



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Anàlisi del substrat electrofisiològic de l'aurícula esquerra en pacients amb fibril·lació auricular mitjançant l'ús de la ressonància magnètica cardíaca

Gala Caixal Vila

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



**Anàlisi del substrat electrofisiològic de l'aurícula
esquerra en pacients amb fibril·lació auricular
mitjançant l'ús de la ressonància magnètica
cardíaca**

Memòria de tesi doctoral presentada per

Gala Caixal Vila

per optar al grau de doctora per la

Universitat de Barcelona

Dirigida per

Eduard Guasch Casany MD, PhD

Lluís Mont Girbau MD, PhD, FESC, FEHRA

Programa de Doctorat en Medicina i Recerca Translacional

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

Universitat de Barcelona

Febrer 2024

AGRAÏMENTS

Als meus directors de tesi. Al Dr. Lluís Mont per facilitar-me formar part de l'equip, per les seves idees brillants i per fer-me de guia en el camí. Al Dr. Eduard Guasch per tot el seu suport en aquests anys, per les múltiples correccions i per tots i cadascun dels consells administrats.

A la Unitat d'Arrítmies de l'Hospital Clínic. A tots els adjunts que m'han ensenyat i a tots els *fellows* que m'han acompanyat. A infermeria, als que encara hi són i als que ja han marxat. A la Neus, la Laly, i la Carol. Al Roger i a tots els bioenginyers que han col·laborat.

A la resta de companys de l'Hospital Clínic, per ajudar-me en el camí i fer-ho sempre tot més fàcil.

A la meva família, als meus amics i al Narcís. Gràcies per tant.

FINANÇAMENT

El finançament rebut per poder desenvolupar aquesta tesi ha estat el següent:

Unitat d'Arrítmies Hospital Clínic:

- *Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad España. PI16/00435; PI19/00443; PI19/00573.*
- *Grant from the European Commission: CATCHME project, contract agreement 633196.*
- *Fundació La Marató de TV3, Catalunya, Espanya (Nº 20152730)*

Doctoranda Gala Caixal Vila:

- *Premi "Emili Letang" Fi de Residència, Hospital Clínic. Convocatòria 2017.*
- *Beca Medtronic de la Societat Catalana de Cardiologia. Convocatòria 2017.*
- *Beca de investigación Rio Hortega, Instituto Carlos III, Ministerio de Sanidad España. Convocatòria 2018 (CM18/00097).*

ÍNDEX

ÍNDEX	7
ÍNDEX DE FIGURES.....	9
ABREVIATURES	10
ENUMERACIÓ DELS ARTICLES QUE COMPONEN LA TESI.....	11
RESUM DE LA TESI.....	18
INTRODUCCIÓ.....	23
Epidemiologia de la fibril·lació auricular	24
Classificació de la fibril·lació auricular.....	25
Fisiopatologia i etiologia de la fibril·lació auricular	25
Factors de risc	29
Remodelat auricular.....	30
Fibrosi auricular.....	31
Tractament de la fibril·lació auricular	34
Tractament mèdic.....	34
Prevenició de complicacions embòliques.....	36
Ablació cardíaca	38
Ressonància magnètica cardíaca i fibril·lació auricular	47
Anàlisi del substrat auricular	47
Pronòstic dels resultats postablació	49
Guia del procediment d'ablació.....	50
Perspectives futures	52
HIPÒTESIS.....	55
OBJECTIUS	58

MATERIALS, MÈTODES I RESULTATS	61
SUBPROJECTE 1: Validació de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en la detecció de fibrosi auricular	61
Article 1.....	61
Article 2.....	72
Article 3.....	85
SUBPROJECTE 2: Relació entre aorta i fibrosi auricular analitzada mitjançant la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini.....	116
Article 4.....	116
SUBPROJECTE 3: Avaluació de l'ús de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en l'ablació de fibril·lació auricular	127
Article 5.....	127
Article 6.....	136
DISCUSSIÓ.....	147
Caracterització tissular de la fibril·lació auricular	147
Relació entre mapa electroanatòmic i ressonància magnètica cardíaca	148
Factors determinants en la precisió de la ressonància magnètica cardíaca.....	152
Distribució regional de la fibrosi auricular	160
Factors implicats en la fibrosi regional	162
Implicacions pronòstiques de la fibrosi regional	165
Ressonància magnètica cardíaca aplicada a l'ablació de fibril·lació auricular	166
Identificació i ablació de <i>gaps</i>	167
Ablació dirigida a la fibrosi auricular	168
Implicacions clíniques	172
Limitacions	173
CONCLUSIONS	176
BIBLIOGRAFIA.....	178

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1. Electrocardiograma en fibril·lació auricular.....	23
Figura 2. Representació esquemàtica de les diferents teories del manteniment de la fibril·lació auricular.....	28
Figura 3. Factors de risc i condicions subjacents modificables en els pacients amb fibril·lació auricular.....	29
Figura 4. Els 3 bucles de retroalimentació positiva proposats en el remodelat auricular en pacients amb fibril·lació auricular.....	31
Figura 5. Esquema il·lustratiu de l'alteració de la continuïtat dels miòcits deguda a la fibrosi	33
Figura 6. Escala CHA2DS2-VASc.....	38
Figura 7. Mapa electroanatòmic de l'aurícula esquerra.....	42
Figura 8. Detalls del procediment d'ablació de la fibril·lació auricular	43
Figura 9. Anàlisi de la fibrosi auricular mitjançant ressonància magnètica cardíaca	48
Figura 10. Vista postero-anterior de la reconstrucció tridimensional de l'aurícula esquerra a partir de la ressonància magnètica cardíaca.....	151
Figura 11. Distribució regional de la fibrosi en l'aurícula esquerra segons Benito i col·laboradors	161
Figura 12. Anàlisi de recurrència d'arrítmies auriculars en el seguiment postablació en l'estudi DECAAF II.....	170

ABREVIATURES

3D	Tres dimensions
AE	Aurícula esquerra
ADes	Aorta descendent
MEA	Mapa electroanatòmic
ECG	Electrocardiograma
ECGi	Imatge electrocardiogràfica
EGM	Electrograma
FA	Fibril·lació auricular
FC	Freqüència cardíaca
HTA	Hipertensió arterial
<i>IIR</i>	Ràtio d'intensitat de la imatge
RMC	Ressonància magnètica cardíaca
RMC-RTG	Ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini
RF	Radiofreqüència
RS	Ritme sinusal
RTG	Realç tardà de gadolini
VC	Velocitat de conducció
VP	Vena pulmonar
VPIE	Vena pulmonar inferior esquerra

ENUMERACIÓ DELS ARTICLES QUE COMPONEN LA TESI

Tesi en format de compendi de publicacions. La tesi consta d'1 objectiu general, 9 objectius específics i de 6 articles dividits en 3 subprojectes.

SUBPROJECTE 1

Validació de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en la detecció de fibrosi auricular

Article 1

Gala Caixal, Francisco Alarcón, Till F. Althoff, Marta Nuñez-Garcia, Eva Maria Benito, Roger Borràs, Rosario J. Perea, Susana Prat-González, Paz Garre, David Soto-Iglesias, Clara Gunturiz, Jennifer Cozzari, Markus Linhart, Jose Maria Tolosana, Elena Arbelo, Ivo Roca-Luque, Marta Sitges, Eduard Guasch i Lluís Mont.

Accuracy of left atrial fibrosis detection with cardiac magnetic resonance: correlation of late gadolinium enhancement with endocardial voltage and conduction velocity.

Europace. 2021;23(3):380-388.

Contribució: Primer autor

Factor d'impacte 2020: 5,214

Posició al 2020:

- *ISI Journal Citation Report: Q2 (40/142 Cardiac & Cardiovascular System)*
- *SCImago Journal Rang: Q1 (36/363 Cardiology & Cardiovascular Medicine)*

SUBPROJECTE 1

Validació de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en la detecció de fibrosi auricular

Article 2

Till Althoff, Paz Garre, **Gala Caixal**, Rosario Perea, Susanna Prat, Jose Maria Tolosana, Eduard Guasch, Ivo Roca-Luque, Elena Arbelo, Marta Sitges, Josep Brugada, Lluís Mont.

Late gadolinium enhancement-MRI determines definite lesion formation most accurately at 3 months post ablation compared to later time points.

Pacing and Clinical Electrophysiology. 2022;45(1):72-82.

Contribució: Tercer autor

Factor d'impacte 2021: 1,912

Posició al 2021:

- *ISI Journal Citation Report: Q4 (114/142 Cardiac & Cardiovascular System)*
- *SCImago Journal Rang: Q2 (142/363 Cardiology & Cardiovascular Medicine)*

SUBPROJECTE 1

Validació de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en la detecció de fibrosi auricular

Article 3

Gala Caixal, Paz Garre, Elisenda Ferró, Till F. Althoff, Eric Invers, Nidia Planellas, Roger Borràs, Susana Prat-González, Elena Arbelo, Ivo Roca-Luque, J. Maria Tolosana, Josep Brugada, Marta Sitges, Eduard Guasch i Lluís Mont.

Evaluation of the left atrial substrate under conditions of functional electrophysiological stress in patients with atrial fibrillation. Comparison between electroanatomic mapping and late gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging.

Contribució: Primer autor

Factor d'impacte: Article pendent de publicar.

SUBPROJECTE 2

Relació entre aorta i fibrosi auricular analitzada mitjançant la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini

Article 4

Gala Caixal, Till F. Althoff, Paz Garre, Francisco Alarcón, Marta Nuñez-Garcia, Eva Maria Benito, Roger Borràs, Rosario J. Perea, Susana Prat-González, Clara Gunturiz, Paula Sánchez-Somonte, Dahyr Olivas, J. Maria Tolosana, Elena Arbelo, Ivo Roca-Luque, Josep Brugada, Marta Sitges, Eduard Guasch i Lluís Mont.

Proximity to the descending aorta predicts regional fibrosis in the adjacent left atrial wall: aetiopathogenic and prognostic implications.

Europace. 2021;23(10):1559-1567.

Contribució: Primer autor

Factor d'impacte 2020: 5,214

Posició al 2020:

- *ISI Journal Citation Report: Q2 (40/142 Cardiac & Cardiovascular System)*
- *SCImago Journal Rang: Q1 (36/363 Cardiology & Cardiovascular Medicine)*

SUBPROJECTE 3

Avaluació de l'ús de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en l'ablació de fibril·lació auricular

Article 5

Levio Quinto, Jennifer Cozzari, Eva Benito, Francisco Alarcón, Felipe Bisbal, Omar Trotta, **Gala Caixal**, Rodolfo San Antonio, Paz Garre, Susana Prat-Gonzalez, Rosario Jesús Perea, Jose Maria Tolosana, Antonio Berruezo, Elena Arbelo, Ivo Roca-Luque, Marta Sitges, Josep Brugada, Eduard Guasch i Lluís Mont.

Magnetic resonance-guided re-ablation for atrial fibrillation is associated with a lower recurrence rate: a case-control study.

Europace. 2020;22(12):1805-1811.

Contribució: Coautor

Factor d'impacte 2020: 5,214

Posició al 2020:

- *ISI Journal Citation Report: Q2 (40/142 Cardiac & Cardiovascular System)*
- *SCImago Journal Rang: Q1 (36/363 Cardiology & Cardiovascular Medicine)*

SUBPROJECTE 3

Avaluació de l'ús de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en l'ablació de fibril·lació auricular

Article 6

Felipe Bisbal, Eva Benito, Albert Teis, Francisco Alarcón, Axel Sàrries, **Gala Caixal**, Roger Villuendas, Paz Garre, Nina Soto, Jennifer Cozzari, Eduard Guasch, Gladys Juncà, Susana Prat-Gonzalez, Rosario J. Perea, Victor Bazán, Jose Maria Tolosana, Elena Arbelo, Antoni Bayes-Genis i Lluís Mont.

Magnetic Resonance imaging-guided fibrosis ablation for the treatment of atrial fibrillation: the ALICIA trial.

Circulation Arrhythmia and Electrophysiology. 2020;13(11):e008707.

Contribució: Coautor

Factor d'impacte 2020: 6,568

Posició al 2020:

- *ISI Journal Citation Report: Q2 (24/142 Cardiac & Cardiovascular System)*
- *SCImago Journal Rang: Q1 (36/363 Cardiology & Cardiovascular Medicine)*

RESUM DE LA TESI

Títol

Anàlisi del substrat electrofisiològic de l'aurícula esquerra en pacients amb fibril·lació auricular mitjançant l'ús de la ressonància magnètica cardíaca.

Introducció

La fibrosi auricular està considerada el segell distintiu del substrat arritmogènic en el remodelat auricular dels pacients amb fibril·lació auricular (FA) i la seva extensió ha demostrat ser un predictor independent de recurrències després de l'ablació.^{1,2} L'aïllament de les venes pulmonars (VP) és la pedra angular en el tractament d'ablació de la FA, sobretot en formes paroxístiques.^{3,4} No obstant, en FA persistent sovint hi ha presència de substrat arritmogènic més enllà de les VP, fent que sigui necessari una ablació més extensa per evitar recurrències posteriors.⁵ En aquest context, l'anàlisi de fibrosi auricular adquireix especial importància.

Durant el propi procediment d'ablació, el substrat arritmogènic auricular es pot caracteritzar de manera invasiva mitjançant el mapa electroanatòmic (MEA), la tècnica de referència després de l'anàlisi histològica. Certes variables del MEA com la reducció de voltatge o la conducció alentida són considerades subrogats de la fibrosi auricular.⁶ D'altra banda, la ressonància magnètica cardíaca mitjançant la seqüència de realç tardà de gadolini (RMC-RTG) és una tècnica capaç de detectar fibrosi cardíaca de forma no invasiva i s'ha proposat com una alternativa al MEA per a la detecció del substrat auricular arritmogènic. No obstant, la validació d'aquesta tècnica encara no ha

demonstrat resultats consistents i reproduïbles.⁷ Són necessaris nous estudis que avaluin l'ús de la RMC-RTG, així com les seves limitacions, en la detecció del substrat arritmogènic en els pacients amb FA.

Hipòtesi

La RMC-RTG es validarà contra el MEA com a tècnica per detectar fibrosi auricular i potencial substrat arritmogènic en pacients amb FA.

Objectiu

Analitzar el rendiment de la RMC-RTG en l'anàlisi del substrat arritmogènic de l'aurícula esquerra (AE) en pacients amb FA.

Mètodes

Com a mètode general al llarg de l'estudi es va realitzar una RMC-RTG en pacients amb FA derivats per a un procediment d'ablació. Les imatges obtingudes de l'AE es van processar per obtenir-ne un model en tres dimensions (3D) que estava codificat en un codi de colors segons la quantitat de captació de realç tardà de gadolini (RTG) i per tant, teòricament, segons el grau de fibrosi del teixit.

En el primer subprojecte es va realitzar un MEA de l'AE, inicialment en ritme sinusal (RS) i posteriorment durant estimulació auricular decremental. Es va correlacionar el voltatge i la velocitat de conducció (VC), en una anàlisi punt per punt i per regions auriculars, amb el model 3D de la RMC-RTG. Addicionalment, en alguns pacients es van realitzar noves RMC-RTG als 3 mesos i més enllà dels 12 mesos després de l'ablació i es va repetir l'anàlisi.

En el segon subprojecte, es va realitzar la segmentació de l'aorta descendent (ADes) abans del procediment d'ablació i es va analitzar la distància entre aquesta estructura i la paret posterior de l'AE.

En el tercer subprojecte es van analitzar els resultats del procediment d'ablació de FA guiat per RMC-RTG versus la tècnica convencional. Per una banda es va realitzar un estudi observacional cas-control dirigit a la detecció de gaps en pacients derivats a reablació i, per altra, un estudi randomitzat dirigit a la detecció i ablació de fibrosi auricular nativa.

Principals resultats

Es va observar una correlació inversament significativa, encara que d'intensitat moderada, entre el MEA i la RMC-RTG, tant a nivell de voltatge com de VC. La correlació era menys intensa en aurícules dilatades. A més, aquesta correlació es reduïa mesos després de l'ablació degut a la disminució de la captació de RTG amb el pas del temps.

L'estrès electrofisiològic funcional secundari a estimulació auricular decremental va produir canvis dinàmics progressius en el MEA. Aquests canvis van ser més marcats en la zona catalogada segons la RMC-RTG com a fibrosi intersticial, però la zona de cicatriu densa va ser la que més va concordar amb el MEA. La concordança de la intensitat de RTG amb la VC va ser major que amb el voltatge.

La distribució de la fibrosi auricular va resultar heterogènia i es localitzava principalment a la zona posterior de l'AE a nivell de l'ostium de la vena pulmonar inferior esquerra (VPIE). Aquesta extensió de fibrosi regional va correlacionar inversament amb

la distància a l'ADes i va demostrar ser un predictor de recurrències després de l'ablació, a diferència de la fibrosi auricular total.

En procediments de reablació de FA, la RMC-RTG va demostrar facilitar la localització de discontinuïtats en la línia d'ablació (*gaps*) i reduir les recurrències. No obstant, l'ablació guiada de fibrosi primària no va reduir les recurrències respecte a la tècnica convencional.

Conclusions

La RMC-RTG presenta correlació amb el MEA en la detecció de substrat arritmogènic en pacients amb FA, demostrant capacitat per detectar fibrosi auricular establerta. La RMC-RTG és capaç de visualitzar la distribució de la fibrosi i la seva relació amb estructures anatòmiques adjacents, detectar la presència de *gaps* i pronosticar el resultat de l'ablació; tot i això, presenta certes limitacions com la escassa precisió en aurícules dilatades o la menor detecció de la fibrosi postablació amb el pas del temps. D'altra banda, la resolució actual de la RMC-RTG sembla insuficient per detectar la fibrosi auricular més incipient, la qual podria presentar el potencial arritmogènic més marcat. Tot això podria comportar que l'ablació dirigida a la fibrosi auricular mitjançant la RMC-RTG no hagi demostrat encara els resultats esperats.

INTRODUCCIÓ

INTRODUCCIÓ

La FA és una arrítmia cardíaca que es caracteritza per una activació auricular desorganitzada i caòtica que dona lloc a la pèrdua de la capacitat de contracció d'ambdues aurícules. Mitjançant l'electrocardiografia convencional es poden trobar signes típics com l'absència d'ones P i la presència d'ones de fibril·lació oscil·lants en amplitud, morfologia i freqüència (ones f), que reflecteixen una freqüència auricular major de 350 contraccions per minut, així com intervals R-R irregulars amb freqüències ventriculars generalment ràpides (Figura 1).

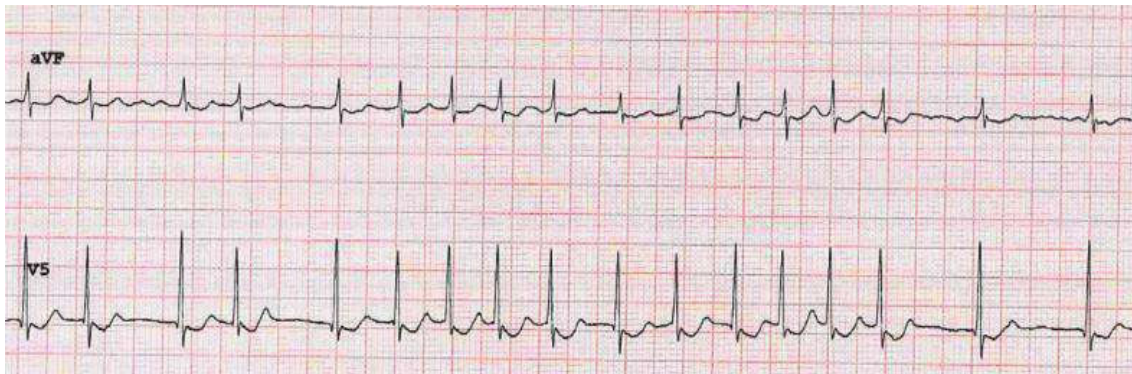


Figura 1. Electrocardiograma en fibril·lació auricular. S'observa una activació auricular caòtica sense ones P, amb presència d'ones f i mostrant una activitat ventricular irregular. Imatge original.

Les primeres referències històriques de la FA daten de fa més de 350 anys A.C., a l'època dels antics emperadors a la Xina, amb l'evidència de manuscrits que fan referència a signes clínics de l'arrítmia com la irregularitat caòtica del pols arterial. Segles després, va ser William Harvey qui en va fer la primera descripció clínica l'any 1628 a Anglaterra, després d'iniciar-se el coneixement dels trastorns del ritme en animals. Des

d'aleshores, s'han desenvolupat nombrosos avenços científics sobre el seu diagnòstic, la seva fisiopatologia i el seu tractament.⁸

Epidemiologia de la fibril·lació auricular

La FA és l'arrítmia sostinguda més freqüent en la pràctica clínica habitual, representant un important problema de salut pública que s'associa a una elevada mobilitat i mortalitat,^{9,10} a més de derivar en un important increment de la necessitat d'hospitalització i dels costos sanitaris.¹¹

La major part dels estudis epidemiològics clàssics que analitzen la FA es van portar a terme en poblacions nord-americanes. L'estudi Framingham, un dels treballs epidemiològics més importants, observà que la prevalença de FA en la segona meitat del segle XX era del 0,4-1% en la població general i augmentava fins al 8% en els majors de 80 anys.¹² No obstant, la incidència i la prevalença s'han anat incrementat amb el pas dels anys. Diversos factors ho justifiquen. L'envelliment progressiu de la població comporta un augment de la prevalença i la disponibilitat de millors eines diagnòstiques facilita majors taxes de detecció, especialment en pacients asimptomàtics. D'altra banda, la FA es relaciona amb la presència de cardiopatia establerta i de factors de risc cardiovascular, factors molt lligats a l'estil de vida actual (com ara l'obesitat, el sedentarisme, la hipertensió, la diabetis mellitus o la síndrome d'apnees del son). En els països desenvolupats on ambdós factors -envelliment i canvis de l'estil de vida- convergeixen, es pot anticipar que la FA arribarà a quotes epidèmiques en els pròxims anys.^{13,14}

Classificació de la fibril·lació auricular

El sistema de classificació actualment més utilitzat, recomanat en les guies de FA, és el basat en el patró temporal de l'arrítmia.^{4,15} Els pacients poden tenir un primer episodi de FA diagnosticat o, si ja s'han documentat episodis anteriors, arrítmia recurrent. Els episodis poden ser paroxístmics si acaben espontàniament o mitjançant cardioversió, tan elèctrica com farmacològica, durant els 7 primers dies; o persistents, si l'arrítmia continua més enllà d'aquest període. Quan l'arrítmia dura més de 12 mesos s'anomena de llarga durada i, en el cas que es desestimi revertir a RS, la FA rep el nom de permanent.

La FA també es pot classificar segons la clínica acompanyant.⁴ Es diu asimptomàtica o silent quan, bé sigui de forma casual o amb intenció de cribatge, es realitza un electrocardiograma (ECG) de 12 derivacions o una tira de ritme en un pacient sense símptomes que és diagnòstic de FA. En el cas contrari, quan el pacient sí presenta símptomes, la FA s'anomena simptomàtica. Dins d'aquest segon grup, els pacients poden estar hemodinàmicament estables i referir clínica de palpitations, dispnea o fatiga; o presentar signes d'instabilitat en forma de síncope, hipotensió, insuficiència cardíaca o edema agut de pulmó, isquèmia cardíaca o fins i tot xoc cardiogènic. Sovint les repercussions simptomàtiques i hemodinàmiques es relacionen amb la freqüència cardíaca, la duració de l'episodi, i la coexistència d'una cardiopatia estructural de base.

Fisiopatologia i etiologia de la fibril·lació auricular

La fisiopatologia de la FA és enormement complexa i avui dia, a pesar dels importants avenços en els darrers 20 anys, encara no existeix un coneixement complet

de la seva base anatòmica-funcional. De forma general, la FA es produeix a conseqüència de la combinació de factors desencadenants que actuen de forma aïllada o conjunta (efecte disparador) i un substrat arritmogènic (elèctric i/o estructural) que en condiona el manteniment.

Clàssicament s'han desenvolupat tres teories diferents que intenten explicar el mecanisme electrofisiològic bàsic que sosté la FA: la del focus automàtic, la dels múltiples circuits de reentrada i la del circuit únic de reentrada (Figura 2). Aquestes teories no són excloents entre si i poden coexistir simultàniament o en diferents moments de l'evolució en un mateix pacient.

- a. Teoria del focus automàtic: Segons aquesta teoria, la FA s'iniciaria, però també es mantindria, per un focus auricular que s'activa a molt alta freqüència, localitzat generalment, però no de forma exclusiva, a les VP o en les seves proximitats. L'activació a altes freqüències no es podria conduir al teixit circumdant, generalment amb un període refractari més alt, generant uns fronts d'activació que es fraccionarien i es desorganitzarien, donant lloc a una conducció fibril·latria. Les observacions de Haissaguerre i col·laboradors que identificaven el desencadenant de la FA paroxística com un focus d'activitat auricular ectòpica localitzat a les VP, i que ha resultat cabdal per a l'abordatge modern de la FA, dona suport a la importància d'aquest mecanisme en alguns pacients.¹⁶
- b. Teoria del circuit únic de reentrada: aquest mecanisme proposat inicialment per Arthur Winfree i posteriorment aplicat extensament a la FA per Jalifé i

col·laboradors, suggereix l'existència d'una font única i estable d'activitat reentrant, el rotor mare, que actua com un focus d'estimulació periòdica del teixit auricular circumdant amb diferents fronts d'ona que van en múltiples direccions i amb propietats elèctriques variables a través de tot el teixit auricular.¹⁷

- c. Teoria dels múltiples circuits de reentrada: Descrita per Moe i posteriorment recolzada per Allesie, es basa en la presència de múltiples fronts d'ona irregulars amb propagació aleatòria.^{18,19} Cada front d'ona genera divisions independents i es pot accelerar o desaccelerar segons la major o menor refractarietat del teixit. La FA es mantindria, doncs, per multitud d'aquests front d'ona, formant circuits de reentrada funcionals que xoquen entre si i s'extingeixen o es divideixen en altres fronts d'ona, mantenint l'aurícula en excitació contínua. Aquests circuits són de naturalesa inestable, uns desapareixen i uns altres canvien de configuració, amb longituds de cicle variable, creant bloqueig funcional, conducció lenta i fragmentació. La quantitat d'ones que el teixit és capaç de sostenir dependrà de la massa auricular, del període refractari, de l'alentiment de la conducció i de les barreres anatòmiques a les diferents regions auriculars.

No obstant aquestes teories, persisteixen la necessitat de dissenyar estratègies de tractament innovadores dirigides a les bases que sostenen la FA, i la noció àmpliament acceptada (i històricament justificada) que cal comprendre millor els mecanismes subjacents de la mateixa. Encara que els conceptes bàsics de fisiopatologia d'aquesta

arrítmia es van començar a identificar fa més de 100 anys, els treballs més recents han qüestionat algunes d'aquestes idees de llarga data.

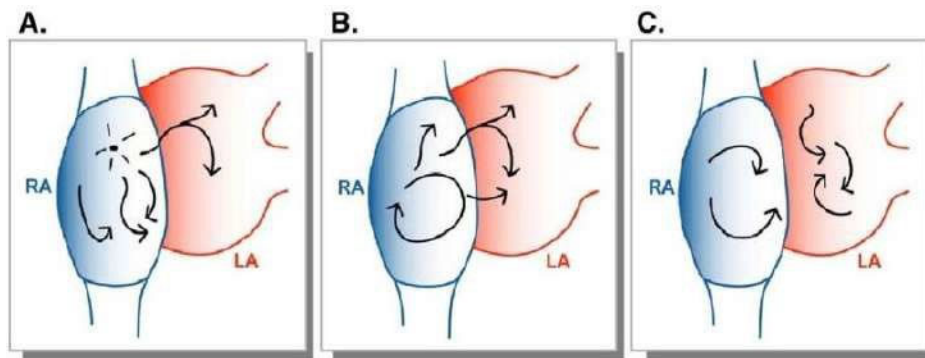


Figura 2. Representació esquemàtica de les diferents teories del manteniment de la fibril·lació auricular. A, Focus automàtic. B, circuit únic de reentrada. C, múltiples circuits de reentrada. Imatge reproduïda de Nattel i col·laboradors.²⁰

El desenvolupament de la cartografia avançada i computacional i les tècniques d'imatge aplicades han permès obtenir més informació rellevant sobre els mecanismes de la FA i generar noves hipòtesis. Per exemple, el treball de Narayan i col·laboradors va suggerir la presència d'un petit nombre de rotors, en certes posicions fixes, com a principal mecanisme de manteniment de la FA en alguns pacients. Atesa la seva fase estacionària, aquests rotors es podrien suprimir mitjançant l'aplicació focal de radiofreqüència (RF).²¹ Observacions de Haissaguerre i col·laboradors també apunten a un possible paper d'aquests rotors, però en aquest cas amb ubicacions temporals i amb tendència a agrupar-se al voltant de zones fibròtiques.²² Recentment, també s'ha reconegut la dissociació endocàrdica-epicàrdica en certes regions auriculars i el seu possible paper en la presència de rotors transmursals tridimensionals i en la ruptura de múltiples ones dissociades, suggerint que l'arquitectura en tres dimensions de l'aurícula juga un important paper en el manteniment de la FA.^{23,24}

Factors de risc

El desenvolupament de la FA esdevé per la presència de diversos factors que actuen sobre l'aurícula i n'afavoreixen l'aparició. Diverses malalties cardiovasculars i factors de risc s'associen a una incidència incrementada d'aquesta arrítmia.^{10,25,26} Alguns d'aquests factors o condicions no poden ser modificades, com l'edat, el sexe, la raça o la predisposició genètica; altres sí poden ésser modificades o, almenys, controlables amb la instauració o optimització del tractament (Figura 3).

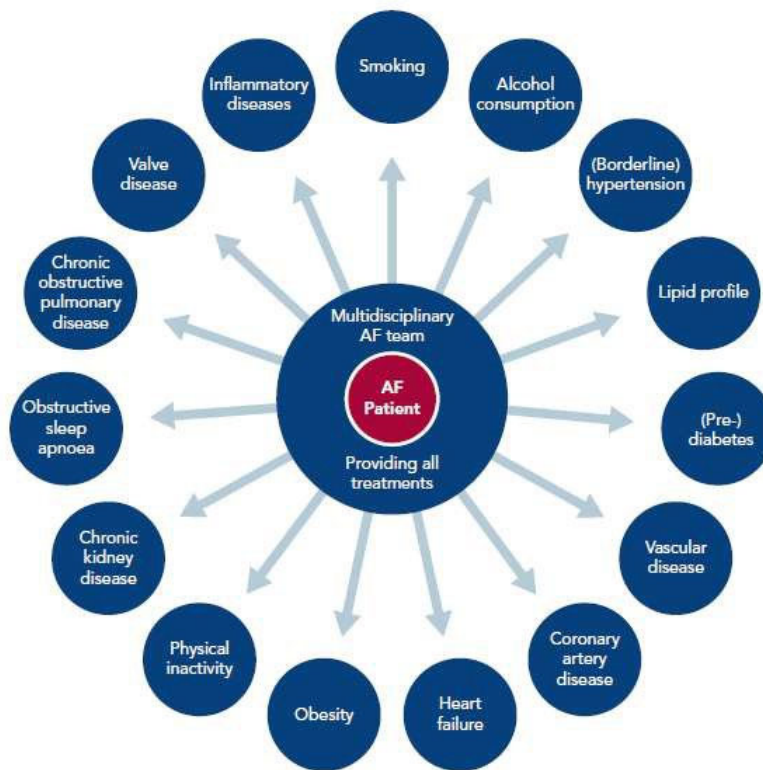


Figura 3. Factors de risc i condicions subjacents modificables en els pacients amb fibril·lació auricular. Imatge reproduïda de Brandes i col·laboradors.²⁷

Gran part dels factors de risc que predisposen a la FA també són factors de risc per altres patologies cardiovasculars com la isquèmia cardíaca, la malaltia valvular i la insuficiència cardíaca, fet que podria tenir un efecte sinèrgic en el risc de desenvolupar

l'arrítmia. La hipertensió arterial (HTA), l'obesitat o la síndrome d'apnees afavoreixen la presència de FA, tant per la prevalença com pel potencial del teixit auricular. Més enllà de la seva implicació en la fisiopatologia, el control d'aquests factors precoçment podria prevenir o fins i tot revertir el remodelat auricular i la progressió de l'arrítmia.²⁸

Remodelat auricular

Els canvis estructurals, elèctrics i mecànics que promouen a les aurícules els factors de risc descrits a l'apartat anterior, però també els que genera la FA per si mateixa, reben el nom de remodelat auricular i constitueixen la base del que s'ha anomenat miocardiopatia auricular.^{29,30}

És important remarcar que el remodelat auricular generat per la FA perpetua la pròpia arrítmia. Tot i que ja es coneixia que la FA per sí mateixa pot produir modificacions en el teixit auricular, no va ser fins al 1995 que el grup d'Allesie ho va relacionar amb el propi manteniment de l'arrítmia. Popularitzant el ja clàssic "*AF begets AF*" ("la FA genera FA"), van demostrar en un model caprí que la FA es retro-alimentava i condicionava el seu propi manteniment.³¹ Per demostrar-ho, van realitzar estimulació auricular mitjançant un marcapàs que generava trens ràpids de curta durada i provocava respostes auriculars repetides semblants a la FA. Passades unes hores, les respostes auriculars tendien a mantenir-se fins a tal punt que passada una setmana es podia considerar FA persistent. Aquest fenomen s'explica pel remodelat que pateix el miocardi auricular quan es troba estimulat a una freqüència molt elevada (Figura 4). Durant les primeres hores es produeix un remodelat a nivell metabòlic i elèctric, atesa la reducció no uniforme del potencial d'acció i del període refractari dels miòcits auriculars, així com

un alentiment de la conducció. Això facilita que aparegui un nombre més gran de fronts d'ona d'excitació simultàniament a l'aurícula, dificultant el pas a RS. Si l'estimulació a alta freqüència es manté, es produeixen canvis de l'estructura cel·lular com la degeneració mitocondrial o l'alteració del reticle sarcoplasmàtic, fenomen conegut com a remodelat contràctil. Si això es combina amb sobrecàrrega de volum i pressions auriculars elevades durant un temps llarg, apareixen canvis extracel·lulars per la mort de la pròpia cèl·lula i la substitució dels miòcits per teixit fibrós, l'anomenat remodelat estructural.²⁴ El remodelat estructural té com a principals components la fibrosi i la dilatació auricular, i representa un substrat suficient perquè la FA no es limiti amb el temps i es torni més resistent al tractament.

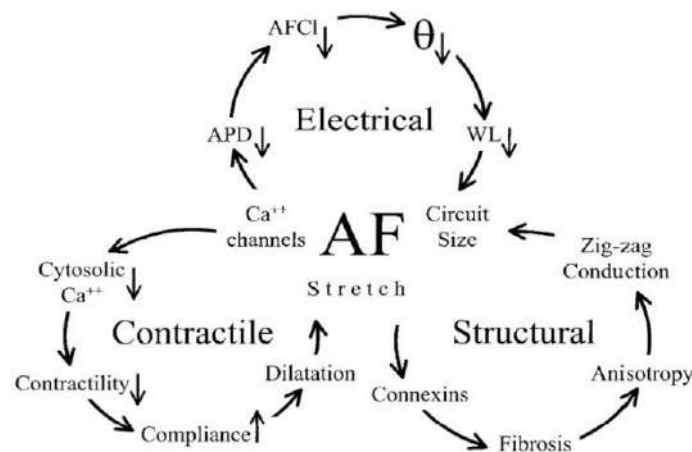


Figura 4. Els 3 bucles de retroalimentació positiva proposats en el remodelat auricular en pacients amb fibril·lació auricular. Imatge reproduïda d'Allessie i col·laboradors.³²

Fibrosi auricular

La rellevància de la fibrosi auricular en el mecanisme de la FA ha adquirit un gran protagonisme en els darrers anys. Inicialment, el paper de la fibrosi es considerava secundari, relacionat amb els estadis finals de l'arrítmia però sense repercussió en la

mateixa. Fins i tot es va arribar a especular que la massa auricular crítica es reduïa en els graus màxims de fibrosi, cosa que dificultava el manteniment de la FA i en facilitava l'extinció. Tot i això, en els darrers 20 anys s'ha demostrat que la fibrosi miocàrdica és un segell distintiu del substrat arritmogènic tant auricular com ventricular.^{33,34} A nivell auricular, la formació de fibrosi miocàrdica és un dels principals factors que condueixen al remodelat cardíac en pacients amb FA. S'ha demostrat una major acumulació de col·lagen en pacients amb FA aïllada (sense cardiopatia ni factors de risc coneguts) que en controls sans en RS³⁵ i s'ha demostrat per histologia que la presència de fibrosi auricular està més relacionada amb la presència i persistència de la FA que l'envelliment en si mateix.³⁶

La fibrosi auricular comprèn diversos processos individuals i multifactorials que resulten a partir d'interaccions complexes entre mediadors neurohormonals i cel·lulars.^{37,38} Els mecanismes que promouen la fibrosi cardíaca en la FA són diversos i inclouen el fibroblast cardíac i el mioblast, el factor de creixement transformant beta-1 (TGF- β 1),³⁹ les metal·loproteïnases de la matriu extracel·lular i els inhibidors d'aquesta que permeten la degradació coordinada de proteïnes,⁴⁰ l'envelliment i la inflamació.⁴¹ En aquest context, els fibroblasts, que representen el 60% de les cèl·lules del miocardi, juguen un paper important en la formació de la matriu extracel·lular.⁴² Els fibroblasts són essencialment cèl·lules no excitable però poden transferir corrents de forma passiva (conducció electrotònica) entre cardiomiòcits mitjançant connexines. La pèrdua de miòcits tant per apoptosi com per necrosi s'observa en paral·lel amb l'inici de la

fibrosi. La fibrosi reparativa substitueix miòcits degenerats, i la fibrosi reactiva causa expansió de l'espai intersticial tal i com es mostra en la Figura 5.^{43,44}

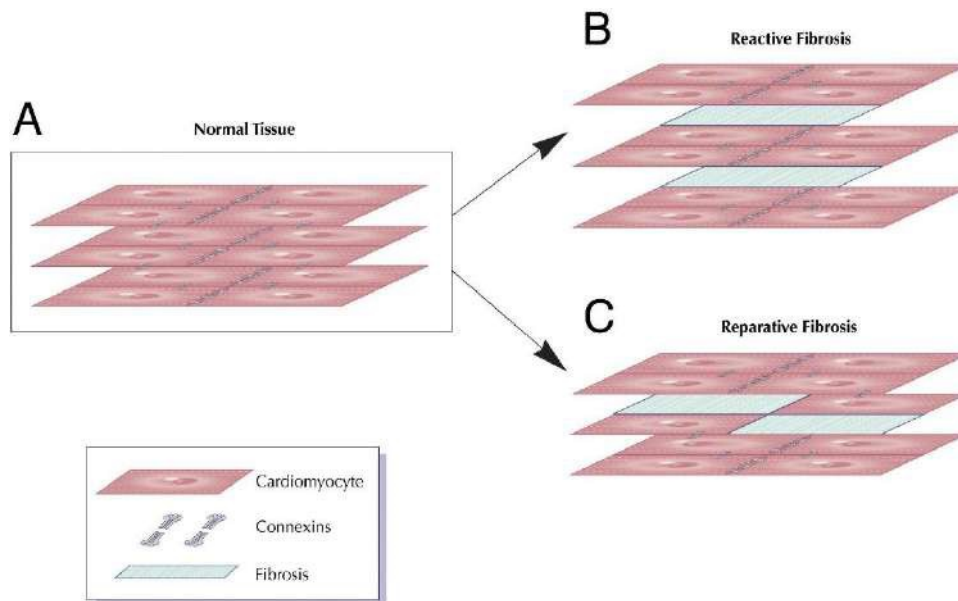


Figura 5. Esquema il·lustratiu de l'alteració de la continuïtat dels miòcits deguda a la fibrosi. A) En el teixit normal, els miòcits estan connectats elèctricament en una unió d'extrem a extrem mitjançant unions gap. La fibrosi reactiva resulta en l'expansió de la matriu extracel·lular entre feixos de miòcits (B) i la fibrosi reparativa substitueix miòcits degenerats (C). Ambdós patrons de distribució de col·lagen s'exagereixen durant el remodelat estructural. Imatge reproduïda de Burstein i col·laboradors.³⁷

El col·lagen produït patològicament difereix del que apareix al miocardi normal, amb proporcions alterades dels diferents subtipus de col·lagen.^{35,45} Aquest col·lagen dens i desorganitzat fabrica fibril·les que separen físicament els miòcits restants, creant una barrera per a la propagació d'impulsos.^{35,46} Aquesta acció pot resultar en heterogeneïtat de la conducció elèctrica, escurçament de potencials d'acció, despolarització de cardiomiòcits en repòs i inducció de despolarització espontània en la fase 4.⁴⁴ Dades *in vitro* han demostrat que la fibrosi auricular provoca en regions localitzades un alentiment de la conducció i, paral·lelament, un augment de la seva

heterogeneïtat, generant un substrat arritmogènic directament implicat en l'aparició i perpetuació de mecanismes d'arrítmia focal i de reentrada.^{33,37,47} Dades recents suggereixen que la fibrosi endomisial, i no la fibrosi intersticial total, és la que exerceix una paper predominant en les alteracions elèctriques que condueixen al desenvolupament de FA. Com a resultat de totes aquestes dades, entendre els mecanismes subjacents de l'arrítmia i realitzar intervencions que puguin prevenir la fibrosi auricular s'ha postulat com a essencial per prevenir el remodelat auricular i la persistència de l'arrítmia.⁴⁸

Tractament de la fibril·lació auricular

El tractament de la FA té dos objectius principals: evitar les complicacions associades i aconseguir el control dels símptomes. Per això es disposa de quatre estratègies: la gestió i control dels factors de risc, el pas a RS i el seu manteniment, el control de la freqüència cardíaca (FC) i la profilaxis tromboembòlica.⁴

Tractament mèdic

La teràpia farmacològica ha estat el pilar fonamental del tractament de la FA al llarg de la història, i cal adaptar-la a una de dues estratègies principals: el control del ritme i/o el control de la freqüència ventricular. L'elecció del fàrmac en cada estratègia dependrà dels símptomes i comorbiditats de cada pacient, així com dels possibles efectes secundaris de cada fàrmac.⁴⁹

L'estratègia de control del ritme pretén restaurar i mantenir el RS, i sol implicar una combinació de tractaments més enllà del farmacològic, com la cardioversió elèctrica

o l'ablació cardíaca. Un dels fàrmacs més utilitzats en el control del ritme és l'amiodarona, un fàrmac que ha demostrat ser el millor per mantenir el RS,^{50,51} encara que la seva lipofília i el component en iode de la seva molècula el fan potencialment tòxic a nivell de tiroides, pulmó, fetge, còrnia i sistema nerviós perifèric. S'estima que un 20% dels pacients tractats amb amiodarona tindran un efecte secundari en el primer any de tractament i fins a un 50% després de tractaments més perllongats. La dronedarona, el seu congènere no iodat, és també un potent bloquejador de múltiples canals iònics però sense gran part dels efectes secundaris i amb una eficàcia clarament menor.⁵² Els antiarrítmics del grup Ic dins de la classificació de Vaughan Williams, bàsicament la propafenona i la flecaïnida, tenen una menor toxicitat sistèmica, però estan contraindicats en pacients amb cardiopatia estructural o trastorns de la conducció pel seu potencial proarrítmogènic. La flecaïnida ha demostrat ser més efectiva que l'amiodarona per fer el pas a RS.⁵³

El control de la freqüència ventricular és una part important del maneig de la FA, ja sigui com a estratègia per si mateixa o com a complement per aconseguir el control del ritme. Sovint, el control de la freqüència ventricular és suficient per millorar els símptomes i la qualitat de vida del pacients amb FA. No obstant, existeix poca evidència sobre el tipus de tractament i el rang de freqüències òptimes. El control de la freqüència s'ha assolit amb èxit mitjançant múltiples agents farmacològics com els beta-bloquejadors, els bloquejadors de canals de calci i la digoxina. Alguns fàrmacs antiarrítmics utilitzats pel control del ritme també tenen propietats frenadores, com l'amiodarona o la dronedarona, però donada la seva eficàcia limitada i el potencial risc

d'efectes secundaris, en general aquests fàrmacs es reserven únicament per mantenir el RS.⁴

L'estudi PIAF va ser el primer estudi aleatoritzat que va demostrar que l'estratègia de control de freqüència era equivalent a la de control de ritme en el control dels símptomes.⁵⁴ Posteriorment el estudis RACE i AFFIRM van confirmar aquestes troballes, i afegiren que ambdues estratègies eren equivalents en quant a morbiditat i mortalitat.^{55,56} No obstant, les anàlisi *ad hoc* i *post hoc* van demostrar que els efectes secundaris del fàrmacs antiarrítmics eren la causa més probable dels resultats adversos en l'estratègia de control del ritme. Així doncs, el manteniment del RS podria millorar els símptomes relacionats amb la FA i millorar la qualitat de vida del pacients respecte al control de freqüència, sobretot si es pogués aconseguir reduir els freqüents efectes adversos dels fàrmacs.⁵⁷ Aquesta hipòtesi sembla confirmar-se amb els resultats recents de l'estudi EAST-AFNET 4, que demostra que el control precoç del ritme respecte al control de FC s'associa també amb una reducció dels esdeveniments adversos cardiovasculars.⁵⁸

Prevenció de complicacions embòliques

La teràpia anticoagulant és efectiva per reduir les embòlies sistèmiques i el risc d'ictus en pacients amb FA i es considera una part imperativa de la teràpia en pacients amb risc trombòtic elevat i sense contraindicacions per la mateixa. Els antagonistes de la vitamina K, especialment l'acenocumarol i en menor mesura la warfarina al nostre medi, han estat el fàrmacs anticoagulants més utilitzats en la FA al llarg de la història, amb marcada evidència del seu benefici sobre el risc de tromboembolismes quan els

interval·s de dosis es troben ben ajustats. No obstant, l'estret marge terapèutic d'aquests fàrmacs i la seva variabilitat com a conseqüència de múltiples factors interns i externs, requereix extraccions de sang regulars i freqüents. Això, juntament amb el risc no menyspreable de complicacions hemorràgiques com el sagnat intracraneal, ha conduït al desenvolupament dels anticoagulants orals d'acció directa. Aquests fàrmacs, desenvolupats en els darrers 10-15 anys, inclouen inhibidors directes de la trombina, com el dabigatran,⁵⁹ i inhibidors del factor Xa, com el rivaroxaban,⁶⁰ l'apixaban⁶¹ i l'edoxaban.⁶² Els inhibidors del factor XI, amb un benefici teòric potencial per actuar sobre la via intrínseca de la coagulació, s'estan testant en assaigs clínics de fase II i III.⁶³ Els anticoagulants d'acció directa han demostrat que, sense tenir la necessitat de monitorització rutinària i ajustament de dosis, tenen una millor farmacocinètica i perfil clínic que els antagonistes de la vitamina K, aconseguint no inferioritat en la prevenció d'embòlies sistèmiques i ictus en els grans estudis pivotals.⁶⁴ Finalment, en pacients amb FA que tinguin contraindicació per anticoagulació a llarg termini, es pot considerar el tancament de l'orelleta per a la prevenció d'esdeveniments cardioembòlics.⁶⁵

Els mètodes per estratificar el risc d'embòlies són una eina essencial per determinar la indicació de teràpia anticoagulant de cada pacient. L'escala de puntuació CHA2DS2-VASc (Figura 6) és un mètode simple d'estratificació que utilitza una combinació de factors de risc prèviament identificats. A mesura que augmenta la puntuació, també augmenta la taxa anual d'esdeveniments tromboembòlics en pacients amb FA no anticoagulats. Cal valorar la possibilitat d'anticoagulació en pacients amb

un/dos (home/dona) punts a l'escala CHA₂DS₂-VASc i aquesta és necessària a partir de dos/tres punts (home/dona).

scoring system, with the acronym CHA ₂ DS ₂ -VASc (Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1, or 2 points)		
Risk factor	Score	
Congestive heart failure/LV dysfunction	1	
Hypertension	1	
Age \geq 75	2	
Diabetes mellitus	1	
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2	
Vascular disease ^a	1	
Age 65–74	1	
Sex category (i.e. female sex)	1	
Maximum score	9	
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Patients (n=7329)	Adjusted stroke rate (%/year) ^b
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

Figura 6. Escala CHA₂DS₂-VASc. LV: Ventricle esquerra; TIA: atac isquèmic transitori. Imatge reproduïda de les Guies de pràctica clínica de la Societat Europea de Cardiologia.⁶⁶

Ablació cardíaca

L'any 1998 Haissaguerre i el seu equip de Bordeus van descriure la presència de focus ectòpics a les VP dels pacients amb FA, observació que els va portar a practicar el primer cas de tractament d'aquesta arrítmia mitjançant l'ablació dirigida.¹⁶ Això va obrir una nova porta al catèter endocàrdic en el maneig de la FA, i es va produir des de llavors una gran revolució en el tractament invasiu d'aquesta arrítmia, convertint l'ablació en una tècnica consolidada als laboratoris d'electrofisiologia de tot el món. Les guies de pràctica clínica més actuals recomanen l'ablació com a primera línia de tractament per

a pacients amb FA paroxística (classe IIa, nivell d'evidència B) o FA persistent sense factors de risc de recurrència (classe IIb, nivell d'evidència C). Aquests pacients tindran una recomanació de classe I en presència de taquicardiomiopatia (nivell d'evidència B) o de fracàs o intolerància a un fàrmac antiarrítmic (nivell d'evidència A).⁴

L'estratègia inicial per a l'ablació amb catèter de la FA consistia en el mapeig i ablació dels focus originats dins de les VP. Al laboratori d'electrofisiologia s'administrava adrenalina als pacients per a desencadenar la FA; el primer punt d'activació es mapejava dins de la VP i s'eliminava. No obstant, aquesta estratègia presentava nombroses limitacions, com la incapacitat d'induir desencadenants fins en un terç dels pacients, una alta taxa de recurrències i l'estenosi de la vena quan es requeria una ablació distal dins de la VP. Amb l'objectiu de superar aquestes limitacions, la tècnica d'ablació amb catèter va evolucionar cap a l'aïllament elèctric de les VP. Primer, Haissaguerre i col·laboradors van descriure un nou enfocament amb la tècnica anomenada ablació segmentària ostial que es basava en l'ablació proximal en els punts de connexió aurícula-vena, a nivell dels òstiums venosos.³ Mitjançant un catèter circumferencial decapolar es mapejaven els potencials de les VP que mostraven activitat elèctrica i s'aplicava RF a les zones ostials amb l'activitat elèctrica més precoç fins a eliminar o dissociar els potencials dins de les VP. Posteriorment, Pappone i col·laboradors van proposar l'ablació circumferencial extraostial, un abordatge anatòmic basat en l'ablació envoltant les VP a nivell dels seus antres.⁶⁷ El refinament d'aquesta tècnica va ser secundari al desenvolupament i la popularització de la reconstrucció en 3D de l'aurícula mitjançant sistemes de cartografia. Això va permetre localitzar i visualitzar els catèters en temps real de manera que es

podien manipular dins de la reconstrucció de cada pacient, adaptant i individualitzant les lesions d'ablació segons la mida de l'aurícula i l'anatomia de les VP.

El procediment d'aïllament circumferencial de les VP ha estat acceptat a la majoria de centres com a estàndard per a pacients amb FA paroxística, mostrant resultats satisfactoris. Tot i això, la taxa de recurrència i la necessitat de repetir procediments són encara excessius, sobretot en pacients amb les formes més persistents de l'arrítmia. La fibrosi, la dilatació i altres canvis propis del remodelat estructural es produeixen a l'aurícula després d'anys de FA i tendeixen a fer que aquesta es perpetui més fàcilment. A més, els batecs auriculars prematurs que s'originen fora de les VP i poden iniciar FA són més freqüents en pacients amb formes persistents de l'arrítmia i que ja presenten cert grau de remodelat. En els darrers anys la recerca s'ha dirigit a buscar desencadenants localitzats més enllà de les VP, proposant múltiples abordatges complementaris com l'ablació dels electrogrames (EGM) complexos o fraccionats o la realització de línies addicionals d'ablació.⁶⁸ Tanmateix, a dia d'avui els resultats són contradictoris i cap tècnica ha demostrat de forma reproduïble i robusta ser superior o millorar l'efectivitat de l'aïllament de les VP.⁶⁹⁻⁷¹

Metodologia utilitzada durant l'ablació

Actualment la tècnica més utilitzada en l'ablació de FA és l'aïllament circumferencial de les VP, realitzant la lesió per fora de les venes a nivell del antre. Existeixen diferents fonts d'energia per tal de crear aquestes lesions, sent la RF i la crioablació les més utilitzades en la pràctica clínica habitual. La RF utilitza la calor generada per corrent alterna i és la més àmpliament utilitzada; la crioablació és una

alternativa que acumula cada cop més evidència i que consisteix en la creació de lesions mitjançant la congelació d'un baló que oclou la VP.^{72,73} En els darrers anys hi ha un interès creixent en l'ús de l'electroporació, una tècnica no tèrmica consistent en corrent continua que permet la destrucció tissular per mitjà de polsos elèctrics curts i d'alt voltatge.⁷⁴ Altres sistemes, com l'ablació mitjançant làser, no s'han popularitzat.

L'aïllament elèctric de les VP requereix l'accés a l'AE per mitjà de la punció transeptal amb agulla guiada per algun dels mètodes disponibles: fluoroscòpia amb o sense contrast, monitorització de la pressió, tècniques ecocardiogràfiques o navegació tridimensional. Posteriorment, en les ablacions per RF s'utilitza un sistema de navegació electroanatòmic no fluoroscòpic per a adquirir una reconstrucció 3D de l'aurícula i les VP. El MEA obtingut, generalment amb un catèter multielectrode, aporta informació detallada de la posició, voltatge i activació elèctrica de cada punt auricular (Figura 7). Aquesta representació virtual en 3D es pot fusionar amb altres tècniques d'imatge com la tomografia computeritzada o la ressonància magnètica cardíaca (RMC) per a incrementar-ne la precisió i/o permetre la localització de determinades estructures. Després d'obtenir la reconstrucció elèctrica de l'AE es procedeix a realitzar el procediment d'ablació. Els catèters d'ablació per RF que s'empren habitualment tenen un sistema d'irrigació, que permet evitar el sobreescalfament del teixit i aconseguir lesions més profundes, i un sensor de contacte, que assegura una pressió adequada per aconseguir lesions eficaces, alhora que evitar l'excés de pressió i minimitzar el risc de perforar la paret auricular. L'ablació consisteix en la confecció de línies contínues constituïdes per punts contigus d'ablació que engloben les VP esquerres i dretes, fins a

assolir el bloqueig elèctric bidireccional (Figura 8). Per produir aquestes lesions, l'elèctrode distal del catèter d'ablació administra energia de RF a, segons el protocol més amplament utilitzat, 30-45W de potència i un límit de 45°C de temperatura.

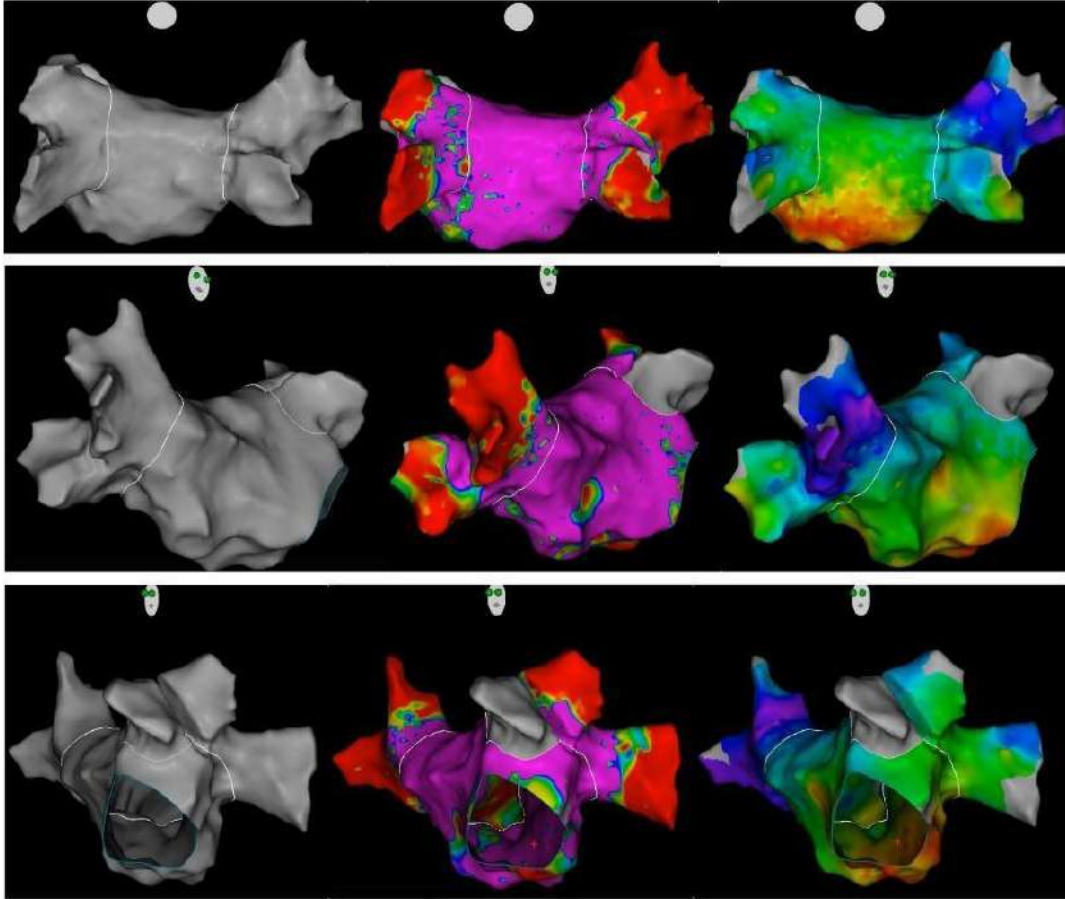


Figura 7. Mapa electroanatòmic de l'aurícula esquerra. S'observa el mapa anatòmic (esquerra), el mapa de voltatge (centre) i el mapa d'activació (dreta) en 3 projeccions: posteroanterior (superior), dreta anterior obliqua (mig) i esquerra anterior obliqua (inferior). Imatge original.

L'aïllament elèctric de les VP es confirma amb la reducció de l'amplitud dels potencials d'acció per sota 0,15 mV dins de l'àrea englobada, així com la comprovació de l'aïllament elèctric bidireccional entre VP i AE. Aquest aïllament es confirma amb l'eliminació o dissociació dels potencials de VP prèviament registrats (bloqueig d'entrada) i absència d'activació auricular durant l'estimulació des de dins de la VP

(bloqueig de sortida). L'èxit del procediment està directament relacionat amb la desconexió elèctrica de les VP.⁷⁵

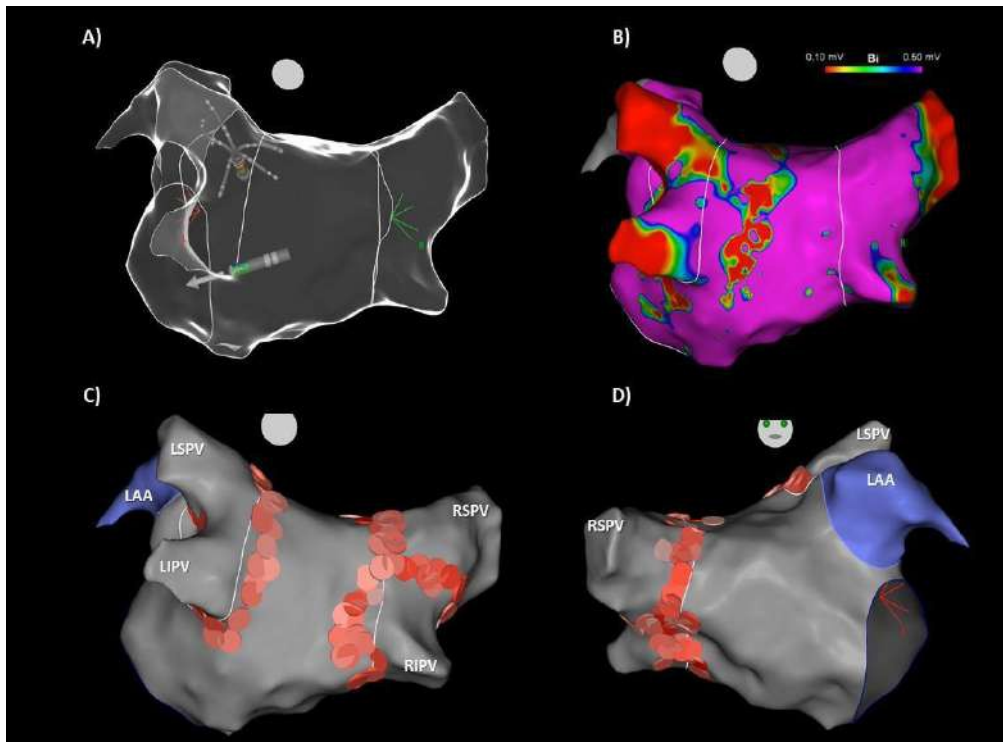


Figura 8. Detalls del procediment d'ablació de la fibril·lació auricular. Detalls del mapeig electroanatòmic durant el procediment d'ablació de la fibril·lació auricular. A) Visualització dels catèters utilitzats durant el procediment. B) Mapa auricular de voltatge amb marcatge de les línies d'ablació. Visualització posteroanterior (C) i anteroposterior (D) de l'ablació finalitzada. Imatge original.

Per a millorar els resultats en pacients amb FA persistent i en aquells amb recurrències tot i tenir les VP persistentment aïllades, s'han proposat estratègies d'ablació que abordin el substrat arritmogènic de manera més extensa. Diversos autors han obtingut bons resultats amb l'ablació d'EGM fragmentats o complexes o la realització de línies d'ablació auriculars addicionals, així com amb protocols per fases on aquests procediments es practiquen de forma esglaonada.^{69,76,77} Altres autors han apostat per estratègies basades en els mecanismes fisiopatològics de la FA mitjançant

un mapeig auricular que incorpora anàlisi de fases, dinàmica de conducció i oscil·lacions de freqüències de l'arrítmia que permeten la identificació de rotors elèctrics estables i fonts focals. S'han realitzat múltiples estudis dirigits a demostrar l'eficàcia de la seva modulació de forma aïllada o concomitant a l'aïllament de les VP,⁷⁸ però a data d'avui els resultats d'aquestes estratègies són variables i amb poca reproductibilitat. No obstant això, s'estan desenvolupant noves eines de mapeig i mètodes computacionals per al processament avançat de la senyal elèctrica durant FA.⁷⁹ Un exemple d'aquests nous elements és la imatge electrocardiogràfica (ECGi), una tècnica per reconstruir de manera no invasiva l'activitat elèctrica a la superfície del cor a partir d'enregistraments de potencials de superfície corporal i informació geomètrica del tors i del cor. L'ECGi ha demostrat valor científic i clínic quan s'utilitza per caracteritzar i tractar tant arrítmies auriculars com ventriculars.⁸⁰ Pel que fa a la FA, l'ECGi té avantatge sobre altres tecnologies de mapeig per permetre una caracterització global de l'activitat elèctrica en cada batec auricular i de manera no invasiva, el que podria representar un significatiu pas endavant cap a la comprensió dels patrons complexos de la FA i l'assoliment potencial d'estratègies d'ablació adaptades al pacient en un futur proper. Tanmateix, atès que l'ECGi requereix molt de temps, suposa un cost econòmic afegit i l'ús de mapes elèctrics per guiar l'ablació de FA encara no està del tot establert, el valor clínic de l'ECGi en el tractament d'aquesta arrítmia encara està en fase d'avaluació.⁸¹

Resultats de l'ablació amb catèter

El balanç risc-benefici de l'ablació amb catèter respecte al tractament farmacològic en el maneig de la FA ha estat un tema controvertit des de fa més de 20

anys.⁸² Les primeres dades indicaven que l'ablació podia ser més eficaç a nivell de símptomes, sobretot en FA paroxística. Posteriorment, l'ús de l'ablació s'ha estès a pacients més complexes amb formes més persistents de l'arrítmia.⁸³ Els estudis més recents indiquen que l'ablació podria tenir un benefici afegit inclús a nivell de complicacions com l'ictus i la mortalitat total.⁸⁴

En aquest context, les indicacions per a realitzar ablació en pacients amb FA han anat augmentant, fent que el número de procediments realitzats hagi crescut exponencialment en la darrera dècada. No obstant, l'èxit de l'ablació depèn en gran part de les característiques clíniques de cada individu.⁸⁵ Així doncs, la selecció adequada dels pacients podria evitar procediments innecessaris quan la probabilitat de mantenir el RS a llarg termini sigui baixa, realitzant l'ablació únicament en aquells candidats que verdaderament se'n beneficiïn.

L'èxit a llarg termini de l'ablació amb catèter de la FA se situa entre el 50 i el 80% segons les sèries, però l'estimació real és difícil degut a la inconsistència en les definicions de procediment exitós o de recurrència, i als diferents mètodes de seguiment, tan en la seva duració com en la intensitat del monitoritzatge. En general, es defineix una recurrència com la presència d'arrítmia auricular, simptomàtica o no, que dura almenys 30 segons.⁸⁶ Però aquesta és una definició arbitrària, desenvolupada amb propòsits de recerca, i s'ha d'entendre en un context clínic més ampli que sovint no encaixa en un binomi recurrència sí/no, fracàs/èxit de la tècnica. Per exemple, el pas de FA persistent i presència de taquicardiomiopatia a FA paroxística i recuperació completa de la funció ventricular té un clar benefici clínic i, no obstant, es catalogaria de

recurrència. Estudis aleatoritzats demostren que la caiguda de la càrrega de FA, sense arribar a suprimir-se completament, permet recuperar la funció sistòlica.⁸⁷ Així doncs, l'èxit clínic de l'ablació s'ha d'entendre en relació a diferents objectius com (1) la presència d'arrítmia després d'un o més procediments d'ablació i la seva càrrega, (2) el ritme aconseguit amb i sense fàrmacs després de l'ablació, i (3) la presència o milloria dels problemes associats a la FA com la disfunció ventricular, l'empitjorament de la qualitat de vida i la simptomatologia associada.

Complicacions

Les complicacions secundàries a l'ablació amb catèter de la FA han anat reduint-se progressivament en paral·lel a les millories tècniques i de seguretat en els procediments, així com conseqüència de l'assoliment de la corba d'aprenentatge. Els treballs més recents estimen en l'actualitat un risc inferior al 4%, amb un 2% de complicacions greus.⁸⁸ Aquestes complicacions poden aparèixer en el mateix procediment o fins a una setmana després, emfatitzant la importància del seu reconeixement precoç.⁴

Les complicacions més freqüents són les relacionades amb l'accés vascular: hematomes, fistules arteriovenoses i pseudoaneurismes. En menys d'1% dels casos pot aparèixer un vessament pericàrdic que de vegades requereix la realització de pericardiocentesis i, en ocasions molt excepcionals, una intervenció quirúrgica urgent. Menys sovint es poden produir embòlies, estenosis de VP, lesions del nervi frènic o danys a l'esòfag. Aquestes últimes són extremadament rares però presenten una elevada mortalitat.⁴

Ressonància magnètica cardíaca i fibril·lació auricular

Des dels seus inicis als anys 80, la RMC ha estat una tècnica en expansió degut a una millora progressiva a nivell de la maquinària i de les seqüències d'adquisició, que actualment possibiliten la caracterització anatòmica i funcional del miocardi d'una manera ràpida i detallada.⁸⁹ El desenvolupament de les imatges basades en la retenció del contrast de gadolini ha permès diferenciar el teixit normal del malalt basant-se en el seu temps de rentat i el fenomen anomenat RTG.

Donada la capacitat teòrica de la RMC-RTG per a identificar el substrat arritmogènic, i el potencial que comporta la seva aplicabilitat a l'electrofisiologia moderna, en els darrers anys s'han dirigit els esforços a desenvolupar i testar la seva utilització en el tractament de pacients amb arrítmies cardíques. En relació a la FA, molts estudis suggereixen que el seu origen és secundari a miopatia auricular. En aquests context, la RMC és una eina prometedora que, a diferència de la tomografia o l'ecocardiografia, permet caracteritzar la estructura i la funció miocàrdica en una sola tècnica, obtenint a més informació histològica amb les tècniques de mapeig en T1, T2 i la seqüència de RTG.⁹⁰

Anàlisi del substrat auricular

La FA s'associa a canvis elèctrics, mecànics i estructurals a nivell del teixit auricular, els quals contribueixen al seu propi manteniment. La fibrosi miocàrdica és un dels segells distintius d'aquest remodelat i, en models experimentals, ja s'ha demostrat que contribueix al substrat arritmogènic ajudant a l'aparició i el manteniment de la FA.³⁷

El gadolini és un material paramagnètic que s'acumula a l'espai extracel·lular per la seva incapacitat de creuar les membranes cel·lulars. El miocardi fibròtic presenta un volum extracel·lular més gran i, per tant, acumula una quantitat més elevada de gadolini que es tradueix en una major intensitat en la RMC-RTG que la que presenta el teixit sa. A mesura que la resolució i les seqüències de RMC s'han anat perfeccionant, la detecció i quantificació de la fibrosi auricular s'ha fet més precisa i s'han desenvolupat softwares específics per al seu anàlisi (Figura 9).⁹¹ A més, els canvis fibròtics visualitzats per RMC-RTG han estat correlacionats amb el teixit histològic en petits estudis i s'ha examinat la seva relació amb les anormalitats elèctriques de l'endocardi auricular.⁹²

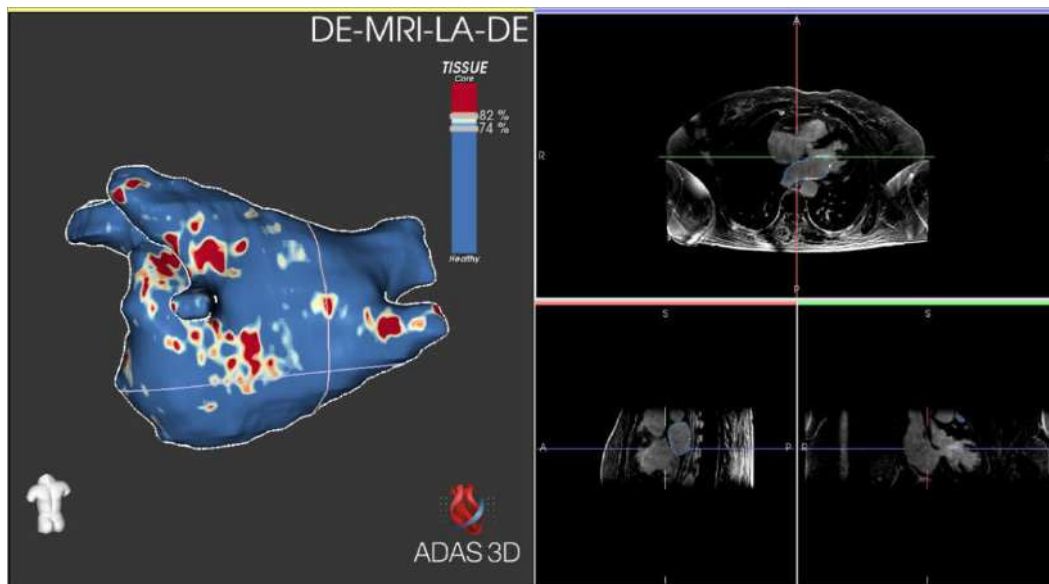


Figura 9. Anàlisi de la fibrosi auricular mitjançant ressonància magnètica cardíaca. Anàlisi de la fibrosi amb el software ADAS®, que segmenta l'aurícula esquerra en la ressonància magnètica obtenint-ne una imatge en tres dimensions. Posteriorment es projecta sobre aquesta un codi de colors segons la intensitat del realç tardà de gadolini que s'estandarditza individualment per a cada pacient (vermell = cicatriu densa, groc = fibrosi intersticial, blau = teixit sa). Imatge original.

El substrat arritmogènic auricular es pot caracteritzar durant el procediment d'ablació mitjançant el MEA d'alta densitat, identificant àrees de baix voltatge o zones

de conducció alentida. Estudis experimentals suggereixen que aquests paràmetres s'alteren com a conseqüència de la fibrosi miocàrdica i s'ha emfatitzat la seva importància en l'avaluació del substrat arritmogènic.^{93,94} D'una banda, s'ha demostrat que l'anàlisi d'aquestes àrees té utilitat en la predicció de recurrències de FA després de l'ablació amb catèter⁹⁵ i, de l'altra, sembla que la seva ablació dirigida més enllà de les VP podria augmentar l'eficàcia del procediment.^{96,97} No obstant, aquests paràmetres només es poden avaluar de forma invasiva, motiu pel qual s'ha proposat a la caracterització auricular mitjançant la RMC-RTG com una atractiva eina alternativa per visualitzar la fibrosi auricular de forma no invasiva. Diversos estudis han intentat validar la RMC-RTG contra el MEA,⁹⁸ tant amb el voltatge⁹⁹⁻¹⁰¹ com amb la VC,¹⁰² mostrant resultats variables i contradictoris. Això sembla principalment degut a la utilització de tècniques d'anàlisi operador-dependent i a la falta d'estandardització de les seqüències d'adquisició i de la tècnica de segmentació entre les diferents institucions, fet que posa en perill la robustesa dels resultats i l'aplicabilitat de la RMC en la personalització dels procediments d'ablació.

Pronòstic dels resultats postablació

La caracterització del substrat auricular mitjançant RMC-RTG s'ha utilitzat en diversos estudis per a definir el pronòstic després de l'ablació de FA.^{92,103} L'extensió de RTG a l'AE ha estat classificada per Marrouche i col·laboradors en quatre estadis: 1 (fibrosi en <10% de la paret auricular), 2 ($\geq 10\%$ a <20%), 3 ($\geq 20\%$ a <30%) i 4 ($\geq 30\%$), demostrant associació directa i gradual entre la fibrosi auricular i la recurrència postablació de FA (a partir del 15% en pacients en estadi 1 fins al 51% en l'estadi 4). La

fibrosi auricular analitzada per RMC-RTG resultava ser l'únic predictor independent de recurrència després de l'ablació, augmentant el risc un 6% per cada 1% adicional de fibrosi auricular.¹

A més de l'anàlisi de RTG, la RMC permet avaluar la morfologia i la funció auricular. El *strain* o anàlisi de la fase de buidament passiu s'ha utilitzat amb èxit per estratificar el risc de recurrència després de l'ablació, relacionant pitjor funció a major risc de recurrència.^{104,105} També s'ha caracteritzat la forma de l'aurícula i el patró de dilatació auricular mitjançant un índex anomenat esfericitat. Diferents estudis han demostrat un augment de les recurrències en pacients que presentaven un índex d'esfericitat més alt, és a dir, en aquells pacients on l'AE era més semblant a un esfera perfecta.^{106,107}

Guia del procediment d'ablació

La capacitat teòrica de la RMC-RTG per a caracteritzar el substrat arritmogènic s'ha postulat com una eina potencial per a guiar els procediments d'ablació cardíaca i dirigir-los a l'origen de l'arrítmia. En pacients amb FA persistent, el remodelat auricular i els canvis fibròtics són el substrat principal pel seu manteniment, possiblement fins i tot per sobre de les VP. Això explicaria per què els pacients amb FA de llarga durada tenen un major remodelat i percentatge de fibrosi auricular i per què en aquests pacients l'ablació enfocada únicament a l'aïllament de VP mostra sovint resultats subòptims. Dirigir l'ablació a les zones fibròtiques més enllà de les VP podria ajudar a eliminar el potencial substrat arritmogènic i els desencadenants necessaris per a iniciar i mantenir la FA.

La detecció de zones de baix voltatge en el MEA s'ha fet servir per guiar la modificació de substrat dirigida a la fibrosi auricular en els procediments d'ablació de FA. Aquestes zones són més freqüents en pacients amb formes persistents de l'arrítmia i la seva ablació dirigida, quan s'afegeix a l'aïllament de les VP, pot reduir les recurrències postprocediment.^{96,97,108} No obstant, el mapa de voltatge com a marcador subrogat per a la identificació de fibrosi requereix un procediment invasiu i, per tant, no pot ser utilitzat per a la planificació del procediment. A més, el voltatge requereix encara ser estandarditzat, doncs la seva mesura depèn de factors com el ritme cardíac, el contacte del catèter amb el teixit, la mida dels elèctrodes i la separació entre ells. En aquest context, no hi ha un consens clar entre els diferents grups d'investigació en els llindars de voltatge a utilitzar per definir les zones de fibrosi.¹⁰⁹

La RMC-RTG, per la seva naturalesa no invasiva i capacitat de detectar, quantificar i localitzar el miocardi fibròtic, podria permetre superar algunes de les limitacions de la caracterització de substrat mitjançant el MEA. En l'ablació de FA, diversos estudis han intentat demostrar que pot ser una eina útil per guiar procediments de reablació.¹¹⁰ Gran part de les recurrències després d'un primer procediment s'associen a línies d'ablació incompletes al voltant de les VP (anomenades *gaps*) que podrien correspondre a àrees reconnectades o bloqueig de conducció transitori.¹¹¹ En models animals, la RMC-RTG ha demostrat ser útil en la detecció d'aquests *gaps* com a guia en procediments de reablació.¹¹² No obstant, el potencial d'aquesta tècnica en humans ha mostrat resultats contradictoris. Spragg i col·laboradors van demostrar una concordança entre la fibrosi visualitzada per RMC-RTG i les zones de baix voltatge, però

aquesta fibrosi no proporcionava una informació acurada sobre els llocs de reconexió.⁹⁹ Contràriament, Bisbal i col·laboradors van observar que la RMC-RTG podia guiar de forma exitosa els procediments de reablació mitjançant la identificació del *gaps*, el que reduïa temps global i d'aplicació de RF.¹¹³ A més, la longitud del *gap* respecte la longitud total de la línia d'ablació (longitud relativa del *gap*), ha demostrat ser un marcador de recurrència quan s'analitza en la RMC-RTG realitzada 3 mesos després del procediment.¹¹⁴ En el cas de primers procediments, l'ablació de substrat anatòmicament guiada per RMC-RTG podria reduir el temps de procediment, així com augmentar la seva precisió i reduir les recurrències.¹¹⁵

Perspectives futures

En el darrers anys, la introducció de la tecnologia de RMC oberta i els progressos en les tècniques d'imatge han obert la porta a l'intervencionisme guiat per RMC en temps real. La creixent complexitat dels procediments electrofisiològics requereix cada cop més un millor detall anatòmic i visualització del posicionament del catèters. La RMC en temps real combina els avantatges d'una caracterització excel·lent dels teixits tous en un veritable model anatòmic i funcional en 3D amb la possibilitat de visualitzar les lesions i *gaps* en viu, sense necessitat de radiació. Les potencials avantatges de l'ús d'aquesta tecnologia són evidents: menys radiació pel pacient i el professional, la caracterització tissular òptima en 3D i la possibilitat d'analitzar la resposta tèrmica dels teixits en temps real, permeten una excel·lent anàlisi diagnòstica i terapèutica. La RMC en temps real presenta una tecnologia d'imatge particular i atractiva per guiar els procediments d'ablació amb catèter, sobretot en arrítmies complexes com la FA on la

caracterització tissular és extremadament rellevant. A dia d'avui, la majoria d'estudis sobre RMC en temps real aplicada a l'electrofisiologia han estat realitzats en models animals.^{116,117} Això no obstant, existeix una evidència creixent de la seva aplicació en humans.^{118,119}

D'altra banda, el tractament de la imatge cardiovascular canviarà substancialment en la propera dècada. Això és degut a la revolució dels recents desenvolupaments en maquinària computacional que han permès l'expansió del *deep learning*, una part de la intel·ligència artificial capaç d'extreure funcions automàticament i aprendre de forma autònoma a partir del reconeixement de patrons.¹²⁰ La segmentació manual de les aurícules a partir d'imatges mèdiques és un procés que requereix molt de temps, molta mà d'obra i és propensa a errors, motiu pel qual els investigadors han intentat desenvolupar i millorar enfocaments més moderns i algoritmes automatitzats.¹²¹ L'aplicació de la intel·ligència artificial a la segmentació auricular i a l'anàlisi de la RMN-RTG proporciona una solució precisa alternativa als mètodes tradicionals i es creu que esdevindrà de gran importància en els propers anys.¹²²

En resum, la RMC és una versàtil i extraordinària tècnica no invasiva que proporciona una informació excel·lent sobre l'estructura i la funció auricular, presentant la capacitat potencial de revolucionar la definició del substrat auricular i l'enfocament terapèutic dirigit en l'ablació de FA.

HIPÒTESIS

HIPÒTESIS

Hipòtesi general

La ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini permetrà analitzar el substrat arritmogènic auricular i guiar l'abordatge terapèutic en pacients amb fibril·lació auricular.

Hipòtesis específiques

SUBPROJECTE 1: Validació de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en la detecció de fibrosi auricular

1. La fibrosi auricular és un signe distintiu del substrat electrofisiològic en la fibril·lació auricular i la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini té potencial per detectar-la de forma no invasiva. La comparació de la ressonància amb el mapa electroanatòmic, actual tècnica de referència per analitzar el substrat arritmogènic, permetrà validar i conèixer les limitacions d'aquesta tècnica en la detecció de fibrosi i remodelat auricular.

SUBPROJECTE 2: Relació entre aorta i fibrosi auricular analitzada mitjançant la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini

2. La fibrosi en l'aurícula esquerra es desenvolupa principalment a la zona de la paret posterior que envolta la vena pulmonar inferior esquerra, secundàriament a un possible trauma constant de l'aorta adjacent. L'extensió de fibrosi detectada en

aquesta àrea mitjançant la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini es correlacionarà amb la distància de l'aurícula a l'aorta i amb el pronòstic de la fibril·lació auricular després de l'ablació.

SUBPROJECTE 3: Avaluació de l'ús de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en l'ablació de fibril·lació auricular

3. Donada la implicació de la fibrosi auricular en la fisiopatologia i el pronòstic de la fibril·lació auricular, l'ablació guiada mitjançant la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini reduirà el nombre de recurrències en el seguiment a llarg termini, tant en primers procediments com en procediments de reablació.

OBJECTIUS

OBJECTIUS

Objectiu general

Estudiar el rendiment de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en l'avaluació i tractament del substrat arritmogènic de l'aurícula esquerra en pacients amb fibril·lació auricular.

Objectius específics

SUBPROJECTE 1: Validació de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en la detecció de fibrosi auricular

2. Validar la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en la detecció de fibrosi auricular mitjançant la comparació amb el mapa electroanatòmic, realitzant una anàlisi punt per punt i per regions auriculars.
3. Identificar els factors que influeixen en la precisió de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en la detecció de fibrosi auricular.
4. Avaluar la fiabilitat de la ressonància magnètica cardíaca en la detecció de fibrosi auricular al llarg del seguiment posterior a l'ablació de fibril·lació auricular.
5. Analitzar els canvis dinàmics del mapa electroanatòmic mitjançant estrès electrofisiològic funcional secundari a estimulació auricular decremental i comparar-ho amb la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini.

SUBPROJECTE 2: Relació entre aorta i fibrosi auricular analitzada mitjançant la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini

5. Analitzar la relació entre la distància des de l'aorta descendent a l'aurícula esquerra i la presència de fibrosi auricular detectada per ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en la zona de superposició d'ambdues estructures anatòmiques.
6. Determinar si l'increment de fibrosi auricular a la regió adjacent a l'aorta descendent és un artefacte de la ressonància magnètica cardíaca.
7. Determinar la repercussió d'aquesta fibrosi regional en la taxa de recurrències després de l'ablació de fibril·lació auricular.

SUBPROJECTE 3: Avaluació de l'ús de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en l'ablació de fibril·lació auricular

8. Analitzar si la localització i ablació de *gaps* anatòmics guiada per ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini redueix el percentatge de recurrències respecte a la tècnica convencional en els procediments de reablació.
9. Avaluat si l'ablació de fibrosi auricular primària guiada per ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini, afegida a la ablació convencional de les venes pulmonars, redueix el percentatge de recurrències respecte a la tècnica convencional.

MATERIALS, MÈTODES I RESULTATS

MATERIALS, MÈTODES I RESULTATS

SUBPROJECTE 1: Validació de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en la detecció de fibrosi auricular.

Article 1

Accuracy of left atrial fibrosis detection with cardiac magnetic resonance: correlation of late gadolinium enhancement with endocardial voltage and conduction velocity.

Resum

La fibrosi auricular és un segell distintiu en la FA i la seva caracterització podria ser útil per millorar els resultats actuals de l'ablació. Sembla que la RMC-RTG detecta les zones de fibrosi, però la seva precisió continua sent controvertida. L'objectiu d'aquest estudi era correlacionar la RMC-RTG amb el MEA, el sistema de referència per caracteritzar el substrat arritmogènic en absència d'histologia, per poder validar la tècnica i definir-ne les limitacions.

Es va realitzar una RMC-RTG en 16 pacients abans d'un primer procediment d'ablació de FA. La intensitat de senyal de cada punt de l'AE es va normalitzar per la intensitat de la sang de cada pacient per tal d'obtenir un valor normalitzat anomenat índex d'intensitat de la imatge *-image intensity ratio, (IIR)-* amb el que es podia classificar la senyal de cada punt en teixit sa ($IIR < 1,20$), fibrosi intersticial ($\geq 1,20$ $IIR < 1,32$) o cicatriu densa ($IIR \geq 1,32$). El voltatge i la VC de cada punt del MEA durant RS es van projectar en la RMC-RTG amb una correlació punt per punt semiautomàtica.

Es va obtenir una reducció progressiva, tan del voltatge com de la VC, a mesura que augmentava la intensitat del RTG, mostrant una correlació inversa significativa del *IIR* amb el voltatge ($r = -0,39$; $P < 0,001$) i amb la VC ($r = -0,25$; $p < 0,001$). A més, es va observar que en pacients amb aurícules més dilatades (≥ 45 cm de diàmetre anteroposterior) la capacitat predictiva de la RMC-RTG sobre la VC era més feble ($r = -0,40 \pm 0,09$ vs $-0,20 \pm 0,13$; $p = 0,02$).

Com a conclusions, les zones amb més RTG van demostrar un voltatge més baix i una conducció més lenta en RS, mostrant correlació entre el MEA i la RMC-RTG en una anàlisi punt per punt. El rendiment de la RMC-RTG en la detecció de substrat arritmogènic va ser menor en pacients amb aurícules dilatades.

Accuracy of left atrial fibrosis detection with cardiac magnetic resonance: correlation of late gadolinium enhancement with endocardial voltage and conduction velocity

Gala Caixa^{1,2}, Francisco Alarcón^{1,2,3}, Till F. Althoff^{1,4,5}, Marta Nuñez-García⁶,
Eva Maria emto^{1,2}, Roger Arras^{1,2}, Rosario Sesé^{1,2}, Susana Gonzalez^{1,2},
Paz Garre^{1,2}, David Soto-Iglesias^{1,2}, Clara Gunturitz^{1,2,3}, Jennifer Cozzari^{1,2},
Markus Linhart^{1,2}, Jase Maria Tolosana^{1,2,3}, Elena Arbelo^{1,2,3}, Ivo Roca-Luque^{1,2},
Marta Sitges^{1,2,3}, Eduard Guasch^{1,2,3*}, and Lluís Mont^{1,2,3*}

¹Unitat de Rbril·lació Auricular (UFA), Institut Clínic Cardiovascular (ICCVJ, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, G.Villarroel 170, 08036 Catalonia, Spain; ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBABS), Barcelona, Catalonia, Spain; ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ⁴Department of Cardiology and Angiology, Charité-University Medicine Berlin, Charité Campus Mitte, Berlin, Germany; ⁵DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Berlin, Berlin, Germany; and ⁶Department of Information and Communication Technologies, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Catalonia, Spain

Received 23 April 2020; editorial decision 20 September 2020; accepted after revision 23 September 2020

Aims

Myocardial fibrosis is a hallmark of atrial fibrillation (AF) and its characterization could be used to guide ablation procedures. Late gadolinium enhanced-magnetic resonance imaging (LGE-MRI) detects areas of atrial fibrosis. However, its accuracy remains controversial. We aimed to analyse the accuracy of LGE-MRI to identify left atrial (LA) arrhythmogenic substrate by analysing voltage and conduction velocity at the areas of LGE.

Methods and results

Late gadolinium enhanced-magnetic resonance imaging was performed before ablation in 16 patients. Atrial wall intensity was normalized to blood pool and classified as healthy, interstitial fibrosis, and dense scar tissue depending of the resulting image intensity ratio. Bipolar voltage and local conduction velocity were measured in LA with high-density electroanatomic maps recorded in sinus rhythm and subsequently projected into the LGE-MRI. A semi-automatic, point-by-point correlation was made between LGE-MRI and electroanatomical mapping. Mean bipolar voltage and local velocity progressively decreased from healthy to interstitial fibrosis to scar. There was a significant negative correlation between LGE with voltage ($r = -0.39$, $P < 0.001$) and conduction velocity ($r = -0.25$, $P < 0.001$). In patients showing dilated atria (LA diameter ≥ 45 mm) the conduction velocity predictive capacity of LGE-MRI was weaker ($r = -0.40 \pm 0.09$ vs. -0.20 ± 0.13 , $P = 0.02$).

Conclusions

Areas with higher LGE show lower voltage and slower conduction in sinus rhythm. The enhancement intensity correlates with bipolar voltage and conduction velocity in a point-by-point analysis. The performance of LGE-MRI in assessing local velocity might be reduced in patients with dilated atria (LA diameter ≥ 45).

Keywords

Atrial fibrillation • Late gadolinium enhancement • Left atrium • Atrial fibrosis • High-density electroanatomic map • Bipolar voltage • Conduction velocity

* Corresponding authors. Tel: +34 93 2275551; fax: +34 93 4513045. E-mail address: eguasch@clintt.cat (E.G.); Tel: +34 93 2275551; fax: +34 93 4513045. E-mail address: lmont@climc.cat (L.M.)

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author(s) 2020. For permissions, please email journals.permissions@oup.com.

What's new?

- Areas of fibrosis detected by late gadolinium enhanced-magnetic resonance imaging (LGE-MRI) using a detailed, systematic, operator-independent analysis, correlates with arrhythmogenic substrate detected through bipolar voltage and conduction velocity.
- The performance of LGE-MRI to predict local conduction velocity seems to be lower in patients with dilated left atria.

Introduction

In recent years, catheter ablation has become an effective therapy for atrial fibrillation (AF). Pulmonary vein isolation (PVI) is the cornerstone of ablation procedures, especially in paroxysmal AF. In persistent AF, however, mechanisms sustaining prolonged arrhythmic events commonly include further complex atrial substrates and triggers beyond the pulmonary veins, eventually resulting in unsatisfactory outcomes of PVI when performed alone. In this regard, preclinical and clinical work has established that atrial fibrosis is the main contributor to the arrhythmogenic substrate maintaining AF in these patients.¹

The atrial arrhythmogenic substrate may be characterized during ablation procedures through high-density mapping, by the identification of low-voltage areas (LVAs) or areas of a decreased conduction velocity (CV).^{2,3} Experimental research suggests that CV in the left atrium (LA) is also altered as a consequence of myocardial fibrosis.^{1,1} Rolf and collaborators emphasized the importance of LVAs in the evaluation of the arrhythmic substrate,⁵ and subsequent work showed that LVAs may predict AF recurrences after catheter ablation.³ Therefore, despite conflicting evidence, it is conceivable that the ablation of LVAs increases the effectiveness of ablation procedures solely targeting PVI.⁶ However, these parameters can only be assessed during invasive procedures. Non-invasive tools have been developed in recent years to characterize the arrhythmogenic substrate. Electrocardiographic imaging has been used to identify potential AF drivers with hitherto little success in clinical practice. Characterization of the LA by late gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (LGE-MRI) has been proposed as an attractive non-invasive tool to visualize atrial fibrosis.⁷ Previous studies have correlated intracavitary voltage^{1,10} and CV¹¹ with LGE-MRI data, but the use of operator-dependent and rough techniques jeopardize the robustness of results and the applicability of LGE-MRI to fine-tuning and personalizing ablation procedures.

In this study, we aimed to evaluate the accuracy of LGE-MRI at a point-by-point level to assess the native atrial arrhythmogenic substrate and study whether this accuracy depends on LA size. For these purposes, we conducted a point-to-point correlation between high-density electroanatomic maps (EAM) focusing on both bipolar voltage and local CV, and LGE-MRI, and took advantage of a semi-automatic, systematic, reproducible, and largely operator-independent fusion method.

Methods

Patient selection

Sixteen patients who underwent their first AF ablation in our centre from January 2018 to January 2019 were included. Only patients without contraindication for MRI who presented optimal quality in the LGE sequence and who were in sinus rhythm (SR) at the beginning of the procedure and throughout the acquisition of EAM were included. Further exclusion criteria are listed in *Table 1*. Patient characteristics including age, gender, comorbidities, and type of AF were recorded. Written informed consent was obtained; the research protocol was reviewed and approved by the local research ethics committee (reference HCB/2017/0509).

Magnetic resonance imaging

If the patient was in AF before the MRI, electrical cardioversion was performed under deep sedation. Magnetic resonance imaging acquisition was performed <2 weeks before the ablation using a 3-Tesla scanner (Magnetom Trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) and a 32-channel cardiac coil. An intra-venous bolus of 0.2 mmol/kg gadobutrol (Gadovist, Bayer Schering, Berlin, Germany) was administered 20 min before the acquisition. A free-breathing three-dimensional (3D) navigator and ECG-gated inversion recovery gradient-echo sequence were applied in axial projection. The voxel size acquired was 1.25 x 1.25 x 2.5 mm³. Other typical sequence parameters were 2.3 ms repetition time, 1.4 ms echo time, 11° flip angle, 460 Hz/pixel bandwidth, and 280-380 ms inversion time (TI). A TI scout sequence was used to nullify myocardial signal and determine optimal TI. Complete LA coverage was typically obtained with 40-50 slices.

Late gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging post-processing

The LA was segmented in the LGE-MRI using ADAS-AP image post-processing software (Galgo Medical SL, Barcelona, Spain). The mid-myocardial (50% thickness) layer was manually drawn on each axial plane and was automatically adjusted by the software to build a 3D shell. The pulmonary vein at the ostia and the mitral valve were removed for analysis of fibrosis. This signal intensity was normalized to the LA blood pool intensity as described previously.¹² The image intensity ratio (IIR) was calculated as the ratio between the signal intensity of each pixel and the mean blood pool intensity in every patient. Each IIR value was projected onto the mid-myocardial 3D shell and colour-coded as healthy (IIR < 1.20), interstitial fibrosis (1.20 IIR < 1.32), or dense scar (IIR > 1.32), according to thresholds proposed by Benito et al.¹³ (Figure 1C).

Electrophysiological mapping

Trans-oesophageal echocardiography was performed in all patients <24 h before ablation to rule out the presence of an intra-atrial thrombus. The ablation and EAM acquisition protocol were performed as described previously.¹³ Three-dimensional (3D) position coordinates were recorded with CARTO 3 (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) and a 20-pole circular mapping catheter (LassoNav, Biosense Webster). Peak-to-peak voltages were collected from the 10 dipoles and a high-density bipolar voltage map was created. Left atrial voltage and activation maps were constructed during SR before ablation. Endocardial contact of the mapping catheter was ensured with CARTO 3D catheter stability algorithms and an internal point filter to limit data acquisition to 7 mm from the anatomic shell to reduce mapping in the blood pool (Figure 1A and B).

Analysis of conduction velocity

Subsequently, an activation map of the LA was created for each patient to calculate the local activation time (LAT) and CV. Electrical signals were processed and rendered in 3D to display the LAT at each point and investigate electrical activation patterns. All points were manually reviewed. Those recorded during ectopic beats were excluded, and a stable SR electrogram was set as reference. A map representing the time difference between the stable reference and the activation wavefront was constructed. The LA was parameterized using a common reference system following a previously described method.¹⁴ The CV between two adjacent points was calculated as the geodesic distance divided by the LAT difference and was expressed in mm/ms. Offline analyses were conducted with Python.

Late gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging and electroanatomic maps correlation

A reconstructed surface mesh of the LA and EAM data were extracted from the CARTO mapping system. CARTO points were first projected

onto the surface mesh of the EAM by closest point approximation. Then, both the LGE-MRI and CARTO surface meshes were standardized by semi-automatically clipping off pulmonary veins, the LA appendage, and the mitral valve. Both standardized meshes were affine and non-rigidly registered to an LA template mesh. With both meshes in the template space, CARTO points were projected from the EAM surface mesh to the LGE-MRI mesh, enabling point-by-point correlations. An overview of the correlation method described is depicted in Figure 2.¹⁵

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation (SD) and range. Categorical variables are shown as the total number (percentage). We used unpaired *t*-tests to compare means between groups. The correlation between two quantitative variables was assessed with Pearson's correlation coefficient. The association between atrial EAM and IIR was fitted in a generalized linear mixed model with random intercept due to repeated measures per patient and, given that homoscedasticity assumption was clearly not accomplished, log-transformed data were used. A two-sided type I error of 5% was used for all tests. All analyses were performed using R v3.6.1 (R Project for Statistical Computing; Vienna, Austria).

Table 1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"> Undergoing first AF ablation Optimal MRI-LGE sequence CARTO mapping system SR at the beginning of the ablation procedure SR during ablation procedure Age \geq 18 years 	<ul style="list-style-type: none"> Previous LA ablation LV dysfunction (LVEF \leq 45%) or severe valvulopathy Contraindication for MRI <ul style="list-style-type: none"> Glomerular filtration $<$ 30 mL/min Claustrophobia Gadolinium allergy Metallic devices Pregnancy Informed consent not provided

AF, atrial fibrillation; LA, left atrium; LV, left ventricle; LVEF, left ventricle ejection fraction; MRI, magnetic resonance imaging; SR, sinus rhythm.

Results

Patient characteristics

Between January 2018 and January 2019, 88 patients underwent a first AF ablation procedure. In 44 patients, another system than CARTO high-density mapping with a multi-polar mapping catheter was applied. Twenty-six patients were excluded because they did not undergo MRI or their quality was insufficient. One patient with cardiomyopathy and another with no possibility of maintaining SR throughout the LA mapping were also excluded. Finally, a cohort of 16 patients who met the inclusion criteria was prospectively included. Table 2 shows their clinical and cardiac imaging characteristics. The mean age was 63 ± 7 years, AF was paroxysmal in 13 patients (76%), and the average mean time since diagnosis was 21 ± 19 months (range: 2–96 months).

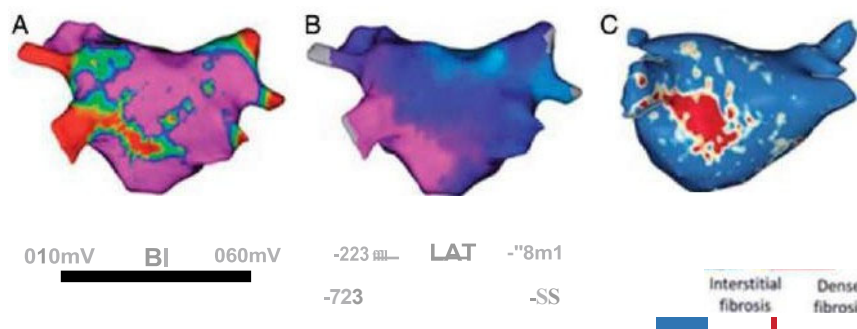


Figure 1 Representative maps obtained for correlation analyses. Posteroanterior view of the left atrium. (A) Local voltage map. The zones with voltage $>$ 0.5 mV are shown in purple and the red zone denotes voltage $<$ 0.1 mV. Green, yellow, and blue represent intermediate voltages. (B) Local activation map. From green to pink, early to late activation. (C) Gadolinium enhancement intensity in MRI. The healthy tissue (IIR $<$ 1.20) area is represented in dark blue, scar (IIR $>$ 1.32) is shown in red and intermediate colours (blue to red) denote interstitial fibrosis (1.20 $<$ IIR $<$ 1.32). IIR, image intensity ratio; MRI, magnetic resonance imaging.

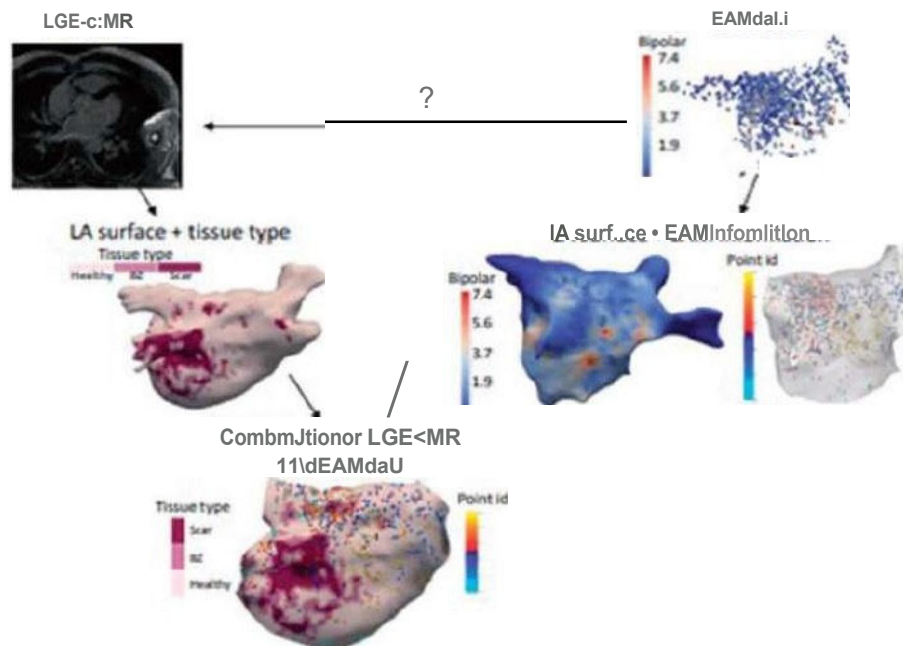


Figure 1 Characteristic multi-modal workflow for each patient. Scheme of multi-modal data analysis: LA anatomy and tissue type in the LA wall are extracted from LGE-MRI data. A reconstructed EAM is obtained from CARTO points. Spatial correspondence of CARTO points and LGE-MRI-derived LA shape is obtained using a registration-based approach. EAM, electroanatomical map; LA, left atrium; LGE-MRI, late gadolinium enhanced cardiac magnetic resonance. Reproduced from Ref.¹⁵

Table 2 Baseline patient characteristics

Characteristic	Value
Age (years)	63±7
Sex (male)	5 (29%)
Body mass index	28±4
Atrial fibrillation pattern	
Paroxysmal	13 (77%)
Persistent	3 (23%)
AF duration (months)	21±19
Arterial hypertension	8 (50%)
Obstructive sleep apnoea	3 (18%)
Diabetes mellitus	5 (29%)
LVEF (%)	58±6
LAAP diameter (mm)	43±4
LAVolume (ml)	111±24

Data are represented as mean ± SD or N (%).

AF, atrial fibrillation; AP, anteroposterior; LA, left atrium; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Bipolar voltage and image intensity ratio

Bipolar electrograms were obtained at 4055 sites in the 16 patients, with an average of 253±139 points per patient and a mean density of mapping points/LA surface of 2.25 points/cm². The mean overall

voltage was 1.46±0.23mV. These electrograms were subsequently projected into the LGE-MRI shell as mentioned previously. Most electrograms fell into MRI-areas classified as healthy (3549 points, 88%), with 369 (9.1%) electrograms in interstitial fibrosis areas, and 137 (3.4%) in the dense scar. The voltage significantly differed amongst these areas (Figure 3A). The mean electrogram voltage in LGE-MRI areas classified as healthy was 1.59±0.05mV, being lower in interstitial fibrosis areas (0.79±0.07mV, $P < 0.001$ vs. healthy). The lowest voltage ($P = 0.002$) was observed in electrograms localized at scar areas, with a mean of 0.44±0.1mV.

Conduction velocity and image intensity ratio

The mean local CV in the LA of all patients was 0.96±0.23 mm/ms. In the 3549 points classified as healthy, the mean local CV was 1.04±0.06mm/ms, being significantly lower in interstitial fibrosis areas (0.72±0.07mm/ms, $P < 0.001$). The slowest local CV was found in the scar region (0.62±0.08mm/ms), although it did not reach statistical significance when compared with interstitial fibrosis ($P = 0.13$). Figure 3B shows the distribution of the local CV among the three regions of the LGE-MRI.

Correlation between voltage, conduction velocity, and image intensity ratio

Voltage and CV at all 4055 points in the EAM were correlated with the LGE-MRI on a point-by-point basis. The overall

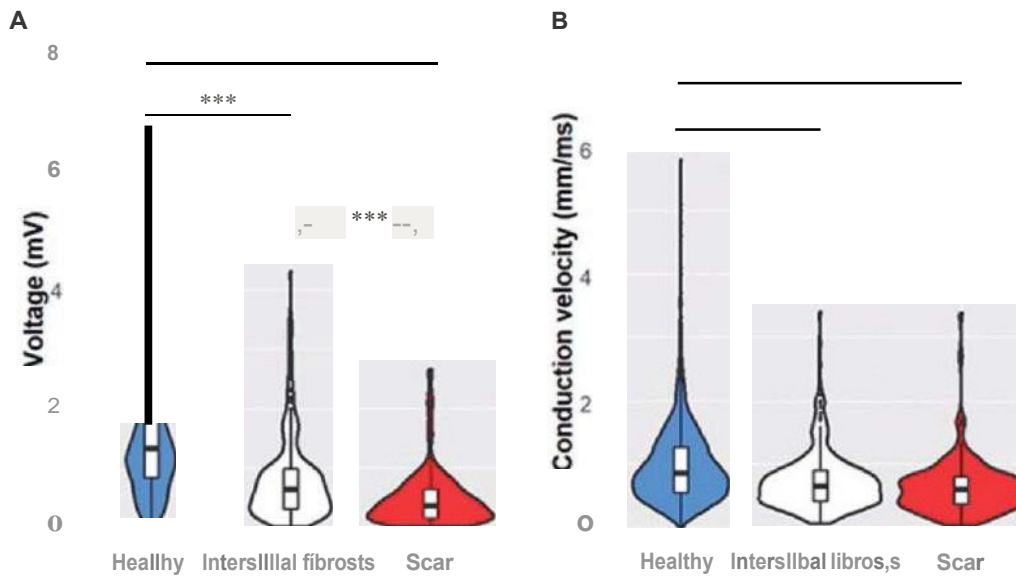


Figure 3 Voltage and conduction velocity distribution. Distribution of the local bipolar voltage (A) and the local CV (B) in the three different regions identified in the LGE-MRI. $***P < 0.001$. CV, conduction velocity; LGE-MRI, late gadolinium enhanced-magnetic resonance imaging.

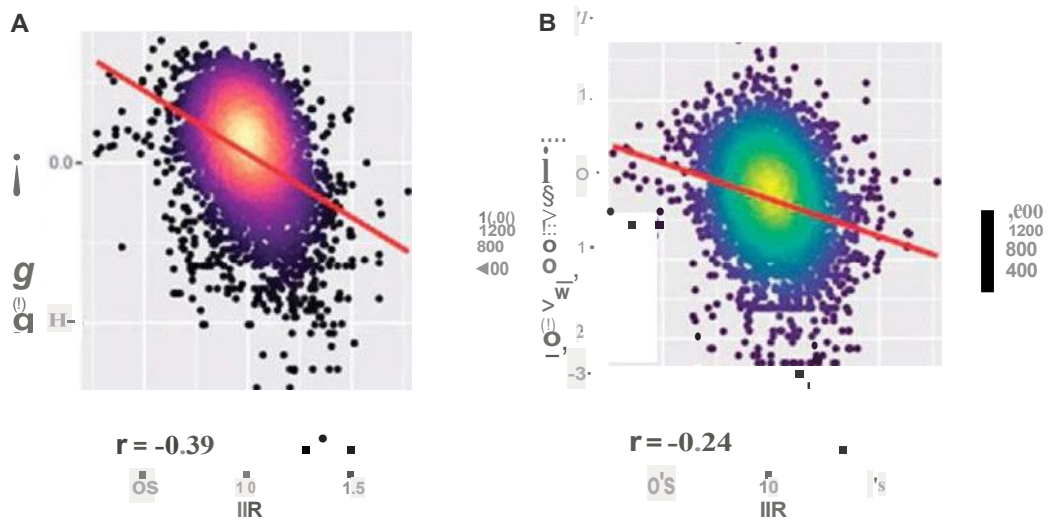


Figure 4 Global correlation between EAM parameter, and IIR. Association between voltage, conduction velocity, and IIR. (A) Negative correlation between bipolar voltage and IIR ($r = -0.39$). (B) Negative correlation between conduction velocity and IIR ($r = -0.25$). EAM, electroanatomic maps; IIR, image intensity ratio.

correlation is depicted in *Figure 4* with the data of each patient shown in *Figure 5*. Data for both the voltage and the CV were non-normally distributed, and their log-transformation was used for correlation analyses. The log-transformed bipolar voltage showed a negative correlation with local IIR ($r = -0.39$, $P < 0.001$; *Figures 4A* and *5A*). Correlation plots between voltage and IIR for

each patient are shown in *Figure 5A*, ranging from -0.16 to -0.71 .

Similarly, a negative correlation was also found between local CV and IIR (*Figures 4B* and *5B*; $r = -0.25$, $P < 0.001$). A negative correlation between CV and IIR was found for all patients, with correlation coefficients ranging from -0.06 to -0.56 (*Figure 5B*).

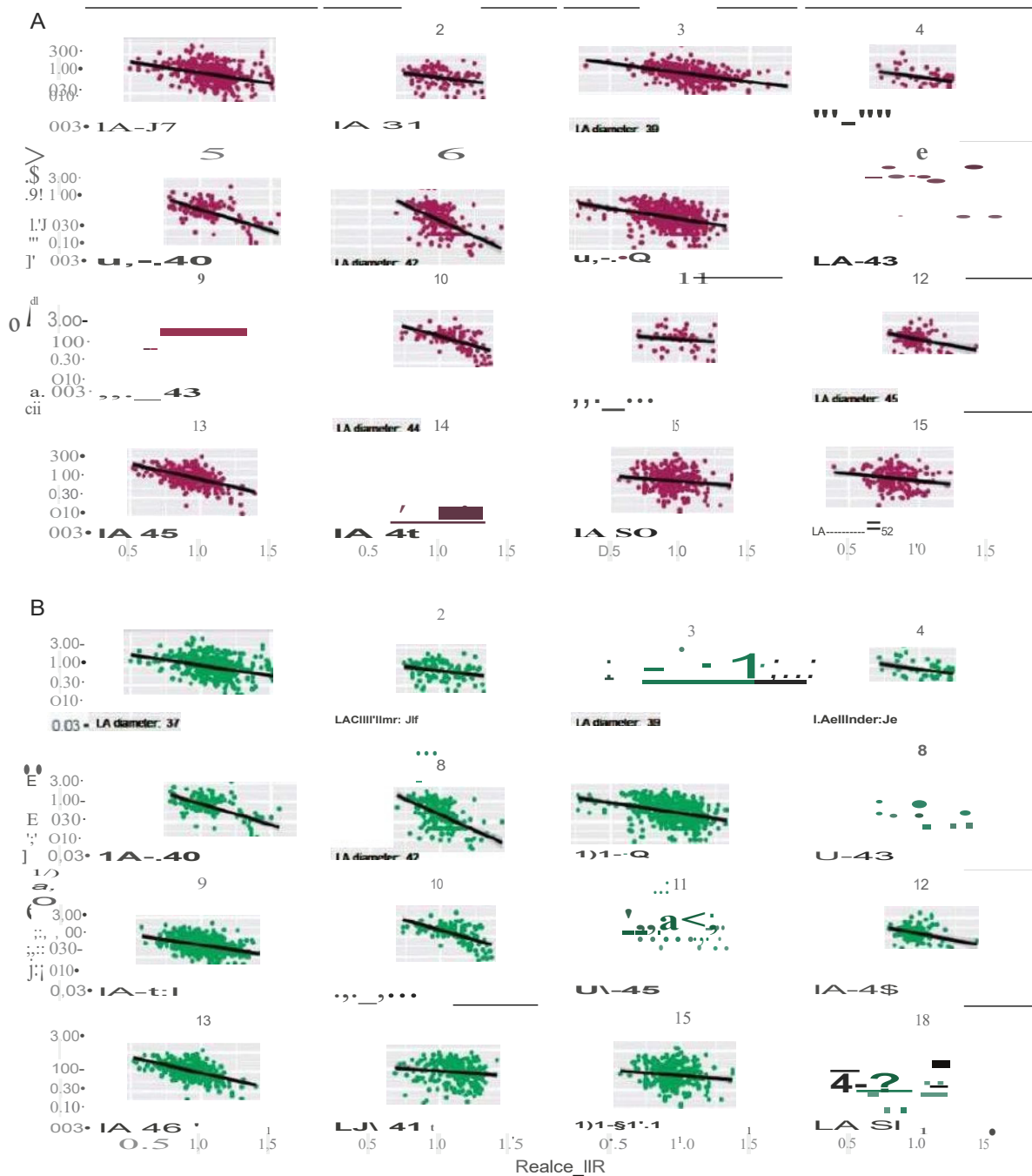


Figure S By-patient correlation between EAM parameters and IIR. Scatter plot between EAM and IIR for each individual. The left atrial diameter of each patient is specified. (A) Correlation plots between bipolar voltage and IIR. (B) Correlation plots between 1CV and IIR. CV, conduction velocity; EAM, electroanatomic maps; IIR, image intensity ratio.

Impact of left atrium size in correlation indices

The LA size was measured in all patients. Echocardiography showed a mean anteroposterior (AP) diameter of 43 ± 4 mm (range: 37–52)

and the MRI demonstrated a mean LA volume of 111 ± 24 ml (range: 75–146). There was no significant correlation between the size of the LA and the mean voltage or CV of each patient ($P = 0.50$ and $P = 0.32$, respectively). We subsequently analysed whether LA size had an impact on the accuracy of LGE-MRI to predict both bipolar

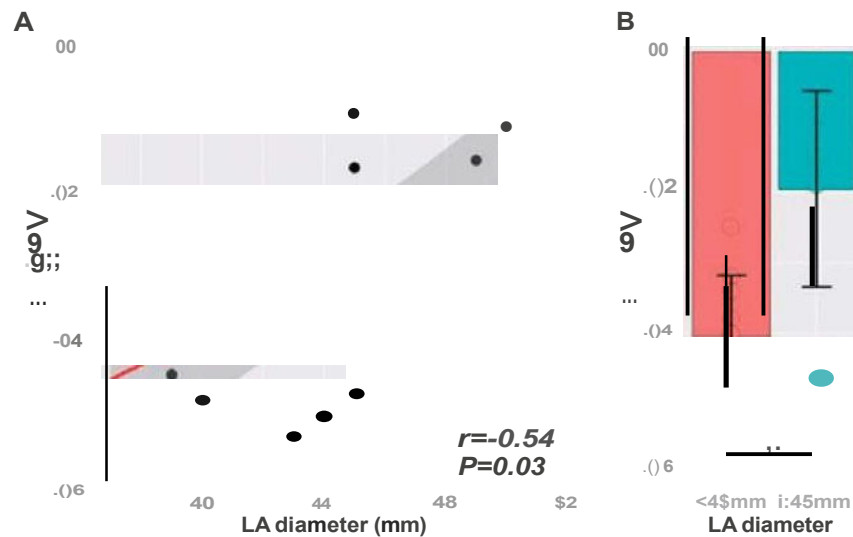


Figure 6 Impact of LA size on LGE-MRI accuracy. Impact of LA size on the magnitude of the association between IIR and CV. (A) Correlation between LA diameter and IIR accuracy. (B) Comparison between IIR accuracy to predict CV and LA size. * $P < 0.05$. CV, conduction velocity; IIR, image intensity ratio; LA, left atrial diameter; LGE-MRI, late gadolinium enhanced-magnetic resonance imaging.

voltage and CV. We found that LGE-MRI yielded a worse capacity to predict CV as the atrium dilates (significant inverse correlation between the local CV-IIR with LA size, $r = -0.54$, $P < 0.03$ for AP diameter; $r = -0.34$, $P < 0.02$ for LA volume, Figure 6A). Indeed, the intensity of the association was lower in patients with a dilated atrium (AP diameter ≥ 45 mm, mean $r = -0.20 \pm 0.13$ vs. -0.40 ± 0.09 , dilated vs. non-dilated, $P = 0.01$, Figure 6B). Results remained similar when atrial size was indexed by body surface area (BSA) ($r = -0.52$, $P = 0.037$). The intensity of this association was also lower in patients with non-dilated indexed atrium (AP diameter/BSA < 24 mm/m², mean $r = -0.19 \pm 0.09$ vs. -0.39 ± 0.13 , not dilated vs. dilated, $P = 0.004$). Conversely, the accuracy of LGE-MRI to predict voltage did not change over a range of atrial size ($r = -0.15$, $P = 0.57$ for AP diameter; $r = -0.03$, $P = 0.92$ for LA volume and $r = -0.08$, $P = 0.77$ for BSA-indexed LA), and there were no significant differences between dilated and non-dilated atria (-0.39 ± 0.20 vs. -0.34 ± 0.14 , $P = 0.56$).

Discussion

The main findings of the study were that (i) in a point-by-point analysis, more intense LGE correlates with lower bipolar voltage and slower local CV and (ii) left atrial dilation seems to decrease the accuracy of LGE-MRI to predict LA local CV.

Widespread use of late gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging warrants accuracy validation

It has been proposed that atrial fibrosis underlies low voltage areas in the EAM, substantiating the use of voltage mapping to characterize the arrhythmogenic substrate in AF patients.² Magnetic resonance

imaging is an evolving technique capable of detecting atrial fibrosis, but its reliability is still disputed. Definitive validation would require the collection of histological samples as the gold standard, but the feasibility of such analyses is limited. Therefore, efforts have focused on comparing LGE-MRI data with surrogate fibrosis parameters such as intra-cavitary voltage and CV maps. Recent studies have compared voltage and LGE intensity by averaging data over relatively large atrial surface areas⁷ or standard deviations ranges,⁹ or by comparing fibrotic and non-fibrotic patches.¹⁶ Nevertheless, the advent of MRI-guided ablation procedures requires accurate identification of the small fibrotic patches to be targeted. Therefore, while previous studies have shown that LGE-MRI yields an estimate of atrial fibrosis over large areas, these appear insufficient to validate LGE-MRI to guide ablation. Demonstration of accuracy at a much more detailed level (i.e. point-by-point) is warranted.

Detailed mapping shows an inverse correlation between bipolar voltage and late gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging

Whether LGE-MRI precisely defines fibrotic patches remains unknown. Harrison and collaborators found a weak point-by-point correlation between non-standardized atrial intensity in LGE-MRI and endocardial voltage in patients undergoing re-do procedures¹⁰ but unfortunately, first cases were not included, and accuracy in predicting CV was not addressed. Our results show a significant correlation between voltage and the normalized IIR in detailed, point-by-point correlation analysis of patients undergoing a first ablation. To reduce variability, we took advantage of a systematic, operator-independent semi-automatic method, thereby reducing variability associated with operational factors. Moreover, in contrast to previous studies,^{10,13}

we used non-rigid fusion techniques, thereby yielding more accurate analysis.

Although an association between IIR, voltage, and CV has been demonstrated, it is of moderate intensity, as shown between log-transformed voltage and IIR. Technical artefacts and inter-individual variability may partially account for decreased precision, but relevant mismatches between techniques should be considered. It has recently been reported that bipolar voltage during SR can vary regarding the atrial rhythm, the frequency, and the direction of activation waves and might not accurately predict the underlying arrhythmogenic substrate.¹⁷ Far-field potentials may conceal small local electrograms, therefore atrial fibrosis might remain undetected. Late gadolinium enhanced-magnetic resonance imaging might be a more sensitive technique than SR bipolar voltage to characterize atrial fibrosis.¹⁸ Alternatively, it is plausible that interstitial fibrosis at early stages might remain undetected with current MRI sequences.¹⁹

Late gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging predicts conduction velocity in the left atrium

Although endocardial voltage has been the most extensively used parameter to assess arrhythmogenic remodelling, other parameters have also been tested. Amongst these, CV is particularly attractive because of its contribution to AF pathophysiology.¹ However, few studies have addressed the relationship between LGE-MRI and CV. Fukumoto *et al.*¹¹ found a lower CV in those atrial areas with a higher LGE-MRI-detected fibrosis burden. We show that a higher IIR in the LA myocardium correlates with a lower local CV in a detailed, point-by-point correlation. The slowest CV was localized in the scar area, although it was not significantly different from the CV at interstitial fibrosis areas, likely due to the low number of dense scar points in our cohort of patients without previous ablations. Indeed, post-ablation studies suggest that LGE-MRI is a useful tool to predict conduction block lines and post-ablation gaps.¹⁰

Left atrium size impacts late gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging accuracy

Left atrial structural remodelling triggers and perpetuates AF, and AF perpetuation induces further structural remodelling. In our study, we found that the accuracy of LGE-MRI to predict CV decreases with atrial dilation, suggesting a better performance in small, less remodelled atria. Indeed, in dilated atria (AP diameter > 45 mm), the ability of LGE-MRI to predict CV is rather low (r generally < -0.2). Conversely, this atrial size-dependent effect was not observed for voltage prediction. The reasons for this finding remain unclear. It is possible that in more remodelled atria (larger, higher fibrosis burden), electrical conduction becomes increasingly anisotropic. This zigzag conduction at a microscopic level might not be properly captured in EAM or may be uncovered only under rapid activation or stimulation. Overall these findings could explain the low performance of LGE-MRI in previous studies that mostly included patients with dilated LA. It is of note, however, that our results should be confirmed in subsequent, larger studies.

Clinical implications

Previous work demonstrated that dense scar identified in LGE-MRI provides a reliable definition of conduction block lines in patients who have already undergone AF ablation, thereby substantiating its use in redo procedures.²⁰ However, the accuracy in detecting native fibrotic patches is still unclear. Our results support that MRI can provide a reliable estimate of the presence of interstitial fibrotic patches of variable sizes. Whether ablation or homogenization of patches identified in LGE-MRI truly targets arrhythmogenic mechanisms and improves ablation outcomes is currently being tested in randomized clinical trials (ALICIA -NCT02698631- and DECAAF 11 -NCT02529319-). Nonetheless, atrial dilation might significantly impact accuracy and should be considered as a potential factor modifying efficacy.

Limitations

While our results are statistically significant and constitute conclusive and clinically relevant findings, the small sample size has to be acknowledged as a limiting factor. Moreover, the inclusion criteria and the specific MRI quality demands of the study imply a certain selection; thus, our findings may not be readily applicable to the general population. We have chosen local voltage and CV as a reference to validate LGE-MRI. Both local voltage and CV in SR have been used as surrogates of fibrosis, but they do not necessarily represent an arrhythmogenic substrate *per se*. However, while it would be intriguing to correlate gadolinium enhancement with functional surrogates of arrhythmogenicity, this would have been beyond the scope of this study. Finally, although most processes were operator-independent, segmentation still needed to be manual; of note, however, high inter-operator reproducibility was demonstrated.²¹

Conclusions

The LGE-MRI showed an inverse association with the electroanatomical mapping in SR, demonstrating the ability of LGE-MRI to delineate the arrhythmogenic substrate of the LA and its possible utility in AF ablation. However, LA dilation could reduce the performance of MRI in this task, being unable to accurately predict the arrhythmogenic substrate in more remodelled atria.

Funding

The present work has been partially funded by research grants from the European Commission, (CA TCHME project, contract agreement 633196; Personalize-AF, contract agreement 860974), Instituto de Salud Carlos III (PI16/00435; PI19/00443; PI19/00573); Fundació la Marató TV3 (reference 20152730); and CERCA Programme/Generalitat de Catalunya.

Conflict of interest: L.M. has received honoraria as a lecturer and consultant and has received research grants from Abbot, Biosense Webster, Boston Scientific, and Medtronic. He is a shareholder of Galgo Medical. All remaining authors have declared no conflicts of interest.

Data availability

The data that support the findings of this study are available from the corresponding authors, L.M. and E.G., upon reasonable request. The data are

not publicly available due to their containing information that could compromise the privacy of research participants.

References

- Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation; mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:62-73.
- Yang G, Yang B, We Y, Zhang F, Ju W, Chen H et al. Catheter ablation of non-paroxysmal atrial fibrillation using electrophysiologically guided substrate modification during sinus rhythm after pulmonary vein isolation. *Europace* 2016;18:e003382.
- Masuda M, Fujina M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K et al. Left atrial low-voltage areas predict atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol* 2018;257:97-101.
- King JH, Huang CLH, Fraser JA. Determinants of myocardial conduction velocity: implications for arrhythmogenesis. *Front Physiol* 2013;4:1-14.
- Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richter S et al. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2014;16:825-33.
- Jadidi AS, Lehmann H, Keyl C, Sorrel J, Markstein V, Minners J et al. Ablation of persistent atrial fibrillation target low-voltage areas with selective activation characteristics. *Europace* 2016;18:1-11.
- Oakes RS, Badger IJ, Kholmovskiy EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009;119:1758-67.
- Spragg DD, Khurram I, Zimmerman SL, Yano H, Barcelon B, Needleman M et al. Initial experience with magnetic resonance imaging of atrial scar and co-registration with electroanatomic voltage mapping during atrial fibrillation: success and limitations. *Heart Rhythm* 2012;9:2003-9.
- Malcolm-Lawes LC, Juli C, Karim R, Bai W, Quest R, Lim PB et al. Automated analysis of atrial late gadolinium enhancement imaging that correlates with endocardial voltage and clinical outcomes: a 2-center study. *Heart Rhythm* 2013;10:1184-9.
- Harrison JL, Sohns C, Linton NW, Karim R, Williams SE, Rhode KS et al. Repeat left atrial catheter ablation: cardiac magnetic resonance prediction of endocardial voltage and gaps in ablation lesion sets. *Off Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:270-8.
- Fukumoto K, Habibi M, Ipek EG, Zaidi S, Khurram IM, Zimmerman SL et al. Association of left atrial local conduction velocity with late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2016;18:e002897.
- Khurram IM, Beinart R, Zippunikov V, Dewire J, Yarmohammadi H, Sasaki T et al. Magnetic resonance image intensity ratio, a normalized measure of late gadolinium enhancement, is a reproducible and reliable inter-patient comparability of left atrial fibrosis. *Heart Rhythm* 2014;11:85-92.
- Benito EM, Carlosena-Remirez A, Guasch E, Prat-González S, Perea RJ, Figueras R et al. Left atrial fibrosis quantification by late gadolinium-enhanced magnetic resonance: a new method to standardize the thresholds for reproducibility. *Europace* 2017;19:1272-9.
- Soto-Iglesias D, Butakoff C, Andreu D, Fernández-Armenta J, Bembeza A, Camara O. Integration of electro-anatomical and imaging data of the left ventricle: an evaluation framework. *Med Image Anal* 2016;32:131-44.
- Núñez-García M. Left atrial parameterisation and multi-modal data analysis: application to atrial fibrillation. 2018. Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.
- Kapa S, Desjardins B, Ph D, Callan DJ, Marchlinski FE, Dixit S. Contact electroanatomic mapping derived low-voltage criteria for characterizing left atrial scar in patients undergoing ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:1044-52.
- Wong GR, Nalliah CJ, Lee G, Voskoboinik A, Prabhu S, Parameswaran Retal, Dynamic atrial substrate during high-density mapping of paroxysmal and persistent AF. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:1265-77.
- Qureshi NA, Kim SJ, Cantwell CD, Afonso VX, Bai W, Ali RL et al. Voltage during atrial fibrillation is superior to voltage during sinus rhythm in localizing areas of delayed enhancement on magnetic resonance imaging: an assessment of the posterior left atrium in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2019;16:1357-67.
- Vemule S, Tuyls E, Gharaviri A, Hulsmans S, Van Hunnik A, Kuiper M et al. Loss of continuity in the thin epicardial layer because of endomyocardial fibrosis increases the complexity of atrial fibrillatory conduction. *Europace* 2013;15:202-11.
- Bisbal F, Gulu E, Cabanas-Grandlo P, Berruzo A, Prat-Gonzalez S, Vidal B et al. CMR-guided approach to localise and ablate gaps in repeat AF ablation procedure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:653-63.
- Margulescu AD, Núñez-García M, Alarcón F, Benito EM, Enomoto N, Cozzari J et al. Reproducibility and accuracy of late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance measurements for the detection of left atrial fibrosis in patients undergoing atrial fibrillation ablation procedures. *Europace* 2019;21:724-31.

SUBPROJECTE 1: Validació de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en la detecció de fibrosi auricular.

Article 2

Late gadolinium enhancement-MRI determines definite lesion formation most accurately at 3 months post ablation compared to later time points

Resum

Tant el desenvolupament a llarg termini de les lesions d'ablació com la capacitat de la RMC-RTG per detectar-les de forma tardana no han estat analitzats. L'objectiu d'aquest estudi és avaluar la detecció de les lesions de RF realitzades durant l'ablació de FA al llarg del seguiment postprocediment, mitjançant la RMC-RTG i la seva correlació amb el MEA.

Es van analitzar retrospectivament 22 pacients que tenien una RMC-RTG als 3 mesos després de l'ablació de FA i una segona RMC-RTG més enllà dels 12 mesos. En 18 pacients es va realitzar un procediment de reablació.

Es va observar que al cap de 3 mesos les línies d'ablació completaven el $91,7\% \pm 7,0\%$ de les circumferències de les VP, però només el $62,8\% \pm 25,0\%$ en una mitjana de 28 mesos després de l'ablació ($p < 0,0001$). El MEA realitzat en els procediments de reablació va demostrar lesions duradores més consistents amb les troballes de la RMC als 3 mesos. La correlació del MEA amb la RMC-RTG va resultar forta als 3 mesos ($\kappa .74$; $p < 0,0001$), però feble als 28 mesos després de l'ablació ($\kappa .29$; $p < 0,0001$).

Com a conclusió, la RMC-RTG realitzada després de l'ablació de FA pot ser una guia acurada per guiar futurs procediments en cas de recurrència, però sembla que la seva capacitat de detectar lesions postablació es redueix amb el pas del temps. Això podria justificar la realització d'una RMC-RTG als 3 mesos postprocediment per si hi ha recurrències posteriors.

Late gadolinium enhancement-MRI determines definite lesion formation most accurately at 3 months post ablation compared to later time points

Till F. Althoff MD^{1,2,3,4} Paz Garre MSc^{1,2} Gala Caixal MD^{1,2} Rosario Perea MD, PhD^{1,2,5} Susanna Prat MD, PhD^{1,2,5} Jose Maria Tolosana MD, PhD^{1,2,5} Eduard Guasch MD, PhD^{1,2,5} Ivo Roca-Luque MD, PhD^{1,2,5} Elena Arbelo MD, PhD^{1,2,5} Marta Sitges MD, PhD^{1,2,5} Josep Brugada MD, PhD^{1,2,5} Lluís Mont MD, PhD^{1,2,5} 

¹ Hospital Clínic Atrial Fibrillation Unit (UFA), Cardiovascular Institute, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

² Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Catalonia, Spain

³ Department of Cardiology and Angiology, Charité- University Medicine Berlin, Berlin, Germany

⁴ DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Berlin, Germany

⁵ Centro de Investigación Biomédica en Red Cardiovascular (CIBERCV), Madrid, Spain

Correspondence

Till F. Althoff, MD and Lluís Mont, MD, PhD, Arrhythmia Section, Cardiology Department, Hospital Clínic, CNillarxoa 170, 08036 Barcelona, Catalonia, Spain.
Email: althoff@clinic.cat and lmont@clinic.cat

Abstract

Aims: Neither the long-term development of ablation lesions nor the capability of late gadolinium enhancement (LGE)-MRI to detect ablation-induced fibrosis at late stages of scar formation have been defined. We sought to assess the development of atrial ablation lesions over time using LGE-MRI and invasive electroanatomical mapping (EAM).

Methods and Results: Ablation lesions and total atrial fibrosis were assessed in serial LGE-MRI scans 3 months and >12 months post pulmonary vein (PV) isolation. High-density EAM performed in subsequent repeat ablation procedures served as a reference. Serial LGE-MRI of 22 patients were analyzed retrospectively. The PV encircling ablation lines displayed an average LGE, indicative of ablation-induced fibrosis, of $91.7\% \pm 7.0\%$ of the circumference at 3 months, but only $62.8\% \pm 25.0\%$ at a median of 28 months post ablation ($p < 0.0001$). EAM performed in 18 patients undergoing a subsequent repeat procedure revealed that the consistent decrease in LGE over time was owed to a reduced detectability of ablation-induced fibrosis by LGE-MRI at time-points > 12 months post ablation. Accordingly, the agreement with EAM regarding detection of ablation-induced fibrosis and functional gaps was good for the LGE-MRI at 3 months ($K: 0.74$; $p < 0.0001$), but only weak for the LGE-MRI at 28 months post-ablation ($K: 0.29$; $p < 0.0001$).

Conclusion: While non-invasive lesion assessment with LGE-MRI 3 months post ablation provides accurate guidance for future redo-procedures, detectability of atrial ablation lesions appears to decrease over time. Thus, it should be considered to per-

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; EAM, electroanatomical mapping; LA, left atrium; LGE-MRI, late gadolinium enhancement cardiac MRI; PV, pulmonary vein (s)

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2021 The Authors. *Pacing and Clinical Electrophysiology* published by Wiley Periodicals LLC

form LGE-MRI 3 months post-ablation rather than at later time-points > 12 months post ablation, like for example, prior to a planned redo-ablation procedure.

KEYWORDS

ablation lesions, atrial fibrillation, atrial fibrosis, cardiac MRI, late gadolinium enhancement

1 INTRODUCTION

Late gadolinium enhancement cardiac MRI (LGE-MRI) is increasingly used to detect atrial fibrosis in the context of atrial fibrillation (AF).¹ Atrial fibrosis is considered a hallmark of arrhythmogenic atrial tissue structural remodeling, and the extent of atrial fibrosis as determined by LGE-MRI has been established as independent predictor of AF recurrence after catheter ablation treatment.² While pulmonary vein isolation is still the cornerstone of AF ablation, approaches targeting LGE-MRI-detected atrial fibrosis are currently being investigated in the large randomized multicenter DECAAF II-trial (NCT02529319).² Of note, by exploiting the slow washout kinetics of gadolinium in extracellular space, LGE-MRI is not only capable of determining preexisting atrial fibrotic tissue, but also to detect ablation-induced scarring.^{3,6} Moreover, several groups have reported localization of functional gaps in ablation lesions with high accuracy, even though data in this respect is somewhat conflicting.^{3,4,7,8} Of note, time points for LGE-MRI performance were highly variable in those studies.

Against this background, several approaches of LGE-MRI-guided ablation in repeat procedures have been reported for atrial fibrillation or atrial tachycardia.^{3,5,9,10} However, development of cardiac fibrosis has been shown to be a dynamic process characterized by sustained remodeling, and little is known about the ability of LGE-MRI to detect fibrotic tissue at late stages of scar formation and remodeling. Recent longitudinal LGE-MRI studies on ventricular post myocardial infarction scar are suggesting a long-term regression of fibrotic tissue over time.^{11,12} However, unlike short-term observations in the acute setting, validation of these long-term data by histology or electroanatomical voltage mapping (EAM) is missing. Here we report on our observation of a decrease in LGE-MRI-detectable ablation-induced atrial fibrosis over time, as well as its validation by EAM.

2 METHODS

This was an observational, retrospective analysis of a prospective patient registry conducted at the Arrhythmia Section of Hospital Clinic, University of Barcelona. Written informed consent was obtained from each patient and the protocol was reviewed and approved by the local research ethics committee. The study included consecutive patients over the age of 18 who had serial LGE-MRI for fibrosis quantification performed following AF ablation between December 2012 and June 2020. Selected were all cases with an LGE-MRI scan 3 months post ablation (3 months follow-up) and an additional LGE-MRI scan at least 12 months following the first LGE-MRI (late follow-up). In the majority

of patients, the late follow-up LGE-MRI was performed in preparation of a repeat ablation, and the high density EAM acquired during those procedures were used as a reference to validate the LGE-MRI studies with respect to fibrosis detection and prediction of functional gaps in the ablation lesions.

2.1 LGE-MRI image acquisition

LGE-MRI studies were performed in sinus rhythm, using two different 3-Tesla scanners (Magnetom Trio-Tim, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany and GE Signa Architect, Chicago, Illinois, USA) and 32-channel phase array cardiovascular coils with electrocardiographic triggering. If AF was present before LGE-MRI, electrical cardioversion was performed. The acquisition protocol has been described previously.^{3,13} Briefly, 3D-delayed gadolinium enhancement images were acquired 20 min after an intravenous bolus of 0.2 mmol/kg of gadobutrol (Gadovist, Bayer Hispania). A free-breathing 3D navigator and electrocardiographically gated inversion recovery gradient-echo sequence was applied in axial orientation. The acquired voxel size was 1.25 x 1.25 x 2.5 mm. Other typical sequence parameters were as follows: repetition time 2.3 ms, echo time 1.4 ms, flip angle 11°, bandwidth 460 Hz/pixel and inversion time (TI) 280–380 ms. A TI scout sequence was used in order to determine the optimal TI that nullifies the left ventricular myocardial signal.

2.2 LGE-MRI post-processing and fibrosis quantification

Post-processing of the LGE-MRI data was performed by two experienced observers, blinded to the LGE-MRI time point and the data from electroanatomical mapping, using the ADAS 3D software (ADAS 3D, Barcelona, Spain). The atrial wall was manually traced on each axial-plane slice and automatically adjusted to build a 3D shell. An image intensity ratio (IIR) was calculated as the ratio between the signal intensity of each voxel and the mean signal intensity of the blood pool in every patient. Each IIR value was color-coded and projected onto the 3D shell of the atrium to create an IIR map. Previously validated thresholds were applied to discriminate normal from fibrotic tissue (image intensity ratio, IIR > 1.2 and 1.32 for border zone fibrosis; IIR > 1.32 for dense fibrosis/scar).¹⁴ Extent of fibrosis was quantified with pulmonary veins, left atrial appendage, and mitral valve excluded.

2.3 Qualitative assessment of regional fibrosis distribution

Regional distribution of fibrosis was analyzed in the 30 LA shell using 12 segments dividing the atrium into anatomically meaningful regions that have been defined by our group previously.¹⁵ Presence of fibrosis was considered when more than 2.5% of the corresponding segment was involved.¹⁴

2.4 Qualitative assessment of ablation-induced fibrosis and gaps

For the purpose of qualitative ablation lesion assessment and analysis of gaps, the ablation line encircling ipsilateral pulmonary vein antra was divided into eight segments according to the 2 x 8-segment model previously described.^{16,17} A gap was defined as a discontinuation > 3 mm in the LGE projecting onto the ablation line.⁴

2.5 Electroanatomical mapping

In most patients the late follow-up LGE-MRI was performed in preparation of a repeat ablation procedure. In those patients' electrophysiological studies and high density EAM acquired during the subsequent repeat ablation procedure was used as a reference for validation. EAM was performed with the CARTO 3 system (Biosense Webster Inc.) and multipolar mapping catheters (LassoNav or Pentaray, both Biosense Webster Inc.). Only in two patients the Rhythmia HD mapping system was used with the Orion multipolar mapping catheter (Boston Scientific Inc.).

EAM and individual local electrograms were analyzed by an experienced electrophysiologist blinded to the LGE-MRI data. Regional fibrosis was determined based on bipolar voltage maps including review of critical local electrograms applying a threshold of <0.5 mV. With regard to functional gaps in ablation lesions, bipolar voltage maps and activation maps were analyzed and all local electrograms in the PV as well as the ostial region reviewed. Functional gaps were localized based on all available information.

2.6 Statistical analysis

Analysis was performed using SPSS 24.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL). Continuous variables are presented as mean \pm SO or median (interquartile range), unless otherwise specified. The Wilcoxon signed-rank test was used to compare two related samples. Inter-rater reliability of LGE-MRI at the different time points in terms of agreement with EAM was assessed by calculating the Cohen's kappa coefficient ($1 < \kappa < 2$). A p-value < .05 was considered significant.

3 RESULTS

3.1 Patient population

Patient and procedural characteristics are summarized in Tables 1 and 2. Of 24 patients fulfilling the inclusion criteria of two consecutive LGE-MRI follow-up scans after first-time PVI, two had to be excluded for suboptimal sear quality. The first post-ablation LGE-MRI (3-month follow-up) was performed at a median of 99 days following ablation. The second post-ablation LGE-MRI (late follow-up) was obtained at a median of 28 months following ablation. In 18 of the 22 patients repeat AF ablation was performed subsequent to the late follow-up MRI (median: 1.5 days after the MRI) with the intraprocedural EAM and review of individual local electrograms serving as a reference method to validate the LGE-MRI data with respect to detection of fibrotic tissue and functional gaps.

3.2 Development of LGE-MRI-detected fibrosis over time

We found a consistent decrease in the late gadolinium enhancement over time - both regarding the assessment of total atrial fibrosis as well as ablation-induced fibrosis (Figure 1). Three months post ablation, late gadolinium enhancement indicative of fibrotic tissue, accounted for $27.2\% \pm 13.2\%$ of the total LA surface area, but only for $15.4\% \pm 11.0\%$ at the late follow-up scan at a median of 28 months post ablation ($p < .001$). The decrease in late gadolinium enhancement over time was also evident if analysis was restricted only to areas with image intensity ratios that aim to define dense scar ($IIR > 1.32$: $17.5\% \pm 10.8\%$ vs. $8.4\% \pm 8.0\%$, $p < .001$).

Regarding the assessment of ablation-induced fibrosis, the observed phenomenon was even more pronounced. Three months post ablation, the PV-encircling ablation lines displayed an average late gadolinium enhancement suggestive of fibrotic lesions of $91.7\% \pm 7.0\%$ of the circumference, as opposed to $62.8\% \pm 25.0\%$ of the ablation line circumference at a median follow-up of 28 months ($p < .001$). This decrease in late gadolinium enhancement was equally found for the ablation lines encircling the left ($94.4\% \pm 6.1\%$ vs. $68.7\% \pm 19.8\%$ of the circumference; $p < .001$) and right PVs ($89.0\% \pm 11.4\%$ vs. $54.2\% \pm 29.0\%$ of the circumference; $p < .001$). The visible trend towards more incomplete late gadolinium enhancement coverage of ablation lines encircling the right PVs versus those encircling the left PVs, which appeared even more pronounced at the late follow-up timepoint, was statistically not significant.

3.3 Regional distribution of fibrosis and validation by EAM

LGE-MRI-predicted distribution of fibrosis and its validation by EAM is summarized in Figure 2. In 18 out of 22 patients with a repeat

TABLE 1 Patient characteristics

Parameter	n=22
Age(y)	56.6±7.5
Femalegender	5(23)
CHA ₂ D5 ₂ -VASc score	1.2±0.8
Paroxysmal AF	9(41)
Persistent AF	12(55)
Longstandingpersistent AF	1(5)
LVEF(%)	56.0±5.0
Left atrial volume index(ml/m ²)	39.6±8.8
Coronary artery disease	3(14]
Systemic hypertension	9(45)
Dyslipidemia	7(32]
Diabetes	1(5)

All values are n,(%) or mean± standard deviation.

TABLE 2 Index ablation characteristics

Parameter	n=22
Pulmonary vein isolation(PVI)	22(100)
Additional ablation lines ^a	3(14)
Radiofrequency ablation	20(91)
Cryoballoon ablation	2(9)

All values are n,(%) or mean± standard deviation.

^aTwo patients were treated with PVI plus posterior box ablation. one patient was treated with PVI plus roof line, anterior mitral isthmus line, and CFAE ablation.

ablation procedure subsequent to (median: 1.5 days after) the late follow-up LGE-MRI, high density EAM was used as a reference for qualitative validation of regional fibrosis distribution (median number of mapping points: 2566). The agreement of both, the 3 months LGE-MRI and the late follow-up LGE-MRI (median of 28 months post-ablation), with EAM (median of 1.5 days after the late follow-up LGE-MRI) was tested using the presence or absence of low-voltage areas as a surrogate for fibrosis in the predefined LA segments. Atrial fibrosis was defined as an image intensity ratio (IIR) of >1.2 (LGE-MRI) and a bipolar voltage <0.5 mV (EAM), respectively. While the 3 months LGE-MRI showed good agreement with later EAM (kappa = .78; $p < .0001$; sensitivity: 94.9%; specificity: 89.7%). the agreement of the late follow-up LGE-MRI with subsequent EAM was only weak (kappa = .34; $p < .0001$; sensitivity: 67.9%, specificity: 91.8%). Thus, when using the same thresholds, LGE-MRI at 3 months post-ablation detected and localized atrial fibrosis more accurately than at a median of 28 months post-ablation. As expected, application of lower thresholds improved sensitivity regarding the detection of fibrosis. However, this was at the cost of a decreased specificity, resulting in a worse overall agreement with electroanatomical mapping (see Table 3). Representative examples are presented in Figure 3.

In most of the LA segments (94.8%) that displayed late gadolinium enhancement at 3 months, but not at a median of 28 months post ablation in individual patients, subsequent EAM demonstrated low voltage areas indicative of fibrosis and consistent with the LGE-MRI at 3 months. These data suggest that LGE-MRI at 28 months had failed to detect atrial fibrosis and thus yielded false-negative results.

3.4 Prediction of functional gaps and validation by EAM

In the 18 cases, where a repeat ablation including EAM was performed subsequent to the late follow-up scan, activation and voltage maps as well as review of individual local electrograms were used as a reference to validate the ability of each of the post-ablation LGE-MRI scans to predict functional gaps and PV reconnection (median number of mapping points: 2566). While the 3 months LGE-MRI showed good agreement with EAM at a median of 28 months post ablation regarding the prediction of functional gaps (kappa: .74; $p < .0001$; sensitivity: 91.3%; specificity: 89.7%). the agreement of the LGE-MRI at 28 months (a median of 1.5 days prior to EAM) was only weak (kappa: .29; $p < .0001$; sensitivity: 93.5%; specificity: 46.7%) (Figure 4). Of note, there was no

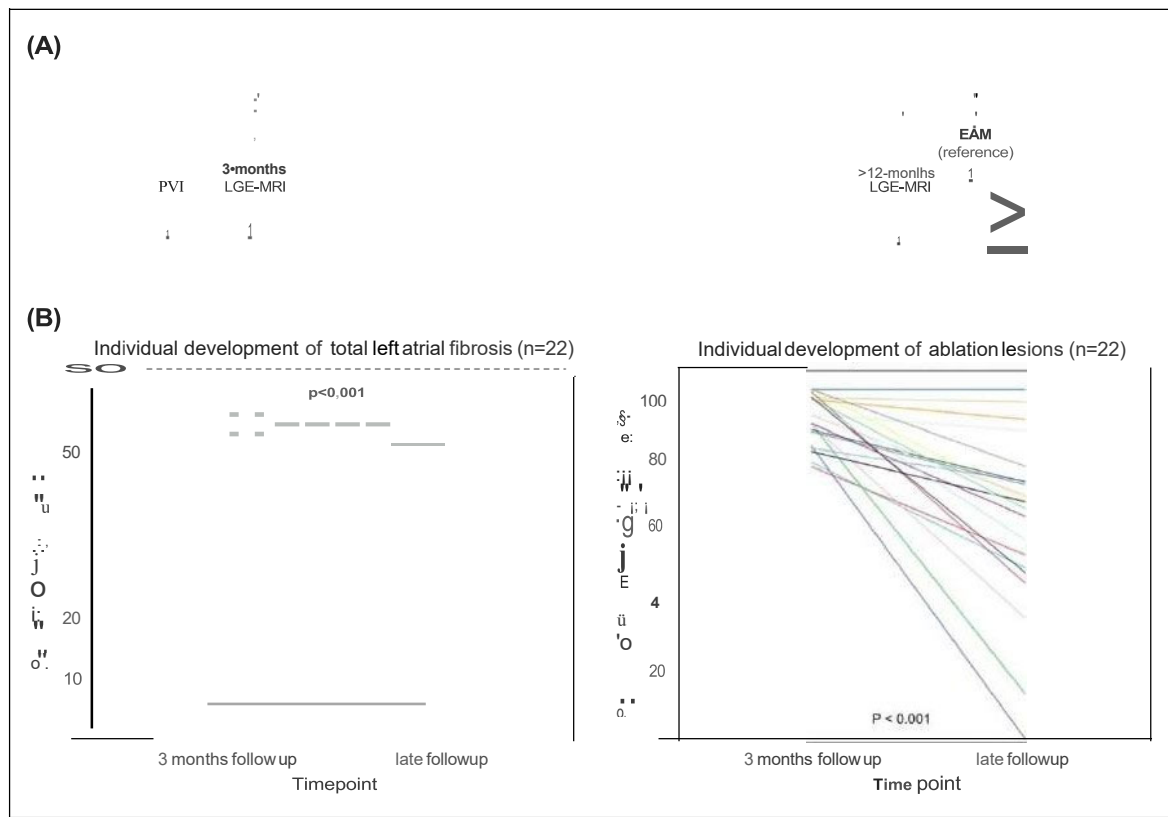


FIGURE 1 (A) Study design. Analysis of LGE-MRI at a median of 3 months and 28 months post ablation, respectively ($n = 22$), and validation with subsequent invasive EAM serving as a reference (at a median of 1.5 days after the late follow-up LGE-MRI; $n = 18$). (B) Individual development of LGE-MRI-detected fibrosis over time. Quantification of total left atrial fibrosis (left) and ablation-induced fibrosis (right) determined by LGE-MRI at a median of 3 months and 28 months post ablation, respectively. Each color represents an individual patient [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](https://onlinelibrary.wiley.com)]

TABLE 3 Detection of atrial fibrillation depending on timepoint and threshold

	3-Month LGE-MRI	Late follow-up LGE-MRI (median 28 months)		
		<1.20 (standard threshold)	<1.10 (reduced threshold)	<1.05 (reduced threshold)
IIR threshold	<1.20 (standard threshold)			
Agreement (κ)	.75	.34	.26	.16
Sensitivity (%)	94.9	67.9	79.4	84.8
Specificity (%)	89.7	91.8	55.6	33.3

Predictive value of LGE-MRI regarding the detection of regional fibrosis is shown for the different time-points and different IIR thresholds applied. Indicated is the kappa-agreement of LGE-MRI with electroanatomical mapping regarding the regional presence or absence of atrial fibrillation. Further, the sensitivity and specificity of LGE-MRI to detect atrial fibrillation is specified. For all analyses electroanatomical mapping using low voltage (<math>< 0.5\text{ mV}</math>) as a surrogate for atrial fibrillation served as a reference. IIR, Image Intensity Ratio; κ , kappa value (measure of agreement).

* $p < .05$;

*** $p < .0001$.

clear trend regarding the distribution of agreement according to distinct pulmonary vein segments.

The decrease of LGE coverage of the ablation lines over time was also reflected by an increase in the median number of segments with LGE gaps per patient from 4 (3 months) to 10 (28 months).

This observation per se would be suggestive of non-durable ablation lesions. However, in 94.6% of the pulmonary vein segments where the late follow-up LGE-MRI at a median of 28 months indicated a newly appeared gap, while the 3 months LGE-MRI in the same patient displayed continuous LGE, the subsequent repeat procedure within a

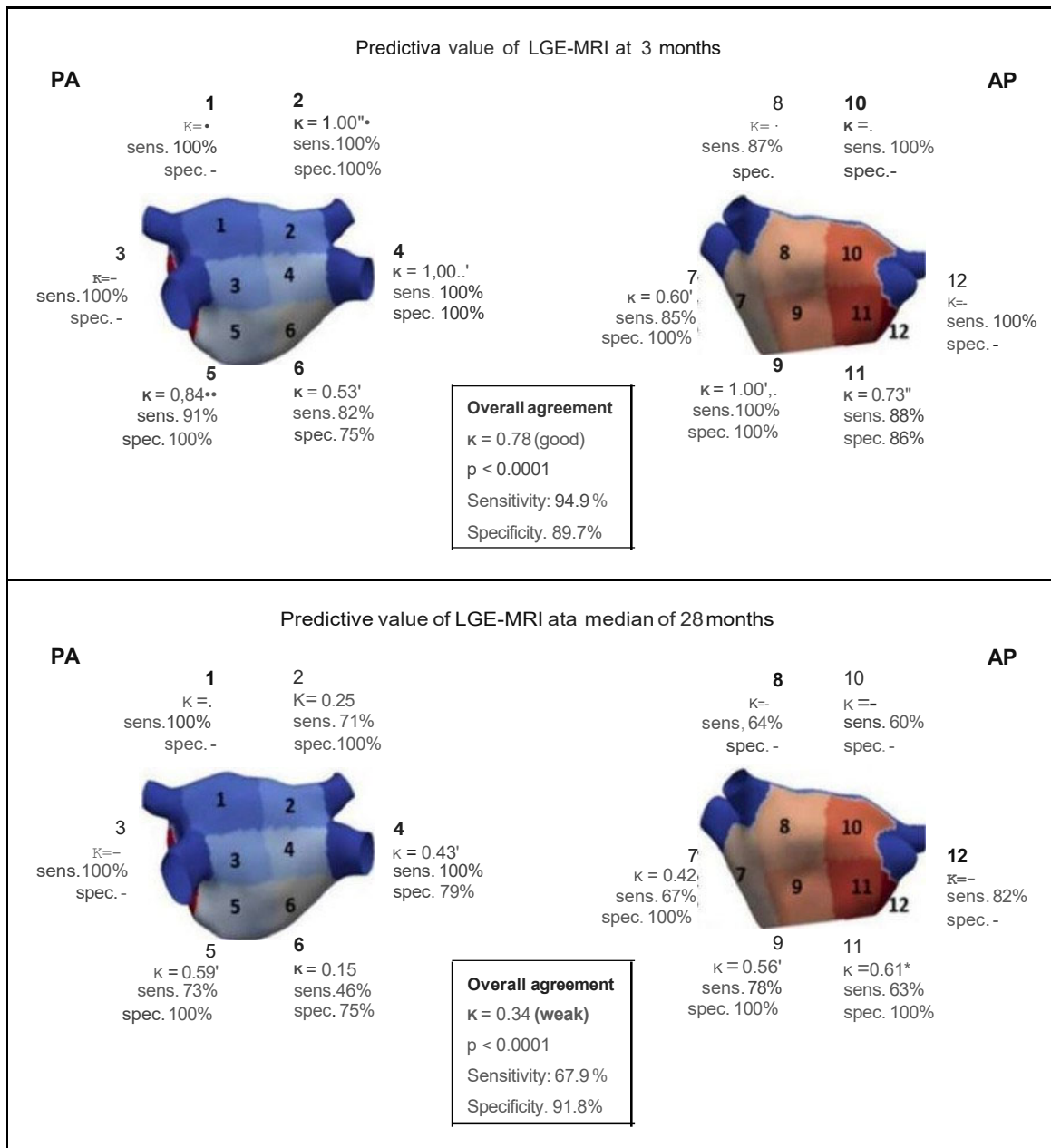


FIGURE 2 Validation of LGE-MRI-detected regional fibrosis by EAM. Agreement of regional distribution of late gadolinium enhancement with low voltage areas in EAM (3 months LGE-MRI, upper panel; 28 months LGE-MRI, lower panel). PA, posteroanterior view of left atrium; AP, anteroposterior view; κ , kappa value (measure of agreement); $p < .05$... $P < .01$... $P < .001$; sens., sensitivity; spec., specificity; - no statistics were computed because all patients displayed fibrosis in this segment [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](https://onlinelibrary.wiley.com)]

sive EAM demonstrated durable lesions consistent with the 3 months LGE-MRI. These results suggest that the late follow-up LGE-MRI at a median of 28 months post-ablation had failed to fully detect ablation-induced fibrosis in those PV segments. Thus, when using the same thresholds, LGE-MRI at 3 months post-ablation predicted functional gaps more accurately than at a median of 28 months post-ablation. Of note, decreasing the signal intensity threshold for fibrosis detection (IIR) did not enhance the capability of the late follow-up LGE-MRI to reliably detect ablation-induced atrial fibrosis (Table 4). While

application of lower thresholds improved specificity regarding the detection of functional gaps, this was at the cost of a decreased sensitivity, resulting in a worse overall agreement with electroanatomical mapping. Representative examples are presented in Figure 3.

In that respect it is also noteworthy that LGE-MRI displayed a very high negative predictive value in terms of exclusion of functional gaps (3 months: 98%, 28 months: 97%), whereas its positive predictive value was somewhat lower (71% at 3 months and 31% at a median of 28 months following ablation).

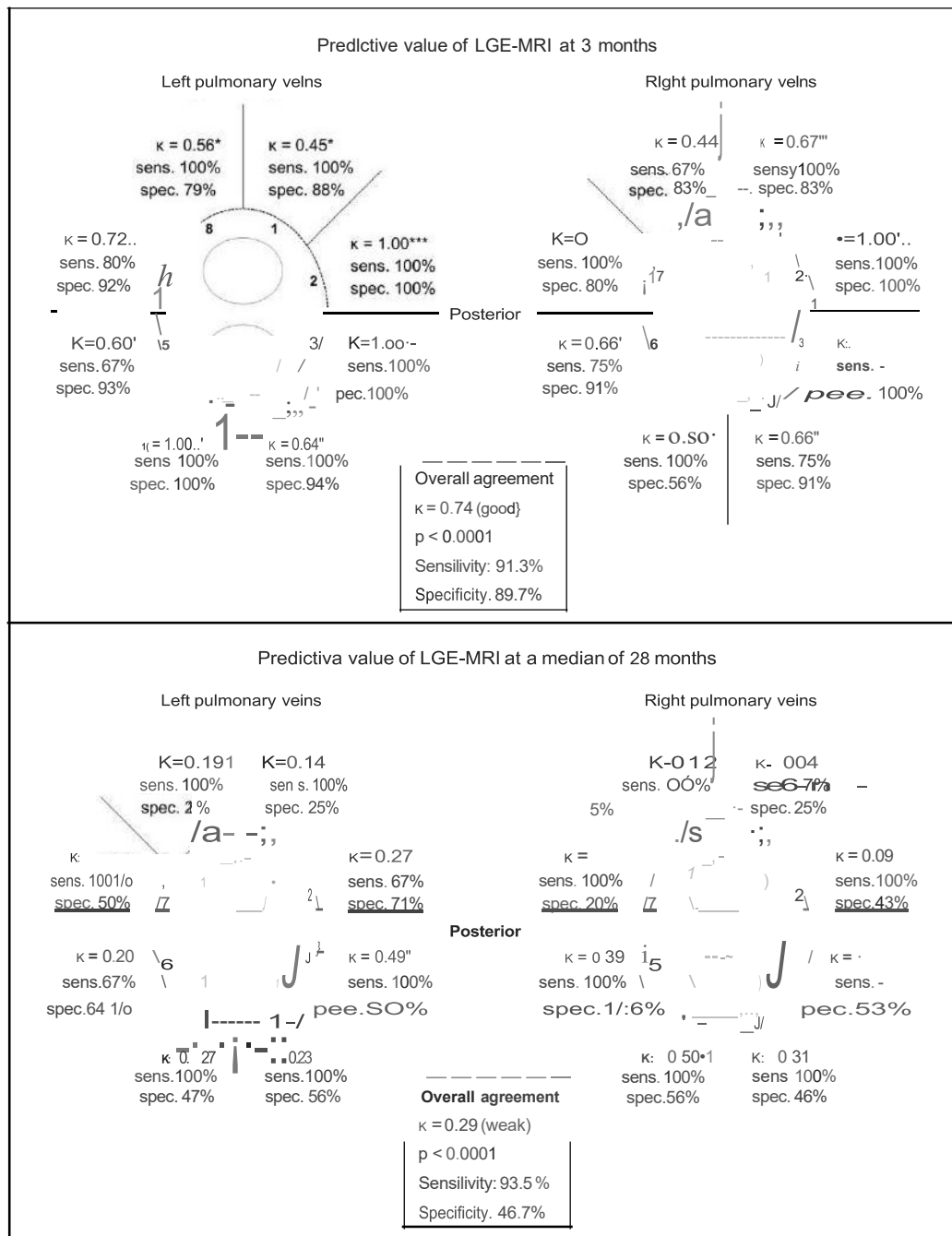


FIGURE 3 Representative cases. Comparison of bipolar voltage maps with LGE-MRI at the two different time points and with distinct thresholds, respectively, in five representative cases (each row represents one patient)

4 DISCUSSION

4.1 Main finding

In this analysis of serial post-ablation LGE-MRI scans using EAM at the time of repeat-ablation as a reference, we found that over time LGE-MRI loses some of its capability to detect ablation-induced atrial fibro-

sis. In theory, a decrease in LGE-MRI-detectable atrial fibrotic tissue as observed in this study may also reflect regression of fibrosis and non-durable ablation lesions, respectively. However, validation by EAM proved the observed decrease to be owed to a reduced detectability of ablation-induced atrial fibrosis by LGE-MRI at a median of 28 months following the index ablation. Owing to the reduced sensitivity in the detection of fibrosis, the agreement of LGE-MRI 28 months post

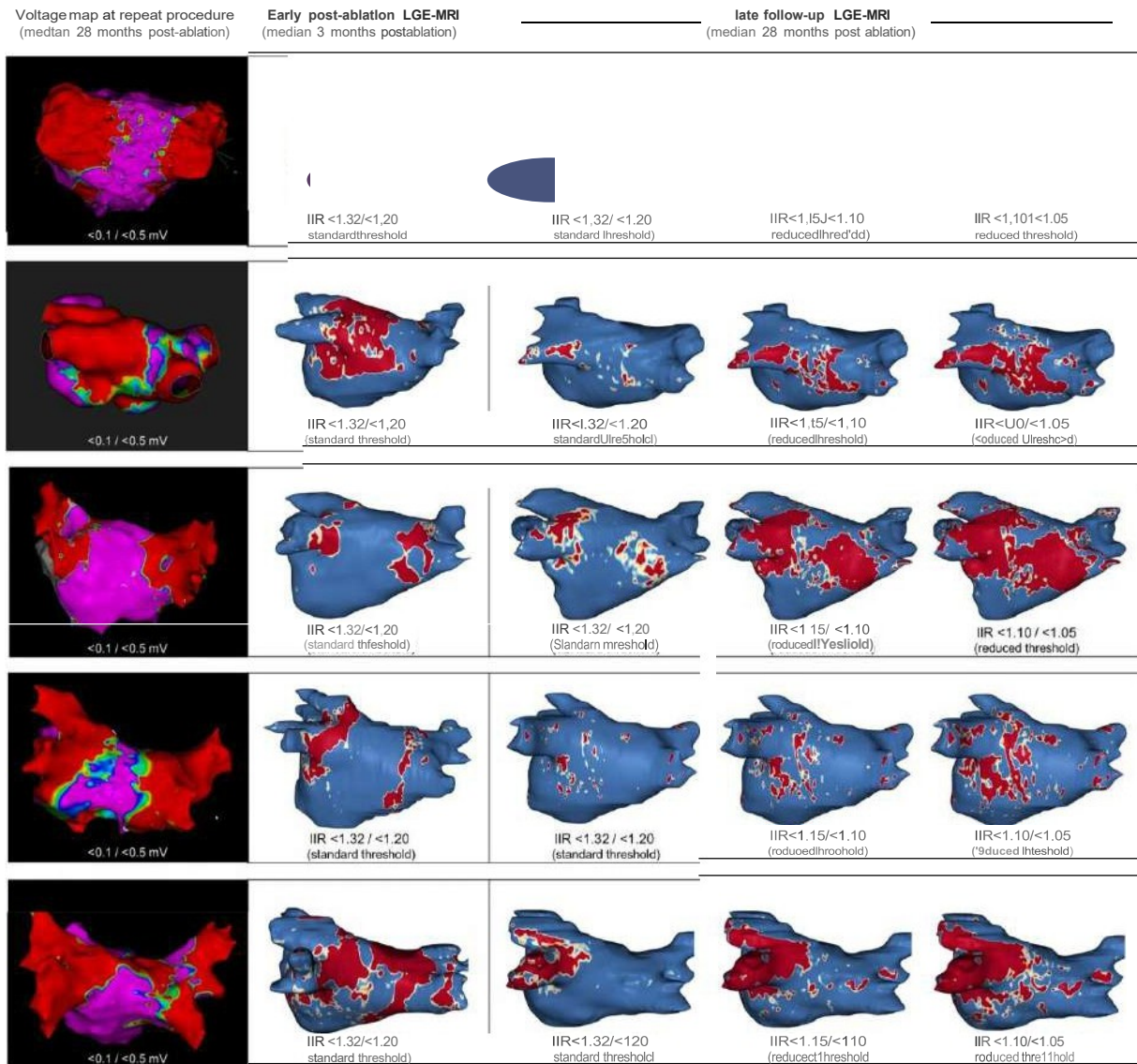


FIGURE 4 Validation of LGE-MRI-detected gaps by EAM. Agreement of LGE-MRI-detected gaps with functional gaps detected by invasive EAM (3 months LGE-MRI, upper panel; 28 months LGE-MRI, lower panel). κ , kappa value (measure of agreement); * $p < .05$, ... $P < .01$, ... $P < .001$; sens., sensitivity; spec., specificity [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

TABLE 4 Detection of functional gaps depending on time point and threshold

IIR threshold	3-Month LGE-MRI	Late follow-up LGE-MRI (median 28 months)		
	<1.20 (standard threshold)	<1.20 (standard threshold)	<1.10 (reduced threshold)	<1.05 (reduced threshold)
Agreement (κ)	.74	.29	.10 (n.s.)	.03 (n.s.)
Sensitivity (%)	91.3	93.5	58.7	32.6
Specificity (%)	89.7	46.7	52.2	63.1

Predictive value of LGE-MRI regarding the detection of functional gaps is shown for the different time-points and different IIR thresholds applied. Indicated is the kappa-agreement of light electroanatomical mapping regarding presence or absence of gaps in corresponding PV segments. Further the sensitivity and specificity of LGE-MRI to detect functional gaps is specified with electroanatomical mapping serving as a reference.

Abbreviation: IIR, image intensity ratio; κ , kappa value (measure of agreement); n.s., statistically not significant.

* $p < .0001$.

ablation with subsequent EAM (median: 1.5 days after the late follow-up LGE-MRI) regarding regional distribution of fibrosis and detection of functional gaps was only weak. In contrast, the 3 months LGE-MRI displayed good agreement with EAM at later repeat procedures. Of note, these findings may explain why several groups that performed LGE-MRI at very late time points, immediately prior to repeat ablation procedures, found the method to be inaccurate in the detection of gaps.^{1,e}

While the negative predictive value of LGE-MRI regarding exclusion of functional gaps was very high (97%) at three months post ablation, the positive predictive value was somewhat lower (73%). This is in line with previous reports and may reflect the fact that not all anatomical discontinuities of an ablation lesion constitute functional gaps.³ For example, where anatomical gaps co-localize with non-conducting atrial tissue or sites of dormant conduction, no electrical reconnection will be detected by EAM. Moreover, it has to be considered that even small-electrode catheters may have a limited sensitivity to detect low-amplitude PV signals.

4.2 Previous reports on regression of LGE-MRI detectable fibrosis

While an early decrease of LGE in the acute setting (up to 2 months post injury) has been well explained by interstitial edema and inflammation that typically resolve within 4 weeks as demonstrated histologically,^{18,19} this reasoning is not applicable to long-term regression of LGE beyond 3 months post injury as encountered in our study. Of note, such long-term regression of LGE-MRI-detected fibrosis has been previously reported for post-myocardial infarction scar.^{11,12} However, it has not been taken into account, that these observations might as well be owed to differences in detectability of fibrosis at distinct stages of scar formation. Unlike for early regression in the acute setting (up to 2 months), there has been no validation of the LGE-MRI data by a reference method in any of the studies, thus the underlying reasons remain obscure. A recent study has also reported on long-term regression of ablation-induced atrial fibrosis as detected by LGE-MRI.²⁰ However, again, LGE-MRI data was not validated by a reference method, and thus, the decrease of LGE-MRI-detected ablation-induced fibrosis over time was interpreted as non-durable ablation lesions. It was even speculated that the observed regression of LGE-MRI-detected ablation lesions over a period of 2 to 3 years would account for late AF recurrences.²⁰ Thus, the study presented here is the first one to indicate that it is not the ablation-induced atrial fibrosis that diminishes over time, but the capability of LGE-MRI to detect it. Whether the phenomenon we observed in ablation-induced atrial fibrosis, may similarly apply for the regression of native atrial fibrosis remains to be elucidated. While we found a decrease in the detectability of total atrial fibrosis (i.e., native and ablation-induced) over time, we cannot dissect whether this was merely driven by the failure to detect chronic ablation lesions, as all patients had been previously ablated.

4.3 Sustained cardiac scar remodeling following catheter ablation

The pathology of acute and short-term atrial radiofrequency ablation injury is well established in animal models and patients.^{21,22} Over the first 2 months, the response to ablation injury is characterized by coagulation necrosis, hemorrhage, neovascularization, hyperemia and interstitial edema as well as inflammatory cell infiltration. Moreover, proliferating myofibroblasts constantly generate fibrogenic signals that perpetuate tissue repair and promote collagen deposition, resulting in replacement of myocardium with fibrous scar tissue. While long-term histological data on atrial fibrosis and ablation-induced scarring beyond 2 months post-injury are lacking, it has been shown that scar formation and remodeling in response to myocardial infarction is a dynamic and chronically sustained process that continues over years after the initial injury.²³

4.4 Potential explanations for reduced detectability of fibrosis

Sustained scar remodeling implicates constant changes that affect cellular composition, extracellular space, water content and vascularization, as well as small-vessel permeability and patency and intravascular pressure. These changes in turn, are likely to alter tissue-inherent magnetic properties and wash-in/wash-out kinetics of gadolinium.²⁴ Against this background, there are several possible explanations for the loss of detectability of fibrosis over time reported here.

One possible explanation could be a combination of scar involution and partial volume effects. The latter refers to individual voxels that are fully covered by scar tissue in the initial scan, but only partially covered by scar in the late follow-up scan, and are thus not appreciated as scar. Partial volume effects are particularly relevant in the thin-walled atrium, where the transmural thickness may not even exceed the width of a single voxel, and post-ablation scar involution and thinning of the tissue will obviously contribute to this effect.²⁵ Moreover, altered wash-in/wash-out kinetics may impede delivery and accumulation of gadolinium and thus the detection of scar tissue. In particular, the hyperemic state of the scar tissue that can be observed in the first months after ablation and that facilitates distribution of contrast agents like gadolinium, is likely to have diminished over the median follow-up time of 28 months. Finally, the extracellular volume fraction of chronic cardiac scar tissue has been shown to be reduced compared to the acute state, which may also contribute to the reduction in late gadolinium enhancement.²⁶ However, we can only speculate which aspect may account for the decreasing detectability of fibrosis and what is the relative contribution of the distinct remodeling processes.

Novel imaging techniques may have the potential to overcome some of the above-mentioned shortcomings in the future. While T1 mapping can directly quantify T1 relaxation times on the scale of individual voxels of interest, Rho T1 sequences detect distinct tissue properties

compared to conventional T1 or T2 weighted sequences. Both may allow for more accurate tissue characterization with the potential to better discriminate ablation lesions from surrounding tissue, even in the case of diffuse fibrosis or inhomogeneous scarring in the thin-walled atrium. Finally, if an impeded gadolinium wash-in accounted for the reduced capability to detect chronic stages of lesion formation, extension of the delay between contrast administration and image acquisition could be considered to allow more time for gadolinium to enter the lesions.

4.5 Clinical implications

Our data has important clinical implications. The ability of LGE-MRI to localize atrial fibrosis and functional gaps in the ablation lines, as well as the feasibility of LGE-MRI-guided (re) ablation have been demonstrated by several groups.^{3,5,9,10} Moreover, LGE-MRI has the potential to non-invasively confirm durable pulmonary vein isolation to avoid unnecessary redo procedures. Finally, approaches targeting native atrial fibrosis for the treatment of AF have been investigated, although large randomized trials have failed to prove benefit until now.

The data presented here indicates that the detectability of atrial fibrosis may be dependent on the timing of the LGE-MRI study. This could be particularly demonstrated for post-ablation scarring which was accurately detected 3 months post-ablation but only with weak accuracy at a median of 28 months post-ablation. The good agreement of LGE-MRI 3 months post ablation with EAM at later repeat ablation procedures (median: 28 months post index ablation) indicates that, while the tissue composition may be subject to sustained remodeling, the extent and localization of ablation-induced fibrosis remains rather constant over time. In light of our data and with respect to the emerging LGE-MRI-guided ablation approaches, both for atrial and ventricular arrhythmias, possible changes in detectability of ablation-induced fibrosis as a function of scar remodeling over time, should be taken into account.

4.6 Limitations

Due to the inclusion criteria requiring two post-ablation LGE-MRI scans and a planned repeat procedure, the resulting sample size of this study is rather small. However, given the marked effect size and consistency of our observation, the results are still valid. The retrospective nature of our study clearly accounts for further limitations, including variable time points of the late follow-up LGE-MRI. A prospective trial with serial LGE-MRI scans at predefined time points and a predefined validation protocol is underway, but will be of long duration as validation of LGE-MRI must be performed during repeat ablation procedures that will only become necessary in the subset of included patients that suffer AF recurrence. Finally, the reference method of invasive electrophysiology and electroanatomical mapping, albeit without alternative currently, has its own limitations. On one hand, low voltage is only a surrogate and does not necessarily imply fibrosis, and on the other hand,

fixed voltage thresholds used to define fibrosis, do not take the considerable inter- and intraindividual variability into account. Moreover, as outlined above, the sensitivity for intracardiac and PV electrograms has certain limits and relies on electrode size, spacing and orientation relative to the propagation wave front.

5 CONCLUSIONS

To our knowledge, this study is the first to show that LGE-MRI loses some of its capability to detect ablation-induced atrial fibrosis over time. The good agreement of LGE-MRI 3 months post ablation with EAM at a later repeat ablation procedure suggests that extent and localization of ablation-induced fibrosis remains rather constant over time. While LGE-MRI 3 months post ablation detected ablation lesions with high accuracy, the predictive value of LGE-MRI at a median of 28 months post ablation was only weak. These changes in detectability of ablation-induced atrial fibrosis over time should be considered, particularly in view of the emerging LGE-MRI-guided therapeutic strategies and ablation approaches. Thus, in order to best assess ablation lesions, LGE-MRI should be performed at 3 months post-ablation rather than at later time points > 12 months post ablation like for example, prior to a planned repeat ablation procedure.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank Neus Portella for her excellent administrative support. This work is supported in part by grants from Instituto de Salud Carlos III, Spanish Government, Madrid, Spain [FIS_P16/00435 - FIS_CIBER16, CB16/11/00354]; Fundació la Marató de TV3, Catalonia, Spain [N° 20152730] and the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya, Barcelona, Spain.

CONFLICTS OF INTEREST

Dr. Lluís Mont has received honoraria as a lecturer and consultant and has received research grants from Abbott Medical, Biosense Webster, Boston Scientific and Medtronic. He is a shareholder of ADAS-3D. Dr. Marta Sitges has received grants, consulting Honoraria, and speakers' fees from Abbott Medical and Medtronic.

ORCID

Ti//F. Althoff MD <https://orcid.org/0000-0002-3289-2985>

Eduard Guasch MD, PhD <https://orcid.org/0000-0003-4238-5319>

Lluís Mont MD, PhD <https://orcid.org/0000-0002-8115-5906>

REFERENCES

1. Pontecoroli G, Figueras Ventura Rosa M., Carlosena A. et al. Use of delayed-enhancement magnetic resonance imaging for fibrosis detection in the atria: a review. *Europace*. 2017;19:180-189.
2. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G. et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311:498-S06.
3. Bisbal F, Guiu E, Cabanas-Grandio P. et al. CMR-guided approach to localize and ablate gaps in repeat AF ablation procedure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:653-663.

4. Linhart M, Alarcon F, Borrás R, et al. Delayed gadolinium enhancement magnetic resonance imaging detected anatomic gap length in wide circumferential pulmonary vein ablation lesions is associated with recurrence of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e006659.
5. Quinto L, Cozzari J, Benito E. Magnetic resonance-guided ablation for atrial fibrillation associated with lower recurrence rate: a case-control study. *Europace*. 2020;22:1805-1811.
6. Chubb H, Aziz S, Karim R, et al. Optimization of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging of post-ablation atrial scar: a cross-over study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20:30.
7. Harrison JL, Sohns C, Untan NW, et al. Repeat left atrial catheter ablation: cardiac magnetic resonance prediction of endocardial voltage and gaps in ablation lesion sets. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:270-278.
8. Spragg DD, Khurram I, Zimmerman SL, et al. Initial experience with magnetic resonance imaging of atrial scar and co-registration with electroanatomic voltage mapping during atrial fibrillation: success and limitations. *Heart Rhythm*. 2012;9:2003-2009.
9. Ranjan R, Kholmovski EG, Blauer J, et al. Identification and acute targeting of gaps in atrial ablation lesion sets using a real-time magnetic resonance imaging system. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:1130-1135.
10. Fochler F, Yamaguchi T, Kheirkhahan M, Kholmovski EG, Morris AK, Marrouche NF. Late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging guided treatment of post-atrial fibrillation ablation recurrent arrhythmia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12:e007174.
11. Jáuregui B, Soto-Iglesias D, Penela D, et al. Follow-up after myocardial infarction to explore the stability of arrhythmogenic substrate: the footprint study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6:207-218.
12. Pokorney SO, Rodríguez JF, Ortiz JT, Lee DC, Bonow RO, Wu E. Infarct healing is a dynamic process following acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:62.
13. Andreu D, Gomez-Pulido F, Calvo M, et al. Contact force threshold for permanent lesion formation in atrial fibrillation ablation: a cardiac magnetic resonance-based study to detect ablation gaps. *Heart Rhythm*. 2016;13:37-45.
14. Benito EM, Carlosena-Remirez A, Guasch E, et al. Left atrial fibrosis quantification by late gadolinium-enhanced magnetic resonance: a new method to standardize the thresholds for reproducibility. *Europace*. 2017;19:1272-1279.
15. Benito EM, Cibanelas N, Nunez-Garcia M, et al. Preferential region distribution of atrial fibrosis in posterior wall around left inferior pulmonary vein as identified by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20:1959-1965.
16. Anter E, Tschabrunn CM, Contreras-Valdes FM, Buxton AE, Josephson ME. Radiofrequency ablation annotation algorithm reduces the incidence of linear gaps and reconnection after pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2014;11:783-790.
17. Kautzner J, Neuzil P, Lambert H, et al. EFFICAS II: optimization of catheter contact force improves outcome of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1229-1235.
18. Ghafoori E, Kholmovski EG, Thomas S, et al. Characterization of gadolinium contrast enhancement of radiofrequency ablation lesions in predicting edema and chronic lesion size. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:e005599.
19. Reimer KA, Jennings RB. The changing anatomic reference base of evolving myocardial infarction. Underestimation of myocardial collateral blood flow and overestimation of experimental anatomic infarct size due to tissue edema, hemorrhage and acute inflammation. *Circulation*. 1979;60:866-876.
20. Kheirkhahan M, Baher A, Goldoos M, et al. Left atrial fibrosis progression detected by LGE-MRI after ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;43:402-411.
21. Deneke T, Khargi K, Müller KM, et al. Histopathology of intraoperatively induced linear radiofrequency ablation lesions in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:1797-1803.
22. Harrison JL, Jensen HK, Peel SA, et al. Cardiac magnetic resonance and electroanatomical mapping of acute and chronic atrial ablation injury: a histological validation study. *Eur Heart J*. 2014;35:1486-1495.
23. Rog-Zielinska EA, Norris RA, Kohl P, Markwald R. The living scar: cardiac fibroblasts and the injured heart. *Trends Mol Med*. 2016;22:99-114.
24. Dall'Armellina E, Karia N, Lindsay AC, et al. Dynamic changes of edema and late gadolinium enhancement after acute myocardial infarction and their relationship to functional recovery and salvage index. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:228-236.
25. Richardson WJ, SA Clarke, Quinn TA, Holmes JW. Physiological implications of myocardial scar structure. *Compr Physiol*. 2015;5:1877-1909.
26. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, et al. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J*. 2012;33:1268-1278.

How to cite this article: Althoff TF, Garre P, Caixal G, et al. Late gadolinium enhancement-MRI determines definite lesion formation most accurately at 3 months post ablation compared to later time points. *Pac Clin Electrophysiol*. 2022;45:72-82. <https://doi.org/10.1111/pace.14415>.

SUBPROJECTE 1: Validació de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en la detecció de fibrosi auricular.

Article 3

Evaluation of the left atrial substrate under conditions of functional electrophysiological stress in patients with atrial fibrillation. Comparison between electroanatomic mapping and late gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging.

Resum

La delimitació del substrat auricular arritmogènic és un aspecte clau en l'ablació de FA, però la caracterització precisa del mateix encara està per definir. Tot i que en els darrers anys s'ha desenvolupat la RMC-RTG com a eina per analitzar la fibrosi auricular, encara no s'ha demostrat una millora dels resultats en el procediment d'ablació. Aquest estudi pretén desemmascarar potencial substrat arritmogènic analitzant la correlació entre RMC-RTG i MEA en condicions d'estrès funcional mitjançant l'estimulació auricular decremental.

Es va realitzar una RMC-RTG en 11 pacients abans de l'ablació de FA i es va post-processar com s'ha comentat prèviament, classificant el teixit en sa ($IIR < 1,20$), fibrosi intersticial ($1,20 \geq IIR < 1,32$) o cicatriu densa ($IIR \geq 1,32$). Durant el procediment d'ablació es va mapejar l'AE en RS i durant un protocol d'estimulació auricular decremental mitjançant un tren de 2 batecs a 470ms i un extrasístole (S2) amb interval d'acoblament decreixent. El protocol es va realitzar des de 2 catèters posicionats en

diferents localitzacions auriculars. Els MEA obtinguts es van comparar amb la RMC-RTG en una anàlisi punt per punt i per regions.

Amb la reducció progressiva de l'interval d'acoblament durant l'estimulació, el voltatge del EGM va disminuir i la seva longitud va augmentar gradualment. Els canvis més marcats es van observar a la zona catalogada per RMC-RTG com a fibrosi intersticial. D'altra banda, l'àrea de cicatriu densa va mostrar més congruència amb el MEA que les àrees amb menys intensitat de RTG. Aquesta àrea va mostrar la major longitud d'EGM, tant en RS ($p < 0,001$) com estimulant a 350ms ($p = 0,005$), 300ms ($p = 0,001$) i 250ms ($p = 0,003$). Amb el voltatge, les diferències només van resultar significatives estimulant a 250ms ($p = 0,001$). En l'anàlisi punt per punt, el RTG va correlacionar amb el voltatge ($p = 0,033$) i amb la longitud ($p = 0,030$) del EGM en RS, però només amb aquest últim durant el protocol d'estimulació ($p < 0,001$).

Com a conclusió, l'estrès electrofisiològic funcional de l'AE desemmascara canvis dinàmics en l'activació elèctrica intracardíaca i la fibrosi intersticial, definida per RMC-RTG, sembla crítica en aquest procés. D'altra banda, la cicatriu densa mostra major congruència amb el MEA. Sembla que la longitud del EGM correlaciona millor que el voltatge amb la intensitat del RTG.

Evaluation of the left atrial substrate under conditions of functional electrophysiological stress in patients with atrial fibrillation. Comparison between electroanatomic mapping and late gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging

Gala Caixal^{1,2}, **Paz Garre**^{1,2}, **Elisenda Ferro**^{1,2}, **Till Althoff**^{1,2}, **Eric Invers**^{1,2}, **Nidia Planellas**¹, **Roger Borrás**^{1,2}, **Susana Prat-Gonzalez**^{1,2}, **Elena Arbelo**^{1,2,3}, **Ivo Roca-Luque**^{1,2}, **Jase Maria Tolosana**^{1,2,3}, **Josep Brugada**^{1,2}, **Marta Sitges**^{1,2,3}, **Eduard Guasch**^{1,2,3}, **Lluís Mont**^{1,2,3}

¹Unitat de Fibril·lació Auricular (UFA), Institut Clínic Cardiovascular (ICCV), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Catalonia, Spain.

²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBABS), Barcelona, Catalonia, Spain.

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos 111, Madrid, Spain.

Abstract

Aims: Delineation of the arrhythmogenic substrate is key for atrial fibrillation (AF) catheter ablation, however, its exact characterization is not yet clearly defined. Myocardial fibrosis seems to be a distinctive characteristic of this substrate and in recent years its analysis using late gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (LGE-MRI) has been developed. In this study we aim to unmask the potential arrhythmogenic atrial substrate in patients with AF by means of the electroanatomic mapping (EAM) with decremental atrial pacing and its correlation with LGE-MRI.

Methods: Before AF ablation, LGE-MRI was performed in 11 patients. Atrial wall intensity was normalised by blood pool (image intensity ratio, [IIR]) and classified as healthy tissue (IIR < 1.20), interstitial fibrosis (1.20 IIR < 1.32), or dense scar (IIR ≥ 1.32). During the ablation procedure, an **EAM** of the left atrium was initially performed in sinus

rhythm (SR). Subsequently, an atrial pacing protocol was performed, with two catheters placed in different locations, which consisted of a 2-beat drive train at 470ms and a short coupled extrastimulus (S2) with a decreasing coupling interval. A new EAM was performed at each interval. A regional and point-by-point correlation was obtained between LGE-MRI and EAM.

Results: With the progressive reduction of the coupling interval during pacing, the voltage of the electrogram (EGM) decreased and its length gradually increased, these changes being most marked in the area classified as interstitial fibrosis according to LGE-MRI. However, the dense scar area showed a greater relationship with the EAM than areas with less fibrosis. This area showed the longest EGM length, both in SR ($p < 0.001$) and during pacing at 350ms ($p = 0.005$), 300ms ($p = 0.001$) and 250ms ($p = 0.003$). With voltage, the differences were only significant with pacing at 250ms ($p = 0.001$). The intensity of the LGE correlated in the point-by-point analysis with the voltage ($p = 0.033$) and the length of the EGM ($p = 0.030$) in SR, but only with the latter during the entire pacing protocol ($p < 0.001$).

Conclusions: Functional electrophysiological stress of the LA shows dynamic changes in intracardiac electrical activation, and interstitial fibrosis defined according to LGE-MRI seems to be critical in this. On the other hand, dense scar agrees better with EAM than areas with a lower degree of fibrosis. The relationship between LGE-MRI and EAM is higher with the length of the EGM than with its voltage.

Key words: Atrial fibrillation; Atrial fibrosis; Cardiac magnetic resonance; Conduction velocity; Late gadolinium enhancement; Left atrium; Voltage.

Introduction

Catheter ablation of atrial fibrillation (AF) is currently one of the most performed electrophysiological procedures. In paroxysmal AF, ablation is usually an effective therapy based on eliminating the triggering factors by isolating the pulmonary veins (PV). However, in persistent AF, the mechanisms underlying prolonged arrhythmic events often involve more complex and disparate atrial substrates, ultimately leading to unsatisfactory outcomes with this technique. Given that a non-negligible percentage of AF ablations currently performed are not as successful as expected, there is an urgent need to identify a specific electrophysiological substrate beyond PVs.¹

High-density electroanatomic mapping (EAM), which analyses both voltage and activation in the left atrium (LA), is the gold standard for substrate analysis in AF. However, there is still a lack of information on which cardiac rhythm is best and most reliable to perform it. Some authors have shown that mapping during AF is more sensitive and allows defining a substrate that can only be elucidated under conditions of myocardial functional electrophysiological stress.² Furthermore, a slowing of conduction and an increase in areas of conduction block have been observed after short-coupled pacing cycles compared to baseline activation.³

On the other hand, late gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (LGE-MRI) is a non-invasive technique that could be used to evaluate the LA with the aim of improving the localization and definition of the electrophysiological substrate, increasing the success rate of ablation procedures. Some studies have already demonstrated the correlation between LGE-MRI and EAM, both before and after

ablation.⁴ However, the specific arrhythmogenic substrate of AF has not yet been fully characterized and ablation guided by it has not yet shown the desired results.^{5,6} This may be due to a lack of spatial resolution of both EAM and LGE-MRI, which could prevent visualization of the most early microscopic substrate that may be critical for the maintenance of the arrhythmia, or simply because it is still unknown exactly which target is most relevant to eradicate AF.

The objective of this study is to analyse the LA substrate using EAM and LGE-MRI in its basal form and under conditions of functional electrophysiological stress using a decremental atrial pacing protocol.

Methods

Patient selection

A cohort of patients undergoing a first AF ablation procedure was prospectively recruited in a single-centre study (Arrhythmia Unit, Hospital Clinic) from September 2020 to June 2021. Only patients without contraindication to perform a magnetic resonance imaging (**MRI**) and who presented optimal quality in the late gadolinium phase were selected. Inclusion and exclusion criteria are listed in Table I. Written consent was obtained and the research protocol was reviewed and approved by the local research ethics committee (HCB/2019/0881).

Magnetic resonance imaging

If the patient was in AF before performing the MRI, prior electrical cardioversion was performed under deep sedation. Image acquisition was carried out less than two

weeks before ablation using a 3-Tesla scanner (Magnetom Trio, Siemens Healthcare, Erlangenm Germany) anda 32-channel cardiac coil. An intravenous bolus of 0.2mmol/kg gadobutrol (Gadovist, Bayer Schering, Berlín, Germany) was administered 20 minutes before acquisition. A free-breathing three-dimensional {3D) navigator and an electrocardiogram-gated inversion recovery gradient-echo sequence were applied in axial projection. The acquired voxel size was 1.25 x 1.25 x 2.5mm. Other typical sequence parameters were a repetition time of 2.3ms, an echo time of 1.4ms, a rotation angle of 11° , a bandwidth of 460 Hz/pixel and an inversion time from 280 to 380ms. Complete LA coverage was typically obtained with 40-50 slices.

LGE-MRI post-processing

The LA was segmented on LGE-MRI using ADAS-AF® image post-processing software (Galgo medica! SL, Barcelona, Spain). The mid-myocardial layer (50% thickness) was manually drawn in each axial plane and automatically adjusted by the software to construct a 3D shell. The mitral valve and PVs at the ostia were removed to analyse fibrosis. The signa! intensity was normalized to the intensity of the LA blood pool. The image intensity ratio {IIR) was calculated as the ratio between the signa! intensity of each pixel and the mean blood intensity in each patient. Each IIR value was projected onto the 3D shell and color-coded as healthy tissue (IIR < 1.20), interstitial fibrosis (1.20 IIR < 1.32), or dense scar (IIR 1.32), according to thresholds proposed by Benito et al.7

Left atrium electroanatomic mapping

All patients underwent a transoesophageal echocardiogram less than 24 hours before ablation to rule out the presence of an intra-atrial thrombus. Intracardiac

position coordinates were recorded with CARTO 3 (Biosense Webster, Diamond Bar, CA) and a PentaRay duodecapolar mapping catheter (Biosense Webster, Diamond Bar, CA). The peak-to-peak voltages of all 10 dipoles were collected and a high-density bipolar voltage map was created. Before ablation, voltage and activation maps of the LA during sinus rhythm (SR) were constructed. Endocardial contact of the mapping catheter was ensured with CARTO 3 catheter stability algorithms and an internal point filter to limit data acquisition to 7 mm from the anatomic shell to reduce blood pool mapping.

Decremental atrial pacing protocol

After completing initial mapping in SR, new maps of the LA were performed during decremental atrial pacing performed alternately from a 4mm tip ablation catheter placed at the level of the left atrial appendage (LAA) and a decapolar catheter placed at the level of the distal coronary sinus (CSd). The pacing protocol consisted of a 2-beat drive train at 470ms and a short-coupled extrastimulus (52) with decreasing coupling interval (SOms) from 350 to 200 or effective refractory period. Maintaining the PentaRay mapping catheter in the same atrial location, the pacing protocol was performed from both catheters consecutively to obtain 2 maps of the same area. The process was repeated several times, positioning the PentaRay in different areas to cover the entire surface of the LA. During the pacing protocol, the voltage and duration of the electrogram (EGM) were analysed at each coupling interval.

Correlation between LGE-MRI and EAM

All points of the surface mesh reconstructed from the LA and EAM data were extracted from the CARTO mapping system. The EAM points were projected onto the

LGE-MRI mesh with manual reference points that allowed the geolocation of both structures and their anatomical correlation. All EAM points, both in SR and during pacing, were correlated with the LGE-MRI with a point-by-point analysis and a regional comparison.

Statistical analysis.

Continuous variables are presented as mean \pm SD and compared with a t-test or one-way ANOVA test. Categorical variables are summarized as number of cases and percentages. To analyze the correlation between the area of fibrosis and other covariates, Pearson's R was used. The association between EAM and IIR was fitted in a generalized linear mixed model with random intercept due to repeated measures. For all tests, a bilateral type I error of 5% was defined. All analyses were performed using R v3.6.1 (R Project for Statistical Computing; Vienna, Austria).

Results

Patient characteristics

Eleven patients undergoing their first AF ablation procedure at our centre were prospectively enrolled. The mean age was 64 ± 7 years and the mean body mass index was 29 ± 3 . Hypertension and obstructive sleep apnea were present in 30% and 5% of patients, respectively, and their mean left ventricular ejection fraction was $56 \pm 5\%$. AF showed paroxysmal characteristics in 60% of patients and the mean time since diagnosis was 43 ± 38 months. The mean diameter and planimetry of the LA were 44 ± 6 mm and 32 ± 6 mm², respectively. All patients had an EHRA and NYHA classification score of 2.

Voltage analysis

A total of 553 points were analysed with a mean of 50.27 ± 25.02 points per patient. During the decremental pacing protocol, the extraestimuli coupled at 200ms did not capture at any time, neither with the catheter located in the CSd nor with the one located in the LAA. The extrastimuli coupled at 250ms captured only in some patients, being able to measure a total of 185 EGMs. The remaining EGMs were measured by capturing up to a coupling interval of 300ms.

The mean voltage in SR was 1.86 ± 1.56 mV and showed a progressive reduction as the coupling interval shortened during the atrial pacing protocol. In the analysis by area, following the 12-area LA model used in previous studies,⁸ all areas showed a similar decreasing trend. The average voltage obtained in each coupling interval, as well as the voltage difference between two consecutive decreasing couplings (expressed as ΔV), at the level of the LA globally and for each of its 12 areas, is shown in Table 2.

No significant differences were observed in the voltage or ΔV when analysing the EAM performed using the 2 different pacing catheters (LAA and CSd). This was analysed globally and for each of the 12 areas, obtaining similar results (Table 3).

Atrial conduction delay analysis

The mean EGM length measured during SR was 41.36 ± 12.70 ms. Length was inversely correlated with voltage in a point-by-point analysis, showing more length at lower voltage ($r = 0.22$, $p = 0.001$). During the pacing protocol, EGM length increased as extrastimulus coupling decreased. The average lengths analysed during mapping in each coupling cycle, as well as the average differences in length between two consecutive

coupled extrastimuli (expressed as ϕ), are shown in Table 2, both at the global level of the LA and for each of its 12 areas.

The EGM length was compared between the maps pacing from LAA or CSd, finding significant differences in SR and during the different couplings, with the exception of the shortest extrastimulus at 250 ms ($p = 0.952$). However, when the analysis was carried out by area, no reproducible differences were observed. This is shown in more detail in Table 3.

Correlation between voltage and LGE-MRI

The mean IIR was 1.15 ± 1.02 . The IIR showed a significant but very weak inverse point-by-point correlation with voltage in SR ($r = -0.09$, $p = 0.033$). However, the correlation analysis between IIR and voltage during the decremental pacing protocol did not show any significance, neither with the absolute voltage nor with the ϕ values.

Voltage differences between the three fibrosis groups according to LGE (IIR < 1.20, IIR;: 1.20 and < 1.32 and IIR;: 1.32) were almost significant in SR ($p = 0.068$) and significant throughout the pacing protocol. The dense scar area (group 3) always showed the lowest voltage; however, a clear reduction in the interstitial fibrosis (group 2) compared to healthy tissue (group 1) was not observed as expected. Therefore, the same analysis was performed comparing the data between only 2 groups, dense scar (group 3) versus the rest of the LA (groups 1 and 2 together). With this analysis, significant differences were only observed during the coupling interval at 250ms ($p = 0.001$). These data are comprehensively shown in Table 4 and Figure I.

The $t:N$ between two consecutive decremental couplings were notably higher in the interstitial fibrosis area compared to the healthy tissue and the dense scar. The differences in $t:N$ between interstitial fibrosis and the rest of the atrium were significant in $LW300$ ($p=0.006$) but not in $\delta V250ms$ ($p=0.349$). These data are further explained in Table 4 and Figure 2.

Correlation between conduction delay and LGE-MRI

A significant positive correlation was observed in the point-by-point correlation analysis between the IIR and the length of the EGM, with the latter being longer at greater intensity of the LGE, both in SR and at throughout the pacing protocol. The intensity of the correlation was very weak in both SR ($r = 0.09$, $p = 0.030$) and the longest couplings at 350 ms ($r = 0.15$, $p < 0.001$) and 300 ms ($r = 0.16$, $p < 0.001$) but increased slightly in the shortest coupling at 250 ms ($r = 0.26$, $p < 0.001$).

The EGM length between the different fibrosis groups according to LGE(healthy tissue, interstitial fibrosis and dense scar) showed significant differences in SR ($p < 0.001$) and during all coupling intervals throughout the pacing protocol. The dense scar area presented the longest EGM; however, the interstitial fibrosis area did not consistently show more length than the healthy tissue. In this case, unlike voltage, when performing the analysis only between the dense scar (group 3) and the rest of the atrium (groups 1 and 2), significant differences were observed both during SR and in all coupling intervals. This is shown extensively in Figure 1 and Table 4.

The δt between successive pacing couplings was clearly higher in the interstitial fibrosis area, as observed with voltage. The differences between this region and the rest

of the LA showed significance in the 300ms ($p = 0.042$) but not in the 250ms ($p = 0.175$).

This is set out in Figure 2.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to analyse atrial substrate under decremental pacing using EAM and LGE-MRI. The main findings of our study are that (1) as atrial functional electrophysiological stress increases, dynamic changes in the EAM are observed, showing an elongation of the EGM and a reduction in its voltage; (2) these changes are most pronounced in the area classified by LGE-MRI as interstitial fibrosis; (3) there is a relationship between LGE-MRI and EAM, being more evident with the area corresponding to dense scar; and (4) this agreement is more notable with conduction velocity (CV) than with voltage.

Definition of the arrhythmogenic substrate by EGM analysis

Intracardiac EGMs recorded with catheters are the sum of the activation pattern of all muscle fibers below the electrode and their morphology is used to understand the dynamics of rhythm disorders. Low-voltage zones, fractionation, and slow conduction have been considered markers of diseased tissue that allow perpetuation of the arrhythmia.⁹

Low endocardial bipolar voltage is a commonly used surrogate marker for the presence of atrial fibrosis and a potential target in AF ablation. However, it can be affected by different artifacts, such as catheter orientation, electrode size and spacing, far-field effects, and noise from different hardware components. Furthermore, it has

been reported that voltage can vary depending on atrial rhythm, frequency, and direction of activation waves, hence, SR voltage exclusively might not accurately predict the underlying arrhythmogenic substrate.¹⁰

On the other hand, structural remodelling affects conduction, especially in the transverse direction, and the refractory period, which may result in slowing of conduction and favour arrhythmogenic activity. In this context, the depolarization wavefront often has to follow a zig-zag propagation pattern that is reflected as fractionation in the EGM signal.¹¹ Fractionation is defined as an increase in EGM deflections, therefore, an increase in its complexity and duration, with the length of the EGM being a possible surrogate for CV.¹²

Reliability of EAM analysis

Occasionally a voltage drop or conduction slowdown may be caused by shock waves or other factors that interfere with its evaluation. It has also been suggested that EGM fragmentation in sinus and paced rhythms often results from collision waves, meaning that many fractionated EGMs are functional in nature and are not associated with fixed structural abnormalities.⁹ In practice, it has been demonstrated how having two pacing catheters placed in different positions produce significantly different EAM values at the same site, which could call into question the real meaning of findings such as low voltage or slow CV.¹³

In this study, two catheters were used to pace from different atrial locations, one endocardial in the LAA and another epicardial in the CSd. In the analysis by atrial areas, no consistent significant differences were observed between the two paced maps,

neither in SR nor during the entire pacing protocol. Despite not having point-by-point data, these results provide sufficient certainty of the veracity of the study values, showing reproducible results despite 2 different wavefronts.

Functional electrophysiological stress for substrate characterization

Different studies have shown discrepancies in the voltage threshold between healthy and pathological tissue when mapping during different cardiac rhythms.¹⁴ Atrial voltage in AF appears to be lower than in SR. This could be explained in arrhythmias with shorter cycles, where a substantial amount of tissue may not depolarize because it is still refractory, or the underlying tissue may depolarize not simultaneously and in opposite direction, resulting in a lower bipolar voltage.¹⁵ However, some authors have explained a certain voltage correlation between different rhythm maps and others have proposed regional thresholds that minimize discrepancies.^{16,17}

Furthermore, some data have shown that the abnormal substrate is dynamic and critically dependent on the pacing cycle length or wavefront direction, highlighting potential limitations of using static voltage maps to characterize the atrial substrate.¹³ A functional nature of the fragmentation and slow conduction zones has also been previously demonstrated, both during atrial pacing and in AF rhythm, and it seems that the presence of this dynamic substrate could identify relevant regions for the initiation and maintenance of the arrhythmia.^{9,18} Dynamic changes that manifest only during electrophysiological functional stress highlight the inherent limitations of the static approach to identifying and ablating the atrial substrate.

Our study confirms the existence of a dynamic substrate and also shows how it is progressively modified as myocardial stress increases by gradually reducing the pacing coupling interval. However, the real clinical significance of this dynamic substrate and its relationship with fibrosis is unknown, requiring histological correlation or techniques such as LGE-MRI to better understand it.

Correlation between EAM and LGE-MRI

Previous studies have shown an association between LGE-MRI and EAM in the analysis of the atrial substrate, both with voltage, CV, and EGM fragmentation, although the degree of point-by-point correlation between both techniques has not been very high.^{4,19} Additionally, different authors have shown disparate results, which is why the accuracy and applicability of MRI to define the atrial substrate has been questioned.

However, some experienced groups have reported high interobserver agreement when data analysis is performed by expert operators,²⁰ and the few existing data on the relationship between LGE-MRI and histology have shown a high degree of correlation, especially at level of dense scar.^{21,22} Along these lines, our study evidences how the dense scar area presents the best relationship with the EAM, showing lower voltage and more conduction delay, both in SR and throughout the pacing protocol. However, between healthy tissue and interstitial fibrosis, no clear pattern of modification of EAM parameters was observed.

Previous data have suggested that atrial fibrosis on MRI is associated with slow conduction and fractionation even in the absence of voltage abnormalities, being conduction a better parameter than voltage for detecting arrhythmogenic tissue.²³ In

our study, point-by-point correlation analysis between LGE-MRI and EAM showed greater agreement with the length of the EGM than with its voltage, both basally and under conditions of functional stress. Furthermore, when analysing the differences between the different areas of fibrosis, significant differences with voltage were only achieved when atrial functional stress was maximum. These results may suggest that the length of the EGM, and theoretically the CV, may have a greater impact than the voltage in the analysis of the pathological substrate, especially in the most initial one. Furthermore, they may indicate that the most realistic arrhythmogenic substrate may appear when pacing is faster and closer tissue refractoriness, probably in line with the fact that mapping during arrhythmia could be more realistic than in SR.

The role of interstitial fibrosis in cardiac arrhythmogenesis

Although several studies have shown that the amount of collagen correlates with the incidence of arrhythmia, the texture of fibrosis also plays a role. In the ventricle, patchy fibrosis is the most vulnerable to ventricular arrhythmia and, interestingly, compact fibrosis is the least. It is the combination of fibrosis and healthier myocardium, the mixture of electrically passive and active tissue, that determines the arrhythmogenic substrate.

The relationship between AF and the configuration of the underlying fibrosis is still unclear, since it can present a spectrum of textures that result in different arrhythmogenic profiles. Compact fibrosis comprises regions of collagen that appear to be visualized by LGE-MRI and that electrophysiologically correspond to low-voltage areas with fixed conduction block. On the other hand, non-compact forms of fibrosis

such as interstitial include more diffuse textures, at the limit of the resolution margins of current MRI sequences and are more associated with functional arrhythmogenic vulnerability. These areas are susceptible to arrhythmogenic activity, remaining inactive in a passive state such as the SR and manifesting dynamic changes in the form of fragmentation, low voltage and slowing of conduction under conditions of functional stress. It has also been observed that AF phenotypes with the larger area of vulnerable dynamic substrate were both long-standing paroxysmal and early persistent, with a more fixed substrate, less sensitive to rate changes, in the most persistent forms.¹³ This suggests the presence of a critical period in the natural history of the arrhythmogenic substrate when there is only slight remodelling.

Our analysis showed how interstitial fibrosis presented a more dynamic substrate than healthy tissue and dense scar. This region presented the most pronounced changes in the EAM during the pacing protocol, underscoring the importance of interstitial fibrosis and initial remodelling in arrhythmogenesis. On the other hand, although the relationship between dense scar on MRI and EAM seems clear in our study and confirms previous results, with interstitial fibrosis this relationship was not so evident. It is unknown to what extent the resolution of the MRI allows us to appreciate this most initial remodelling, and its underdetection is a possible explanation for the results obtained so far in MRI-guided AF ablation.^{5,6}

Clinical implications

One of the most current research objectives in AF ablation is the analysis of the specific arrhythmogenic atrial substrate, since the success of the procedure largely

depends on its precise identification and interpretation. It seems that current techniques allow to see the most developed pathological substrate, with already established fibrosis; however, a more initial substrate could go unnoticed as healthy tissue. Previous studies using MRI-guided fibrosis ablation did not show the expected results and this could be because the target was the dense scar rather than more incipient fibrosis, perhaps the true arrhythmogenic substrate.³ Assessment of atrial tissue under conditions of functional stress, as well as improving the resolution of MRI, could play a role in the early detection of this arrhythmogenic substrate. This hypothesis could be the basis for new studies and the future of substrate ablation in patients with AF.

Limitations

This study has some limitations. First, although EAM is considered the best surrogate for LA fibrosis in clinical practice, histopathology is the gold standard; therefore, any study that does not use this as a reference may induce bias. Second, although the results are statistically significant and constitute conclusive and clinically relevant findings, the small sample size must be recognized as the most important limiting factor of the study.

Conclusions

Functional electrophysiological stress of the LA could unmask an arrhythmogenic substrate that is not detectable under basal conditions. Interstitial fibrosis, classified according to LGE, appears to be critical in these dynamic changes. On the other hand,

dense scar correlates better with EAM, although its clinical impact may be less. Furthermore, CV agrees better than voltage with LGE-MRI, both basally and under functional stress conditions.

References

1. Nery PB, Thornhill R, Nair GM, Pena E, Redpath CJ. Scar-based catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(1):1-9.
2. Qureshi NA, Kim SJ, Cantwell CD, Afonso VX, Bai W, Ali RL, *et al*. Voltage during atrial fibrillation is superior to voltage during sinus rhythm in localizing areas of delayed enhancement on magnetic resonance imaging : An assessment of the posterior left atrium in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2019;16(9):1357-67.
3. Krul SPJ, Berger WR, Smit NW, Amersfoorth SCM Van, Driessen AHG, Boven WJ Van, *et al*. Atrial fibrosis and conduction slowing in the left atrial appendage of patients undergoing thoracoscopic surgical pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(2):288-95.
4. Caixal G, Alarcón F, Althoff TF, Nuñez-García M, Benito EM, Borrás R, *et al*. Accuracy of left atrial fibrosis detection with cardiac magnetic resonance: correlation of late gadolinium enhancement with endocardial voltage and conduction velocity. *Europace*. 2021;23(3):380-388.
5. Bisbal F, Benito E, Teis A, Alarcón F, Sarrias A, Caixal G, *et al*. Magnetic Resonance Imaging-Guided Fibrosis Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: The ALICIA Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(11):e008707.
6. Marrouche NF, Wazni O, McGann C, Greene T, Dean JM, Dagher L, *et al*. Effect of MRI-Guided Fibrosis Ablation vs Conventional Catheter Ablation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The DECAAF II Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022;327(23):2296-305.
7. Benito EM, Carlosena-Remirez A, Guasch E, Prat-González S, Perea RJ, Figueras R, *et al*.

- Left atrial fibrosis quantification by late gadolinium-enhanced magnetic resonance: a new method to standardize the thresholds for reproducibility. *Europace*. 2017;19(8):1272-9.
8. Benito E, Cabanelas N, Nuñez-García M, Alarcón F, Figueras RM, Soto-Iglesias D, *et al*. Preferential Regional Distribution of Atrial Fibrosis in Posterior Wall Around Left Inferior Pulmonary Vein as Identified by LGE-CMR in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2018;20(12):1959-1965.
 9. Jadidi AS, Duncan E, Miyazaki S, Lellouche N, Shah AJ, Forclaz A, *et al*. Functional Nature of Electrogram Fractionation Demonstrated by Left Atrial High Density Mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(1):32-42.
 10. Nairn D, Lehrmann H, Müller-Edenborn B, Schuler S, Arentz T, Dossel O, *et al*. Comparison of Unipolar and Bipolar Voltage Mapping for Localization of Left Atrial Arrhythmogenic Substrate in Patients With Atrial Fibrillation. *Front Physiol*. 2020;11:575846.
 11. Verheule S, Schotten U. Electrophysiological consequences of cardiac fibrosis. *Ce/ls*. 2021;10(11):3220.
 12. Jacquemet V, Henriquez CS. Genesis of complex fractionated atrial electrograms in zones of slow conduction: A computer model of microfibrosis. *Heart Rhythm*. 2009;6(6):803-10.
 13. Wong GR, Nalliah CJ, Lee G, Voskoboinik A, Prabhu S, Parameswaran R, *et al*. Dynamic Atrial Substrate During High-Density Mapping of Paroxysmal and Persistent AF. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(11):1265-1277.
 14. Rodríguez-Mañero M, Valderrábano M, Baluja A, Kreidieh O, Martínez-Sande JL, García-Seara J, *et al*. Validating Left Atrial Low Voltage Areas During Atrial Fibrillation and Atrial

- Flutter Using Multielectrode Automated Electroanatomic Mapping. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(12):1541-52.
15. Masuda M, Fujita M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, *et al.* Comparison of Left Atrial Voltage between Sinus Rhythm and Atrial Fibrillation in Association with Electrogram Waveform. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40(5):559-67.
 16. Yagishita A, Oliveira S De, Cakulev I, Gimbel JR, Sparano D, Manyam H, *et al.* Correlation of Left Atrial Voltage Distribution Between Sinus Rhythm and Atrial Fibrillation: Identifying Structural Remodeling by 3-D Electroanatomic Mapping Irrespective of the Rhythm. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(8):905-12.
 17. Nairn D, Eichenlaub M, Lehrmann H, Müller-Edenborn B, Chen J, Huang T, *et al.* Spatial Correlation of Left Atrial Low Voltage Substrate in Sinus Rhythm versus Atrial Fibrillation: Identifying the Pathological Substrate Irrespective of the Rhythm. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2023;34(8):1613-21.
 18. Williams SE, Linton NWF, Harrison J, Chubb H, Whitaker J, Gill J, *et al.* Intra-Atrial Conduction Delay Revealed by Multisite Incremental Atrial Pacing is an Independent Marker of Remodeling in Human Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(9):1006-17.
 19. Fukumoto K, Habibi M, Ipek EG, Zahid S, Khurram IM, Zimmerman SL, *et al.* Association of Left Atrial Local Conduction Velocity With Late Gadolinium Enhancement on Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(3):e002897.
 20. Margulescu AD, Nuñez-García M, Alarcón F, Benito EM, Enomoto N, Cozzari J, *et al.* Reproducibility and accuracy of late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance measurements for the detection of left atrial fibrosis in patients undergoing

atrial fibrillation ablation procedures. *Europace*. 2019;21(5):724-31.

21. McGann C, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Damal K, *et al*. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(1):23-30.
22. Iles LM, Ellims AH, Llewellyn H, Hare JL, Kaye DM, Mclean CA, *et al*. Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):14-22.
23. Kuo L, Zado E, Frankel D, Santangelli P, Arkles J, Han Y, *et al*. Association of left atrial high-resolution late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance with electrogram abnormalities beyond voltage in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(2):e007586.

Tables

Table I. Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none">• Undergoing first AF ablation• Optimal LGE-MRI sequence• SR at the beginning of the ablation procedure• SR during the entire pacing protocol• Age 18 years	<ul style="list-style-type: none">• AF induction during pacing protocol• LV dysfunction (LVEF \leq45%) or severe valve disease• Contraindication for LGE-MRI<ul style="list-style-type: none">- Glomerular filtration $<$30mL/min- Claustrophobia- Gadolinium allergy- Metallic devices

AF, atrial fibrillation; LA, left atrium; LGE-MRI, late gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging; LV, left ventricle; LVEF, left ventricle ejection fraction; SR, sinus rhythm.

Table 2. Analysis of the electroanatomic mapping variables in sinus rhythm and during the decremental atrial pacing protocol. Results of the left atrium overall and for each of the 12 areas.

	VRS	V 350	V300	AV300	V250	AV250	Le SR	Le 350	Le300	Ale 300	Le 250	Ale 250
LA	1.86±1.56	1.49±1.33	1.17±0.98	-0.35±0.82	0.98±0.86	-0.29±0.74	41.36±12.70	40.96±11.86	43.72±11.71	2.58±7.83	45.87±11.88	3.53±7.89
1	1.65±1.24	1.29±1.15	1.19±1.09	-0.13±0.77	0.69±0.54	-0.61±1.10	42.68±12.01	43.92±11.99	45.54±11.12	1.95±7.40	53.05±13.77	7.05±11.11
2	2.36±2.01	1.64±1.40	1.33±1.01	-0.32±0.73	0.83±0.61	-0.13±0.31	43.65±11.89	41.86±12.01	45.19±10.66	2.25±6.95	47.32±12.80	3.05±3.73
3	2.16±2.38	1.37±1.24	1.10±0.94	-0.34±0.66	1.08±0.94	-0.28±0.55	42.95±14.46	41.19±14.67	43.46±13.32	0.48±8.96	42.10±8.32	0.80±10.44
4	1.88±1.34	1.43±1.09	1.15±0.85	-0.34±0.51	1.07±0.88	-0.18±0.46	39.57±13.18	39.80±12.78	42.77±11.76	2.77±8.63	40.90±7.43	1.24±3.67
5	2.30±1.59	2.42±1.79	1.58±1.25	-0.83±1.47	1.43±0.94	-0.43±0.43	40.11±11.90	35.29±8.07	39.57±8.58	4.28±5.03	46.20±7.52	3.80±5.33
6	2.40±1.84	1.45±1.36	1.17±0.88	-0.43±0.74	1.07±1.17	-0.07±0.65	37.91±9.49	41.09±14.75	46.25±19.60	5.16±13.59	48.42±7.26	5.16±8.20
7	1.57±1.24	1.42±0.94	1.10±0.80	-0.32±0.41	1.29±0.54	-0.18±0.44	35.02±7.19	35.95±8.32	38.54±8.35	2.58±4.52	38.88±11.15	2.12±2.69
8	1.20±1.01	1.37±1.18	1.08±1.00	-0.29±0.75	1.00±1.02	-0.13±0.71	42.37±18.27	39.84±7.87	42.34±8.55	2.50±5.97	45.46±13.72	4.53±9.34
9	1.91±1.67	1.60±1.78	1.17±1.18	-0.42±1.09	1.09±1.05	-0.19±0.34	41.07±12.84	40.96±9.36	46.30±10.56	5.33±6.17	46.83±11.33	1.50±1.76
10	1.38±1.09	1.74±1.70	1.22±1.05	-0.52±0.89	0.90±1.17	-0.27±0.87	38.65±8.25	40.15±7.61	41.65±7.84	1.50±3.79	40.62±9.28	0.84±5.03
11	1.55±1.43	1.21±1.32	0.80±0.64	-0.40±0.98	0.47±0.07	-0.29±0.31	46.92±13.39	45.08±13.57	48.18±12.43	3.10±10.41	60.00±18.19	10.00±13.07
12	2.29±1.26	1.37±0.76	1.13±0.81	-0.25±0.36	1.12±0.91	-0.11±0.94	43.85±11.70	42.70±10.77	43.70±12.22	1.00±5.56	49.25±9.62	2.92±2.81

Data are presented as mean± SO. EGM, electrogram; LA, left atrium; Le, EGM length; Lle, EGM length difference between consecutive extrastimuli; V, EGM voltage; LIV, EGM voltage difference between consecutive extrastimuli.

Table 3. Differences between electroanatomic mapping obtained with pacing from the left atrial appendage and from the distal coronary sinus. Results at the global level of the left atrium and for each of its 12 areas.

Area	V	CSd pacing	LAA pacing	p	Le	CSd pacing	LAApacing	p
LA	SR	1.97±1.71	1.76±1.45	0.076	SR	41.25±13.33	41.46±12.05	0.004
	350	1.45±1.30	1.54±1.36	0.655	350	39.90±11.89	42.05±11.76	0.001
	300	1.16±0.97	1.18±0.99	0.321	300	42.73±11.56	44.65±11.80	0.007
	250	0.95±0.76	1.03±0.98	0.471	250	46.93±12.86	43.86±10.12	0.952
1	SR	1.67±1.45	1.64±0.99	0.884	SR	41.52±11.47	43.86±12.54	0.325
	350	1.17±1.02	1.42±1.27	0.274	350	43.15±12.02	44.71±12.02	0.514
	300	1.25±1.24	1.15±0.95	0.658	300	45.58±11.07	45.51±11.27	0.975
	250	0.79±0.63	0.53±0.28	0.077	250	55.96±13.70	48.20±12.90	0.082
2	SR	2.21±1.81	2.53±2.24	0.569	SR	44.78±13.70	42.28±9.60	0.468
	350	1.35±0.87	1.98±1.79	0.129	350	42.70±14.41	40.92±9.03	0.594
	300	1.20±0.81	1.44±1.18	0.422	300	46.35±11.86	44.08±9.49	0.475
	250	1.04±0.63	0.54±0.49	0.063	250	46.36±13.51	48.63±12.53	0.712
3	SR	2.73±2.77	1.51±1.69	0.054	SR	40.97±12.31	45.15±16.48	0.288
	350	1.37±1.07	1.37±1.44	0.985	350	35.40±9.30	47.63±16.89	0.001
	300	1.10±0.69	1.11±1.12	0.966	300	39.57±7.07	46.78±16.36	0.045
	250	0.89±0.61	1.51±1.43	0.346	250	42.07±9.29	42.17±6.24	0.979
4	SR	2.02±1.45	1.71±1.20	0.308	SR	39.46±13.82	39.69±12.58	0.942
	350	1.57±1.28	1.27±0.81	0.234	350	40.05±12.65	39.51±13.11	0.858
	300	1.23±0.98	1.05±0.64	0.359	300	42.78±11.09	42.77±12.67	0.999
	250	1.25±1.07	0.81±0.39	0.181	250	40.72±8.49	41.17±5.79	0.866
5	SR	2.36±1.59	2.21±1.64	0.781	SR	38.70±12.01	42.00±11.90	0.425
	350	2.80±2.04	1.91±1.30	0.126	350	34.80±9.06	35.93±5.67	0.666
	300	1.94±1.32	1.11±1.01	0.042	300	37.55±9.23	42.27±7.05	0.096
	250	1.26±0.89	2.09±1.06	0.452	250	4.38±5.83	1.50±2.12	0.455
6	SR	2.21±1.68	2.59±2.04	0.571	SR	36.44±10.00	39.39±9.04	0.391
	350	1.36±1.34	1.55±1.42	0.691	350	35.50±10.54	46.69±16.48	0.031
	300	0.89±0.82	1.54±0.86	0.057	300	43.75±22.35	48.75±16.76	0.480

	250	0.57±0.37	2.66±0.97	0.017	250	39.63±8.72	36.00±2.16	0.442
7	SR	1.58±1.44	1.55±0.96	0.952	SR	35.87±8.49	33.94±5.11	0.375
	350	1.28±0.78	1.61±1.11	0.296	350	34.96±8.84	37.22±5.74	0.384
	300	0.99±0.64	1.24±0.96	0.361	300	37.04±9.21	40.44±6.88	0.184
	250	1.30±0.58	1.24	0.919	250	39.43±11.92	35.00	0.740
8	SR	1.05±0.88	1.37±1.05	0.362	SR	57.90±29.87	38.83±6.24	0.001
	350	1.24±1.13	1.42±1.21	0.672	350	41.50±10.50	39.25±6.84	0.540
	300	0.84±0.71	1.17±1.08	0.371	300	43.60±10.48	2.64±6.55	0.647
	250	0.59±0.60	1.66±1.27	0.063	250	50.38±15.61	37.60±3.57	0.058
9	SR	1.06±0.88	1.37±1.05	0.851	SR	57.90±29.87	36.83±6.25	0.235
	350	1.24±1.13	1.42±1.21	0.149	350	43.60±10.48	39.25±6.84	0.360
	300	0.83±0.70	1.17±1.08	0.370	300	43.60±10.48	41.89±7.92	0.619
	250	0.59±0.60	1.66±1.27	0.790	250	50.38±15.61	37.60±3.57	0.129
10	SR	1.60±1.22	1.24±1.52	0.377	SR	36.15±6.15	40.19±9.10	0.169
	350	1.81±1.83	1.70±1.66	0.866	350	33.27±6.08	41.95±8.08	0.062
	300	1.31±1.03	1.16±1.08	0.689	300	40.08±4.19	42.62±9.40	0.367
	250	-	0.89±1.16	-	25	-	40.62±9.08	-
11	SR	1.64±1.64	1.40±1.05	0.578	SR	43.71±10.77	52.07±15.82	0.057
	350	1.25±1.65	1.13±0.98	0.771	350	47.00±15.42	42.00±9.63	0.221
	300	0.80±0.66	0.78±0.63	0.978	300	46.71±11.69	50.53±13.61	0.376
	250	0.49	0.47±0.91	0.861	250	61.00	49.50±0.71	0.053
12	SR	2.17±1.20	2.46±1.38	0.640	SR	43.50±12.61	44.38±11.01	0.872
	350	1.25±0.52	1.57±1.04	0.441	350	38.58±6.57	48.88±13.22	0.071
	300	0.94±0.51	1.39±1.12	0.323	300	39.42±7.97	50.13±15.05	0.096
	250	0.81±0.55	1.44±1.13	0.256	250	44.33±7.71	54.17±9.28	0.075

Data are presented as mean± SD. EGM, electrogram; LAA, left atrial appendage; Le, EGM length; óle, EGM length difference between consecutive extrastimuli; CSd, distal coronary sinus; V, EGM voltage; óV, EGM voltage difference between consecutive extrastimuli.

Table 4. Comparison between electroanatomic mapping variables and late gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging.

	LA mV(V) ms(Le)	R (correlation V/Le - IIR)	P (correlation V/Le - IIR)	Group 1 (IIR < 1.20)	Group 2 (IIR := 1.20 and < 1.32)	Group 1 + 2 (IIR < 1.32)	Group 3 (IIR := 1.32)	P (difference between fibrosis groups 1, 2 and 3)	P (difference between fibrosis groups 1 + 2 vs 3)
VSR	1.86±1.56	-0.09	0.033	1.89±1.58	2.33±1.85	1.92±1.60	1.56±1.52	0.068	0.052
V350	1.49±1.33	-0.02	0.411	1.40±1.32	2.14±1.51	1.52±1.34	1.34±1.27	0.030	0.264
V300	1.17±0.98	-0.24	0.581	1.16±0.95	1.42±0.98	1.17±0.95	1.15±1.17	0.001	0.853
IIV300	0.35±0.82	-0.01	0.844	0.35±0.75	-0.80±1.19	-0.37±0.79	-0.22±0.96	0.011	0.149
V250	0.98±0.86	-0.13	0.070	1.04±0.89	1.29±0.90	1.06±0.89	0.59±0.46	0.015	0.001
IIV250	0.29±0.74	-0.14	0.052	0.24±0.64	-0.42±0.48	-0.26±0.63	-0.39±1.02	0.757	0.346
LeSR	41.36±12.70	0.09	0.030	40.33±11.82	38.28±11.25	40.22±11.79	47.78±15.56	<0.001	<0.001
Le 350	40.96±11.87	0.15	<0.001	40.21±11.09	41.00±14.46	40.25±11.27	44.99±14.18	0.003	0.003
Le 300	43.72±11.71	0.16	<0.001	42.85±11.16	43.88±12.80	42.91±11.24	48.31±13.27	0.001	0.001
IILe300	2.58±7.83	-0.02	0.965	2.44±7.78	4.67±4.73	2.56±7.66	2.70±8.80	0.397	0.885
Le 250	45.34±11.48	0.26	<0.001	44.07±11.40	50.82±12.21	44.54±11.55	51.53±12.08	0.016	0.003
!Ile 250	3.53±7.89	0.22	0.003	2.76±7.25	5.73±5.90	2.97±7.19	4.36±7.47	0.268	0.336

Results of the analysis of the electroanatomic mapping (voltage and length of the EGM) according to the degree of fibrosis categorized by late gadolinium enhancement and the point-by-point correlation between both techniques. Group 1: healthy tissue, group 2: interstitial fibrosis, group 3: dense scar. Data are presented as mean± SO. EGM, electrogram; IIR, image intensity ratio; LA, left atrium; Le, EGM length; !Ile, EGM length difference between consecutive extrastimuli; V, EGM voltage; IIV, EGM voltage difference between consecutive extrastimuli.

Figures

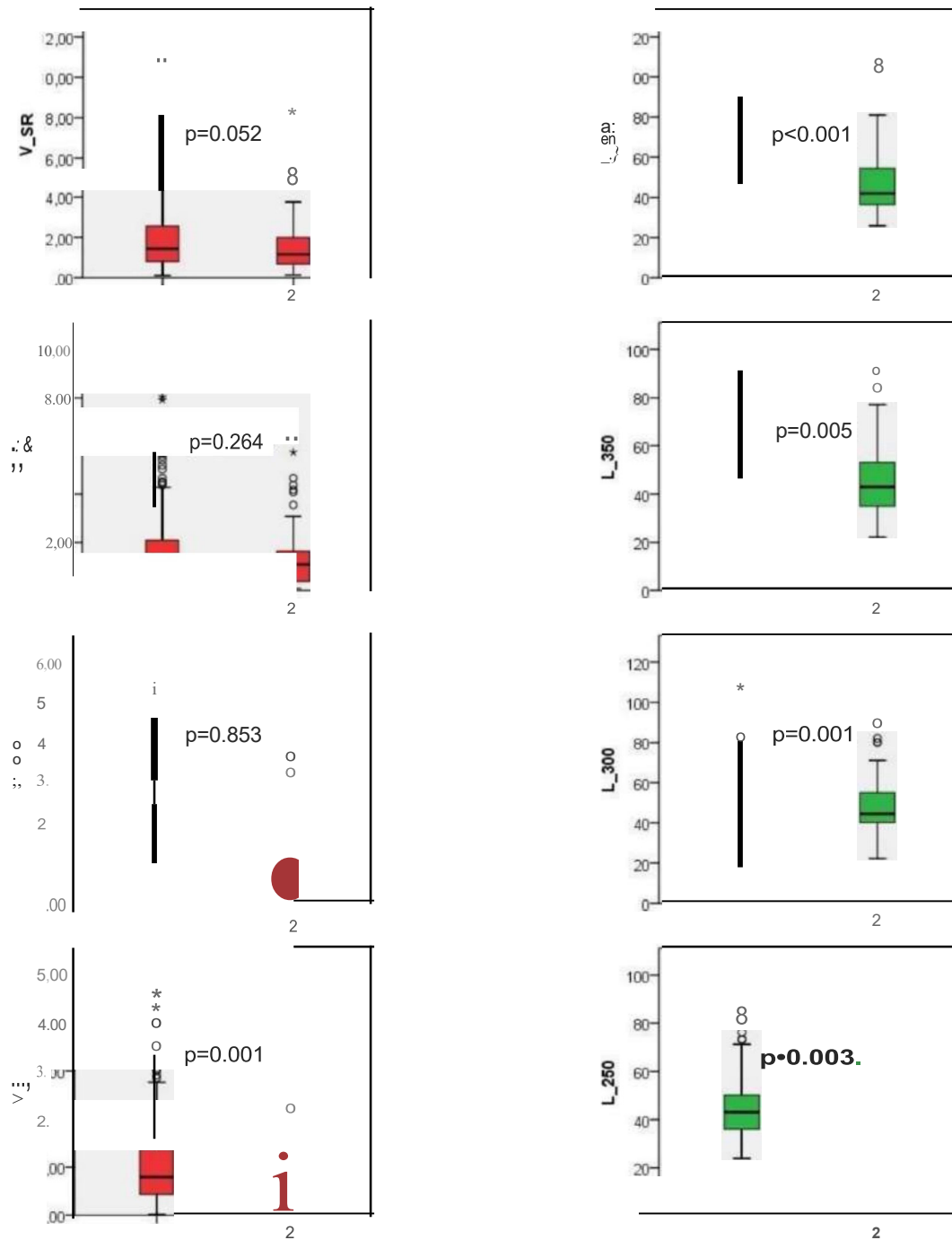


Figure I. Analysis of the EAM variables according to the distribution of fibrosis using LGE-MRI. The figure shows the differences in voltage and length of the EGM between the dense scar area (2) and the rest of the left atrium (1). EGM, electrogram; L, EGM length; SR, sinus rhythm; V, EGM voltage.

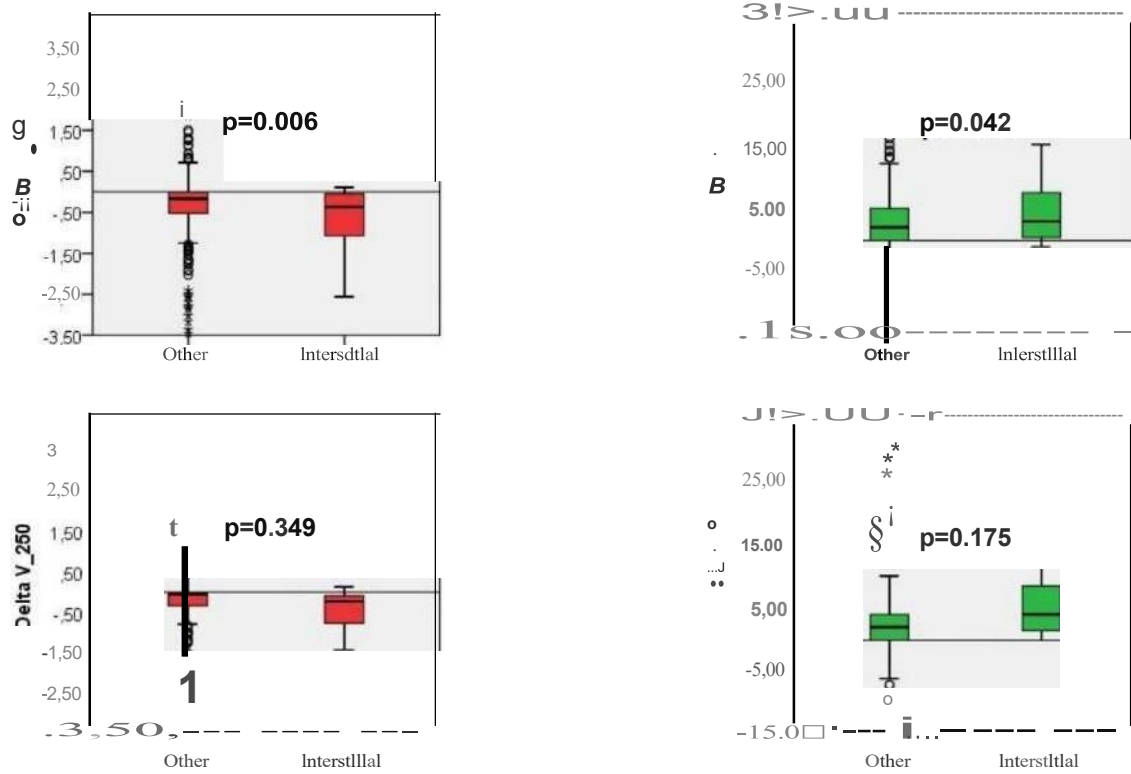


Figure 2. Analysis of changes in EAM variables during consecutive decremental coupling extrastimuli and their relationship with the distribution of fibrosis according to LGE-MRI. The area classified as interstitial fibrosis shows the most marked changes in the EAM, both in EGM voltage and length. EGM, electrogram; L, EGM length; V, EGM voltage.

SUBPROJECTE 2: Relació entre aorta i fibrosi auricular analitzada mitjançant la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini.

Article 4

Proximity to the descending aorta predicts Regional Fibrosis in the adjacent left atrial wall: aetiopathogenic and prognostic implications.

Resum

La fibrosi auricular està present en pacients amb FA i es pot visualitzar mitjançant la RMC-RTG. Estudis previs han demostrat que la fibrosi de l'AE no es distribueix aleatòriament, sinó que és més freqüent en l'àrea de paret posterior adjacent a l'ADes. L'objectiu d'aquest estudi és analitzar la relació entre la fibrosi regional i la distància a l'ADes, així com les implicacions pronòstiques d'aquesta fibrosi.

Es va realitzar una RMC-RTG en 108 pacients abans de l'ablació de FA per analitzar l'extensió de fibrosi en l'AE i la distància entre aquesta i l'ADes. Es va realitzar un MEA d'alta densitat en un subgrup de 16 pacients per excloure la possibilitat d'un artefacte de la RMC-RTG. Les recurrències després de l'ablació es van analitzar a un any de seguiment.

L'extensió de fibrosi auricular en la regió adjacent a l'ADes va correlacionar inversament amb la distància entre AE i aorta ($r = -0,34$; $p < 0,001$). Aquesta àrea va mostrar la major intensitat de RTG ($IIR 1,14 \pm 0,15$ vs $0,99 \pm 0,16$; $p < 0,001$), el voltatge més baix ($1,07 \pm 0,86$ vs $1,54 \pm 1,07$ mV; $p < 0,001$) i la VC més lenta ($0,65 \pm 0,06$ vs $0,96 \pm 0,57$ mm/ms; $p < 0,001$). En el seguiment, l'extensió de fibrosi adjacent a l'ADes va

predir la recurrència després de l'ablació (*hazard ratio (HR)* 1,02 IC 95% 1,01-1,03; $p = 0,01$), a diferència de la fibrosi auricular total ($HR = 1,01$; IC 95% 0,97-1,06; $p = 0,54$).

Com a conclusió, la fibrosi auricular es localitza predominantment a la zona adjacent a l'ADes i aquesta augmenta quan es redueix la distància entre les dues estructures. La correlació punt per punt de la RMC-RTG amb el MEA confirma l'extensió de fibrosi i descarta un artefacte de la pròpia imatge. Finalment, aquesta fibrosi regional demostra tenir més impacte en el pronòstic de l'ablació que la fibrosi auricular total.

Proximity to the descending aorta predicts regional fibrosis in the adjacent left atrial wall: aetiopathogenic and prognostic implications

Gala Caixal^{1,2}, Till Althoff^{3,4}, Paz Garre^{1,2,5}, Francisco Alarcón^{1,2,5},
Marta NuñezGarcía⁶, Eva Maria Benito^{1,2}, Roger Borrás^{1,2}, Rosario J. Perea^{1,2},
Susana Prat-González^{1,2,5}, Clara Gunturiz^{1,5}, Paula Sanchez^{1,5}, Dahyr Olivas¹,
J. Maria Tolosana^{1,2,5}, Elena Arbelo^{1,2,5}, Ivo Roca-Luque^{1,2,5}, Josep Brugada^{1,2,5},
Marta Sitges^{1,2,5}, Eduard Guasch^{1,2,5*}, and Lluís Mont^{1,2,5*}

¹Unitat de Fibril·lació Auricular (UFA), Institut CUNIC Cardiovascular OCCV, Hospital 0/nic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain; ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer ODIBABS, Barcelona, Catalonia, Spain; ³Department of Cardiology and Angiology, Charité-University Medicine Berlin, Charité Campus Mitte, Berlin Germany; ⁴DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Berlin, Germany; ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (OBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; and ⁶Department of Information and Communication Technologies, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Catalonia, Spain

Received 8 January 2021; editorial decision 26 March 2021; accepted after revision 16 April 2021

Aims

Left atrial (LA) fibrosis is present in patients with atrial fibrillation (AF) and can be visualized by magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement (LGE-MRI). Previous studies have shown that LA fibrosis is not randomly distributed, being more frequent in the area adjacent to the descending aorta (DAo). The objective of this study is to analyse the relationship between fibrosis in the atrial area adjacent to the DAo and the distance to it, as well as the prognostic implications of this fibrosis.

Methods and results

Magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement was obtained in 108 patients before AF ablation to analyse the extent of LA fibrosis and the distance DAo-to-LA. A high-density electroanatomic map was performed in a subgroup of 16 patients to exclude the possibility of an MRI artifact. Recurrences after ablation were analysed at 1 year of follow-up. The extent of atrial fibrosis in the area adjacent to the DAo was inversely correlated with the distance DAo-to-LA ($r = -0.34$, $P < 0.001$). This area had the greatest intensity of LGE (image intensity ratio (IIR) 1.14 ± 0.15 vs. 0.99 ± 0.16 ; $P < 0.001$) and also the lowest voltage (1.07 ± 0.86 vs. 1.54 ± 1.07 mV; $P < 0.001$) and conduction velocity (0.65 ± 0.06 vs. 0.96 ± 0.57 mm/ms; $P < 0.001$). The extent of this regional fibrosis predicted recurrence after AF ablation [hazard ratio (HR) 1.02, 95% CI 1.01-1.03; $P = 0.01$], however total fibrosis did not (HR = 1.01, 95% CI 0.97-1.06, $P = 0.54$).

Conclusions

Atrial fibrosis was predominantly located in the area adjacent to the DAo, and increased with the proximity between the two structures. Furthermore, this regional fibrosis better predicted recurrence after AF ablation than total atrial fibrosis.

Keywords

Atrial fibrillation • Left atrium • Magnetic resonance imaging • Atrial fibrosis • Catheter ablation • Descending aorta

* Corresponding author. Tel: +34 93 275551; fax: +34 93 4513045. E-mail address: lmont@cunic.cat (L.M.); Tel: +34 93 2275551; fax: +34 93 4513045. E-mail address: egua.sch@din.c.cat (E.G.)

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. The Author(s) 2021. For permission, please email journals.permissions@oup.com.

What's new?

- Atrial fibrosis is more extensive in the area adjacent to the descending aorta and its extent is inversely correlated with the distance between these two anatomical structures.
- The extent of atrial fibrosis in the area adjacent to the descending aorta appears to be a better predictor of recurrence of atrial fibrillation after ablation than the full extent of atrial fibrosis.

Introduction

Left atrial (LA) fibrosis is a hallmark of atrial cardiomyopathy and facilitates atrial fibrillation (AF) maintenance.¹⁻² The extent of LA fibrosis also has been established as an independent predictor of AF recurrence after treatment with catheter ablation.³ Pulmonary vein isolation remains the cornerstone of AF ablation, but novel approaches targeting atrial fibrosis visualized by magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement (LGE-MRI) are the focus of current research, such as the ALICIA⁴ or the DECAAF II (NCT02529319) trials. Thereby, the characterization of LA fibrosis becomes utmost therapeutic and prognostic importance.

Our previous work has shown that LA fibrosis is not randomly distributed,⁵ but develops predominantly in the posterior LA wall and appears to be particularly prominent in the area surrounding the left inferior pulmonary vein. This region is typically located in the direct vicinity of the descending aorta (DAo).

We therefore hypothesized that repeated trauma of the DAo against the LA wall and subsequent profibrotic mechanotransduction would be on the basis of atrial fibrosis around left inferior pulmonary vein. If this holds true, the distance from the aorta to the LA wall would correlate with the amount of fibrosis. In order to address the potential role of the DAo in the regional development of fibrosis, our aim here was to investigate the anatomical relationship between DAo and LA fibrosis, to analyse the underlying arrhythmogenic substrate as well as to analyse its prognostic implications.

Methods

Patient selection

A cohort of 108 consecutive patients undergoing their first AF ablation procedure were prospectively recruited. A subgroup of 16 patients, who underwent a high-density electroanatomical mapping (EAM), were used to assess local voltage and conduction velocities (CVs). A general description of these patients has been recently published.⁶ Exclusion criteria were age <18 years, previous AF ablation or contraindication for MRI (claustrophobia, advanced kidney disease with glomerular filtration rate <30 mL/min, contrast allergy, obesity precluding scanning, implanted cardiac devices), and low quality MRI. All patients completed 1 year of follow-up after ablation. Any episode of atrial arrhythmia lasting at least 30 s and occurring after the 90-day blanking period was classified as a recurrence. Written informed consent was obtained from each patient and the protocol was reviewed and approved by the local research ethics committee (HCB/2019/0944). The data that support the findings of this study

are available from the corresponding authors, LM. and E.G., upon reasonable request.

Magnetic resonance imaging image acquisition

All LGE-MRI studies were performed in sinus rhythm using a 3 T scanner (Magnetom Trio-Tim, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) and 32-channel phase array cardiovascular coil with electrocardiographic triggering. If AF was present before LGE-MRI, electrical cardioversion was performed to restore sinus rhythm. The acquisition protocol has been described previously.⁷ Briefly, an intra-venous bolus of 0.2 mmol/kg gadobutrol (Gadovist, Bayer Hispania, S.L) was administered 20 min before acquisition. A free-breathing 3D navigator and electrocardiographically gated inversion recovery gradient-echo sequence was applied in the axial orientation. Voxel size was 1.25 x 1.25 x 2.5 mm. Other typical sequence parameters were: repetition time 2.3 ms, echo time 1.4 ms, flip angle 11°, bandwidth 460 Hz/pixel, and inversion time (TI) 280-380 ms. A TI scout sequence was used to nullify the myocardial signal and determine optimal TI. A fat saturation preparation pulse was used to reduce fat signal. Complete LA coverage was obtained with 40-50 slices.

Magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement post-processing Assessment of left atrial fibrosis

Post-processing of the LGE-MRI data was performed using the ADAS 3D software (ADAS 3D, Barcelona, Spain). The mid-myocardial layer of the LA wall was manually traced on each axial-plane slice and automatically adjusted to build a 3D shell. Pulmonary veins, mitral valve, and LA appendage were removed for fibrosis analysis. The image intensity ratio (IIR) was calculated as the ratio between the signal intensity of each voxel and the mean signal intensity of the blood pool in every patient.^{7,8} Each IIR value was colour-coded and projected onto the 3D shell of the atrium to create an IIR map. Previously validated thresholds were applied to discriminate fibrotic and normal tissue (IIR 1.20 and <1.32 for border zone fibrosis; IIR >1.32 for dense fibrosis/scar).⁷

Regional distribution of fibrosis and spatial relation to the descending aorta

The LA and the aorta were segmented from the LGE-MRI datasets using the ADAS-3D software (Figure 1). The regional distribution of fibrosis was analysed in the 3D LA shell. To investigate the possible association between DAo and regional distribution of fibrosis, an atrial segment called 'area adjacent to the DAo' was defined. This segment was delimited by the rectilinear parallel projection of the DAo onto the posterior wall of the LA and was located predominantly around the ostium of the left inferior pulmonary vein. The upper and lower limits of the rectangle were those of the posterior wall. Paraview 3.0 software, an open-source multi-platform data analysis and visualization application, was used to determine this exact area in each patient (Figure 2A-C). Once the area was defined, the amount of total fibrosis it contained was calculated (IIR 1.20).

In order to determine the distance from the LA to the DAo, the area previously defined was marked with six points along its outline: one point on each of the four corners and one point dividing the lateral boundaries of the projected area in two line-segments of equal length (Figure 20). The distance between the two structures was measured using Paraview software, which allows measuring the shortest distance between two points in a 3D space. The average distance from these six points to the aorta was calculated in each patient and used for subsequent analyses.

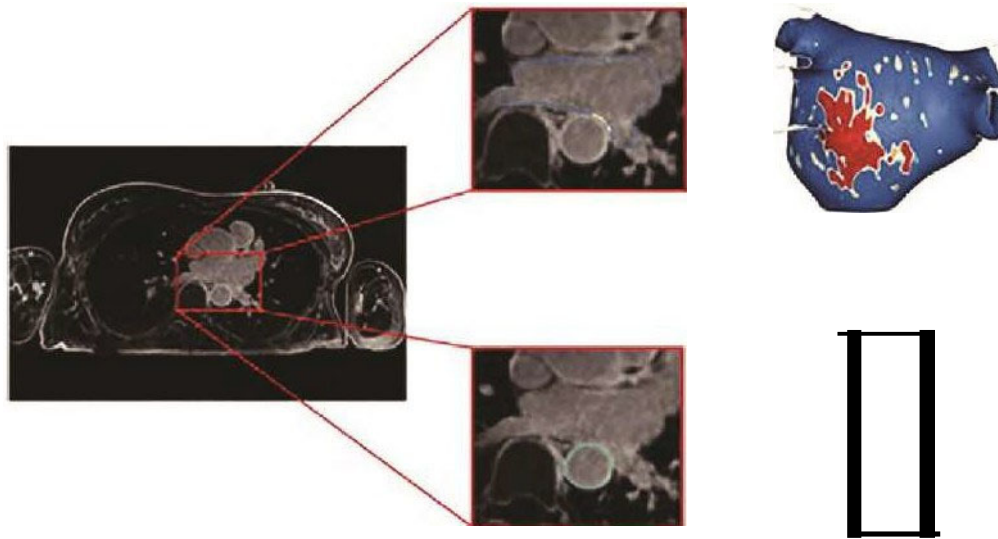


Figure 1 Segmentation of the structures of interest. Structures of interest (LA and descending aorta) are segmented in each axial section of late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging (LGE-MRI) until obtaining a three-dimensional anatomical model. In the case of the atrium, a colour code is projected according to the image intensity ratio (IIR <math><1.20</math>. healthy-blue; IIR 1.20-1.32, interstitial fibrosis-white; IIR >1.32, dense scar-red).

Ablation procedure

All procedures were performed using radiofrequency energy and a 3D navigation system (CARTO 3: Biosense-Webster/NAVX; Abbott medical). Point-by-point ablation was carried out with an open-irrigated tip catheter with contact force sensing (Thermocool Smart-Touch: Biosense-Webster/TactiCath SE: Abbott Medical) targeting the vein-atrial junction at the ostial level. A retrospective analysis found that the fibrosis located below the aorta was not included within the ablated areas. The carina between the ipsilateral pulmonary veins and other ablation targets, such as the roofline or posterior box, were performed at the discretion of the operator. Power was set to a maximum of 40W and reduced to 30W at the posterior wall. The goal of each radiofrequency application was to obtain a minimum accepted value with an ablation index (AI) 450-350 or a lesion size index (LSI) 4.5-5.5. The presence of bidirectional conduction block was confirmed at the end of the procedure.

Electroanatomical mapping

In the 16 patients in whom the EAM was analysed, voltage and activation maps of the LA were acquired in sinus rhythm using a multipolar mapping catheter (LassoNav, Biosense Webster, Inc.). Details of the methodology have been previously reported.⁶ In brief, maps were obtained using the CARTO 3 System (Biosense Webster). If necessary, sinus rhythm was restored prior to EAM by electrical cardioversion. Endocardial contact of the mapping catheter was confirmed through catheter stability algorithms and an internal point filter to limit data acquisition to 7 mm from the anatomical shell to avoid mapping in the blood pool.

All points were manually reviewed by an experienced electrophysiologist blinded to the LGE-MRI data. Regional fibrosis was determined based on bipolar voltage maps including review of critical local electrograms applying a threshold of <math><0.5</math> mV to discriminate fibrotic from healthy tissue. Local CVs were calculated based on local activation times acquired in the

activation map.⁹ More precisely, electrical signals including their position co-ordinates were processed and rendered in 3D to display the local activation time at each point of the LA shell. Points recorded during ectopic beats were excluded and a stable sinus rhythm electrogram was set as reference. The LA was parameterized using a common reference system, following a previously described method.^{9,10} The local CV between two adjacent points was defined as the geodesic distance divided by the local activation time difference expressed in mm/ms, as described previously.

In order to perform an accurate point-by-point correlation of the EAM with the LGE-MRI, we projected the EAM points on a standardized template of the LA. The EAM data and a surface mesh of the LA were extracted from the CARTO mapping system. Both surface meshes (LGE-MRI- and CARTO-based) were standardized by semi-automated clipping of pulmonary veins, LA appendage, and mitral valve, followed by affine and non-rigid registration to a LA template mesh.¹¹ With both meshes in the template space, CARTO points were projected from the EAM registered surface mesh to the LGE-MRI-related mesh, obtaining a point-by-point correlation. Finally, a regional analysis of the points was carried out, differentiating those in the area adjacent to the DAO from those in the rest of the LA. Offline analyses were conducted with Python (Python Software Foundation).

Follow-up

Follow-up visits were scheduled 3, 6, and 12 months after ablation and included a 12-lead ECG and 24-h Holter recording performed the week before the visit. Patients were encouraged to obtain additional ECGs if they presented with symptoms suggestive of recurrence.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation (SD) and compared with a t-test/Mann-Whitney test or one-way ANOVA.

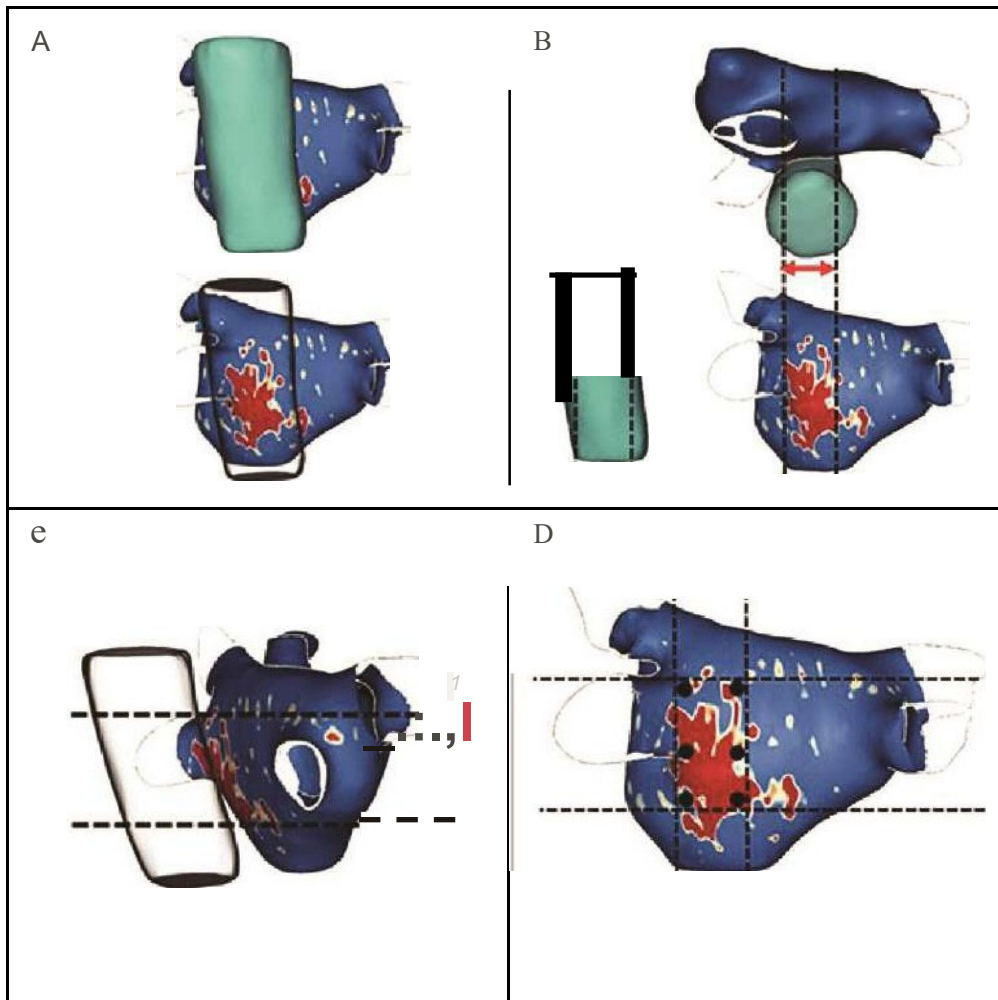


Figure 2 Methodology for measuring the distance between left atrium and aorta. Paraview program enabled precise determination of the area defined by the parallel projection of the descending aorta (DAo) onto the posterior wall of the left atrium (LA). In addition, it was used to measure the distance between the two structures. (A) Posterior view of the LA with the area that overlaps the DAo. (B) Parallel projection of the DAo onto the LA wall viewed from a superior and a posterior plane. (C) Delimitation of the upper and lower boundaries of the posterior wall. (D) The resulting area after defining the margins (i.e. the area adjacent to the DAo) was marked with six points (black dots) along its contour.

Kruskal-Wallis test, as appropriate. Categorical variables are summarized as the number of cases and percentages. To analyse the correlation between fibrosis area and other covariates, we used Pearson's *R* for parametric variables and Spearman rho for non-parametric ones. Survival analysis was conducted with a Kaplan-Meier estimation and a Cox Regression. A two-sided type I error of 5% was defined for all tests. All analyses were performed using R v3.6.1 (R Project for Statistical Computing; Vienna, Austria).

Results

Patient characteristics

Between June 2017 and January 2019, a total of 131 first AF ablations were performed. Twenty-three patients were excluded from analysis

due to missing or low-quality LGE-MRI data, leaving a cohort of 108 patients. A subgroup of 16 patients had a high-density EAM performed as part of a previous MRI validation study.⁶ Table 1 summarizes clinical and anatomical characteristics of the patients.

Association between distance to the aorta and regional fibrosis

The area adjacent to the DAo constituted $12.1 \pm 1.3\%$ of the total extension of the LA. In line with previous evidence,⁵ this area showed the most extensive fibrosis by LGE-MRI analysis. The area adjacent to the DAo had a mean fibrosis extension of $25.1 \pm 12.8\%$ and only 10 patients (9.3%) showed no fibrosis at all. The percentage of total fibrosis in the LA (including the area adjacent to the DAo) was $8.2 \pm 7.7\%$.

The mean distance from the DAo to the posterior LA wall was 6.9 ± 3.3 mm. The extent of fibrosis in the area adjacent to the DAo was inversely correlated with the distance to the DAo ($\rho = -0.40$, $P < 0.001$; Figure 3), whereas overall LA fibrosis was not ($r = -0.11$, $P = 0.24$).

Correlation between magnetic resonance imaging and electroanatomical maps

In order to exclude a false positive detection of fibrosis due to the proximity of the aorta, a high-density EAM was performed and correlated point-by-point with the LGE-MRI in 16 of the patients.

Table 1 Baseline patient characteristics

Variables	Full cohort
Age (years)	59.8 ± 10.1
Sex (male)	70 (65%)
Body mass index	28.7 ± 6.3
Type of AF (persistent)	56 (52%)
AF duration (months)	12 ± 4.6
Previous ECV	66 (61%)
Hypertension	51 (47%)
Obstructive sleep apnoea	9 (8%)
Diabetes mellitus	14 (13%)
CHA ₂ DS ₂ -A ₂ score	1.3 ± 1.2
LVEF (%)	57 ± 8
LA AP diameter (mm)	42 ± 6
LA area (cm ²)	30.1 ± 6.9

Data are presented as mean \pm SD or N (%).

AF, atrial fibrillation; Ao, aorta; AP, anteroposterior; ECV, electrical cardioversion; LA, left atrium; LVEF, left ventricular ejection fraction.

The point correlation assessment of regional fibrosis based on LGE-MRI signal intensities showed a mean IIR per patient of 1.08 ± 0.21 . The area adjacent to the DAo contained the most intense LGE, showing a significantly higher IIR compared with the other regions (1.14 ± 0.15 vs. 0.99 ± 0.16 , $P < 0.0001$). This region also turned out to be the area with the highest percentage of points with an IIR within the dense scar range ($14.8 \pm 6.5\%$ vs. $4.5 \pm 3.4\%$, $P < 0.01$).

In the EAM analysis, the mean voltage per patient was 1.35 ± 1.12 mV and the mean O₁ was 0.91 ± 0.53 mm/ms. The regional distribution of IIR, voltage, and CV between the area adjacent to the DAo and the rest of the LA is presented in Figure 4. The voltage of the points in the area adjacent to the DAo was significantly lower compared with the rest of the LA (1.07 ± 0.86 vs. 1.54 ± 1.07 mV; $P < 0.001$) and showed an inverse point-by-point correlation with the IIR ($r = -0.41$, $P < 0.001$). This area also had a significantly slower CV (0.65 ± 0.06 vs. 0.96 ± 0.57 mm/ms; $P < 0.001$), with an inverse correlation between CV and IIR ($r = -0.21$, $P < 0.001$).

Other predictors of fibrosis

Patients with hypertension revealed a shorter mean DAo-LA distance (6.2 ± 2.0 vs. 7.5 ± 3.9 mm, $P = 0.03$) and a trend towards a more extensive fibrosis in the area adjacent to the DAo (22.33 ± 3.40 vs. 28.09 ± 4.19 cm², $P = 0.1$), compared with non-hypertensive patients. No other patient characteristics were associated with the distance between LA and aorta (Table 2).

Predictors of atrial fibrillation recurrence

A total of 37 patients (34%) presented with at least one documented recurrence in the first year of follow-up after AF ablation. These patients had more fibrosis in the area adjacent to the DAo than did patients without recurrence ($36.88 \pm 5.63\%$ vs. $18.89 \pm 2.55\%$, $P = 0.01$). Fibrosis in the area adjacent to the DAo, but not total LA

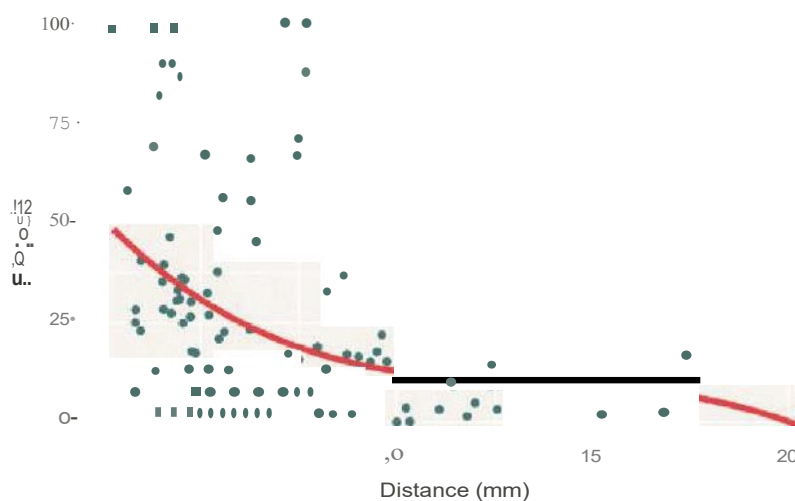
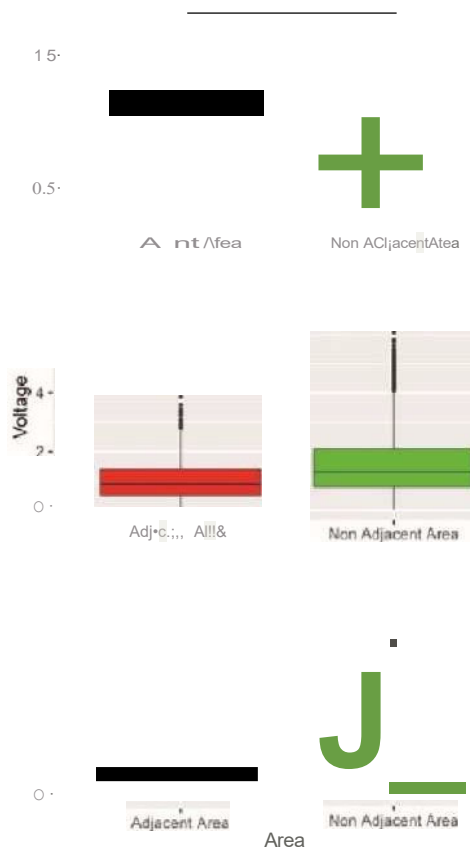


Figure 3 Correlation between fibrosis and the distance to the aorta. The extension of fibrosis in the area of the left atrium adjacent to the descending aorta was inversely correlated with the distance between the two structures. The red line shows the cubic regression line.



Figur 4 Re onal compa.rison of image intensity ratio (IIR), voltage, and conduction velocity between the area adjacent to the descending aorta and the rest of the left atrium. The upper box plot represents fibrosis (IIR), the middle one the voltage, and the bottom one the conduction velocity. The area adjacent to the descending aorta showed a higher IIR, with a lower voltage and conduction velocity. Note: Figure Replacement Requested Note: Fig. Replacement Requested.

furosis, was significantly associated with AF recurrence, with a hazard ratio (HR) of 1.02 (95% CI, 1.01–1.03, $P=0.01$) for each percentage increase of fibrosis. No other clinical or demographic variable was associated with AF recurrences in this series (Table 3).

A fibrosis cut-off point 37% in the area adjacent to the aorta predicted recurrences of AF with a specificity of 91/4 and a sensitivity of 45% (area under the curve (AUC) 0.65; CI 95% 0.53–0.76; $P=0.01$). The AF-free survival curves of both high and low fibrosis burden groups are shown in Figure SA; differences were highly significant ($P<0.0001$). In patients with fibrosis 37% in the area adjacent to the DAo ($n=24$), the relative risk for recurrence was 3.54 (95% CI 1.84–6.79, $P<0.001$) compared with those <37%.

The DAo-LA distance yielded a good predictive capacity on the fibrosis burden in the atrial area adjacent to the DAo (ROC curve plotted in Supplementary material online, Figure SI). None of the patients with a DAo-LA distance ≥ 8 mm showed 37% fibrosis or more in the area adjacent to the DAo (specificity 100%). Fibrosis was

Table 2 Analysis of potential risk factors for DAo distance

	DAo distance (mm)	P
Sex		0.89
Male	6.95 ± 3.16	
female	6.86 ± 3.48	
Hypertension		0.03
Yes	6.21 ± 2.03	
No	7.54 ± 3.97	
Type of AF		0.45
Paroxysmal	6.27 ± 2.69	
Persistent	7.51 ± 3.63	
OSA		0.51
Yes	8.14 ± 5.76	
No	6.81 ± 2.96	
Diabetes mellitus		0.07
Yes	8.29 ± 2.89	
No	6.71 ± 3.27	
Age	0.06	0.56
LVEF (%)	-0.11	0.27
LAAP diameter (mm)	-0.19	0.06
LA area (cm ²)	-0.06	0.53
LA volume (cm ³)	-0.10	0.71
LA sphericity	-0.77	0.42
Body mass index	0.07	0.45
DAo diameter (mm)	-0.31	0.11

Data are presented as mean ± SD.

AF, atrial fibrillation; AP, anteroposterior; DAo, descending aorta; LA, left atrium; LVEF, left ventricular ejection fraction; OSA, obstructive sleep apnoea.

significantly lower when the distance between atrium and aorta was ≥ 8 mm (30.60% ± 3.39% vs. 9.71% ± 1.74%; $P<0.0001$, Figure SB).

Discussion

Main findings of our study are that (i) fibrosis in the LA posterior wall gathers in close vicinity of the descending thoracic aorta; (ii) the extent of fibrosis is greater in those patients in whom the DAo is closer to the LA; (iii) the amount of LGE-MRI detected fibrosis in the area adjacent to the DAo correlates with decreased bipolar voltage and ΔV ; and (iv) atrial fibrosis in the area adjacent to the DAo yields a better AF recurrence prediction after ablation than total atrial fibrosis.

While previous work had already pointed that LA fibrosis generally localizes around the left inferior pulmonary vein in the posterior wall,^{5,12} our study further delimits an area defined by the rectilinear parallel projection of the DAo on the posterior wall of the LA. The extent of fibrosis in this region negatively correlated with the distance to the aorta, which suggests a causal relationship.

The aortic wall shows hyperenhancement in LGE-MRI, raising the suspicion of a technical artefact in the LA wall as a result of the proximity of the aortic wall. Therefore, we conducted additional analyses to test whether LA hyperenhancement in the vicinity of the DAo

Table 3 Univariate analysis of AF recurrences predictors

	Univariate HR (95% CI)	P
Age	1.00 (0.97-1.03)	0.96
Sex (male)	0.98 (0.50-1.92)	0.95
Body mass index	0.96 (0.88-1.06)	0.41
Type of AF (persistent)	1.11 (0.54-2.28)	0.77
Hypertension	0.68 (0.33-1.38)	0.29
Obstructive sleep apnoea	1.68 (0.38-7.55)	0.50
LVEF(%)	0.99 (0.95-1.03)	0.65
LA AP diameter (mm)	1.08 (0.96-1.22)	0.22
LA area (cm ²)	0.90 (0.97-1.07)	0.24
LA-DAo distance (mm)	0.92 (0.82-1.04)	0.17
Fibrosis (DAo area, cm ²)	1.09 (1.01-1.16)	0.02
Fibrosis (DAo area, %)	1.02 (1.01-1.03)	0.01
Total LA fibrosis (cm ²)	1.01 (0.98-1.04)	0.48
Total LA fibrosis (%)	1.01 (0.97-1.06)	0.54

AP, anteroposterior; BSA, body surface area; DAo, descending aorta; LA, left atrium; LVEF, left ventricular ejection fraction

truly represents an arrhythmogenic substrate. The extent of fibrosis detected by LGE-MRI in the LA area adjacent to the aorta negatively correlated with local voltage and CVs in high-density EAM. Furthermore, the extent of fibrosis in this area, but not total LA fibrosis, predicted recurrences after AF ablation during follow-up. These results support that LGE areas in the LA wall indicate a true gadolinium deposit and a potential arrhythmogenic substrate.

Profibrotic and arrhythmogenic mechanotransduction of the aorta

The LA locates in the mediastinum in close contact to several other anatomical structures. However, the influence of surrounding structures in the LA structure and function, as well as in AF pathology, has been seldom studied. In patients with AF, contact of the atrial wall with vertebrae has been related with areas of low voltage, slow CV, and atrial ectopy.¹³ In case reports, prominent vertebral osteophytes associate with profound anatomical deformations, and their ablation successfully prevents from AF recurrence.¹⁴

Our data show that the closer the DAo is to the LA, the deeper arrhythmogenic the substrate is found in the posterior LA wall. Because the intra-cavitary pressure in the DAo is remarkably higher than in the LA, we suggest that a repetitive impact and stretch occurs in the LA as a consequence of successive distension-compression DAo cycles.

Chronic atrial wall stretch has been demonstrated to directly activate fibroblasts in the myocardium, induce collagen synthesis and promote electrical conduction disturbances,¹⁵ at least partially due to activation of stretch-sensitive transient receptor potential (TRP) channels in fibroblasts.¹⁶ It is plausible that chronic, repetitive trauma superimposed by the DAo into adjacent areas of the LA could induce local atrial fibrosis in the affected areas.¹⁷ If this holds true, an epicardium-to-endocardium fibrosis gradient would be expected. Unfortunately, the MRI resolution was insufficient to evaluate fibrosis

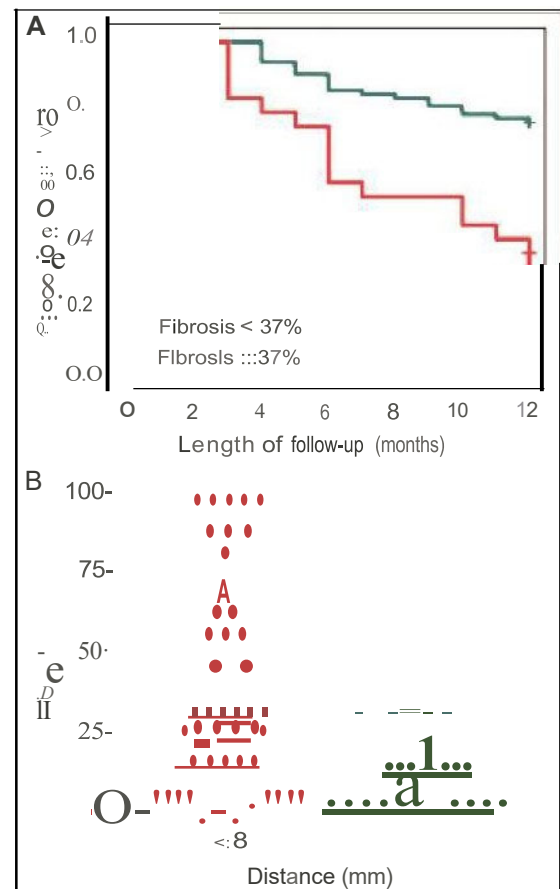


Figure 3 Relationship between fibrosis and recurrence in 1-year follow-up after atrial fibrillation ablation. (A) Survival analysis of localized fibrosis in the area adjacent to the descending aorta according to the cut-off point of 37%. (B) Distribution of fibrosis in the area adjacent to the aorta according to the cut-off point of the distance to the aorta (8 mm). It is observed that no patient has >37% fibrosis above 8 mm.

across atrial wall thickness, but data in animal models suggest that, in most cases, fibrosis occurs in the epicardial side of the atrial wall.^{18,19}

Hypertension, atrial fibrillation, and the left atrial-aorta relationship

Hypertension is a major cause of AF in the community. A chronically elevated intra-cavitary pressure and associated autonomic and neurohormonal abnormalities trigger a complex pathological remodeling involving LA enlargement, fibrosis, and conduction heterogeneity that eventually leads to an increased risk of AF.²⁰ In our study we found that hypertension was the only predictor of a shorter DAo-to-LA distance and patients with hypertension had a higher, yet not significant, burden of LA fibrosis in the area adjacent to the DAo. The reason for a shorter DAo-to-LA distance in patients with hypertension remains unknown. It is likely that the well-demonstrated aortic root dilation in hypertensive patients also involves the thoracic DAo,

but further data are needed for confirmation and uncovering its magnitude. Altogether, these data suggest that hypertension could promote AF not only through intra-atrial haemodynamic overload but also through extrinsic, repetitive direct trauma on the atrial wall

Clinical implications

Beyond noticeable pathophysiological insights, our results may have prognostic and therapeutic implications. First, identification of a short DAO-to-LA distance in hypertensive patients without pre-existing AF could flag those individuals at a high risk of AF. Our results might be also of interest to refine the AF recurrence prediction. Fibrosis in the whole LA has been claimed to predict AF recurrence after catheter ablation.^{3,21} Our data suggest that the extent of localized fibrosis in the area adjacent to the aorta may gather most of this prognostic predictive power. However, in contrast to the DECAF and other studies,^{3,2} only regional fibrosis adjacent to the DAO, but not total LA fibrosis, predicted AF recurrence in our study. Differences between studies might be due to relatively healthy atria in our patients, showing a low fibrosis burden.

Its potential pathophysiological involvement and prognostic implications make of atrial fibrosis in the area adjacent to the DAO an attractive therapeutic target. Recent efforts have targeted the LGE-MRI-detected fibrotic substrate. A recent randomized trial failed to show a benefit of LGE-MRI-guided approach to ablate fibrotic patches,⁶ although this included an heterogeneous cohort with most patients having a low burden or no fibrosis at all. Large international studies are currently ongoing (DECAF II trial). It is tempting to speculate that, due to its potential arrhythmogenicity, fibrotic patches under the aorta may be particularly arrhythmogenic and thus could be a prioritized target, but confirmation in prospective studies and trials is warranted.

Limitations

Our results cannot conclude causality between an atrial fibrotic patch and chronic repetitive trauma from the aorta. In this regard, the distance to the aorta might only be a surrogate for underlying pathologies, such as LA dilation or hypertension, themselves promoting LA fibrosis and AF. However, the specific location of the fibrosis in the area adjacent to the DAO, in contrast to a diffuse pattern, suggests a local action on the LA. Experimental or follow-up studies are needed. Moreover, the tissue content of the LA-DAO space could not be analysed with the MR sequences we obtained. Finally, although the proposed threshold of fibrosis in the vicinity of the DAO yielded pretty high specificity to predict recurrences, sensitivity was rather low. Whether the 370- μ m threshold can be used in the daily clinical practice needs to be addressed in larger, multicentric studies.

Conclusion

The proximity of the DAO to the LA increased the extent of fibrosis in its adjacent area of the posterior atrial wall. Furthermore, unlike total fibrosis of the LA, this regional fibrosis independently predicted recurrence after AF ablation.

Supplementary material

Supplementary material is available at *Europace* online.

Funding

The present work has been partially funded by research grants from the European Commission (CATCHME project, contract agreement 633196; Personalize-AF, contract agreement 860974). Instituto de Salud Carlos III (PI16/00435, PI19/00443, and PI19/00573), Fundació la Marató IV3 (reference 20152730), and CERCA Programme/Generalitat de Catalunya

Conflict of interest LM has received honoraria as a lecturer and consultant and has received research grants from Abbot, Biosense Webster, Boston Scientific, and Medtronic. LM and J.B. are shareholders of ADAS 3D. All remaining authors have declared no conflicts of interest.

Data availability

The data underlying this article will be shared on reasonable request to the corresponding author.

References

- Burstein D, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:802-9.
- Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistence of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2225-32.
- Munoz NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAF study. *JAMA* 2014;311:498-506.
- Bisbal F, Benito E, Tei A, Alarcón F, Sarrias A, Caixal G et al. M38"etic resonance imaging-guided fibrosis ablation for the treatment of atrial fibrillation: the ALICIA Trial. *On: Arrhythm Ectrophysiol* 2020;11:e008707.
- Benito EM, Cobanacs N, Nunez-Garcia M, Alarcón F, Rguez I, Ventura RM, Soto-Iglesias D et al. Prevalent regional distribution of atrial fibrosis in posterior wall of inferior pulmonary vein as identified by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2018;20:1959-65.
- Cabra G, Alarcón F, Althoff TF, Nunez-Garcia M, Benito EM, Borrás R et al. Accuracy of late atrial fibrosis detection with cardiac magnetic resonance: correlation of late gadolinium enhancement with endocardial voltage and conduction velocity. *EP Europace* 2021;23:38.
- Benito EM, Carlosena-Remirez A, Gwsch E, Prat-González S, Perea RJ, Figueras R et al. Left atrial fibrosis quantification by late gadolinium enhanced magnetic resonance: a new method to standardize the thresholds for reproducibility. *Europace* 2017;19:1272-9.
- Khlaram IM, Belnart R, Zilpunnikov V, Dewire J, Yarmohammadi H, Sasaki T et al. Magnetic resonance image intensity ratio, a normalized measure to enable inter-patient comparability of left atrial fibrosis. *Heart Rhythm* 2014;11:85-91.
- Soto-Iglesias D, Duchateau N, Kostamyn Butkov CB, Andreu D, FemiVldez-Armeota I, Bijnem Bet al. Quantitative analysis of electro-anatomical maps: application to an experimental model of left bundle branch block/cardiach resynchronization therapy. *IEEE J Transl Eng Health Med* 2017;5:1900215.
- Soto-Iglesias D, Burakoff C, Andreu D, Fernández-Armenia J, Berrueto A, Camara O. Integration of electro-anatomical and imaging data of the left atricle: an evaluation framework. *Med Image Anal* 2016;32:131-44.
- Tobon-Gomez C, Zuhaga MA, Chlbb H, Williams SE, Butaloff C, Karlman Retal. Standardised unfolded map of the left atrium: regional delineation for multimodal image analysis. *J Cardiovasc Med* 2015;17:P41.
- OurTleman S, Prastawa M, Charon N, Korenberg JF, Joshi S, Gerig G et al. Neuroimage morphometry of anatomical shape complexes with dense deformation fields and sparse parameters. *Neuroimage* 2004;22:168-83.
- Higuchi K, Cates JG, Gonsky R, Monis A, Burgon NS, Akoum N et al. The spatial distribution of late gadolinium enhancement of atrial magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:49-58.
- Hori Y, Nakahara S, Takada N, Nakawake A, Hayashi A, Komatsu T et al. The influence of the external structures in atrial fibrillation: relationship to focal low voltage areas in the left atrium. *Int J Cardiol* 2015;181:225-31.

15. Mandoorah B, Granier M, Pasqu e JL. Vertebral osteophyte as an unexpected cause of atrial substrate modification in atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:146.
16. Cury RC, Abbara S, Schmidt S, Malchano ZJ, Neuzil P, Weichet J et al. **Relationship of the esophagus and aorta to the left atrium and pulmonary veins: Implications for catheter ablation of atrial fibrillation.** *Heart Rhythm* 2005;2:1317-23.
17. Thanigaimani S, McLennan E, Unz D, Mahajan R, Agbaedeng TA, Lee G et al. Progression and reversibility of stretch induced atrial remodeling: characterization and clinical implications. *Prog Biophys Mol Biol* 2017;130:376-86.
18. Hof T, Chaigne S, R calde A, Sallé L, Brette F, Guinamard R. Transient receptor potential channels in cardiac health and disease. *Nat Rev Cardiol* 2019; **16:30**.
19. Vemule S, Tuyls E, Gharaviri A, Hulsmans S, Hunnik AV, Kulper M et al. Loss of continuity in the thin epicardial layer because of endomyocardial fibrosis increases the complexity of atrial fibrillatory conduction. *Open Access J Electrophysiol* 2013; 6:202-11.
20. Jong AD, Maass AH, Oberdorf-Maass SU, Veldhuisen DV, Gilst WV, Gelder IV. Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2011;89:754-65.
21. Mortada A, El A, Zarif JK, Ali AN. Incidence of atrial fibrosis in non-valvular atrial fibrillation patients and its impact on recurrence after pulmonary vein antral isolation. *J Atr Fibrillation* 2018;11:1-4.

SUBPROJECTE 3: Avaluació de l'ús de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en l'ablació de fibril·lació auricular.

Article 5

Magnetic resonance-guided re-ablation for atrial fibrillation is associated with a lower recurrence rate: a case-control study.

Resum

La RMC-RTG ha demostrat que pot caracteritzar la fibrosi auricular de forma no invasiva. A més, permet visualitzar la cicatriu auricular secundària a l'ablació, així com els seus defectes de continuïtat. No obstant, si aquests gaps anatòmics visualitzats per RMC-RTG representen veritables *gaps* elèctrics que puguin guiar el procediment de reablació, està pendent de demostrar. L'objectiu d'aquest estudi es avaluar si l'ablació de *gaps* guiada per RMC-RTG redueix les recurrències de l'arrítmia després del procediment.

Es va realitzar un estudi cas-control amb 35 pacients consecutius sotmesos a un procediment de reablació de VP guiat per RMC-RTG i 35 pacients en els quals el procediment es va realitzar de forma convencional mitjançant l'anàlisi de *gaps* elèctrics. Es van registrar les característiques procedimentals i es va realitzar el seu seguiment al llarg de 24 mesos. L'objectiu principal era l'absència de recurrència de FA, taquicàrdia auricular o flutter atípic.

La durada dels procediments guiats per RMC-RTG va ser més curta en comparació del grup convencional (161 ± 52 vs. 195 ± 72 min, respectivament; $p =$

0,049), sense diferències significatives en els temps de fluoroscòpia i RF. Als dos anys de seguiment, el grup guiat per RMC-RTG va presentar menys recurrències que el grup d'ablació convencional (70% vs. 39%, respectivament; $p = 0,007$).

En conclusió, la caracterització del substrat auricular proporcionada per RMC-RTG facilita la identificació de *gaps* electro-anatòmics en la reablació de FA, ajudant a reduir el temps de procediment i el nombre de recurrències posteriors.

Magnetic resonance-guided re-ablation for atrial fibrillation is associated with a lower recurrence rate: a case-control study

Levio Quinto^{1,2}, Jenniffer Cozzari^{1,2}, Eva Benito^{1,2}, Francisco Alarcón^{1,2,3},
Felipe Bisbal^{1,2,3,4}, Ornar Trotta^{1,2}, Gala Caixal^{1,2}, Rodolfo San Antonio^{1,2,3},
Paz Garre^{1,2}, Susana Prat-Gonzalez^{1,2}, Rosario Jesús Perea^{1,2},
José María Tolosana^{1,2,3}, Antonio Berrueto^{1,2}, Elena Arbelo^{1,2,3}, Ivo Roca-Lyque^{1,2,3},
Marta Sitges^{1,2,3}, Josep Brugada^{1,2,3}, Eduard Guasch^{1,2,3*}, and Lluís Mont^{1,2,3*}

¹Department of Cardiology, Cardiovascular Clinical Institute, UFA (Unitat de Fibril·lació Auricular de l'Hospital Clínic), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, CNILtarroel 170, 08036 Barcelona, Spain; ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Catalonia, Spain; ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCY), Madrid, Spain; and ⁴cardiology Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

Received 12 July 2020; accepted after revision 30 June 2020

Aims

Our aim was to analyse whether using delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging (DE-CMR) to localize veno-atrial gaps in atrial fibrillation (AF) redo ablation procedures improves outcomes during follow-up.

Methods and results

We conducted a case-control study with 35 consecutive patients undergoing a DE-CMR-guided Repeat-pulmonary vein isolation (Re-PVI) procedure. Those with more extensive ablations (e.g. roof lines, box) were excluded. Patients were matched for age, sex, AF pattern, and left atrial dimension with 35 patients who had undergone a conventional Re-PVI procedure guided with a three dimensional (3D)-navigation system. Procedural characteristics were recorded, and patients were followed for 24 months in a specialized outpatient clinic. The primary endpoint was freedom from recurrent AF, atrial tachycardia, or flutter. The duration of CMR-guided procedures was shorter compared to the conventional group (161 ± 52 vs. 195 ± 72 min, respectively, $P = 0.049$), with no significant differences in fluoroscopy or total radiofrequency time. At the 2-year follow-up, more patients in the DE-CMR-guided group remained free from recurrences compared with the conventional group (70% vs. 39%, respectively, $P = 0.007$). In univariate Cox-regression analyses, AF pattern [persistent AF, hazard ratio (HR) 2.66 (1.27-5.46), $P = 0.006$] and the use of DE-CMR [HR 0.36 (0.17-0.79), $P = 0.009$] predicted recurrences during follow-up; both factors remained independent predictors in multivariate analyses.

Conclusion

The substrate characterization provided by DE-CMR facilitates the identification of anatomical veno-atrial gaps and associates with shorter procedures and better clinical outcomes in repeated AF ablation procedures.

Keywords

Atrial fibrillation • Delayed enhancement cardiac magnetic resonance-guided atrial fibrillation ablation • Atrial fibrosis • Pulmonary vein reconnection

* Corresponding authors. Tel: +34 93 227 55 51. E-mail addrs: eguasch@clic.cat (E.G.); Tel: +34 93 227 55 51. E-mail address: lmont@clic.cat (L.M.)

† The first two authors contributed equally to the study.

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author(s) 2020. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com



What's new?

- Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging (DE-CMR)-guided procedures are feasible and shorten the total procedural time when compared with conventional Repeat-pulmonary vein isolation (Re-PVI).
- In the long term, DE-CMR-guided Re-PVI was associated with better procedure performance and freedom of atrial fibrillation/atrial flutter/atrial tachycardia recurrence at 24 months.
- This unicentric case-control study is the first to compare Re-PVI with a tailored DE-CMR re-ablative approach.

Introduction

Ablation procedures evolve as a cornerstone of the therapeutic arsenal for patients with atrial fibrillation (AF). Pulmonary vein isolation (PVI) has proven superior to drug therapy in maintaining sinus rhythm in the long term.¹ However, a significant percentage of patients present recurrences, and ~20% require a second ablation procedure.² The underlying mechanisms behind recurrences are diverse, but discontinuities in the ablation lines (gaps) seem to be important contributors.^{3,4} Redo procedures commonly involve a detailed mapping of the veno-atrial junction with a circular catheter placed inside the PV to localize veno-atrial reconnection sites.⁵ Nevertheless, technical (e.g. inaccurate electrogram assessment) and anatomical (e.g. electrical activation patterns) limitations often result in the need for multiple radiofrequency (RF) applications.

Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging (DE-CMR) has been demonstrated to non-invasively characterize atrial myocardial fibrosis.⁶ Histological studies in biopsies of patients undergoing cardiac surgery have demonstrated that areas with more intense delayed enhancement correspond with fibrotic patches.⁷ The extension of atrial fibrosis by DE-CMR is a strong independent predictor of recurrence after ablation.⁸ Ongoing clinical trials [ALICIA (NCT02698631), DECAAF2 (NCT02529319)] are testing whether targeting native fibrotic patches during ablation could improve outcomes and be useful to further personalize AF treatment. On the other hand, DE-CMR also allows visualization of left atrial (LA) lesions (scarring) created by previous ablations. This enables the identification of areas without delayed enhancement within the ablation lines (gaps).^{9,10} However, whether lesion discontinuities represent true electrical gaps that could serve to guide redo procedures remains controversial.^{11,12}

The objective of this study was to test whether preprocedural identification of gaps in a DE-CMR might serve to improve the results of Re-PVI procedures.

Methods

Population

We conducted a case-control study, including 35 consecutive patients undergoing a Re-PVI procedure guided by DE-CMR at our centre from June 2012 to November 2014. The exclusion criteria were previous recurrence as atrial flutter or atrial tachycardia, gadolinium allergy,

claustrophobia, severe renal failure (glomerular filtration rate < 30 mL/min), or the presence of cardiac electronic implantable devices. To reduce their potential confounding effect on ablation outcomes, we focused on those patients undergoing isolated Re-PVI: patients in whom additional ablation lines (e.g. roofline, posterior box, or substrate homogenization) had been performed were excluded from the study. A control group of 35 patients who underwent Re-PVI following the conventional circular catheter-guided approach without magnetic resonance imaging (Conventional group) during the same period were retrospectively selected and matched with the study group for age (± 5 years), sex, recurrent AF pattern (paroxysmal/persistent), and LA dimensions (± 7 mm).

Patients in both groups were prospectively followed at 3, 6, 12, and 24 months after the re-ablation procedure with an electrocardiogram (ECG) and 24-h Holter monitoring at a specialized outpatient clinic. Patients presenting symptoms at any time between the pre-established follow-up points were encouraged to obtain an ECG. Recurrence was defined as any documented episode of AF, atrial tachycardia, or atrial flutter lasting more than 30 s after a 3-month blanking period. Clinical, echocardiographic, and follow-up data were collected in both groups from the prospective AF ablation registry at our institution.

The study was approved by the ethics committee of our institution, and informed consent was obtained from all the participants. The data that support the findings of this study are available from the corresponding authors (E.G. and L.M.) upon reasonable request.

Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging image acquisition and post-processing

Patients undergoing a DE-CMR-guided Re-PVI had a DE-CMR obtained prior to the procedure to identify possible PV gaps. A gap was defined as any discontinuity in the circumferential scar around the PVs. Image acquisition and post-processing have been described previously.¹¹ In brief, the CMR was performed in sinus rhythm; if necessary, external cardioversion was previously performed. A 3T scanner (Magnetom Trio-Tim[®], Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) using a 32-channel cardiac coil was used for all patients. After 20 min of intravenous 0.2 mmol/kg gadobutrol administration (Gadovist, Bayer Pharma, Germany), a free-breathing three-dimensional (3D) navigator and electrocardiogram-gated inversion-recovery gradient-echo sequence were applied in axial projection. The acquired voxel size was 1.25 × 1.25 × 25 mm. Other typical sequence parameters were as follows: repetition time/echo time, 2.31/4 ms; flip angle, 11°; bandwidth, 460 Hz/pixel; inversion time (TI), 280–380 ms; and parallel imaging with GRAPPA technique, with reference lines of $R=2$ and $T=2$. A TI scout sequence was used to nullify the left ventricular myocardial signal and determine optimal TI. Patients were instructed to maintain steady, shallow breathing during image acquisition. The typical scan time for a DE-CMR sequence was 15 min (11–18 min) depending on heart rate and breathing patterns. Then, all DE-CMR images were segmented by experienced observers with ADAS3D software (ADAS3D Medical, Barcelona, Catalonia, Spain). The atrial wall was manually traced in axial slices, and the blood pool was automatically calculated. Colour-coded pixel signal intensity maps were projected to the 3D shell of the atrium. Pixel signal intensity maps were normalized to the mean intensity of the blood pool signal, and the resulting value (IIR, image intensity ratio) was plotted. Previously validated fibrosis thresholds were used¹³: an IIR > 1.32 defines dense scar areas, and an IIR between 1.2 and 1.32 determines interstitial fibrosis.¹³ A gap was defined as a discontinuity in previous ablation lesions (Figure 1). Post-processing reproducibility has been established in previous studies.¹⁴

The resulting processed 3D model of the LA DE-CMR was integrated with the electroanatomical map of the navigation system (CARTO 3,

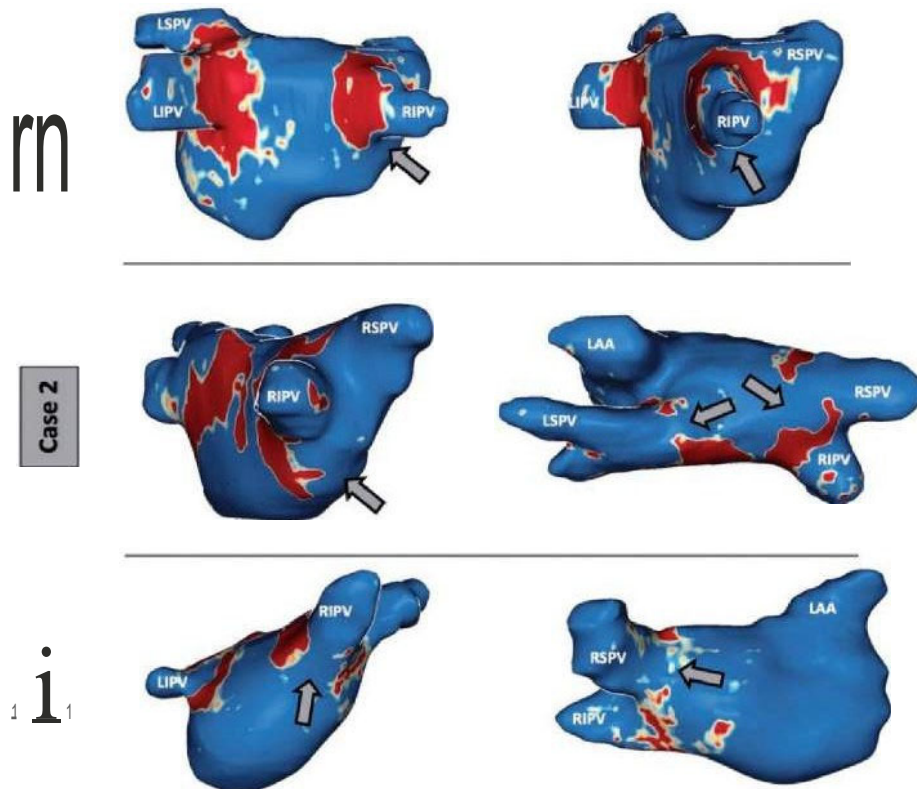


Figure 1 Gap identification in DE-CMR. Localization of pulmonary vein gaps in LA by DE-CMR. Localization of pulmonary vein gaps are marked with grey arrows. Colour code: healthy myocardial tissue in blue, myocardial fibrosis in red. DE-CMR, delayed enhancement cardiac magnetic resonance; LA, left atrium; LAA, left atrial appendage; LIPV, left inferior pulmonary vein; LSPV, left superior pulmonary vein; RIPV, right inferior pulmonary vein; RSPV, right superior pulmonary vein.

Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) to guide the ablation procedure.

Ablation procedure

Ali Re-PVI procedures were performed with a double transseptal puncture to access the LA. Anticoagulation was not interrupted in patients taking vitamin K antagonists, and a dose was skipped if direct oral anticoagulants were used. A bolus of heparin was administered, followed by additional boluses to maintain an activated clotting time > 300 s. A 3D map of the LA and PV was reconstructed using a multipole catheter (Lasso, Biosense Webster) and an electroanatomic mapping system (CARTO 3, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA). Radiofrequency ablation was performed using an irrigated-tip catheter in temperature-control mode 45°C/40W at the anterior wall and 45°C/30W at the posterior wall. The procedural endpoint was both entrance (absence or dissociation of a local electrogram inside the entire encircled region) and exit block (by pacing at the PV ostia along the circular catheter) in all four pulmonary veins. No additional ablation lines or substrate modification were added during the procedures.

In the Conventional group, PV reconnection sites were identified as the earliest PV electrogram in the activation sequence of a circular catheter at the PV antrum.

In the DE-CMR group, ablation was performed as described previously.¹² The 3D electroanatomical reconstruction was merged with the model obtained from DE-CMR. Ablation was directed towards areas of the vein ostium identified as gaps by the DE-CMR. If isolation had not been achieved by DE-CMR-guided ablation, further RF applications were applied after mapping with the circular catheter. Figure 2 summarizes an example DE-CMR-guided procedure.

A contact-force catheter (Smart-Touch, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) was used in 12 procedures (17%), in a similar proportion between the two groups (seven in the DE-CMR group and five in the Conventional group, $P=0.75$).

Statistical analyses

Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation. A *t*-test was used to compare the means of two variables. Categorical variables are expressed as total number (%) and compared using the χ^2 test. Recurrence-free survival over time was calculated by the Kaplan-Meier method, and comparison between groups was performed with the log-rank test. Univariate recurrence predictors were identified with Cox regression models; the use of DE-CMR in the ablation procedure and other potential predictors (age, sex, hypertension, diabetes, obstructive sleep apnoea, left ventricular ejection fraction, LA size, and AF pattern) were tested. Proportionality of hazards was confirmed with a Schoenfeld

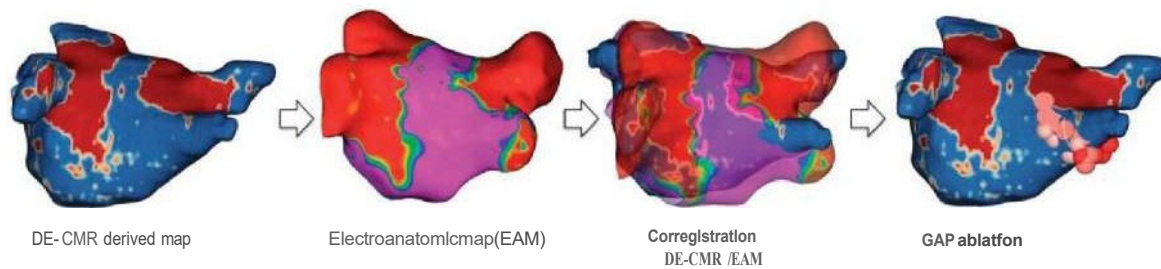


Figure 2 Analysis and use of DE-CMR in redo ablation procedures. DE-CMR Re-PVI procedure. Subsequent procedural steps enabling direct RF ablation of DE-CMR detected gap. Ablation sites are represented as reddish tags. DE-CMR, delayed enhancement cardiac magnetic resonance; Re-PVI, Repeat-pulmonary vein isolation; RF, radiofrequency.

test. Those significant predictors in univariate analyses were included in multivariate analyses carried out with a forward stepwise approach (for entrance < 0.05, P to remain < 0.1). The hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) of AF recurrence are reported for each predictor. All analyses were performed with SPSS v18.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). All statistical tests were two-sided, and a P -value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

The baseline characteristics of patients in the DE-CMR and Conventional groups are shown in Table 1. Both groups were well matched for all parameters and mainly included middle-aged men with mildly dilated atria. Procedural characteristics are summarized in Table 2. A common trunk was found in three patients in the Conventional group (left common trunk in two patients, right common trunk in one patient) and four patients in the DE-CMR group (left in three patients, right in one patient). Acute electrical isolation was achieved in all cases. The ablation procedure was 32 min [95% CI (2-63); $P=0.049$] shorter in the DE-CMR compared with the Conventional group. Although fluoroscopy and RF time were shorter in the DE-CMR compared to the Conventional group, these did not reach significance. Major procedural complications occurred in one patient in the DE-CMR (cardiac tamponade requiring drainage). Minor complications were similar amongst groups (two groin haematoma and two patients with fever in the Conventional group; three groin haematoma and one pericarditis in the DE-CMR group, $P=1.0$).

Follow-up

At the 24-month follow-up, in the whole cohort, 55% of patients remained free from AF/atrial flutter/tachycardia. Kaplan-Meier survival analysis showed a lower probability of recurrence in the DE-CMR than in the Conventional group ($P=0.007$; Figure 3). At 24 months of follow-up, 20 (70%) patients in the DE-CMR Re-PVI group and 10 (39%) patients in the Conventional group remained free of AF/atrial flutter/tachycardia. Recurrence as AF and atrial flutter are displayed in Figure 4. There were no recurrences reported as atrial tachycardia. More patients in the Conventional group than in the DE-CMR group recurred as atrial flutter [six patients in the

Table 1 Baseline characteristics of the patients undergoing PVI ablation

	DE-CMR Group	Conventional Group	P
Age (years)	53±9	53±9	0.82
Sex (male)	25 (71%)	25 (71%)	
Hypertension, n (%)	11 (31%)	14 (40%)	0.62
Diabetes, n (%)	2 (6%)	2 (6%)	
OSA, n (%)	6 (18%)	3 (9%)	0.48
LVEF (%)	59±6	57±7	0.18
LV dysfunction (EF < 50%), n (%)	3 (9%)	5 (14%)	0.71
Paroxysmal AF, n (%)	24 (69%)	24 (69%)	
LA diameter (mm)	43±5	42±5	0.79
Time in AF (months)	49±36	45±42	0.76
CHA ₂ DAS ₂ -VASc 1, n (%)	19 (63%)	17 (56%)	0.61

AF, atrial fibrillation; DE-CMR, delayed enhancement cardiac magnetic resonance; LA, left atrium; LVEF, left ventricular ejection fraction; PVI, pulmonary vein isolation; OSA, obstructive sleep apnoea.

Conventional group vs. one patient, respectively; HR for DE-CMR-guided ablation 0.1 (95% CI 0.012-0.86)]. At the 24-month follow-up, antiarrhythmics were more often prescribed in the Conventional than in the DE-CMR group [18/31 vs. 9/35, odds ratio 4.54 (95% CI 1.49-20)], likely due to the higher recurrence rate.

Recurrence predictors

Recurrence predictors were initially analysed in Cox-univariate analyses (Table J). Amongst all tested predictors, only DE-CMR-guided procedures [HR 0.36 (95% CI 0.17-0.78), $P=0.009$] and persistent AF before the Re-PVI procedure [HR 2.72 (95% CI 1.32-5.61), $P=0.006$] predicted atrial tachyarrhythmias recurrence after a 24-month follow-up. Both factors remained significantly associated with ablation outcomes in the multivariate analysis [Table 3; HR 0.36 (95% CI 0.16-0.77) and HR 2.79 (95% CI 1.35-5.75) for DE-CMR use, and persistent AF, respectively]. In a sensitivity analysis, results remained unaltered after adjustment for ablation year (results not shown).

Table 1 Characteristics of the ablation procedures

	DE-CMR	Conventional	Difference (95% CI)	<i>p</i>
Procedure duration (min)	161 ± 52	195 ± 72	32 (2 to 63)	0.049
Fluoroscopy time (min)	25 ± 12	30 ± 12	5 (-1 to 12)	0.11
Radiofrequency time (s)	1495 ± 955	1713 ± 1176	323 (-173 to 819)	0.47
Number of RF applications	18 ± 8	25 ± 10	7 (-3 to 17)	0.17

DE-CMR, delayed enhancement cardiac magnetic resonance; RF, radiofrequency.

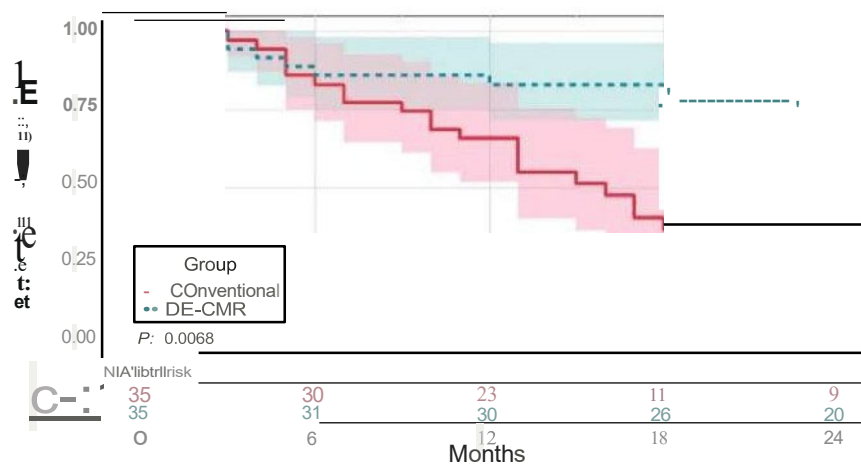


Figure 3 Arrhythmia-free survival analyses in both groups. Kaplan-Meier survival estimates for freedom from atrial fibrillation/flutter/tachycardia recurrence between the two groups. Shaded areas represent 95% CI. AF, atrial fibrillation; CI, confidence interval; DE-CMR, delayed enhancement cardiac magnetic resonance.

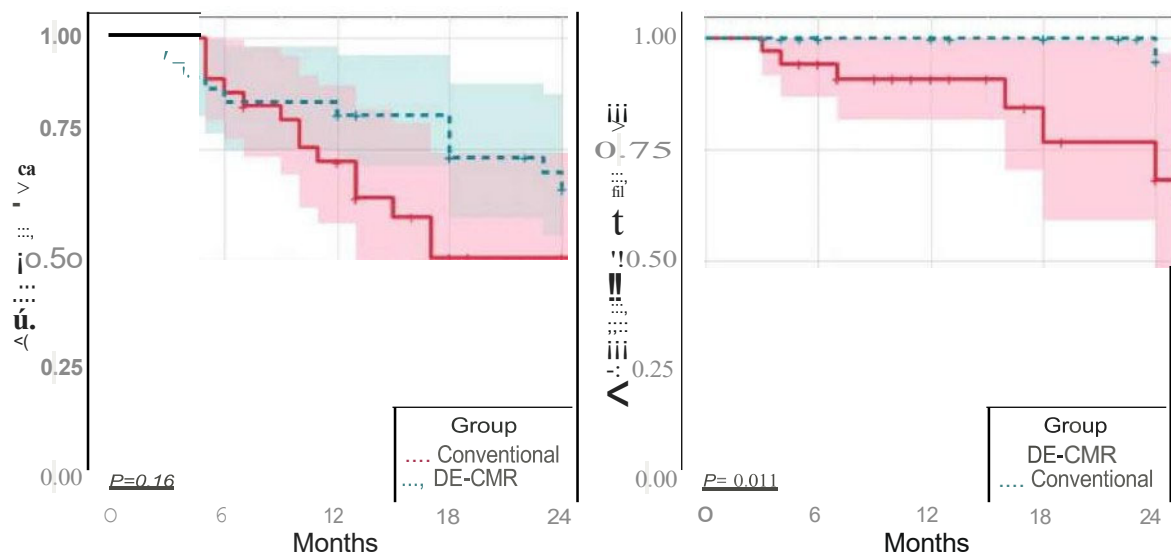


Figure 4 Arrhythmia-specific survival in both groups. Kaplan-Meier curves for freedom from atrial fibrillation (A) and atrial flutter (B) in both groups. AF, atrial fibrillation; CI, confidence interval.

Table 3 Predictors of atrial tachycardia recurrence

	Univariate		Multivariate	
	HR(95% CI)	p	HR(95%CI)	p
Age (per year)	0.97 (0.93-1.01)	0.2		
Sex (male)	1.45 (0.68-3.11)	0.34		
Hypertension	0.66 (0.3-1.44)	0.3		
Diabetes	1.81 (0.25-13.32)	0.56		
OSA	0.69 (0.32-1.47)	0.34		
LVEF (%)	1.00 (0.96-1.05)	0.92		
LA diameter (permm)	1.02 (0.95-1.09)	0.6		
Persistent AF	2.72 (1.32-5.61)	0.006	2.79 (1.35-5.75)	0.005
DE-CMRPVI	0.36 (0.17-0.78)	0.009	0.36 (0.16-0.77)	0.008

AF, atrial fibrillation; DE-CMR, delayed-enhancement cardiac magnetic resonance; LA, left atrium; LVEF, left ventricular ejection fraction; PVI, pulmonary vein isolation; OSA, obstructive sleep apnoea.

Discussion

We report the results of the first head-to-head comparison between a DE-CMR-guided and an electroanatomical approach in patients exclusively undergoing Re-PVI for recurrent AF. In this case-control study, we show that the use of DE-CMR associates with shorter procedures and a lower recurrence risk during follow-up in comparison to a conventional approach.

The optimal procedural endpoint in patients undergoing a redo AF ablation remains challenging, and several approaches have been proposed. In general, incomplete PVI or PVI reconnection underlie recurrences after a first AF ablation procedure,¹⁵ partially due to veno-atrial conduction recovery. Cryoballoon and RF ablation yield limited ability to create durable complete circular scars around the PV, which is achieved in <10% of patients.¹⁰ Underlining the importance of lesion completeness, the relative length of gaps surrounding pulmonary veins has been shown to predict recurrence risk after a first AF ablation procedure.⁹ Therefore, it seems reasonable in repeated AF ablation procedures to ensure that PVI has been achieved before considering a more extensive ablation strategy.^{5,17} To specifically test the role of DE-CMR for this purpose, our work included patients undergoing Re-PVI only, ruling out the confounding effect of additional ablation lines.

Delayed-enhancement CMR evolves as a powerful tool to identify and target ablation lesion gaps. Previous studies have demonstrated that DE-CMR can predict electrical reconnection sites by identifying gaps in ablation lesions,¹² although conflicting data have been published.¹¹ More recently, Fochler et al.¹⁸ reported that targeting DE-CMR detected scar isthmuses and LA scar is feasible, and proposed their use to treat recurrent arrhythmias post-AF ablation. We extend these insights to patients recurring as AF and report the first study to assess the potential benefit of using pre-procedural DE-CMR over a conventional approach in comparable groups of patients at baseline. Our results demonstrate not only that DE-CMR-guided Re-PVI is feasible, but suggest that it outperforms a conventional, circular catheter-based approach.

Multiple reasons might account for the better results with the use of DE-CMR, including limitations of bipolar voltage mapping to localize gaps. Technical limitations (e.g. inappropriate contact, low-density maps, far-field of nearby areas) might jeopardize their accuracy to identify small gaps. Using a standard circular catheter inside the PV might fail to identify the exact location of the gap, as the dipole with the earliest activation time might not be located exactly at the functional gap site. Furthermore, the activation of myocardial bundles inside the PV may not follow a straight vector, as previously observed in an anatomic study.¹⁹ In contrast, DE-CMR displays a series of potential advantages. A preprocedural DE-CMR might aid in preprocedural planning. During the procedure, the localization of ablation gaps could result in more accurate and precise lesions connecting adjacent scar lesions. In this regard, the Conventional ablation group showed greater recurrence of atrial flutter, which might be due to more extensive RF ablation deliveries, potentially facilitating re-entry circuits that could sustain atrial flutter.

Limitations

Some limitations of our work should be acknowledged. This was an observational study, and its non-randomized design might account for potentially undetected biases. Although characteristics were balanced between groups at baseline, randomized clinical trials are warranted to establish the role of DE-CMR in AF ablation procedures. Contact-force ablation catheters were used in less than one-fifth of cases, which might explain the high recurrence rate in the control group. The Conventional group aimed at Re-PVI using a circular mapping catheter; high-density electroanatomical mapping might improve gap identification and yield better long-term outcomes.²⁰ Last, while our results suggest that DE-CMR could aid in re-isolating PV, its role in more extensive ablation procedures including atrial lines or targeting fibrosis patches remains unclear.

Conclusions

The use of DE-CMR to guide PVI in redo procedures was associated with a shorter procedure time and a lower risk of recurrence. Randomized studies are warranted to confirm our results and establish the utility of this technique.

Funding

This work has been partially funded by research grants from the European Commission (CATCHME project, contract agreement 633196); Instituto de Salud Carlos III (PI16/00435; PI19/00443; PI19/00573); Fundació la Marató 1V3 (reference 20152730); and CERCA Programme/Generalitat de Catalunya

Conflict of interest: L.M. reports activities as a consultant, lecturer, and advisory board member for Abbott Medical, Boston Scientific, Biosense Webster, Medtronic, and Biotronik. L.M., J.B., and A.B. are shareholders of Galgo Medical and S.L.J.M.T. declares consulting services, and advisory boards for Abbott Medical, Medtronic, Biotronik and Boston Scientific. LR.-L. declares consulting services for Abbott Medical and Bastan Scientific. The remaining authors report no conflicts of interest

References

1. Moni L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomised, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 2014;35:501-7.
2. Bhargava M, Biase L, Di Mohanty P, Prasad S, Martin DO, Williams-Andrews M et al. Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long term freedom from atrial fibrillation: results from a multicenter study. *Heart Rhythm* 2009;6:1403-12.
3. Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst S, Wegscheider K, Tressl A, Metzner A et al. Impact of complete versus incomplete circumferential lines around the pulmonary veins during catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results from the gap-atrial fibrillation-German atrial fibrillation competence network 1 trial. *Europace* 2016;18:11-19.
4. Nery PB, Belliveau D, Nair GM, Bernick J, Redpath J, Szczotka A et al. Relationship between pulmonary vein reconnection and atrial fibrillation recurrence. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:474-83.
5. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Agumaga L et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Europace* 2018;20:157-208.
6. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA* 2014;311:498-506.
7. McGann C, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Dama K et al. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:123-30.
8. Chelu MG, King JB, Kholmovski EG, Ma J, Gal P, Marashly Q et al. Atrial fibrosis by late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging and catheter ablation of atrial fibrillation: 5-year follow-up data. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e011010.
9. Linhart M, Alarcón F, Borrás R, Benito EM, Olipa F, Cozzari J et al. Delayed gadolinium enhancement magnetic resonance imaging detected anatomic gap length in wide circumferential pulmonary vein ablation lesions is associated with recurrence of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006659.
10. Alarcón F, Cabanelas N, Izquierdo M, Benito E, Figueras J, Ventura R, Guasch E, et al. Cryoballoon vs. radiofrequency lesions as detected by late-enhancement cardiac magnetic resonance after ablation of paroxysmal atrial fibrillation: a case-control study. *Europace* 2019. PMID: 31821484. Doi: 10.1093/europace/euz309.
11. Harrison JL, Sohns C, Lin On NW, Karim R, Williams SE, Rhode KS et al. Repeat left atrial catheter ablation: cardiac magnetic resonance prediction of endocardial voltage and gaps in ablation lesion sets. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:270-11.
12. Bisbal F, Guiu E, Cabanas-Grandío P, Berrueto A, Prat-González S, Vidal J et al. CMR-guided approach to locate and ablate gaps in repeat AF ablation procedure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:653-63.
13. Benito EM, Carlosena-Remirez A, Guasch E, Prat-González S, Perea RJ, Figueras J et al. Left atrial fibrosis quantification by late gadolinium-enhanced magnetic resonance: a new method to standardize the thresholds for reproducibility. *Europace* 2017;19:1272-9.
14. Mişirgulescu AD, Nuñez-García M, Alarcón F, Benito EM, Enomoto N, Cozzari J et al. Reproducibility and accuracy of late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance measurements for the detection of left atrial fibrosis in patients undergoing atrial fibrillation ablation procedures. *Europace* 2019;11:724-31.
15. Yerma A, Kılıçaslan F, Pisano E, Marrouche NF, Fanelli R, Brachmann J et al. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation "directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation* 2005;112:627-35.
16. Ouyang F, Antz M, Ernst S, Hach1ya H, Mavrakis H, Deger FT et al. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins. *Circulation* 2005;111:127-35.
17. Badger TJ, Daccarett M, Akoum NW, Adjei-Poku Y, A Burgon NS, Haslam TS et al. Evaluation of left atrial lesions after initial and repeat atrial fibrillation ablation: lessons learned from delayed-enhancement MRI in repeat ablation procedures. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:249-59.
18. Fochler F, Yamaguchi T, Kheirkhahan M, Kholmovski EG, Morris AK, Marrouche NF. Late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging guided treatment of post-atrial fibrillation ablation recurrent arrhythmia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:1-10.
19. Tan AY, Li H, Wachsmann-Hogiu S, Chen LS, Chen P-S, Fishbein MC. Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:132-43.
20. Garda-Bolao I, Ballesteros G, Ramos P, Menéndez D, Erkiaga A, Neglia R et al. Identification of pulmonary vein reconnection gaps with high-density mapping in redo atrial fibrillation ablation procedures. *Europace* 2018;20:f351-8.

SUBPROJECTE 3: Avaluació de l'ús de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en l'ablació de fibril·lació auricular.

Article 6

Magnetic resonance imaging-guided fibrosis ablation for the treatment of atrial fibrillation: The ALICIA Trial.

Resum

La presència de fibrosi auricular és un element que afavoreix la presència i el manteniment de la FA. La RMC-RTG és una tècnica no invasiva que ha guanyat protagonisme en els últims anys com a eina complementària per a la seva detecció. Tot i això, el benefici afegit d'ablacionar aquesta fibrosi encara no ha estat demostrat. L'objectiu d'aquest estudi era provar l'eficàcia de l'ablació dirigida a la fibrosi auricular detectada per RMC-RTG en pacients amb FA.

Es va realitzar un estudi multicèntric aleatoritzat 1:1 a ablació convencional (aïllament VP) o ablació de substrat guiada per RMC-RTG (VP + fibrosi) en pacients derivats per a primer procediment d'ablació o reablació. L'objectiu principal era analitzar el percentatge de recurrència (> 30 segons) als 12 mesos, fent seguiment als 3, 6 i 12 mesos amb un holter 24 hores.

Es van analitzar un total de 155 pacients. El percentatge de fibrosi mitjà va ser només del 12%. El grup de VP (N=76) i el guiat per RMC-RTG (N=79) van rebre el tractament assignat en un 100% i 99%, respectivament. L'objectiu primari es va assolir

en el 27,6% en el grup de VP i en el 27,8% en el grup de RMC-RTG (oportunitat relativa [OR]: 1,01 interval de confiança [IC] 95% 0,50-2,04; $p = 0,976$). Els 2 grups no van mostrar diferències en el nombre de complicacions ($p = 0,68$).

En conclusió, l'ablació addicional de la fibrosi auricular primària detectada per RMC-RTG no va millorar l'eficàcia de l'ablació convencional adreçada únicament a l'aïllament de VP en una població no preseleccionada amb baix percentatge de fibrosi auricular.

ORIGINAL ARTICLE

Magnetic Resonance Imaging-Guided Fibrosis Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation

The ALICIA Trial

Felipe Bisbal, MD, R.D.; Eva Benito, MD; Albert Teis, MD; Francisco Alarcón, BEng; Axel Sarrias, MD; Gala Caixal, MD; Roger Villuendas, MD; Paz Garre, BEng; Nina Sotos, MD; Jennifer Cozzari, MD; Eduard Guasch, MD, PhD; Gladys Junca, MD; Susanna Prat-Gonzalez, MD, PhD; Rosario J. Perea, MD, PhD; Víctor Bazán, MD, PhD; José María Tolosana, MD, PhD; Elena Arbelo, MD, PhD; Antoni Bayés-Genís, MD, PhD; Lluís Mont, MD, PhD

BACKGROUND: Myocardial fibrosis is key for atrial fibrillation maintenance. We aimed to test the efficacy of ablating cardiac magnetic resonance (CMR)-detected atrial fibrosis plus pulmonary vein isolation (PVI).

METHODS: This was an open-label, parallel-group, randomized, controlled trial. Patients with symptomatic drug-refractory atrial fibrillation (paroxysmal and persistent) undergoing first or repeat ablation were randomized in a 1:1 basis to receive PVI plus CMR-guided fibrosis ablation (CMR group) or PVI alone (PVI-alone group). The primary endpoint was the rate of recurrence (>30 seconds) at 12 months of follow-up using a 12-lead ECG and Holter monitoring at 3, 6, and 12 months. The analysis was conducted by intention-to-treat.

RESULTS: In total, 155 patients (71% male, age 59±10, CHA₂DS₂-VASc 1.3±1.1, 54% paroxysmal atrial fibrillation) were allocated to the PVI-alone group (N=76) or CMR group (N=79). First ablation was performed in 80% and 71% of patients in the PVI-alone and CMR groups, respectively. The mean atrial fibrosis burden was 12% (only 50% of patients had fibrosis outside the pulmonary vein area). One hundred percent and 99% of patients received the assigned intervention in the PVI-alone and CMR group, respectively. The primary outcome was achieved in 21 patients (27.6%) in the PVI-alone group and 22 patients (27.8%) in the CMR group (odds ratio: 1.01 [95% CI, 0.50-2.04]; P=0.976). There were no differences in the rate of adverse events (3 in the CMR group and 2 in the PVI-alone group; P=0.68).

CONCLUSIONS: A pragmatic ablation approach targeting CMR-detected atrial fibrosis plus PVI was not more effective than PVI alone in an unselected population undergoing atrial fibrillation ablation with low fibrosis burden.

REGISTRATION: URL: <https://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT02698631.

GRAPHIC ABSTRACT: A graphic abstract is available for this article.

Key Words: atrial fibrillation ■ fibrosis ■ magnetic resonance imaging ■ pulmonary veins ■ treatment outcome

Pulmonary vein isolation (PVI) is recommended for patients with symptomatic, drug-refractory atrial fibrillation (AF)¹ and provides improved quality of life and reduced AF burden with an acceptable safety/benefit

profile compared with medical treatment.²⁻⁴ The success rate measured as AF recurrence during follow-up ranges widely across individuals depending on the AF phenotype, left atrial (LA) remodeling, and the presence of risk factors.^{5,6}

Correspondence to: Lluís Mont, MD, PhD, Cardiology Department Hospital Clínic, Vallarreda 170, 08036 Barcelona. Email: mont@clinic.cat

Felipe Bisbal and Benito are joint first authors.

The Data Supplement is available at <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCEP.120.008707>.

For Sources of Funding and Disclosure see page 1255.

© 2020 American Heart Association, Inc.

Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology: first available at www.ahajournals.org/journal/circep

WHAT IS KNOWN?

- Myocardial fibrosis is key for atrial fibrillation maintenance. Efficacy of ablation of the cardiac magnetic resonance-detected atrial fibrosis beyond pulmonary vein isolation has never been evaluated.

WHAT THE STUDY ADDS?

- In this randomized trial including atrial fibrillation patients with limited atrial fibrosis, an ablation approach targeting cardiac magnetic resonance-detected atrial fibrosis in addition to pulmonary vein isolation was not superior to pulmonary vein isolation alone in preventing atrial fibrillation recurrence at 12-month follow-up.
- The low overall fibrosis burden and a low proportion of non-pulmonary vein fibrosis are likely to contribute to the lack of a beneficial effect of this strategy.
- Further randomized trials are required to evaluate the efficacy of targeting cardiac magnetic resonance-detected fibrosis in patients with more advanced structural remodeling.

Nonstandard Abbreviations and Acronyms

AF	atrial fibrillation
CMR	cardiac magnetic resonance
LA	left atrium
PVI	pulmonary vein isolation

Myocardial fibrosis is the hallmark of LA structural remodeling and has been proposed as a necessary tissue substrate for AF maintenance.⁷ Recent advances in cardiac magnetic resonance imaging (CMR) have enabled the detection of areas of delayed gadolinium enhancement, likely corresponding to myocardial fibrosis⁸ and associated with lower AF ablation success.⁹ The integration of 3-dimensional CMR fibrosis maps into the navigation system is feasible and accurate and enables CMR-guided procedures.^{10,11} However, the added benefit of ablating atrial fibrosis detected by CMR has yet to be demonstrated.

The Isolation of Pulmonary Veins With the Aid of Magnetic Resonance Imaging (ALICIA [Ablació de fa Guiada per Ressonancia]) trial is aimed at elucidating whether the systematic use of delayed-enhancement CMR to detect and target atrial fibrosis and ablation gaps improves AF ablation outcomes.

METHODS

The study was preregistered. The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Study Population

Patients with symptomatic AF (paroxysmal, persistent, or long-standing persistent) refractory to at least one antiarrhythmic drug (class I or III) undergoing a first or repeat ablation procedure were recruited. The exclusion criteria were age <18 years, contraindication for CMR (claustrophobia, advanced kidney disease with glomerular filtration rate <30 ml/kg per minute, contrast allergy, obesity precluding scanning, implanted cardiac devices), LA diameter >5.5 mm, the presence of atrial thrombus, contraindication for oral anticoagulation, pregnancy, participation in another clinical trial, mental disease or inability to provide informed consent or disease contraindicating ablation.

Study Design

The study aimed to compare the safety and effectiveness of a tailored approach including PVI plus CMR-guided fibrosis ablation (CMR group) and conventional AF ablation consisting in PVI alone (PVI-alone group) to maintain sinus rhythm at 12 months of follow-up. This was an open-label, parallel-group, randomized, controlled trial conducted in the Cardiology Department of 2 academic hospitals with extensive experience in AF ablation procedures. Recruited patients were randomly allocated to either the CMR or PVI-alone group according to a 1:1 blocked randomization list stratified by center.

All patients underwent delayed-enhancement CMR acquisition and postprocessing before the ablation procedure. Informed consent was obtained from all patients at enrollment. The study protocol was approved by the Ethics Committee of both centers (references HCB/2015/0545 and PI-15-146).

CMR Acquisition

One to 30 days before the scheduled procedure, a CMR was performed using a 3 Tesla scanner with a dedicated 32-channel cardiac coil (Magnetom trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) or a 1.5T scanner with a 16-channel cardiac coil (Avanto Fit, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) according to a previously reported acquisition protocol.^{10,12} Briefly, delayed-enhancement CMR scans were acquired within a range of 20 to 40 minutes after an intravenous bolus injection of 0.2 mmol/kg gadobutrol (Gadovis) BayerShering, Germany) using a free-breathing 3D navigator and electrocardiographically gated inversion-recovery gradient-echo sequence applied in the axial orientation. The acquired voxel size was 1.25x1.25x2.5 mm. Other parameters: repetition time/echo time 2.3 to 3/1.4 to 2.1 ms; flip angle, 11 to 19°, bandwidth, 460 to 255 Hz/pixel; inversion time 280 to 360 ms and parallel imaging with the Generalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition technique, with reference lines of R=2 and 72. A inversion time scout sequence was used to nullify the left ventricular myocardial signal and determine optimal inversion time. Typical scan time for a delayed-enhancement CMR sequence was 15 minutes (11-18) depending on the heart rate and breathing pattern. All patients underwent electrical cardioversion, if required, to ensure sinus rhythm during image acquisition.

Image Postprocessing

Image postprocessing of delayed-enhancement CMR images was performed using the dedicated ADAS software to obtain

a 3D reconstruction of the LA with fibrosis information (3D fibrosis map), as described previously (Figure 1).¹² LA mid-wall contours were manually drawn in the axial plane by experienced operators to obtain the initial 3D model. Further shell deformations were performed, if necessary, to ensure the anatomic accuracy of the model. Fibrosis identification was based on voxel signal intensity. Signal intensity thresholds defining abnormal tissue were based on the previously reported normalized local image intensity ratio.¹³ Briefly, the mean signal intensity of the LA blood pool was automatically calculated. Then, the image intensity ratio value for each voxel was calculated (voxel signal intensity/mean pixel intensity of blood pool) and projected to the 3D model to obtain the final fibrosis map. The thresholds for fibrosis visualization were 1.20 (native fibrosis) and 1.32 (dense scar), with good intraobserver and interobserver variability (interclass correlation coefficient >0.97).¹⁴

Interventions

All procedures were performed using radiofrequency energy and a 3D navigation system, as described elsewhere.¹⁵ Briefly, high-density electroanatomic mapping was performed with a multipolar catheter. Point-by-point or dragging ablation was performed with an open-irrigated tip catheter with contact force sensing (Smart-Touch; Biosense-Webster/TactiCath; Sant Jude Medical) targeting the vein-atrial junction. In addition, the carina between ipsilateral pulmonary veins could be targeted at the operator's discretion. Power was set to a maximum of 40 W and reduced to 30 W at the posterior wall according to operator judgment. The presence of bidirectional conduction block was confirmed by the absence or dissociation of local PV potentials and exit block by pacing within the PV/ostia. In the PVI-alone group, a blank CMR-derived 3D model could be merged to improve anatomic delineation during ablation according to the operator's preference, and no additional ablation was performed beyond PVI in both first and repeat procedures.

In the CMR group, the 3D fibrosis map was merged into the navigation system. The prespecified procedural end point included PVI and ablation of fibrotic patches outside the PVI area by means of homogenization (debulking) or isolation (encirclement; Graphic Abstract). Fibrosis isolation (including

posterior wall isolation) was confirmed by voltage abatement (<0.1 mV) and exit block by pacing within the encircled area. If anatomic lines were deployed, complete bidirectional conduction block was required. In patients undergoing repeat ablation, re-isolation of PVs was achieved targeting anatomic gaps identified in the 3D fibrosis map as previously reported.^{10,12} Additionally, fibrosis areas outside the PVI area were targeted after successful PVI re-isolation.

Follow-Up

Follow-up visits were scheduled at 3, 6, and 12 months and included rhythm monitoring by means of 12-lead ECG and 24-hour Holter recording. Follow-up data were prospectively collected for 12 months.

Study Outcomes

The primary end point of the study was defined as the recurrence rate at 1 year of follow-up, excluding a 3-month blanking period. Recurrence was defined as any documented episode of AF/atrial tachycardia lasting >30 seconds, according to the European Society of Cardiology guidelines.¹ Secondary end points included procedure and fluoroscopy times. Other end points included procedural safety and radiofrequency time.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as mean (SD), and categorical variables as *n* and percentage. The χ^2 test or Fisher test was used to compare proportions between groups. The *t* test was used for continuous variables in between-groups comparisons. The planned sample size was 154 patients (77 patients in each group) to achieve 80% power (1- β) to detect differences in testing the null hypothesis H_0 (equality of the proportion of annual recurrence rate between groups) using a bilateral *Z* test, taking into account a level of significance of 5%, and assuming an annual recurrence rate of 35% and 15% in the PVI-alone and CMR groups, respectively. The analysis was conducted by intention-to-treat. Statistical analysis was performed using R Software (Vienna, Austria) and SPSS 18.0 (Chicago, IL).

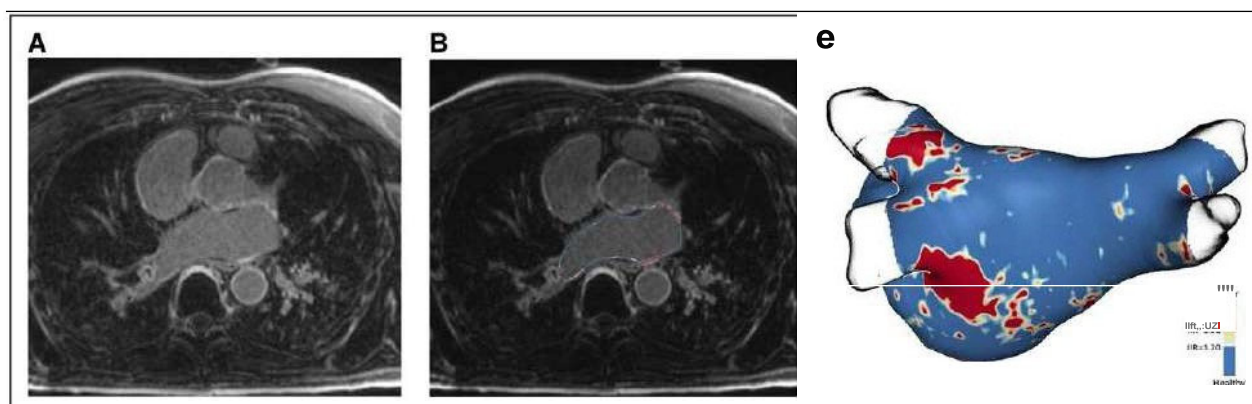


Figure 1. Magnetic resonance imaging postprocessing.

A, Delayed enhancement cardiac magnetic resonance (CMR) of the left atrium. **B**, Segmentation of the left atrial wall and pulmonary vein antrum. **C**, Three-dimensional fibrosis map of the left atrium depicting enhanced areas (red) and healthy myocardium (blue).

RESULTS

Study Population

In total, 181 eligible patients were recruited between November 2016 and June 2018. Before randomization, 26 patients were excluded, and a final cohort of 155 patients was randomly allocated to the PVI-alone group (76 patients) or CMR group (79 patients; Figure 2).

Baseline Characteristics

The characteristics of the patients are shown in Table. Most patients were male (71%) and had paroxysmal AF (54%) and a mildly dilated LA (42 ± 7 mm). There was a low proportion of risk factors, except for hypertension (50%), with a mean CHA₂DS₂-VASc score of 1.2 ± 1.1 .

CMR Data

In the CMR group, the mean fibrosis burden was $12 \pm 11.1\%$ (Table I in the Data Supplement). Most patients were in Utah 1 (72%) and Utah 2 (26%) stages,

with only one patient in Utah 4 and none in Utah 3. Only 50% of the patients presented with fibrotic patches outside the area of the PV antrum (no differences between groups). Other parameters as LA volume and sphericity revealed a mild degree of atrial remodeling in the study population (Table I in the Data Supplement).

Procedural Details

Most patients underwent a first ablation procedure (80% in the PVI-alone and 71% in the CMR group). The assigned intervention was performed in 100% and 99% of patients in the PVI-alone and CMR group, respectively (one patient in the CMR group did not fulfill the prespecified protocol by operator criteria). PV isolation was achieved in 100% of patients. In the CMR group, 45 patients (57%) had non-PV fibrosis, which was targeted by means of encirclement with wide antral circular ablation lines in 31 patients (39%), debulking in 13 (16%), and none in 1 (1%). Additional lines were deployed to complete fibrosis abatement or connect ablated regions to anatomic barriers or other ablation

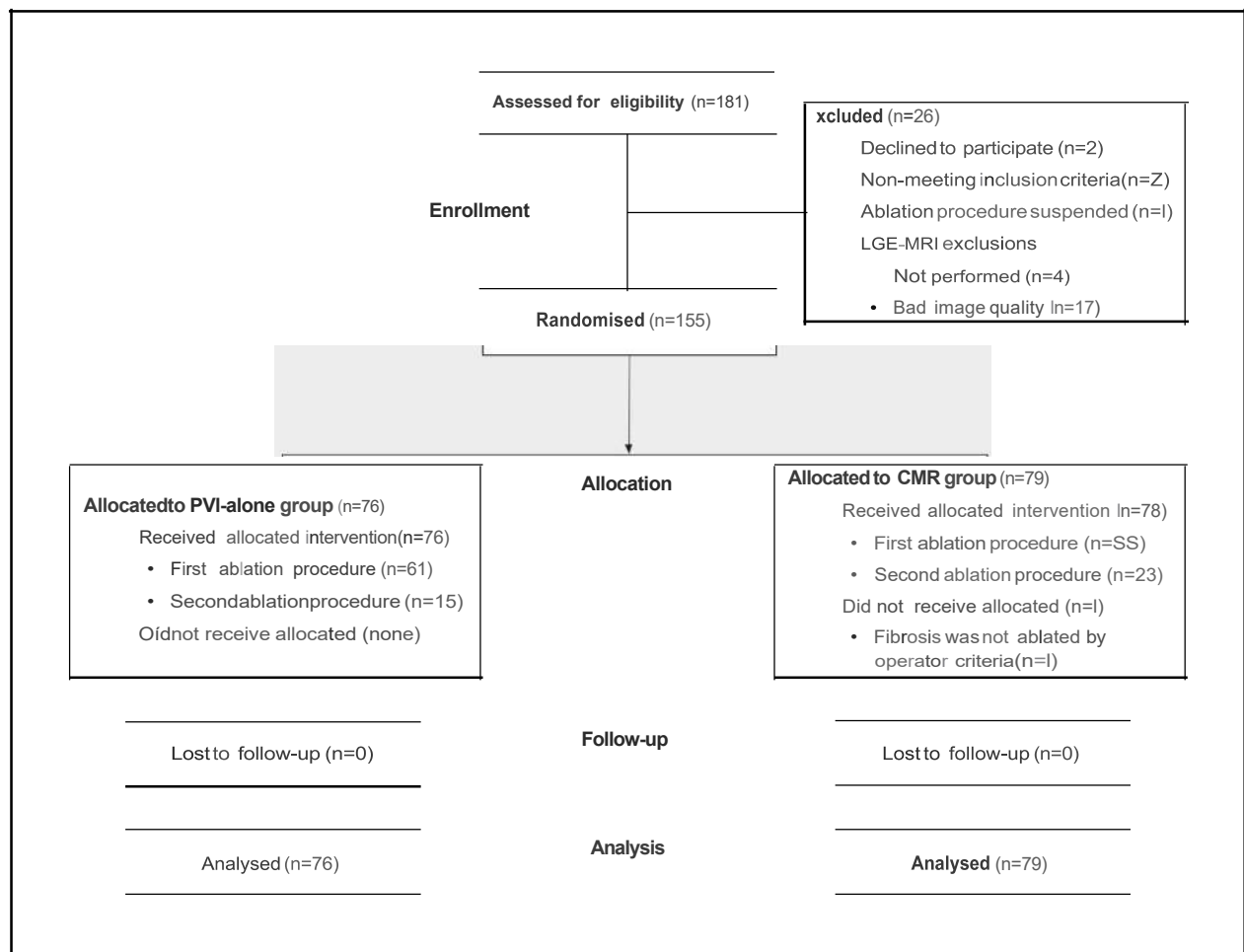


Figure 2. Consort flow diagram of the study design.

CMR indicates cardiac magnetic resonance; **LGE**, late gadolinium enhancement; **MRI**, magnetic resonance imaging; and **PV** (pulmonary vein) isolation.

Table. Baseline Characteristics of the Patients Studied

	PVI-alone group (n=76)	CMRgroup (n=79)
Age, y (SO)	59 (10)	58 (10)
Male sex, n (%)	55 (72.4)	56 (70.9)
Weight, kg (SO)	82 (16)	86 (16)
Height, cm (SO)	169 (9)	172 (12)
BMI, mean(SO)	28 (4)	29 (6)
HBP, n(O/o)	45 (59.2)	38 (48.1)
Diabetes, n (o/o)	9(11.8)	5 (6.3)
NYHA, mean (SO)	1.2	1.1
CHA ₂ DS ₂ VASc, mean (SD)	1.3 (1.1)	1.2 (1.2)
Paroxysmal AF, n (%)	44 (57.9)	40 (51.3)
Persistent Af, n (%)	32 (42.1)	38 (48.7)
Time from AFdiagnosis, mo (SD)	54 (71)	59 (65)
First ablation, n (%)	61 (80.3)	56 (70.9)
Repeat ablation, n (%)	15 (19.7)	23 (29.1)
LA diameter, mm(SD)	42 (7)	43 (6)
LVEF, O/O(SD)	66 (8)	66 (8)
Antiarrhythmic drugs, n (%)	71 (934)	77(97.5)

AF indicates atrial fibrillation; BMI, bodymass index; CHA₂DS₂VASc, congestil heart failure,hypertension,age>75 y,diabete prior stroke, vascular disease, age 65<75 y, female sex; CMR, cardiac magnetic resonance; HBP, high blood press....-e; LA, left atrial; LVEF, k,ft ventricular ejection fraction; NYHA, New Ycrk Heart Association Hear1Failure classifier; and PVI,pulmonary vein isolation.

lines: roof line in 6 patients (7.6%), mitral in 13 (16%), and posterior line in 1 (1.3%).

Primary End Point

The prespecified follow-up was completed in 1000/o of patients in both groups. At the end of follow-up, the primary outcome was achieved in 21176 patients (27%) and 22179 patients (27%) in the PVI-alone and CMR groups, respectively (odds ratio: 1.01 [95% CI, 0.50-2.04]; P=0.98). There were no significant differences between the first and repeat ablation procedures (Figure 3).

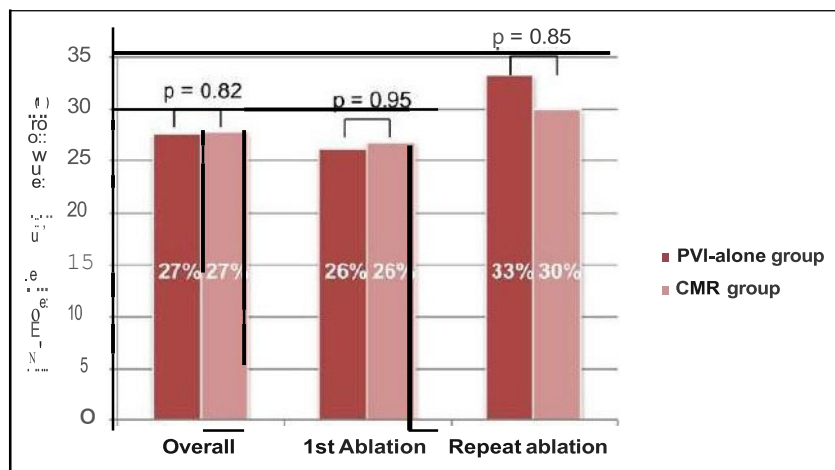


Figure 3. Primary outcome of the study.

CMR indicates cardiac magnetic resonance; and PVI, pulmonary vein isolation.

Other End Points and Subgroup Analysis

Atypical atrial flutter was the recurrent arrhythmia in 10 patients, with no differences between groups (6.3% versus 6.5% in the CMR and PVI-alone groups, respectively; P=0.95). After the 3-month blanking period, 220/o of the of patients continued or resumed antiarrhythmic drug therapy during follow-up (11% continued the antiarrhythmic drug beyond 3 months due to documented early recurrence within the blanking period and 11% due to symptoms without confirmed recurrence), without differences between treatment arms (P=0.37). The Kaplan-Meier survival analysis by treatment arm and by antiarrhythmic treatment on/off showed no differences between groups (Figures I and 11 in the Data Supplement). There were no differences between the PVI-alone and CMR groups in overall procedural (139±43 versus 151±49 minutes; P=0.10), fluoroscopy (22±13 versus 24±13 minutes; P=0.75), or radiofrequency times (1184±540 versus 1540±920 seconds; P=0.29). Both groups had similar adverse event rates (P=0.68): 3 in the CMR group (one asymptomatic PV stenosis, one hematoma, and one pseudoaneurysm) and 2 in the PVI-alone group (one hematoma and one arteriovenous fistula). Outcomes did not differ among different subgroups (Figure 4).

DISCUSSION

The ALICIA trial is the first randomized, controlled trial evaluating the safety and efficacy of tailored ablation of CMR-detected fibrosis plus PVI compared with PVI alone. We found that a CMR-guided substrate ablation was safe but did not improve the recurrence rate at 1 year of follow-up in an unselected AF patient population undergoing first or repeat ablation procedures.

Myocardial fibrosis is considered a key factor for AF maintenance.⁷ Several methods to identify atrial fibrosis have been developed, however, it still remains a challenging field. Currently, invasive assessment using

Downloaded from http://ahajournals.org by on January 9, 2024

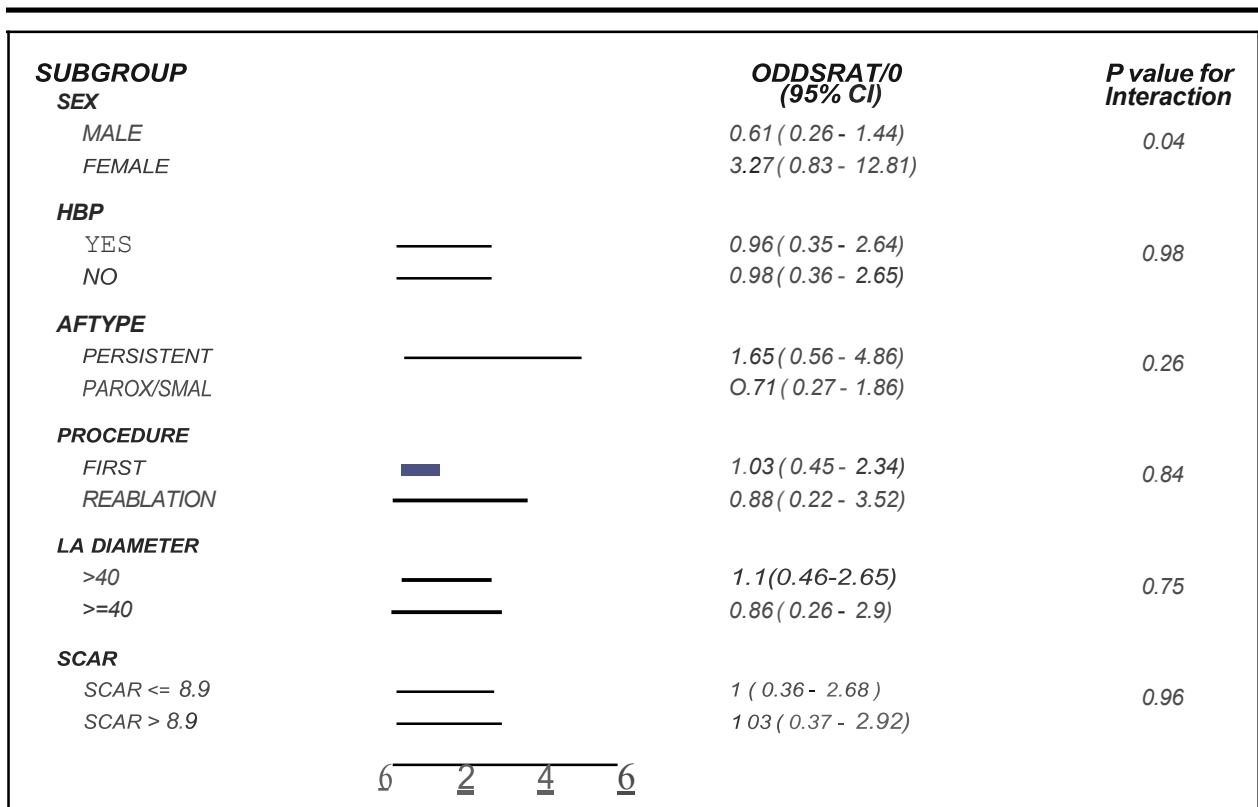


Figure 4. Forrest plot for major subgroups analysis.

AF indicates atrial fibrillation; HBP, high blood pressure; and LA, left atrium.

contact mapping has been proposed as the gold standard in clinical practice. Low voltage areas have shown to be a powerful marker of remodeling and have been associated with worse clinical outcomes after ablation.¹⁵ Data on the role of ablation of low voltage zones in addition to PVI has shown promising results in non-randomized, retrospective data sets in specific settings of persistent AF patients.^{16,11} Nevertheless, voltage offers some important limitations as a surrogate of atrial fibrosis. Voltage acquisition is influenced by many factors, some of which are unpredictable (catheter orientation, wavefront direction, cycle length, contact force, etc), validated cutoffs defining fibrosis are lacking, and low voltage is not specific of fibrosis and may represent other structural tissue changes.¹⁸

More recently, CMR has gained prominence as a potential tool to evaluate structural changes in the thin atrial wall, due to substantial advances in the last decade in image acquisition and postprocessing. Initial reports from 2009 showed, for the first time, an association between atrial structural remodeling, measured as enhanced atrial tissue, with AF ablation outcomes.¹⁹ These results have been consistently reproduced by different groups and confirmed in an international, multicenter study.^{9,20} Mechanistic studies have revealed the potential implication of the border zone of fibrotic patches in repetitive atrial activity during AF, suggesting

that fibrosis may be a key tissue abnormality anchoring AF drivers.^{17,21} However, whether the elimination of such areas could improve ablation outcomes in patients with AF has yet to be demonstrated.

PVI alone has shown excellent results in maintaining sinus rhythm in paroxysmal forms of AF, especially if the LA is not severely remodeled.²⁻⁴ When this therapy is applied to more advanced forms of AF (persistent or long-standing persistent AF, severely dilated LA), the efficacy is significantly diminished.²² In an attempt to improve the outcomes of ablation, several strategies have been proposed, including empirical ablation lines (ie, roof, posterior wall, mitral isthmus) or ablation of electrophysiological phenomena (ie, complex fractionated atrial electrograms, rotors). However, none of these approaches have consistently shown to reduce AF recurrence when tested in a randomized trial.²³

The present study showed no additional benefit of targeting CMR-detected atrial fibrosis in addition to PVI. These results might be driven by a relatively healthy population with >50% of paroxysmal AF and mildly remodeled LA (relatively small LA of 42 mm, low sphericity 78%, and low fibrosis burden 12%). Of note, only half of the patients actually had targetable fibrotic areas outside the PV antrum, and when present, they were generally of small size and could be covered by the encircling PV lines. As reported in previous studies, fibrosis is mostly

located at the inferior aspect of the left PVs,²⁴ which facilitates the isolation by widening the encirclement line. Patients with previous ablation have increased amount of fibrotic tissue due to the addition of postablation scar (at the antral region) to the native fibrosis.¹² CMR-detected fibrosis negatively correlated to point-by-point endocardial voltage. Benito et al¹³ showed lowering in mean LA voltage (1.45 V±1.51, 1.07 V±1.39, 0.94 V±1.16, and 0.72 V±0.89) for every increase in image intensity ratio ranges (<1, 1-1.2, 1.20-1.32, and >1.32, respectively; P<0.001).¹³ In addition, fibrosis was targeted mostly by encirclement isolation. Whether debulking of fibrotic areas could eventually provide better results is unknown. In the setting of healthy LA and paroxysmal AF, additional ablation outside PVs might not be required. Contrary, studies are required in patients with more advanced atrial myopathy and persistent AF to elucidate if ablation of CMR-detected fibrosis may improve outcomes. Currently, the ongoing, randomized, multicenter, controlled DECAF 2 trial (Efficacy of Delayed Enhancement MRI-Guided Ablation vs Conventional Catheter Ablation of Atrial Fibrillation; URL: <https://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT02529319) is addressing this specific issue and will provide quality data on the added value of CMR-guided ablation of fibrosis in addition to PVI in the persistent and long-standing persistent AF patients, likely having higher fibrosis burden.

Limitations

Monitoring was performed at 3, 6, and 12 months follow-up using a 12-lead ECG and 24/48-hour Holter recording, and recurrence was considered as any atrial arrhythmia lasting >30 seconds in the first year following the procedure (excluding a 3-month blanking period). Recent evidence demonstrates that implantable loop recorders improve the detection of recurrent AF episodes. In addition, AF burden reduction may represent a better end point to measure the quality of AF ablation compared with the presence/absence of an AF episode.⁴ It is unknown whether differences would have been found with the use of more intensive heart rhythm monitoring. As the sample size was rather small, this should be considered a pilot study. It was calculated based on an expected difference in the recurrence rate of 20% and hence, the study was underpowered to find smaller differences. The pragmatic approach of this study allowing any patient with AF undergoing ablation to be recruited, led to the inclusion of relatively healthy individuals, with a low fibrosis burden, and only 50% of patients presenting with fibrosis outside the PV antrum. More restrictive inclusion criteria (ie, persistent and long-standing persistent AF, larger LA) would have likely increased the overall fibrosis burden and the presence of fibrotic areas outside the PV

Conclusions

A pragmatic ablation approach targeting CMR-detected atrial fibrosis in addition to PVI was not found to be more effective than PVI alone when applied to an unselected population undergoing AF ablation. The limited overall fibrosis burden and a low proportion of non-PV fibrosis could explain the lack of a beneficial effect of this strategy.

ARTICLE INFORMATION

Received April 16, 2020; accepted September 23, 2020.

Affiliations

Heart Institute (iCcr), University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia (F.B., AT, AS., R.V., N.S., G.J., V.B., AB.-G.); CIBERCV, Instituto de Salud Carlos 111, Madrid (F.B., AB.-G., LM.). Cardiovascular Institute, Hospital Clinic, University of Barcelona, Spain (E.B., F.A., G.C., P.G., J.C., E.G., S.P.-G., R.J.P., J.M.T., E.A., LM.). Institut d'Investigació Biomèdica August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Catalonia, Spain (E.G., LM.).

Sources of Funding

This work was supported by the Instituto de Salud Carlos 111, Ministerio de Economía y Competitividad, Spain (PI18/01227, PI16/00435, PI19/00443, and PI19/00573); CIBER Cardiovascular (CB16/11/00403 and CB.16/11/00354); European Commission, Grant agreement no. 633196 (CATCH ME project); Agencia de Gestió d'Ajuts Universitaris de Recerca (2017 SGR 1548); and La MARATO-TV3 (ID 201527).

Disclosures

Dr Mont isa shareholder of Galgo Medical SL, Barcelona, Spain. The other authors report no conflicts.

REFERENCES

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atri D, Casadei B, Castella V, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
- Jars P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacner F, Bordacnar P, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*. 2008;118:2498-2505. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582
- Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A, Arribas F, Fernández-Lozano A, Bodegas A, Cobos A, et al. SARA investigators. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomised, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J*. 2014;35:501-507. doi: 10.1093/eurheartj/ehu457
- Andrade JG, Champagne J, Dubuc M, Deyell MW, Verma A, Macle L, Leong-Sit P, Novak P, Badra-Verdu M, Sapp J, et al. CIRCA-DOSE Study Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for atrial fibrillation assessed by continuous monitoring: a randomized clinical trial. *Circulation*. 2019;140:1779-1788. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042622
- Bisbal F, Alarcón F, Ferrero-de-Loma-Osorio A, González-Ferrer JJ, Alonso C, Pachón M, Tizón H, Cabanas-Grandío P, Sánchez M, Benito E, et al. Left atrial geometry and outcome of atrial fibrillation ablation: results from the multicentre LAGO-AF study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:1002-1009. doi: 10.1093/ehjci/jeu000
- Berrueto A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, Vidal B, Arriagada G, Méndez F, Maliello M, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J*. 2007;28:836-841. doi: 10.1093/eurheartj/ehm027
- Dzeshka MS, Up GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:943-959. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1313
- McGann C, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Darnal K, Wilson B, Cates J, Hanson A, Ranjan R, et al. Atrial fibrillation ablation outcome is

- predicted by left atrial remodeling on MRI. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:23-30. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000689
9. Marrouche NF, Milder D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mon1 L., et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAF study. *JAMA*. 2014;311:498-506. doi: 10.1001/jama.2014.3
 10. Bisbal F, Guieu E, Cabanas-Grandro P, Berrueto A, Prat-Gonzalez S, Vidal B, Garrido C, Andreu D, Fernandez-Armenta J, Tolosana JM, et al. CMR-guided approach to localize and ablate gaps in repeat AF ablation procedure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:653-663. doi:10.1016/j.jcmg.2014.01.014
 11. Bisbal F, Fernández-Armenta J, Berrueto A, Mont L, Brugada J. Use of MRI to guide electrophysiology procedures. *Heart*. 2014;100:1975-1984. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304692
 12. Linhart M, Alarcon F, Borrás R, Benito EM, Chipa F, Cozzari J, Caixal G, Enornolo N, Carlosena A, Guasch E, et al. Delayed gadolinium enhancement magnetic resonance imaging detected anatomic gap length in wide circumferential pulmonary vein isolation is associated with recurrence of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e006659. doi: 10.1161/CIRCEP.118.006659
 13. Benito Elv, Carlosena-Remirez A, Guasch E, Prat-González S, Perea RJ, Figueras R, Borrás R, Andreu D, Arbek JE, Tolosana JM, et al. Left atrial fibrosis quantification by late gadolinium-enhanced magnetic resonance: a new method to standardize the thresholds for reproducibility. *Europace*. 2017;19:1272-1279. doi: 10.1093/europaco/euw219
 14. Margulescu AD, Nuñez-García M, Alarcón F, Benito EM, Enroto N, Cozzari J, Chipa F, Fernandez H, Borrás R, Guasch E, et al. Reproducibility and accuracy of late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance measurements for the detection of left atrial fibrosis in patients undergoing atrial fibrillation ablation procedures. *Europace*. 2019;21:724-731. doi: 10.1093/europace/euy314
 15. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, Mar1 in DO, Kilicaslan F, Minor S, Schweiken RA, Saliba W, Cummings J, Burkhardt JD, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:285-292. doi: 10.1016/j.jacc.2004.10.035
 16. Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richler S, Gaspar T, Bollmann A, Allmann D, Piedra C, et al. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:825-833. doi: 10.1161/CIRCEP.113.001251
 17. Jadidi AS, Lehmann H, Keyl C, Sorrel J, Markstein V, Minners J, Park CI, Denis A, Jais P, Hocini M, et al. Ablation of persistent atrial fibrillation targeting low-voltage areas with selective activation characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:e002962.
 18. Wong GR, Nalliah CJ, Lee G, Ibskoboinik A, Prabhu S, Parameswaran R, Sugumar H, Anderson RD, Iv'cllellan A, Ling LH, et al. Dynamic atrial substrate during high-density mapping of paroxysmal and persistent AF: implications for substrate ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5:1265-1277. doi: 10.1016/j.jacep.2019.06.002
 19. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, Blauer JJ, Rao SN, DiBella EV, Segerson NM, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119:1758-1767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811877
 20. Khurram IM, Habibr M, Gucuk Ipek E, Chnspin J, Yang E, Fukumoto K, Dewire J, Spragg DD, Marine JE, Berger RD, et al. Left atrial LGE and arrhythmia recurrence following pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent AF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:142-148. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.10.015
 21. Chen J, Arentz T, Coche H, Müller-Edenbom B, Kim S, Moreno-Weidmann Z, Minners J, Korl P, Lehmann H, Algeier J, et al. Extent and spatial distribution of left atrial arrhythmogenic sites, late gadolinium enhancement on magnetic resonance imaging, and low-voltage areas in patients with persistent atrial fibrillation: comparison of imaging vs. electrical parameters of fibrosis and arrhythmogenesis. *Europace*. 2019;21:1484-1493. doi: 10.1093/europace/euz159
 22. Brooks AG, Siles MK, Laborde J, Lau DH, Kuklik P, Shipp NJ, Hsu LF, Sanders P. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. *Heart Rhythm*. 2010;7:835-846. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.01.017
 23. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer 1, Mantovan R, Made L., Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, et al. STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372:1812-1822. doi: 10.1056/NEJMoa1408288
 24. Benito Elv, Cabanelas N, Nuñez-García M, Jarcón F, Figueras I, Ventura RM, Soto-Iglesias D, Guasch E, Ptat-Gomez S, Perea RJ, Borrás R, et al. Preferential regional distribution of atrial fibrosis in posterior wall around left inferior pulmonary vein as identified by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20:1959-1965. doi: 10.1093/europace/cey095

DISCUSSIÓ

DISCUSSIÓ

La recerca feta en aquesta tesi analitza el substrat auricular en pacients diagnosticats de FA, i es focalitza en la seva avaluació no invasiva mitjançant la RMC-RTG. D'una banda, valida la RMC-RTG respecte al MEA en la detecció de substrat arritmogènic i en la caracterització de la fibrosi auricular, definint els factors determinants en la seva precisió i reproductibilitat. D'altra banda, descriu la relació anatòmica entre l'ADes i la paret posterior de l'AE com a factor determinant de la intensitat i la distribució regional de la fibrosi auricular analitzada per RMC-RTG, i com aquesta distribució influeix en el pronòstic del tractament en els pacients amb FA. Finalment, analitza la utilitat i fiabilitat de la RMC-RTG com a guia en els procediments d'ablació.

Caracterització tissular de la FA

La caracterització del substrat arritmogènic auricular mitjançant la RMC ha adquirit gran protagonisme en el camp de la FA en els darrers anys, però la seva fiabilitat i reproductibilitat encara són motius de controvèrsia. La correlació de la RMC-RTG amb mostres histològiques de miocardi establiria de manera definitiva la validació de la tècnica en la detecció de fibrosi miocàrdica, però la disponibilitat limitada de mostres, només en pacients molt seleccionats i de regions molt concretes de l'aurícula, en limita la viabilitat. En conseqüència, els esforços s'han centrat en la seva correlació amb el MEA, una tècnica amb una major disponibilitat en la pràctica clínica i que es considera de referència per a l'anàlisi de substrat arritmogènic. El MEA proporciona paràmetres

subrogats de fibrosi, com el voltatge reduït i l'alentiment de la VC; alguns treballs previs suggereixen que aquests paràmetres correlacionen amb les troballes de la RMC-RTG,^{102,123} tot i que els resultats contradictoris no són infreqüents.¹²⁴ La variabilitat en la població analitzada i els mètodes utilitzats en els diferents estudis realitzats dificulta la interpretació i l'extrapolació dels resultats a la pràctica clínica habitual.¹²⁵

Relació entre MEA i RMC-RTG

Diferents estudis han intentat validar la RMC-RTG en la detecció de fibrosi auricular mitjançant l'anàlisi de la seva correlació amb el MEA, i especialment amb paràmetres com el voltatge; no obstant, els resultats obtinguts són contradictoris. S'ha de tenir en compte que la metodologia utilitzada en cada cas, incloent l'elecció de la tècnica de contraposició i comparació d'imatges o els valors establerts com a llindar d'intensitat, són heterogenis, justificant en part la manca de consistència en les conclusions.

Diferents tècniques de contraposició entre RMC-RTG i MEA han estat utilitzades en els diversos estudis realitzats. La primera tècnica utilitzada va ser l'extensió total de fibrosi, que analitza l'aurícula globalment i permet extreure conclusions sobre estratificació de risc i planificació de l'estratègia de tractament, però es menys adequada per a realitzar una correlació espacial amb el MEA. Oakes i col·laboradors van ser els primers en analitzar la correlació entre MEA i RMC basada en l'extensió de fibrosi en pacients amb FA, demostrant una forta relació entre la intensitat del RTG i el baix voltatge auricular, així com un augment de recurrències postablació si l'extensió de RTG era major.⁹⁸ En canvi, Sramko i col·laboradors van observar que l'extensió global de RTG no correlacionava amb altres valors característics del remodelat

auricular, com el voltatge o el volum de la cavitat, i que l'augment de recurrències postablació es relacionava amb un voltatge reduït, però no amb un augment del RTG.¹²⁶ Posteriorment, es va començar a utilitzar la contraposició mitjançant la correlació espacial aproximada, una anàlisi per regions que proporciona mesures més robustes a conseqüència d'una menor sensibilitat per a les diferències locals causades per artefactes, però menys útil per a la caracterització del teixit focal. Spragg i col·laboradors van realitzar una comparació per regions, observant una associació significativa entre MEA i RMC, amb una sensibilitat i especificitat del RTG per discriminar àrees de baix voltatge del 0,84 i 0,68, respectivament.⁹⁹ Altres autors també han intentat determinar la diferència de voltatge entre zones que presenten diferents intensitats de RTG, mostrant resultats contradictoris.^{101,127,128} Finalment, la contraposició mitjançant la correlació punt per punt proporciona una alineació més acurada i més precisa per a analitzar el substrat arritmogènic, incloent la detecció de *gaps* i l'establiment de valors lliandar de RTG. Aquest mètode és el menys sensible a distorsions i biaixos en l'anàlisi, però també el més demandant i difícil a nivell tècnic, tant en l'adquisició de les imatges com en el seu postprocessament, motiu pel qual ha estat menys utilitzat.^{100,129}

Els lliandars de RTG utilitzats per diferenciar teixit normal de fibròtic també han variat de manera considerable en els diversos estudis prèviament realitzats. Oakes i col·laboradors van utilitzar 2-3 desviacions estàndard per sobre la mitja de l'histograma d'intensitats de senyal del vòxel auricular de cada pacient per a determinar el grau de fibrosi,⁹⁸ mentre que Jadidi i col·laboradors van utilitzar 4 desviacions estàndard.¹²⁸ A més, aquests treballs van incloure pacients amb i sense ablació prèvia i, ja que la fibrosi auricular nativa té característiques diferenciades de la cicatriu iatrogènica secundària a RF, hauria estat probablement necessari establir lliandars diferenciats.^{123,129} D'altra

banda, cal destacar que abans de l'any 2015 es feien servir preferentment valors d'intensitat de RTG sense estandarditzar, específics per a cada individu, fet que no permetia la comparació absoluta entre pacients pel fet que la intensitat del píxel varia segons paràmetres fisiològics com l'aclariment renal, l'hematòcrit i l'índex de massa corporal.¹³⁰ Amb l'objectiu de superar aquesta limitació, Khurram i col·laboradors van desenvolupar i validar la ràtio de senyal de la imatge, l'anomenat "*Image intensity ratio (IIR)*", una mesura normalitzada per la intensitat de senyal de la sang (senyal d'intensitat de cada vòxel/mitjana d'intensitat de senyal de la sang) que permetia identificar fibrosi amb uns llindars constants de RTG, tals que un $IIR > 0,97$ i $> 1,61$ corresponien a un voltatge bipolar inferior a 0,5mV i 0,1mV, respectivament.¹²³ Aquesta variable permetia la comparació del grau de fibrosi auricular entre pacients i amb un mateix pacient en diferents moments del seguiment. Més endavant el nostre grup va establir uns llindars d'*IIR* que defineixen de forma més específica el grau de fibrosi: $< 1,20$ teixit sa, $\geq 1,20 - < 1,32$ fibrosi intersticial i $\geq 1,32$ cicatriu densa, a partir de diferents cohorts d'estudi, incloent-hi individus sans i pacients postablació (Figura 10).¹³¹ Aquests valors s'han utilitzat en nombrosos estudis, així com al llarg d'aquesta tesis, per analitzar la correlació amb el MEA i establir diferents objectius clínics.

El voltatge analitzat mitjançant el MEA ha estat històricament el paràmetre més analitzat a l'hora d'avaluar el substrat arritmogènic auricular. Això es deu principalment a la facilitat amb què s'obté; tanmateix, presenta diverses limitacions. La seva dependència del gruix de la paret, o la possible interferència per part del camp llunyà (*far field*) en són només algunes. Altres variables electroanatòmiques també han

demostrat la seva rellevància, sent la VC especialment interessant per la seva implicació en la fisiopatologia de la FA.^{94,133} No obstant, el càlcul de la VC local en el miocardi és complex,¹³⁴ i són molt pocs els estudis que hagin analitzat la relació entre la RMC-RTG i la VC. En general, s'ha observat com aquelles àrees auriculars amb més fibrosi, identificada per un increment del RTG, presentaven una conducció més alentida.¹⁰² De fet, els estudis postablació suggereixen que la RMC-RTG és una eina útil per predir les línies de bloqueig de la conducció i els *gaps* postablació.¹¹³

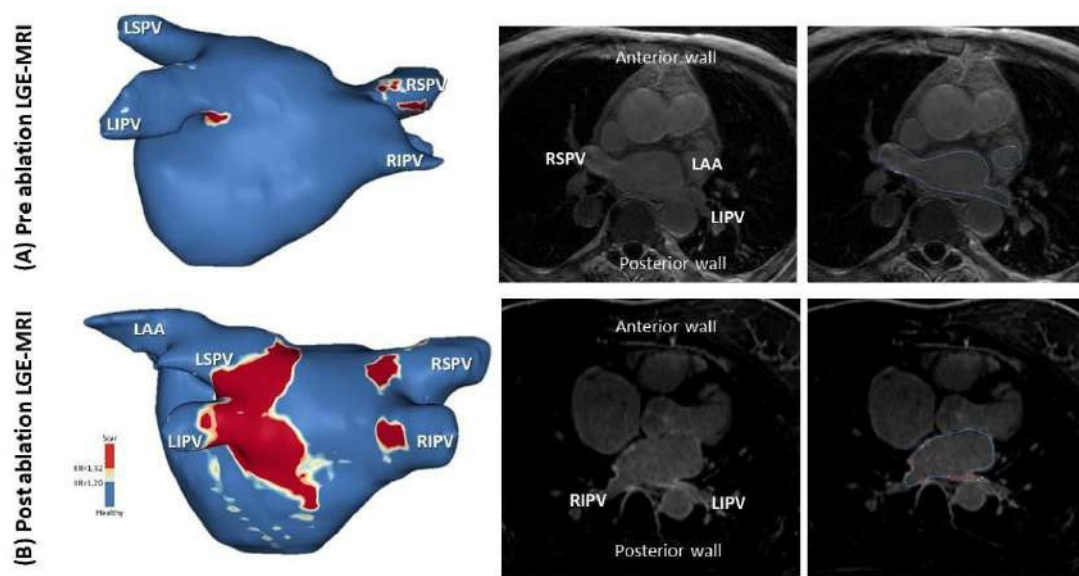


Figura 10. Vista postero-anterior de la reconstrucció tridimensional de l'aurícula esquerra a partir de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini (RMC-RTG). La reconstrucció inclou un codi de colors segons la intensitat de senyal normalitzada, sent blau la zona sana ($IIR < 1,20$), groc la fibrosi intersticial ($\geq 1,20$ $IIR < 1,32$) i vermell la zona de cicatriu densa ($IIR \geq 1,32$). A) RMC-RTG realitzada abans del primer procediment d'ablació. B) RMC-RTG realitzada 3 mesos post ablació. LAA: orelleta esquerra; LIPV: vena pulmonar inferior esquerra; RIPV: vena pulmonar inferior dreta; LSPV: vena pulmonar superior esquerra; RSPV: vena pulmonar superior dreta. Imatge reproduïda de Garre i col·laboradors.¹³²

Els nostres resultats mostren que existeix una correlació per regions i punt per punt entre la RMC-RTG i el MEA, comparant ambdues tècniques per primera vegada

amb el voltatge i la VC de manera simultània en un mateix estudi. Amb l'objectiu de millorar la superposició entre les imatges de la RMC i el MEA es van fer servir eines de fusió poc rígides que proporcionaven major precisió. A més, es va dissenyar un flux de treball estandarditzat i sistemàtic, operador-independent i semi-automàtic, que pretenia reduir la variabilitat entre operadors, tal com han demostrat altres treballs del nostre grup.¹³⁵ Els resultats del nostre estudi van demostrar una correlació inversa on els punts de la RMC amb més RTG presentaven un menor voltatge i una VC més lenta. Això no obstant, la intensitat d'ambdues correlacions va ser únicament de moderada intensitat.

Factors determinants en la precisió de la RMC-RTG

El remodelat fibròtic és un procés que té lloc a nivell tissular i, per tant, la millor i més fiable tècnica per analitzar-ho és la histologia amb resolució micromètrica. D'altra banda, tant el voltatge i la VC en el MEA, com el RTG en la RMC es proposen com a estimadors subrogats que permeten una anàlisi amb més potencial impacte clínic. No obstant, si el MEA i la RMC valoressin la fibrosi miocàrdica amb la mateixa precisió, seria esperable una correlació de més alta intensitat entre ambdues tècniques que la observada en el nostre treball. Les pròpies limitacions i artefactes de cadascuna de les tècniques podrien haver contribuït a obtenir aquests resultats, però hi ha factors determinants en la precisió de la RMC-RTG que han estat menys estudiats i que poden tenir implicació futura en la definició del substrat auricular i en el propi procediment d'ablació dels pacients amb FA.

Dilatació auricular

La dilatació de l'AE és una troballa freqüent en pacients amb FA i remodelat auricular i s'ha relacionat amb un augment del grau de fibrosi i del risc de recurrència després de l'ablació.^{100,136,137}

Els nostres resultats revelen com el rendiment de la RMC-RTG disminueix a mesura que la mida de l'aurícula augmenta. Concretament, es va observar com la seva fiabilitat per a detectar zones de conducció lenta es reduïa quan l'AE era més dilatada, especialment quan el diàmetre auricular superava els 45mm. La causa d'aquesta pèrdua de correlació en les aurícules més grans encara no s'ha aclarit. És possible que el remodelat fibròtic en aquestes aurícules més dilatades obligui a una conducció elèctrica anisotròpica amb un patró en zig-zag a nivell microscòpic que no es visualitzaria en el MEA durant RS. Si aquest fos el cas, l'alentiment quedaria palès sota estrès electrofisiològic funcional induït per freqüències elevades o extrasístoles amb un interval d'acoblament baix. D'altra banda, estudis més recents mostren que l'augment del remodelat fibròtic no sempre s'associa a una dilatació auricular, observant que alts graus de fibrosi densa es troben en aurícules no dilatades, possiblement secundari a una reducció de la distensibilitat.¹³⁸ Li i col·laboradors van hipotetitzar que les aurícules dilatades presenten una major prevalença de fibrosi intersticial difusa i menys cicatriu densa; la infradetecció de la fibrosi difusa per la RMC-RTG justificaria la manca de correlació amb l'activació elèctrica en aquestes aurícules. Aquesta hipòtesi vindria recolzada per troballes del nostre grup que mostren una correlació baixa entre dilatació auricular i fibrosi miocàrdica en pacients amb FA.¹³⁹

En aquesta línia, la reducció del voltatge auricular correlaciona millor amb la presència de major dilatació auricular que amb la presència de més fibrosi en la RMC, destacant la presència de zones sense RTG que mostren voltatges reduïts, el que suggereix que la dilatació auricular afecta el MEA de forma independent a la presència de RTG.¹³⁸ Aquest reducció de voltatge en aurícules dilatades podria ser degut a la presència de parets més fines, però la infradetecció de la fibrosi intersticial difusa podria ser la causa principal de la disparitat entre el voltatge i el RTG. Aquesta hipòtesis podria ser una potencial explicació pel reduït rendiment de la RMC-RTG en la detecció de substrat arritmogènic i la baixa correlació que ha mostrat amb el MEA en alguns estudis previs, els quals inclouen majoritàriament pacients amb aurícules dilatades.

Dinàmica temporal en la detectabilitat de fibrosi auricular

Els resultats d'aquesta tesi apunten a que la detecció mitjançant el RTG de la fibrosi cicatricial que s'indueix durant l'ablació tendeix a reduir-se en el seguiment a llarg termini. La regressió de la captació de RTG al miocardi després de la inducció d'una cicatriu ja s'ha suggerit prèviament en alguns estudis, tant a nivell del ventricle com de l'aurícula. Jáuregui i col·laboradors han descrit aquesta regressió a llarg termini en la detecció de cicatrius ventriculars post infart de miocardi.¹⁴⁰ A l'aurícula, la captació de RTG en una RMC realitzada 3 mesos després de l'ablació ha mostrat reduir-se de forma significativa posteriorment.¹⁴¹ S'ha especulat que aquests canvis corresponen a la falta de durabilitat de les lesions d'ablació, a pesar que no s'ha vist relació directa amb un augment de les recurrències de FA.¹⁴¹

El nostre estudi compara la RMC realitzada postablació de FA a curt (3 mesos) i llarg (≥ 12 mesos) termini amb el MEA realitzat durant un subsegüent procediment de reablació. Els resultats demostren millor correlació quan es compara el MEA amb la RMC realitzada només 3 mesos després del primer procediment, confirmant que la captació de gadolini es redueix amb el pas del temps i descartant que les lesions de RF es redueixin durant el seguiment.

En el moment agut després de l'ablació, la reducció de la detecció de RTG té un raonament ben explicat per la presència d'edema intersticial i inflamació, la qual s'ha demostrat histològicament que millora aproximadament a les 4 setmanes post-procediment.¹⁴² No obstant això, aquest raonament no pot ser aplicat quan la reducció de la detecció es produeix més enllà del context agut.

Hi ha diverses possibles explicacions per a justificar la pèrdua de detectabilitat de fibrosi miocàrdica al llarg del temps. Tot i això, els estudis que analitzen els seus canvis dinàmics a llarg termini no s'han contrastat amb un mètode de referència com la histologia, cosa que no permet confirmar cap de les hipòtesis. Una possible explicació podria ser una combinació de certa involució de la cicatriu, acompanyat d'un efecte de volum parcial. Aquest darrer fa referència a vòxels individuals que estan totalment coberts per teixit cicatricial en l'exploració inicial, però només coberts parcialment en controls posteriors, per la qual cosa no s'aprecia cicatriu en el seguiment tardà.¹⁴³ Els efectes de volum parcial són especialment rellevants a l'aurícula de parets primes, on el gruix transmural ni tan sols pot superar l'amplada d'un únic vòxel i on la involució de la cicatriu i l'aprimament del teixit després de l'ablació poden potenciar aquest efecte.¹⁴⁴

D'altra banda, és possible que hi hagi canvis en la dinàmica de captació i retenció del gadolini entre la RMC obtinguda als tres mesos i de manera tardana. S'ha demostrat que la fracció de volum extracel·lular del teixit cicatricial cardíac crònic es reduïda en comparació amb l'estat agut, produint una cinètica de rentat alterada que impedeix la retenció de gadolini i, per tant, la detecció de fibrosi.¹⁴³ A més, l'estat hiperèmic del teixit cicatricial que es pot observar durant els primers mesos després de l'ablació i que facilita la distribució del contrast, podria evidenciar en major grau aquests canvis en la detecció. D'altra banda, si aquest fenomen es podria aplicar de manera similar a la fibrosi nativa encara està per demostrar.

Espectre del teixit fibròtic

La relació entre la FA i la configuració de la fibrosi subjacent no és encara clara, doncs el concepte de fibrosi engloba una sèrie de configuracions i patrons que resulten en diferents perfils arritmogènics.¹⁴⁵ La fibrosi densa o compacta comprèn regions de col·lagen que es visualitzen per RMC-RTG i que electrofisiològicament corresponen a zones de baix voltatge amb bloqueig fix de la conducció. D'altra banda, la fibrosi no compacta engloba textures més difuses en els marges de resolució de les seqüències actuals de RMC-RTG i s'associa amb més vulnerabilitat arritmogènica funcional. Aquí s'inclou la fibrosi intersticial, que involucra el col·lagen situat entre feixos musculars produint alentiment de la conducció i reentrada i funcional, i la fibrosi reparativa, que inclou el reemplaçament fibròtic dels cardiomiòcits produint teixit susceptible d'anisotropia i dispersió refractària.^{146,147}

Les zones de fibrosi no compacta que són susceptibles d'ancorar activitat arritmogènica poden romandre latents durant RS, comportant-se com un substrat dinàmic que es manifesta sota condicions d'estrès electrofisiològic funcional. En aquestes zones, davant l'aparició d'extrasístoles o FC ràpides, es poden fer evidents alteracions dinàmiques en forma de fragmentació, baix voltatge i alentiment de la conducció. Aquest substrat dinàmic està més present en la FA paroxística i en la FA persistent més inicial, indicant un període crític en la historia natural del substrat arritmogènic. Així, en remodelats més avançats característics de formes de FA de més llarga durada, el substrat sembla ser més fix i menys sensible a canvis de freqüència o direccionalitat.¹⁴⁸ Les tècniques actuals d'imatge detecten aquest substrat més desenvolupat, amb fibrosi establerta, però un substrat més inicial podria visualitzar-se com a teixit sa.¹⁴⁷

El nostre estudi analitza la presència d'un substrat dinàmic en el MEA obtingut mitjançant un protocol d'estimulació decremental, confirmant les afirmacions prèviament documentades i analitzant per primera vegada la seva relació amb la RMC-RTG. L'estimulació auricular decremental ha demostrat prèviament que pot revelar canvis dinàmics significatius en el substrat arritmogènic i s'ha especulat que aquestes variacions podrien servir per refinar el substrat objectiu en l'ablació dirigida.^{148,149} En el nostre estudi, aquesta tècnica va desemmascarar canvis en el MEA, tant a nivell de voltatge com de conducció, manifestant variacions progressives a mesura que es reduïa l'interval d'acoblament i confirmant la naturalesa dinàmica del substrat arritmogènic. Les nostres anàlisi demostren que l'àrea amb fibrosi intersticial visualitzada per RMC-

RTG identifica les zones amb els canvis dinàmics més marcats en el MEA, tant pel que fa a l'alentiment de la conducció com a la reducció de voltatge, demostrant com la zona de fibrosi no compacta és la més susceptible de desemmascar substrat electrofisiològic durant l'estrès miocàrdic funcional. No obstant, aquesta zona de fibrosi no compacta va mostra menor correlació amb el MEA ja que, tal com s'ha comentat prèviament, la resolució actual de la RMC-RTG sembla trobar-se en el límit per a aquest tipus de fibrosi.¹⁴⁷ La zona de cicatriu densa, equivalent a la fibrosi compacta, és la que va mostrar una major relació entre RMC-RTG i MEA, tant en RS com durant el protocol d'estimulació, presentant una resposta més fixe i menys dinàmica davant l'estimulació auricular decremental.

Així doncs, a causa de la dificultat sobreafegida de la seva detecció, la presència de fibrosi intersticial i remodelat auricular incipient podria limitar la correlació entre RMC-RTG i MEA, limitant la visualització d'un potencial substrat arritmogènic. A més, la presència de substrat que es pot desemmascar només en condicions d'estrès funcional podria dificultar encara més la metodologia necessària per caracteritzar el teixit auricular.

Ritme cardíac durant el mapeig

Les zones de baix voltatge durant RS han estat utilitzades com a marcador elèctric de la fibrosi miocàrdica, sent un dels objectius de l'ablació dirigida a substrat en pacients amb FA.^{96,150,151} Amb tot, el voltatge auricular pot variar en funció del ritme, la freqüència i la direcció de l'ona d'activació i, per tant, l'amplitud de l'EGM en les condicions estables i de conducció unidireccional del RS podria no discriminar

correctament el substrat fibròtic més estable.¹⁴⁸ De fet, s'ha demostrat la naturalesa funcional, tant durant estimulació auricular com en ritme de FA, de les zones de fragmentació i conducció lenta, cosa que podria identificar regions rellevants en l'inici i el manteniment de la FA.

En aquesta línia, alguns autors han descrit que l'anàlisi del voltatge auricular durant FA podria ser una tècnica més precisa que el mateix anàlisi en RS,¹⁴⁷ a pesar de la presència de resultats contradictoris.¹⁵² L'augment de FC durant FA podria desemmascarar zones de voltatge reduït, conducció lenta i reentrada funcional relacionades amb la presència de fibrosi auricular intersticial. Consegüentment, s'ha hipotetitzat que tant en RS com en FA es poden visualitzar àrees de baix voltatge relacionades amb les zones de fibrosi compacta, però podrien detectar-se diferències entre ambdós ritmes en zones que presentin fibrosi no compacta.¹⁴⁷ La vulnerabilitat arritmogènica associada amb la fibrosi no compacta (en la qual participen l'alentiment de la conducció, les reentrades funcionals, l'anisotropia i la dispersió de la refractarietat) pot romandre silent en RS, però manifestar-se en situacions funcionals com la FA o l'estimulació auricular. En aquestes regions, la reducció de voltatge és una manifestació del substrat electroarquitectònic subjacent que només es pot dilucidar sota condicions d'estrès elèctric.

Els canvis dinàmics del substrat arritmogènic que es manifesten durant estrès funcional electrofisiològic remarquen les limitacions inherents a l'enfocament estàtic per a identificar i ablacionar el substrat auricular. No obstant, encara cal definir l'aplicació clínica d'aquest substrat dinàmic, si és realment crític pel manteniment de

l'arrítmia i si s'ha de considerar un objectiu cabdal en l'ablació de FA. De moment, diferents estudis han analitzat el pronòstic del procediment quan l'ablació es dirigia a zones de baix voltatge addicionalment a l'aïllament circumferencial de les VP. En alguns d'aquests estudis el mapeig es va realitzar en RS,^{150,153} i en altres en FA,¹⁵⁴ mostrant resultats similars.

Encara que el ritme de mapeig utilitzat és una limitació en la interpretació dels resultats inherent al MEA i no relacionat amb la RMC, les variacions en la detecció de substrat segons el ritme de base utilitzat podrien contribuir a reduir la correlació entre les dues tècniques. Prèviament ja s'ha analitzat la correlació entre intensitat de RTG i reducció de voltatge tant en RS com en FA, i s'ha descrit una millora de la correlació quan el ritme de base era FA.¹⁴⁷ Com que la FA és el ritme clínic d'interès, podria proporcionar convenientment l'entorn ideal per explorar aquest paradigma. No obstant, ja em comentat que la implicació d'aquest substrat més dinàmic en l'inici i el manteniment de l'arrítmia encara està per definir. Són necessaris nous estudis prospectius que analitzin la seva relació amb la histologia, la RMC-RTG i els resultats de l'ablació.

Distribució regional de la fibrosi auricular

Estudis previs han demostrat a nivell histològic que la fibrosi de la AE no està distribuïda de forma aleatòria ni homogènia, sinó que es localitza de forma preferent en la paret posterior, principalment en l'àrea situada al voltant dels òstiums de les VP.¹⁵⁵ Recentment, la RMC ha permès analitzar la distribució regional de RTG a nivell auricular. Higuchi i col·laboradors van observar una distribució heterogènia del RTG a l'aurícula,

sent predominant al voltant de la VPIE i estenent-se cap a la resta de l'aurícula a mida que la FA progressava.¹⁵⁶ Benito i col·laboradors van descriure de forma similar un increment de la detecció de RTG en la paret posterior, especialment al voltant de l'òstium de la VPIE (Figura 11). En base a aquestes troballes, i donada la proximitat anatòmica d'aquesta àrea amb l'ADEs, es va hipotetitzar que el trauma continu causat pel pols aòrtic sobre la paret auricular podria tenir un paper important en la gènesis de la fibrosi auricular local.¹⁵⁷

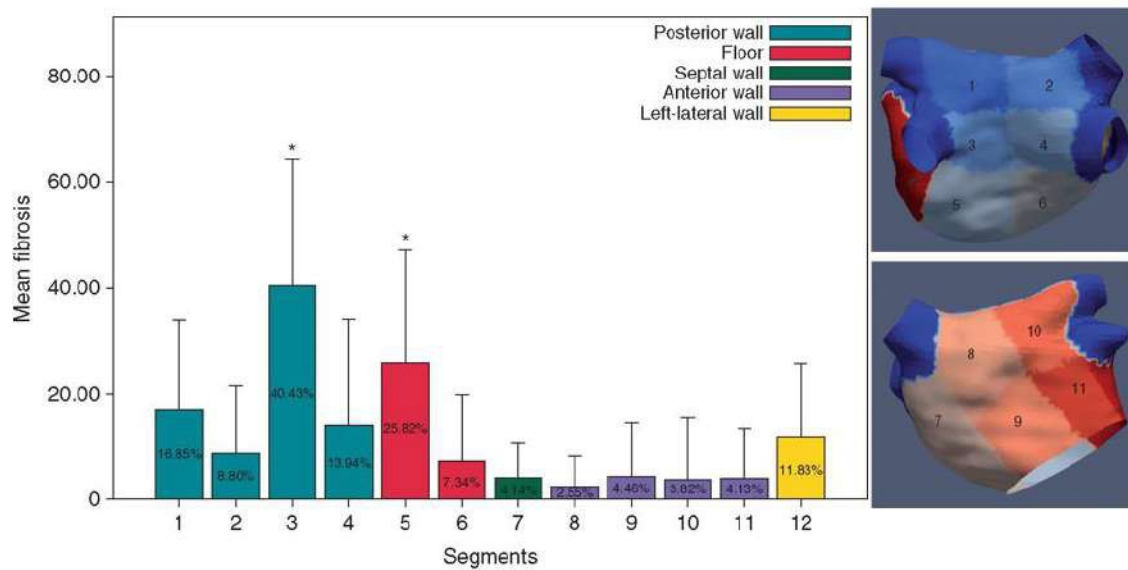


Figura 11. Distribució regional de la fibrosi en l'aurícula esquerra segons Benito i col·laboradors. S'observa com la zona 3, corresponent a la regió posterior de l'òstium de la vena pulmonar inferior esquerra, presenta la major extensió de fibrosi. A la dreta s'observa la representació de la divisió de l'aurícula esquerra en 12 zones. Imatge modificada de Benito i col·laboradors.¹²²

En pacients amb FA, a més del substrat arritmogènic estructural propi del remodelat auricular secundari a l'envelliment, la HTA, les cardiopaties o la FA *per se*, s'ha observat l'aparició de potencial substrat arritmogènic en relació a zones del miocardi que es troben en contacte estret amb diverses estructures anatòmiques.^{158,159} Aquest

contacte produiria un estrès mecànic extern i crònic de la paret auricular que actuaria directament sobre els fibroblasts del miocardi, induint la síntesi de col·lagen i promovent el desenvolupament de fibrosi i l'increment de l'arritmogenicitat.¹⁶⁰ Aquest no és un fenomen desconegut però sí poc estudiat. Diferents autors han descrit l'associació de la FA i la seva persistència amb el contacte estret de l'aurícula amb diverses estructures anatòmiques com l'esòfag,¹⁶¹ els bronquis¹⁶² o les vèrtebres.¹⁶³ A més, s'ha descrit una correlació espacial entre les àrees que mostren baix voltatge i les zones de contacte amb estructures externes, suggerint que aquestes relacions anatòmiques podrien tenir influència en la progressió del substrat arritmogènic en certes àrees auriculars.¹⁵⁹

Factors implicats en la fibrosi regional

L'augment de fibrosi localitzada en l'ostium de la VPIE sembla relacionada amb la juxtaposició de l'ADes. El nostre estudi va intentar confirmar aquesta premissa, així com analitzar la presència d'altres factors potencialment implicats.

Proximitat a la aorta descendent

L'àrea de l'AE situada al voltant de la VPIE es troba en íntima relació amb l'ADes. El nostre grup ha hipotetitzat prèviament que un trauma crònic i repetitiu de l'ADes contra la paret auricular, i la seva posterior traducció profibròtica, podrien ser la causa de l'increment de fibrosi regional en aquesta localització.¹⁵⁷ En aquesta línia, prèviament s'ha descrit l'existència d'una relació entre la fibrosi auricular i la pressió aòrtica en pacients amb factors de risc cardiovascular però sense FA diagnosticada.¹⁶⁴

Els nostres resultats confirmen la localització preferent de la fibrosi en la regió auricular que rodeja la VPIE mitjançant l'anàlisi amb RMC-RTG, de forma similar a les observacions de treballs previs.^{156,157} Per tal d'estudiar i confirmar la implicació de l'ADes en el mecanisme etiopatogènic d'aquesta troballa, es va quantificar i demostrar una correlació inversa entre l'extensió de fibrosi regional i la distància a l'ADes. A més, la presència d'un voltatge reduït i un alentiment de la conducció en la mateixa regió descartava que l'augment de RTG local fos secundari a un artefacte tècnic relacionat amb la pròpia intensitat de la paret aòrtica. Posteriorment, altres autors han confirmat les nostres troballes observant la mateixa relació inversa entre la fibrosi regional i la distància a l'ADes.¹⁶⁵ Això posa de manifest l'interès que genera aquest estudi i la importància dels seus resultats.

El mecanisme exacte pel qual l'ADes està implicada en la gènesis de fibrosi auricular i la relació d'aquesta amb el risc arritmogènic encara està per definir. S'ha hipotetitzat que atès que la pressió intracavitària de l'ADes és notablement més elevada que la de l'AE, es produeix un impacte i un estirament repetitiu del teixit auricular a conseqüència dels cicles de distensió-compensació successius que presenta l'aorta. L'estirament crònic de la paret auricular activa directament els fibroblasts del miocardi, indueix la síntesis de col·lagen i promou alteracions de la conducció elèctrica,¹⁶⁶ almenys en part secundàriament a l'activació dels receptors sensibles a l'estirament que presenten els fibroblasts.¹⁶⁷ És plausible doncs que un trauma crònic i repetitiu de l'ADes sobre l'AE adjacent produeixi una fibrosi auricular local.¹⁶⁶ Si això és cert, s'esperaria un gradient de fibrosi epicardi-endocardi; malauradament, no s'ha pogut comprovar

donada la resolució de la RMC-RTG en l'avaluació de la fibrosi a través del gruix de la paret auricular. En qualsevol cas, les dades dels models animals suggereixen que sovint la fibrosi es produeix en el costat epicàrdic de la paret auricular.¹⁶⁸ Futurs estudis que analitzin la fibrosi regional al voltant de la VPIE amb la histologia, tant en pacients amb FA com en controls sans, són necessaris per confirmar aquestes hipòtesis etiopatogèniques.

Hipertensió arterial crònica

La HTA és una de les principals causes de FA a la comunitat degut al manteniment d'una pressió intracavitària elevada de forma crònica i anomalies neurohormonals i autonòmiques associades que desencadenen una remodelació patològica complexa que implica dilatació auricular, augment de fibrosi i conducció heterogènia.¹⁶⁹

En el nostre estudi, la HTA es va relacionar amb una major extensió de fibrosi en la regió adjacent a la VPIE, però aquesta relació no va resultar significativa. Ara bé, la HTA va resultar ser l'únic predictor en la reducció de la distància entre l'ADes i la paret auricular posterior. L'explicació d'aquest fenomen encara s'ha de definir, però podria ser conseqüència de la dilatació de l'aorta toràcica subseqüent al manteniment de pressions elevades de forma crònica, tal com ja s'ha descrit prèviament amb l'arrel aòrtica. Malauradament els nostres resultats no han pogut confirmar aquesta hipòtesi. En qualsevol cas, aquest estudi suggereix que la HTA podria promoure el substrat arritmogènic i la conseqüent FA, no només a partir de la sobrecàrrega hemodinàmica, sinó també indirectament a través del trauma directe extrínsec i repetitiu a la paret auricular.

Implicacions pronòstiques de la fibrosi regional

Diversos estudis han demostrat que l'extensió de fibrosi auricular prediu l'efectivitat de l'ablació en pacients amb FA, essent més freqüents les recurrències a mesura que la proporció de fibrosi s'incrementa.^{1,170} No obstant, aquests estudis valoren la fibrosi auricular global i pocs estudis han analitzat la implicació específica de la fibrosi regional. La poca evidència que existeix sembla suggerir que és l'extensió total de fibrosi i no la seva localització concreta el que determina el pronòstic final de l'ablació.¹⁷¹ Contràriament al estudis previs, les nostres dades suggereixen que l'extensió de fibrosi localitzada a l'àrea adjacent a la VPIE podria reunir la major part d'aquest poder predictiu. En aquest cas, és aquesta fibrosi regional i no la fibrosi total la que mostra un valor pronòstic després de l'ablació. Les aurícules relativament sanes dels pacients inclosos, en comparació amb les aurícules dels pacients d'estudis previs que presentaven fibrosi més extensa, podria explicar part dels resultats obtinguts.

Cal destacar que l'efecte arritmogènic de la proximitat entre AE i ADes ha generat interès en diferents aspectes de la seva fisiopatologia. Recentment s'ha publicat un estudi en pacients amb FA que es sotmetien a crioablació de VP on es descriu un efecte "radiador" de l'ADes que redueix l'eficàcia del procediment. Es va observar que la presència d'empremta aòrtica en la porció posterior de la VPIE a nivell ostial augmentava el temps fins a l'aïllament de la VP i la temperatura mínima assolida, mostrant un efecte d'escalfament en la cinètica de les criolesions. A nivell de resultats, els pacients amb menor distància AE-ADes i presència d'empremta aòrtica, presentaven

una tendència a presentar major taxa de recurrències.¹⁷² En l'ablació mitjançant RF, la implicació del efecte "radiador" de l'ADes encara està per determinar.

En els darrers anys s'ha prioritzat el desenvolupament de les tècniques d'ablació per adquirir una visió més personalitzada, adequant la tècnica al substrat concret de cada pacient amb FA de forma individualitzada. S'ha vist que la fibrosi auricular extensa augmenta el risc de recurrència, però el potencial arritmogènic de la fibrosi regional en l'inici i manteniment de l'arrítmia està encara per definir. Els nostres resultats suggereixen la necessitat de nous estudis prospectius que analitzin la implicació i la relació entre si de la distància AE-ADes, la HTA i la fibrosi regional en el pronòstic de la FA.

RMC-RTG aplicada a l'ablació de FA

Tot i una millora significativa en els darrers anys de la tecnologia aplicada a l'electrofisiologia, els resultats en l'ablació en la FA segueixen sent subòptims, amb una proporció remarcable de recurrències a llarg termini.¹⁷³ Durant temps la tècnica s'ha focalitzat en reduir els possibles *gaps* en l'aïllament de VP i la realització de lesions més transmural. No obstant això, a pesar de centrar-se en assolir un aïllament complet i durable de les VP, l'aïllament incomplet de les mateixes no sempre implica recurrència.^{2,174} D'altra banda, no és infreqüent observar reaparició de l'arrítmia en pacients que mostren aïllament complet de les quatre VP. Aquestes dades suggereixen l'existència de substrat arritmogènic fora de les VP, i la necessitat d'abordar-lo de forma precisa per augmentar la taxa d'èxit del procediment.

En els darrers treballs d'aquesta tesi, analitzem el possible benefici diagnòstic i terapèutic de l'aplicació de la RMC per a guiar els procediments d'ablació de la FA, tant en la detecció i ablació de *gaps* en procediments de reablació, com en l'ablació dirigida a la fibrosi auricular primària.

Identificació i ablació de *gaps*

Aquesta capacitat permet identificar àrees de discontinuïtat en les línies d'ablació realitzades, és a dir, identificar els potencials *gaps* elèctrics. La literatura prèvia mostra la RMC-RTG com una eina potent per a la identificació i caracterització dels *gaps* en l'aïllament de VP, demostrant que la seva longitud absoluta o, especialment, la longitud relativa, és un valor predictiu de recurrències.¹¹⁴ No obstant, si aquestes discontinuïtats en el RTG representen veraders *gaps* elèctrics que poden servir per guiar procediments d'ablació és encara controvertit.^{113,130}

En els procediments de reablació, l'ús del MEA presenta certes limitacions respecte la RMC-RTG. Algunes dificultats tècniques pròpies ja s'han comentat en apartats previs: la falta de contacte, la detecció de senyal de camp llunyà o la obtenció de mapes de baixa densitat, per exemple. En el cas concret de la detecció de *gaps*, la realització del MEA s'enfoca a detectar la senyal més precoç mitjançant l'ús d'un catèter localitzat dins de la VP. Això comporta la dificultat afegida de que el dipol explorador del catèter no sempre coincideix amb el *gap*, localitzant la senyal objectiu de l'ablació en una zona a certa distància de la real. A més, els vectors d'activació en la unió vena-aurícula no sempre segueixen una línia recta, el que pot incrementar aquest desplaçament.

El nostre estudi de casos i controls demostra per primera vegada que l'ús de la RMC-RTG s'associa a un menor risc de recurrències respecte a la tècnica convencional basada en el MEA i la utilització d'un catèter de mapeig circular. A més, també evidencia que la RMC-RTG permet reduir el temps de procediment, confirmant troballes previes.¹¹³ Aquests resultats donen suport a la RMC-RTG com una forma acurada i precisa d'identificar els *gaps*, possiblement en relació a la similitud en l'espectre fibròtic entre les lesions de RF i la cicatriu més establerta, on la detecció per RMC ha demostrat els resultats més satisfactoris. A més, cal hipotetitzar que el benefici de l'ablació guiada per RMC en aquest estudi podria haver estat encara més gran si la imatge s'hagués adquirit just després del primer procediment i no abans del procediment de reablació, ja que la precisió de la tècnica es redueix amb el pas del temps, així com demostrem en un treball d'aquesta tesi.¹⁷⁵ Per contra, l'ús de catèters multielèctrode de més recent aparició (Pentaray, Octaray, HDGrid, per exemple) podria haver neutralitzat part del benefici obtingut amb la RMC. En qualsevol cas, el nostre treball demostra la factibilitat i eficàcia de l'ús de la RMC-RTG en el reaïllament de *gaps* en les VP.

Ablació dirigida a la fibrosi auricular

Tant l'extensió global de fibrosi auricular nativa com la fibrosi no aïllada durant un procediment d'ablació són factors associats amb més risc de recurrència en pacients amb FA.² Davant la gran quantitat d'evidència que relaciona la fibrosi amb el desenvolupament d'un substrat arritmogènic, i amb l'objectiu de millorar el rendiment dels procediments d'ablació, s'han dirigit grans esforços en els darrers anys a la recerca en la detecció i aïllament del substrat arritmogènic extra-pulmonar.

S'han analitzat diferents mètodes per a detectar la fibrosi miocàrdica però, fins avui en dia, el mapeig invasiu endocavitari segueix sent l'estàndard d'or en la pràctica clínica habitual. Les zones de baix voltatge han demostrat ser potencial substrat arritmogènic i la seva presència s'ha relacionat amb més recurrències de FA després de l'ablació.⁹⁵ A més, l'ablació de zones de baix voltatge afegida a l'aïllament de VP ha demostrat resultats prometedors en pacients amb FA persistent en estudis no aleatoritzats^{96,108} i, en els darrers mesos, fins i tot en treballs aleatoritzats.^{150,151} No obstant, encara hi ha evidència contradictòria.¹⁷⁶ Això és deu en part a que el registre del voltatge auricular presenta importants limitacions tècniques i la seva reducció no sempre correlaciona amb un substrat arritmogènic i fibrosi establerta.¹⁴⁸ La necessitat de valorar el substrat arritmogènic de manera no invasiva justifica el protagonisme que ha adquirit la RMC-RTG en els darrers anys. Inicialment més enfocada a la detecció de *gaps* postablació, els estudis més recents analitzen la seva utilitat en la detecció i aïllament de la fibrosi auricular primària.

L'estudi ALICIA, inclòs en aquesta tesi, va ser el primer treball aleatoritzat que va analitzar el benefici de l'ablació dirigida a la fibrosi mitjançant l'ús de la RMC-RTG. Els resultats no van demostrar cap benefici addicional respecte la tècnica convencional d'aïllament de VP. Això podria explicar-se en part per la inclusió a l'estudi de pacients relativament sans, molts d'ells amb FA paroxística que presentaven aurícules poc remodelades. En concret, només el 50% dels pacients presentava fibrosi fora de les VP i aquesta predominava en la zona ostial de la VPIE, regió que pot ser inclosa dins de la pròpia línia d'ablació convencional, cosa que podria actuar com a factor de confusió. No

obstant, aquesta hipòtesis ha estat desmentida *a posteriori* per l'estudi DECAAF II, el segon treball aleatoritzat en analitzar el possible benefici de l'ablació de la fibrosi guiada per RMC-RTG.¹⁷⁷ Tot i incloure una cohort de més de 800 pacients amb FA persistent, i que aquests mostraven un ampli rang d'extensió fibròtica auricular, l'ablació de fibrosi dirigida per RMC-RTG tampoc va mostrar millorar els resultats respecte a la tècnica convencional (Figura 12).

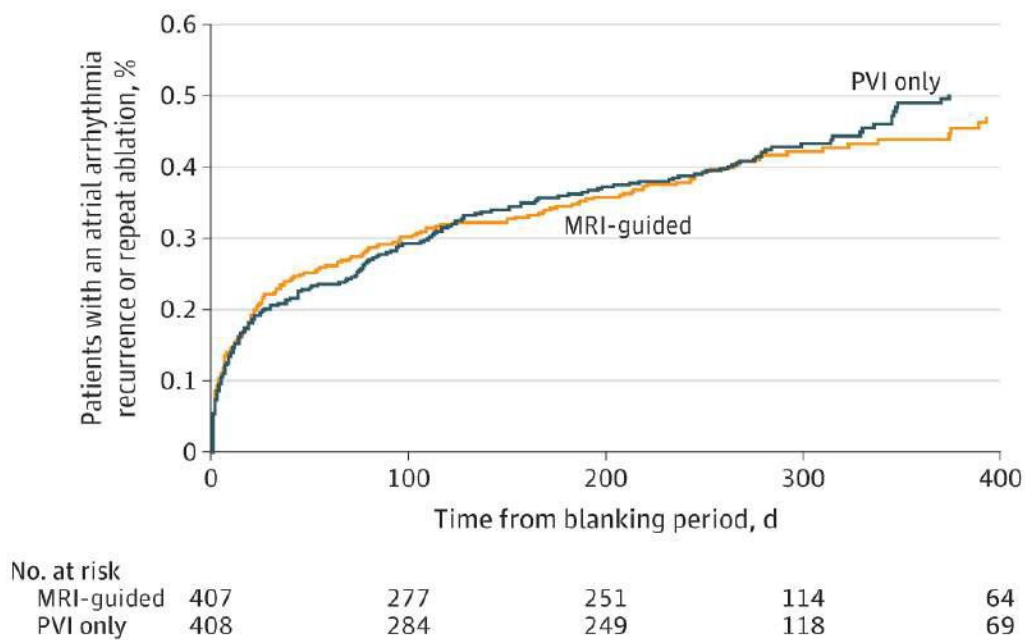


Figura 12. Anàlisi de recurrència d'arrítmies auriculars en el seguiment postablació en l'estudi DECAAF II. Es va realitzar el seguiment després del període de blanqueig de 90 dies. MRI, ressonància magnètica; PVI, aïllament de venes pulmonars. Imatge reproduïda de Marrouche i col·laboradors.¹⁷⁷

L'efecte neutre que ha mostrat l'ablació dirigida a la fibrosi primària detectada mitjançant RTG-RMC podria explicar-se per la poca precisió de la RMC per a detectar la fibrosi no compacta, per un abordatge inadequat o poc definit durant el procediment d'ablació, o per un coneixement incomplet de la contribució exacta de la fibrosi en la fisiopatologia de la FA. És menys probable justificar-ho per la pròpia progressió de la

malaltia, en la qual la fibrosi auricular s'estendria després de l'ablació a àrees prèviament no fibròtiques.

La falta de comprensió sobre el mecanisme pels quals la fibrosi s'inicia i facilita la perpetuació i el manteniment de l'arrítmia, i com aquesta fibrosi s'objectiva en les diverses eines disponibles, és una de les causes més probables d'aquests decebedors resultats. En els diversos estudis d'aquesta tesi s'han observat diferents tipus de fibrosi que coexisteixen a nivell auricular (fibrosi compacta o intersticial, distribució difusa o regional...), i com la seva contribució al desenvolupament de l'arrítmia pot ser desigual.¹⁷⁸ D'una banda, la distribució espacial de la fibrosi és rellevant, ja que aquella que es localitza en la proximitat de l'ADes sembla contribuir de forma més important a la FA que la fibrosi auricular global. De l'altra, el tipus de fibrosi també podria contribuir de forma decisiva als fenòmens electrofisiològics bàsics que mantenen aquesta arrítmia. La fibrosi intersticial presenta un comportament dinàmic més marcat i unes propietats elèctriques més variables en funció del ritme auricular que la fibrosi compacta, però la seva completa caracterització està encara per definir. No tota la fibrosi auricular participa de la mateixa forma en la fisiopatologia de la FA, i les tècniques d'imatge actuals no tenen prou precisió i resolució per diferenciar característiques tissulars concretes ni detectar el substrat més difús i incipient. Per aquests motius, i pel fet que la RMC-RTG té un millor rendiment i capacitat de detecció de la fibrosi més establerta, els procediments d'ablació guiats per RMC-RTG podrien dirigir-se especialment a zones de fibrosi amb reduït impacte clínic i deixar sense tractar espectres fibròtics d'alt risc arritmogènic.

Implicacions clíniques

La presència i el rol de la fibrosi auricular en la fisiopatologia de la FA han estat àmpliament estudiades, considerant-se un factor clau del substrat arritmogènic. A més, amb l'aparició d'estudis tan destacats com el DECAAF I, la fibrosi auricular s'ha relacionat estretament amb els resultats de l'ablació, convertint-se en un objectiu directe per reduir les recurrències del procediment.

Els estudis més recents suggereixen que els mecanismes etiopatogènics de la FA poden existir al llarg d'un continu, presentant un electrofenotip molt determinat pel grau de remodelació del substrat miocàrdic subjacent i la seva electroarquitectura. Les tècniques d'ablació actuals, inclosa l'ablació de fibrosi guiada per RMC-RTG, es basen en l'empirisme i no s'adapten de forma individual al mecanisme subjacent de l'arrítmia en cada pacient. Els tractaments dirigits a mida basats en l'electrofenotip de la FA podrien ajudar a millorar les taxes d'èxit en l'ablació, actualment pobres sobretot en el cas de les formes persistents. La RMC-RTG és una tècnica no invasiva que ha demostrat poder detectar fibrosi auricular i exercir un paper en la predicció de l'èxit de l'ablació, sent una tècnica estudiada i validada per investigadors de múltiples centres en els darrers quinze anys. No obstant, l'ús d'aquesta tècnica en l'ablació adreçada a la fibrosi no ha millorat els resultats de l'ablació convencional i això podria relacionar-se en la seva incapacitat de diferenciar entre subtipus de fibrosi, el que sembla essencial per a dirigir l'ablació de forma exclusiva al veritable substrat arritmogènic.

Aquesta tesi intenta descobrir propietats intrínseques del remodelat auricular i de l'espectre fibròtic, valorant el seu comportament i possible implicació en la

fisiopatologia de la FA mentre analitza la seva detecció mitjançant la RMC-RTG. Els resultats obtinguts aprofundeixen en la caracterització del substrat auricular i ajuden a visualitzar les limitacions de les tècniques d'anàlisi actuals. Les hipòtesis generades al llarg de la tesi podrien contribuir a la recerca més actual i al disseny de futurs estudis prospectius i aleatoritzats.

Limitacions

Reconeixem l'existència de limitacions comunes a diversos dels projectes i treballs que componen aquesta tesi. Tot i que els nostres resultats són estadísticament significatius i constitueixen troballes concloents i clínicament rellevants, la mida mostral en els diferents estudis és relativament reduïda. A més, tots els treballs, excepte l'estudi aleatoritzat ALICIA, s'han desenvolupat en un sol centre. Es requereix, doncs, la validació de les troballes en mostres més grans i en diversos centres, per a demostrar la robustesa i validesa externa de les nostres troballes.

Al llarg dels estudis sovint hem designat el MEA o la RMC-RTG com a patrons estàndard, comparadors i subrogats de la fibrosi auricular. No obstant, l'única tècnica que realment pot confirmar la naturalesa del teixit és l'anàlisi histològic, el qual no pot realitzar-se de forma rutinària a la pràctica clínica habitual. Encara que diversos estudis n'avalen el seu ús, la validesa definitiva de les nostres conclusions queda subjecta a un grau raonable de correlació del MEA i la RMC-RTG amb la histologia en la detecció de fibrosi cardíaca.

Finalment, els nostres estudis estan sotmeses a diverses limitacions tècniques, algunes de les quals ja s'han discutit. Cal afegir que, tot i que la majoria dels processos en l'anàlisi de les diverses tècniques d'imatge no requerien la intervenció de l'operador, la segmentació de les imatges de RMC-RTG és semi-automàtica, amb un component manual que podria esbiaixar o limitar l'extrapolació dels resultats. No obstant, en treballs previs del nostre grup hem demostrat una alta reproductibilitat entre operadors experts.¹³⁵

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

Les conclusions d'aquesta tesi són:

- 1 La ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini mostra congruència i correlació amb el mapa electroanatòmic en la caracterització del substrat auricular; major intensitat de píxel s'associa a menor voltatge i velocitat de conducció.
- 2 Tant la ressonància magnètica cardíaca com el mapa electroanatòmic presenten certes limitacions que poden reduir la seva fiabilitat i precisió en la caracterització del substrat auricular i la concordança entre ambdues tècniques.
- 3 El rendiment de la ressonància magnètica cardíaca per detectar i caracteritzar la fibrosi auricular es redueix en els pacients que presenten aurícules esquerres més dilatades.
- 4 La capacitat de la ressonància magnètica cardíaca de detectar lesions secundàries a radiofreqüència és màxima als tres mesos de l'ablació i es redueix posteriorment en el seguiment a llarg termini.
- 5 En condicions d'estrès electrofisiològic funcional del teixit auricular, el mapa electroanatòmic presenta canvis dinàmics que desemmascaren un potencial substrat arritmogènic que es manté silent en condicions basals. Aquest substrat dinàmic apareix predominantment en la zona catalogada de fibrosi intersticial segons la ressonància magnètica cardíaca.

- 6 La zona de cicatriu densa visualitzada per ressonància magnètica cardíaca presenta la millor correlació amb el mapa electroanatòmic, però la correlació de la fibrosis incipient és menys acurada. La fibrosi intersticial es podria visualitzar com a teixit sa, fent reduir la concordança entre ambdues tècniques.
- 7 La distribució de la fibrosi auricular és heterogènia, sent predominant a la zona de l'ostium de la vena pulmonar inferior esquerra. L'extensió d'aquesta fibrosi localitzada es relaciona inversament amb la proximitat a l'aorta descendent, fent sospitar una possible relació etiopatogènica.
- 8 La capacitat pronòstica de la fibrosi auricular depèn en gran part del seu espectre i distribució. La fibrosi regional localitzada a nivell de la vena pulmonar inferior esquerra podria comportar un major risc de recurrència que la fibrosi auricular global en l'ablació de fibril·lació auricular.
- 9 L'ús de la ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini en procediments de reablació de fibril·lació auricular per a detectar i guiar l'aïllament de *gaps* elèctrics, s'associa a procediments més curts i a menor taxa de recurrència.
- 10 L'ablació de fibril·lació auricular dirigida a la fibrosi auricular primària mitjançant l'anàlisi per ressonància magnètica cardíaca amb realç tardà de gadolini no ha demostrat reduir les recurrències respecte a la tècnica convencional.

BIBLIOGRAFIA

1. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311(5):498–506.
2. Akoum N, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Cates J, Marchlinski F, et al. MRI Assessment of Ablation-Induced Scarring in Atrial Fibrillation: Analysis from the DECAAF Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(5):473–80.
3. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*. 2000;101(12):1409–17.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Bax JJ, Boriani G, Dan GA, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498.
5. Inoue K, Kurotobi T, Kimura R, Toyoshima Y, Itoh N, Masuda M, et al. Trigger-based mechanism of the persistence of atrial fibrillation and its impact on the efficacy of catheter ablation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2012;5(2):295–301.
6. Nery PB, Thornhill R, Nair GM, Pena E, Redpath CJ. Scar-based catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(1):1–9.
7. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, et al. Detection and Quantification of Left Atrial Structural Remodeling With Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2009;119(13):1758–67.
8. Khasnis A, Thakur RK. Atrial Fibrillation: A Historical Perspective. *Cardiol Clin*. 2009;27(1):1–12.
9. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJV, Stewart S. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1807–24.
10. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet*. 2015;386(9989):154–62.
11. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the united states. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):313–20.

12. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The framingham heart study. *Circulation*. 2004;110(9):1042–6.
13. Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiology of Atrial Fibrillation in Spain in the Past 20 Years. *Rev Española Cardiol*. 2013;66(7):561–5.
14. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217–21.
15. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: Temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484–92.
16. Haïssaguerre M, Jaïs PSD. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Impulses Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med*. 1999;7(2):65.
17. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: A mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):204–16.
18. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1964;67(2):200–20.
19. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kléber AG, Legato MJ, Rosen MR, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;103(5):769–77.
20. Nattel S, Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJM, Rivard L. Mechanisms of atrial fibrillation: Lessons from animal models. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;48(1):9–28.
21. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation with or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(7):628–36.
22. Haïssaguerre M, Shah AJ, Cochet H, Hocini M, Dubois R, Efimov I, et al. Intermittent drivers anchoring to structural heterogeneities as a major pathophysiological mechanism of human persistent atrial fibrillation. *J Physiol*. 2016;594(9):2387–98.
23. Van der Does LJME, Kik C, Bogers AJJC, Allessie MA, de Groot NMS. Dynamics of Endo- and Epicardial Focal Fibrillation Waves at the Right Atrium in a Patient With Advanced Atrial Remodelling. *Can J Cardiol*. 2016;32(10):1260.e19-1260.e21.
24. Parameswaran R, Kalman JM, Royse A, Goldblatt J, Larobina M, Watts T, et al. Endocardial-Epicardial Phase Mapping of Prolonged Persistent Atrial Fibrillation Recordings: High Prevalence of Dissociated Activation Patterns. *Circ Arrhythmia*

Electrophysiol. 2020;13(8):e008512.

25. Li Y, Jian Z, Yang ZY, Chen L, Wang XF, Ma RY, et al. Increased expression of connective tissue growth factor and transforming growth factor-beta-1 in atrial myocardium of patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiol.* 2013;124(4):233–40.
26. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2017;136(6):583–96.
27. Brandes A, Smit MD, Nguyen BO, Rienstra M, Van Gelder IC. Risk factor management in atrial fibrillation. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* 2018;7(2):118–27.
28. Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N, Tieleman RG, Van Der Harst P, Hillege HL, et al. Incidence of Atrial Fibrillation and Relationship With Cardiovascular Events, Heart Failure, and Mortality A Community-Based Study From the Netherlands. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(9):1000–7.
29. Goette A, Lendeckel U. Atrial cardiomyopathy: Pathophysiology and clinical implications. *Cells.* 2021;10(10):2605.
30. Guichard JB, Nattel S. Atrial Cardiomyopathy: A Useful Notion in Cardiac Disease Management or a Passing Fad? *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):756–65.
31. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995;92(7):1954–68.
32. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical , contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002;54(2):230–46.
33. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: Atrial remodeling of a different sort. *Circulation.* 1999;100(1):87–95.
34. Kazbanov IV, Ten Tusscher K, Panfilov AV. Effects of Heterogeneous Diffuse Fibrosis on Arrhythmia Dynamics and Mechanism. *Sci Rep.* 2016;6(2):1–14.
35. Xu J, Cui G, Esmailian F, Plunkett M, Marelli D, Ardehali A, et al. Atrial Extracellular Matrix Remodeling and the Maintenance of Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2004;109(3):363–8.
36. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V. Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistency of Atrial Fibrillation But Not With Age. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2225–32.
37. Burstein B, Nattel S. Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):802–9.
38. Richter B, Gwechenberger M, Socas A, Zorn G, Albinni S, Marx M, et al. Time course of markers of tissue repair after ablation of atrial fibrillation and their relation to left atrial

- structural changes and clinical ablation outcome. *Int J Cardiol.* 2011;152(2):231–6.
39. Leask A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis: TGF β , angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation. *Circ Res.* 2010;106(11):1675–80.
 40. Kakkar R, Lee RT. Intramyocardial fibroblast myocyte communication. *Circ Res.* 2010;106(1):47–57.
 41. Jiang Z, Dai L, Song Z, Li H, Shu M. Association between C-reactive protein and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: A meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2013;36(9):548–54.
 42. Souders CA, Bowers SLK, Baudino TA. Cardiac fibroblast: The renaissance cell. *Circ Res.* 2009;105(12):1164–76.
 43. Silver MA, Pick R, Brilla CG, Jalil JE, Janicki JS, Weber KT. Reactive and reparative fibrillar collagen remodelling in the hypertrophied rat left ventricle: Two experimental models of myocardial fibrosis. *Cardiovasc Res.* 1990;24(9):741–7.
 44. Assayag P, Carré F, Chevalier B, Delcayre C, Mansier P, Swynghedauw B. Compensated cardiac hypertrophy: Arrhythmogenicity and the new myocardial phenotype. I. Fibrosis. *Cardiovasc Res.* 1997;34(3):439–44.
 45. Grammer JB, Böhm J, Dufour A, Benz M, Lange R, Bauernschmitt R. Atrial fibrosis in heart surgery patients. Decreased collagen III/I ratio in postoperative atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol.* 2005;100(3):288–94.
 46. Rossi MA. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *J Hypertens.* 1998;16(7):1031–41.
 47. Hansen B, Zhao J, Fedorov V. Fibrosis and Atrial Fibrillation: Computerized and Optical Mapping. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(6): 531-46.
 48. Nattel S, Opie L. Controversies in Cardiology 3 Controversies in atrial fibrillation. *Lancet.* 2006;1(9506):262–72.
 49. Bhatt HV, Fischer GW. Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Options. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(5):1333–40.
 50. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, et al. Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2005;352(18):1861–72.
 51. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace.* 2011;13(3):329–45.
 52. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term,

- randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: The dionysos study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(6):597–605.
53. Donovan KD, Power BM, Hockings BEF, Dobb GJ, Lee K. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1995;75(10):693–7.
 54. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): A randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9244):1789–94.
 55. Hagens VE, Crijns HJGM, Van Veldhuisen DJ, Van Den Berg MP, Rienstra M, Rancho A V., et al. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: Results from the RAtE Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Am Heart J*. 2005;149(6):1106–11.
 56. Wyse, DG; Waldo, A; DiMarco, J, Domanski, M; Rosenberg, Y; Schron, E; Kellen J. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825–33.
 57. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et. Relationships between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109(12):1509–13.
 58. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305–16.
 59. Conolly SJ, Ezekowitz MD, Salim Y, Eikelboom J, Oldgren J, Parekk A, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51.
 60. Patel ML, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):883–91.
 61. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–92.
 62. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093–104.
 63. Muscente F, De Caterina R. The new in anticoagulation: factor XI inhibitors. *Eur Hear J*. 2023;25(Suppl B):B65–8.
 64. Chaudhary R, Sharma T, Garg J, Sukhi A, Bliden K, Tantry U, et al. Direct oral anticoagulants: a review on the current role and scope of reversal agents. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(2):271–86.

65. Boersma L V, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm*. 2017;14(9):1302–8.
66. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369–429.
67. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation*. 1999;100(11):1203–8.
68. Letsas KP, Efremidis M, Charalampous C, Tsikrikas S, Sideris A. Current ablation strategies for persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:376969.
69. Verma A, Jiang C, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1812–22.
70. Verma A, Macle L. Persistent Atrial Fibrillation Ablation: Where Do We Go From Here? *Can J Cardiol*. 2018;34(11):1471–81.
71. De Lurgio DB. Tailored Ablation Beyond the Pulmonary Veins for Persistent Atrial Fibrillation: Any Closer to Our Holy Grail? *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(7):892–4.
72. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun J, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36(5):393–4.
73. Sørensen SK, Johannessen A, Worck R, Hansen ML, Hansen J. Radiofrequency Versus Cryoballoon Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Durability of Pulmonary Vein Isolation and Effect on Atrial Fibrillation Burden: The RACE-AF Randomized Controlled Trial. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2021;14(5):E009573.
74. McBride S, Avazzadeh S, Wheatley AM, O'Brien B, Coffey K, Elahi A, et al. Ablation modalities for therapeutic intervention in arrhythmia-related cardiovascular disease: Focus on electroporation. *J Clin Med*. 2021;10(12):2657.
75. Verma A. The techniques for catheter ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation : a systematic review. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(11):17-24.
76. O'Neill MD, Jaïs P, Takahashi Y, Jönsson A, Sacher F, Hocini M, et al. The stepwise ablation approach for chronic atrial fibrillation - Evidence for a cumulative effect. *J Interv Card Electrophysiol*. 2006;16(3):153–67.
77. Faustino M, Pizzi C, Agricola T, Xhyheri B, Costa GM, Flacco ME, et al. Stepwise ablation

- approach versus pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: Randomized controlled trial. *Heart Rhythm*. 2015;12(9):1907–15.
78. Tilz RR, Lenz C, Sommer P, Roza MS, Sarver AE, Williams CG, et al. Focal Impulse and Rotor Modulation Ablation vs. Pulmonary Vein isolation for the treatment of paroxysmal Atrial Fibrillation: results from the FIRMAP AF study. *Europace*. 2021;23(5):722–30.
 79. Rosa G, Quintanilla JG, Salgado R, González-ferrer JJ, Cañadas-godoy V. Mapping technologies for catheter ablation of atrial fibrillation beyond pulmonary vein isolation. *Eur Cardiol*. 2021;16:e21.
 80. Pereira H, Niederer S, Rinaldi CA. Electrocardiographic imaging for cardiac arrhythmias and resynchronization therapy. *Europace*. 2020;22(10):1447–62.
 81. Salinet J, Molero R, Schlindwein FS, Karel J, Rodrigo M, Rojo-Álvarez JL, et al. Electrocardiographic Imaging for Atrial Fibrillation: A Perspective From Computer Models and Animal Experiments to Clinical Value. *Front Physiol*. 2021;12:653016.
 82. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest among Patients with Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(13):1261–74.
 83. Wu G, Huang H, Cai L, Yang Y, Liu X, Yu B, et al. Long-term observation of catheter ablation vs. pharmacotherapy in the management of persistent and long-standing persistent atrial fibrillation (CAPA study). *Europace*. 2021;23(5):731–9.
 84. Song J, Zhang Q, Ye L, Zheng Y, Wang L. The comparison of catheter ablation on hard outcomes versus medical treatment for atrial fibrillation patients: A meta-analysis of randomized, controlled trials with trial sequential analysis. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262702.
 85. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e004549.
 86. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, John Camm A, Chen SA, et al. 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. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;33(2):171–257.
 87. Brachmann J, Sohns C, Andresen D, Siebels J, Sehner S, Boersma L, et al. Atrial Fibrillation Burden and Clinical Outcomes in Heart Failure: The CASTLE-AF Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(5):594–603.

88. Benali K, Khairy P, Hammache N, Petzl A, Da Costa A, Verma A, et al. Procedure-Related Complications of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(21):2089–99.
89. Herfkens RJ, Higgins CB, Hricak H, Lipton MJ, Crooks LE, Lanzer P, et al. Nuclear magnetic resonance imaging of the cardiovascular system: Normal and pathologic findings. *Radiology*. 1983;147(3):749–59.
90. Iles LM, Ellims AH, Llewellyn H, Hare JL, Kaye DM, McLean CA, et al. Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):14–22.
91. Hopman LHGA, Bhagirath P, Mulder MJ, Eggink IN, Van Rossum AC, Allaart CP, et al. Quantification of left atrial fibrosis by 3D late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation: impact of different analysis methods. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(9):1182–90.
92. McGann C, Akoum N, Patel A, Kholmovski E, Revelo P, Damal K, et al. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2014;7(1):23–30.
93. Yamaguchi T, Otsubo T, Takahashi Y, Nakashima K, Fukui A, Hirota K, et al. Atrial Structural Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation Is a Diffuse Fibrotic Process: Evidence From High-Density Voltage Mapping and Atrial Biopsy. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(6):e024521.
94. Krul SPJ, Berger WR, Smit NW, Van Amersfoorth SCM, Driessen AHG, Van Boven WJ, et al. Atrial fibrosis and conduction slowing in the left atrial appendage of patients undergoing thoracoscopic surgical pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2015;8(2):288–95.
95. Masuda M, Fujita M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, et al. Left atrial low-voltage areas predict atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2018;257:97–101.
96. Jadidi AS, Lehrmann H, Keyl C, Sorrel J, Markstein V, Minners J, et al. Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Targeting Low-Voltage Areas With Selective Activation Characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(3):e002962.
97. Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richter S, et al. Tailored Atrial Substrate Modification Based on Low-Voltage Areas in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(5):825–33.
98. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic

- resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119(13):1758–67.
99. Spragg DD, Khurram I, Zimmerman SL, Yarmohammadi H, Barcelon B, Needleman M, et al. Initial experience with magnetic resonance imaging of atrial scar and co-registration with electroanatomic voltage mapping during atrial fibrillation: Success and limitations. *Heart Rhythm*. 2012;9(12):2003–9.
 100. Malcolme-Lawes LC, Juli C, Karim R, Bai W, Quest R, Lim PB, et al. Automated analysis of atrial late gadolinium enhancement imaging that correlates with endocardial voltage and clinical outcomes: A 2-center study. *Heart Rhythm*. 2013;10(8):1184–9.
 101. Chen J, Arentz T, Cochet H, Müller-Edenborn B, Kim S, Moreno-Weidmann Z, et al. Extent and spatial distribution of left atrial arrhythmogenic sites, late gadolinium enhancement at magnetic resonance imaging, and low-voltage areas in patients with persistent atrial fibrillation: Comparison of imaging vs. electrical parameters of fibro. *Europace*. 2019;21(10):1484–93.
 102. Fukumoto K, Habibi M, Ipek EG, Zipunnikov V, Spragg D, Ashikaga H, et al. Association of Left Atrial Local Conduction Velocity With Late Gadolinium Enhancement on Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(3):e002897.
 103. Khurram IM, Habibi M, Gucuk Ipek E, Chrispin J, Yang E, Fukumoto K, et al. Left Atrial LGE and Arrhythmia Recurrence Following Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal and Persistent AF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(2):142–8.
 104. Habibi M, Lima JAC, Gucuk Ipek E, Zimmerman SL, Zipunnikov V, Spragg D, et al. The association of baseline left atrial structure and function measured with cardiac magnetic resonance and pulmonary vein isolation outcome in patients with drug-refractory atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2016;13(5):1037–44.
 105. Dodson JA, Neilan TG, Shah R V, Farhad H, Abbasi SA, Jerosch-herold M, et al. Left Atrial Passive Emptying Function Determined by Cardiac Magnetic Resonance Predicts Atrial Fibrillation Recurrence after Pulmonary Vein Isolation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(4):586–92.
 106. Bisbal F, Guiu E, Calvo N, Marin D, Berruezo A, Arbelo E, et al. Left atrial sphericity: A new method to assess atrial remodeling. impact on the outcome of atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(7):752–9.
 107. Bisbal F, Alarcón F, Ferrero-De-Loma-Osorio A, González-Ferrer JJ, Alonso C, Pachón M, et al. Left atrial geometry and outcome of atrial fibrillation ablation: Results from the multicentre LAGO-AF study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(9):1002–9.
 108. Takanori Y, Tsuchiya, T, Nakahara S, Fukui A, Nagamoto Y, Murotani K, et al. Efficacy of

- left atrial voltage-based catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:1055–63.
109. Kottkamp H, Schreiber D, Moser F, Rieger A. Therapeutic Approaches to Atrial Fibrillation Ablation Targeting Atrial Fibrosis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(7):643–53.
 110. Fochler F, Yamaguchi T, Kheirkahan M, Kholmovski EG, Morris AK, Marrouche NF. Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging Guided Treatment of Post-Atrial Fibrillation Ablation Recurrent Arrhythmia. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2019;12(8):1–10.
 111. Ouyang F, Antz M, Ernst S, Hachiya H, Mavrakis H, Deger FT, et al. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: Lessons from double lasso technique. *Circulation*. 2005;111(2):127–35.
 112. Ranjan R, Kholmovski EG, Blauer J, Vijayakumar S, Volland NA, Salama ME, et al. Identification and acute targeting of gaps in atrial ablation lesion sets using a real-time magnetic resonance imaging system. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2012;5(6):1130–5.
 113. Bisbal F, Guiu E, Cabanas-Grandío P, Berruezo A, Prat-Gonzalez S, Vidal B, et al. CMR-guided approach to localize and ablate gaps in repeat AF ablation procedure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(7):653–63.
 114. Linhart M, Alarcon F, Borràs R, Benito EM, Chipa F, Cozzari J, et al. Delayed Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging Detected Anatomic Gap Length in Wide Circumferential Pulmonary Vein Ablation Lesions Is Associated With Recurrence of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(12):e006659.
 115. Boyle PM, Zghaib T, Zahid S, Ali RL, Deng D, Franceschi WH, et al. Computationally guided personalized targeted ablation of persistent atrial fibrillation. *Nat Biomed Eng*. 2019;3(11):870–9.
 116. Lardo AC, McVeigh ER, Jumrussirikul P, Berger RD, Calkins H, Lima J, et al. Visualization and temporal/spatial characterization of cardiac radiofrequency ablation lesions using magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2000;102(6):698–705.
 117. Soto-iglesias D, Butakoff C, Andreu D, Fernández-armenta J, Berruezo A, Camara O. Integration of electro-anatomical and imaging data of the left ventricle : An evaluation framework. *Med Image Anal*. 2016;32:131–44.
 118. Chubb H, Harrison JL, Weiss S, Krueger S, Koken P, Bloch L, et al. Development, Preclinical Validation, and Clinical Translation of a Cardiac Magnetic Resonance - Electrophysiology System With Active Catheter Tracking for Ablation of Cardiac Arrhythmia. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(2):89–103.

119. Wenker S, Van Lieshout C, Frederix G, Van Der Heijden J, Loh P, Chamuleau SAJ, et al. MRI-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: What is good enough? An early health technology assessment. *Open Hear*. 2019;6(2):1–7.
120. Litjens G, Ciompi F, Wolterink JM, de Vos BD, Leiner T, Teuwen J, et al. State-of-the-Art Deep Learning in Cardiovascular Image Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8P1):1549–65.
121. Tao Q, Ipek EG, Shahzad R, Berendsen FF, Nazarian S, van der Geest RJ. Fully automatic segmentation of left atrium and pulmonary veins in late gadolinium-enhanced MRI: Towards objective atrial scar assessment. *J Magn Reson Imaging*. 2016;44(2):346–54.
122. Jamart K, Xiong Z, Maso Talou GD, Stiles MK, Zhao J. Mini Review: Deep Learning for Atrial Segmentation From Late Gadolinium-Enhanced MRIs. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:86.
123. Khurram IM, Beinart R, Zipunnikov V, Dewire J, Yarmohammadi H, Sasaki T, et al. Magnetic resonance image intensity ratio, a normalized measure to enable interpatient comparability of left atrial fibrosis. *Heart Rhythm*. 2014;11(1):85–92.
124. Eichenlaub M, Mueller-Edenborn B, Minners J, Figueras RM, Rubio-Forcada B, Vallès A, et al. Comparison of various late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging methods with high-definition voltage and activation mapping for detection of atrial cardiomyopathy. *Europace*. 2022;24(7):1102–11.
125. Bijvoet GP, Nies HMJM, Holtackers RJ, Linz D, Adriaans BP, Nijveldt R, et al. Correlation between Cardiac MRI and Voltage Mapping in Evaluating Atrial Fibrosis: A Systematic Review. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2022;4(5):e220061.
126. Sramko M, Peichl P, Wichterle D, Tintera J, Weichet J, Maxian R, et al. Clinical value of assessment of left atrial late gadolinium enhancement in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2015;179:351–7.
127. Kapa S, Desjardins B, Ph D, Callans DJ, Marchlinski FE, Dixit S. Contact Electroanatomic Mapping Derived Voltage Criteria for Characterizing Left Atrial Scar in Patients Undergoing Ablation for Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(10):1044–52.
128. Jadidi AS, Cochet H, Shah AJ, Kim SJ, Duncan E, Miyazaki S, et al. 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(9):802–12.
129. Kuo L, Zado E, Frankel D, Santangelli P, Arkles J, Han Y, et al. Association of left atrial high-resolution late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance with electrogram abnormalities beyond voltage in patients with atrial fibrillation. *Circ*

- Arrhythmia Electrophysiol.* 2020;13(2):e007586.
130. Harrison JL, Sohns C, Linton NW, Karim R, Williams SE, Rhode KS, et al. Repeat left atrial catheter ablation: cardiac magnetic resonance prediction of endocardial voltage and gaps in ablation lesion sets. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(2):270–8.
 131. Benito EM, Carlosena-Remirez A, Guasch E, Prat-González S, Perea RJ, Figueras R, et al. Left atrial fibrosis quantification by late gadolinium-enhanced magnetic resonance: a new method to standardize the thresholds for reproducibility. *Europace.* 2017;19(8):1272–9.
 132. Garre P, Sara V, Ferro E, Althoff T, Roca-luque I. Impact of LGE-MRI in Arrhythmia Ablation. *Appl Sci.* 2023;13(6):3862.
 133. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008 Apr;1(1):62–73.
 134. Coveney S, Cantwell C, Roney C. Atrial conduction velocity mapping: clinical tools, algorithms and approaches for understanding the arrhythmogenic substrate. *Med Biol Eng Comput.* 2022;60(9):2463–78.
 135. Margulescu AD, Nuñez-García M, Alarcón F, Benito EM, Enomoto N, Cozzari J, et al. Reproducibility and accuracy of late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance measurements for the detection of left atrial fibrosis in patients undergoing atrial fibrillation ablation procedures. *Europace.* 2019;21(5):724–31.
 136. Miyazaki S, Kuwahara T, Kobori A, Takahashi Y, Takei A, Sato A, et al. Preprocedural predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein antrum isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: Long-term follow-up results. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(6):621–5.
 137. Benali K, Barré V, Hermida A, Galand V, Milhem A, Philibert S, et al. Recurrences of Atrial Fibrillation Despite Durable Pulmonary Vein Isolation: The PARTY-PVI Study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2023;16(3):e011354.
 138. Li DL, El Hajjar AH, Ayoub T, Zhang Y, Huang C, Kholmovski EG, et al. Left atrial volume affects the correlation of voltage map with magnetic resonance imaging. *J Interv Card Electrophysiol.* 2023 Mar 27.
 139. Den Uijl DW, Cabanelas N, Benito EM, Figueras R, Alarcón F, Borràs R, et al. Impact of left atrial volume, sphericity, and fibrosis on the outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(5):740–6.
 140. Jáuregui B, Soto-Iglesias D, Penela D, Acosta J, Fernández-Armenta J, Linhart M, et al. Follow-Up After Myocardial Infarction to Explore the Stability of Arrhythmogenic Substrate: The Footprint Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(2):207–18.

141. Kheirkhahan M, Baher A, Goldooz M, Kholmovski EG, Morris AK, Csecs I, et al. Left atrial fibrosis progression detected by LGE-MRI after ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020;43(4):402–11.
142. Ghafoori E, Kholmovski EG, Thomas S, Silvernagel J, Angel N, Hu N, et al. Characterization of Gadolinium Contrast Enhancement of Radiofrequency Ablation Lesions in Predicting Edema and Chronic Lesion Size. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(11):1–9.
143. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, et al. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J.* 2012;33(10):1268–78.
144. Richardson WJ, Clarke SA, Alexander Quinn T, Holmes JW. Physiological implications of myocardial scar structure. *Compr Physiol.* 2015;5(4):1877–909.
145. Hinderer S, Schenke-Layland K. Cardiac fibrosis – A short review of causes and therapeutic strategies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;146:77–82.
146. Nguyen TP, Qu Z, Weiss JN. Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis: The road to repair is paved with perils. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;70:83–91.
147. Qureshi NA, Kim SJ, Cantwell CD, Afonso VX, Bai W, Ali RL, et al. Voltage during atrial fibrillation is superior to voltage during sinus rhythm in localizing areas of delayed enhancement on magnetic resonance imaging : An assessment of the posterior left atrium in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2019;16(9):1357–67.
148. Wong GR, Nalliah CJ, Lee G, Voskoboinik A, Prabhu S, Parameswaran R, et al. Dynamic Atrial Substrate During High-Density Mapping of Paroxysmal and Persistent AF. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5(11):1265-1277.
149. Williams SE, Linton NWF, Harrison J, Chubb H, Whitaker J, Gill J, et al. Intra-Atrial Conduction Delay Revealed by Multisite Incremental Atrial Pacing is an Independent Marker of Remodeling in Human Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(9):1006–17.
150. Huo Y, Gaspar T, Schönbauer R, Wójcik M, Fiedler L, Roithinger FX, et al. Low-Voltage Myocardium-Guided Ablation Trial of Persistent Atrial Fibrillation. *NEJM Evid.* 2022;1(11):EVIDoa2200141.
151. Chen H, Li C, Han B, Xiao F, Yi F, Wei Y, et al. Circumferential Pulmonary Vein Isolation With vs Without Additional Low-Voltage-Area Ablation in Older Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2023;8(8):765–72.
152. Yagishita A, De Oliveira S, Cakulev I, Gimbel JR, Sparano D, Manyam H, et al. Correlation of Left Atrial Voltage Distribution Between Sinus Rhythm and Atrial Fibrillation:

- Identifying Structural Remodeling by 3-D Electroanatomic Mapping Irrespective of the Rhythm. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(8):905–12.
153. Kircher S, Arya A, Altmann D, Rolf S, Bollmann A, Sommer P, et al. Individually tailored vs. standardized substrate modification during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: A randomized study. *Europace*. 2018;20(11):1766–75.
 154. Liu HT, Yang CH, Lee HL, Chang PC, Wo HT, Wen MS, et al. Clinical Outcomes of low-voltage area-guided left atrial linear ablation for non-paroxysmal atrial fibrillation patients. *PLoS One*. 2021;16(12):e0260834.
 155. Corradi D, Callegari S, Benussi S, Nascimbene S, Pastori P, Calvi S, et al. Regional left atrial interstitial remodeling in patients with chronic atrial fibrillation undergoing mitral-valve surgery. *Virchows Arch*. 2004;445(5):498–505.
 156. Higuchi K, Cates J, Gardner G, Morris A, Burgon NS, Akoum N, et al. The Spatial Distribution of Late Gadolinium Enhancement of Left Atrial Magnetic Resonance Imaging in Patients With Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(1):49-58.
 157. Benito E, Cabanelas N, Nuñez-garcia M. Preferential Regional Distribution of Atrial Fibrosis in Posterior Wall Around Left Inferior Pulmonary Vein as Identified by LGE-CMR in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2018;20(12):1959-1965.
 158. Hori Y, Nakahara S, Kamijima T, Tsukada N, Hayashi A, Kobayashi S, et al. Influence of Left Atrium Anatomical Contact Area in Persistent Atrial Fibrillation—relationship between low-voltage area and fractionated electrograms. *Circ J*. 2014;78(8):1851-7.
 159. Hori Y, Nakahara S, Tsukada N, Nakagawa A, Hayashi A, Komatsu T, et al. The influence of the external structures in atrial fibrillation patients: Relationship to focal low voltage areas in the left atrium. *Int J Cardiol*. 2015;181:225–31.
 160. Yong KW, Li Y, Huang G, Lu TJ, Zaman Wan Safwani WK, Pinguan-Murphy B, et al. Mechanoregulation of cardiac myofibroblast differentiation: Implications for cardiac fibrosis and therapy. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2015;309(4):H532–42.
 161. Bayraktar UD, Dufresne A, Bayraktar S, Royston Purcell R, Ibiah Ajah O. Esophageal cancer presenting with atrial fibrillation: A case report. *J Med Case Rep*. 2008;2:292.
 162. Volpi A, Cavalli A, Maggioni A Pietro, Pieri-Nerli F. Left atrial compression by a mediastinal bronchogenic cyst presenting with paroxysmal atrial fibrillation. *Thorax*. 1988;43(3):216–7.
 163. Mandoorah B, Granier M, Pasquié JL. Vertebral osteophyte as an unexpected cause of atrial substrate modification in atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23(1):146.
 164. Wykretowicz M, Katulska K, Zwanzig M, Krauze T, Piskorski J, Guzik P, et al. Association

- of left atrial fibrosis with aortic excess pressure and white matter lesions. *Scand Cardiovasc J*. 2019;0(0):1–6.
165. Hopman LHGA, Bhagirath P, Mulder MJ, Eggink IN, van Rossum AC, Allaart CP, et al. Extent of Left Atrial Fibrosis Correlates with Descending Aorta Proximity at 3D Late Gadolinium Enhancement Cardiac MRI in Patients with Atrial Fibrillation. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2022;4(1):e210192.
 166. Thanigaimani S, McLennan E, Linz D, Mahajan R, Agbaedeng TA, Lee G, et al. Progression and reversibility of stretch induced atrial remodeling: Characterization and clinical implications. *Prog Biophys Mol Biol*. 2017;130(Pt B):376–86.
 167. Hof T, Chaigne S, Récalde A, Sallé L, Brette F, Guinamard R. Transient receptor potential channels in cardiac health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(6):344–60.
 168. Verheule S, Tuyls E, Gharaviri A, Hulsmans S, Hunnik A Van, Kuiper M, et al. Loss of Continuity in the Thin Epicardial Layer Because of Endomysial Fibrosis Increases the Complexity of Atrial Fibrillatory Conduction. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(1)202–11.
 169. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and atrial fibrillation: Doubts and certainties from basic and clinical studies. *Circ Res*. 2018;122(2):352–68.
 170. Morttada A, El A, Zarif JK, Ali AN. Incidence of Atrial Fibrosis in Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients and its Impact on Recurrence after Pulmonary Vein Antral Isolation. *J Atr Fibrillation*. 2018;11(1):1773.
 171. Bieging ET, Morris A, Cates J, Marrouche NF. Regional left atrial wall fibrosis and recurrence after atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(Suppl 1):1–3.
 172. Benali K, Da Costa A, Macle L, Hammache N, Galand V, Romeyer C, et al. Distance between the descending aorta and the left inferior pulmonary vein as a determinant of biophysical parameters during paroxysmal atrial fibrillation cryoablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(11):2943–52.
 173. Jiang CY, Jiang RH. Improvements in af ablation outcome will be based more on technological advancement versus mechanistic understanding. *J Atr Fibrillation*. 2014;7(2):18–23.
 174. Jiang RH, Po SS, Tung R, Liu Q, Sheng X, Zhang ZW, et al. Incidence of pulmonary vein conduction recovery in patients without clinical recurrence after ablation of paroxysmal atrial fibrillation: Mechanistic implications. *Heart Rhythm*. 2014;11(6):969–76.
 175. Althoff TF, Garre P, Caixal G, Perea R, Prat S, Tolosana JM, et al. Late gadolinium enhancement-MRI determines definite lesion formation most accurately at 3 months

- post ablation compared to later time points. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2022;45(1):72–82.
176. Masuda M, Asai M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, et al. Additional low-voltage-area ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: Results of the randomized controlled volcano trial. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(13):1–10.
 177. Marrouche NF, Wazni O, McGann C, Greene T, Dean JM, Dagher L, et al. Effect of MRI-Guided Fibrosis Ablation vs Conventional Catheter Ablation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The DECAAF II Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2022;327(23):2296–305.
 178. Ng FS, Handa BS, Li X, Peters NS. Toward Mechanism-Directed Electrophenotype-Based Treatments for Atrial Fibrillation. *Front Physiol.* 2020;11:987.