$  vs.  $0.86 \pm 0.89 \text{ mV}$ ) (Jadidi et al., 2013).

Diese Ergebnisse konnten in einer Studie aus dem Jahr 2014 nicht reproduziert werden. Dort wurde festgestellt, dass die LGE-Areale im EAM eine Voltage von  $0,15 \pm 0,15 \text{ mV}$  aufweisen (Kapa et al., 2014). Allerdings gibt es hier einige Faktoren, die ursächlich für die fehlende Reproduzierbarkeit sein könnten. Zum einen liefern die aufgezeichneten Maps mit einer durchschnittlichen Punkten Anzahl von  $141 \pm 12$  und mit einem Fill & Color Threshold von 15 (1 Punkt /  $7 \text{ cm}^2$  vs. 1 Punkt /  $0,7 \text{ cm}^2$  in unserer Studie) keine genaue Repräsentation des Fibrosegehalts und stellen somit keine hochauflösenden Maps dar. Des Weiteren erfolgte das Mapping mit einem Ablationskatheter statt mit einem speziellen HD-Mappingkatheter, wodurch die Auflösung der aufgezeichneten Signale stark reduziert ist.

Der Grund, weshalb eine möglichst genaue Darstellung des Fibrosegehalts im linken Vorhof potenziell wichtig ist, hängt mit der Erfolgswahrscheinlichkeit der Ablation zusammen. Mehrere Studien haben mittels Darstellung im LGE-MRT bewiesen, dass die Erfolgsquote einer PVI ab einem Fibrosegehalt von 10 % im linken Vorhof deutlich abnimmt (Marrouche et al., 2014) (McGann et al., 2014). Aufgrund dieses

Zusammenhangs ist anzunehmen, dass eine PVI bei Patienten mit erhöhtem Fibrosegehalt allein nicht mehr ausreichend ist. Daher wurden in verschiedenen Studien ergänzend zur PVI weitere Ablationsstrategien untersucht.

Ein Ansatz bestand aus der Ablation komplex fraktionierter atrialer Elektrogramme (complex fractionated atrial electrogram, CFAE) nach erfolgtem Mapping des linken Vorhofs im Vorhofflimmern (Verma et al., 2010). Diese auf Signalen basierte Strategie wurde bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern angewendet und führte in Kombination mit der PVI zu einer höheren Erfolgsrate im Vergleich zur Durchführung einer alleinigen PVI. Im Rahmen einer weiteren Ablationsstrategie, ebenso bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, wurde ein anatomischer Ansatz verfolgt. Der Vorhof wurde durch die Anlage von Ablationslinien zwischen den unterschiedlichen anatomischen Strukturen im Vorhof (z. B. Dachlinie zwischen rechter oberer und linker oberer Pulmonalvene, oder anteriore Mitralismuslinie) geteilt. Auch bei dieser ergänzenden Ablation zeigte sich ein Vorteil gegenüber einer alleinigen PVI (Jaïs et al., 2004; Hocini et al., 2005).

Eine aktuellere multizentrische, randomisierte Studie wurde an einer Patientengruppe mit persistierendem Vorhofflimmern durchgeführt. Hier zeigten sich jedoch hinsichtlich der Erfolgsrate der Ablation keine signifikanten Unterschiede zwischen alleiniger PVI und PVI plus CFAE-Ablation oder PVI plus Ablationslinien. Da bei der Patientengruppe mit persistierendem Vorhofflimmern ein höherer Fibrosegehalt vorliegt (Platonov et al., 2011; Marrouche et al., 2014), lässt sich daraus schließen, dass sowohl eine alleinige PVI als auch die zusätzliche Anwendung beider oben erwähnter ergänzender Ablationsstrategien bei Patienten mit linksatrialer Fibrose nicht ausreichend ist.

In einer weiteren Studie, bei der im Rahmen der PVI ein EAM erfolgte, wurden zusätzlich zur PVI auch die LVAs ablatiert (Substratmodifikation der Fibroseareale). Es zeigte sich, dass die Erfolgsrate bei einer zusätzlichen Ablation der LVA bei einem Fibrosegehalt von mehr als 10 % signifikant höher ist (Jadidi et al., 2016).

Im Zuge einer anderen Studie zu ergänzenden Ablationsstrategien erfolgte eine elektrische Isolation der LVAs, indem diese mittels einer Ablationslinie umkreist wurden (Box Isolation). Es wurde ersichtlich, dass die Erfolgsrate der PVI mit der

zusätzlichen Ablation der LVAs bei Patienten mit einem Fibrosegehalt von > 10 % signifikant höher war (Kottkamp et al., 2016).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass nur die LVA-basierten Ablationsstrategien bei der entsprechenden Patientengruppe (mit einem Fibrosegehalt von > 10 %) eine höhere Erfolgsrate versprechen.

Es ist allerdings anzumerken, dass diese Studien ausschließlich per EAM durchgeführt wurden. Histologische Befunde weisen nach, dass Patienten mit Vorhofflimmern sowie Patienten mit Risikofaktoren für Vorhofflimmern häufig von Fibrose betroffen sind (Kostin et al., 2002; Boldt et al., 2004; Platonov et al., 2011). Eine Studie, in der die Ergebnisse des LGE-MRTs mit der Histologie verglichen wurden, zeigte, dass der im LGE abgebildete Fibrosegehalt mit der histologisch nachgewiesenen Fibrose korreliert (McGann et al., 2014). Da ein Vergleich zwischen den EAM-Ergebnissen und der Histologie bisher jedoch noch nicht durchgeführt wurde, könnte die Erforschung von Ablationsstrategien auf Basis eines LGE-MRTs hilfreich sein. Die Forschungsgruppe Decaaf hat diesbezüglich eine prospektive, randomisierte Studie zur Beurteilung der Erfolgsraten einer MRT-gesteuerten ergänzenden Substratmodifikation durchgeführt. Es erfolgte ein Vergleich zwischen einer alleinigen PVI und einer PVI mit zusätzlicher Ablation in den LGE-Arealen, wobei die Ergebnisse hinsichtlich der Erfolgsrate keine signifikanten Unterschiede zeigten (Marrouche et al., 2022). Allerdings weist die von Decaaf durchgeführte Studie zahlreiche Limitationen auf. Zum einen wurde nicht abgeklärt, ob die Rekonnektion im Bereich der PVs der Grund für das Vorhofflimmerrezidiv sein könnte. Außerdem wich die Substratmodifikationsstrategie zwischen den teilnehmenden Zentren ab. Des Weiteren wurde im Rahmen dieser Studie ein untersucherabhängiger schwellenwertbasierter Algorithmus als Verfahren zur Beurteilung der linksatrialen Fibrose verwendet. Im Gegensatz dazu greifen unsere Studie und andere aktuelle Studien zur Beurteilung der LGE jedoch auf das Bildintensitätsverhältnis zwischen der Signalintensität in der LA-Wand und der Signalintensität im Blut zurück, was einen geringeren Untersuchereinfluss ermöglicht und so zu reproduzierbaren Ergebnissen führt (Malcolme-Lawes et al., 2013; Benito et al., 2017). Auch hier zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den LVA und den LGE-Arealen (Malcolme-Lawes et al., 2013; Khurram et al., 2014).

Obgleich das MRT bei der Darstellung von linksatrialer Fibrose reproduzierbare Ergebnisse liefert (Benito et al., 2017), bringt das Verfahren dennoch Einschränkungen mit sich. Zum einen ist der Zeitaufwand der Untersuchung mit 45 Minuten bis eine Stunde eher hoch und des Weiteren gibt es zahlreiche Faktoren, die eine optimale Auswertung der MRT-Aufnahme erschweren oder verhindern. Kontraindikationen sind u. a. eine hochgradige Niereninsuffizienz der Patienten oder nicht MRT-fähige Implantate, wie Herzschrittmacher oder Defibrillator. Zu den verhindernden Faktoren zählen MRT-fähige Herzschrittmacher, das Vorliegen eines Klappenersatzes oder einer Klappenrekonstruktion, Platzangst sowie tachykarde Herzrhythmusstörungen. Eben diese Faktoren kommen jedoch bei der betroffenen Patientengruppe besonders häufig vor. Zudem ist die Kooperation des Patienten voraussetzend für eine erfolgreiche MRT-Aufnahme. Aufgrund dieser Faktoren waren in unserer Studie sieben von insgesamt 28 Fällen nicht zufriedenstellend auswertbar. Dieses Problem trat nicht nur in unserer Studie auf, auch die Decaaf-Arbeitsgruppe stellten in ihrer Studie bei den MRT-Aufnahmen eine Fehlerquote von 17,3 % (57 von 329 nicht auswertbare Fälle) fest. Zusätzlich zu den erschwerenden und verhindernden Faktoren identifizierte die Arbeitsgruppe außerdem Bearbeitungsfehler der Medizintechnikassistenten als häufigste Ursache (63,2 %) (Marrouche et al., 2014).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das LGE-MRT eine reproduzierbare Methode für die Darstellung von linksatrialer Fibrose darstellt. Da die im MRT dargestellten LGE-Areale nicht selten eine Niedervoltage aufweisen, die jedoch einen höheren Wert als 0,5 mV beträgt ist anzunehmen, dass die Darstellung der Fibrose mittels EAM mit der aktuell üblichen Voltagegrenze von 0,5 mV zu einer Unterschätzung des Fibrosegehalts im linken Vorhof führt. Um die EAM-gesteuerte Ablation noch erfolgsversprechender zu machen, könnte es demnach hilfreich sein, die Voltagegrenze zur Detektion von Fibrose auf 0,7 mV zu erhöhen. Ob und inwieweit die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Ablationstherapie durch die Festlegung eines solchen Grenzwertes beeinflussbar ist, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

## 5. Zusammenfassung

VHF ist die weltweit häufigste Herzrhythmusstörung mit steigender Prävalenz, die zu erheblichen Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie zu gravierenden Einschränkungen der Lebensqualität führen kann. Die Ursachen von VHF sind multifaktoriell und bestehen aus nicht-veränderbaren und veränderbaren Risikofaktoren. Bei der Entstehung von VHF spielen die Trigger aus den Pulmonalvenen eine große Rolle. Aufgrund dessen ist der aktuelle Goldstandard in der Behandlung von VHF die Durchführung einer PVI.

Neben den Triggern ist auch das Substrat im linken Vorhof ein entscheidender Faktor hinsichtlich der Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF und somit dessen Therapie. Da die detaillierte Beurteilung des Vorhofsubstrats die Grundvoraussetzung für die Durchführung einer erfolgreichen Substratmodifikation bildet, ist die genaue Darstellung des Substrats essenziell. Für die Bestimmung des Substrats eignet sich sowohl die Darstellung mittels EAM als auch per LGE-MRT. Ein Vergleich der beiden Methoden hinsichtlich der Planung einer Ablationsstrategie ist bisher nicht ausreichend erforscht worden.

In der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie wurde ein solcher Vergleich durchgeführt, um herauszufinden, welche Voltagegrenzen im EAM zur Identifizierung von Fibrosearealen Werte liefert, die optimal mit den im LGE-MRT gewonnenen Daten korrelieren. Dabei konnte gezeigt werden, dass der im EAM dargestellte Fibrosegehalt bei der Anwendung der Voltagegrenzen 0,5 mV und 1,0 mV signifikant von den Ergebnissen des LGE-MRTs abweicht und dadurch unter- bzw. überschätzt wird. Die Ergebnisse mit der dazwischenliegenden ausgewählten Voltagegrenze von 0,7 mV zeigten dagegen eine hohe Korrelation mit den Ergebnissen des LGE-MRTs.

Obgleich die Studie darauf hindeutet, dass die Festlegung einer Voltagegrenze von 0,7 mV im EAM potenziell eine genauere Substratbeurteilung ermöglicht und die Substratmodifikation somit erfolgsversprechender sein könnte, sind weitere Studien mit einer höheren Teilnehmerzahl notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

## 6. Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Zusammenfassung der Risikofaktoren des VHF's nach (Hindricks et al., 2020)..	9
<b>Abb. 2:</b> Lokalisierung der ektopen Zentren im rechten und linken Vorhof nach (Haissaguerre et. al., 1998).....	10
<b>Abb. 3:</b> Strategie zur Rhythmuskontrolle der ESC nach (Hindricks et al., 2020) .....	14
<b>Abb. 4:</b> Strategie zur Rhythmuskontrolle der ESC nach (Hindricks et al., 2020) .....	16
<b>Abb. 5:</b> 3D-Modell vom linken Vorhof, erzeugt mit einem Pentaray-Katheter in Carto®3 .....	21
<b>Abb. 6:</b> EAM-Modell des LA; links: unvollständiges Modell unter Anwendung eines Volume Filling Threshold von 16 (markierter Bereich: Lücken im Bereich des Septums); rechts: gleiches Modell unter Anwendung eines Volume Filling Threshold von 1 (markierter Bereich: Lücken sind nicht mehr vorhanden).....	23
<b>Abb. 7:</b> Links: unvollständig gefärbtes EAM-Modell des linken Vorhofs mit einem Fill & Color Threshold von 5; rechts: gleiches EAM-Modell, vollständig gefärbt mit einem Fill & Color Threshold von 21 .....	24
<b>Abb. 8:</b> Vollständig gefärbtes EAM-Modell des LA mit einem Fill & Color Threshold von 5 (hochauflösendes Map).....	24
<b>Abb. 9:</b> EAM-Modell vom LA; die Fläche des markierten LVA an der anterioren Wand beträgt 0,1 cm <sup>2</sup> ; LVA nicht-signifikant .....	25
<b>Abb. 10:</b> EAM-Modell des LA; die Fläche des markierten LVA an der posterioren Wand beträgt 1,3 cm <sup>2</sup> ; LVA signifikant .....	26

<b>Abb. 11:</b> links – EAM-Modell des LA vor dem Ausschneiden von PVs, Mitralannulus und Vorhofohr; rechts – EAM-Modell nach der Bearbeitung .....	27
<b>Abb. 12:</b> Bearbeitetes EAM-Modell des LA mit Berechnung der durch das Ausschneiden der rechten Pulmonalvenen entstandenen Fläche .....	27
<b>Abb. 13:</b> Anteriore Ansicht eines EAM-Modells des selben Patienten mit drei unterschiedlichen Voltagegrenzen; 1) Die Voltagegrenze liegt bei 0.5 mV; 2) Die Voltagegrenze liegt bei 0.7 mV; 3) Die Voltagegrenze liegt bei 1,0 mV. ....	28
<b>Abb. 14:</b> Signalkurve über die Zeit nach Kontrastmittelgabe (Franco et al. 2015).....	30
<b>Abb. 15:</b> Schichtaufnahme vom Linken Vorhof per LGE-MRT; das Gewebe mit angereichertem Kontrastmittel ist heller gefärbt .....	31
<b>Abb. 16:</b> LGE-MRT-Schichtaufnahme des linken Vorhofs; links: nach Abgrenzung des Epikards, rechts: nach Abgrenzung von Epikard und Endokard .....	32
<b>Abb. 17:</b> Fertig farbkodiertes 3D-Modell des linken Vorhofs, erstellt mit HeAT. ....	33
<b>Abb. 18:</b> In Carto3 eingespieltes dreidimensionales LGE-MRT-Modell.....	34
<b>Abb. 19:</b> Darstellung des LGE-MRT-Modells in Carto, nachdem Pulmonalvenen, Vorhofohr und Mitralklappe ausgeschnitten wurden. ....	35
<b>Abb. 20:</b> Anteriore Ansicht der bearbeiteten Modelle des linken Vorhofs.....	36
<b>Abb. 21:</b> Posteriore Ansicht der bearbeiteten Modelle des linken Vorhofs.....	37
<b>Abb. 22:</b> Fibrosefläche an der anterioren Wand .....	42
<b>Abb. 23:</b> Fibrosefläche an der posterioren Wand .....	44
<b>Abb. 24:</b> Fibrosefläche am intraatrialen Septum.....	46

## 7. Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b> CHA2DS2-VASc Score (Lip et al., 2010).....	13
<b>Tab. 2:</b> HAS-BLED-Score (Pisters et al.,2010) .....	13
<b>Tab. 3:</b> Patienten-Basischarakteristika .....	39
<b>Tab. 4:</b> Quartile für die Fibrosefläche für die anterioren Wand in den vier Gruppen .....	41
<b>Tab. 5:</b> Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für die anteriore Wand; Vergleich der vier Gruppen .....	43
<b>Tab. 6:</b> Quartile für die Fibrosefläche für die posteriore Wand in den vier Gruppen .....	43
<b>Tab. 7:</b> Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für die posteriore Wand; Vergleich der vier Gruppen .....	45
<b>Tab. 8:</b> Quartile für die Fibrosefläche für das intraatriale Septum in den vier Gruppen .	45
<b>Tab. 9:</b> Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für das intraatriale Septum; Vergleich der vier Gruppen .....	47



## 8. Literaturverzeichnis

Ahmed-Jushuf F, Murgatroyd F, Dhillon P, Scott PA. The impact of the presence of left atrial low voltage areas on outcomes from pulmonary vein isolation. *J Arrhythm* 2019; 35: 205–214

Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, Lopes RD, Povsic TJ, Raju SS, Shah B, Kosinski AS, McBroom AJ, Sanders GD. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014; 160: 760–773

Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications* 2018; 32: 501–511

Benito EM, Carlosena-Remirez A, Guasch E, Prat-González S, Perea RJ, Figueras R, Borràs R, Andreu D, Arbelo E, Tolosana JM, Bisbal F, Brugada J, Berruezo A, Mont L. Left atrial fibrosis quantification by late gadolinium-enhanced magnetic resonance: a new method to standardize the thresholds for reproducibility. *Europace* 2017; 19: 1272–1279

Bhakta D, Miller JM. Principles of electroanatomic mapping. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2008; 8: 32–50

Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, Kottkamp H, Dhein S. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart* 2004; 90: 400–405

Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P, Landolina M, Quartieri F, Occhetta E, Calò L, Mascia G, Mont L, Vernooij K, van Dijk V, Allaart C, Fauchier L, Gasparini M, Parati G, Soranna D, Rienstra M, van Gelder IC. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J* 2021; 42: 4731–4739

Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M, Hung J. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest* 2015; 148: 945–952

Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2014; 40: 277–284

Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen S-A, Crijns HJG, Damiano RJ, JR, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane

D, Kim Y-H, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao H-M, Wilber D. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012; 14: 528–606

Cha Y-M, Friedman PA, Asirvatham SJ, Shen W-K, Munger TM, Rea RF, Brady PA, Jahangir A, Monahan KH, Hodge DO, Meverden RA, Gersh BJ, Hammill SC, Packer DL. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity. *Circulation* 2008; 117: 2583–2590

Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim Y-H, McAnulty JH, JR, Zheng Z-J, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJL. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129: 837–847

Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998; 81: 594–598

Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1142–1147

Conen D. Epidemiology of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1323–1324

Dukkipati SR, Reddy VY. Catheter Ablation of "Rotors" for the Treatment of AF: Should We Drink the Kool-Aid?. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1270–1274

Eisenhart Rothe A von, Hutt F, Baumert J, Breithardt G, Goette A, Kirchhof P, Ladwig K-H. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis--data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1354–1362

Fedorov VV, Hansen BJ. A Secret Marriage Between Fibrosis and Atrial Fibrillation Drivers. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4: 30–32

Franco A, Javidi S, Ruehm SG. Delayed Myocardial Enhancement in Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Radiol Case Rep* 2015; 9: 6–18

Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Kay GN, Le Huezey J-Y, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann LS, Smith SC, JR, Priori SG, Estes, N A Mark 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, January CT, Page RL, Slotwiner DJ, Stevenson WG, Tracy CM, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Hochman JS, Kushner FG, Ohman EM, Tarkington LG, Yancy CW. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial

fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 123: e269-367

Gal P, Marrouche NF. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *Eur Heart J* 2017; 38: 14–19

Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. Alcohol and incident atrial fibrillation - A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; 246: 46–52

Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation* 1997; 95: 1611–1622

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 Y-H, Lip GYH, Ma C-S, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, van Wagoner DR, Nattel S. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016; 18: 1455–1490

Haïssaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, Daly M, Amraoui S, Zellerhoff S, Picat M-Q, 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: 530–538

Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659–666

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. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42: 373–498

Hobbelt AH, Siland JE, Geelhoed B, van der Harst P, Hillege HL, van Gelder IC, Rienstra M. Clinical, biomarker, and genetic predictors of specific types of atrial fibrillation in a community-based cohort: data of the PREVEND study. *Europace* 2017; 19: 226–232

Hocini M, Jaïs P, Sanders P, Takahashi Y, Rotter M, Rostock T, Hsu L-F, Sacher F, Reuter S, Clémenty J, Haïssaguerre M. Techniques, evaluation, and consequences of

linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circulation* 2005; 112: 3688–3696

Jadidi AS, Cochet H, Shah AJ, Kim SJ, Duncan E, Miyazaki S, Sermesant M, Lehrmann H, Lederlin M, Linton N, Forclaz A, Nault I, Rivard L, Wright M, Liu X, Scherr D, Wilton SB, Roten L, Pascale P, Derval N, Sacher F, Knecht S, Keyl C, Hocini M, Montaudon M, Laurent F, Haïssaguerre M, Jaïs P. Inverse relationship between fractionated electrograms and atrial fibrosis in persistent atrial fibrillation: combined magnetic resonance imaging and high-density mapping. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 802–812

Jadidi AS, Lehrmann H, Keyl C, Sorrel J, Markstein V, Minners J, Park C-I, Denis A, Jaïs P, Hocini M, Potocnik C, Allgeier J, Hochholzer W, Herrera-Siklody C, Kim S, Omri YE, Neumann F-J, Weber R, Haïssaguerre M, Arentz T. Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Targeting Low-Voltage Areas With Selective Activation Characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9

Jaïs P, Hocini M, Hsu L-F, Sanders P, Scavee C, Weerasooriya R, Macle L, Raybaud F, Garrigue S, Shah DC, Le Metayer P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation* 2004; 110: 2996–3002

Kapa S, Desjardins B, Callans DJ, Marchlinski FE, Dixit S. Contact electroanatomic mapping derived voltage criteria for characterizing left atrial scar in patients undergoing ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 1044–1052

Khurram IM, Beinart R, Zipunnikov V, Dewire J, Yarmohammadi H, Sasaki T, Spragg DD, Marine JE, Berger RD, Halperin HR, Calkins H, Zimmerman SL, Nazarian S. Magnetic resonance image intensity ratio, a normalized measure to enable interpatient comparability of left atrial fibrosis. *Heart Rhythm* 2014; 11: 85–92

Kostin S, Klein G, Szalay Z, Hein S, Bauer EP, Schaper J. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 361–379

Kottkamp H, Berg J, Bender R, Rieger A, Schreiber D. Box Isolation of Fibrotic Areas (BIFA): A Patient-Tailored Substrate Modification Approach for Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27: 22–30

Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476–484

Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, Witteman JCM, 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: 2746–2751

Krummen DE, Swarup V, Narayan SM. The role of rotors in atrial fibrillation. *J Thorac Dis* 2015; 7: 142–151

Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque J-P, Tondo C. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2016; 374: 2235–2245

Lau DH, Linz D, Schotten U, Mahajan R, Sanders P, Kalman JM. Pathophysiology of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: Rotors, Foci and Fibrosis. *Heart Lung Circ* 2017; 26: 887–893

Lim K-T, Davis MJE, Powell A, Arnolda L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace* 2007; 9: 498–505

Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nature reviews. Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 627–628

Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marín F, de Oliveira Figueiredo, Márcio Jansen, Simone G de, Tzou WS, Chiang C-E, Williams B, Dan G-A, Gorenek B, Fauchier L, Savelieva I, Hatala R, van Gelder I, Brguljan-Hitij J, Erdine S, Lovic D, Kim Y-H, Salinas-Arce J, Field M. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017; 19: 891–911

Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010; 41: 2731–2738

Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I, Vartiainen E, Sans S, Pasterkamp G, Hughes M, Costanzo S, Donati MB, Jousilahti P, Linneberg A, Palosaari T, Gaetano G de, Bobak M, Ruijter HM den, Mathiesen E, Jørgensen T, Söderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB. 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: 1588–1597

Malcolme-Lawes LC, Juli C, Karim R, Bai W, Quest R, Lim PB, Jamil-Copley S, Kojodjojo P, Ariff B, Davies DW, Rueckert D, Francis DP, Hunter R, Jones D, Boubertakh R, Petersen SE, Schilling R, Kanagaratnam P, Peters NS. Automated analysis of atrial late gadolinium enhancement imaging that correlates with endocardial voltage and clinical outcomes: a 2-center study. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1184–1191

Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000; 101: 194–199

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. Effect of MRI-Guided Fibrosis Ablation vs Conventional Catheter Ablation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The DECAAF II Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327: 2296–2305

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: 498–506

Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, Yusuf S. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ* 2012; 184: E329-36

Masuda M, Fujita M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, Kanda T, Tsujimura T, Matsuda Y, Okuno S, Ohashi T, Tsuji A, Mano T. Left atrial low-voltage areas predict atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2018; 257: 97–101

McGann C, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Damal K, Wilson B, Cates J, Harrison A, Ranjan R, Burgon NS, Greene T, Kim D, Dibella EVR, Parker D, Macleod RS, Marrouche NF. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 23–30

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: 921–929

MOE GK, ABILDSKOV JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58: 59–70

Movahed M-R, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005; 105: 315–318

Nalliah CJ, Sanders P, Kalman JM. The Impact of Diet and Lifestyle on Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 2018; 20: 137

Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashev A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck K-H, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality,

Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 1261–1274

Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102: 2619–2628

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* 2019a; 132: 856–861

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* 2019b; 94: 1261–1267

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney M-T, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen M-L, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp, H Bart, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381

Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, Vos CB de, Crijns, Harry J G M, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–1100

Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2225–2232

Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med* 2018; 131: 1359-1366.e6

Ricci C, Gervasi F, Gaeta M, Smuts CM, Schutte AE, Leitzmann MF. Physical activity volume in relation to risk of atrial fibrillation. A non-linear meta-regression analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 857–866

Schild HH. *MRI Made Easy (...well Almost)*: Schering AG 1990. Berlin: Nationales Druckhaus Berlin 1990: 18-60

- Schmitt C, Deisenhofer I, Zrenner B. Catheter ablation of cardiac arrhythmias: A practical approach. In: Gasser A (Hrsg.), Catheter ablation of cardiac arrhythmias: A practical approach. Munich: Verlag, Steinkopff Verlag Darmstadt, 2006: 35-54
- Schuessler RB, Grayson TM, Bromberg BI, Cox JL, Boineau JP. Cholinergically mediated tachyarrhythmias induced by a single extrastimulus in the isolated canine right atrium. *Circ Res* 1992; 71: 1254–1267
- Schulte B, Boldt A, Beyer D. MRT des Herzens und der Gefäße: Indikationen - Strategien - Abläufe - Ergebnisse. Heidelberg: Springer Berlin 2005: 3-4,34-36
- Spragg DD, Khurram I, Zimmerman SL, Yarmohammadi H, Barcelon B, Needleman M, Edwards D, Marine JE, Calkins H, Nazarian S. Initial experience with magnetic resonance imaging of atrial scar and co-registration with electroanatomic voltage mapping during atrial fibrillation: success and limitations. *Heart Rhythm* 2012; 9: 2003–2009
- Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-Second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship With Subsequent Arrhythmia Patterns: Analysis of a Large Prospective Device Database. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018; 11: e006274
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359–364
- Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004; 22: 35–45
- Tan H-W, Wang X-H, Shi H-F, Zhou L, Gu J-N, Liu X. Left atrial wall thickness: anatomic aspects relevant to catheter ablation of atrial fibrillation. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 12–15
- Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006; 119: 448.e1-19
- Tomasdottir M, Friberg L, Hijazi Z, Lindbäck J, Oldgren J. Risk of ischemic stroke and utility of CHA(2) DS(2) -VASc score in women and men with atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2019; 42: 1003–1009
- Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35: 517–524
- Vaquero M, Calvo D, Jalife J. Cardiac fibrillation: from ion channels to rotors in the human heart. *Heart Rhythm* 2008; 5: 872–879
- Verma A, Mantovan R, Macle L, Martino G de, Chen J, Morillo CA, Novak P, Calzolari V, Guerra PG, Nair G, Torrecilla EG, Khaykin Y. Substrate and Trigger Ablation for



Reduction of Atrial Fibrillation (STAR AF): a randomized, multicentre, international trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 1344–1356

Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373: 155–166

Wu VC-C, Wu M, Aboyans V, Chang S-H, Chen S-W, Chen M-C, Wang C-L, Hsieh I-C, Chu P-H, Lin Y-S. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2020; 106: 534–540

Yoon M, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S, Kim J-Y, Sung J-H, Pak H-N, Lee M-H, 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: 1695–1703

Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol* 2015; 38: 555–561

## 9. Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Florian Stöckigt, ärztlicher Leiter der Elektrophysiologie und Rhythmologie am Krankenhaus Porz am Rhein, für die sehr freundliche und professionelle Betreuung bei der Anfertigung dieser wissenschaftlichen Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Marc Horlitz, Chefarzt der Abteilung für Kardiologie am Krankenhaus Porz am Rhein, für sein Vertrauen und bedingungslose Support. Ich bin stolz, Teil seines Teams zu sein.

Ein großer Dank gilt außerdem Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Martin Bansmann, Chefarzt der Abteilung für Radiologie am Krankenhaus Porz am Rhein für seine hervorragende Betreuung sowie seine freundliche und geduldige Unterstützung.

Auch Herrn Cem Turan, Frau Nele Johannsen und Frau Elena Gilman möchte ich an dieser Stelle für ihre hilfreiche Unterstützung bedanken. Des Weiteren danke ich der Porzer-Familie für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die großartige Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt gilt mein herzlichster Dank meinen Eltern und meinen Geschwistern für die uneingeschränkte Unterstützung, die Motivation und den Rückhalt.