

**Rezidivwahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern nach
Kryoballon-Ablation in Abhängigkeit vom atrialen
Fibrosegehalt in der MRT und von
Inflammationsparametern**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Anne Caroline Sophie Elisabeth Wolpers

aus Hannover

2019

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. René Andrié
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jacob Nattermann

Tag der Mündlichen Prüfung: 21.10.2019

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II – Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Deutsche Zusammenfassung	7
1.1 Einleitung	7
1.2 Material und Methoden	10
1.3 Ergebnisse	18
1.4 Diskussion	26
1.5 Zusammenfassung	29
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	30
2. Veröffentlichung	40
Abstract	40
Introduction	40
Materials and Methods	41
Results	42
Discussion	44
References	47
3. Danksagung	49

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index; Maßzahl Bewertung Körpergewicht in Relation zu Körpergröße = kg/m^2
CHA ₂ DS ₂ (-VASc)Score	Score zur Berechnung des Apoplex-Risikos bei VHF <u>C</u> ongestive Heart Failure (Herzinsuffizienz), <u>H</u> ypertonie, <u>A</u> ge \geq 75 (A2 bedeutet 2 Punkte), <u>D</u> iabetes mellitus, <u>S</u> troke (Schlaganfall oder TIA, S2 bedeutet 2 Punkte), <u>V</u> ascular disease, <u>A</u> lter (65-74), <u>S</u> ex category weibliches Geschlecht
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
ESC	European Society of Cardiology
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
EKG	Elektrokardiogramm
Fibrose	Abnormale Zunahme des Bindegewebes innerhalb eines Organs, bzw. von Kollagen
HAS-BLED	Score zur Berechnung des Blutungs-Risikos bei Antikoagulation bei VHF; <u>H</u> ypertonie, <u>A</u> bnormale Nieren- oder Leberfunktion, <u>S</u> chlaganfall in der Anamnese, <u>B</u> lutung in der Anamnese, <u>L</u> abile INR-Einstellung, Alter > 65 (<u>E</u> lderly), Medikamente bzw Alkohol (<u>D</u> rugs)
HR	Hazard Ratio
KHK	Koronare Herzerkrankung
LGE	Late Gadolinium Enhancement
Lone AF	Lone atrial fibrillation. Vorhofflimmern ohne eine detektierte zugrunde liegende strukturelle Herzerkrankung
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	Odds Ratio
PVI	Pulmonalvenenisolation
ROI	„Region of Interest“
r_s	Korrelationskoeffizienz nach Spearman
SNR	Signal-to-Noise Ratio
VHF	Vorhofflimmern
UKB	Universitätsklinik Bonn

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Bei Patienten mit paroxysmal intermittierendem oder kurz persistierenden Vorhofflimmern gilt die Pulmonalvenenisolation als therapeutisches Verfahren der Wahl zum Erhalt des Sinusrhythmus (Kuck et al., 2017), geht aber mit einer klinisch relevanten Rezidivneigung von ca. 30 % einher (Aryana et al., 2015; Kettering et al., 2017; Kuck et al., 2017). Welche Faktoren solche Vorhofflimmerrezidive begünstigen, ist Gegenstand aktueller Forschung und Thema der vorliegenden Arbeit. Sie könnten im Vorfeld für die Auswahl von Patienten, die von der Pulmonalvenenablation – auch Pulmonalvenenisolation (PVI) genannt – profitieren, herangezogen werden.

1.1.1 Formen des Vorhofflimmerns und Bedeutung als Mortalitäts- und Morbiditätsfaktor

Die Diagnose einer Vorhofflimmer (VHF) -Episode erfordert eine EKG-Dokumentation ≥ 30 Sekunden (s), mit Nachweis von Flimmerwellen anstatt regelmäßiger P-Wellen und unregelmäßiger Ventrikelerregung. Je nach Dauer der Rhythmusstörung werden 5 VHF-Formen unterschieden, was bedeutsam für ihre therapeutische Beeinflussbarkeit ist: VHF Episode, paroxysmales VHF, persistierendes VHF, langanhaltendes persistierendes VHF und permanentes VHF, Details vgl. (Calkins et al., 2012). Die gemeinsamen Leitlinien von DGK und ESC empfehlen die Therapie mittels Pulmonalvenenablation für paroxysmales und für kurz persistierendes VHF (Klasse IA bzw. IIA) (Kuck et al., 2017).

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste supraventrikuläre Tachyarrhythmie. Eine unkoordinierte Vorhoferregung vermindert Schlag- und Herzzeitvolumen (January et al., 2014). Komplikationen wie Herzinsuffizienz oder thromboembolische Ereignisse wie Apoplex erhöhen Mortalitäts-, Morbiditäts- (Benjamin et al., 1998) und Hospitalisationsrisiken (Wattigney et al., 2003); symptomatisches VHF mindert die Lebensqualität (Chugh et al., 2014). Es steht ferner zu erwarten, dass sich bis 2050 die Prävalenz von VHF verdoppelt bis verdreifacht (Miyasaka et al., 2006; Go et al., 2017). Dies ergibt sich aus der zunehmenden Lebenserwartung und der Tatsache, dass die Inzidenz des VHF altersabhängig bis zu mindestens 10 % der über 75-jährigen steigt (Hobbs et al., 2005; Go et

al., 2017). Frequenz- oder Rhythmus-kontrollierende Therapiestrategien des VHF wurden bislang als prognostisch gleichwertig betrachtet. Nach neuesten Erkenntnissen scheint allerdings die (interventionelle) Wiederherstellung des Sinusrhythmus - zumindest bei Patienten mit Herzinsuffizienz- auch eine prognostische Bedeutung zu haben (Marrouche et al., 2018).

1.1.2 Vorstellungen zur Pathogenese von Vorhofflimmern

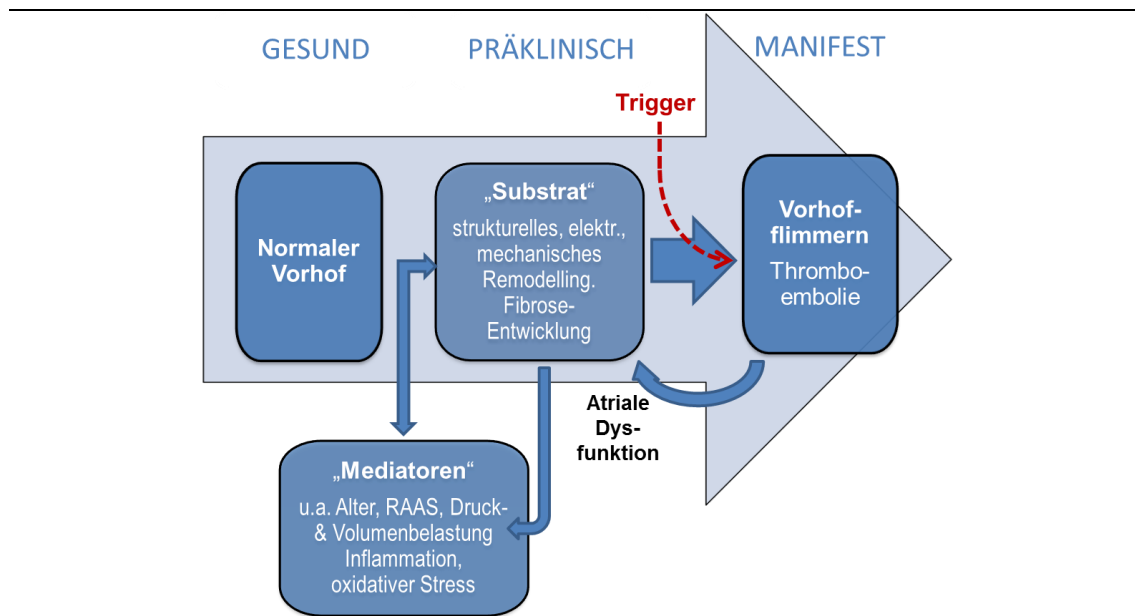


Abb. 1: Pathophysiologische Vorstellungen zum Vorhofflimmern modifiziert nach Goldberger (Goldberger et al., 2015).

Da die vorliegende Arbeit Faktoren untersucht, die Vorhofflimmerrezidive begünstigen, ist von den aktuellen Vorstellungen zur Pathogenese des Vorhofflimmerns auszugehen, die in Abb. 1 dargestellt sind. Hiernach verändern sog. **Mediatoren** als begünstigende Faktoren das Vorhofgewebe. Als solche gelten z.B. Alterungsprozesse (Steenman und Lande, 2017), eine neurohumorale Aktivierung (Dzeshka et al., 2017) z.B. durch Druck- & Volumenbelastung (Li et al., 2010), und Inflamationsprozesse mit Nachweis einer Leukozytenaktivierung und anderer Inflamationsmarker in flimmerndem Vorhofgewebe (Aviles et al., 2003; Friedrichs et al., 2011; Frustaci et al., 1997; Letsas et al., 2009; Mihm, 2001). Solche Mediatoren können eine **Substrat-** bzw. vor allem Fibrose-Entwicklung in den Vorhöfen (als gemeinsame pathogenetische Endstrecke) befördern.

Vorhofdilatation wirkt arrhythmogen durch veränderte Leitungsgeschwindigkeit und Refraktärperiode (John et al., 2008; Letsas et al., 2014; Vaziri et al., 1994). Mediatoren und Substrat stehen in einem komplexen Zusammenspiel und können durch die Einwirkung von „**Triggern**“, wie z.B. fokale elektrische Impulse aus den Pulmonalvenenmündungen zu manifestem Vorhofflimmern führen (Allessie, 2002; Allessie, 2009; Kottkamp, 2013; Stiles et al., 2009).

Unter dem „**Substrat**“ versteht man die Gesamtheit der strukturellen, elektrischen, biochemischen und mechanischen Veränderungen des Vorhofs, die sowohl durch Einwirkung der Mediatoren als auch mit der Dauer des Vorhofflimmerns eintreten (Wijffels et al., 1995) und die auch „**Atrial Remodeling**“ genannt werden.

Die Mediatoren & Trigger stehen ihrerseits unter dem Einfluß mehrerer klinischer Komorbiditäten, die sich bei VHF häufig identifizieren lassen. Hierzu zählt die art. Hypertonie, die ein etablierter Risikofaktor für das Auftreten von VHF (Dzeshka et al., 2017) und Bestandteil diverser Risikoscores ist (CHA₂DS₂-(VASc)-Score (Letsas et al., 2014), CHARGE-AF (Alonso et al., 2013), FHS Risiko Score (Schnabel et al., 2009) und ARIC AF Risiko Score (Chalovich and Eisenberg, 2011)). Weitere Komorbiditäten sind die koronare Herzerkrankung (KHK) (Kourliouros et al., 2009), Post-Cardiotomie (Bruins et al., 1997), Vitien und Kardiomyopathien (Li et al., 2010), Hyperthyreose (Selmer et al., 2012), Noxen wie Alkohol (Ettinger et al., 1987), Adipositas (Wang et al., 2004), epikardiales Fett (Chekakie et al., 2010) und das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) (Buda et al., 1979; Gami et al., 2007; Ryan et al., 2005; Somers et al., 1995).

1.1.3 Fragestellung und Konzept der Studie

Die Fibroseentwicklung ist eine zentrale strukturelle Substratkomponente der Vorhofflimmererkrankung. In der vorliegenden Publikationsdissertation wird das Ausmaß der atrialen Fibrose bei VHF-Patienten vor Durchführung einer Pulmonalvenenisolation mittels Gadolinium-MRT und T1 Mapping bestimmt und mit der späteren Rezidivneigung im 1-Jahres-Verlauf in Beziehung gesetzt. Außerdem werden unterschiedliche Inflammationsparameter vor Ablation in die Analyse mit einbezogen.

Gadolinium-Kontrastmittel reichert sich analog zum Narbennachweis im linksventrikulä-

ren Myokard auch in der Vorhofwand im erweiterten Extrazellularraum von fibrotischem Gewebe an. Tierexperimentell und in ersten klinischen Studien korrelieren Areale mit Late Enhancement in der MRT (LGE-Sequenz) mit einem erhöhtem Fibroseanteil der Vorhofwand (Daccarett et al., 2011; Marrouche et al., 2014). Meßtechnisch problematisch erscheint dabei die limitierte räumliche Auflösung der Methode, da sie in derselben Größenordnung wie die Vorhofwanddicke liegt. Es galt daher in unserer Untersuchung auch, die Praktikabilität des Verfahrens in der klinischen Routine zu prüfen und das Ausmaß der atrialen Fibroseentwicklung und weiterer Substratkomponenten des „atrialen remodelings“ mit konventionellen Risikofaktoren und dem weiteren Krankheitsverlauf des VHF in Beziehung zu setzen. Hieraus können sich sowohl Einsichten in die Pathophysiologie ergeben wie auch Kriterien, mit denen sich prospektiv der Langzeiterfolg einer therapeutischen Pulmonalvenenisolation abschätzen lässt.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Patientenkollektiv

Die Studie untersucht prospektiv 61 konsekutive Patienten mit nicht permanentem Vorhofflimmern, welche alle einer erstmaligen PVI mittels Cryoballon am Universitätsklinikum Bonn unterzogen wurden. Das Studienprotokoll wurde geprüft und genehmigt vom Ethikkomitee der Universitätsklinik Bonn. Die Aufnahmekriterien finden sich in Tabelle 1.

Von 105 gescreenten, potentiellen Teilnehmer schieden 34 aufgrund oben genannter Ausschlusskriterien aus und 10 weitere aus methodischen und protokollarischen Gründen (wie z.B. Nicht-Erscheinen zur Verlaufskontrolle). Somit ergibt sich letztlich ein Studienkollektiv von 61 Patienten (40 Männern und 21 Frauen) im Alter von durchschnittlich 60.3 ± 12.5 Jahren (Untersuchungskollektiv s. auch Publikation: Figure 1, Seite 42). Alle Untersuchungen wurden auf Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) durchgeführt.

Tab. 1: Aufnahmekriterien für Studienteilnahme.

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatisches paroxysmales oder nicht langanhaltendes persistierendes VHF ▪ Erste Pulmonalvenenablation als Cryo-Ballon Ablation geplant ▪ Alter \geq 18 Jahre ▪ Unterschriebene Einverständniserklärung nach detaillierter Aufklärung
Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kontraindikation für eine effektive Antikoagulation ▪ Eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR $<$ 30 ▪ Bekannter intrakardialer Thrombus ▪ Zustand nach Implantation eines Herzschrittmachers oder ICDs ▪ Intrakorporale ferromagnetische Fremdkörper ▪ Klaustrophobie ▪ Bei Patientinnen: Schwangerschaft oder Stillzeit ▪ Immunsuppressive Therapie ▪ Aktive inflammatorische, infektiöse oder Autoimmun-Erkrankung ▪ Schwergradige Leberfunktionsstörung und Z.n. Lebertransplantation ▪ Unzureichende Bildqualität der MRT Aufnahmen

1.2.2 Aufbau der Studie

Die Studie war als prospektive Studie auf ein 1-Jahres-follow-up nach PVI ausgelegt. Geeignete Patienten erhielten vor der Ablation eine kardiale Magnetresonanztomografie des linken Vorhofs mit Gadolinium-Kontrastmittel sowie T1 Mapping. Nach erfolgreicher Ablation beginnt der follow-up Zeitraum, in dessen Folge die Patienten für 1 Jahr regelmäßig nachuntersucht wurden (s. Studienprotokoll Abb. 2).

Die kürzeste Nachuntersuchungszeit, in der ein Patient als rezidivfrei eingestuft wurde, betrug 312 Tage, die längste 823 Tage. Der Mittelwert der Untersuchungsdauer lag bei 433 Tagen (\pm 112 Tage). Ein Rezidiv wurde definiert als elektrokardiographisch dokumentiertes Vorhofflimmern zwischen 90 und 365 Tagen. Ereignisse während der ersten 90 Tage wurden nicht berücksichtigt (sog. „blinking periode“).

Weiterhin wurden neben den unten erläuterten Laborparametern auch Echokardiographiebefunde der Klinik herangezogen. Die Erhebung der Patientenfragebögen zu Medikation, Krankheitsdauer und weiteren Patientencharakteristika erfolgte in Zusammenarbeit mit H. Meendermann und N. Abu Daye.

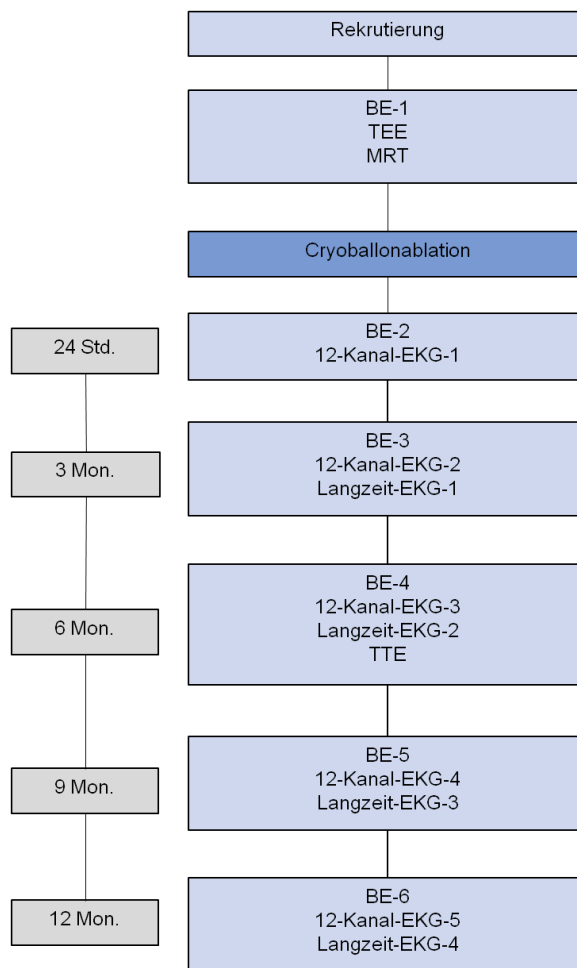


Abb. 2: Studiendesign. Schematisches Flussdiagramm zur Demonstration des Studienprotokolles. Links: Zeitstrahl in Stunden (Std.) bzw. Monaten (Mon.); Rechts: Durchgeführte Maßnahmen zu den genannten Zeitpunkten; BE:Blutentnahme; EKG:Elektrokardiogramm; MRT:Magnetresonanztomographie; TEE:Transösophageale Echokardiographie;TTE:Transthorakale Echokardiographie

1.2.3 Gewinnung und Aufbereitung der Blutproben

Die Blutentnahmen erfolgten an bis zu sechs Zeitpunkten, mindestens jedoch unmittelbar vor der Ablation und zum letzten Nachsorge Termin. Sie wurden im Zentrallabor der UKB analysiert. Bei jeder Blutentnahme wurden zusätzliche Proben mit Serum und EDTA-Blut gewonnen (in Tabelle 2 mit * gekennzeichnet). Die Analysen von Myeloperoxidase und Serelaxin erfolgten mittels FACS (Fluoreszenz Activated Cell Sorting),

von MMP-mediated cardiac specific titin und MMP-mediated type IV collagen degradation extern (Nordic Bioscience, Dänemark).

Tab. 2: Laborparameter. Gemessene Laborparameter zum Zeitpunkt der jeweiligen Blutentnahme.

BE = Blutentnahme, Zeitpunkt 1-6 siehe auch Abb. 2.

*) = Serum und EDTA Blut, zentrifugiert und gefroren

Zeitpunkte BE1-BE6	Zeitpunkt BE1
CRP	Na
IL-6	K
IL-8	Kreatinin
PCT	Harnstoff
Komplement C3	Cystatin C
Komplement C4	CRP
CK	GPT
CK-MB	GOT
Troponin	gGT
NT-pro BNP	Bilirubin
Kleines Blutbild	LDH
Differential-Blutbild	Harnsäure
*Myeloperoxidase	Lipase
*Serelaxin	Amylase
*Matrix Metalloproteinase (MMP)	Triglyceride
Mediated	Cholesterin / LDL / HDL
1) cardiac specific titin	TSH
2) type IV collagen degradation	INR

1.2.4 Kardio-MRT Untersuchung zur Fibroseerfassung

1.2.4.1 Gerät und Untersuchungsablauf

Die MRT-Untersuchung erfolgte im Median 1,00 Tage (IQR: 1,00-2,00) vor der Ablation (durch J.Luetkens und R.Homsi, Radiologische Klinik der UKB). Zur Verwendung kam ein 1,5 Tesla MRT Gerät (Philips Ingenia 1,5 T). Vergl. auch (Marrouche et al., 2014; Sramko et al., 2015). Eine 16-Elemente Empfangsspule (Anterior Coil) wurde zum Signalempfang genutzt. Das Signal wurde direkt in der Spule digitalisiert. Neben Planungssequenzen wurden Cine-SSFP (Steady-state free precession) Sequenzen angefertigt. Das Vorhofenhancement wurde mittels einer Late-Gadolinium Enhancement Sequenz angefertigt, welche sich wie folgt beschreiben lässt: Für das Fibroseimaging des linken Vorhofs wurde eine hochaufgelöste EKG- und Navigator-getriggerte 3D inversion recovery Gradientenecho-Sequenz verwendet. Die Sequenzparameter waren wie folgt: acquisition matrix: 300 x 240 mm; time of repetition (TR): 3,6 ms; time of echo (TE): 1,8

ms; voxel size (acquired): 1.3 x 1.3 x 5,0 mm; voxel size (reconstructed): 0,74 x 0,74 x 2,5 mm; flip angle: 15°; scan duration: ca. 01:54 min. Die Sequenz wurde in transversaler Schichtführung über den linken Vorhof geplant. Die optimale Inversionszeit (ca. 200-240 ms) wurde mit Hilfe der Look Locker Technik (mit dem linksventrikulären Myokard als Referenz) bestimmt (Look and Locker, 1970). Zur Fibrosedarstellung wurde die Late Gadolinium Enhancement Sequenz (LGE- Sequenz) sowie T1 Wichtung verwendet. Die LGE-Sequenz wurde 10-15 Minuten nach Gabe eines Bolus von 0,2 mmol/kg Körpergewicht extrazellulären MRT-Kontrastmittels durchgeführt (Gadovist, Bayer Healthcare). Das MRT-Kontrastmittel wurde intravenös verabreicht (Flussrate: 1,5 ml/min, gefolgt von einem Bolus von 25 ml NaCl). Die gewonnenen Schnittbilder zeigen eine stärkere Kontrastmittel-Anreicherung in fibrotischem als in gesundem Gewebe (vergl. Abb. 3, Abb. 6). Am Deutlichsten ist das Phänomen erhöhter Signalintensität 5-20 Minuten nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels zu beobachten, daher die Bezeichnung „Late Gadolinium Enhancement“. Die Methodik zur T1 ist in der Publikation besprochen (Publikation, s.Seite 37: Cardiac magnetic resonance), ist aber nicht Teil der Promotionsarbeit.

1.2.4.2 Markierung der „Region of Interest“

Eine technische Herausforderung bestand darin, die Fibrose anhand der Gadolinium-Anreicherung im Schnittbild zu detektieren, obgleich die Wanddicke des Vorhofes etwa 2.01 ± 0.71 mm beträgt (Beinart et al., 2011; Hong-wei et al., 2012; Platonov et al., 2008) und die MRT-Auflösung bei 1,3 mm (akquiriert) und 0,74 mm (rekonstruiert) liegt. Es wurden hierfür mehrere (teil-)öffentlich zugängliche Analyseprogramme erprobt – neben OsiriX (Antoine Rosset, Los Angeles, USA) wurden ImageJ 2 (Wayne Rasband, NIH, USA) sowie ITK-SNAP für 3D Modelle (Yushkevich and Gerig, Pennsylvania & Utah, USA) getestet. Schließlich entschieden wir uns für ImageJ 2 zur Markierung der Fibrose, da sich hier die größte Flexibilität und Praktikabilität für unsere Zwecke zeigte.

Die manuelle Markierung von Vorhoffinter- und -vorderwänden, genannt „Region of Interest“ (ROI) ist in Abb. 3 und Abb. 6 illustriert. Nach ausgiebiger Testung unterschiedlicher ROI-Ausdehnungen wurde eine Breite der ROI von 2 Pixeln gewählt (entsprechend 1,477 mm). Hierbei ergab sich die Rausch- und artefaktärmste Darstellung und es entspricht am ehesten der Dimension der Vorhofwand. Die ROI-Markierungen wurden für

jeden Patienten in jeder Schicht der Vorhof-MRT durchgeführt. Regelmäßig ausgeschlossen wurden Mitralklappen, Vorhofohr und Pulmonalvenen ab den Mündungen.

1.2.4.3 Fibrosediskriminierung und –quantifizierung

Auf Grundlage der ROI's konnte mittels ImageJ 2 die Häufigkeitsverteilung der Pixel-Intensitäten (d.h. der Gadoliniumanreicherung) in den markierten Regionen tabellarisch sowie als Histogramm erfasst werden. Daraus wurde der prozentuale Fibroseanteil des Gewebes in Anlehnung an die Methode von Marrouche berechnet (Oakes et al., 2009) (s. Abb.3). Gewebe innerhalb der Schnittbild-ROI wird als normal, bzw. gesund definiert, wenn seine Pixelintensitäten zwischen 2 und 40 % des Intensität-Maximums liegen. Bei der statistischen Auswertung werden die Pixel in einer ROI als Fibrose definiert, deren Intensität ≥ 3 Standardabweichungen oberhalb des Mittelwertes des gesunden Referenzgewebes betrug.

Die so gewonnenen Daten zum Ausmass der Gewebsfibrose wurden sowohl quantitativ analysiert wie mittels einer von Marrouche et al. publizierten „Utah“ - Stadieneinteilung betrachtet (Marrouche et al., 2014): Stadium 1 ist definiert als $< 10\%$ Fibroseanteil in der linken Vorhofwand, Stadium 2 10% - $<20\%$ Fibrose, Stadium 3 20% - $<30\%$ und Stadium 4: $\geq 30\%$ Fibrose.

Die Qualität der Bilder wurde in 3 Grade eingeteilt: Von „gut“ (klare Differenzierung der Strukturen, keine Artefakte, Vorhof komplett erfasst), „durchschnittlich“ (wenn eines der oben genannten Kriterien nicht erfüllt war) und „nicht auswertbar“ (ausgeschlossen aufgrund von Artefakten oder fehlender Abgrenzbarkeit). 98.5% wurden in Gruppen 1 und 2 eingeteilt. Zusätzlich wurde die Hinterwand des Vorhofes auch gesondert betrachtet, da sie gelegentlich schärfer abgrenzbar als die Vorderwand erschien (s. Abb. 4). Methodische Probleme der MR-Darstellung von Vorhoffibrose werden in der Methodendiskussion (siehe 4.2) besprochen.

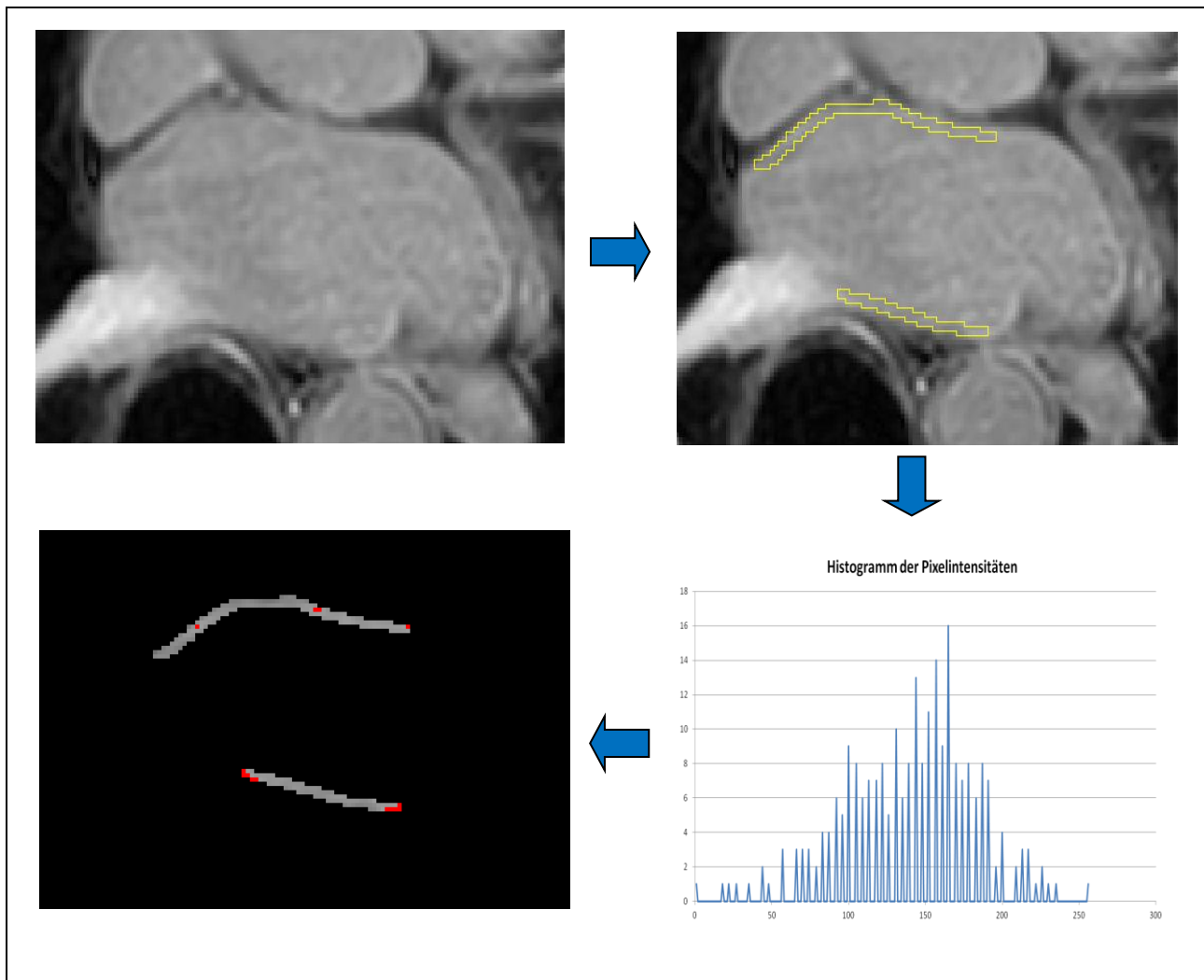
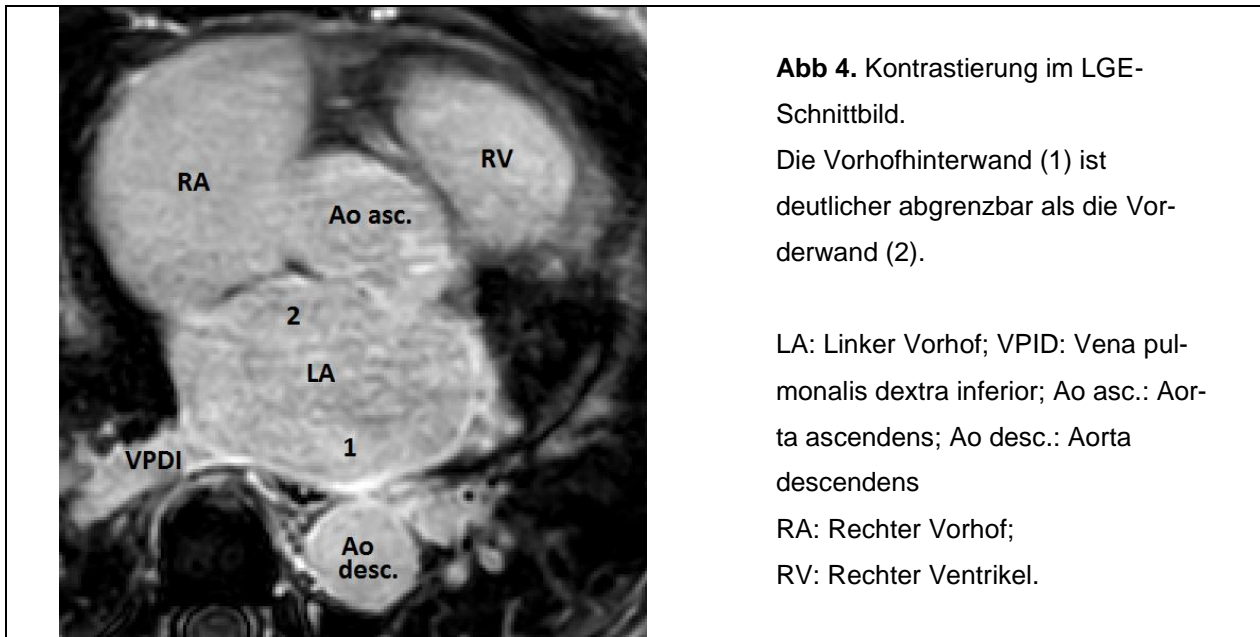


Abb. 3: Exemplarische Markierung – kaum Fibrose und kein Rezidiv.

Die Lage der ROI in der linken Vorhofwand spart das Vorhofohr und die Pulmonalvenen aus. Das Histogramm der Pixelintensitäten zeigt eine überwiegend eingipfelige, homogene Verteilung. Aus dem Histogramm ergibt sich die Berechnung der prozentualen Fibrose. Der dargestellte Patient zeigt eine Fibrose < 20 % (10.2%) und war im follow-up rezidivfrei. Darstellungsform analog zu Marrouche et al., 2009.



Die Schnittbild-Markierungen wurden über die gesamte Ausdehnung des Vorhofs in Unkenntnis etwaiger Vorhofflimmer-Rezidive durchgeführt. Die vergleichsweise Beurteilung des Fibrosegrades bei 10 exemplarischen Patienten durch einen zweiten Tester mit 3 Jahren MRT Erfahrung korrelierte gut mit der übrigen Auswertung (Korrelationskoeffizienten nach Spearman, $r_s = 0,648$), was gegen einen Observer-Bias spricht.

1.2.4.4 Normierung der Einzelmessungen

Um die Häufigkeitsverteilungen der Gadolinium-Anreicherung bzw. des Fibrosegrades der einzelnen Schnitte interindividuell vergleichbar zu machen, war eine Normierung der Meßdaten erforderlich. Hierzu wurde eine Z-Transformation des gesunden Referenzgewebes durchgeführt, d.h. der Mittelwert auf 0 und die Standardabweichung auf 1 gesetzt. (Vergl. Abb.7, Ergebnisteil).

2.5 Statistische Analysemethoden

Unterschiedliche Variablen wurden daraufhin untersucht, ob eine signifikante Korrelation zu Vorhofflimmer-Rezidiv oder dem Fibrosegrad besteht. Nach einer umfangreichen Korrelationsanalyse erwiesen sich die Ergebnisunterschiede trennschärfer bei Unterscheidung nach Stadien ($<$ bzw. $\geq 20\%$ Fibrose) als bei Betrachtung des stetigen Fibroseanteils. Die Daten wurden mittels den jeweils geeigneten deskriptiven Statistikmetho-

den zusammengefasst und dargestellt (s. Tabellen 3,4 sowie Publikation Table 1-3). Die Daten wurden als Mittelwert (\pm Standardabweichung) oder absolute Häufigkeit angegeben. Bei stetigen Variablen wurde mittels „Skewness“ und Kurtosis“ ermittelt, ob eine Normalverteilung vorlag. Mittels zweiseitigem Students-t-Test oder Mann-Whitney U test (im Folgenden: U-test) wurden die stetigen Variablen in den Gruppen Rezidiv bzw Fibrose verglichen. Kategoriale Variablen wurden als Anzahl (Prozent) wiedergegeben und mittels zweiseitigem exaktem Fisher Test bzw χ^2 -Test verglichen.

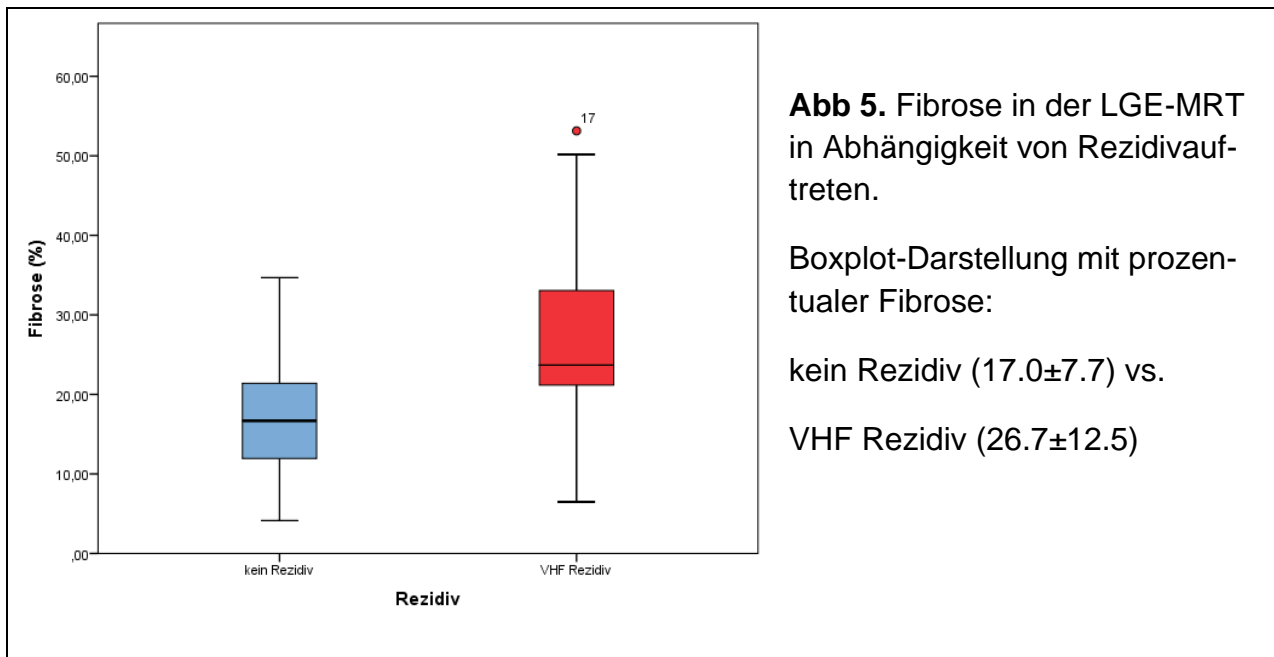
Weiterhin wurden die 95%-Konfidenzintervalle (KI) für signifikante Variablen überprüft mittels univariater und in der Folge multivariater Cox bzw logistischer Regression (s. Publikation Table 3 und 1.3.4 und 1.3.5). Durch univariate und multivariable Regression berechneten sich Hazard Ratio (HR) und Odds Ratio (OR), je nach Regressionsmethode. Die Kaplan-Meier Methode wurde benutzt um die kumulative Wahrscheinlichkeit von rezidivfreiem Überleben darzustellen.

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe von SPSS (Statistical Package for Social Science, IBM®, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Alle statistischen Tests waren zweiseitig, die Grenze für statistische Signifikanz wurde bei $p \leq 0.05$ festgelegt. Die Arbeit wurde statistisch begleitet von Dr. R. Fimmers vom Institut für Biomedizin Bonn.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Vorhofflimmer-Rezidive und Fibrose

Das Vorhofflimmer-Rezidiv nach Ablationstherapie ist hoch signifikant assoziiert mit erhöhtem Ausmaß von Fibrose in sowohl der LGE-MRT (HR: 5.487, 1.920 to 15.680; $p=0.001$) als auch im T1-Mapping des MRT (HR: 1.007, 1.003 to 1.011; $p=0.001$), (vgl. Abb. 5, Tab 4 sowie Publikation Tab.3).



1.3.2 Histogramme und Fibrose

Die Verteilung der Signalintensitäten im LGE-Schnittbild zeigte Unterschiede zwischen Patienten, die nach Ablation rezidivfrei blieben und solchen, die ein Rezidiv erlitten. Erstere waren annähernd normal verteilt, wohingegen letztere überwiegend eine zweigipfelige Verteilung mit negativer Skewness zeigten (Abb. 3,6,7).

Nachfolgend wird dies erst für einen individuellen Rezidiv-Patienten dargestellt, dann auch vergleichend in Summationshistogrammen für das Gesamtkollektiv. Im Einzelbeispiel ist die ROI-Markierung der Vorhofwand im LGE-Schnittbild zu sehen. Hieraus lässt sich das Histogramm der Signalintensitäten gewinnen. Bei ausgeprägter Fibrose ergibt sich, wie in diesem Beispiel, eine zweigipfelige Verteilung (s. Abb. 6, vergl. Abb. 3).

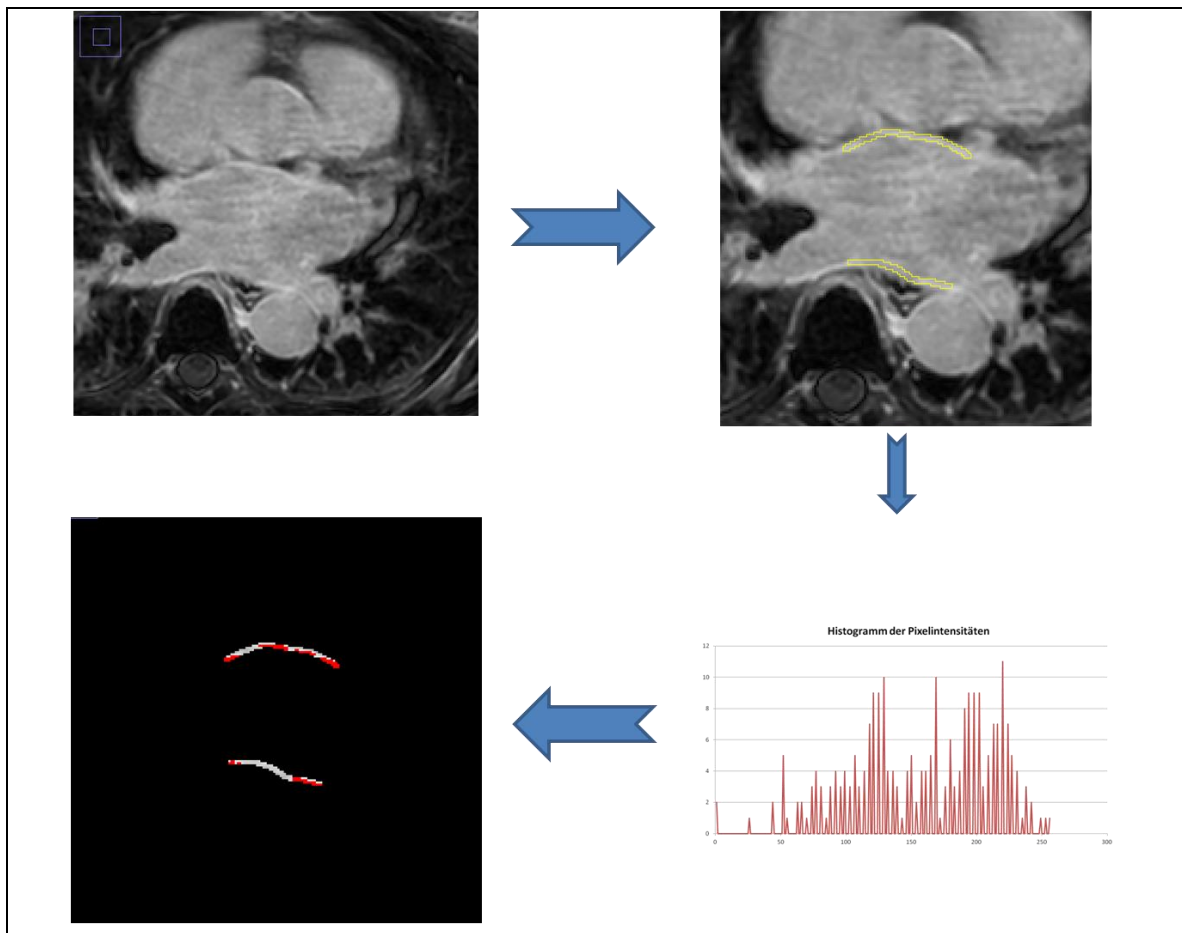


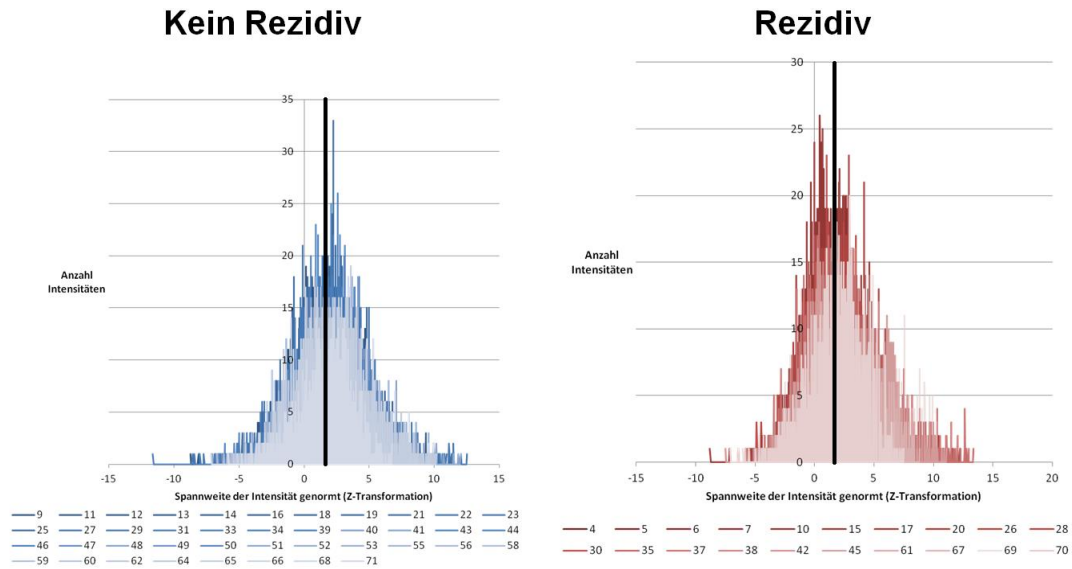
Abb 6. Exemplarische Markierung – viel Fibrose und Rezidiv.

Die Lage der ROI in der linken Vorhofwand spart das Vorhofohr und die Pulmonalvenen (PV) aus. Das Histogramm der Pixelintensitäten zeigt eine überwiegend zweipfelige heterogene Verteilung. Der dargestellte Patient zeigt eine Fibrose >20 % (43.6 %) und erlitt im follow-up ein Rezidiv. Darstellungsform analog zu Marrouche et al., 2009.

Diese Beobachtung findet sich auch in den normierten Summationshistogrammen für das Gesamtkollektiv. In Abb. 7 werden sie getrennt für Patienten mit und ohne VHF-Rezidiv dargestellt (s. Normierung 2.4.4). Im Vergleich zeigte sich bereits visuell ein insgesamt „nach rechts“ verbreitetes Histogramm der Rezidivgruppe, das heißt mit vermehrter Gadolinium-Anreicherung (Abb. 7A). Vor allem die Histogramme der Hinterwände konnten einen zweiten „Fibrose“-Peak in der Rezidivgruppe illustrieren (Abb. 7B).

Im Gesamtkollektiv fanden sich aber keine statistisch relevanten Unterschiede bei gesonderter Betrachtung der Vorhofhinterwand. (s. Tab. 3,4).

7A)



7B)

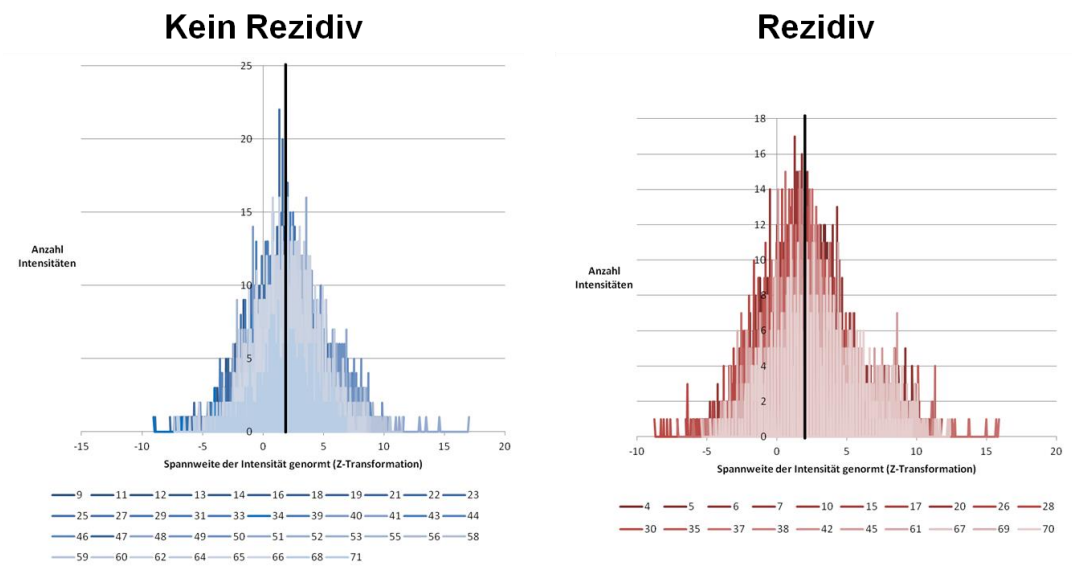


Abb 7. „Summationshistogramme“. Histogramme des gesamten Fibrosekollektivs übereinandergelegt nach Berechnung der Standardnormalverteilung mittels Z-Transformation. Die Histogramme sind auf ihren jeweiligen Mittelwert normiert (schwarze Linie).

7A) Histogramme der gesamten Vorhofwand

7B) Histogramme nur der Hinterwand

1.3.3 Klinische und Laborparameter

Alle Kenngrößen und Messwerte wurden zu Beginn der Studie erhoben (BE1, vgl. Abb. 2). Es wurden untersucht: 1. Ihre Beziehung zum Auftreten eines VHF-Rezidivs (s. Publikation) und 2. zum Fibrosegrad in der MRT (mit Unterteilung in Fibrose <20% und ≥20%).

Tab 3. Patientencharakteristika und Medikation.

Klinische Charakteristika	fortgeschrittene Fibrose (≥20%) insgesamt			fortgeschrittene Fibrose (≥20%) Hinterwand		
	Nein (n=36)	Ja (n=25)	p-Wert	Nein (n=39)	Ja (n=22)	p-Wert
Alter (Jahre)	61.9(±10.9)	57.9(±14.4)	0.336	58.8(±13.2)	62.9(±11.2)	0.426
Geschlecht (weibl.)	13(36.1%)	8(32.0%)	0.74	13(33.3%)	8(36.4%)	0.811
BMI (absolut)	28.5(±5.1)	29.4(±4.4)	0.433	28.1(±4.1)	30.2(±5.7)	0.273
Diabetes mellitus	2(5.6%)	1(4.0%)	0.638	1(2.6%)	2(9.1%)	0.615
COPD	3(8.3%)	2(8.0%)	1	3(7.7%)	2(9.1%)	1
OSAS	5(13.9%)	4(16.0%)	1	5(12.8%)	4(18.2%)	0.71
Hypercholesterinämie	16(44.4%)	8(32.0%)	0.328	16(41.0%)	8(36.4%)	0.72
Aktuell Raucher	15(41.7%)	6(24.0%)	0.153	15(38.5%)	6(27.3%)	0.377
Familiäre Vorbelastung	13(36.1%)	10(40.0%)	0.758	15(38.5%)	8(36.4%)	0.871
Medikamente						
Statine	12(34.3%)	7(28.0%)	0.606	12(30.8%)	7(33.3%)	1
ACE-Antagonist	18(50.0%)	13(52.0%)	0.878	21(53.8%)	10(45.5%)	0.529
Aldosteron-Antag.	0(0.0%)	1(4.0%)	0.41	1(2.6%)	0(0.0%)	1
Calcium-Antag.	6(16.7%)	1(4.0%)	0.223	1(2.6%)	0(0.0%)	0.405
Digitalis	2(5.6%)	2(8.0%)	1	3(7.7%)	1(4.5%)	1
NSAID	7(19.4%)	1(4.0%)	0.125	7(17.9%)	1(4.5%)	0.239
Diuretika	8(22.2%)	10(40.0%)	0.134	11(28.2%)	7(31.8%)	0.766
Betablocker	28(77.8%)	20(80.0%)	0.835	30(76.9%)	18(81.8%)	0.753
Propafenon	8(22.2%)	8(32.0%)	0.393	14(35.9%)	10(45.5%)	0.283
Flecainid						
Dronedaron	0(0.0%)	1(4.0%)	0.41	0(0.0%)	1(4.5%)	0.361
Amiodaron	1(2.8%)	5(20.0%)	0.038	0(0.0%)	6(27.3%)	0.001
Antiarrhythmika insgesamt			0.121			0.322
0	6(16.7%)	2(8.0%)		6(15.4%)	2(9.1%)	
1	23(63.9%)	12(48.0%)		24(61.5%)	11(50.0%)	
2	7(19.4%)	11(44.0%)		9(23.1%)	9(40.9%)	

Ergebnisse angegeben als Mittelwert (Standardabweichung) / Anzahl (%). Arterielle Hypertonie = syst. Blutdruck ≥130 mmHg oder diast. Blutdruck ≥85 mmHg oder antihypertensive Medikation; weibl. = weiblich, NSAID = Nicht steroidale antiinflammatorische Medikamente; Antag. = Antagonist COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, OSAS = obstruktives Schlafapnoesyndrom

1.3.4 Patientencharakteristika und Medikation

Insgesamt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den demographischen und grundlegenden Risikofaktoren. Dies galt sowohl für die Unterteilung nach Rezidiv-Auftreten als auch für die Betrachtung nach Fibroseausprägung (s. Tab. 3 sowie Publikation Table 1).

Bei Betrachtung der Medikamenteneinnahme fällt auf, dass die Einnahme von nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAID) sowie von Statinen tendenziell häufiger bei Patienten war, welche weniger Fibrose (OR 0.745, 0.244 to 2.279, $p=0.606$) und weniger Rezidive (HR 0.314, 0.092 to 1.071, $p=0.064$) zeigen. Hingegen kam Amiodaron öfter bei Patienten mit hochgradiger Fibrose zum Einsatz (OR: 0.114, 0.012 bis 1.048: $p=0.055$). Die Studienpopulation zeigte keine weiteren Unterschiede in Hinblick auf die Medikation (ACE-Antagonisten, Aldosteron-Antagonisten, Calcium-Antagonisten, Dronedarone und Antiarrhythmika der Klasse IC) (s. Tab. 3 und Publikation Table 1).

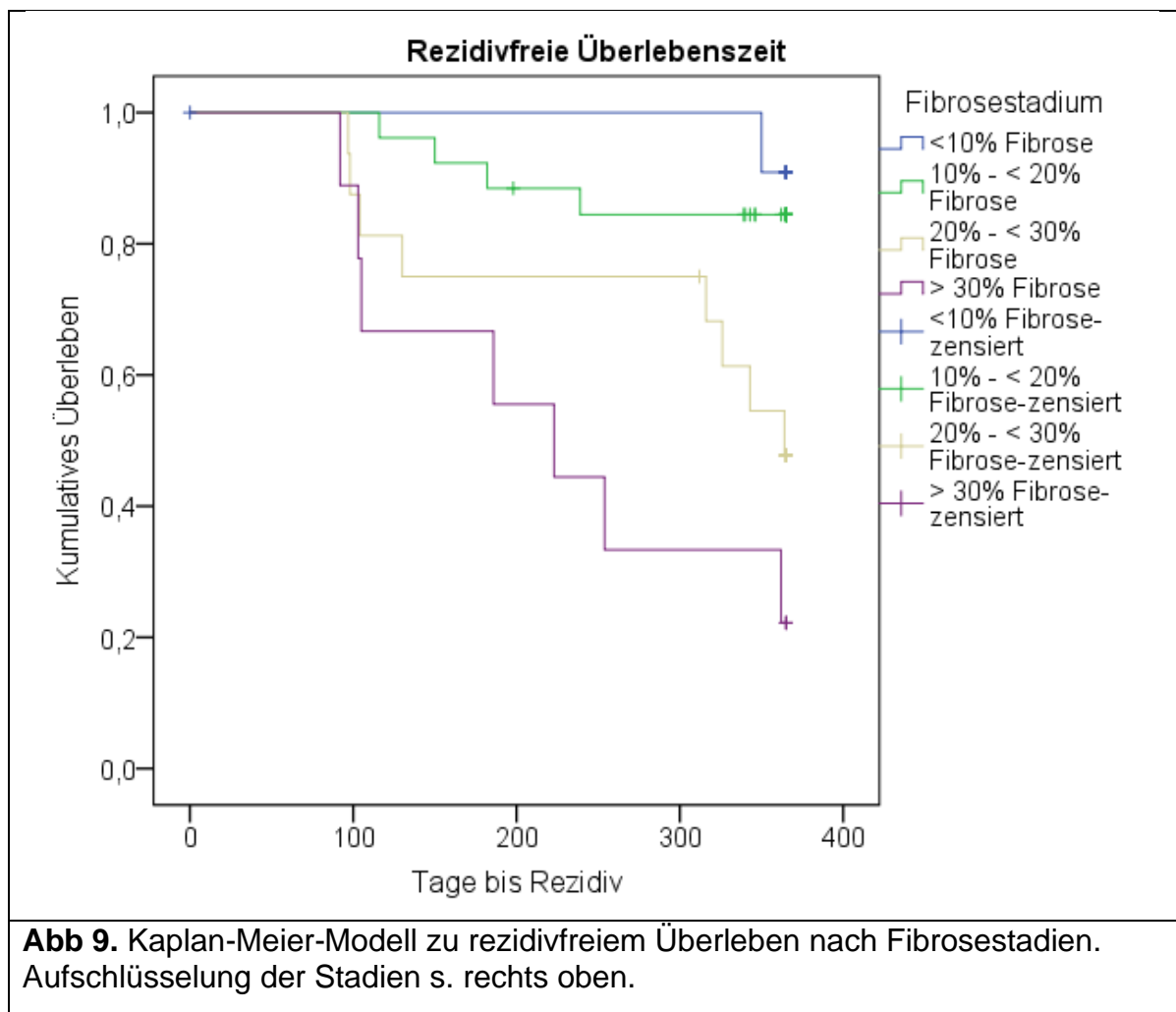
1.3.5 Laborparameter

Die Inflammationsparametern der Rezidiv-Gruppe waren hochsignifikant erhöht (siehe hierzu auch Publikation, Table 2). Dies zeigte sich u.a. bei Leukozyten, absoluten neutrophilen Granulozyten sowie Serelaxin. Ebenso zeigte sich auch bei vermehrter Fibrose ein signifikanter Anstieg von Leukozyten (OR 1.566, 1.073 to 2.287, $p=0.02$) und absoluten neutrophilen Granulozyten (OR: 2.033, 1.228 to 3.365, $p=0.006$) und zusätzlich eine Erniedrigung der Myeloperoxidase (vgl. Tab. 4). Die univariate Analyse konnte einen signifikanten Unterschied für Myeloperoxidase bei erhöhtem Fibrosenachweis jedoch nicht bestätigen (OR: 0.998, 0.986 to 1.010, $p=0.731$). Bei C3/C4, CRP, IL-6 und IL-8 konnten wir keine signifikanten Korrelationen zeigen. Eine Kreatininerhöhung wurde häufiger bei ausgedehnter Fibrose beobachtet.

Tab 4. Laborparameter und kardiale Parameter.							
Charakteristika	fortgeschrittene Fibrose (≥20%) insgesamt			Fortgeschrittene Fibrose (≥20%) Hinterwand			
	Nein	Ja	p-Wert	Nein	Ja	p-Wert	
Laborparameter							
Serelaxin (pg/ml)	0.31±0.69	0.71±1.4	0.075	0.42±0.88	0.61±1.36	0.32	
Myeloperoxidase	37.20±57.73	33.04±17.76	0.046	42.21±56.49	24.02±8.34	0.471	
Leukozyten (G/l)	6.7(±1.5)	7.7(±1.5)	0.016	6.8(±1.5)	7.7(±1.4)	0.028	
Neutrophile abs. (G/L)	3.9(±1.4)	5(±1.2)	0.002	4.1(±1.4)	4.7(±1.4)	0.101	
MMP titin	308.9(±118.9)	323.1(±97.7)	0.643	299.6(±18.4)	341.1(±25.9)	0.237	
MMP collagen	15.7(±5.2)	15.9(±4.3)	0.618	15.4(±0.7)	16.4(±1.2)	0.694	
NT-proBNP (pg/ml)	769.21±925.74	1431.68±3425.67	0.701	1200.47±2821.93	755.86±979.50	0.956	
Kreatinin (mg/dl)	0.93±0.19	1.05±0.26	0.048	0.98±0.25	0.98±0.20	0.568	
Kardiale Parameter							
KHK	6(16,7%)	3(12.0%)	0.725	5(12.8%)	4(18.2%)	0.71	
CHA ₂ D ₂ -VASc-Score			0.9			0.708	
0-1	14(38.8%)	11(44.4%)		15(38.4%)	10(45.5%)		
>1	22(61.2%)	14(55.6%)		24(51.6%)	12(54.5%)		
HAS-BLED			0.453			0.239	
0-2	30(83.3%)	23(92%)		32(82%)	21(95.5%)		
>2	6(16.7%)	2(8.0%)		7(18%)	1(4.5%)		
VHF paroxysmal	23(63.9%)	17(68.0%)	0.74	26(66.7%)	14(63.6%)	0.811	
Krankheitsdauer (Wochen)	198.56±274.47	260.28±305.94	0.121	188.89±255.25	283.18±332.33	0.396	
Mitralklap- Stadium 0- I	21(65.6%)	16(66.7%)	0.999	23(65.7%)	14(66.7%)	0.999	
peninsuffi- Stadium	11(34.3%)	8(33.3%)		12(34.3%)	7(33.3%)		
zienz II+III							
Linksatriales Volumen	55.47(±23.19)	54.76(±24.05)	0.719	53.56(±21.06)	58.05(±27.24)	0.724	
Echo systolisch							
T1 Relaxationszeit (ms)	768.0±92.0	810.8±134.8	0.152	747.8±90.9	839.6±117.5	0.008	
Rezidiv	5(13.9%)	15(60.0%)	<0.001	7(17.9%)	13(59.1%)	0.001	
Ergebnisse angegeben als Mittelwert (Standardabweichung) / Anzahl (%). abs. = absolut							
Alle Laborparameter zum Zeitpunkt des Studienstartes T1. MMP titin und collagen: vgl Tab 2.							
KHK: Koronare Herzerkrankung; CHADS ₂ -Score + CHA ₂ D ₂ -VASc Score: Scores zur Risikoabschätzung eines Apoplex bei							
VHF; HAS-BLED-Score: Risikoabschätzung für Blutungsereignis unter Antikoagulation.							

1.3.6 Kumulatives rezidivfreies Überleben

Ferner wurde die Beziehung zwischen rezidivfreiem Überleben und den 4 genannten Fibrosestadien nach Marrouche et al. untersucht. Es bestätigt sich in der Kaplan-Meier-Darstellung die enge Korrelation zwischen Fibrosegrad und Rezidivwahrscheinlichkeit (s. Abb.9).



1.4 Diskussion

Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern in einem „klinischen Setting“ Vorhof-Fibrosierungen unterschiedlichen Ausmaßes mittels MRT nachweisbar sind und dass dies in einer überraschend deutlichen Beziehung zur Rezidiv-Neigung nach primär erfolgreicher PVI steht. Im Folgenden wird eingegangen auf: (1.) Aspekte der atrialen Fibroseentstehung bei Vorhofflimmern und seine Beziehung zu weiteren Komponenten des sog. „atrialen Remodelings“ und (2.) die Eignung der LGE-MRT-Methodik für den atrialen Fibrosenachweis in der Klinik.

1.4.1 Komponenten des atrialen Remodelings

Vorhofflimmern führt an den Vorhöfen zu einer elektrophysiologischen und strukturellen Neuformierung, die als „Atrial Remodeling“ (s.S.9f und Abb.1) bezeichnet wird. Dabei ist die atriale Fibrosierung als Marker einer fortgeschrittenen Zellschädigung im Rahmen des Remodeling-Prozesses anzusehen; als weitere Komponenten dieses Prozesses gelten Inflammation & oxidativer Stress, Zell-Hypertrophie & -Desorganisation, myozytäre Dedifferenzierung und später Zellverlust durch Apoptose und reaktive Fibrose (Lau et al., 2010). Diese für VHF typischen myozytären Alterationen sollen denjenigen im sog. Hibernating Myocardium ähneln, d.h. Gewebe mit einem zunächst noch reversiblen ischämischen Schaden und einer adaptativen Zell-Antwort (Allessie, 2002; Weil and Ozcan, 2015).

Auch in der vorliegenden Studie lassen sich bei Patienten mit Vorhofflimmer-Rezidiv häufiger Komponenten des atrialen Remodelings nachweisen, wie oben beschrieben. Es finden sich bei ihnen zugleich eine vermehrte Vorhoffibrose und Erhöhung von Inflammationsmarkern wie Leukozyten und Neutrophilen. Dies ist konsistent mit bisherigen Studien (Friedrichs et al., 2011), wohingegen wir im Unterschied zu Literaturdaten (Bruins et al., 1997; Leftheriotis et al., 2009) keine Korrelation für CRP oder Interleukine fanden, was aber aufgrund der Komplexität der Einflussfaktoren und der geringen Größe unseres Studienkollektives nicht unerwartet ist.

Atriales Remodeling kann sich bekanntlich infolge von Komorbiditäten entwickeln, die hämodynamisch mit erhöhtem Wandstress und neurohumoraler Aktivierung einhergehen, wie z.B. der hypertensiven Herzerkrankung, Klappenerkrankungen, KHK und

Kardiomyopathien. Bei unseren Patienten mit Arrhythmie rezidiv war der Vorhof häufiger dilatiert (Sanfilippo et al., 1990) und der Krankheitsverlauf tendenziell länger. Dagegen waren sonstige Komorbiditäten im Studienkollektiv überwiegend gleich verteilt. Medikamentös nahmen allerdings Patienten *ohne* Arrhythmie rezidiv häufiger Statine und NSAID ein. Zwar könnte man nach Literaturdaten für Statine einen vorteilhaften Effekt auf die Fibroseentstehung (Shiroshita-Takeshita A et al, 2007) und für NSAID einen antiinflammatorischen Effekt vermuten, das Studienkollektiv erscheint aber für solche Schlussfolgerungen zu klein.

Auch ohne begleitende typische Komorbiditäten bzw. eine strukturelle Herzerkrankung (bei sog. „lone atrial fibrillation“) wurde histologisch eine beginnende (Mikro-)Fibrose nachgewiesen (Frustaci et al., 1997; Kottkamp, 2013). Die kann wiederum als Folge der elektrophysiologischen Alterationen beim VHF angesehen werden (u.a. Tachykardie-induzierte, veränderte Ionenkanalexprimierung mit verkürzten Refraktärzeiten (Garratt et al., 1999), verminderter Leitungsgeschwindigkeit und Kontraktilität (Elvan et al., 1996; Kourliouros et al., 2009), die das strukturelle Remodeling im Sinne eines ‚Circulus vitiosus‘ befördern („atrial fibrillation begets atrial fibrillation“ (Wijffels et al., 1995; Kourliouros et al., 2009)).

1.4.2 Methodik des Fibrosenachweis mittels MRT: Limitationen und Potential

Die Magnetsresonanz-Tomographie (MRT) gilt derzeit als die einzige Technologie, die nicht-invasiv eine Gewebecharakterisierung mit dem Potential der direkten und quantitativen Fibroseerfassung erlaubt. Echokardiographisch scheint auch der sog. linksatriale laterale „wall strain“ mit dem Fibrosegrad zu korrelieren, allerdings nur als Surrogatparameter (Kuppahally et al., 2010).

Beim Kardio-MRT kommt es nach Gabe von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel zur Anreicherung primär in den erweiterten Extrazellularräumen fibrotischen Myokards und dort zu einer höheren Signalintensität als in gesundem Herzmuskelgewebe. Dieses Fibrose-markierende „Late Enhancement“ ist bei Vorhofflimmern typischerweise in der Vorhofwand heterogen („patchy“) verteilt ((Frustaci et al., 1997; Jadidi et al., 2013), vgl. Abb. 6,7) und entspricht einem diffusen Gewebeschaden, bei dem veränderte Zellen direkt neben gesund und normal aussehenden Zellen vorkommen können.

Dabei besteht allerdings die methodische Schwierigkeit, die dünne Vorhofwand zu erfassen, weil die räumliche MRT-Auflösung und die Vorhofwanddicke in der gleichen Größenordnung liegen. Es resultieren Unschärfen der Bilddarstellung und Intensitätsquantifizierung benachbarter Regionen durch den sog. partial volume effect, auch Teilvolumeneffekt. Er entsteht, wenn ein Objekt nur teilweise durch die ROI oder Pixelgröße abgebildet wird. Das ist der Fall, wenn das Objekt lediglich unvollständig in die Schicht hineinragt oder kleiner als die Schichtdicke ist. Unsere Beobachtung, daß sich Fibroseanteile in der Vorhofhinterwand deutlicher als in der Vorderwand demarkierten, könnte ebenfalls auf geringere Bewegungsartefakte, eine günstigere Schnittebene und einen dementsprechend verminderten ‚partial volume effect‘ zurückzuführen sein, was zu Literaturdaten passt, die eine vermehrte Fibrose der Hinterwand beschreiben (Corradi et al., 2012; Tang et al, 2007).

Das Problem der Unschärfe wird in unserem Ansatz dadurch gelöst, dass für das gesunde Referenzgewebe eine basale Gadolinium-Anreicherung zugelassen bzw. definiert wurde, wovon sich fibrotisches Gewebe durch mehrere Standardabweichungen unterscheidet. Die Definition von oder Normierung auf „normales“ Gewebe in der MRT ist ein wichtiger Schritt für die Quantifizierung von Fibrose und wurde durch intraindividuelle Normierung erreicht (mittels Quantilbildung, interindividuell mittels Z-Transformation). Tatsächlich findet sich auch bei Gesunden nach Literaturdaten ein Gewebsfibrose-Anteil zwischen 1.7 und 8.9% (Benito et al., 2017, Oakes et al., 2009; Akoum et al., 2011). Wir zogen alternativ als Referenz auch den atrialen Blutpool in Erwägung, jedoch ergab dies keine zuverlässige Fibrose-Abgrenzung, auch aufgrund von Atmungs- und Arrhythmie-Artefakten. Auch ein interindividueller Bezug auf ein gesundes Referenzkollektiv gesunder Probanden (Benito et al., 2017) kann u.E. nicht alle internen und externen Faktoren berücksichtigen, welche die Schnittbilder beeinflussen (Signal-to-Noise Ratio (kurz SNR) u.a. durch Bewegungsartefakte, Auflösung, Patienteneigenschaften, variable Gadolinium-Clearance). Die SNR, zu deutsch Signal-Rausch-Verhältnis, versteht sich hier als radiologischer Oberbegriff für das Verhältnis von echtem Signal (d.h. Darstellung realer Anatomie) zu sog. Rauschen (d.h zufälliges Maß an Fleckigkeit). Ein niedrigeres SNR bedeutet eine körnigere Bilddarstellung. In unserer Studie kam ein 1,5 Tesla MRT Gerät zum Einsatz, wie derzeit in der klinischen Bildgebung etabliert. Alternativ wären bei Verwendung von 3 Tesla eine bessere Auflösung und Signal-to-noise Ratio zu erwarten,

aber auch eine Zunahme von Artefakten bei der Herzbildgebung (Rajiah and Bolen, 2014). Das T1-Mapping ist ein weiterer noch experimenteller Ansatz (Beinart et al., 2013; Diao et al., 2016) der in Kombination mit dem LGE-MRT zum Fibrosenachweis eingesetzt und zur verbesserten Identifikation von Patienten mit erhöhtem VHF-Risiko beitragen könnte, aber weiterer Studien bedarf.

1.5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit zeigt bei einem Kollektiv konsekutiver Patienten, die an der Universitätsklinik Bonn eine Pulmonalvenenisolation (PVI) wegen chronischen Vorhofflimmerns erhielten, einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Vorhoffibrosierung vor der PVI und der Neigung zum Vorhofflimmer-Rezidiv im postinterventionellen Verlauf. Sie bestätigt damit Hinweise aus bisherigen Studien in einem klinischen Setting. Das Ausmass der atrialen Fibrosierung wurde nicht-invasiv mittels eines sog. Late Gadolinium Enhancement (LGE) – MRT erfasst. Darüber hinaus wurde die Beziehung verschiedener Inflammationsparameter im Serum sowie klinischer Kenngrößen zum Auftreten von Arrhythmie rezidiven untersucht. Die Arbeit zeigt die Bedeutung der atrialen Gewebefibrose und der Inflammation als Komponenten eines sog. atrialen Remodeling-Prozesses bei Vorhofflimmern. Wenn sich auch keine einfachen pathophysiologischen Ursache-Wirkungsbeziehungen ergeben, erlauben die MRT-gestützte Bestimmung der atrialen Fibrosierung und die Messung von Inflammationsmarkern eine Abschätzung der Rezidivneigung nach Vorhofflimmerablation und könnten damit zur Risikostratifizierung und dem klinischen Management von Patienten mit Vorhofflimmern beitragen.

1.6 Literaturverzeichnis

Akoum, N. M. D., Daccarett, M. M. D., McGann, C. M. D., Segerson, Nathan M.D. Vergara, G. M. D., Kuppahally, Suman M.D. Badger, T. M. D., Burgon, N. B. S., Haslam, T. B. S., Kholmovski, Eugene Ph.D. MacLeod, R. P. D. and Marro, N. M. D. Atrial Fibrosis Helps Select the Appropriate Patient and Strategy in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2011; 22: 16–22

Allessie, M. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation, *Cardiovascular Research* 2002; 54: 230–246

Allessie, M. The ‘Second Factor’: A First Step Toward Diagnosing the Substrate of Atrial Fibrillation?, *Journal of the American College of Cardiology* 2009. American College of Cardiology Foundation; 53: 1192–1193

Alonso, A., Krijthe, B. P., Aspelund, T., Stepas, K. A., Pencina, M. J., Moser, C. B., Sinner, M. F., Sotoodehnia, N., Fontes, J. D., Janssens, A. C. J. W., Kronmal, R. A., Magnani, J. W., Witteman, J. C., Chamberlain, A. M., Lubitz, S. A., Schnabel, R. B., Agarwal, S. K., McManus, D. D., Ellinor, P. T., Larson, M. G., Burke, G. L., Launer, L. J., Hofman, A., Levy, D., Gottdiener, J. S., Kääh, S., Couper, D., Harris, T. B., Soliman, E. Z., Stricker, B. H. C., Gudnason, V., Heckbert, S. R. and Benjamin, E. J. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium., *Journal of the American Heart Association* 2013; 2: 1–9

Aryana, A., Bowers, M. R. and O’Neill, P. G. Outcomes Of Cryoballoon Ablation Of Atrial Fibrillation : A Comprehensive Review, *Journal of Atrial Fibrillation* 2015; 8: 39–50

Aviles, R. J., Martin, D. O., Apperson-Hansen, C., Houghtaling, P. L., Rautaharju, P., Kronmal, R. A., Tracy, R. P., Van Wagener, D. R., Psaty, B. M., Lauer, M. S. and Chung, M. K. Inflammation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation, *Circulation* 2003; 108: 3006–3010

Beinart, R., Abbara, S., Blum, A. and Mansour, M. Left Atrial Wall Thickness Variability Measured by CT Scans in Patients Undergoing Pulmonary Vein Isolation, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2011; 22: 1232–1236

Beinart, R., Khurram, I. M., Liu, S., Yarmohammadi, H., Halperin, H. R., Bluemke, D. A., Gai, N., van der Geest, R. J., Lima, J. A. C., Calkins, H., Zimmerman, S. L. and Nazarian, S. Cardiac magnetic resonance T1 mapping of left atrial myocardium, *Heart Rhythm* 2013; 10: 1325–1331

Benito, E. M., Carlosena-Remirez, A., Guasch, E., Prat-Gonzales, S., Perea, R. J., Figueras, R., Borràs, R., Andreu, D., Arbelo, E., Tolosana, J. M., Bisbal, F., Brugada, J., Berruezo, A. and 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

Benjamin, E. J., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H., Kannel, W. B. and Levy, D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study., *Circulation* 1998; 98: 946–52

Bruins, P., Velthuis, H. te, Yazdanbakhsh, A. P., Jansen, P. G. M., van Hardevelt, F. W. J., de Beaumont, E. M. F. H., Wildevuur, C. R. H., Eijnsman, L., Trouwborst, A. and Hack, C. E. Activation of the Complement System During and After Cardiopulmonary Bypass Surgery: Postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia, *Circulation* 1997; 96: 3542–3548

Buda, A. J., Pinsky, M. R., Ingels, N. B., Daughters, G. T., Stinson, E. B. and Alderman, E. L. Effect of Intrathoracic Pressure on Left Ventricular Performance, *New England Journal of Medicine* 1979. Massachusetts Medical Society; 301: 453–459

Calkins, H., Kuck, K. H., Cappato, R., Brugada, J., John Camm, A., Chen, S. A., Crijns, H. J. G., Damiano, R. J., Davies, D. W., DiMarco, J., Edgerton, J., Ellenbogen, K., Ezekowitz, M. D., Haines, D. E., 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, B. D., Mansour, M., Marchlinski, F. E., McCarthy, P. M., Mont, J. L., Morady, F., Nademanee, K., Nakagawa, H., Natale, A., Nattel, S., Packer, D. L., Pappone, C., Prystowsky, E., Raviele, A., Reddy, V., Ruskin, J. N., Shemin, R. J., Tsao, H. M. and 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, *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2012; 33: 171–257

Chalovich, J. M. and Eisenberg, E. A Clinical Risk Score for Atrial Fibrillation in a Biracial Prospective Cohort (From the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study), *American Journal of Cardiology* 2011; 107: 85–91

Chekakie, M. O. Al, Welles, C. C., Metoyer, R., Ibrahim, A., Shapira, A. R., Cytron, J., Santucci, P., Wilber, D. J. and Akar, J. G. Pericardial Fat Is Independently Associated With Human Atrial Fibrillation, *Journal of American College of Cardiology* 2010. Elsevier Inc.; 56: 784–788

Chugh, S. S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D Rienstra, M, Benjamin, E. J., Gillum, R. F., Kim, Y.-H., McAnulty Jr, J. H., Zheng, Z.-J., Forouzanfar, M. H., Naghavi, M., Mensah, G. A., Ezzati, M. and Murray, C. J. L. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study, *Circulation* 2014; 129: 837–847

Corradi, D., Callegari, S., Maestri, R., Ferrara, D., Mangieri, D., Alinovi, R., Mozzoni, P., Pinelli, S., Goldoni, M., Privitera, Y. A., Bartoli, V., Astorri, E., MacChi, E., Vaglio, A., Benussi, S. and Alfieri, O. Differential structural remodeling of the left-atrial posterior wall in patients affected by mitral regurgitation with or without persistent atrial fibrillation: A morphological and molecular study, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2012; 23: 271–279

Daccarett, M., Badger, T. J., Akoum, N., Burgon, N. S., Mahnkopf, C., Vergara, G.,

Kholmovski, E., McGann, C. J., Parker, D., Brachmann, J., MacLeod, R. S. and Marrouche, N. F. Association of Left Atrial Fibrosis Detected by Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging and the Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation, *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 831–838

Diao, K. yue, Yang, Z. gang, Xu, H. yan, Liu, X., Zhang, Q., Shi, K., Jiang, L., Xie, L. jun, Wen, L. yi and Guo, Y. kun Histologic validation of myocardial fibrosis measured by T1 mapping: a systematic review and meta-analysis, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2016. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*; 18: 1–11

Dzeshka, M. S., Shahid, F., Shantsila, A. and Lip, G. Y. H. Hypertension and Atrial Fibrillation: An Intimate Association of Epidemiology, Pathophysiology, and Outcomes, *American Journal of Hypertension* 2017; 1–23

Elvan, A., Wylie, K. and Zipes, D. P. Pacing-Induced Chronic Atrial Fibrillation Impairs Sinus Node Function in Dogs, *Circulation* 1996; 94: 2953–2960

Ettinger, P. O., Wu, C. F., Cruz Jr., C. D. La, Weisse, A. B., Sultan Ahmed, S. and Regan, T. J. Arrhythmias and the ‘Holiday Heart’: Alcohol-associated cardiac rhythm disorders, *American Heart Journal* 1987. Elsevier; 95: 555–562

Friedrichs, K., Klinker, A. and Baldus, S. Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation., *Trends in molecular medicine* 2011; 17: 556–563

Frustaci, A., Chimenti, C., Bellocci, F., Morgante, E., Russo, M. A. and Maseri, A. Histological Substrate of Atrial Biopsies in Patients With Lone Atrial Fibrillation, *Circulation* 1997; 96: 1180–1184

Gami, A. S., Hodge, D. O., Herges, R. M., Olson, E. J., Nykodym, J., Kara, T. and Somers, V. K. Obstructive Sleep Apnea , Obesity , and the Risk of Incident Atrial Fibrillation, *Journal of American College of Cardiology* 2007; 49: 565–71

Garratt, C. J., Duytschaever, M., Killian, M., Dorland, R., Mast, F. and Allessie, M. A. Repetitive Electrical Remodeling by Paroxysms of Atrial Fibrillation in the Goat., *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 1999. Blackwell Publishing Ltd; 10: 1101–1108

Go, A. S., Hylek, E. M., Phillips, K. A., Chang, Y., Henault, L. E., Selby, J. V and Singer, D. E. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study, *JAMA : the journal of the American Medical Association Clinical Cardiology* 2017; 285: 2370–2375

Goldberger, J. J., Arora, R., Green, D., Greenland, P., Lee, D. C., Lloyd-Jones, D. M., Markl, M., Ng, J. and Shah, S. J. Evaluating the Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation: Identifying the Arrhythmogenic and Thrombogenic Substrate, *Circulation* 2015; 132: 278–291

Hobbs, F., Fitzmaurice, D., Mant, J., Murray, E., Jowett, S., Bryan, S., Raftery, J., Davies, M. and Lip, G. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study, *Health Technology Assessment* 2005; 9: 1–90

Hong-wei, T. A. N., Xin-hua, W., Hai-feng, S. H. I., Li, Z., Jia-ning, G. U., Xu, L. I. U., This, M. and La, T. Left atrial wall thickness : anatomic aspects relevant to catheter, *Chinese Medical Journal* 2012; 125: 12–15

Jadidi, A., Cochet, H., Shah, A., Kim, S., Duncan, E., Miyazaki, S., Sermesant, M., Lehmman, H., Lederlin, M., Linton, N., Forclaz, A., Nault, I., Rivard, L., Wright, M., Liu, X., Scherr, D., Wilton, S., Roten, L., Pascale, P., Derval, N., Sacher, F., Knecht, S., Keyl, C., Hocini, M., Montaudon, M. and 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

January, C. T., Wann, L. S., Alpert, J. S., Calkins, H., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., Conti, J. B., Ellinor, P. T., Ezekowitz, M. D., Field, M. E., Murray, K. T., Sacco, R. L., Stevenson, W. G., Tchou, P. J., Tracy, C. M., Yancy, C. W., Anderson, J. L., Halperin, J. L., Albert, N. M., Bozkurt, B., Brindis, R. G., Creager, M. A., Curtis, L. H., Demets, D., Guyton, R. A., Hochman, J. S., Kovacs, R. J., Ohman, E. M., Pressler, S. J., Sellke, F. W., Shen, W., Stevenson, W. G. and Yancy, C. W. AHA / ACC / HRS Practice Guideline 2014 AHA / ACC / HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society, *Circulation* 2014; 130: 199–274

John, B., Stiles, M. K., Kuklik, P., Chandy, S. T., Young, G. D., Mackenzie, L., Szumowski, L., Joseph, G., Jose, J., Worthley, S. G., Kalman, J. M. and Sanders, P. Electrical remodelling of the left and right atria due to rheumatic mitral stenosis †, *European Heart Journal* 2008; 29: 2234–2243

Kettering, K., Yim, D.-H. and Gramley, F. Catheter ablation of persistent atrial fibrillation, *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie* 2017

Kottkamp, H. Human atrial fibrillation substrate: Towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy, *European Heart Journal* 2013; 34: 2731–2738

Kourliouros, A., Savelieva, I., Kiotsekoglou, A., Jahangiri, M., Camm, J. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation, *American Heart Journal* 2009; 157: 243–252

Kuck, K. H., Böcker, D., Chun, J., Deneke, T., Hindricks, G., Hoffmann, E., Piorkowski, C. and Willems, S. Qualitätskriterien zur Durchführung der Katheterablation von Vorhofflimmern: Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, *Der Kardiologe* 2017; 11: 161–182

Kuppahally, S. S., Akoum, N., Burgon, N. S., Badger, T. J., Kholmovski, E. G., Vijayakumar, S., Rao, S. N., Blauer, J., Fish, E. N., DiBella, E. V. R., MacLeod, R. S., McGann, C., Litwin, S. E. and Marrouche, N. F. Left atrial strain and strain rate in

patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: Relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI, *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2010; 3: 231–239

Lau, D. H., MacKenzie, L., Kelly, D. J., Psaltis, P. J., Brooks, A. G., Worthington, M., Rajendram, A., Kelly, D. R., Zhang, Y., Kuklik, P., Nelson, A. J., Wong, C. X., Worthley, S. G., Rao, M., Faull, R. J., Edwards, J., Saint, D. A. and Sanders, P. Hypertension and atrial fibrillation: Evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model, *Heart Rhythm* 2010; 7: 1282–1290

Leftheriotis, D. I., Fountoulaki, K. T., Flevari, P. G., Parissis, J. T., Panou, F. K., Andreadou, I. T., Venetsanou, K. S., Iliodromitis, E. K. and Kremastinos, D. T. The predictive value of inflammatory and oxidative markers following the successful cardioversion of persistent lone atrial fibrillation, *International Journal of Cardiology* 2009. Elsevier; 135: 361–369

Letsas, K. P., Efremidis, M., Giannopoulos, G., Deftereos, S., Lioni, L., Korantzopoulos, P., Vlachos, K., Xydonas, S., Kossyvakis, C. and Sideris, A. CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores as predictors of left atrial ablation outcomes for paroxysmal atrial fibrillation, *EP Europace* 2014; 16: 202–207

Letsas, K. P., Weber, R., Bürkle, G., Mihos, C. C., Minners, J., Kalusche, D. and Arentz, T. Pre-ablative predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: The potential role of inflammation, *Europace* 2009; 11: 158–163

Li, C., Ding, X., Zhang, J., Zhou, C., Chen, Y. and Rao, L. Does the E/e' Index Predict the Maintenance of Sinus Rhythm after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation?, *Echocardiography* 2010. Blackwell Publishing Inc; 27: 630–636

Look, D. C. and Locker, D. R. Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times, *Review of Scientific Instruments* 1970; 41: 250–251

Marrouche, N. F., Brachmann, J., Andresen, D., Siebels, J., Boersma, L., Jordaens, L., Merkely, B., Pokushalov, E., Sanders, P., Proff, J., Schunkert, H., Christ, H., Vogt, J. and Bänsch, D. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure, *New England Journal of Medicine* 2018; 378: 417–427

Marrouche, N. F., 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. and Brachmann, J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study., *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2014; 311: 498–506

Mihm, M. J. et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation., *Circulation* 2001; 104: 174–180

Miyasaka, Y., Barnes, M. E., Gersh, B. J., Cha, S. S., Bailey, K. R., Abhayaratna, W. P., Seward, J. B. and Tsang, T. S. M. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence, *Circulation* 2006; 114: 119–125

Oakes, R. S., Badger, T. J., Kholmovski, E. G., Akoum, N., Burgon, N. S., Fish, E. N., Blauer, J. J. E., Rao, S. N., Dibella, E. V. R., Segerson, N. M., Daccarett, M., Windfelder, J., McGann, C. J., Parker, D., MacLeod, R. S. and Marrouche, N. F. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation, *Circulation* 2009; 119: 1758–1767

Platonov, P. G., Ivanov, V., Ho, S. Y. E. N., Ath, F. R. C. P. and Mitrofanova, L. Left Atrial Posterior Wall Thickness in Patients with and without Atrial Fibrillation : Data from 298 Consecutive Autopsies, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2008; 19: 689–692

Rajiah, P. and Bolen, M. A. Cardiovascular MR imaging at 3 T: opportunities,

challenges, and solutions., *Radiographics* 2014; 34: 1612–1635

Ryan, S., Taylor, C. T. and McNicholas, W. T. Selective Activation of Inflammatory Pathways by Intermittent Hypoxia in Obstructive Sleep Apnea Syndrome, *Circulation* 2005; 112: 2660–2667

Sanfilippo, a J., Abascal, V. M., Sheehan, M., Oertel, L. B., Harrigan, P., Hughes, R. a and Weyman, a E. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study., *Circulation* 1990; 82: 792–797

Schnabel, R. B., Sullivan, L. M., Levy, D., Pencina, M. J., Massaro, J. M., D'Agostino, R. B., Newton-Cheh, C., Yamamoto, J. F., Magnani, J. W., Tadros, T. M., Kannel, W. B., Wang, T. J., Ellinor, P. T., Wolf, P. A., Vasan, R. S. and Benjamin, E. J. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study, *The Lancet* 2009; 373: 739–745

Selmer, C., Olesen, J. B., Hansen, M. L., Lindhardsen, J., Olsen, A.-M. S., Madsen, J. C., Faber, J., Hansen, P. R., Pedersen, O. D., Torp-Pedersen, C. and Gislason, G. H. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study, *The BMJ* 2012. BMJ Publishing Group Ltd.; 345: e7895

Shiroshita-Takeshita A., Brundel B. J., Burstein B., Leung, T.-K., Mitamura, H., Ogawa, S., Nattel, S.. Effects of simvastatin on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2007; 74: 75–84

Somers, V. K., Dyken, M. E., Clary, M. P. and Abboud, F. M. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea., *The Journal of Clinical Investigation* 1995. The American Society for Clinical Investigation; 96: 1897–1904

Sramko, M., Peichl, P., Wichterle, D., Tintera, J., Weichet, J., Maxian, R., Pasnisinova, S., Kockova, R. and Kautzner, J. Clinical value of assessment of left atrial late gadolinium enhancement in patients undergoing ablation of atrial fibrillation., *International Journal of Cardiology* 2015. Elsevier Ireland Ltd; 179: 351–357

Steenman, M. and Lande, G. Cardiac aging and heart disease in humans, *Biophysical Reviews* 2017. *Biophysical Reviews*; 9: 131–137

Stiles, M. K., John, B., Wong, C. X., Kuklik, P., Brooks, A. G., Lau, D. H., Dimitri, H., Roberts-Thomson, K. C., Wilson, L., De Sciscio, P., Young, G. D. and Sanders, P. Paroxysmal Lone Atrial Fibrillation Is Associated With an Abnormal Atrial Substrate. Characterizing the 'Second Factor', *Journal of the American College of Cardiology* 2009. American College of Cardiology Foundation; 53: 1182–1191

Tang, M., Zhang, S., Sun, Q. and Huang, C. Alterations in electrophysiology and tissue structure of the left atrial posterior wall in a canine model of atrial fibrillation caused by chronic atrial dilatation., *Circulation Journal : Official Journal of the Japanese Circulation Society* 2007; 71: 1636–1642

Vaziri, S. M., Larson, M. G., Benjamin, E. J. and Levy, D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study., *Circulation* 1994; 89: 724–730

Wang, T. J., Parise, H., Levy, D., D'Agostino, R. B., Wolf, P. A., Vasan, R. S. and Benjamin, E. J. Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation; 292: 2471–2477

Wattigney, W. A., Mensah, G. A. and Croft, J. B. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention., *Circulation* 2003; 108: 711–716

Weil, B. R. and Ozcan, C. Cardiomyocyte Remodeling in Atrial Fibrillation and Hibernating Myocardium: Shared Pathophysiologic Traits Identify Novel Treatment Strategies?, *BioMed Research International* 2015. Hindawi Publishing Corporation; 2015: 1–8

Wijffels, M. C. E. F., Kirchhof, C. J. H. J., Dorland, R. and Allessie, M. A. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation, *Circulation* 1995; 92: 1954–1968

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Cardiac magnetic resonance using late gadolinium enhancement and atrial T1 mapping predicts poor outcome in patients with atrial fibrillation after catheter ablation therapy

Received: 15 May 2018
Accepted: 29 August 2018
Published online: 11 September 2018

Julian A. Luetkens¹, Anne C. Wolpers², Thomas Beiert², Daniel Kuetting¹, Darius Dabir¹, Rami Homs¹, Hendrik Meendermann², Natalie Abou Dayé², Vincent Knappe², Morten Karsdal³, Signe H. Nielsen³, Federica Genovese³, Florian Stöckigt², Markus Linhart², Daniel Thomas¹, Georg Nickenig², Hans H. Schild¹, Jan W. Schrickel² & René P. Andrié²

To determine the pre-procedural value of different fibrotic biomarkers and comprehensive cardiac magnetic resonance (CMR) for the prediction of poor response to ablation therapy in patients with atrial fibrillation (AF). Left atrial (LA) late gadolinium enhancement (LGE) and native LA T1 relaxation times were assessed using CMR. Plasma levels of relaxin, myeloperoxidase and serum levels of matrix metalloproteinase (MMP)-mediated cardiac specific titin fragmentation and MMP-mediated type IV collagen degradation were obtained. Poor outcome was defined by the recurrence of AF during 1-year follow-up. 61 patients were included in final analysis. Twenty (32.8%) patients had recurrence of AF. Patients with a recurrence of AF had a higher percentage of LA LGE ($26.7 \pm 12.5\%$ vs. $17.0 \pm 7.7\%$; $P < 0.001$), higher LA T1 relaxation times (856.7 ± 112.2 ms vs. 746.8 ± 91.0 ms; $P < 0.001$) and higher plasma levels of relaxin (0.69 ± 1.34 pg/ml vs. 0.37 ± 0.88 pg/ml; $P = 0.035$). In the multivariate Cox regression analysis, poor ablation outcome was best predicted by advanced LGE stage (hazard ratio (HR): 5.487; $P = 0.001$) and T1 relaxation times (HR: 1.007; $P = 0.001$). Pre-procedural CMR is a valuable tool for prediction of poor response to catheter ablation therapy in patients with AF. It offers various imaging techniques for outcome prediction and might be valuable for a better patient selection prior to ablation therapy.

Atrial fibrillation (AF) remains the most common cardiac arrhythmia and is characterized by an irregular ventricular interval and the absence of distinct organized atrial activity on electrocardiogram¹. Although the underlying pathophysiology is still incompletely understood, several studies suggest that profibrotic and inflammatory processes play a pivotal role in the mechanisms of AF^{2,3}. Furthermore, the development and recurrence of atrial fibrillation is tightly linked to a fibrotic remodeling of the left atrium^{1,4}. As pulmonary vein ectopic activity has been linked to the initiation and maintenance of AF, pulmonary vein isolation (PVI) is used to cut the electric link between pulmonary veins and the left atrium. The procedure helps to restore normal sinus rhythm and has become a widely accepted treatment strategy in patients with paroxysmal and persistent AF²⁻⁴. However, as success rates of PVI differ widely, there is a special need for conclusive preprocedural parameters for the reliable

¹Department of Radiology, University Hospital Bonn, Rheinische Friedrich-Wilhelms University, Bonn, Germany. ²Department of Internal Medicine II, University Hospital Bonn, Rheinische Friedrich-Wilhelms University, Bonn, Germany. ³Fibrosis Biology and Biomarkers, Nordic Bioscience, Herlev, Denmark. Julian A. Luetkens and Anne C. Wolpers contributed equally. Correspondence and requests for materials should be addressed to J.A.L. (email: julian.luetkens@ukbonn.de)

identification of patients who have a low chance of ablation success and therefore might be considered not eligible for AF ablation.

Recently, cardiac magnetic resonance (CMR) imaging using a late gadolinium enhancement (LGE) sequence has been described to be independently associated with the likelihood of recurrent arrhythmia after PVI^{5,6}. In left atrial (LA) LGE CMR, the amount of contrast enhancement in the LA wall is considered to represent the volume of fibrotic tissue of the total LA wall^{6,7}. A higher amount of atrial fibrotic tissue can favor atrial arrhythmogenesis^{6,7}. Recently, more severe fibrosis detected via LGE CMR was also linked to an increased risk of stroke or transitory ischemic attack⁸. Another, newer CMR technique for noninvasive tissue characterization based on the quantitative calculation of myocardial T1 relaxation times is myocardial T1 mapping. To date, myocardial T1 mapping has been used for tissue characterization of the left ventricular myocardium and seems to be a promising new tool for the assessment of myocardial fibrosis and edema^{9,10}. Several studies revealed high correlations of myocardial T1 relaxation times with histological collagen volume fraction of the left ventricle^{9,11}.

Beside imaging parameters, inflammatory pathways have been described as a crucial initiator of LA fibrosis. Several inflammatory serum biomarkers, like profibrotic myeloperoxidase, are associated with a higher risk of AF recurrence after PVI^{12,13}. In experimental models, matrix metalloproteinase (MMP)-mediated cardiac specific titin fragmentation (TIM) and MMP-mediated type IV collagen degradation (C4M) are a reflection of cardiac tissue remodeling, whereas relaxin seems to have anti-fibrotic properties in the development of AF^{14–17}. Chronic inflammatory processes might therefore be a prequel of altered deposition of extracellular matrix in LA fibrosis, which can conclusively be visualized on CMR.

The aim of this prospective study was, therefore, to investigate the pre-procedural value of different fibrotic biomarkers and comprehensive CMR (including LGE and native T1 mapping) for the prediction of poor response to ablation therapy.

Materials and Methods

The responsible ethics committee of the university of Bonn approved this study, and all subjects gave informed consent. All experiments were performed in accordance with relevant guidelines and regulations. This prospective study included patients with paroxysmal or persistent AF scheduled for first PVI by cryoballoon ablation (second generation) at our institution between February 2015 and January 2016. Patients with long standing persistent AF were excluded. All patients had transthoracic and transesophageal echocardiography prior to PVI. Blood samples and LA CMR were conducted at least 4 days prior to PVI. A 72 holer monitor test performed at 3, 6, 9 and 12 months after PVI. The study endpoint was the recurrence of AF (documented arrhythmia episodes (>30 sec)) during 1-year follow-up after a 90-day blanking period.

Cardiac magnetic resonance. CMR scans were performed on a 1.5 Tesla CMR system (Ingenia 1.5 T, Philips Healthcare, Best, The Netherlands). LA native T1 mapping was performed in end-systole in transversal orientation using a high-resolution 3(3)3(3)5 modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) acquisition scheme¹⁸ (acquisition matrix: 320 × 320 mm; time of repetition (TE): 2.18 ms; time of echo (TE): 1.02 ms; parallel imaging factor (SENSE): 2; voxel size (acquired): 2.00 × 2.00 × 8 mm; voxel size (reconstructed): 1.17 × 1.17 × 8 mm; flip angle: 35°; estimated scan duration/ breath-hold: 00:15 min). For atrial (LGE) imaging a high-resolution ECG-triggered and navigator gated 3D inversion recovery was performed in transversal orientation covering the entire left atrium. Sequence parameters were as follows: acquisition matrix: 300 × 240 mm; time of repetition (TE): 3.6 ms; time of echo (TE): 1.8 ms; voxel size (acquired): 1.3 × 1.3 × 5.0 mm; voxel size (reconstructed): 0.74 × 0.74 × 2.5 mm; flip angle: 15°; estimated scan duration: 01:54 min. LGE images were acquired 15 minutes after injection of a bolus of 0.2 mmol/kg of body weight of gadobutrol (Gadovist, Bayer Healthcare, Leverkusen, Germany). Optimal inversion time was determined by using the Look-Locker technique¹⁹.

T1 maps were reconstructed offline using a dedicated plugin for the OsiriX DICOM viewer software (Pixmeo, Geneva, Switzerland). For motion correction, the LA posterior wall was manually defined via polygon regions of interests and carefully realigned throughout the MOLLI relaxometry data. Then, an exponential fitting with a maximum likelihood estimator was used to calculate the T1 maps. The following fit model was used for the magnitude data:

$$|A + B \times \exp(-TI/T1^*)|.$$

A Rician noise distribution was assumed because of the magnitude operation. A Look-Locker correction was performed to calculate T1 based on the fit parameters T1*, A, and B. LA T1 relaxation times were extracted from the relaxation maps via regions of interest analysis.

For LGE analysis, the margins of the left atrium were carefully manually traced throughout all available transversal slices via multiple regions of interest analysis (width: 1.477 mm) using Image J (National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland, USA). Positive LA enhancement on LGE images was assessed as previously described using an individual threshold for fibrosis identification⁵. The total volume of positive LGE (fibrotic tissue) is calculated as a percentage of LA wall volume. Depending on the percentage of total wall enhancement patients were categorized into four fibrosis stages: Utah I (<10% fibrosis), Utah II (10–20% fibrosis), Utah III (20–30% fibrosis), and Utah IV (>30% fibrosis).

Laboratory parameters. Laboratory parameters were determined at baseline. Most parameters were evaluated in the clinical laboratory as per routine clinical practice. Relaxin-2 and myeloperoxidase were determined using commercial available solid-phase Quantikine ELISA (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota, USA). The concentration of MMP-mediated titin and collagen type IV degradation fragments was determined by competitive ELISAs (Nordic Bioscience, Herlev, Denmark). The measurements were performed as previously described^{14,17}.

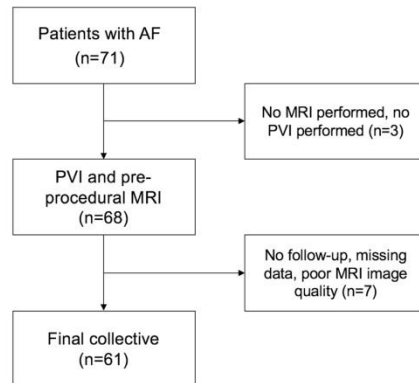


Figure 1. Study flow chart showing number of patients included in this study. The final collective consisted of 61 patients.

Cryoballoon pulmonary vein isolation. Venous access for PVI was obtained through the right femoral vein. Having positioned a decapolar catheter over a 7 F sheath in the coronary sinus, next a single transeptal puncture (Brockenbrough technique) was performed under fluoroscopic guidance. For selective angiography of the individual pulmonary veins a 15 F sheath (Flexcath[®], Medtronic, Inc., Minneapolis, Minnesota, USA) was used. After angiography, a 28 mm second generation cryoballoon (Arctic Front Advance[®]; Medtronic, Inc., Minneapolis, Minnesota, USA) was positioned in front of the PV ostium with best possible occlusion, controlled by fluoroscopy. Cryoenergy was applied twice for a period of four minutes each. Prior to isolation of the right superior PV (RSPV), the decapolar catheter was removed from the coronary sinus and positioned in the superior vena cava for continuous stimulation of the phrenic nerve during application of cryoenergy. Recognition of diminishing movements of the diaphragm during fluoroscopy led to instantaneous termination of cryoapplication in the RSPV.

Ablation success was verified using a spiral mapping catheter (Achieve[™], Medtronic, Inc., Minneapolis, Minnesota, USA) advanced in the individual targeted PV. If remaining ostial PV potentials were recorded, the respective vein was treated again with the cryoballoon. During the procedure patients were continuously anticoagulated with heparin (targeted activated clotting time: 350 s). After the procedure, pericardial effusion was excluded via transthoracic echocardiography. The following day a 12-lead ECG was recorded before discharge from hospital. Anticoagulation was managed according to guideline recommendations²⁰.

Statistical analysis. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics 22.0 (IBM, Armonk, NY, USA) and MedCalc 11.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium). Patient characteristics are presented as mean \pm standard deviation or as absolute frequency. Continuous variables were checked for normal distribution. The independent 2-sample Student *t* test (for normally distributed variables) or the Mann–Whitney U test (for not normally distributed variables) was used for comparison of continuous variables between 2 different groups. Dichotomous variables were compared using the χ^2 test (with a cell count >5) or Fisher exact test (with a cell count ≤ 5). Correlation analysis was performed using Spearman's rank correlation coefficient. Significant independent predictors of AF recurrence were analyzed by univariate and subsequent multivariate Cox regression analysis. Results are displayed as adjusted hazard ratio (HR) with 95% confidence interval (CI). The level of statistical significance was set to $P < 0.05$.

Results

General characteristics. A total of 71 patients were enrolled in this study. 10 (14.1%) patients were excluded due to missing data or poor CMR quality (see Fig. 1). 40 (65.6%) of all patients had paroxysmal AF, whereas 21 (34.4%) of all patients had persistent AF. Mean AF duration prior to ablation therapy was 52.0 ± 66.8 months. After single PVI procedure, AF recurred in 20 (32.8%) patients during the 1-year follow-up. Early recurrence during the 90 days blanking period after the procedure occurred in 14 (23.0%) of all patients. From these 14 patients, 10 (71.4%) patients had a recurrence of AF during 1-year follow-up. For those who experienced recurrent arrhythmia within the one year follow-up, the median time to recurrence was 207 (range: 92–364) days. Mean age of patients with recurrence was 58.5 ± 13.3 (range: 23–80) years. Mean age of patients without recurrence of AF was 61.2 ± 2.2 (range: 28–83) years. Age ($P = 0.554$), sex ($P = 0.453$), and body mass index ($P = 0.933$) did not differ significantly between both groups. Detailed clinical characteristics for patients with and without recurrence of AF are given in Table 1.

Cardiac magnetic resonance. 85.2% (52/61) of all CMR scan were performed in sinus rhythm. The percentage of LA wall enhancement on LGE CMR was significantly greater in the patient group with AF recurrence compared to the group without recurrence ($26.7 \pm 12.5\%$ vs. $17.0 \pm 7.7\%$; $P < 0.001$) (see Table 2 and Fig. 2).

Variable	No recurrence (n = 41)	Recurrence (n = 20)	P-Value	
Age (years)	61.2 ± 12.2	58.5 ± 13.3	0.554	
Female (n)	14 (34.1%)	7 (35.0%)	0.453	
BMI (kg/m ²)	28.4 ± 4.3	29.7 ± 5.7	0.933	
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	0–1	15 (36.6%)	10 (50.0%)	0.317
	>1	26 (63.4%)	10 (50.0%)	0.253
HAS-BLED score	0–2	34 (82.9%)	19 (95.0%)	0.253
	>2	7 (17.1%)	1 (5.0%)	0.190
Paroxysmal AF type (n)	29 (70.7%)	11 (55.0%)	0.225	
Left atrial volume (ml)	51.6 ± 19.6	62.5 ± 28.8	0.051	
Mitral valve insufficiency	Stage 0-II	27 (65.9%)	15 (75.0%)	0.226
	Stage III	14 (34.1%)	5 (25.0%)	0.226
Obstructive sleep apnea	5 (12.2%)	4 (20.0%)	0.461	
Coronary artery disease	9 (22.0%)	3 (15.0%)	0.734	
<i>Cardiovascular risk factors</i>				
Diabetes mellitus (n)	3 (7.3%)	0 (0.0%)	0.544	
Hyperlipidemia (n)	19 (46.3%)	5 (25.0%)	0.109	
Nicotine abuse (n)	15 (36.6%)	6 (30.0%)	0.611	
Family disposition (n)	15 (36.6%)	8 (40.0%)	0.769	
<i>Cardiac medications</i>				
Beta-Blocker	32 (78.0%)	16 (80.0%)	0.999	
Class I agents	10 (24.4%)	6 (30.0%)	0.758	
Class III agents	4 (9.7%)	3 (15.0%)	0.384	
ACE inhibitor	21 (51.2%)	10 (50.0%)	0.929	
Aldosterone antagonist	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0.328	
Calcium antagonist	6 (14.6%)	1 (5.0%)	0.409	
Digitalis	2 (4.9%)	2 (10.0%)	0.591	
Diuretics	11 (26.8%)	7 (35.0%)	0.511	

Table 1. Clinical characteristics in patients with and without recurrence of atrial fibrillation after ablation therapy. Data are mean ± standard deviation or absolute frequency with percentages in parentheses. BMI = body mass index; AF = atrial fibrillation; ACE = angiotensin converting enzyme.

Native LA T1 relaxation times were also significantly increased in patients with recurrence of AF compared to patients without recurrence (856.7 ± 112.2 ms vs. 746.8 ± 91.0 ms; $P < 0.001$) (see Fig. 3). There was a significant positive correlation between LA LGE wall enhancement and LA T1 relaxation times ($r = 0.430$; $P = 0.001$) (see Fig. 4). All patients with AF were classified into four fibrosis stages based on the percentage of LA wall enhancement on LGE CMR as follows: 11 (18.0%) Utah stage I, 25 (41.0%) Utah stage II, 16 (26.2%) Utah stage III, and 9 (14.8%) Utah Stage IV.

Laboratory parameters. Patients with recurrence of AF had higher serum concentration of relaxin compared to patients without recurrence of AF (0.69 ± 1.34 pg/ml vs. 0.37 ± 0.88 pg/ml; $P = 0.035$). Patients with recurrence of AF had also slightly higher C3 values (0.3 ± 0.1 g/L vs. 0.2 ± 0.1 g/L; $P = 0.049$). No significant group differences were found for myeloperoxidase (29.2 ± 19.9 ng/ml vs. 38.7 ± 54.4 ng/ml; $P = 0.778$) between both groups. Serum levels of MMP-mediated cardiac specific titin and MMP-mediated type IV collagen degradation fragments did not significantly differ between both groups (see Table 2).

Patients with increased LA LGE enhancement (Utah stage III-IV) had higher levels of myeloperoxidase (30.6 ± 13.4 ng/ml vs. 21.6 ± 10.7 ng/ml; $P = 0.046$) and a tendency of higher levels of relaxin (0.71 ± 1.38 pg/ml vs. 0.31 ± 0.69 pg/ml; $P = 0.075$) compared to patients with Utah stage I-II. The white blood count (7.7 ± 1.5 G/l vs. 6.7 ± 1.5 G/l; $P = 0.016$) as well as the neutrophils (5.0 ± 1.2 G/l vs. 3.9 ± 1.4 G/l; $P = 0.002$) were significantly associated to higher levels of LA wall enhancement.

Impact of different parameters on freedom of atrial fibrillation. In the univariate Cox regression analysis T1 relaxation time (HR 1.008 (95% CI: 1.003–1.012); $P < 0.001$) and higher fibrosis stages on LGE CMR (HR 5.811 (95% CI: 2.105–16.038); $P = 0.001$) were associated with arrhythmia recurrence. Also, white blood cell count (HR 1.370 (95% CI: 1.038–1.809); $P = 0.026$) was associated with arrhythmia recurrence. In the multivariate model, only T1 relaxation time (HR 1.007 (95% CI: 1.003–1.011); $P = 0.001$) and higher fibrosis stages on LGE CMR (HR 5.487 (95% CI: 1.920–15.680); $P = 0.001$) (see Fig. 5) were independent predictors of arrhythmia recurrence. The results of the univariate and multivariate Cox regressions are summarized in Table 3.

Variable	No recurrence (n = 41)	Recurrence (n = 20)	P-Value
<i>CMR parameters</i>			
Extent of LA wall enhancement (%)	17.0 ± 7.7	26.7 ± 12.5	<0.001
Utah stage I-II	31 (76%)	5 (25%)	<0.001
Utah stage III-IV	10 (24%)	15 (75%)	<0.001
T1 relaxation time (ms)	746.8 ± 91.0	856.7 ± 112.2	<0.001
<i>Laboratory parameters</i>			
NT-proBNP (pg/ml)	1119.3 ± 2744.0	902.0 ± 1105.5	0.742
Creatinine (mg/dl)	0.99 ± 0.26	0.96 ± 0.17	0.663
Relaxin (pg/ml)	0.37 ± 0.88	0.69 ± 1.34	0.035
Myeloperoxidase (ng/ml)	38.7 ± 54.4	29.2 ± 19.9	0.778
White blood cell count (G/l)	6.8 ± 1.5	7.7 ± 1.4	0.013
Neutrophils (G/l)	4.1 ± 1.5	4.9 ± 1.1	0.005
CRP (mg/l)	4.8 ± 9.4	3.4 ± 3.6	0.926
PCT (µg/l)	0.03 ± 0.03	0.04 ± 0.03	0.206
IL-6 (pg/ml)	2.5 ± 3.5	3.9 ± 12.5	0.294
IL-8 (pg/ml)	6.7 ± 6.0	6.7 ± 4.4	0.486
C3 (g/L)	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.049
C4 (g/L)	4.8 ± 0.7	5.0 ± 0.5	0.288
MMP-mediated cardiac specific titin (TIM)-(ng/ml)	311.9 ± 104.5	321.0 ± 122.2	0.927
MMP-mediated type IV collagen degradation (C4M2) (ng/ml)	16.5 ± 4.7	14.3 ± 4.6	0.078

Table 2. Laboratory parameters and CMR parameters in patients with and without recurrence of atrial fibrillation after ablation therapy. Data are mean ± standard deviation or absolute frequency with percentages in parentheses. LA = left atrial; MMP = matrix metalloproteinase; CMR = cardiac magnetic resonance.

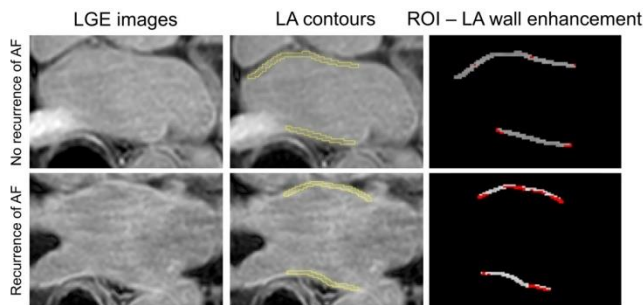


Figure 2. Late gadolinium enhancement (LGE) images of a patient with recurrence and without recurrence of atrial fibrillation (AF). Contours were manually drawn at the epicardial and endocardial borders of the left atrial (LA) wall. For analysis, all LA wall region of interests (ROIs) were cropped and an individual threshold intensity was applied per slice, which was likely to correspond to the enhanced/fibrotic voxels (red colored voxels) of the LA wall. Fibrotic voxels were determined as followed: In a first step, the lower region of the pixel intensity histogram of the LA ROIs (between 2% and 40% of the maximum intensity) were defined as “normal”. In a second step, the fibrotic threshold was then calculated as two to four standard deviations above the mean of “normal” and checked for appropriateness with the original LGE images. The most used cutoff was three standard deviations. The patient with no recurrence of AF had a left atrial wall enhancement of 10.2%. The patient with recurrence had an enhancement of 43.6%.

Discussion

In this prospective study, we evaluated the pre-procedural value of comprehensive CMR and different serum measurements of fibrotic biomarkers for the prediction of poor response in patient with AF undergoing ablation therapy. The main findings of our study are that (1) both CMR markers of atrial fibrosis (percentage of positive LGE and T1 relaxation times) were significantly elevated in patients with recurrence of AF, (2) some inflammatory and fibrotic biomarkers including anti-fibrotic relaxin also allowed a group discrimination between patients with and without recurrence of AF, and (3) on multivariate analysis T1 relaxation times and higher fibrosis stages were the only independent predictors of poor outcome following ablation therapy.

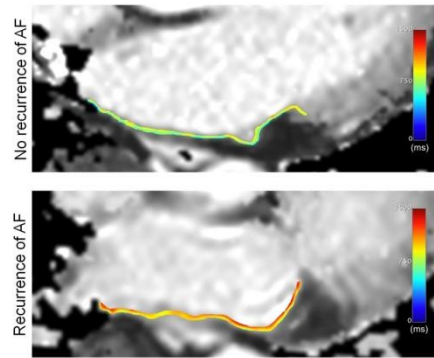


Figure 3. Example of T1 relaxation time measurements of the left atrial posterior wall. T1 relaxometry data was measured via region of interest (ROI) analysis. For better visualization, T1 relaxation times within the ROIs are color-coded. The patient with no recurrence of atrial fibrillation had a left atrial T1 relaxation time of 662 ms. The patient with recurrence had a left atrial T1 relaxation time of 915 ms. AF = atrial fibrillation.

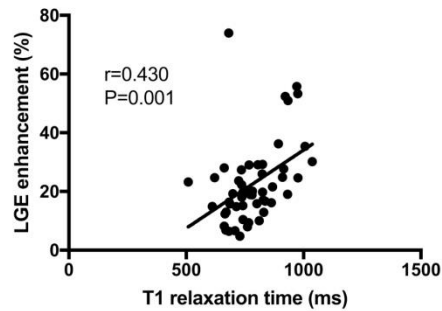


Figure 4. Scatter plot showing correlation between percentage of atrial wall enhancement on late gadolinium enhancement (LGE) images and left atrial T1 relaxations times.

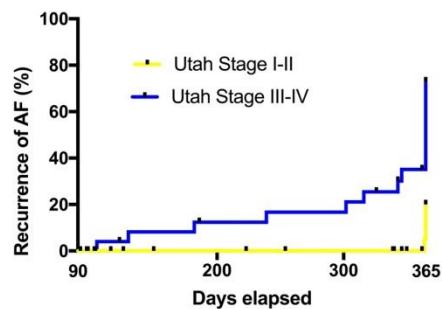


Figure 5. Cumulative incidence of arrhythmia recurrence after blanking period for low and high stages of fibrosis. AF = atrial fibrillation.

Cardiac magnetic resonance. The presence of LA fibrosis has been postulated as a major cause of conduction abnormalities underlying the initiation and maintenance of AF⁴. The development of cardiac and atrial fibrosis is characterized by an increase in collagen and other extracellular matrix components²¹. On LGE CMR, an extracellular contrast agent accumulates in areas with an increased extracellular compartment without entering

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Hazard ratio	P-Value	Hazard ratio	P-Value
Age	0.989 (0.953–1.020)	0.427	—	—
AF type (paroxysmal vs. persistent)	0.627 (0.259–1.514)	0.305	—	—
Left atrial volume	1.018 (0.999–1.018)	0.055	—	—
T1 relaxation time	1.008 (1.003–1.012)	<0.001	1.007 (1.003–1.011)	0.001
Utah stage I–II vs. Utah stage III–IV	5.811 (2.105–16.038)	0.001	5.487 (1.920–15.680)	0.001
Relaxin	1.282 (0.876–1.877)	0.201	—	—
White blood cell count	1.370 (1.038–1.809)	0.026	—	—
Neutrophils	1.029 (0.977–1.083)	0.278	—	—
C3	0.985 (0.977–1.083)	0.992	—	—

Table 3. Predictors of freedom from recurrent atrial arrhythmia. Predictors of freedom from recurrent arrhythmia after ablation therapy were determined by using Cox regression. Significant univariate predictors were entered into the multivariate model. Hazard ratios are given with 95% confidence interval. AF = atrial fibrillation.

the myocardial cells and thus focal and patchy areas of atrial and myocardial fibrosis can be visualized¹. Recently, a prospective multicenter trial (the DECAAF study) reported that atrial tissue fibrosis estimated by LGE CMR was independently associated with the recurrence of AF following PVI⁶. Especially patients with higher fibrosis stages on LGE images (Utah stage III (20–30% fibrosis) and Utah stadium IV (>30% fibrosis)) had an increased risk of recurrence. Another study in 426 patients, partly confirming the results of the DECAAF study, showed that recurrent arrhythmia occurred mainly in patients with higher atrial enhancement on LGE images (recurrence of AF in 71.4% of patients with Utah stage IV)⁷. In our study, we could achieve similar LGE CMR results: higher fibrosis stages (Utah stage III and IV) were independently associated with the risk of PVI failure (HR: 5.487). Our study results therefore support those previous studies showing that pre-existing fibrosis and scarring on LGE CMR are independent predictors of ablation procedure failure and arrhythmia recurrence. This may be because patients with advanced structural fibrotic remodeling, as indicated by LGE CMR, are more likely to have extensive fibrillatory circuits that are difficult to interrupt by PVI, compared to patients with a lower degree of fibrosis/AF substrate. Thus, interruption of the fibrillatory pathways in the early stages of fibrosis seems to be crucial for the success of PVI.

Another CMR technique which has been described to reliably assess myocardial fibrosis is myocardial T1 mapping. T1 mapping allows for a direct myocardial signal quantification according to myocardium's longitudinal relaxation time¹⁰. Myocardial T1 relaxation times can be assessed both in the native tissue and after the administration of CMR contrast media (yielding post-contrast T1 relaxation times)¹⁰. With both T1 mapping approaches it is possible to detect diffuse myocardial fibrosis, which has been demonstrated in multiple histological validation studies of the left ventricle^{9,11}. Native T1 values are typically increased in diffuse fibrosis, whereas post-contrast T1 values are decreased (due to the increased accumulation of extracellular gadolinium in areas of fibrosis)^{9,11}. The possibility of T1 mapping to detect diffuse fibrosis might be an advantage compared to qualitative/ semi-qualitative LGE imaging, in which the assessment of fibrotic changes might be hindered in cases of diffuse disease (i.e. when no normal signal from healthy, non-fibrotic tissue is present). Compared to LGE imaging for LA fibrosis quantification, T1 mapping has some more advantages: the technique does not require a special software for image analysis, the measurements are less time consuming, and no individual thresholds have to be defined to separate healthy from fibrotic myocardium. Previous studies dealing with T1 relaxation times in patients with AF mainly focused on diffuse left ventricular fibrosis^{21–23}. In these studies, post-contrast T1 relaxation times were identified to be decreased in patients with AF compared to healthy controls indicating an association between AF and adverse ventricular remodeling^{21,22}. McLellan *et al.* reported shorter post-contrast left ventricular T1 relaxation times to be associated with reduced freedom of AF after PVI²². However, another study found left ventricular T1 relaxation time not to be associated with the recurrence of AF after ablation²³.

To date, only few studies have applied the T1 mapping technique to the left atrium. Beinart *et al.* found post-contrast LA T1 relaxation times to be shorter in patients with AF compared to healthy volunteers²⁴. Furthermore, lower LA T1 relaxation times were also associated with lower bipolar LA voltage measurements²⁴. Ling *et al.* demonstrated that post-contrast LA T1 relaxation times of <230 ms were associated with a higher risk of arrhythmia recurrence²⁵. In contrast to the study of Ling *et al.*²⁵, we evaluated LA T1 relaxation times in a more complex multivariate model, which also included several more established (e.g. LA LGE and myeloperoxidase) markers of LA fibrosis and fibrogenesis. Despite this more complex regression model, LA T1 relaxation times were independently associated with PVI failure in our study. This suggests that the assessment of LA T1 relaxation values might be a robust new parameter for the evaluation of LA tissue composition.

Furthermore, in contrast to the study of Ling *et al.*²⁵, LA T1 mapping was performed native (i.e. without additional contrast) in our study. In patients with recurrence of AF native LA T1 relaxation times were significantly prolonged. The acquisition of native T1 maps is also associated with some major advantages: First, native T1 mapping avoids possible confounding factor of post-contrast T1 mapping like renal function impairment, hematocrit variations and delay time in measurement after contrast administration²⁶. Second, native T1 mapping can also be performed in patients with severe kidney disease and contrast medium allergy. This may be of great importance because the currently proposed CMR protocols for evaluation of LA wall fibrosis (e.g. LGE imaging and

post-contrast T1 mapping) are restricted to patients without contraindications for the use of gadolinium-based contrast agents. Another novel finding of our study is that we showed a significant correlation between LA wall enhancement on LGE imaging and LA T1 relaxation times suggesting that both parameters are capable of LA wall fibrosis detection and quantification. In contrast to time consuming LGE LA imaging⁶, a native T1 map can be acquired during a single breath-hold¹⁸, which might be another advantage, as it would significantly reduce examination time.

Laboratory parameters. Clinical investigations have reported multiple associations between the vulnerability to AF and increased biomarkers of inflammation²⁷. Several inflammatory pathways regulate the homogeneity of the atrial extracellular compartment and are tightly linked to the development of atrial fibrosis²⁷. In our study, we found an elevated white blood cell count, a well-established marker of systemic inflammation, in patients with recurrence of AF. These results are in line with multiple previous studies, which also described elevations in white blood cell count and an increased inflammatory cell infiltration in the atrial myocardium in the presence of AF^{28,29}. Letsas KP *et al.* also reported the white blood cell count to be significantly associated with AF recurrence after ablation therapy²⁸. In our study, white blood cell count was associated with the recurrence of AF only in the univariate regression analysis, but did not reach the level of statistical significance in the multivariate model, possibly due to the strong effect of imaging parameters.

Myeloperoxidase has been described as a progenitor of AF induction that is increased in humans with AF¹². In animal models, administration of myeloperoxidase is directly linked to atrial fibrotic tissue remodeling¹². In patients with paroxysmal AF, higher levels of myeloperoxidase are an independent predictor of AF recurrence (HR: 2.12)¹³. In our mixed patient population with paroxysmal and persistent AF, however, we could not reproduce these results. We also tested plasma levels of MMP-mediated protein degradation fragments for the prediction of poor response after PVI. MMPs are a family of functionally related enzymes that cleave matrix components and can promote fibrotic myocardial matrix remodeling³⁰. In our cohort, MMP-mediated titin and type IV collagen degradation were not associated with an unfavorable outcome after PVI. On the other hand, we observed higher relaxin levels in patients with AF recurrence. In animal models, relaxin has been described to reduce the susceptibility to AF after myocardial infarction and furthermore can reverse fibrosis in aged rats^{15,16}. Interestingly, our data suggests that relaxin seems to be upregulated in patients with higher fibrosis stages. Although relaxin did not allow a prediction of AF recurrence after ablation therapy, the anti-inflammatory and anti-fibrotic properties of relaxin warrants further investigations.

Limitations. In this study, a systematic endomyocardial biopsy or LA voltage mapping as a reference standard of fibrosis assessment was not performed. Also no previous study correlated LA T1 mapping with histologic fibrosis analysis. However, previous studies reported associations of LGE CMR with histological fibrosis analysis⁷ and associations of LA T1 mapping with left atrial voltage²⁵, indicating that the presented CMR techniques are capable to measure LA myocardial fibrosis. MOLLI T1 mapping have been demonstrated to be sensitive to heart rate and rhythm³¹, which could have influenced some measurements, especially in patients without sinus rhythm. Because of the relatively small LA wall thickness and the limited spatial resolution of current CMR techniques, partial volume effects may have led to a non-physiological spread of CMR values when the blood pool or pericardial fat signal intensities might have been included in some cases. Higher resolution CMR imaging will be acquired in future to facilitate a more detailed and comprehensive atrial tissue characterization. Because of the small sample size and the single-center design of the study, further prospective studies are necessary to substantiate the results of this study.

Conclusion

In this study, we could show that CMR markers of atrial fibrosis (percentage of positive LGE and T1 relaxation times) were significantly elevated in patients with recurrence of AF. Both parameters were independent predictors of poor outcome following ablation therapy. Pre-procedural CMR seems to be a valuable tool for prediction of poor response to catheter ablation therapy in patients with AF. It offers various imaging techniques for outcome prediction and might be valuable for a better patient selection prior to ablation therapy.

References

- Gal, P. & Marrouche, N. F. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *European heart journal* **38**, 14–19 (2017).
- Andrade, J., Khairy, P., Dobrev, D. & Nattel, S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* **114**, 1453–1468 (2014).
- Dernellis, J. & Panaretou, M. Effects of C-reactive protein and the third and fourth components of complement (C3 and C4) on incidence of atrial fibrillation. *The American journal of cardiology* **97**, 245–248 (2006).
- Li, D., Fareh, S., Leung, T. K. & Nattel, S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* **100**, 87–95 (1999).
- Oakes, R. S. *et al.* Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation* **119**, 1758–1767 (2009).
- Marrouche, N. F. *et al.* Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *Jama* **311**, 498–506 (2014).
- McGann, C. *et al.* Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **7**, 23–30 (2014).
- King, J. B. *et al.* Left Atrial Fibrosis and Risk of Cerebrovascular and Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* **70**, 1311–1321 (2017).
- Diao, K. Y. *et al.* Histologic validation of myocardial fibrosis measured by T1 mapping: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* **18**, 92 (2016).
- Luetkens, J. A. *et al.* Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance for Short-Term Follow-Up in Acute Myocarditis. *J Am Heart Assoc* **5** (2016).

11. Nakamori, S. *et al.* Native T1 Mapping and Extracellular Volume Mapping for the Assessment of Diffuse Myocardial Fibrosis in Dilated Cardiomyopathy. *JACC. Cardiovascular imaging* (2017).
12. Rudolph, V. *et al.* Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation. *Nat Med* **16**, 470–474 (2010).
13. Li, S. B. *et al.* Myeloperoxidase and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Invest Med* **61**, 722–727 (2013).
14. Sand, J. M. *et al.* MMP mediated degradation of type IV collagen alpha 1 and alpha 3 chains reflects basement membrane remodeling in experimental and clinical fibrosis—validation of two novel biomarker assays. *PLoS One* **8**, e84934 (2013).
15. Henry, B. L. *et al.* Relaxin suppresses atrial fibrillation in aged rats by reversing fibrosis and upregulating Na⁺ channels. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society* **13**, 983–991 (2016).
16. Beiert, T. *et al.* Relaxin reduces susceptibility to post-infarct atrial fibrillation in mice due to anti-fibrotic and anti-inflammatory properties. *Biochem Biophys Res Commun* **490**, 643–649 (2017).
17. Vassiliadis, E. *et al.* Clinical evaluation of a matrix metalloproteinase-12 cleaved fragment of titin as a cardiovascular serological biomarker. *J Transl Med* **10**, 140 (2012).
18. Messroghli, D. R. *et al.* Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* **52**, 141–146 (2004).
19. Look, D. C. & Locker, D. R. Time Saving in Measurement of NMR and EPR Relaxation Times. *Review of Scientific Instruments* **41**, 250–251 (1970).
20. Kirchhof, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* **18**, 1609–1678 (2016).
21. Ling, L. H. *et al.* Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* **60**, 2402–2408 (2012).
22. McLellan, A. J. *et al.* Diffuse ventricular fibrosis measured by T1 mapping on cardiac MRI predicts success of catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **7**, 834–840 (2014).
23. Montgomery, J. A. *et al.* Measurement of diffuse ventricular fibrosis with myocardial T1 in patients with atrial fibrillation. *J Arrhythm* **32**, 51–56 (2016).
24. Beinart, R. *et al.* Cardiac magnetic resonance T1 mapping of left atrial myocardium. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society* **10**, 1325–1331 (2013).
25. Ling, L. H. *et al.* Magnetic resonance post-contrast T1 mapping in the human atrium: validation and impact on clinical outcome after catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society* **11**, 1551–1559 (2014).
26. Moon, J. C. *et al.* Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* **15**, 92 (2013).
27. Friedrichs, K., Klinke, A. & Balduis, S. Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation. *Trends Mol Med* **17**, 556–563 (2011).
28. Letsas, K. P. *et al.* Pre-ablative predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: the potential role of inflammation. *Europace* **11**, 158–163 (2009).
29. Chen, M. C. *et al.* Increased inflammatory cell infiltration in the atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *The American journal of cardiology* **102**, 861–865 (2008).
30. Li, Y. Y. *et al.* Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* **97**, 12746–12751 (2000).
31. Fitts, M. *et al.* Arrhythmia insensitive rapid cardiac T1 mapping pulse sequence. *Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* **70**, 1274–1282 (2013).


Author Contributions

J.A.L., A.C.W. and R.P.A. contributed substantially to acquisition, analysis and interpretation of the data, wrote the main manuscript text and prepared the figures and tables. T.B., D.K., D.D., R.H., H.M. N.A.D., V.K., M.K., S.H.N., F.G., E.S. and M.L. contributed to acquisition and interpretation of the data. D.T., G.N., H.H.S. and J.W.S. participated in drafting of the article. All authors revised the text critically for important intellectual content and gave final approval of the version to be published.

Additional Information

Competing Interests: M.K., S.H.N. and F.G. are employees of Nordic Bioscience. All other authors declare no potential conflict of interest.

Publisher's note: Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2018

3. Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater, René Andrié, für die vertrauensvolle und anhaltende Unterstützung danken.

Außerdem bedanke ich mich bei Julian Luetkens für die Einarbeitung und hilfreichen Ratschläge zur MRT Auswertung.

Auch den Patienten, die sich zur Mitarbeit bereit erklärt haben möchte ich meinen Dank aussprechen.

Meiner Familie gilt der größte Dank, insbesondere meinem Vater Hans Georg und meinem Bruder Paul. Danke lieber Papa für dein immer offenes Ohr und die hilfreichen Anmerkungen zur richtigen Vorgehensweise. Und Paul, danke dir für die Einführung in das Programmieren um die Datenmengen richtig zusammen zu bringen und zu sortieren. Danke auch an meine Mutter, die in der langen Zeit der Arbeit immer Zuversicht vermittelt hat.

Julia danke ich für die Tipps bei der Beschaffung von Literatur.

Ming Wai danke ich für die statistischen Kenntnisse, die ich von ihr gelernt habe. Meinen anderen Freunden danke ich für die Geduld und das Verständnis, wenn ich keine Zeit für sie hatte.