

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum,
Kardiologie, Rhythmologie

Klinikdirektor
Prof. Dr. med. Blankenberg

Acute and long-term success of left atrial anterior line and mitral isthmus line ablation in patients after mitral valve surgery

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Jana Bertels
aus Paderborn

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 07.07.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**


Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Alexander Schwoerer

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Andreas Metzner

Inhaltsverzeichnis

PUBLIKATION	4
DARSTELLUNG DER PUBLIKATION	12
LITERATURVERZEICHNIS	18
ZUSAMMENFASSUNG	22
RESULTS	22
ERGEBNISSE	23
ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS AN DER PUBLIKATION	24
DANKSAGUNG	25
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	26

Acute and long-term success of left atrial anterior line and mitral isthmus line ablation in patients after mitral valve surgery

Jana Bertels MD¹  | Laura Rottner MD¹ | Christian-Hendrik Heeger MD¹ |
Tilman Maurer MD¹ | Bruno Reissmann MD¹ | Feifan Ouyang MD¹ |
Shibu Mathew MD¹ | Peter Wohlmuth PhD¹ | Michael Schlüter PhD² |
Karl-Heinz Kuck MD² | Andreas Metzner MD¹ | Christine Lemeš MD¹

¹Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg, Germany

²LANS Cardio, Hamburg, Germany

Correspondence

Christine Lemeš MD, LANS Cardio,
Stephansplatz 5, Hamburg 20324, Germany.
Email: dr.lemes@lanserhof.com

Abstract

Background: Perimitral flutter and atrial fibrillation may occur in patients with prior surgical mitral valve (MV) repair or replacement and can be challenging for percutaneous catheter ablation. This study sought to determine the feasibility, acute success and durability of catheter ablation of atrial fibrillation or atrial tachycardia by way of a mitral isthmus line (MIL) or an anterior line (AL).

Methods: A total of 81 patients (49 males, mean age 62 ± 11 years) with prior MV replacement ($n = 30$) or reconstruction ($n = 51$) underwent creation of a MIL (34) and/or an AL (72).

Results: Acute bidirectional block of the MIL was successfully achieved in 24/34 cases and of the AL in 64/72 patients. Patients of the control group without prior MV surgery were matched 1:1 with the valve group. In the AL control subgroup, acute bidirectional block was achieved in 65/72 patients. Acute blockage in the MIL control subgroup could be achieved in 31/34 patients. The MIL valve subgroup showed the worst results in terms of durability, whereas a similar trend emerged in the control group and the AL valve subgroup (probability of failure in MIL valve subgroup 2.224 vs. MIL control subgroup 0.605 [Hazard Ratio (HR) = 0.27, 95% confidence interval (CI), 0.11–0.65], $P = .004$]; probability of failure in AL valve subgroup 0.844 vs. AL control subgroup 1.03 [HR = 1.22 (95% CI, 0.66–2.26), $P = .523$]).

Conclusions: Percutaneous creation of MIL and AL is feasible and safe in patients with prior MV replacement/repair and associated with moderate acute and long-term success rates to achieve bidirectional block.

KEYWORDS

atrial fibrillation, catheter ablation, mitral valve surgery

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; AL, anterior line; CA, catheter ablation; CI, confidence interval; CS, coronary sinus; HR, Hazard Ratio; LA, left atrial; LAA, left atrial appendage; LAT, left atrial tachycardias; MIL, mitral isthmus line; MV, mitral valve; MVR, mitral valve replacement; MVRC, mitral valve reconstruction; OR, odds ratio; PMFL, perimitral flutter; PV, pulmonary veins; PVI, pulmonary vein isolation.

1 | INTRODUCTION

Mitral valve defects and open-heart surgery for mitral valve replacement (MVR) and reconstruction (MVRC) are closely associated with an increased risk of the development of atrial fibrillation (AF) or left atrial tachycardias (LAT) due to a higher incidence of atrial tissue remodeling, fibrosis and dilation.^{1,2} In a significant proportion of patients, atrial arrhythmias such as LAT and AF develop some time after surgery.³ A common LAT mechanism in patients MV surgery is perimitral flutter (PMFL), a macro-reentrant circuit around the mitral annulus. In PMFL, the ablation strategy most frequently used is to create a mitral isthmus line (MIL) or anterior line (AL).⁴ Creation of either of these lines can be technically demanding due to anatomical issues, a prosthetic mitral valve or the metallic ring of the valve prosthesis that might interfere with the ablation line.^{5,6} The risk of prosthetic valve dysfunction due to trauma from the ablation catheter⁷ and entrapment of the circular mapping catheter in the MV apparatus⁸ also represent major concerns. Several authors have reported the feasibility and safety of catheter ablation (CA) of AF and/or LAT in patients after MV surgery^{9–11} but the impact of MV surgery on procedural complexity has not been studied systematically. In fact, only limited data is available assessing the feasibility of ablation of a MIL and no data is available on AL in these patients. Furthermore, the common opinion of the difficulty in achieving MI line block after MV surgery is still widespread in the electrophysiological community. The aim of the current study was to evaluate the feasibility, safety and efficacy of creating linear lesions for the treatment of complex left atrial (LA) arrhythmias in patients after percutaneous or surgical mitral valve procedures.

2 | METHODS

2.1 | Study population

For this retrospective study we analyzed 8594 patients in the period between 2008 and 2014 who had undergone left atrial CA for atrial fibrillation (AF) or left atrial tachycardia (LAT). A total of 81 patients (mean age 62±11 years; 49 [60%] male) with prior MVR ($n = 30$) or MVRC ($n = 51$) were enrolled; they constituted the "valve group" (Table 1). AF was the presenting arrhythmia in 44 patients (54%) at the time of the index procedure, which was defined as the first creation of an AL or MIL. In 37 patients (46%) PMFL was confirmed using entrainment maneuvers and/or a 3D activation mapping. Previous pulmonary vein isolation (PVI) had been performed in 39 patients (48%). None of the patients had undergone prior creation of a linear lesion.

Eighty-one patients matched 1:1 by LA diameter (± 0.5 mm), CHA₂DS₂-VASc score and ablation line type with valve group patients constituted the "control group". AF was the presenting arrhythmia in 44/81 patients (54%) at the time of the index procedure, which was defined as the first creation of an AL or MIL. In 37/81 patients (46%) PMFL was confirmed using entrainment maneuvers and/or a 3D activation mapping.

All patients provided written informed consent. The study was approved by the local ethics board (Number: WF-034/19) and was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.2 | Ablation strategy

2.2.1 | Preprocedural management

Transesophageal echocardiography was performed in all patients to rule out LA thrombus and assess LA diameter before ablation. In patients on vitamin K antagonist, anticoagulation was stopped 3 days before ablation and replaced by intravenous heparin to maintain a partial thromboplastin time of 2–3 times the normal value. Novel oral anticoagulants were stopped the day before the procedure.

2.2.2 | Ablation strategy during first and repeat procedures

Our ablation strategy for AF has previously been described in detail.^{12–14} In brief, electrical isolation of all pulmonary veins (PVI) was performed as the first step. If PVI was achieved during the index procedure, all pulmonary veins (PV) were rechecked and isolated again if reconnected. In patients who remained in AF after PVI, an empirical AL or MIL was performed. If PMFL was the underlying arrhythmia, an AL or MIL was deployed at the discretion of the operator, depending on the fibrosis detected on the LA map. Irrigated radiofrequency current was delivered to the endocardial surface with a maximum target temperature of 43°C, a maximum power of 40 Watts, and a flush rate of 25 ml/min. If necessary, epicardial ablation from within the coronary sinus (CS) was performed to create a MIL, limiting power delivery to 20 Watts and a flush rate of 17 ml/min. In patients presenting for a repeat ablation procedure, conduction block across previously deployed linear lesions was evaluated.

Table 2 shows procedural data.

2.2.3 | MIL creation

A decapolar circular mapping catheter (Lasso; Biosense Webster) was positioned inside the left atrial appendage (LAA) and MIL was created from the MV to the left inferior PV. Bidirectional conduction block was defined as widely spaced double potentials recorded along the line and confirmed with pacing from the LAA cranial to the MIL, showing a proximal-to-distal propagation sequence on the CS catheter.

2.2.4 | AL creation

A decapolar circular mapping catheter (Lasso; Biosense Webster) was positioned inside the LAA and an AL was created between the anterior MV and the right superior PV. Complete bidirectional block was

TABLE 1 Baseline patient characteristics

	Valve group		Control group	
	AL	MIL	AL	MIL
Patients, n	72	34	72	34
Male	42 (58)	18 (53)	55 (76)	27 (79)
Female	30 (42)	16 (47)	17 (24)	7 (21)
Age, years	61.8 ± 11.6	62.1 ± 9.6	72.9 ± 9.3	68.5 ± 11.6
MV repair	42 (58)	24 (70)		
MV replacement	30 (42)	10 (30)		
Paroxysmal AF	18 (25)	12 (35)	11 (15)	1 (3)
Persistent AF	54 (75)	22 (65)	61 (85)	33 (97)
LA diameter, mm	49 ± 7	50 ± 6	49 ± 6	50 ± 6
LVEF, %	57 ± 11	57 ± 11	53 ± 8	53 ± 6
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	2 [1, 3]	2 [1, 3]	2 [1, 3]	2 [1, 3]

Values are: mean ± SD, median [Q1, Q3], or n (%).

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; AL, anterior line; LA, left atrium; LVEF, left ventricular ejection fraction; MIL, mitral isthmus line; MV, mitral valve.

TABLE 2 Procedural data

	Valve group	Control group
Total procedure time, min	163 ± 60	171 ± 46
Fluoroscopy time, min	20.5 ± 10	17 ± 10
Dosage, cGy*cm ²	2716 ± 2220	2306 ± 2016

Values are: mean ± SD.

validated by demonstrating a late activation in the LAA during sinus rhythm, wide double potentials along the line and differential pacing techniques by pacing lateral to the line.

2.3 | Study end points

The primary end point was bidirectional conduction block across the lines, confirmed by mapping and pacing maneuvers described above. Secondary end points included (1) the durability of both lines, and (2) complications related to ablation.

2.4 | Postprocedural care and follow-up

After ablation, all patients underwent transthoracic echocardiography to rule out pericardial effusion. All patients were treated with proton-pump inhibitors for 6 weeks. Low molecular-weight heparin was administered in patients on a vitamin K antagonist with an international normalized ratio (INR) < 2.0, until a therapeutic INR between 2 and 3 was achieved. NOACs were stopped the day before the procedure and re-started 6 h after the procedure. Anticoagulation was continued for at least 3 months based on the individual's CHA₂DS₂-VASc score. Previously ineffective antiarrhythmic drugs were continued for

3 months. Twelve-lead ECG and Holter recordings were performed before hospital discharge to confirm stable sinus rhythm.

2.5 | Statistics

The patient's baseline characteristics were descriptively evaluated according to line type (AL vs. MIL) and group (valve vs. control). Continuous variables are presented as mean ± standard deviation or median (first quartile [Q1], third quartile [Q3]) and categorical data are presented as absolute and relative frequencies. Survival analysis utilized the Kaplan-Meier method. A logistic mixed model was used to show differences in the blocking of lines by line type and group. Results are shown with odds ratios and 95% confidence intervals. A Cox proportional hazards model with sandwich estimation was used to associate line type and group with the persistence of the blockage. The results are presented as hazard ratios and 95% confidence intervals. P-values were two-sided and the significance level was set at 5%. Data preparation, analyses and figures were created with R (R Core Team. 2020. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing).

3 | RESULTS

3.1 | Baseline characteristics

We analyzed 8594 patients who underwent CA for AF or LAT at our institution. A total of 81 patients (mean age 62 ± 11 years; 49 [60%] male) had undergone previous MV surgery. In 51 patients (63%) MVRC had been performed in the past, and 30 patients (37%) had undergone MVR. The median time between surgery and the index ablation procedure (first deployment of MIL or AL) was 6.5 (Q1, Q3: 9, 25) years. Thirty-nine patients (48%) had undergone a previous CA.

TABLE 3 Acute success

	Lines blocked	Lines not blocked	Probability of acute failure	OR [95% CI]	P
Valve					
AL	64/72 (88.9)	8/72 (11.1)	0.1111	3.3 [1.18, 9.4]	.023
MIL	24/34 (70.6)	10/34 (29.4)	0.2941		
Control					
AL	65/72 (90.3)	7/72 (9.7)	0.0972	0.9 [0.22, 3.7]	.88
MIL	31/34 (91.2)	3/34 (8.8)	0.0882		
AL					
Valve	64/72 (88.9)	8/72 (11.1)	0.111	0.86 [0.295, 2.52]	.79
Control	65/72 (90.3)	7/72 (9.7)	0.097		
MIL					
Valve	24/34 (70.6)	10/34 (29.4)	0.294	0.23 [0.058, 0.94]	.04
Control	31/34 (91.2)	3/34 (8.8)	0.088		

Values are: n/N (%).

Abbreviations: AL, anterior line; CI, Confidence Interval; MIL, mitral isthmus line; OR, Odds ratio.

The presenting rhythm during CA was AF in 44 patients (54%), the remaining patients presented with PMFL.

Table 1 shows the baseline patient characteristics for all groups.

3.2 | Acute results

In the 81 patients who had undergone MV surgery (valve group) 106 lines were created during the index procedure – 72 AL and 34 MIL. Bidirectional block was achieved in 64 (88.9%) of the 72 ALs and 24 (70.6%) of the 34 MILs. Accordingly, eight ALs (11.1%) and 10 MILs (29.4%) continued to show conduction (Table 3). The 81 control group patients were matched such that ALs and MILs were also present in 72 and 34 patients. In these, acute bidirectional block was achieved in 65 ALs (90.3%) and 31 MILs (91.2%) (Table 3).

Epicardial access via the CS to create a MIL was performed in 14 valve-group patients and 12 control-group patients; bidirectional block was achieved in six (42.9%) and 12 patients (100%).

In the valve group, the probability of acute failure of line deployment was significantly higher for the MIL (29.4%) than the AL (11.1%; odds ratio [OR] 3.3 [95% CI, 1.18–9.40], $P = .023$). This difference in probabilities of acute line deployment failure was not observed in the control group (MIL 8.82%, AL 9.72%; OR 0.9 [95% CI, 0.22–3.79], $P = .22$) (Table 3).

3.3 | Durability

3.3.1 | Durability according to line type

AL

Of the 72 valve-group patients who had received an AL, 23 (32%) underwent a repeat ablation procedure; of these patients, seven (30%) had a permanently blocked AL at the time of repeat ablation while the

remaining 16 patients (70%) showed reconnection (Table 4). Eight of the 23 patients (35%) presented for a third procedure. Here, only two patients (25%) showed persistently blocked AL (Table 4).

Of the 72 control-group patients who had initially undergone AL deployment, 31 (43%) presented for a repeat ablation; of these, 13 patients (42%) had persisting blockage of the AL (Table 4). Five (16%) of the 31 patients underwent a third procedure, with blockage of the AL present in four (80%).

The probability of long-term failure of the AL was statistically not different between the patient groups (Valve 0.84 vs. Control 1.03; HR [95% CI, 0.66–2.26], $P = .52$) (Table 5).

MIL

Of the 34 valve-group patients who had initially been treated with a MIL, 13 patients (38%) presented for a repeat ablation; only two (15%) had a permanently blocked MIL (Table 4). Four (31%) of the 13 patients presented for a third CA; none showed permanent blockage of the MIL (Table 4).

Of the 34 control-group patients with an index MIL, 12 (35%) presented for a second ablation; of these, seven (58%) had persistent blockage. Three (25%) of the 12 patients underwent a third CA, of which two (67%) eventually showed blockage (Table 4).

The probability of long-term failure of the MIL was significantly lower in the control group (0.605) than the valve group (2.224; HR = 0.27 [CI 95%, 0.11–0.65], $P = 0.004$) (Table 5). Comparisons of the probabilities of long-term failure of MIL and AL in the two patient groups are given in Table 5.

The survival curves show the time until resolution of bidirectional block (Figure 1). The MIL valve subgroup performed least favorably, whereas the other groups showed very similar results. The model shows the persistence of conduction block in the valve group and the control group, as well as the interaction between the AL and MIL subgroups within the valve group.

TABLE 4 Long-term outcomes

	1st procedure		2nd procedure		3rd procedure	
	Lines blocked	Lines not blocked	Lines blocked	Lines not blocked	Lines blocked	Lines not blocked
Valve						
AL	64/72 (89)	8/72 (11)	7/23 (30)	16/23 (70)	2/8 (25)	6/8 (75)
MIL	24/34 (71)	10/34 (29)	2/13 (15)	11/13 (85)	0/4 (0)	4/4 (100)
Control						
AL	65/72 (90)	7/72 (10)	13/31 (42)	18/31 (58)	4/5 (80)	1/5 (20)
MIL	31/34 (91)	3/34 (9)	7/12 (58)	5/12 (42)	2/3 (67)	1/3 (33)

Values are: n/N (%).
Abbreviations: AL, anterior line; MIL, mitral isthmus line.

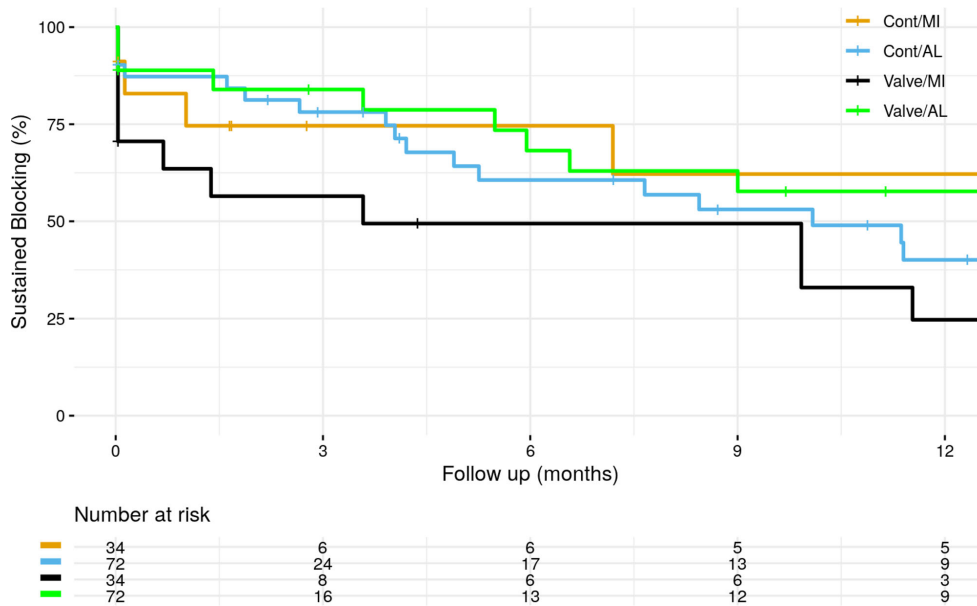


FIGURE 1 The Kaplan-Meier Curve models the persistence of blockage within the four groups (green - Valve AL; black - Valve MIL; blue - Control AL; orange - Control MIL). The x-axis shows the time in months since the index procedure [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

3.4 | Complications

In the valve group, complications during CA occurred in 3/81 patients (3.7%). Two patients showed a pericardial effusion unrelated to ablation in the CS necessitating subxiphoidal puncture. One patient developed a groin hematoma, which had to be treated surgically. In the control group, complications occurred in 4/81 patients (4.9%). Pericardial effusion developed post-procedurally in three patients and one patient developed a groin hematoma.

4 | DISCUSSION

4.1 | Correlation between MVR/MCRC, AF or PMFL and its therapy

This study sought to assess the influence of MV surgery on the acute success and durability of linear lesions. The reported incidence of arrhythmias after open heart surgery varies widely between 10% and 80%.¹⁵ In patients with prior MV surgery, the presence of AF is

TABLE 5 Durability

	Probability of long-term failure	HR [95% CI]	P
AL			
Valve	0.844	1.22 [0.66, 2.26]	.52
Control	1.030		
MIL			
Valve	2.224	0.27 [0.11, 0.65]	.004
Control	0.605		
Valve			
AL	0.844	2.64 [1.36, 5.1]	.004
MIL	2.224		
Control			
AL	1.030	0.59 [0.25, 1.4]	.22
MIL	0.605		

Abbreviations: AL, anterior line; CI, Confidence Interval; HR, Hazard ratio; MIL, mitral isthmus line.

associated with a strikingly higher risk of morbidity and mortality.^{16,17} Therefore, restoration and maintenance of sinus rhythm is the main therapeutic goal in these patients and CA has been demonstrated to be the most effective treatment option. The presence of a prosthetic mitral valve has long been perceived as a relative contraindication to CA. The risk of prosthetic valve dysfunction due to trauma and entrapment of one of the catheters in the MV apparatus represent major concerns in these patients. Meanwhile, several authors have reported the feasibility and safety of CA of AF in patients with prior MV surgery.^{10,11,15,18}

A MIL was first described by Luria et al.¹⁹ and is well established today. However, creation of a MIL is technically challenging and incomplete ablation may be pro-arrhythmic. The acute success rate for bidirectional block varies between 32% and 92% in the literature.^{20,12,13,21,22} Wong et al. reported that two-thirds of patients undergoing a MIL ablation require an epicardial ablation to obtain bidirectional block.²³ In our study the percentage of epicardial ablation necessary to achieve bidirectional block was 41%. Ablation from within the CS is associated with a higher rate of complications such as coronary spasm, dissection and occlusion as well as pericardial tamponades.^{24,14,25} In our study there was no complication related to CS ablation. Mountantonakis et al. evaluated the feasibility, safety, and outcomes of PMFL ablation in patients with a history of mitral valve surgery (nine MVR and 12 MVRC with an annuloplasty ring).¹² He described Mitral isthmus ablation as feasible and safe in patients with prior MVR/MVRC and came to the conclusion that short- and long-term success is comparable to patients without prior MV surgery. Mountantonakis et al. explains his good results of the MIL valve group in their high expertise and the great accuracy during catheter ablation.

In 2010, Tzeis et al. introduced the AL as an alternative to the already well-established mitral isthmus line for the treatment of PMFL.²⁶ In 2015, Ammar et al published an acute success rate of

88% (68/77 patients) for bidirectional block of the AL in patients with PMFL.²⁷ This result is similar to the results of our study. Both MIL and AL ablation are therefore effective in treating PMFL. Superiority of the AL has often been suggested, but the advantage of MIL ablation over the AL has also been discussed.^{12,13,21,22,26,27}

In case of patients with mitral valve surgery, there are additional circumstances that make catheter ablation for AF therapy more difficult. Increased scarring and fibrosis in the area of the mitral annulus was detected in the atria of affected patients. It is currently suspected that substrate modification leads to more complex forms of AF and thus makes catheter-based ablation more difficult. Gaps within linear lesions can also be proarrhythmic and lead to higher rates of post-procedural AF recurrence and LAT.^{9,28} This particularly affects patients with MVR/MVRC, as they have a higher proportion of fibrosis in the atrium.²⁹

The impact of linear lesions in patients after MV surgery is not yet established, with very few data available on feasibility, safety, and outcomes. In our study a significant difference between the ablation lines after MVR/MVRC could be shown. It demonstrates moderate acute success rate in achieving bidirectional block of the MIL valve group compared to the good results of the AL valve group and the control group. This consistent with data reported in various studies of patients without previous mitral valve surgery.^{4,12,13,22,26,27}

4.2 | Summary of results

According to our results, percutaneous CA of a MIL and/or an AL is technically demanding but feasible and safe in patients after MVR or MVRC. The acute success rate of bidirectional block for either line turns out to be up to 90% in our study. This is quite similar to the success rates described for patients without prior MV surgery. However, there was a difference between the two lines and between the valve and control groups. The acute success rate, was significantly lower in the MIL valve subgroup than in the MIL control subgroup (70,6 % vs. 91,2 %; $P = .04$). Regarding the AL, valve and control subgroups had similar results (88,9 % vs. 90,3% $P = .79$). The probability model representing line durability shows that the MIL valve subgroup, when compared to the other groups, has a significant higher risk of reconduction.

The results show an aggravating influence of prior MV surgery on the acute success and the durability of the MIL. The reason for the higher acute success rate in the AL group may be due to the atriotomy line that leaves a rather narrow isthmus between the scar and the mitral annulus, and therefore is easier to block than the MIL. The poorer results within the MIL valve group suggest that MIL presents a greater technical challenge due to its anatomical proximity to the operated mitral valve and the associated changes near the mitral annulus. These changes are scars and fibrosis in the area of the mitral annulus as well as atrial myopathies. These can make it difficult to create a deep, contiguous transmural lesion. The artificial valve may lead to impedance problems in the catheter tip.

4.3 | Limitations

Because of the retrospective design of this study, we can only hypothesize on why the operator, on a case-by-case basis, decided to create an AL or a MIL. The decision for a MIL or an AL, was most likely based on the anatomical conditions as well as pre-existing fibrosis according to 3D substrate LA maps. Furthermore, no data is available on the precise location of the conduction gaps in repeat procedures. Therefore, it is not clear if the prior mitral valve surgery is related to the moderate acute success rate of bidirectional block and the low durability of atrial lesions. Due to the retrospective study design, the group of patients who presented for a repeat ablation is small. Furthermore, the improved catheter technologies and mapping methods used today could not be taken into account. Today, a number of innovations, such as contact force catheter, farapulse, high power short duration or high density mapping, lesion formation could be improved and better durability can be achieved. The impact on the acute and long-time results in our patient group has to be evaluated in further studies.

5 | CONCLUSIONS

Percutaneous creation of a MIL and the deployment of an AL is feasible and safe in patients with prior MV replacement or repair. Regarding the acute success rates, the AL shows similar results in both the valve and the control subgroups. In contrast, MIL creation in the valve group was associated with significantly poorer acute success rates than in the control subgroup. The durability of the AL was similar in all patient groups. In contrast, the durability of the MIL was significantly lower in the valve group compared to all other groups. This suggests an aggravating influence of previous MV surgery on the acute success and the durability of the MIL, whereas the creation, acute blockage and durability of the AL appeared to be not affected.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The authors confirm that the data supporting the findings of this study are available within the article and its supplementary materials. Raw data were generated at Asklepios Klinik St. Georg. Derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author Christine Lemes on request.

ORCID

Jana Bertels MD  <https://orcid.org/0000-0001-8853-6691>

REFERENCES

- John B, Stiles MK, Kuklik P, et al. Electrical remodeling of the left and right atria due to rheumatic mitral stenosis. *Eur Heart J*. 2008;29:2234-2243.
- Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:84-92.
- Jovin A, Oprea DA, Jovin IS, et al. Atrial fibrillation and mitral valve repair. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31:1057-1063.
- Jais P, Hocini M, Hsu LF, et al. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation*. 2004;110:2996-3002.
- Chiang SJ, Tsao HM, Wu MH, et al. Anatomic characteristics of the left atrial isthmus in patients with atrial fibrillation: Lessons from computed tomographic images. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:1274-1278.
- Becker AE. Left atrial isthmus: anatomic aspects relevant for linear catheter ablation procedures in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:809-812.
- Bridgewater BJ, Levy RD, Hooper TL. Mitral valve prosthesis disk embolization during transeptal atrioventricular junction ablation. *J Interv Cardiol*. 1994;7:535-537.
- Kesek M, Englund A, Jensen SM, et al. Entrapment of circular mapping catheter in the mitral valve. *Heart Rhythm*. 2007;4:17-19.
- Hussein AA, Wazni OM, Harb S, et al. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation in patients with mechanical mitral valve prostheses: safety, feasibility, electrophysiologic findings, and outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:596-602.
- Lakkireddy D, Nagarajan D, Di Biase L, et al. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation in patients with mitral or aortic mechanical prosthetic valves: A feasibility, safety, and efficacy study. *Heart Rhythm*. 2011;8:975-980.
- Lang CC, Santinelli V, Augello G, et al. Transcatheter radiofrequency ablation of atrial fibrillation in patients with mitral valve prostheses and enlarged atria: safety, feasibility, and efficacy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:868-872.
- Ouyang F, Maurer T. Choose your battles: Catheter ablation of perimitral flutter. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5:1300-1302.
- Mountantonakis S, Frankel DS, Hutchinson MD, et al. Feasibility of catheter ablation of mitral annular flutter in patients with prior mitral valve surgery. *Heart Rhythm*. 2011;8:809-814.
- Makimoto H, Zhang Q, Tilz RR, et al. Aborted sudden cardiac death due to radiofrequency ablation within the coronary sinus and subsequent total occlusion of the circumflex artery. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:929-932.
- Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, et al. Hazards of postoperative arrhythmias. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:539-549.
- Kalavrouziotis D, Buth KJ, Vyas T, et al. Preoperative atrial fibrillation decreases event-free survival following cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;6:293-299.
- Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, et al. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: Is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg*. 2007;84:434-442.
- Santangeli P, Di Biase L, Bai R, et al. Advances in catheter ablation: atrial fibrillation ablation in patients with mitral mechanical prosthetic valve. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8:362-367.
- Luria DM, Nemecek J, Etheridge SP, et al. Intra-atrial conduction block along the mitral valve annulus during accessory pathway ablation: Evidence for a left atrial "isthmus". *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:744-749.
- Maurer T, Metzner A, Ho SY, et al. Catheter ablation of the superolateral mitral isthmus line: A novel approach to reduce the need for epicardial ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:e005191.
- Pak HN, Oh YS, Lim HE, Kim YH, Hwang C. Comparison of voltage map-guided left atrial anterior wall ablation versus left lateral mitral isthmus ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2011;8:199-206.
- Scherr D, Derval N, Sohal M, et al. Length of the mitral isthmus but not anatomical location of ablation line predicts bidirectional mitral isthmus block in patients undergoing catheter ablation of persistent atrial fibrillation: A randomized controlled trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:629-634.
- Wong KC, Qureshi N, Jones M, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. Mitral isthmus ablation using steerable sheath and high ablation power: A single center experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:1193-1200.

24. Wong KC, Jones M, Sadarmin PP, et al. Larger coronary sinus diameter predicts the need for epicardial delivery during mitral isthmus ablation. *Europace*. 2011;13:555-561.
25. Yeo KK, Davenport J, Raff G, Laird JR. Life-threatening coronary sinus thrombosis following catheter ablation: Case report and review of literature. *Cardiovasc Revasc Med*. 2010;11:262.
26. Tzeis S, Luik A, Jilek C, et al. The modified anterior line: An alternative linear lesion in perimitral flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:665-670.
27. Ammar S, Luik A, Hessling G, et al. Ablation of perimitral flutter: Acute and long-term success of the modified anterior line. *Europace*. 2015;17:447-452.
28. Sawhney N, Anand K, Robertson CE, Wurdeman T, Anousheh R, Feld GK. Recovery of mitral isthmus conduction leads to the development of macro-reentrant tachycardia after left atrial linear ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:832-837.
29. Cheniti G, Vlachos K, Pambrun T, et al. Atrial fibrillation mechanisms and implications for catheter ablation. *Front Physiol*. 2018;9:1458.

How to cite this article: Bertels J, Rottner L, Heeger C-H, et al. Acute and long-term success of left atrial anterior line and mitral isthmus line ablation in patients after mitral valve surgery. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2022;45:1024-1031. <https://doi.org/10.1111/pace.14564>

Darstellung der Publikation

In dieser Studie haben wir die Durchführbarkeit, den akuten Erfolg und die Durabilität der Katheterablation einer Mitralisthmus (MIL)- und anterioren Linie (AL) zur Therapie von Vorhofflimmern oder atrialen Tachykardien bei Patienten nach Mitralklappenoperation untersucht. Patienten nach Mitralklappenoperationen weisen ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern (VHF) und linksatriale Tachykardien (LAT) auf (1-3). Ein häufiger LAT Mechanismus ist das perimitrale Flattern, eine kreisende Makroreentry-Tachykardie um den Mitralannulus. Die häufigste Ablationsstrategie bei perimitralem Flattern ist die Anlage von linearen Läsionen wie der Mitralisthmus- und der anterioren Linie (4).

Aktuell ist die Datenlage in Bezug auf die Durchführbarkeit, den akuten Erfolg, sowie die Durabilität von atrialen linearen Läsionen zur Therapie von VHF oder atrialen Tachykardien bei Patienten nach Mitralklappenoperationen begrenzt. Diese ist zur Planung einer effizienten Ablationsstrategie aber von großer Bedeutung und somit von klinischer Relevanz.

Insgesamt wurden 8.594 Patienten analysiert, welche sich im Zeitraum zwischen 2008 bis 2014 in der elektrophysiologischen Abteilung der Asklepios Klinik St. Georg zur Durchführung einer Katheterablation vorgestellt haben. Daraufhin wurden aus dieser Gruppe jene Patienten selektiert, welche zur Therapie eines VHF und/oder einer LAT mittels AL und/oder MIL abladiert wurden. Anschließend wurden alle Patienten eingeschlossen, welche zuvor eine operative Mitralklappenrekonstruktion (MKR) oder einen Mitralklappenersatz (MKE) erhalten haben. Auch wurde aus dem vorliegenden Patientenkollektiv eine Kontrollgruppe generiert, welche zur Therapie eines VHF und/oder einer LAT eine MIL und/oder eine AL erhalten hatten, jedoch ohne zuvor durchgeführte Mitralklappenoperation.

Den engen Zusammenhang von Mitralklappenerkrankungen und der Entstehung von Vorhofflimmern konnte die Framingham-Studie schon 1994 aufzeigen (5). In einer anderen Studie von Modi et al (6) analysierte das Team 1.178 Patienten nach minimal invasivem MKE bzw. MKR über 12 Jahre in 2 Zentren. Postprozedural trat insgesamt in 26,7% der Fälle VHF auf. Im Fall einer MKR kam es in 25,4% zu VHF. Nach einem MKE lag der Anteil sogar bei 32,6%. Auch ist bekannt, dass das Auftreten von VHF bei Patienten mit MKR/MKE mit einer höheren Morbidität und

Mortalität verbunden ist (3,7). Das Wiederherstellen und der Erhalt von SR in dieser Patientengruppe ist ein entscheidender Faktor für das klinische Outcome des Patienten und somit wichtiger Bestandteil der Therapie. Die medikamentöse Rhythmuskontrolle konnte in den meisten Fällen nicht zu einem anhaltenden stabilen SR führen (8). Aufgrund dessen spielt die Katheterablation eine entscheidende Rolle in der Therapie des VHF.

Demgegenüber stehen Berichte, welche über Klappenschäden, Embolien durch abgelöste Klappenanteile oder dem Verkeilen („Entrapment“) des Katheters an der künstlichen Klappe berichten (9,10). Durch die vorangegangene Klappeninsuffizienz kann es zu atrialen Myopathien kommen. MKE/MKR führen zudem zu Narbenbildung und Fibrosierung im Bereich des Mitralannulus. Diese Substratmodifikation steht im Verdacht zu komplexeren Formen des VHF zu führen. Dadurch wird auch die erfolgreiche katheterbasierte Ablation erschwert (11,12).

Des Weiteren kann es während der Katheterablation zu Impedanzproblemen kommen, wenn die Katheterspitze in Kontakt mit der mechanischen Herzklappe kommt, welches die Ablation und Blockierung der linearen Läsion im valvulären Bereich erschwert oder teils unmöglich macht.

Verschiedene Autoren kamen in den letzten Jahren zu dem Ergebnis, Katheterablationen bei Patienten mit MKE/MKR seien durchführbar und sicher (11,14-16). Im Jahr 2012 veröffentlichten Santangeli et al Forschungsergebnisse zum Thema Katheterablation zur Therapie von VHF bei 178 Patienten nach mechanischem MKE mittels PVI. Sie kamen zu dem Schluss, PVI mittels Katheterablation sei durchführbar und sicher. Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 285 Patienten wiesen die Patienten nach MKE/MKR allerdings höhere periprozedurale Komplikationsraten (10%, Kontrollgruppe 8%) sowie mehr postprozedurale VHF-Rezidive auf. Das klinische Follow-up nach $11,5 \pm 8.6$ Monaten zeigte bei 36% der Patienten mit MKE/MKR ein VHF-Rezidiv, demgegenüber stehen 26% in der Kontrollgruppe (17). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die Studie von Hussein et al. Die 81 Patienten mit MKE/MKR wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 162 Patienten eine deutlich höhere Rezidivrate nach einmaliger Katheterablation auf (49,4% im Vergleich zu 27,7%). Eine höhere Komplikationsrate wurde nicht festgestellt, besonders kam es in keinem Fall zu den von Santangeli et al beschriebenen Komplikationen wie Klappenschäden, Embolien durch Klappenanteile oder dem Verkeilen des Katheters an der Mitralklappe. Diese Risiken ließen sich laut

Hussein durch längere Fluoroskopiezeiten und häufiges Überprüfen der Lage des Katheters verhindern (11).

Auch in unserer Studie zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Es zeigte sich eine Komplikationsrate von 3.7% (3/81) in der Gruppe nach Mitralklappeneingriff. Es ist festzustellen, dass keine der Komplikationen wie Klappenschäden, Embolien durch abgelöste Klappenanteile oder das Verkeilen des Katheters an der künstlichen oder rekonstruierten Klappe auftraten. Demgegenüber steht eine Komplikationsrate von 4.9% (4/81) in der Kontrollgruppe. Vergleicht man die technischen Daten der Prozeduren zwischen der Gruppe nach Mitralklappeneingriff und der Kontrollgruppe, so bestätigen unsere Ergebnisse die Annahmen von Hussein et al. In der Gruppe nach MKE/MKR betrug die Fluoroskopiezeit 20 ± 10 Minuten, in der Kontrollgruppe lediglich 17 ± 10 Minuten. Auch das Flächendosisprodukt war in der Gruppe nach Mitralklappenoperation mit $1962 \text{ cGy} \cdot \text{cm}^2$ höher als in der Kontrollgruppe mit $1676 \text{ cGy} \cdot \text{cm}^2$.

Bezüglich der linearen Läsionen wie der AL und der MIL analysierten verschiedene Studien die akuten und Langzeit-Erfolgsraten dieser Ablationsstrategie. Die MIL gilt als technisch anspruchsvoll, zudem ist häufig neben einer ausgedehnten endokardialen Ablation zusätzlich eine epikardiale Ablation innerhalb des Coronarvenensinus (CS) nötig. Laut Wong et al benötigen mehr als zwei Drittel der Patienten eine epikardiale Ablation um einen bidirektionalen Block zu erreichen (18). In unserer Studie war bei 14/34 (41%) Patienten eine epikardiale Ablation innerhalb des CS nötig, um einen bidirektionalen Block der MIL zu erreichen. Die Ablation innerhalb des CS geht laut verschiedenen Studien mit einer erhöhten Komplikationsrate wie Koronarspasmen, Okklusion oder Dissektion des CS und Perikardtampnaden einher (19-21). Der akute Erfolg ist in verschiedenen Studien unterschiedlich beschrieben, wobei die Raten eines akuten bidirektionalen Blocks je nach Studie von 32% - 92% variieren (22-27). Generell lässt sich jedoch feststellen, dass die MI mit hohen Rekonduktionsraten einher geht und diese Leitungslücken eine proarrhythmische Wirkung aufweisen (13). Die Schwierigkeiten der erfolgreichen Ablation werden durch die komplexen anatomischen Bedingungen begründet. Zum einen wird die Dicke des Myokards als klinisch relevanter Faktor eingestuft. Laut Latcu et al wirkt sich eine Myokarddicke von $>8,3\text{mm}$ im Bereich der MI Linie als limitierender Faktor des akuten Erfolgs aus (27). Auch der kühlende Fluss der Circumflex-Arterie bei anatomischer Lage zwischen CS und Mitralisthmus wirkt sich

laut Yokokawa et al negativ auf die akuten Ergebnisse aus (24). Zu diesen schon schwierigen Bedingungen kommt bei Patienten nach MKE/MKR noch die Narbenbildung im Bereich des MA hinzu. Diese Fibrosierung erschwert eine erfolgreiche Ablation in technischer und anatomischer Hinsicht zusätzlich (11,12). Zudem stellt je nach Art der MKR oder des MKE der mechanische Klappenersatz an sich ein weiteres Hindernis während der Prozedur dar (9,10).

Unsere Ergebnisse bezüglich des akuten Erfolgs der MIL bei Patienten nach MKE/MKR unterstützen diese Erkenntnisse. Insgesamt konnte innerhalb der Klappengruppe bei 24/34 (71%) Patienten ein bidirektionaler Block erreicht werden, bei 10/34 (29%) Patienten wurde eine erneute Leitung über der Ablationslinie gemessen. Im Vergleich mit den Ergebnissen des akuten Erfolgs der MI bei Patienten der Kontrollgruppe zeigen sich akute Erfolgsraten von 91% (31/34). Die Wahrscheinlichkeit eines Misserfolges der MI innerhalb der Klappengruppe lag bei 29.4 %, die der AL bei nur 11.1 % (Odds Ratio [OR] 3.3 [95% CI, 1.18-9.40], $p=0.023$). Innerhalb der Kontrollgruppe konnte dieser Unterschied nicht dargestellt werden (MIL 8.82%, AL 9.72%; OR 0.9 [95% CI, 0.22-3.79], $p=0.22$).

Dieses Ergebnis stärkt die Annahme, dass die MIL aufgrund ihrer anatomischen Nähe zur operierten Mitralklappe und den damit verbundenen Veränderungen nahe des Mitralannulus eine größere technische Herausforderung darstellt.

Aufgrund der ernüchternden Ergebnisse der MIL stellte Tzeis et al im Jahr 2010 eine Alternative zur MIL vor, die AL. Diese verbindet den anterioren/anterolateralen Mitralannulus mit der rechten oberen Pulmonalvene (28). 2015 veröffentlichten Ammar et al ihre Akut- und Langzeitergebnisse der AL. Sie konnten hierbei eine akute Erfolgsrate von 88% (68/77 Patienten) dokumentieren. Nach einem Follow-up nach 16 ± 7 Monaten waren 51% der Patienten weiterhin im SR (29). Die AL ist zwar durchschnittlich länger als die MIL, benötigt allerdings aufgrund der einfacheren anatomischen Gegebenheiten weniger Radiofrequenz-Energie, um eine transmurale Läsion zu erzeugen (30,31).

In unserer Studie konnte die AL bei Patienten nach MKE/MKR in 89% (64/72) der Fälle akut blockiert werden, in der Kontrollgruppe wurde in 65/72 (90%) der Fälle ein akuter Block erzielt. Demnach ist in unserem Zentrum kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen. (odds ratio [OR] 0.86 [95 % CI, 0.29-2.52, $p=0.79$])

Durch die gleichzeitige erfolgreiche bidirektionale Blockierung von AL und MIL kommt es zu einer konsekutiven elektrischen Isolation des linken Vorhofohres. Dies führt aufgrund der fehlenden Kontraktionen im linken Vorhofohr und der damit verbundenen Stase des Blutflusses zu einer erhöhten Thrombusneigung und geht, auch unter suffizienter Antikoagulation, mit einem gesteigerten Embolierisiko einher (32). Dem gegenüber stehen die Ergebnisse einer Metaanalyse von Romero et al, welche bei Patienten mit persistierendem und langanhaltend persistierendem VHF einen Vorteil in der elektrischen Isolation des Vorhofohres feststellten. Es zeigte sich bei Patienten nach LAA Isolation ein deutlich niedrigeres Risiko für VHF- und LAT-Rezidive (33).

In unserer Studie konnte bei insgesamt 14/81 (17%) der Patienten nach Mitralklappeneingriff aufgrund erfolgreicher bidirektionaler Blockierung beider Linien eine elektrische Isolation des LAA dokumentiert werden. In 3/14 (21%) Patienten kam die akzidentielle elektrische Isolation lediglich durch die Anlage einer bidirektional blockierten AL zustande. In diesen Fällen wurde keine MIL gezogen. Es ist anzunehmen, dass die fehlende Leitung im Bereich des Mitralisthmus durch Fibrosierung z.B. aufgrund vorangegangener Mitralklappenoperation zu begründen ist.

Hinsichtlich der Durabilität zeigten die Patienten der Kontrollgruppe gegenüber den Patienten der Klappengruppe bessere Ergebnisse. Die Langzeitergebnisse in der Kontrollgruppe präsentierten sich wie folgt: von den 34 Patienten mit MIL stellten sich 12/34 (35%) zu einer erneuten Ablation vor. Davon zeigten 7/12 (58%) eine bestehende Blockade. 3/12 (25%) Patienten unterzogen sich einer dritten Ablation, hier konnte bei 2/3 (67%) eine anhaltende Blockade nachgewiesen werden. Von den 72 Patienten, welche initial eine AL erhalten hatten, stellten sich 31/72 (43%) zu einer Reablation vor. Davon wiesen 13/31 (42%) Patienten eine bestehende Blockade der AL auf. Es kamen 5/31 (16%) zu einer dritten Prozedur, hier zeigten 4/5 (80%) eine anhaltende Blockade der AL. Die Kontrollgruppen zeigten also ein ähnliches Risiko für eine Leitungserholung der angelegten Ablationslinie (hazard ratio (HR) 0.59 CI 95%, 0.25-1.4, p=0,22)

In der Klappengruppe waren die Langzeitergebnisse im Vergleich moderat. Von den initial 72 Patienten nach Anlage einer AL stellten sich 23/72 (32%) zu einer Reablation vor. Von diesen wiesen zum Zeitpunkt der Reablation 7/23 (30%) eine dauerhaft blockierte Linie auf. Zu einer dritten Prozedur stellten sich 8/23 (35%)

Patienten vor. Hier zeigten 2/8 (25%) Patienten eine anhaltend blockierte AL. Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei der MIL festgestellt. Von den initial 34 Patienten, welche eine MIL erhalten hatten, stellten sich 13/34 (38%) zu einer Reablation vor. Lediglich 2/13 (15%) hatten eine dauerhaft blockierte MIL. 4/13 (31%) Patienten stellten sich zu einer dritten Katheterablation vor. Hier konnte bei 0/4 (0%) eine dauerhafte Blockade gemessen werden. Verglichen mit der AL zeigte die MIL ein signifikant höheres Risiko für eine Leitungserholung der angelegten Ablationslinie (hazard ratio (HR) 2.64 CI 95%, 1.36-5.1, p=0.004)

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen eine bessere Durabilität innerhalb der Patienten ohne Klappeneingriff.

Somit lassen auch die Ergebnisse der Durabilität darauf schließen, dass ein Eingriff an der Mitralklappe und die damit einhergehenden Veränderungen im Vorhof wie Narbenbildung und Fibrosierung im Bereich des Mitralannulus zu erschwerten Ablationsbedingungen führen. Besonders die erfolgreiche Anlage der MIL ist dadurch beeinträchtigt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Katheterablation atrialer linearer Läsionen bei Patienten mit MKE/MKR durchführbar und sicher ist, allerdings eine größere technische Herausforderung darstellt. Insbesondere die Anlage der MIL wird durch einen vorangegangenen Mitralklappeneingriff erschwert und zeigt verglichen mit Patienten ohne Klappeneingriff moderate Ergebnisse. Sowohl die akuten Ergebnisse als auch die Durabilität zeigten bei Patienten der MIL Klappengruppe schlechtere Ergebnisse als in der MIL Kontrollgruppe (70.6 % vs 91.2 %; p=0.04). Die in der Literatur beschriebenen, akuten Erfolgsraten der AL und der MIL variieren. Generell konnte in den bisherigen Publikationen die AL bezüglich des akuten Erfolges bessere Ergebnisse aufweisen als die MIL. Aufgrund der fehlenden Datenlage zu linearen Läsionen bei Patienten mit MKE/MKR ist leider kein direkter Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien möglich, bezüglich linearer Läsionen generell sind unsere Ergebnisse mit den vorigen Studien zum akuten Erfolg der AL und MIL vergleichbar.

Literaturverzeichnis

1. John B, Stiles MK, Kuklik P, et al. Electrical remodeling of the left and right atria due to rheumatic mitral stenosis. *Eur Heart J* 2008;29:2234–2243.
2. Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:84–92.
3. Jovin A, Oprea DA, Jovin IS, et al. Atrial fibrillation and mitral valve repair. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1057–1063.
4. Jaïs P, Hocini M, Hsu LF, et al. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation* 2004;110:2996–3002.
5. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-4.
6. Modi P, Rodriguez E, Hargrove WC, 3rd, Hassan A, Szeto WY, Chitwood WR, Jr. Minimally invasive video-assisted mitral valve surgery: a 12-year, 2-center experience in 1178 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(6):1481-7.
7. Schulenberg R, Antonitsis P, Stroebe A, Westaby S. Chronic atrial fibrillation is associated with reduced survival after aortic and double valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(3)4 8-44.
8. Le Heuzey JY, Breithardt G, Camm J, Crijns H, Dorian P, Kowey PR, et al. The RecordAF study: design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2010;105(5):687-93.
9. Wang X, Liu X, Shi H, Gu J, Sun Y, Zhou L, et al. Heart rhythm disorders and pacemakers: Pulmonary vein isolation combined with substrate modification for persistent atrial fibrillation treatment in patients with valvular heart diseases. *Heart*. 2009;95(21):1773-83.
10. Bridgewater BJ, Levy RD, Hooper TL. Mitral valve prosthesis disk embolization during transeptal atrioventricular junction ablation. *J Interv Cardiol*. 1994;7(6):535-7.
11. Hussein AA, Wazni OM, Harb S, Joseph L, Chamsi-Pasha M, Bhargava M, et al. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation in patients with mechanical mitral valve prostheses safety, feasibility, electrophysiologic findings, and outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(6):596-602.

12. Cheniti G, Vlachos K, Pambrun T, Hooks D, Frontera A, Takigawa M, et al. Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation. *Front Physiol.* 2018;9:1458.
13. Sawhney N, Anand K, Robertson CE, Wurdeman T, Anousheh R, Feld GK. Recovery of mitral isthmus conduction leads to the development of macro-reentrant tachycardia after left atrial linear ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(6):832-7.
14. Lakkireddy D, Nagarajan D, Di Biase L, Vanga SR, Mahapatra S, Jared Bunch T, et al. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation in patients with mitral or aortic mechanical prosthetic valves: a feasibility, safety, and efficacy study. *Heart Rhythm.* 2011;8(7):975-80.
15. Lang CC, Santinelli V, Augello G, Ferro A, Gugliotta F, Gulletta S, et al. Transcatheter radiofrequency ablation of atrial fibrillation in patients with mitral valve prostheses and enlarged atria: safety, feasibility, and efficacy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(6):868-72.
16. Gertz ZM, Raina A, Mountantonakis SE, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, et al. The impact of mitral regurgitation on patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace.* 2011;13(8):1127-32.
17. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Horton R, Burkhardt JD, Sanchez J, et al. Advances in catheter ablation: atrial fibrillation ablation in patients with mitral mechanical prosthetic valve. *Curr Cardiol Rev.* 2012;8(4):362-7.
18. Wong KC, Jones M, Sadarmin PP, De Bono J, Qureshi N, Rajappan K, et al. Larger coronary sinus diameter predicts the need for epicardial delivery during mitral isthmus ablation. *Europace.* 2011;13(4):555-61.
19. Wong KC, Qureshi N, Jones M, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. Mitral isthmus ablation using steerable sheath and high ablation power: a single center experience. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(11):1193-200.
20. Makimoto H, Zhang Q, Tilz RR, Wissner E, Cuneo A, Kuck KH, et al. Aborted sudden cardiac death due to radiofrequency ablation within the coronary sinus and subsequent total occlusion of the circumflex artery. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(8):929-32.
21. Yeo KK, Davenport J, Raff G, Laird JR. Life-threatening coronary sinus thrombosis following catheter ablation: case report and review of literature. *Cardiovasc Revasc Med.* 2010;11(4):262 e1-5.

22. Maurer T, Metzner A, Ho SY, Wohlmuth P, Reissmann B, Heeger C, et al. Catheter Ablation of the Superolateral Mitral Isthmus Line: A Novel Approach to Reduce the Need for Epicardial Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(10).
23. Wong KC, Betts TR. A review of mitral isthmus ablation. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2012;12(4):152-70.
24. Yokokawa M, Sundaram B, Garg A, Stojanovska J, Oral H, Morady F, et al. Impact of mitral isthmus anatomy on the likelihood of achieving linear block in patients undergoing catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2011;8(9):1404-10.
25. Pak HN, Oh YS, Lim HE, Kim YH, Hwang C. Comparison of voltage map-guided left atrial anterior wall ablation versus left lateral mitral isthmus ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2011;8(2):199-206.
26. Scherr D, Derval N, Sohal M, Pascale P, Wright M, Jadidi A, et al. Length of the Mitral Isthmus But Not Anatomical Location of Ablation Line Predicts Bidirectional Mitral Isthmus Block in Patients Undergoing Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(6):629-34.
27. Latcu DG, Squara F, Massaad Y, Bun SS, Saoudi N, Marchlinski FE. Electroanatomic characteristics of the mitral isthmus associated with successful mitral isthmus ablation. *Europace.* 2016;18(2):274-80.
28. Tzeis S, Luik A, Jilek C, Schmitt C, Estner HL, Wu J, et al. The modified anterior line: an alternative linear lesion in perimitral flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(6):665-70.
29. Ammar S, Luik A, Hessling G, Bruhm A, Reents T, Semmler V, et al. Ablation of perimitral flutter: acute and long-term success of the modified anterior line. *Europace.* 2015;17(3):447-52.
30. Becker AE. Left atrial isthmus: anatomic aspects relevant for linear catheter ablation procedures in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(7):809-12.
31. Chiang SJ, Tsao HM, Wu MH, Tai CT, Chang SL, Wongcharoen W, et al. Anatomic characteristics of the left atrial isthmus in patients with atrial fibrillation: lessons from computed tomographic images. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(12):1274-8.

32. Di Biase L, Mohanty S, Trivedi C, Romero J, Natale V, Briceno D, et al. Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Electrical Isolation of the Left Atrial Appendage. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(8):1019-28.
33. Romero J, Michaud GF, Avendano R, Briceno DF, Kumar S, Carlos Diaz J, et al. Benefit of left atrial appendage electrical isolation for persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2018;20(8):1268-78.

Zusammenfassung

Results

In the 81 patients who had undergone MV surgery 106 lines were created during the index procedure – 72 anterior lines (AL) and 34 mitral isthmus lines (MIL). Bidirectional block was achieved in 64 (88.9%) of the 72 ALs and 24 (70.6%) of the 34 MILs. Accordingly, 8 ALs (11.1%) and 10 MILs (29.4%) continued to show conduction. The 81 control group patients were matched by LA diameter, CHA₂DS₂-VASc score and ablation line type such that ALs and MILs were also present in 72 and 34 patients. In these, acute bidirectional block was achieved in 65 ALs (90.3%) and 31 MILs (91.2%). Epicardial access via the CS to create a MIL was performed in 14 valve-group patients and 12 control-group patients; bidirectional block was achieved in 6 (42.9%) and 12 patients (100%). In the valve group, the probability of acute failure of line deployment was significantly higher for the MIL (29.4%) than the AL (11.1%; odds ratio [OR] 3.3 [95% CI, 1.18-9.40], p=0.023). This difference in probabilities of acute line deployment failure was not observed in the control group (MIL 8.82%, AL 9.72%; OR 0.9 [95% CI, 0.22-3.79, p=0.22). Regarding durability of AL the probability of long-term failure of the AL was statistically not different between the patient groups (Valve 0.84 vs. Control 1.03; HR [95% CI, 0.66-2.26], p=0.52). Regarding durability of MIL the probability of long-term failure of the MIL was significantly lower in the control group (0.605) than the valve group (2.224; HR=0.27 [CI 95%, 0.11-0.65], p=0.004).

Ergebnisse

Innerhalb der 81 Patienten der Klappengruppe wurden insgesamt 106 Linien während der Indexprozedur angelegt – 72 anteriore Linien (AL) und 34 Mitralisthmus Linien (MIL). Ein bidirektionaler Block konnte in 64 (88.9%) der 72 ALs und in 24 (70.6%) der MILs erreicht werden. Dementsprechend zeigten 8 AL (11.1%) und 10 MIL (29.4%) weiterhin Leitung über die angelegte Linie. Die 81 Patienten der Kontrollgruppe wurden anhand von LA Diameter, CHA₂DS₂-VASc score und Linientyp gematched. Hier konnte im Vergleich bei 65 ALs (90.3%) und 31 MILs (91.2%) ein akuter bidirektionaler Block erreicht werden. Ein epikardialer Zugang zur Blockade der MIL war bei 14 Patienten der Klappengruppe und 12 Patienten der Kontrollgruppe notwendig. Bei 6/14 (42.9%) und 12/12 (100%) wurde so ein bidirektionaler Block erreicht. Innerhalb der Klappengruppe war die Wahrscheinlichkeit eines akuten Misserfolges der MIL (29.4%) signifikant höher als der AL (11.1%; Odds Ratio [OR] 3.3 [95% CI, 1.18-9.40], p=0.023). In der Kontrollgruppe konnte dieser Unterschied nicht festgestellt werden (MIL 8.82%, AL 9.72%; OR 0.9 [95% CI, 0.22-3.79, p=0.22). Bezüglich der Durabilität der AL konnte zwischen der Klappen- und der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Klappengruppe 0.84 vs. Kontrollgruppe 1.03; HR [95% CI, 0.66-2.26], p=0.52). Die Wahrscheinlichkeit eines langfristigen Misserfolges der MIL lag bei der Kontrollgruppe (0.605) signifikant niedriger als bei der Klappengruppe (2.224; HR=0.27 [CI 95%, 0.11-0.65], p=0.004).

Erklärung des Eigenanteils an der Publikation

Die Arbeit wurde in der Asklepios Klinik St. Georg, Kardiologie, Abteilung für Rhythmologie unter Betreuung von Prof. Dr. Andreas Metzner durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Christine Lemeš.

Sämtliche Datenerhebung wurde nach Einarbeitung durch Dr. Christine Lemeš von mir durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Unterstützung von Dr. Peter Wohlmuth.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Hamburg, den 05.12.2022

Jana Bertels

Danksagung

Mein Dank gilt zahlreichen Menschen, die am erfolgreichen Abschluss dieser Publikation und Promotion beteiligt waren.

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas Metzner bedanken. Für die Möglichkeit zu promovieren und die stets freundliche und konstruktive Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Christine Lemeš. Zunächst für die Bereitstellung dieses interessanten Themas. Vor allem aber für die jahrelange Unterstützung durch unzählige Diskussionen mit wertvollen Ratschlägen und Hinweisen. Danke für deine stets fröhliche, energische und optimistische Art, die mich häufig beeindruckt und immer motiviert hat.

Auch möchte ich mich bei Dr. Peter Wohlmuth für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung meiner Datenmengen bedanken. Besonders für Ihre Zeit, Ruhe und Gelassenheit während unserer zahlreichen Telefonate.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch an Dr. Michael Schlüter richten, der diese Arbeit mit viel Zeit und Energie maßgeblich geformt hat.

Zu guter Letzt möchte ich von ganzem Herzen meinen Eltern danken. Durch eure bedingungslose Unterstützung habt ihr mir von Kindesbeinen an den Weg bis zu dieser Promotion geebnet.

Danke euch allen!

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: