

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE
FACULTE DE MEDECINE DE MARSEILLE
ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

**QUANTIFICATION NON INVASIVE DE LA FIBROSE
CARDIAQUE DIFFUSE PAR IMAGERIE DE RESONANCE
MAGNETIQUE, ET PAR LA CARTOGRAPHIE
ENDOCAVITAIRE**

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant
LA FACULTE DE MEDECINE DE MARSEILLE

Le vendredi 22 juin 2018

Par **Sok-Sithikun Bun**

Né le 1^{er} février 1980 à Marseille

Pour obtenir le grade de
DOCTORAT D'AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Spécialité : Pathologies Humaines, Vasculaires et Nutrition

Membres du Jury :

Dr Monique BERNARD, Université Aix-Marseille	Directeur
Pr Jean-Claude DEHARO, Université Aix-Marseille	Directeur
Pr Philippe MAURY, Université de Toulouse	Rapporteur
Pr Eloi MARIJON, Université Paris Descartes	Rapporteur
Dr Benjamin SERRANO, Hôpital Princesse Grace	Examineur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE
FACULTE DE MEDECINE DE MARSEILLE
ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

**QUANTIFICATION NON INVASIVE DE LA FIBROSE
CARDIAQUE DIFFUSE PAR IMAGERIE DE RESONANCE
MAGNETIQUE, ET PAR LA CARTOGRAPHIE
ENDOCAVITAIRE**

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant
LA FACULTE DE MEDECINE DE MARSEILLE

Le vendredi 22 juin 2018

Par **Sok-Sithikun Bun**

Né le 1^{er} février 1980 à Marseille

Pour obtenir le grade de
DOCTORAT D'AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Spécialité : Pathologies Humaines, Vasculaires et Nutrition

Membres du Jury :

Dr Monique BERNARD, Université Aix-Marseille	Directeur
Pr Jean-Claude DEHARO, Université Aix-Marseille	Directeur
Pr Philippe MAURY, Université de Toulouse	Rapporteur
Pr Eloi MARIJON, Université Paris Descartes	Rapporteur
Dr Benjamin SERRANO, Hôpital Princesse Grace	Examineur

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Monique Bernard,

Je tenais à vous remercier sincèrement, car sans vous ce travail n'existerait pas. Merci pour votre patience, vos orientations avisées permettant de faire avancer les expériences. Je profite de cette occasion pour vous témoigner toute ma gratitude et mon respect à travers ce travail.

A Monsieur le Professeur Jean-Claude Deharo,

Cher Maître, c'est grâce à vous que j'ai choisi de m'engager dans cette discipline magnifique qui est devenue une réelle passion. Je vous remercie pour vos précieux conseils tout au long de mon parcours.

A Monsieur le Professeur Philippe Maury,

Tu restes un expert référent sur qui on peut compter sur les dossiers compliqués. Ton dynamisme est un exemple. C'est un véritable honneur de te compter parmi les membres du jury.

A Monsieur le Professeur Eloi Marijon,

Tu resteras un exemple pour les plus jeunes d'entre nous, notamment par ton parcours atypique et exceptionnel. Je serai ravi de collaborer dans l'avenir avec un rythmologue de ton rang. Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur Benjamin Serrano,

Je te remercie vivement d'avoir accepté d'intégrer mon jury. Nous nous sentons en sécurité à tes côtés, car tu es un peu notre ange-gardien, nous empêchant d'avoir des ennuis liés aux radiations.

A mes parents,

Merci pour toutes les valeurs que vous m'avez inculquées.

Merci de m'avoir soutenu pendant ces longues années d'étude, mais pas seulement. Cette thèse vous est dédiée avec tout mon amour.

A ma femme Sophie et mes deux anges Luo-Valentin et Chloé.

Merci pour ton soutien éternel ma chérie, je ne serais pas là ce jour sans toi.

Vous êtes ma vie. Je vous aime.

A ma sœur (« Ban ») Siya,

Merci d'avoir été à mes côtés pendant toutes ces années ! Je te souhaite le meilleur à venir. On ne pourrait avoir un meilleur exemple en tant que petit frère.

A ma belle-famille, qui m'a toujours soutenu pendant toutes ces années.

A mon mentor (Pr Duytschaever), et toute l'équipe de Bruges.

Merci Mattias, tu resteras le meilleur exemple à suivre pour moi. Je continuerai de rendre service aux patients du mieux que je le pourrai, et ceci grâce à l'enseignement que tu m'as prodigué dans le bloc, mais aussi hors de celui-ci ; et je continuerai de transmettre ton savoir à mon tour.

A Monsieur le Professeur Nadir Saoudi,

Merci de m'avoir donné ma chance dans votre service. Je retiendrai un esprit brillant, un opérateur expert et expérimenté, un excellent pédagogue et un très bon chef de service. Je soulignerais évidemment le cardiologue chanteur et le « show-man ». Je m'efforcerai de transmettre à mon tour l'héritage que vous nous léguerez. Merci pour toutes ces expériences merveilleuses que vous m'avez permis de connaître en Principauté.

A mes amis,

Qui ont toujours été là pour moi : La rythmologie nous unit, mais pas seulement, fort heureusement : **Abdelkarim, Benjamin, Philippe et Anis**. Je serai toujours présent pour vous.

A Gabriel,

On ne pourrait avoir meilleur collègue de travail, sur qui on peut toujours compter. Je souligne le chercheur génial, et qui a grandement contribué au travail présenté ce jour.

A Frank, Alexis et Jérôme Kalifa

Merci pour votre soutien indéfectible et votre enthousiasme qui m'ont permis de mener à son terme ce travail. Je vous suis très reconnaissant.

A toutes les équipes du service du Centre Hospitalier Princesse Grace, et plus particulièrement à Silvia, Naïma, Jean-Paul et Khelil. Sans oublier Charles, Karim, Bogdan, Elena et Carmen, Thomas, l'équipe des explos (et mon coach sportif), et Virginie.

Et à toutes celles et ceux que j'oublie et qui comptent pour moi.

Résumé

La fibrose cardiaque fait le lit des arythmies cardiaques, qu'elles soient atriales ou ventriculaires. L'IRM est devenue un outil non invasif indispensable pour diagnostiquer la présence de fibrose au niveau cardiaque, mais offre également des informations pronostiques, ainsi que pour le suivi des patients atteints de fibrillation auriculaire (FA), notamment persistante. La technique de référence reste le rehaussement tardif après injection de gadolinium, permettant de révéler des régions localisées de fibrose. Notre travail a consisté en la mise au point d'une technique non invasive (par la mesure du T2 avec IRM à haut champ à 11,75 T) afin de quantifier la fibrose myocardique interstitielle diffuse dans un modèle de souris diabétiques. La fibrose a été significativement corrélée à une survenue plus importante des arythmies ventriculaires en comparaison avec un groupe de souris contrôles. L'étape suivante a été de transposer cette technique de mesure de T2 en IRM clinique chez des patients devant bénéficier d'une procédure d'ablation de FA. La deuxième technique, cette fois-ci invasive pour évaluer la fibrose (notamment atriale) pour les patients atteints de FA est la cartographie de voltage au niveau de l'oreillette gauche. Nous avons utilisé un nouveau système de cartographie à ultra-haute définition afin de quantifier la fibrose (zones cicatricielles denses) correspondant aux régions dont les signaux enregistrés avaient une amplitude bipolaire inférieure à 0,015 mV, soit très en deçà des seuils précédemment rapportés concernant la fibrose.

Mots-clés

Fibrose cardiaque ; quantification par IRM ; arythmies cardiaques ; cartographie ultra-haute définition.

Laboratoire de recherche

Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale. UMR 7339. Aix-Marseille
Université et CNRS. Faculté de Médecine de Marseille.

Summary

Fibrosis represents the main substrate for cardiac arrhythmias, either atrial or ventricular. MRI has become a critical tool to not only diagnose the presence of cardiac fibrosis, but also provides important informations on the prognosis and the follow-up of patients with atrial fibrillation (AF), especially in its persistent type. The gold standard is the Late Gadolinium Enhancement, allowing to reveal localized regions of fibrosis. Our study reported a technique for non invasive quantification of interstitial diffuse ventricular fibrosis in diabetic mice (T2 measurement high field MRI at 11,75 T). This fibrosis was significantly correlated to the occurrence of ventricular arrhythmias in comparison with the control group. The next step was the transposition of this T2 measurement with MRI in the clinical setup of patients who undergo an AF ablation procedure. The second technique for atrial fibrosis assessment for patients suffering from AF is the invasive realization of left atrial voltage mapping. A new ultra-high definition system was used to quantify the fibrosis (dense scar) in regions with bipolar amplitude electrograms of less than 0,015 mV. This cutoff was far lower than the previously published definition of the dense scar in the literature ($< 0,1$ mV).

Title

Quantification of cardiac fibrosis by magnetic resonance imaging and endocardial mapping.

Key-words

Cardiac fibrosis ; MRI quantification ; Cardiac arrhythmias ; Ultra-high definition mapping.

SOMMAIRE

Liste des abréviations.....	p 7
Liste des publications scientifiques en rapport avec la thèse.....	p 9
Liste des présentations orales et affichées en rapport avec la thèse.....	p 10

I- Introduction générale

A/Introduction.....	p 12
B/ Mécanismes physiopathologiques généraux des arythmies.....	p 12
B-1 : Le triangle de Coumel	p 12
B-2 : La fibrose : cause et/ou conséquence	p 13
C/ La fibrose et ses différents types.....	p 16
D/ L'IRM comme outil non invasif pour l'évaluation de la fibrose cardiaque	p 20
E/ La cartographie endocavitaire.....	p 21

II- Objectifs

.....	p 23
-------	------

III- Première partie : Quantification non invasive de la fibrose diffuse

A/ Quantification de la fibrose diffuse dans un modèle de souris diabétiques.....	p 25
A-1 : Introduction	p 25
A-1.1/ La cardiomyopathie diabétique	p 25
A-1.2/ Diabète et arythmies ventriculaires	p 26

A-1.3/ Fibrose myocardique et IRM dans les modèles animaux	
diabétiques	p 27
A-1.4/ Objectifs	p 28
A-2 : Matériels et méthodes	p 29
A-3 : Résultats	p 46
A-4 : Discussion	p 59
A-5 : Conclusion	p 62
A-6 : Manuscrit	p 64

B/ Quantification non invasive de la fibrose atriale par résonance magnétique

.....	p 70
B-1 : Introduction	p 70
B-2 : La validation de la technique : les critères Utah	p 70
B-3 : La validation multicentrique	p 73
B-4 : Le protocole QUAFI	p 74
B-4.1/ Objectif principal	p 74
B-4.2/ Objectifs secondaires	p 75
B-5 : Discussion et conclusion	p 76

IV- Deuxième partie : Apports de la Cartographie Ultra-Haute Densité pour l'Evaluation de la Fibrose Atriale

A/ Introduction : IRM ou cartographie de voltage de l'oreillette

.....	p 79
-------	------

B/ Seuils d'amplitude dans l'oreillette / Avantages de l'acquisition multipoints

.....	p 80
B-1 : Seuils d'amplitude dans l'oreillette	p 80
B-2 : Acquisition multipoints	p 82
B-2.1/ La cardiomyopathie diabétique	p 83
B-2.2/ Implications	p 84
C/ Avantages du système UHD.....	p 93
C-1 : Etude	p 93
C-2 : Implications	p 94
D/ Caractérisation des circuits de tachycardies atriales dans des oreillettes cicatricielles par le système UHD.....	p 103
D-1 : Etude	p 103
D-2 : Implications	p 104
E/ Discussion et conclusions.....	p 116

V- Conclusion

VI- Annexes

VII- Références bibliographiques

Liste des abréviations

CFAE	:	EGM atriaux fragmentés complexes
CD	:	Cardiomyopathie diabétique
ECG	:	Electrocardiogramme
EGM	:	Electrogrammes
FA	:	Fibrillation auriculaire
Fc	:	Fréquence cardiaque
FeVG	:	Fraction d'éjection du ventricule gauche
HTA	:	Hypertension artérielle
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique
LAVA	:	Activités ventriculaires locales anormales
OD	:	Oreillette droite
OG	:	Oreillette gauche
RF	:	Radiofréquence
Scar	:	régions cicatricielles
TA	:	Tachycardies atriales
UHD	:	Ultra-haute définition
VES	:	Volume d'éjection systolique
VG	:	Ventricule/aire gauche
VTDVG	:	Volume télédiastolique du ventricule gauche

VTSVG : Volume télésystolique du ventricule gauche

Liste des publications scientifiques en rapport avec la thèse

1: Bun SS, Delassi T, Latcu DG, El Jamili M, Ayari A, Errahmouni A, Berte B, Saoudi N. A comparison between multipolar mapping and conventional mapping of atrial tachycardias in the context of atrial fibrillation ablation. Arch Cardiovasc Dis. 2018 Jan;111(1):33-40.

2: Lațcu DG, Bun SS, Viera F, Delassi T, El Jamili M, Al Amoura A, Saoudi N. Selection of Critical Isthmus in Scar-Related Atrial Tachycardia Using a New Automated Ultrahigh Resolution Mapping System. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2017 Jan;10(1). pii: e004510.

3: Bun SS, Latcu DG, Delassi T, Jamili ME, Amoura AA, Saoudi N. Ultra-High-Definition Mapping of Atrial Arrhythmias. Circ J. 2016;80(3):579-86.

4. Bun SS, Kober F, Jacquier A, Espinosa L, Kalifa J, Bonzi MF, Kopp F, Lalevee N, Zaffran S, Deharo JC, Cozzzone PJ, Bernard M. Value of in vivo T2 measurement for myocardial fibrosis assessment in diabetic mice at 11.75 T. Invest Radiol. 2012 May;47(5):319-23.

Liste des présentations orales et affichées en rapport avec la thèse

Journées européennes de la société française de cardiologie : Poster commenté

(Paris, jan 2016)

Initial experience with ultra-high density electroanatomical mapping for arrhythmias.

Bun SS, Latcu DG, Delassi T, Eljamili M, Saoudi N.

Ultra-high density electroanatomical mapping for left atrial tachycardias radiofrequency ablation.

Bun SS, Latcu DG, Eljamili M, Delassi T, Saoudi N.

Advantages for Multi Electrodes Mapping with the Flower catheter for Multiple Atrial Tachycardias in the context of Atrial Fibrillation Ablation : a comparison with the point-by-point technique.

Delassi T, **Bun SS**, Latcu DG, Eljamili M, Saoudi N.

European Society of Cardiology Congress 2015.

(Londres, sept 2015)

Advantages for Multi Electrodes Mapping with the Flower catheter for Multiple Atrial Tachycardias in the context of Atrial Fibrillation Ablation : a comparison with the point-by-point technique.

Delassi T, **Bun SS**, Latcu DG, Eljamili M, Saoudi N.

Europace Congress 2015.

(Milan, juin 2015)

Advantages for Multi Electrodes Mapping with the Flower catheter for Multiple Atrial Tachycardias in the context of Atrial Fibrillation Ablation : a comparison with the point-by-point technique.

Bun SS, Delassi T, Latcu DG, Eljamili M, Saoudi N.

Journées européennes de la société française de cardiologie.

(Paris, jan 2010)

Quantification non invasive de la fibrose myocardique en utilisant l'IRM haute résolution in vivo chez des souris diabétiques et corrélation avec les arythmies.

Bun SS, Kober F, Jacquier A, Kalifa J, Espinosa L, Kopp F, Bonzi MF, Deharo JC, Cozzone PJ, Bernard M.

American Heart Association Congress 2009.

(Orlando, nov 2009)

Non-invasive quantification of myocardial fibrosis in diabetic mice by T2 time measurement using in-vivo high-resolution MRI and correlation with arrhythmias.

SS. Bun, F. Kober, A. Jacquier, J. Kalifa, L. Espinosa, F. Kopp, MF. Bonzi, JC. Deharo, PJ. Cozzone, M. Bernard.

Circulation (2009) 120 (Abstract Supplement), 337.

European Society of Cardiology Congress 2009.

(Barcelone, sept 2009)

Non-invasive quantification of myocardial fibrosis in diabetic mice using in-vivo high-resolution MRI and correlation with arrhythmias.

SS. Bun, F. Kober, A. Jacquier, J. Kalifa, L. Espinosa, F. Kopp, MF. Bonzi, JC. Deharo, PJ. Cozzone, M. Bernard.

European Heart Journal (2009) 30 (Abstract Supplement), 488.

European Society of Cardiology Congress 2008.

(Munich, sept 2008)

Characterization of myocardium using in vivo late-gadolinium enhancement high-resolution myocardial T1 mapping in mice on a 11,75 T magnet.

SS. Bun, F. Kober, J. Kalifa, A. Jacquier, PJ. Cozzone, M. Bernard

European Heart Journal (2008) ;29 (Abstract Supplement), 498.

Congrès de la Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine

(Marseille, mars 2012)

Validation de la mesure du T2 in vivo dans l'évaluation de la fibrose myocardique chez la souris diabétique à 11.75 T.

Journées Thématiques GDR « Imagerie in vivo » (IMAGIV)

(Marseille, oct 2010)

Quantification non invasive de la fibrose myocardique chez les souris diabétiques par la mesure du T2 en IRM haute résolution – corrélation avec les arythmies.

Symposium on Cardiovascular Pathophysiology

(Paris, nov 2008)

Non invasive quantification of myocardial fibrosis using in-vivo high-resolution MRI in diabetic mice and correlation with ventricular arrhythmias.

I- INTRODUCTION GENERALE

A/ Introduction

La fibrillation atriale (FA) est l'arythmie soutenue la plus fréquente dans la population générale puisqu'elle atteint pas moins de 5 % de la population de plus de 65 ans et 20 % des patients de plus de 80 ans. Il a été très vite démontré que si la prévalence de la FA augmentait avec l'âge, l'association à de nombreux paramètres et la présence d'une cardiopathie, d'une hypertension artérielle (HTA), d'un diabète, d'une augmentation critique de la masse auriculaire, ou des circonstances de survenue comme la période post-opératoire de chirurgie cardiaque, suggérait une multiplicité de mécanismes possibles.¹ La présentation clinique en est elle-même particulièrement variable allant de crises paroxystiques de terminaison spontanée dans les sept jours, aux formes établies persistantes en fonction de la durée supérieure à sept jours, ajoutant de la confusion quant aux hypothèses mécanistiques de cette arythmie. L'arythmie est dite persistante de longue durée si elle est établie depuis plus d'un an environ. Enfin, l'arythmie est considérée comme permanente s'il y a eu une décision médicale d'abandonner définitivement le rythme sinusal.

B/ Mécanismes physiopathologiques généraux des arythmies

B-1 : Le triangle de Coumel

L'une des premières théories mécanistiques sur la genèse des arythmies est issue de Coumel P et coll.² Cet auteur décrit la présence d'un triangle de l'arythmie défini par trois éléments constitutifs essentiels, nécessaires à la genèse et au maintien de toute arythmie cardiaque : un substrat pathologique, une gâchette (le plus souvent

une extrasystole), et un élément modulateur représenté par le système nerveux autonome. Les différentes stratégies thérapeutiques, médicaments anti-arythmiques notamment, ciblent (l'un ou plus de) ces trois éléments incriminés dans cette triade.

Au sein de cette dernière, il a été démontré notamment par l'équipe Bordelaise, que la gâchette était le plus souvent initiée par des décharges électriques rapides issues des veines pulmonaires.³ Ceci constitue désormais la pierre angulaire dans le traitement de cette arythmie en proposant une déconnection électrique qui sera réalisée à la jonction entre les veines pulmonaires et le reste du massif atrial.

Nous sommes bien loin de la théorie initiale sur les vaguelettes se propageant au sein du massif atrial, et responsables du maintien de l'arythmie.

B-2 : La fibrose : cause et/ou conséquence.

Dans le triangle de l'arythmie, le substrat pathologique est le plus souvent constitué par la fibrose atriale ou ventriculaire (si l'on considère les arythmies ventriculaires). Cette fibrose atriale est elle-même plurifactorielle. La haute prévalence de FA chez les patients hypertendus, en insuffisance cardiaque ou porteurs de cardiopathie structurale avec dilatation de l'oreillette, ou simplement sa fréquence chez le sujet âgé, laisse à penser que la fibrose génère la fibrillation. Mais la fibrillation elle-même est génératrice de fibrose par le remodelage histologique.^{4,5}

La fibrose atriale correspond à des modifications structurales qui font le lit des anomalies de la conduction atriale, et de la maintenance de la FA en favorisant les réentrées, la conduction transmurale, la conduction préférentielle, et l'ancrage des drivers de la FA.^{6,7} L'augmentation de la fibrose atriale a été démontrée à partir d'analyses histologiques au Rouge picrosirius ou par coloration de Masson trichrome dans différents substrats de FA : mouton ou rats hypertendus (par exposition

maternelle aux corticostéroïdes ou spontanément) ;^{8, 9} chiens ou moutons en insuffisance cardiaque (induite par stimulation ventriculaire rapide pendant 5 semaines, ou par développement d'une cardiomyopathie non ischémique induite par la doxorubicine pendant 14 semaines) ;^{10, 11} rats diabétiques de type 2 (rats Zucker, 38 semaines) ;¹² moutons obèses (par un régime de plus de 72 semaines) ;¹³ et rats avec apnées du sommeil simulées (pendant un mois).¹⁴

Les observations cliniques suggèrent que certaines combinaisons de facteurs de risque pourraient induire un remodelage atrial d'origine arythmogène plus prononcé, et que la progression de la FA serait plus fréquente chez les patients cumulant plusieurs de ces facteurs.¹⁵ Néanmoins, les données animales étudiant les effets concomitants de ces divers facteurs de risque, sont limitées.

Une augmentation de la fibrose endomysiale (augmentation de la séparation transversale entre les myocytes atriaux), et par conséquent une augmentation des distances inter-myocytaires atriales d'une part ; mais également entre la couche épicardique et le réseau endocardique de fibres en raison d'une majoration de la formation de matrice extra-cellulaire, ont été incriminées à partir de modèles expérimentaux de FA, dans la dissociation électrique endo-épicardique et une plus grande complexité dans la conduction fibrillatoire.^{16, 17} Par ailleurs, l'infiltration de cellules graisseuses issues de l'épicarde, vers le myocarde d'oreillettes de patients obèses est un pourvoyeur de réentrée, car majorant les barrières de conduction inertes, et potentialisant la fibrose atriale.^{18, 19} Les modifications structurales sus-citées provoquent une altération de l'expression des connexines, mais également une distribution spatiale des pôles vers la partie latérale des membranes cellulaires des myocytes, ce qui contribue à la rupture de connexion électrique et au maintien de la FA à la fois dans les modèles expérimentaux et humains.^{20, 21}

Tous ces changements induisent une conduction anisotropique, ainsi qu'une augmentation de la surface fonctionnelle tridimensionnelle disponible afin de faire coexister les vagues de fibrillation, mais également de servir d'ancrage pour stabiliser les activations fibrillatoires réentrantes.^{22, 23} Ces changements sont plus sévères lorsqu'il s'agit de formes persistantes de FA. Dans ces dernières, on observe en effet un réarrangement de l'architecture des fibres atriales avec une orientation plus perpendiculaire des fibres épicaudiques vers les fibres endocardiques avec une augmentation de la dissociation électrique épi-endocardique.

Chez l'homme, le remodelage structural peut être quantifié et caractérisé par la cartographie électroanatomique qui va montrer une augmentation de la fragmentation des électrogrammes (EGM) atriaux locaux et des zones de bas voltage ont été retrouvées chez des patients avec HTA,²⁴ apnées obstructives du sommeil,²⁵ et insuffisance cardiaque congestive.²⁶ Les zones de bas voltage ($< 0,5$ mV) sont associées à la fibrose endocardique ou aux défauts structuraux. Les EGM atriaux fragmentés complexes (CFAE) sont des potentiels multiphasiques de bas voltage ($< 0,15$ mV) avec un cycle très court (≤ 120 ms). Ces derniers sont retrouvés dans les zones myocardiques pathologiques où la connectivité intercellulaire est appauvrie, en raison de la présence de fibrose, de conduction lente ou le long d'une ligne de bloc.²⁷ Les patients en FA persistante ont un voltage de l'OG moindre par rapport aux patients avec FA paroxystique, et ce même après ajustement des éventuelles différences au niveau du volume indexé de l'OG.²⁸

L'autre stratégie pour évaluer la fibrose du tissu atrial est l'IRM avec rehaussement tardif. Mais cette partie sera développée plus loin dans un chapitre dédié (partie II).

C/ La fibrose et ses différents types.

Les cardiopathies sont accompagnées d'un remodelage structural, électrique, et aux dépens du système nerveux autonome. Ce remodelage structurel correspond à une modification de la taille des cellules (hypertrophie), une désorganisation des fibres, et une augmentation des dépôts de collagène. Cette dernière a été observée dans la majorité des cardiopathies. Dans un tissu agressé, comme c'est le cas dans l'infarctus du myocarde, l'inflammation, la maladie de Chagas, ou la dysplasie arythmogène du ventricule droit, les dépôts de collagène sont le résultat d'un processus de cicatrisation en réponse à une mort cellulaire. Dans l'hypertrophie, la fibrose réactionnelle est le résultat de l'expression de facteurs de croissance. Dans les cardiomyopathies dilatées, on parle de fibrose réactionnelle (interstitielle et péri-vasculaire), alors que c'est davantage la fibrose interstitielle et la fibrose de remplacement qui ont été mis en évidence dans la cardiomyopathie hypertrophique.²⁹ Cette fibrose de remplacement est nécessaire à la préservation de l'intégrité structurelle du myocarde après mort cellulaire, et l'élimination consécutive des débris. La mort cellulaire associée à l'apoptose non liée à l'inflammation ne produit pas de fibrose. La quantité de fibrose diffère en fonction des diverses maladies, et du temps après le début de ces dernières. Une étude quantitative faite par Tanaka et coll a révélé que le pourcentage de fibrose dans la paroi libre du VG pouvait atteindre $10,5 \pm 4,3$ %, contre seulement $2,6 \pm 1,5$ % dans des cœurs hypertendus.³⁰ Dans cette même étude, le taux de fibrose atteignait $1,1 \pm 0,5$ % dans les cœurs sains. Cette densité de fibrose pouvait même atteindre entre 7 et 43 % dans des cardiomyopathies au stade terminal d'insuffisance cardiaque, chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque.³¹ Stein M et coll ont montré dans un modèle de souris sénescences que l'inductibilité des tachycardies ventriculaires augmentait de façon quasi linéaire avec le taux de fibrose présente.³² En

plus du taux de fibrose, la texture de cette dernière joue également un rôle essentiel dans la propagation de l'influx électrique. La fibrose au niveau cardiaque peut revêtir différents aspects : interstitielle, compacte, diffuse ou éparse.³³ Au regard du potentiel arythmogène, les effets de ces différents types de fibrose varient grandement.

Les mécanismes précis et voies de signalisation impliquées dans le développement de la fibrose atriale ne sont pas complètement élucidés. Il apparaît toutefois que les oreillettes sont plus susceptibles de développer de la fibrose en comparaison avec l'étage ventriculaire. Trois voies interconnectées semblent impliquées : le système rénine-angiotensine, la voie TGF β 1 et la voie du stress oxydatif. Plusieurs études ont suggéré que le système rénine-angiotensine jouait un rôle dans le remodelage structural et dans le développement de la fibrose myocardique dans divers états pathologiques incluant l'insuffisance cardiaque,³⁴ l'infarctus du myocarde,³⁵ et les cardiomyopathies.³⁶ Les modèles de souris transgéniques avec surexpression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine développent de la fibrose atriale.³⁷ Plusieurs études cliniques et animales ont montré que l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) dans l'insuffisance cardiaque diminuaient la survenue de FA, et la vulnérabilité à cette dernière.^{38, 39, 40, 41, 42} Dans une autre étude, une diminution des niveaux de fibrose atriale et une diminution de l'inductibilité de la FA et sa durée ont été observés avec le Cilazapril.⁴³ Des résultats similaires ont été observés avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (Candesartan) lors de son administration chez des chiens.⁴⁴ Cette même molécule a démontré qu'elle pouvait prévenir le remodelage structurel atrial et la fibrose chez des rats.⁴⁵ De façon similaire aux études animales, Goette et *coll* ont rapporté des concentrations élevées d'angiotensine II avec une activation ERK chez des patients porteurs de fibrose atriale et FA.⁴⁶ Une étude a montré que les IEC réduisaient la FA chez des patients avec FA

isolée.⁴⁷ Plusieurs études cliniques rétrospectives soulignent le rôle du système rénine-angiotensine en démontrant la réduction de survenue de la FA chez les patients traités par IEC ou ARA II, surtout s'il existe une altération de la fraction d'éjection associée.^{48, 49, 50, 51} L'utilisation des IEC a aussi démontré son efficacité pour prévenir la progression de la FA paroxystique vers une forme persistante,⁴⁶ mais également pour augmenter l'efficacité de la cardioversion électrique.^{52, 53}

Rôle du TGFβ1

Le TGFβ1 est impliqué dans la cicatrisation tissulaire et le développement de la fibrose. Son expression peut augmenter la fibrose myocardique.⁵⁴ Il a été aussi démontré la présence d'une fibrose interstitielle atriale, sans fibrose histologique ventriculaire associée, dans un modèle de souris transgéniques surexprimant de façon constitutionnelle et active le TGFβ1,⁵⁵ et ce malgré une surexpression équivalente aux étages atriaux et ventriculaires. Dans cette étude, cette fibrose atriale accrue fut associée à une augmentation de l'hétérogénéité de conduction, et de la vulnérabilité atriale. L'électrophysiologie cellulaire n'était pas affectée par le TGFβ1. Cette étude a donc démontré que la fibrose atriale à elle-seule constituait un substrat suffisant pour la FA, et que le TGFβ1 jouait un rôle important dans la genèse de cette fibrose atriale. De façon intéressante, ce travail suggère dans ce modèle animal, que l'oreillette est plus susceptible de développer de la fibrose atriale, au moins en réponse avec des taux élevés de TGFβ1.

Dans un autre travail de la même équipe, la pirfenidone fut utilisée pour cibler l'expression du TGFβ1.⁵⁶ Cette drogue a démontré qu'elle réduisait significativement l'expression du TGFβ1 avec réduction concomitante de la fibrose tissulaire, dans divers modèles expérimentaux animaux, au niveau de la fibrose pulmonaire,⁵⁷

hépatique,⁵⁸ et rénale.^{59, 60, 61} Des résultats similaires ont été observés dans un modèle expérimental d'insuffisance cardiaque congestive avec augmentation de l'expression du TGF β 1 et de la fibrose atriale, le traitement par la pirfenidone diminuant par voie de conséquence significativement l'expression du TGF β 1 et la fibrose atriale. Cette réduction de la fibrose atriale fut associée à une réduction des anomalies de la conduction et de la vulnérabilité atriale.⁵¹ Le TGF β 1 constitue donc une cible thérapeutique intéressante, car directement impliqué dans le développement de la fibrose atriale.

Aux côtés de la fibrose atriale, l'inflammation et le stress oxydatif jouent également un rôle important dans la promotion de la FA,⁶² car des niveaux élevés de protéine C Réactive (CRP),^{63, 64} et des preuves de stress oxydatif ont été mis en évidence durant la FA.⁶⁵ Dans un modèle de souris transgéniques développant une cardiomyopathie avec surexpression de TNF α , Saba et *coll* ont démontré une augmentation de la fibrose atriale, une anomalie de propagation des potentiels d'action, et de régulation calcique dans les myocytes atriaux, ainsi qu'une susceptibilité plus marquée pour les arythmies atriales.⁵⁷ Au niveau clinique, Chung MK et *coll* ont montré que la CRP, marqueur de l'inflammation systémique était plus élevée chez les patients en FA.⁵⁸ Plus tard, Aviles RJ et *coll* ont montré que des taux élevés de CRP permettaient de prédire le risque de survenue de FA, chez les patients à haut risque de développement de cette dernière.⁵⁹

D/ L'IRM comme outil non invasif pour l'évaluation de la fibrose cardiaque

La principale technique d'analyse de la fibrose myocardique par IRM est l'étude du rehaussement tardif avec gadolinium. La détection du scar, c'est-à-dire des régions cicatricielles (collagène), dans le muscle cardiaque avec gadolinium a été validée par Kim et *coll*, qui ont montré que la souffrance myocardique sans nécrose résultant en une ischémie transitoire, n'entraînait pas de rehaussement tardif.⁶⁶ L'étendue de rehaussement sur le plan spatial était corrélée à l'étendue de la nécrose 1 à 3 jours après l'infarctus, et au scar après 8 semaines. Les mécanismes du rehaussement tardif avec les agents de contraste conventionnels comme le gadolinium, reposent sur la différence d'élimination entre le tissu cicatriciel et le tissu sain, mais également au volume plus important au niveau de la fraction entre espace extra-cellulaire dans le myocarde cicatriciel en comparaison avec le myocarde sain. Donc la technique conventionnelle de rehaussement tardif permet uniquement de détecter la fibrose de manière indirecte. Des IRM couplées avec des agents de contraste se fixant spécifiquement au collagène seraient donc plus appropriées. Helm et *coll* ont utilisé le EP3533 comme agent de contraste pour ses propriétés spécifiques de fixation au collagène.⁶⁷ Dans leur étude, le tissu cicatriciel détecté en IRM avec ce produit de contraste était parfaitement corrélé avec la présence de collagène mis en évidence avec une coloration au Rouge picrosirius.

De nombreuses études ont établi le lien étroit entre pourcentage de fibrose dans le myocarde cicatriciel révélé en IRM de rehaussement tardif, et la survenue d'arythmies ventriculaires malignes, comme dans la cardiomyopathie hypertrophique par exemple.⁶⁸ Finalement, plusieurs études réalisées avec IRM de rehaussement tardif, suggèrent que la détection non invasive de collagène dans le cœur sont utiles pour évaluer chez les patients avec cardiopathie, la vulnérabilité aux arythmies.

E/ La cartographie endocavitaire

Lorsqu'une procédure de traitement d'une arythmie cardiaque est envisagée, on utilise le plus souvent des cathéters, c'est-à-dire des sondes munies d'électrodes en distalité capables d'enregistrer les signaux électriques cardiaques endocavitaires, ou EGM. Ces cathéters seront insérés dans les chambres cardiaques lors de l'exploration électrophysiologique (à partir d'un abord veineux ou artériel), ou dans les structures para-cardiaques le plus souvent veineuses (veines pulmonaires, veines caves, sinus coronaire, ou veine de Marshall).

Il existe plusieurs types de cartographie qui peuvent être utilisés séparément, ou séquentiellement, voire simultanément en fonction de l'arythmie considérée : cartographie d'activation cherchant à analyser l'activation d'un site (ou une région) d'intérêt par rapport à une référence fixe électrocardiographique de surface ou intra-cardiaque ; la cartographie par topostimulation, cherchant à reproduire une morphologie électrocardiographique (ECG) de l'arythmie clinique en stimulant le tissu cardiaque en différents sites (nous n'aborderons pas ici la cartographie d'entraînement) ; la cartographie de voltage enfin permettant d'étudier le substrat considéré et de délimiter les zones cicatricielles critiques pour l'émergence et/ou le maintien des arythmies. On mesure lors de cette dernière, l'amplitude des signaux intra-cardiaques, les zones de faible voltage correspondant le plus souvent à des zones cicatricielles pathologiques. Cette cartographie de voltage vient corroborer les zones de fibrose identifiées lors de l'IRM pré-procédurale, mais peuvent parfois préciser des zones non vues sur l'IRM lorsque la réalisation de cette dernière n'a pu être optimale. Nous verrons dans la seconde partie les éléments technologiques ayant permis de faire évoluer les seuils considérés pour les cartographies de voltage, en fonction des

cathéters utilisés (notamment les cathéters permettant une acquisition multi-électrodes).⁶⁹

Seront discutés également les apports de cette dernière par rapport à l'IRM pré-procédurale.

II- OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

Notre objectif sera dans un premier temps de valider une technique non invasive de quantification de la fibrose interstitielle par IRM. Le modèle choisi est celui de la cardiomyopathie diabétique (CD) dans un modèle expérimental de souris diabétiques. Nous essaierons également de corrélérer la présence de fibrose diffuse dans ce modèle avec une plus grande survenue d'arythmies ventriculaires.

La deuxième étape sera d'essayer de transposer cette technique en recherche clinique pour l'évaluation de la fibrose atriale interstitielle chez les patients souffrant de FA. Enfin, une analyse de la fibrose atriale sera également réalisée avec l'apport des nouvelles techniques de cartographie endocavitaire à ultra-haute densité (UHD) (partie II).

III- Première partie : Quantification non invasive de la fibrose diffuse par résonance magnétique

A/ Quantification de la fibrose diffuse dans un modèle de souris diabétiques

A-1 : Introduction

Approximativement 422 millions de patients à travers le monde (en 2014), sont atteints de diabète. En France, au cours des 5 dernières années, les décès cardio-vasculaires ont baissé de 15 %, les décès par tumeur de 5 % et ceux par diabète de moins de 9 %, ce qui nous rappelle les efforts particuliers qu'il nous reste à faire pour améliorer le traitement de cette maladie. Il faut rappeler que la première cause de mortalité chez les patients diabétiques est avant tout d'origine cardio-vasculaire.

A-1.1 : La cardiomyopathie diabétique

Le diabète est en lui-même un facteur de risque coronaire bien connu,⁷⁰ c'est également une affection associée à l'HTA, bien que la nature même de cette association ne soit pas encore très claire. Mais il existe de plus une cardiomyopathie propre au diabète directement liée au développement du diabète.

La CD a d'abord été (vers 1975) considérée comme une rareté, on sait maintenant qu'elle est très fréquente, mais qu'elle reste longtemps asymptomatique. Sur un plan clinique et physiopathologique, il s'agit d'une entité distincte qui survient chez des sujets diabétiques de type 1 ou 2 à coronaires saines et à pression artérielle normale. La CD existe même chez l'enfant. Les diabétiques font plus souvent de l'athérosclérose que les non-diabétiques, mais la CD n'est pas une cardiopathie ischémique d'origine athéroscléreuse.⁷¹ Cette définition est maintenant validée et

acceptée par l'ensemble des milieux diabétologiques et cardiologiques, c'était déjà celle de *Braunwald* en 1997.

La CD est caractérisée par une succession de modifications structurales du myocarde au cours du diabète, avec formation de fibrose interstitielle, d'une hypertrophie, et la présence d'anomalies au niveau de la microcirculation (hyalinisation artériolaire).⁷² Ces modifications altèrent alors la performance myocardique, ce qui peut aboutir à l'émergence d'une insuffisance cardiaque. La CD se manifeste par une dysfonction diastolique gauche précoce, même chez des patients dont le diabète est bien contrôlé, et en l'absence parfois même de signes cliniquement évidents. Certains auteurs ont également rapporté une dysfonction systolique plus tardive qui peut échapper à la détection par échocardiographie.⁷³

Les études expérimentales avec des modèles animaux de diabète permettent d'évaluer les effets délétères directs de la CD sans la contribution d'une altération cardiaque par athérosclérose coronaire.

L'IRM est un outil performant, reproductible et non invasif pour l'évaluation cardiaque morphologique et fonctionnelle des souris diabétiques.⁷⁴ Yu et coll. ont démontré par des études d'IRM in vivo qu'il existait une dysfonction diastolique et systolique précoce dans un modèle de souris diabétiques de type 1.⁷⁵ Une autre équipe avait par ailleurs, déjà étudié par IRM, les altérations cardiaques dans un modèle de souris diabétiques de type 2.⁷⁶

A-1.2 : Diabète et arythmies ventriculaires

Plusieurs études ont montré que les sujets diabétiques présentaient un risque accru de mortalité subite.⁷⁷ Les mécanismes invoqués, en dehors de la présence d'une

cardiopathie ischémique associée, sont un allongement de l'intervalle QT,⁷⁸ une anomalie au niveau des canaux potassiques ayant pour effet un allongement de la durée des potentiels d'action au niveau des myocytes ventriculaires,⁷⁹ et enfin la présence éventuelle d'une dysautonomie sur le plan cardiaque.

On peut alors se demander si la fibrose myocardique présente chez les patients diabétiques, ne pourrait pas constituer un substrat suffisant pour initier la survenue de troubles du rythme ventriculaire.

A-1.3 : Fibrose myocardique et IRM dans les modèles animaux diabétiques

L'IRM tient une place prépondérante dans la visualisation de la fibrose myocardique, qu'il s'agisse de cardiopathies ischémiques ou de l'étude de cardiomyopathies non ischémiques. La technique de référence pour l'étude de la fibrose myocardique, est le rehaussement tardif après injection intra-veineuse de produit de contraste (le plus souvent du gadolinium).⁸⁰

Loganathan et *coll.* ont proposé une approche par IRM afin d'étudier la fibrose myocardique dans un modèle de rats diabétiques, en utilisant la mesure du temps de relaxation T2, mais il s'agissait d'une étude post-mortem.⁸¹

D'autres ont souligné l'intérêt de la réalisation de cartes T1 myocardiques en IRM chez des souris *in vivo*, toujours pour étudier cette fibrose myocardique, néanmoins, c'était sans l'utilisation d'un produit de contraste, et il s'agissait d'un modèle d'insuffisance cardiaque.⁸²

Il n'y a donc pas à notre connaissance d'étude existante sur l'évaluation par IRM de la fibrose myocardique *in vivo* chez des souris diabétiques.

A-1.4 : Objectifs

- Développer et mettre au point une nouvelle méthode complète, non invasive, reproductible et quantitative par IRM *in vivo*, pour analyser la fibrose myocardique dans un modèle de souris diabétiques.

Pour ce faire, nous allons utiliser une cartographie T1 du myocarde après injection d'un produit de contraste (rehaussement tardif), et une mesure du temps de relaxation transversal T2. Nos mesures seront alors directement corrélées aux données observées en histologie.

- Faire une analyse complète des anomalies cardiaques morphologiques et fonctionnelles visibles par IRM *in vivo* chez des souris au bout de 2 mois de diabète en utilisant l'approche multi-modalitaire offerte par la RMN.
- Dans un second temps, notre objectif sera de corréler l'étendue de la fibrose myocardique visualisée à l'IRM chez les souris diabétiques, à la survenue éventuelle d'arythmies ventriculaires déclenchables lors d'une épreuve de stimulation cardiaque endocavitaire.

A-2/ Matériels et méthodes

A-2.1 : Choix du modèle animal

Nous avons opté pour un modèle de diabète de type 1, avec injection de streptozotocine chez des souris C57i/BL6j. Cette chimiothérapie, directement pancréatotoxique, et détruisant les cellules β entraîne également un amaigrissement des souris. Il s'agit d'un modèle animal de diabète couramment utilisé, qui reproduit parfaitement sur le système cardio-vasculaire, les altérations fonctionnelles et structurales visibles chez des sujets diabétiques.

Notre protocole va être réalisé au bout de 8 semaines de diabète chimio-induit car Westermann et *coll.* avaient montré qu'à ce terme, il existait une augmentation majeure (de 220 %) de la fibrose retrouvée à l'histologie chez des souris diabétiques.⁸³

A-2.2 : Modèle expérimental de diabète de type I

Les animaux utilisés étaient des souris C57i/BL6j mâles âgées de 8 semaines acquises auprès des Laboratoires Charles River et randomisées en un groupe diabétique et un groupe contrôle (n = 10 par groupe).

Le diabète a été induit par une injection intra-péritonéale unique de streptozotocine (200 mg/kg, Sigma Aldrich Chimie, St. Quentin Fallavier, France) dissoute dans 0,1 mmol/L de citrate de sodium, à pH égal à 4,5, avec injection similaire du même volume dans le groupe contrôle. Chacun des animaux a reçu une marque distinctive aux oreilles pour permettre son suivi longitudinal au cours du temps. On a ensuite confirmé l'apparition du diabète si la glycémie au bout d'une semaine, était supérieure

à 16 mmol/L à l'aide un lecteur de glycémie capillaire (Optium Xceed ; Abbott), par un prélèvement au niveau de la queue.

Toutes les souris ont bénéficié d'un régime alimentaire pour rongeur, identique dans les deux groupes, avec libre accès à la nourriture et à la boisson.

On a effectué une surveillance hebdomadaire du poids et de la glycémie. Nous avons de plus effectué une confirmation biochimique de la glycémie en fin d'étude par méthode enzymatique (glucose oxydase avec lecture optique à 500 nm : Kit *Randox*)

Par ailleurs, elles ont reçu des soins conformément aux règles du comité d'éthique animale de l'Université de Marseille et en conformité avec la convention européenne pour la protection des animaux utilisés dans un but expérimental.

Le protocole d'étude IRM utilisé a été identique pour chacune des souris et appliqué au bout de 8 semaines de diabète dans un aimant vertical à 11,75 T (Bruker BioSpin, Ettlingen, Allemagne) (Figure 1). Chaque animal a été pesé avant de débiter le protocole avec également une détermination de sa glycémie.

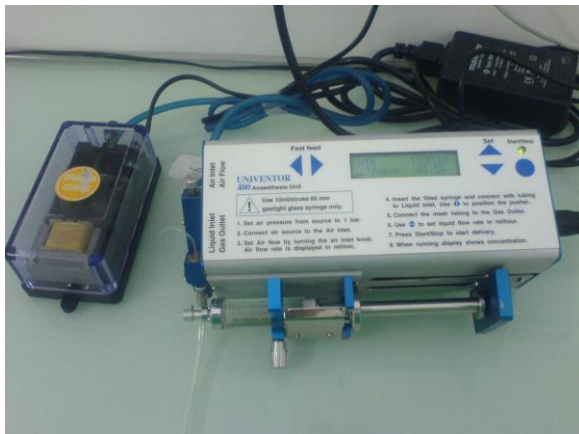


Figure 1. Aimant vertical (image du haut) et pousse-seringue pour l'agent anesthésique avec pompe à air (en bas).

A-2.3 : Réalisation de l'IRM in vivo

a/Anesthésie

- la phase d'induction a été réalisée par inhalation d'un mélange gazeux anesthésique comprenant de l'isoflurane 2,5 % (Abbott Laboratories Ltd, Queensborough, UK), de l'oxygène (O₂) à 2 litres /min et du protoxyde d'azote (N₂O) également à 2 litres /min.

L'induction s'est déroulée dans une cage en Plexiglas® afin d'observer le comportement de l'animal.

- la phase d'entretien a été réalisée avec de l'air, mais avec une concentration d'isoflurane autour de 1,6 % ($\pm$ 0,2 %). Cette dernière était régulée à l'aide d'un vaporisateur dédié (Figure 1), associé à un flux d'air constant (270 mL/min), délivré à l'aide d'un masque nasal adapté. L'anesthésie a été poursuivie durant toute la série d'acquisition des images.

b/ Mise en place du dispositif

Les souris anesthésiées ont été placées dans une sonde spécifique dont le dispositif est représenté ci-dessous : le positionnement de ce dernier était vertical, le cœur étant positionné contre la sonde de réception RF (Rapid Biomedical, Würzburg, Allemagne) ; le museau était engagé dans l'orifice du masque en Plexiglas® connecté à un système d'acheminement et d'évacuation des gaz d'anesthésie assurant l'entretien de celle-ci. Le réchauffement du gradient à l'intérieur de l'aimant a permis de maintenir l'animal à sa température physiologique pendant toute l'acquisition des séquences.

L'animal était maintenu fixé dans la sonde grâce à du ruban adhésif, ce qui permettait en plus d'assurer le bon positionnement de la souris par rapport à la sonde de réception.

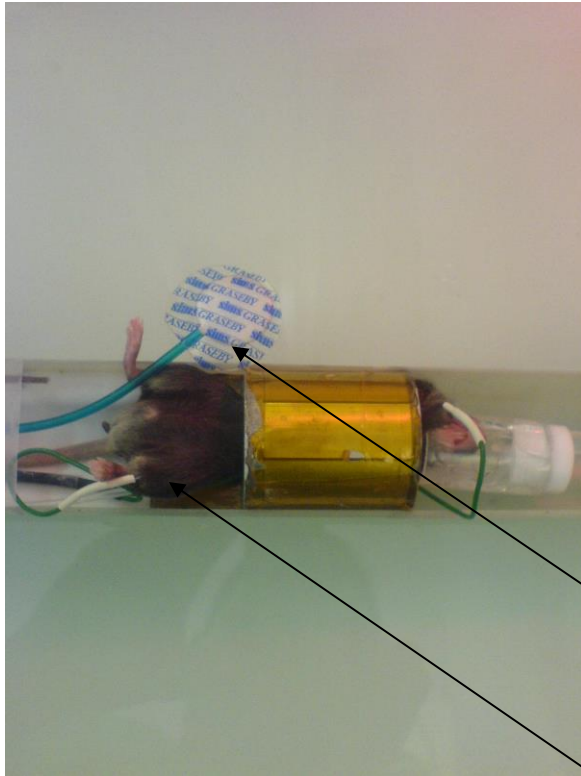


Figure 2. Souris installée dans sa sonde, la tête étant placée dans un masque pour inhalation de l'agent anesthésique. Electrodes sous-cutanées pour l'ECG et capteur pour la fréquence respiratoire.

c/ Acquisition des signaux physiologiques pour la synchronisation des séquences

Deux électrodes sous-cutanées en cuivre et béryllium, ont été implantées après désinfection à l'alcool 70° dans les pattes avant et arrière de l'animal pour assurer la synchronisation des séquences de RMN à l'ECG (ECG-gating). Une deuxième synchronisation est réalisée par un capteur de pression (électrode) placé sur l'abdomen de l'animal et permettant par la surveillance constante des cycles respiratoires, d'assurer l'adaptation de la concentration d'isoflurane (Figure 2).

Cette double synchronisation présente plusieurs avantages :

- d'une part, la synchronisation à l'ECG permet de figer les mouvements cardiaques en diastole ou en systole, mais aussi de réduire les artefacts de phase, liés aux mouvements et qui se trouvent fortement minimisés de cette façon ;
- d'autre part, la double synchronisation évite le déclenchement de l'acquisition sur un signal électrique d'origine extra-cardiaque.

Ce système de monitoring (SA Instruments Inc., New York, NY) permet enfin de recueillir les paramètres physiologiques de l'animal durant tout le protocole : fréquence cardiaque (Fc), fréquence respiratoire et concentration d'isoflurane.

d/ Protocole d'acquisition (Table 1)

L'acquisition des images a été réalisée à l'aide du logiciel Paravision® (Bruker, Ettlingen, Allemagne) en utilisant des séquences d'impulsion programmées sur ce logiciel au sein du laboratoire. Le protocole d'acquisition des images fut le même pour toutes les souris.

Table 1. Paramètres des différentes séquences utilisées.

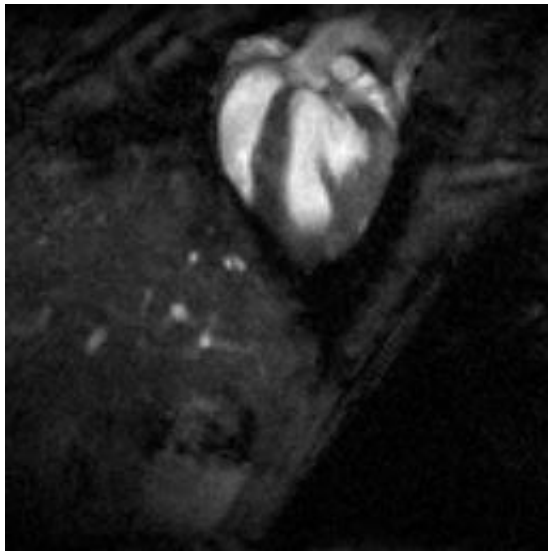
	IRM-Ciné 1 mm	Séquences T2	Cartographie T1
Champ de vue	22 x 22 mm	22 x 22 mm	22 x 22 mm
Dimensions de la matrice d'acquisition	128 x 128 pixels ²	256 x 256 pixels ²	128 x 64 pixels ²
Résolution spatiale	172 x 172 μm^2	85 x 85 μm^2	172 x 344 μm^2
Épaisseur de coupe	1 mm	1 mm	1 mm
Temps d'écho	1.5 ms	20 et 9 ms	1.5 ms
Temps de répétition	5 ms	1000 ms	Variable selon R-R
Temps de récupération	200 ms	5000 ms	3000 ms
Nombre d'accumulations	2	1	1
Nombre d'écho images	30	1	75
Durée d'acquisition	1 min par séquence	12-15 min par séquence	12-15 min par séquence

Après une phase d'ajustement des données physiques du spectromètre à la souris (paramétrage), on a réalisé le protocole suivant :

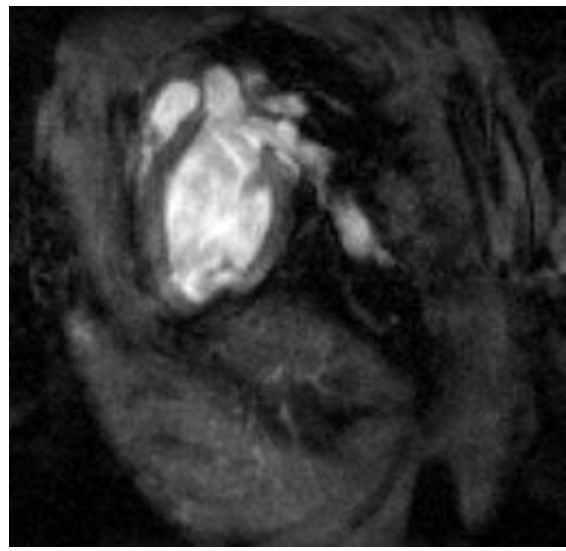
- une coupe de repérage (Scout) ;
- une coupe d'IRM ciné petit-axe passant par la chambre du ventricule gauche (VG) réalisant un premier repérage approximatif ;
- une coupe d'IRM ciné grand-axe "quatre cavités", passant par les quatre cavités perpendiculaires à la coupe précédente (Figure 3A) ;
- une coupe d'IRM ciné grand-axe "deux cavités" ou para-sagittale passant par l'OG et le VG, perpendiculaire à la coupe petit-axe (Figure 3B) ;
- une nouvelle coupe petit-axe perpendiculaire aux deux précédentes et passant par le milieu du VG (Figure 3C) qui servira aux mesures des différents paramètres fonctionnels.

Les coupes ont été placées strictement perpendiculaires les unes par rapport aux autres pour assurer une description précise de l'ellipsoïde (VG) par ses axes principaux (Figure 3C), nécessaire pour la mesure de la fonction. Ceci limite les biais sur le calcul moyen de l'épaisseur de la paroi et sur la délinéation de l'ellipse.

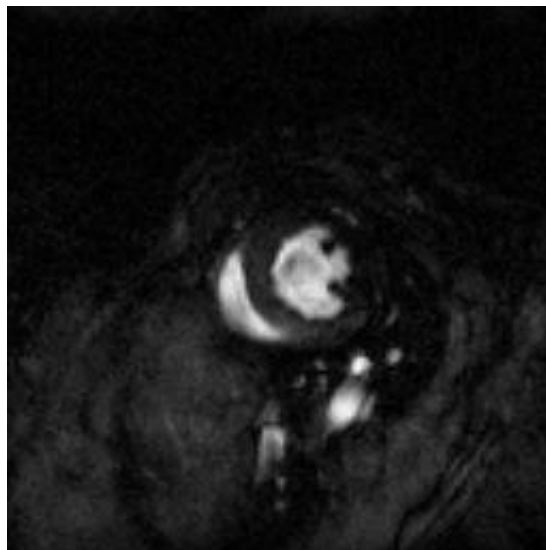
Pour ces séquences d'IRM ciné de type cine-FLASH (Fast Low Angle SHot), 30 échos de gradient sont acquis par cycle cardiaque couvrant ainsi l'ensemble du cycle, soit la durée de l'intervalle R-R. La série de 30 échos est répétée lors de chaque cycle correspondant à une incrémentation du pas de codage de phase, soit en tout 128 pas de codage de la matrice. On obtient alors après application de la Transformée de Fourier, 30 images espacées de 5 ms correspondant à un cycle cardiaque.



A



B



C

Figure 3. Coupe 4 cavités (A), coupe 2 cavités (B), et coupe petit-axe (C) du cœur chez une souris contrôle.

- 2 séquences multi-coupes écho de spin (pondérées en T2) successives respectivement à 20 et 9 ms de temps d'écho ont été utilisées. Le déclenchement de l'acquisition pour chaque coupe a été synchronisé à l'ECG.
- 2 acquisitions Look-Locker Inversion-Récupération Echo de Gradient (cartes T1) avant et 20 minutes après injection de gadolinium 0,3 mmol/kg (33 μ L + 960 μ L Phosphate Buffered Saline) Gadovist* (Sanofi-Synthelabo, France), ont été réalisées pour les images de rehaussement tardif en mode T1. L'injection de produit de contraste s'est faite par la veine caudale.

Pour cette séquence, on réalise en fait une inversion globale de l'aimantation durant un temps court (temps d'un pulse) en utilisant une séquence d'écho de gradient par inversion récupération. On mesure alors un temps de relaxation T_1 global (correspondant au T_1 tissulaire du myocarde, qui dépend faiblement de la perfusion myocardique). Après l'inversion, un écho de gradient est acquis par cycle cardiaque et ce schéma est répété 75 fois pour le même pas de codage de phase. Un délai de 3 secondes est imposé entre chaque acquisition d'une série d'échos pour permettre la relaxation complète de l'aimantation entre deux inversions.

Le protocole a duré en moyenne 90 minutes pour chaque souris (Figure 4).

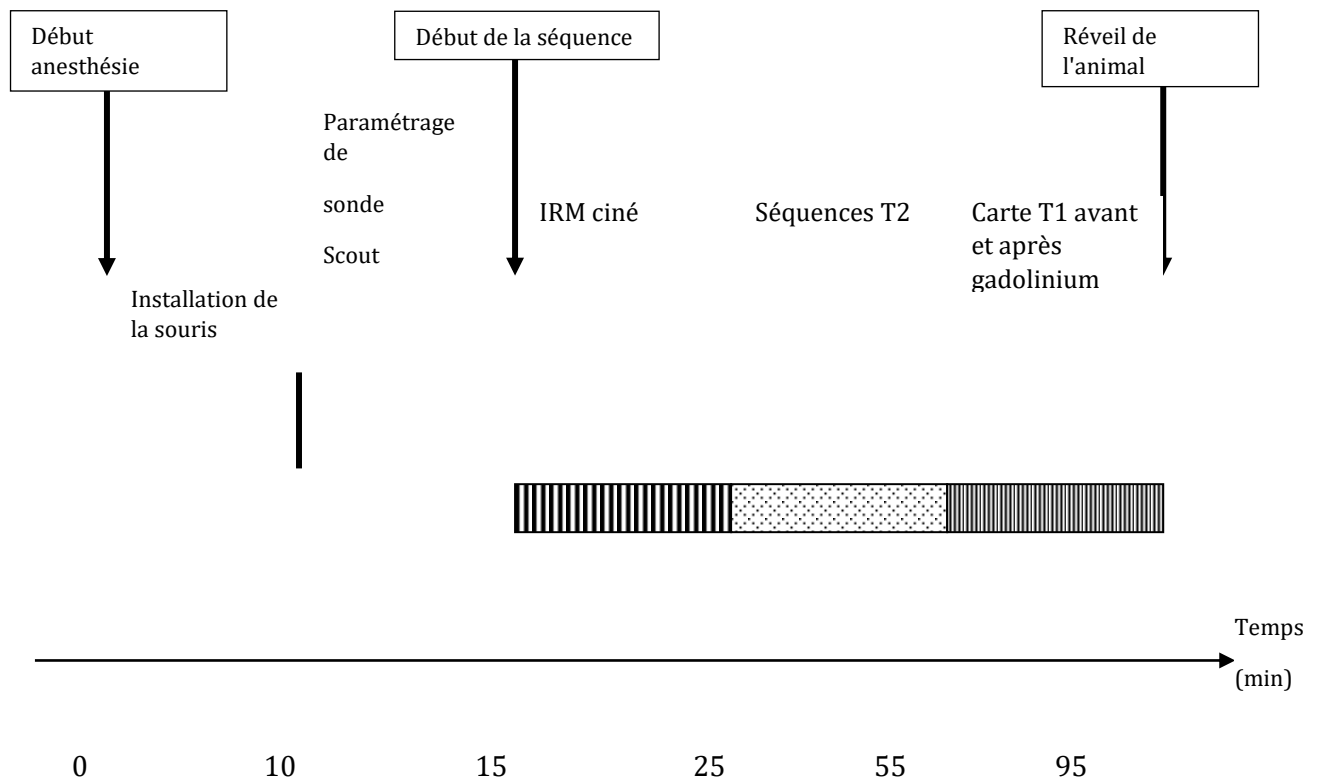


Figure 4. Schéma récapitulatif du protocole.

A-2.4 : Analyse des images

Il a été réalisé à l'aide d'un logiciel dédié réalisé sous l'environnement de programmation IDL (Interactive Data Language, Research Systems International, Boulder, CO) et qui donne simultanément la valeur numérique correspondante respectivement aux surfaces et aux distances mesurées. Pour une délimitation plus précise des zones d'intérêt, les images ont été analysées en zoom à 200 %.

a/ Traitement des images de la séquence d'IRM ciné

- Pour les coupes obtenues par ciné-IRM dans le sens petit-axe (plan transversal), en région médio-ventriculaire, nous avons délimité des régions d'intérêt en diastole et systole maximale afin d'en calculer l'aire. Nous avons pour cela tracé les contours des parois interne (endocarde) et externe (épicaarde) du ventricule gauche. L'obtention des phases diastolique et systolique maximale a été réalisée visuellement en faisant varier le curseur de la séquence continue d'images ciné acquise précédemment, en sachant que les phases correspondant aux volumes VG les plus grands et les plus petits représentaient respectivement la télédiastole et la télésystole. Lors du tracé des contours endocardiques du VG, les muscles papillaires ont été exclus.
- Pour les coupes dans le sens grand-axe (coupe "4 cavités" dans le plan frontal), nous avons tracé la distance longitudinale interne et externe du VG depuis le centre de la valve mitrale jusqu'à l'apex.

L'IRM-ciné permet de visualiser la dynamique cardiaque aussi bien segmentaire que globale et ainsi de mesurer un ensemble de paramètres fonctionnels

relatifs à l'activité du VG. Les valeurs mesurées nous ont permis de calculer les principaux paramètres cinétiques du ventricule gauche. Nous avons pu ainsi déterminer les volumes interne et externe obtenus en fin de diastole (volume télédiastolique du VG ou VTDVG) et en fin de systole (volume télésystolique du VG ou VTSVG). Le volume d'éjection systolique (VES) correspond alors à la différence entre VTDVG et VTSVG. La fraction d'éjection (FeVG) du VG qui évalue donc la fonction systolique du VG, représente le rapport du VES sur le VTDVG. On peut enfin calculer le débit cardiaque par le produit de la Fc par le VES. La plupart des données seront indexées, c'est-à-dire rapportées au poids de l'animal, car nous verrons plus en aval que la différence de poids entre les deux groupes est significative. [Détail des méthodes de calcul des critères morphologiques et fonctionnels du VG en Annexe]

b/ Traitement des images pour la mesure du temps de relaxation T2

Les valeurs de T2 du myocarde ont été calculées de la manière suivante : un moyennage du signal myocardique recueilli au niveau de différentes régions du VG a d'abord été effectué, en traçant des régions d'intérêt manuellement, sur les images correspondant aux 2 temps d'échos différents (20 et 9 ms). Le signal a été normalisé par rapport au bruit mesuré comme l'écart-type dans des zones sans signal. En supposant une décroissance mono-exponentielle du signal avec TE, le T2 a été calculé ensuite par l'équation :

$$T_2 = \frac{S_1 - S_2}{\ln(S_2) - \ln(S_1)}$$

S1 et S2 étant les signaux normalisés correspondant respectivement à TE = 20ms et 9ms.

c/ Traitement des images pour les cartographies T1

Pour les séquences pondérées en T1, nous avons obtenu à l'aide du même logiciel des cartes T₁ globales en échelle de couleur [figure 6]. Pour mesurer le T1 du myocarde, nous avons délimité des régions d'intérêt successivement au niveau du VG (paroi antérieure, septale ou latérale) et par référence au niveau du muscle pectoral et du sang dans la cavité VG.

A.2.5 : Simulation ventriculaire programmée

Nous avons par la suite réalisé une stimulation ventriculaire programmée, à l'aide d'un cathéter d'électrophysiologie dédié, et ce par voie jugulaire interne droite, après cervicotomie. Les souris furent anesthésiées par injection intra-péritonéale de kétamine hydrochloride 100 µg/g et xylazine hydrochloride (2 %) 5 µg/g. Des électrodes sous-cutanées ont été positionnées au niveau des pattes. L'enregistrement ECG de surface a été réalisé avec fréquence d'échantillonnage de 2000/s, avec amplification de 1 mV/cm et un filtrage entre 0,5 et 250 Hz. Le rythme et la fréquence cardiaque furent analysés tout au long de l'examen sur un oscilloscope. Le cycle spontané de base fut déterminé en moyennant 10 intervalles RR successifs. Un cathéter 2F d'électrophysiologie (CIB'ER mouse, NuMED, Hopkinton, NY) fut inséré dans la veine jugulaire droite et placé par la suite dans le ventricule droit pour la détection et la stimulation programmée.⁸⁴ Pour réaliser cette dernière, un stimulateur programmable UHS 20 fut utilisé (Biotronik, Gmbh, Berlin, Allemagne).

Un protocole standard de stimulation ventriculaire fut utilisé pour déterminer les paramètres électrophysiologiques, comme précédemment décrit. L'induction de plus de cinq battements ventriculaires consécutifs a été définie comme tachycardie ventriculaire non soutenue, et soutenue en cas d'arythmie durant plus de 30 secondes. Le diagnostic de tachycardie ventriculaire chez la souris est bien établi, et inclut l'analyse d'un changement brutal de la fréquence, des ondes P identifiables, l'analyse des QRS en comparaison avec le rythme sinusal, et l'activation endocardique atriale et ventriculaire.⁸⁵ Les signaux ECG de surface et endocavitaires ont été acquis à l'aide d'un amplificateur multi-canaux, et convertis en signaux digitaux pour l'analyse (PowerLab System). Les EGM intra-cardiaques ont été recueillis avec une fréquence d'échantillonnage de 2000/s, et filtrés entre 5 et 500 Hz. Tous les intervalles ECG ont été mesurés sur la dérivation DII.

A-2.6 : Analyse histologique de la fibrose myocardique

Pour corréler directement nos données obtenues par l'IRM, les coeurs des animaux ont été prélevés pour analyse histologique à la recherche de lésions de fibrose interstitielle, immédiatement après le protocole de stimulation ventriculaire. C'est alors que nous avons également prélevé du sang pour analyse de la glycémie.

Nous avons donc procédé à une thoracotomie avec excision du coeur pour le peser. Ce dernier a été fixé dans une solution de paraformaldéhyde à 4 % ; Puis, des coupes de 5 µm furent réalisées, après inclusion dans de la paraffine, avec une coloration au rouge picrosirius, afin de détecter au microscope en lumière polarisée des dépôts de collagène.

A-2.7 : Tests statistiques

Les valeurs présentées dans les tableaux ont été exprimées en moyennes $\pm$ déviations standards. La différence des moyennes entre les deux groupes a été déterminée en utilisant le test t de Student, avec un degré de signification défini pour $p < 0,05$.

A-3/ Résultats

A-3.1 : Evolution des glycémies

En fin d'étude, on pouvait noter dans le groupe diabétique une glycémie moyenne à $35 \pm 4,8$ mmol/L contre $10,9 \pm 1,9$ mmol/l dans le groupe témoin (Table 2, Figure 5).

De plus, on a constaté une perte de poids significativement plus marquée en comparaison avec les souris contrôles.

Table 2. Glycémies moyennes et poids des souris au bout de 2 mois de diabète.

	Contrôles	Diabétiques	Valeur de <i>P</i>
Poids du corps (g)	23,1 ± 1,7	16,9 ± 2,3	< 0,05
Glycémies (mmol/L)	10,9 ± 1,9	35 ± 4,8	< 0,05

A-3.2 : Anomalies morphologiques et fonctionnelles

a/ Critères morphologiques (Table 3)

Nous n'avons observé aucune différence significative sur l'analyse des volumes VG indexés, qu'il s'agisse du VTDVG, ou du VTSVG ou encore du volume myocardique total. Il n'y avait pas de différence non plus de masse myocardique, ni d'épaisseur pariétale entre les 2 groupes. On a pu noter toutefois une différence significative au niveau des longueurs VG télésystolique et télédiastolique indexées.

Table 3. Récapitulatif des paramètres myocardiques morphologiques.

	Contrôles	Diabétiques	Valeur de P
Fréquence cardiaque (/min)	396 ± 99	459 ± 109	0,19
Longueur téléstolique du VG indexée (mm/g)	0,25 ± 0,02	0,33 ± 0,06	0,0005
Longueur télédiastolique du VG indexée (mm/g)	0,3 ± 0,03	0,39 ± 0,07	0,0004
VTDVG indexé (µL/g)	2,69 ± 0,64	2,84 ± 0,76	0,49
VTSVG indexé (µL/g)	1,11 ± 0,27	1,2 ± 0,36	0,62
Volume VG indexé (µL/g)	6,47 ± 1,17	6,57 ± 0,94	0,81
Masse VG indexée (mg/g)	3,96 ± 0,71	3,92 ± 0,91	0,89
Epaisseur pariétale en diastole indexée (mm/g)	0,04 ± 0,01	0,08 ± 0,11	0,25
Epaisseur pariétale en systole indexée (mm/g)	0,06 ± 0,01	0,11 ± 0,11	0,24

*b/ Critères fonctionnels (Table 4)***Table 4.** Récapitulatif des paramètres myocardiques fonctionnels.

	Contrôles	Diabétiques	Valeur de P
VES (µL)	36,66 ± 10,8	27,93 ± 9,5	0,042
VES indexé (µL/g)	1,59 ± 0,8	1,64 ± 0,5	0,79
FeVG (%)	58,63 ± 5,7	57,72 ± 6,3	0,71
Débit cardiaque (mL/min)	16,99 ± 6,8	10,68 ± 4,6	0,01
Index Cardiaque (mL/min/g)	733,84 ± 280	619,91 ± 231	0,28
Fraction de raccourcissement longitudinal du VG (%)	9,13 ± 4	10,74 ± 4	0,32
Epaississement pariétal systolique (%)	43,56	36,54	0,55

Nous avons observé une chute importante du débit cardiaque chez les souris diabétiques en comparaison avec les souris contrôles ($p = 0,01$). Cette chute peut être expliquée par la diminution, certes non significative, de la fréquence cardiaque dans le groupe diabétique. Par contre, nous n'avons pas noté de différence significative au niveau de la fonction systolique (FeVG). Il n'y avait pas non plus de différence au niveau du VES indexé (les souris diabétiques ayant toutefois un VES non indexé plus faible que les souris contrôles, $p = 0,042$).

A-3.3 : Détection de la fibrose myocardique par la cartographie T1 et T2 (Figure 5)

a/ Données obtenues avec les cartes T1

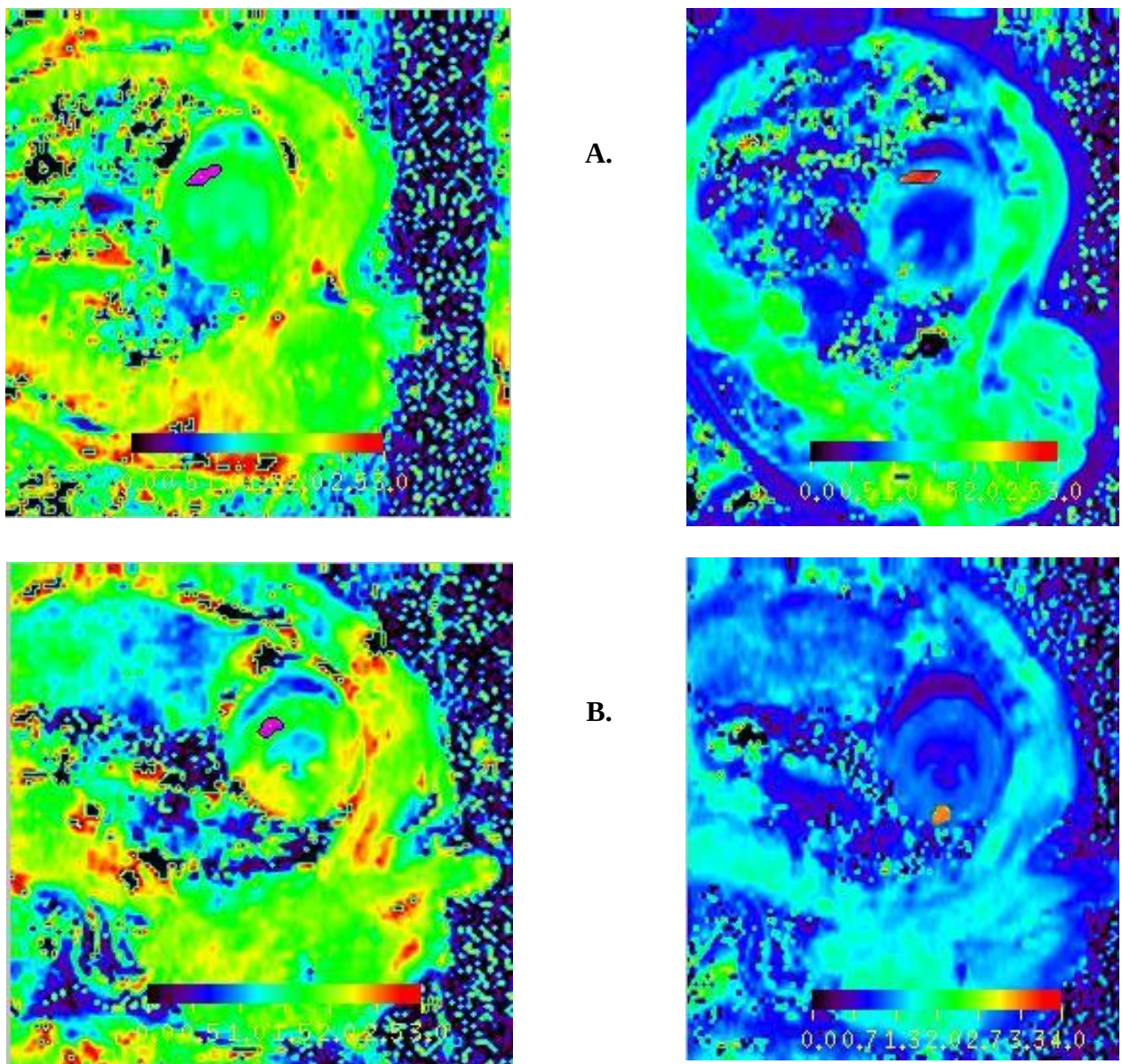


Figure 5. Cartes T1 du myocarde avant et après injection de produit de contraste chez une souris contrôle (A) ci-dessus et chez une souris diabétique (B) ci-dessous.

Il n'y avait pas de différence significative pour les valeurs du temps de relaxation T1 du myocarde avant injection dans les deux groupes (Table 5). Cependant, le T1 du myocarde diabétique après injection de produit de contraste, est de $1,04 \pm 0,22$ sec contre $1,34 \pm 0,27$ sec dans le groupe contrôle ($p = 0,027$). Cette différence de T1 observée entre les deux groupes, peut être directement corrélée à la quantité de fibrose myocardique présente chez les souris diabétiques.

Table 5. Valeurs de T1 du sang, du myocarde et du muscle squelettique avant et après gadolinium (obtenues à partir des cartes).

	Contrôles (n=10)	Diabétiques (n=12)	Valeur de <i>P</i>
T1 du sang (ms)	1406,8 ± 122	1462,1 ± 152	0,45
T1 du sang après injection (ms)	809,3 ± 200	636,2 ± 171	0,07
T1 du myocarde (ms)	2065,8 ± 174	2177 ± 245	0,34
T1 du myocarde après injection (ms)	1336,5 ± 269	1044,7 ± 226	0,027
T1 du muscle squelettique (ms)	2276,2 ± 291	2381 ± 421	0,59
T1 du muscle squelettique après injection (ms)	1554,7 ± 332	1484,5 ± 402	0,71

b/ Valeurs du temps de relaxation T2 (Figures 6-7)

Nous avons noté un T2 du myocarde VG dans les souris contrôles à $18,9 \pm 2,3$ ms contre $13,8 \pm 2,8$ ms, chez les souris diabétiques, ce qui est hautement significatif ($p < 0,001$).

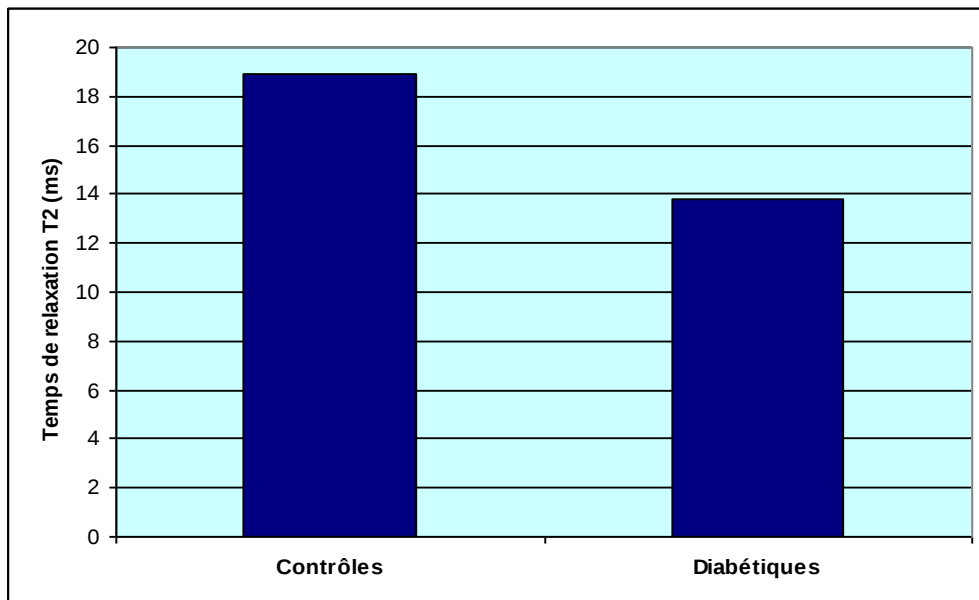
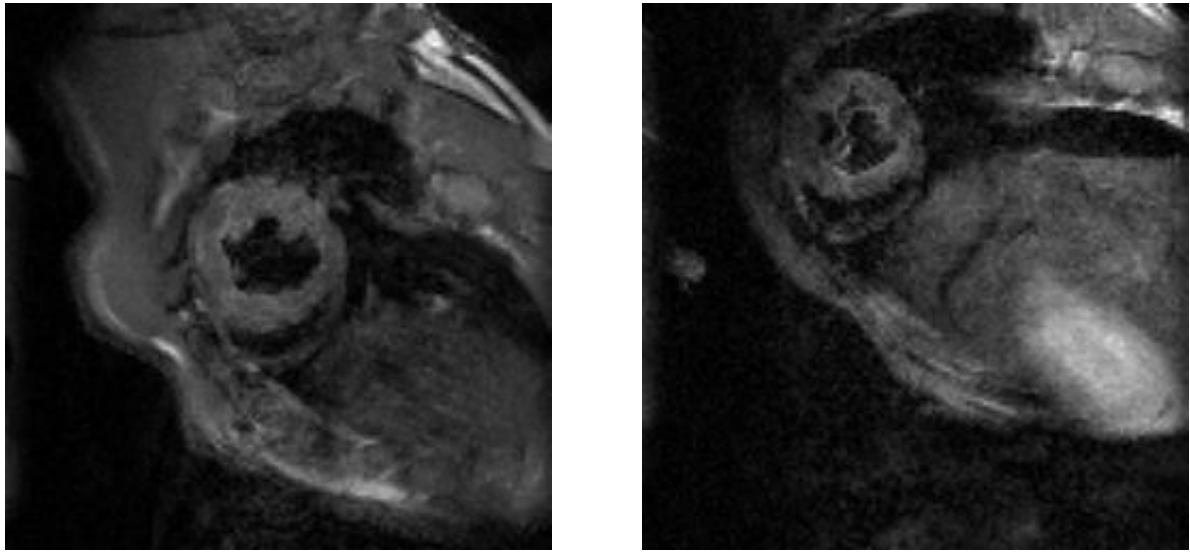


Figure 6. Temps de relaxation T2 au niveau du myocarde



A.

B.

Figure 7. Coupes petit-axe du myocarde sain (A) et diabétique (B) sur les séquences pondérées en T2.

A-3.4 : Induction des arythmies ventriculaires.

Les mesures ECG ont été recueillies chez tous les patients, et la stimulation ventriculaire fut réalisée avec succès chez tous les animaux, sans décès. Les intervalles ECG ne furent pas statistiquement différents entre les deux groupes. Aucune arythmie ne fut induite dans le groupe contrôle pendant la stimulation ventriculaire, alors que 3 souris diabétiques ont présenté des tachycardies ventriculaires non soutenues. A noter que ces évènements ont été induits chez les animaux qui présentèrent par la suite les taux les plus élevés de fibrose en histologie (6,94, 5,36 et 4,42 % respectivement).

A-3.5 : Détection histologique des dépôts de collagène dans le myocarde ventriculaire gauche diabétique

Nous avons observé une augmentation de la quantité totale de collagène dans le groupe diabétique comme le montre la présence d'une coloration plus importante par le rouge picrosirius. La quantification précise (n = 6 pour le groupe diabétique et n = 6 pour le groupe contrôle) a été réalisée à l'aide d'un microscope en lumière polarisée (Figure 8).

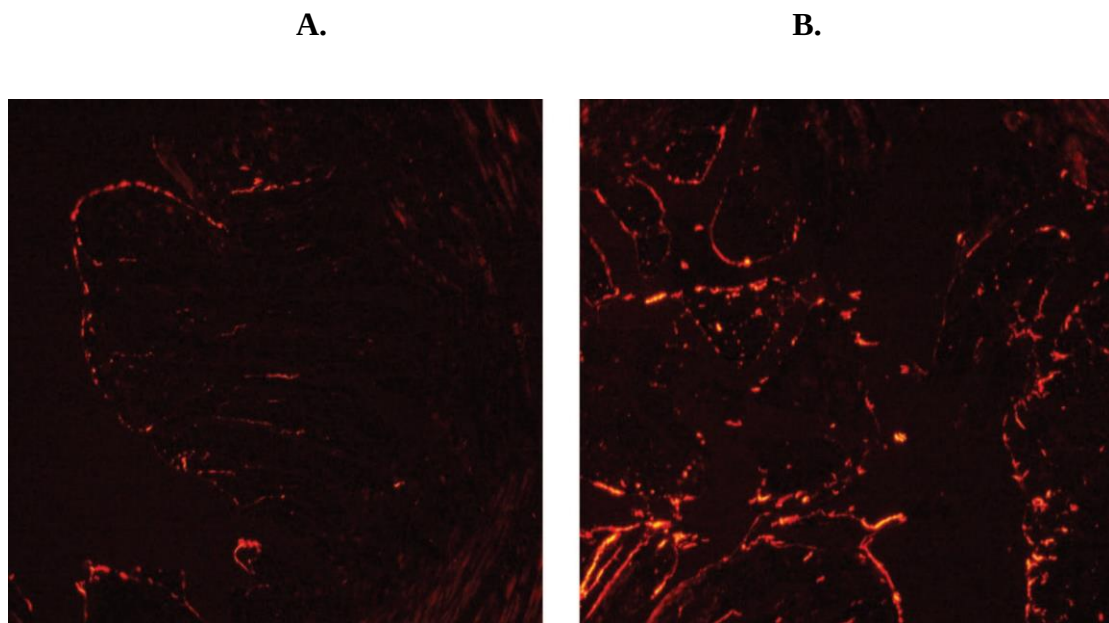


Figure 8. Coupe histologique du myocarde chez une souris contrôle (A) et chez une souris diabétique (B), montrant des dépôts de collagène après coloration au rouge Picrosirius.

A-4/ Discussion

Nous décrivons ici la faisabilité et la reproductibilité d'une nouvelle méthode pour étudier *in vivo*, de façon quantitative, la fibrose myocardique dans un modèle de souris diabétiques de type 1. Il est à noter qu'il n'y a pas à notre connaissance de données sur le T1 du myocarde normal après injection de produit de contraste chez une souris à un tel champ (11,75 T).

A-4.1 : Analyse morphologique et fonctionnelle du myocarde

Nous n'avons pas observé de dysfonction systolique, ni diastolique ; la seule différence notable portant sur le débit cardiaque. Nos mesures viennent confirmer les données de travaux antérieurs réalisés par notre équipe.⁸⁶ En effet, il n'y avait alors pas de différence significative sur les volumes ventriculaires ni sur la fonction systolique entre le groupe de rats diabétiques (après injection de streptozotocine) et les rats témoins, lors de l'analyse par IRM.

Yu et *coll.* ont mis en évidence par IRM une dysfonction systolique significative dans leur groupe de souris diabétiques. Il est important de souligner toutefois que dans leur travail, les données morphologiques étaient rapportées non indexées, alors qu'il existait une différence significative de poids entre les deux groupes, ce qui permettrait d'expliquer alors ces résultats.

A-4.2 : Mesures de T1 et T2 du myocarde

Les temps de relaxation sont directement corrélés aux propriétés physico-magnétiques des tissus concernés. Nous avons ainsi montré que les mesures par IRM *in vivo* des

temps de relaxation T1 ($1,04 \pm 0,22$ sec après injection de produit de contraste dans le groupe diabétique) et T2 du myocarde ($13,8 \pm 2,8$ sec dans le groupe diabétique), peuvent offrir une quantification de la proportion de fibrose tissulaire présente.

Pour ce qui est de la valeur du T1, nous trouvons des valeurs de T1 du myocarde (avant injection) plus élevées que Schneider *et coll.* Ceci peut être expliqué par l'inversion globale que nous avons appliquée alors qu'il s'agissait d'une inversion sélective dans leur travail.

Concernant la valeur de T2, nos valeurs sont cohérentes avec celles de Schneider *et coll.*, ces derniers retrouvant une valeur de $18,5 \pm 3,9$ ms dans le myocarde de souris contrôles soumises au même champ.

Depuis notre travail, d'autres études ont été rapportées sur la cartographie T1 du myocarde dans le diabète. En effet Ng AC *et coll* avaient montré une diminution significative du T1 du myocarde global après injection de contraste (425 ± 72 ms contre 504 ± 34 ms, $P < 0,001$) chez 50 patients diabétiques (de type 1 et de type 2) sans dysfonction systolique VG, en comparaison à 19 sujets contrôles sur une IRM à 1,5 T.⁸⁷ Ces résultats initiaux ne seront pas complètement confirmés par la suite, car récemment une équipe a réalisé des cartographies T1 à 3T chez 218 sujets sains en comparaison avec 78 sujets intolérants au glucose et 47 sujets diabétiques.⁸⁸ Les auteurs ont ainsi pu montrer une augmentation de l'index de remodelage VG chez les patients diabétiques, mais aucune différence significative n'a pu être mise en évidence avec cette technique au niveau du volume de fibrose diffuse. Récemment, une autre équipe a inclus 50 patients diabétiques de type 2 et 32 sujets contrôles avec réalisation d'une cartographie T1 à 1,5 T.⁸⁹ Ils ont pu montrer une augmentation significative du T1 natif dans le groupe de patients diabétiques, mais sans différence significative pour

le T1 après injection de contraste. Le pourcentage de volume extra-cellulaire était significativement plus élevé dans cette étude chez les patients diabétiques.

A-4.3 : Limites de l'étude

Ce sont celles inhérentes à toute étude utilisant un modèle animal expérimental qui reproduit une pathologie humaine.

Nous n'avons pas noté d'anomalies au niveau de la fonction systolique comme dans certains précédents travaux. Cela peut souligner la performance de l'IRM dans la détection de la fibrose myocardique à un stade précoce de la CD, avant même la survenue d'une dysfonction diastolique, puis systolique, qui pourrait être cliniquement manifeste.

A-5/ Conclusions et perspectives

L'IRM constitue un puissant outil dans l'évaluation non invasive de la fibrose myocardique chez des sujets diabétiques. Nous proposons ici une méthode complète d'analyse de la fibrose par deux types de séquences spécifiques, la quantification du T2 *in vivo*, et la cartographie T1 du myocarde après rehaussement tardif. Il s'agit d'une technique fiable et facilement reproductible, qui pourrait s'étendre à de nombreuses autres applications en pathologie humaine. Il n'y a pas à notre connaissance d'autre étude concernant l'utilisation de la mesure du T2 dans un modèle de diabète.

Ainsi, cette méthode pourrait être appliquée chez des patients diabétiques afin de détecter des anomalies structurales histologiques à type de fibrose myocardique, à un stade débutant, encore asymptomatique de la CD.

De même, de nombreuses autres cardiomyopathies incluant un processus de fibrose interstitielle, pourraient être étudiées par cette technique.

Par ailleurs, les connexines, protéines impliquées dans la transmission de l'influx électrique au niveau des jonctions inter-cellulaires, ont montré leur rôle dans la survenue de troubles du rythme lorsqu'elles sont altérées. Une analyse par immunohistochimie afin d'étudier la distribution des connexines 43 chez les souris diabétiques en comparaison avec les souris contrôles serait intéressante.⁹⁰

Enfin, le dernier volet de notre travail, serait l'étude de la propagation de l'influx électrique lors de la survenue de troubles du rythme ventriculaire par un système de cartographie optique. L'objectif à moyen terme serait de pouvoir intégrer les images

obtenues à l'IRM dans un simulateur, afin de prédire la survenue de troubles du rythme ventriculaire, à partir de la quantité de fibrose mise en évidence par l'IRM.⁹¹

Après avoir validé une méthode quantitative d'évaluation de la fibrose diffuse dans un modèle de souris diabétiques, nous envisageons d'utiliser cette méthodologie en clinique à l'étage atrial chez des patients atteints de FA.

A-6/ Article

Value of In Vivo T2 Measurement for Myocardial Fibrosis Assessment in Diabetic Mice at 11.75 T

Sok-Sithikun Bun, MD,*† Frank Kober, PhD,* Alexis Jacquier, MD, PhD,* Leon Espinosa, PhD,‡ Jérôme Kalifa, MD, PhD,* Marie-France Bonzi, PhD,§ Francis Kopp, MD,§ Nathalie Lalevee, PhD,¶ Stéphane Zaffran, PhD,|| Jean-Claude Deharo, MD,† Patrick J. Cozzone, PhD,* and Monique Bernard, PhD*

Objective: The aim of the study was to assess the value of in vivo T2 measurements to noninvasively quantify myocardial fibrosis in diabetic mice at 11.75 T. Diabetic cardiomyopathy is characterized by extracellular matrix alteration and microcirculation impairment. These conditions might provide electrical heterogeneity, which is a substrate for arrhythmogenesis. T1 mapping has been proposed to quantify diffuse myocardial fibrosis in cardiac diseases but has several limitations. T2 measurement may represent an alternative for fibrosis quantification at high magnetic field.

Materials and Methods: A magnetic resonance imaging protocol including in vivo T2 measurements at 11.75 T was performed in 9 male C57BL/6J mice after 8 weeks of streptozotocin-induced diabetes and in 9 control mice. Programmed ventricular stimulation was performed in both groups. T2 measurements were compared with histologic quantification of fibrosis using picrosirius red staining.

Results: Myocardial T2 was significantly lower in diabetic mice (13.8 ± 2.8 ms) than in controls (18.9 ± 2.3 ms, $P < 0.001$). There was a good correlation between T2 and fibrosis area obtained by histopathology ($R^2 = 0.947$, $P < 0.001$). During programmed ventricular stimulation, 3 nonsustained ventricular tachycardias were induced in diabetic mice versus none in the control group.

Conclusions: The in vivo T2 relaxation time strongly correlated with myocardial fibrosis area assessed with histologic staining in diabetic mice.

Key Words: diabetes, myocardium, MRI, T2, fibrosis, arrhythmias

(Invest Radiol 2012;47: 319–323)

Cardiac dysfunction has become the major cause of mortality in diabetic patients.^{1–3} Diabetic cardiomyopathy (DC) is characterized by myocardial structural modifications including extracellular matrix alterations, such as interstitial fibrosis, myocyte hypertrophy, and microcirculation impairment. At advanced stages of the disease, these pathologic conditions lead to severe arrhythmias as well as diastolic and systolic dysfunction.⁴ The fibrotic extracellular matrix causes increased myocardial stiffness and induces pathologic signaling within cardiomyocytes ultimately resulting in progressive cardiac fail-

ure.⁵ Furthermore, fibrosis impairs the mechano-electrical coupling of cardiomyocytes and increases the incidence of arrhythmias.⁶ Early detection of myocardial fibrosis using magnetic resonance imaging (MRI) could be clinically relevant to assess patient prognosis, to select the most appropriate therapy, and to monitor its efficacy.⁷

Myocardial fibrosis occurs in 2 forms, diffuse interstitial fibrosis and replacement fibrosis.⁸ Detection of replacement fibrosis due to myocardial infarct is well established in vivo using late gadolinium-enhanced T1-weighted MRI.⁹ Diffuse interstitial fibrosis is the main pathologic process in several cardiomyopathies such as DC.¹⁰ Recently, quantitative mapping of myocardial T1 before and after gadolinium chelate injection has been proposed for assessing diffuse fibrosis.¹¹ This method, however, has limitations, such as the need for contrast media injection and decreasing contrast agent relaxivity at high field. In vivo T2 measurements could be an alternative to T1 mapping for fibrosis quantification, particularly at high field. Indeed, a decrease in T2 relaxation time has previously been measured ex vivo in the myocardium of diabetic rats and was associated with increased collagen content.¹²

The purpose of this study was to assess the value of in vivo T2 measurements for studying myocardial fibrosis in diabetic mice at 11.75 T.

MATERIALS AND METHODS

Animals

All protocols were in agreement with the French guidelines for animal care and approved by the local Committee on Ethics. Eighteen male C57BL/6J mice (Charles River, Paris, France) were housed in groups of 5 or 6 and given free access to food and water. At 8 weeks of age, the mice were randomly assigned to either of the 2 experimental groups, control and diabetic ($n = 9$ in each group), and animals from the diabetic group received a single intraperitoneal injection of 200 mg/kg streptozotocin (Sigma Aldrich Chimie, St. Quentin Fallavier, France) dissolved in 0.1 mmol/L sodium citrate, pH 4.5. The same volume of vehicle was injected in the 9 control animals. The animals were considered as diabetic if their tail blood glucose level (using a reflectance meter Optium Xceed (Abbott Diabetes Care Inc., Alameda, CA, USA) And Power Lab (ADInstruments, Castle Hill, Australia) was higher than 16 mmol/L one week later. Blood glucose levels and weight were monitored in all mice weekly. At the end of the experiments, blood samples were collected. Plasma glucose and nonesterified fatty acid (NEFA) levels were measured using assay kits (Glucose GOD/PAP 2623 kit, Randox Laboratories, Montpellier, France; NEFA kit, Roche Diagnostics GmbH, Roche Applied Science, Mannheim, Germany).

Magnetic Resonance Imaging

All animals were imaged 8 weeks after injection of streptozotocin or vehicle. Imaging experiments were performed on a Bruker AVANCE 500 MHz/89 mm wide bore vertical imager (Bruker BioSpin, Ettlingen, Germany). Mice were inserted into a 30-mm diameter radiofrequency volume resonator. Body temperature was main-

Received August 4, 2011; and accepted for publication (after revision) November 25, 2011.

From the *Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale—UMR 6612 CNRS, Université de la Méditerranée, Faculté de Médecine, Marseille, France; †Cardiology Department, CHU La Timone, Marseille, France; ‡Laboratoire des Rickettsies, UMR 6236, Faculté de Médecine, Marseille, France; §Department of Histology, Faculté de Médecine, Marseille, France; ¶Institut de Biologie du Développement de Marseille-Luminy, UMR 6216 CNRS-Université de la Méditerranée, Case 907, Parc Scientifique de Luminy, Marseille, France; and ||Laboratoire de Génétique Médicale et Génomique Fonctionnelle, UMR 910, INSERM, Université de la Méditerranée, Faculté de Médecine, Marseille, France.

Conflicts of interest and sources of funding: Supported by grant from CNRS (UMR 6612). Disclosures: none.

Reprints: Sok-Sithikun Bun, MD, CRMBM, UMR CNRS 6612, 27, Boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 5, France. E-mail: sithi.bun@gmail.com. Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins ISSN: 0020-9996/12/4705-0319

tained at physiological temperature by heating the gradient cooling system to 39°C. After isoflurane induction in an anesthetic chamber using 3% isoflurane, mice were maintained under sedation with 1.5%–2.0% isoflurane delivered in a constant flow of 270 mL/min room air using a dedicated vaporizer (Univentor anesthesia unit, Zejtun, Malta) and a nose cone. Respiration was monitored using an air-filled balloon connected to a pressure transducer. During the MR experiment, the isoflurane concentration was regulated so as to obtain breath rates between 85 and 90 breaths/min. The electrocardiogram (ECG) signal was recorded with subcutaneous electrodes placed in the forepaws of the animal using a monitoring and gating system (SA Instruments, Inc. Stony Brook, NY) to provide a trigger pulse at the R-wave signal. All MR sequences were ECG triggered. Cardiac function was assessed using a cine-MRI gradient-echo sequence (echo time [TE] 1.5 ms, field of view [FOV] 22 × 22 mm, slice thickness 1.0 mm, matrix 128 × 128, resolution 172 × 172 μm², flip angle 20 degree, up to 45 frames/cardiac cycle depending on the heart rate). The frame rate (repetition time [TR]) was 5 ms. Three perpendicular slices along the cardiac main axes were acquired. For measuring T2, 2 multislice short-axis spin-echo acquisitions were consecutively performed with 20 and 9 ms echo-time. Spin-echo acquisitions were additionally breath gated. The TEs were chosen based on an expected approximate T2 value of the order of 20 ms,¹³ the longer TE giving signal attenuation factors of about 3. The spin-echo parameters were as follows: 5 slices, FOV 22 × 22 mm, slice thickness 1.0 mm, matrix 256 × 256, resolution 85 × 85 μm², 2 averages, imaging time approximately 15 minutes per echo-time. The minimum TR was set to TR = 1000 ms. With the double-gated acquisition, this led to actual TRs of approximately 1700 ms. Motion artifacts were minimized by double triggering on breath and ECG. However, because all slices were acquired after a single (respiration-gated) ECG trigger, they represent different cardiac phases.

In Vivo MR Data Processing

All MR data were processed using in-house developed software under an interactive data language environment (Interactive Data Language, ITT, Boulder, CO). Left ventricular function was assessed using long- and short-axis planes. An ellipsoid volume approximation was used as previously described¹⁴ to calculate end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), and left ventricular myocardial volume. The global volumes for this calculation were determined using ventricular areas measured on mid-ventricular short-axis slices and the ventricular lengths determined on the long-axis 2-chamber view. Stroke volume was defined as EDV–ESV and ejection fraction as stroke volume/EDV. On the T2-weighted images, suppression of ventricular blood by flow during the TE was not complete in all cardiac phases. Signal artifacts from blood in myocardial locations were, however, rare and easy to avoid in the evaluated regions of interest (ROIs).

For the T2 measurement, ROIs were drawn on the left ventricle in images obtained from slices at midventricular position because they showed the best image quality. The signal amplitude was obtained by averaging pixel values in the myocardial ROIs. The amplitudes were normalized by the noise amplitude measured as the standard deviation of pixel values in areas outside the mouse and on the border of the FOV. This normalization was possible because all signal-to-noise ratios were above 10 so that the noise distribution could be considered as Gaussian.¹⁵ Assuming a monoexponential signal decrease with TE, the T2 relaxation time was calculated according to the following formula:

$$T2 = \frac{TE1 - TE2}{\ln(S2) - \ln(S1)},$$

where S1 and S2 are the normalized signals at 20 and 9 ms TE, respectively.

Electrophysiology

After the MRI protocol, programmed ventricular stimulation was performed in all animals. Mice were anesthetized with an intraperitoneal injection of ketamine hydrochloride 100 μg/g and xylazine hydrochloride (2%) 5 μg/g. Subcutaneous electrodes were inserted into the limbs. Baseline ECG tracings were sampled at a speed of 2000 seconds⁻¹, amplified at 1 mV/cm, and filtered between 0.5 and 250 Hz. Heart rate and rhythm were monitored continuously on an oscilloscope throughout the experiment. Spontaneous cycle length was determined by averaging 10 consecutive RR intervals. A 2F octapolar catheter (CIB'ER mouse, NuMED, Hopkinton, NY) was introduced into the right jugular vein and advanced into the right ventricle for pacing and electrogram recording.¹⁶ Pacing and programmed stimulation were performed with a programmable stimulator UHS 20 (Biotronik, GmbH, Berlin, Germany).

A standard ventricular pacing protocol was used to determine the electrophysiological parameters as previously reported.¹⁶ Inducibility of more than 5 repetitive ventricular beats was defined as nonsustained, and inducibility over more than 30 s was defined as sustained ventricular tachycardia. Diagnosis of ventricular tachycardia in mice is well established and included analysis of sudden rate changes, identifiable P waves, QRS morphology in comparison with sinus rhythm, and endocardial, atrial, and ventricular activation.¹⁷ Surface ECGs and endocardial signals were acquired using a multichannel amplifier and converted to a digital signal for analysis (PowerLab system). Intracardiac electrograms were recorded at a sampling rate of 2000 seconds⁻¹ and filtered between 5 and 500 Hz. All ECG intervals were determined from lead II.

Histology

After the electrophysiological study, mice were euthanized, hearts were removed, weighed, fixed in Bouin's solution, and then embedded in paraffin according to routine histology procedures. Tissue slices of 5 μm were used for picrosirius red staining of collagen using 0.1% Sirius red and 0.25% fast green to obtain contrast between myocardium and fibrotic areas. Three slices were analyzed for each animal in both groups. The sections stained with sirius red were then assessed under polarized light using a computer-assisted image analysis system to detect collagen as a percentage of total myocardial area. Collagen area measured by this morphometric approach has been shown to correlate well with the myocardial levels of hydroxyproline.¹⁸

Statistics

All data are presented as mean ± standard deviation. Comparisons between groups using continuous variables were done using an unpaired Student *t* test. Correlation between numerical variables was assessed with the Pearson linear regression model. Significance was assigned at *P* values lower than 0.05.

RESULTS

Physiological Data

Mean values for blood glucose level, body weight, heart weight to body weight ratio, plasma glucose, and NEFA concentrations measured at the end of the protocol at 8 weeks of diabetes for both groups are summarized in Table 1. All mice in the diabetic group showed significant blood glucose increase (>16 mmol/L) 7 days after streptozotocin injection. Diabetic mice had lower body weight than control mice. Plasma glucose and NEFA concentrations are in agreement with a diabetic profile.

Myocardial Morphology and Function in Diabetic Mice

Heart rate during the MRI protocol was significantly lower in diabetic mice than in controls. When normalized to body weight,

TABLE 1. Physiological Data in Diabetic and Control Mice

	Control (n = 9)	Diabetic (n = 9)	P
Body weight (g)	23 ± 2	17 ± 2	<0.001
Heart weight (mg)	127 ± 12	97 ± 17	0.006
HW/BW ratio (mg/g)	5.43 ± 0.86	5.70 ± 1.14	0.67
Plasma glucose (mmol/L)	10.9 ± 4.1	38.2 ± 4.4	<0.001
Plasma NEFA (mmol/L)	1.00 ± 0.27	0.44 ± 0.11	<0.001

BW indicates body weight; HW, heart weight; NEFA, nonesterified fatty acids.

TABLE 2. Myocardial Morphology and Function in Diabetic and Control Mice

	Control (n = 9)	Diabetic (n = 9)	P
Heart rate (bpm)	459 ± 110	349 ± 59	0.003
End-diastolic volume/body weight (μL/g)	2.67 ± 0.65	3.22 ± 0.60	0.037
End-systolic volume/body weight (μL/g)	1.04 ± 0.24	1.28 ± 0.26	0.044
Stroke volume/body weight (μL/g)	1.63 ± 0.44	1.95 ± 0.39	0.09
Ejection fraction (%)	61 ± 5	60 ± 4	0.82
Cardiac index (mL/min/g)	0.79 ± 0.30	0.67 ± 0.16	0.24
Left ventricular mass/body weight (mg/g)	4.18 ± 0.68	3.49 ± 0.57	0.019
Left ventricular volume/body weight (μL/g)	3.98 ± 0.65	3.32 ± 0.54	0.019

diabetic left ventricles showed significant dilatations in EDVs ($3.22 \pm 0.60 \mu\text{L/g}$ in diabetic mice vs. $2.67 \pm 0.65 \mu\text{L/g}$ in controls; $P = 0.037$) and ESVs ($1.28 \pm 0.26 \mu\text{L/g}$ in diabetic mice vs. $1.04 \pm 0.24 \mu\text{L/g}$ in control mice; $P = 0.044$), but there were no significant systolic dysfunction or cardiac index changes (Table 2).

T2 Relaxation Time Measurements

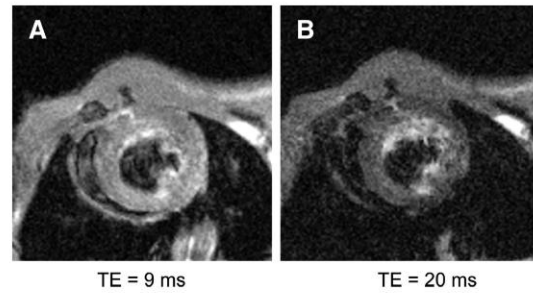
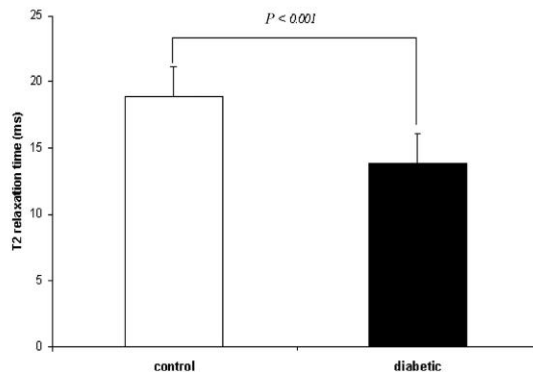
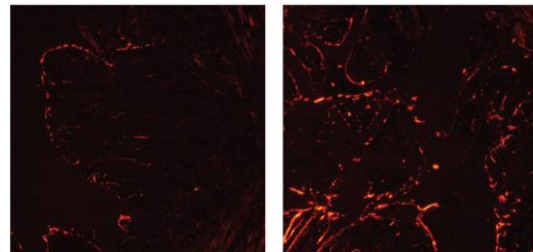
Figure 1 shows typical T2-weighted images from a diabetic mouse. In diabetic mice, the mean myocardial T2 relaxation time was $13.8 \pm 2.8 \text{ ms}$, and was 25% lower compared with control animals ($18.9 \pm 2.3 \text{ ms}$; $P < 0.001$) (Fig. 2).

Histology Data

Histology analysis showed an increase in interstitial fibrosis in all hearts of diabetic mice. The mean amount of interstitial fibrosis evaluated by the total content of collagen deposits visualized under polarized light was significantly higher in diabetic mice ($4.34 \pm 1.43\%$) when compared with control animals ($1.26 \pm 0.36\%$, $P = 0.012$) (Figs. 3 and 4). A 94% increase in collagen deposits in diabetic hearts was observed when compared with controls. Furthermore, there was a strong correlation between the myocardial T2 value and the myocardial collagen content in diabetic mice ($R^2 = 0.947$, $P < 0.001$) (Fig. 5).

Programmed Electrical Stimulation

ECG intervals could be obtained in all mice, and electrical stimulation was successful in all mice without any death. ECG intervals were not significantly different between the 2 groups (data not shown). No arrhythmia was induced in control mice during electrical stimulation. In contrast, 3 diabetic mice presented arrhythmias during the pacing protocol as shown by 3 nonsustained ventricular tachycardias. Ventricular events were

**FIGURE 1.** T2-weighted short-axis images obtained in a diabetic mouse at TEs of 9 ms (A) and 20 ms (B).**FIGURE 2.** Difference in myocardial T2 in diabetic and control mice. T2 values were significantly lower in diabetic mice ($13.8 \pm 2.8 \text{ ms}$) than in the control group ($18.9 \pm 2.3 \text{ ms}$).**FIGURE 3.** Histopathology of the mouse myocardium stained with picrosirius red to assess the collagen fractional area (magnification $\times 100$), under polarized light in control (left image) and diabetic myocardium (right image).

induced in animals with the highest amount of fibrosis (6.94, 5.36, and 4.42%, respectively).

DISCUSSION

T2 Measurement and Correlation With Histology in DC

This study showed that T2 relaxation time values were significantly correlated with histology measurements of fibrosis in

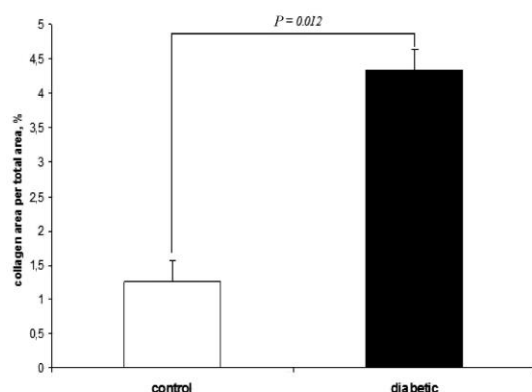


FIGURE 4. Collagen fractional area in control animals (white bar) and diabetic animals (black bar). Collagen fractional area was significantly greater ($P = 0.012$) in diabetic myocardium ($n = 9$) as compared with control ($n = 9$).

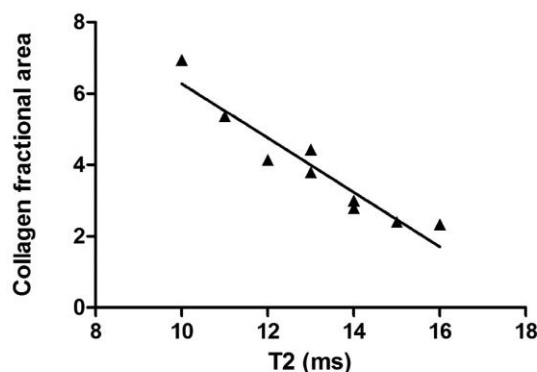


FIGURE 5. Correlation between T2 measurements (ms) and collagen fractional area in diabetic mice ($R^2 = 0.947$, $P < 0.001$).

diabetic mice. Furthermore, the T2 relaxation time was able to discriminate diabetic from control animals. To the best of our knowledge, myocardial interstitial fibrosis has never been studied in vivo in diabetic mice using T2 measurements. As a limitation, the T2 assessment used here relied on only 2 TE values with respect to earlier studies (eg, Schneider et al¹³), which used a multiple-TE protocol. This strategy was used to keep the total protocol duration compatible with a disease model undergoing a multimodal protocol, and the resulting T2 values can be considered as less accurate as those previously obtained. Despite the difference in acquisition strategy, T2 found here in normal myocardium was in line with earlier published values obtained at the same field strength in healthy mice (Schneider et al¹³: 18.5 ± 3.9 ms). In our setting, T2 measurement in diabetic mice (13.8 ± 2.8 ms) was significantly lower than in the control group (18.9 ± 2.3 ms). This result is in agreement with values reported ex vivo by Loganathan et al¹² who showed a 69% decrease in T2 relaxation time in streptozotocin-induced diabetic rats. An interesting explanation for T2 decrease in the myocardium was proposed by Cameron et al¹⁹ who showed that

tissues with greater overall surface area, whether in the form of cellular membranes or intracellular or extracellular fibrillar macromolecules, tend to have shorter T2 values. This explanation is consistent with the fact that the lower T2 value in the diabetic group strongly correlated with the quantity of fibrosis detected by histopathology, although we cannot fully rule out T2 effects from oxygenation or blood volume differences, or the presence of edema, which were not assessed in this study.^{20,21}

Contrast-enhanced T1 mapping has recently been validated as a method to evaluate diffuse myocardial fibrosis in patients suffering from cardiomyopathies, regardless of the different etiologies.¹¹ According to this study, the correspondence of histology data with postgadolinium T1 showed that variations in collagen content were associated with small changes of T1 values. In another pilot study, Sparrow et al showed a link between diffuse myocardial fibrosis, secondary to chronic aortic regurgitation, as determined by segment-based myocardial T1 mapping and wall motion score.²² Assessment of T1 before and after contrast agent injection may, however, not be feasible in certain cases such as renal insufficiency. Thus, myocardial T2 measurement or mapping might represent an alternative to T1 mapping for myocardial fibrosis quantification.

In our setting, we did not observe any systolic dysfunction, which is in line with one of our previous results in diabetic rats.²³ In this previous study, after 2 months of diabetes, no systolic dysfunction was observed, although a significant decrease in myocardial blood flow was shown.²³ Our results on myocardial function are also in agreement with a more recent study performed in a type 1 model of diabetic mice (Akita $Ins2^{WT/C96Y}$ mice) showing preserved systolic function.²⁴ The T2 relaxation time directly depends on the physicochemical properties of the tissue and is therefore a parameter that might help to detect subtle microscopic impairments at stages before which systolic dysfunction becomes apparent.

Arrhythmias in Diabetes Mellitus

Diabetes increases sudden cardiac deaths depending on several mechanisms, but the exact pathophysiology remains unclear.²⁵ Increased QT interval,²⁶ ionic channel impairment,²⁷ and cardiac neuropathy have been evoked as important factors involved in arrhythmias during diabetes mellitus. In this study, no significant differences were found concerning surface ECG intervals, but episodes of ventricular arrhythmias occurred in diabetic mice (3 events versus none in the control group) suggesting a role for interstitial fibrosis as an arrhythmogenic substrate.²⁸ The exact pathophysiological mechanism of the arrhythmogenic role of interstitial fibrosis in diabetes has yet to be determined. This may involve impairment of gap junctions as suggested by 2 studies showing a remodelling of connexin 43 in diabetic mice.^{29,30}

CONCLUSION

This in vivo study shows that in mice with streptozotocin-induced type 1 diabetes, the myocardial T2 relaxation time strongly correlates with the collagen fractional area determined by histology. This could be used in a clinical setting for the evaluation and risk stratification of DC. The measurement of myocardial T2 may be an alternative method to postcontrast T1 mapping for the assessment of myocardial fibrosis. This seems of particular interest for the study of diabetic patients with renal insufficiency, for whom the injection of Gadolinium-based contrast agents is problematic.

REFERENCES

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782–787.
2. Trost S, LeWinter M. Diabetic cardiomyopathy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2001;3:481–492.
3. Francis GS. Diabetic cardiomyopathy: fact or fiction? *Heart*. 2001;85:247–248.

4. Hayat SA. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2004;107:539–557.
5. Beltrami CA, Finato N, Rocco M, et al. The cellular basis of dilated cardiomyopathy in humans. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27:291–305.
6. Kanoupakis EM, Manios EG, Kallergis EM, et al. Serum markers of collagen turnover predict future shocks in implantable cardioverter-defibrillator recipients with dilated cardiomyopathy on optimal treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2753–2759.
7. Zannad F, Rossignol P, Iraqi W. Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2010;15:319–329.
8. Weber KT, Janicki JS, Shroff SG, et al. Collagen remodeling of the pressure-overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium. *Circ Res*. 1988;62:757–765.
9. Bohl S, Lygate CA, Barnes H, et al. Advanced methods for quantification of infarct size in mice using three-dimensional high-field late gadolinium enhancement MRI. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296:H1200–H1208.
10. Maya L, Villarreal FJ. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy and myocardial fibrosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;48:524–529.
11. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, et al. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1574–1580.
12. Loganathan R, Bilgen M, Al-Hafez B, et al. Characterization of alterations in diabetic myocardial tissue using high resolution MRI. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006;22:81–90.
13. Schneider J, Cassidy P, Lygate C, et al. Fast, high-resolution in vivo cine magnetic resonance imaging in normal and failing mouse hearts on a vertical 11.7 T system. *J Magn Reson Imaging*. 2003;18:691–701.
14. Parisi A, Moynihan P, Feldman C, et al. Approaches to determination of left ventricular volume and ejection fraction by real-time two-dimensional echocardiography. *Clin Cardiol*. 1979;2:257–263.
15. Gudbjartsson H, Patz S. The Rician distribution of noisy MRI data. *Magn Reson Med*. 1995;34:910–914.
16. Berul CI, Aronovitz MJ, Wang PJ, et al. In vivo cardiac electrophysiology studies in the mouse. *Circulation*. 1996;94:2641–2648.
17. Maguire CT, Bevilacqua LM, Wakimoto H, et al. Maturational atrioventricular nodal physiology in the mouse. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11:557–564.
18. Kitamura M, Shimizu M, Kita Y, et al. Quantitative evaluation of the rate of myocardial interstitial fibrosis using a personal computer. *Jpn Circ J*. 1997;61:781–786.
19. Cameron IL, Ord VA, Fullerton GD. Characterization of proton NMR relaxation times in normal and pathological tissues by correlation with other tissue parameters. *Magn Reson Imaging*. 1984;2:97–106.
20. Beyers RJ, Smith RS, Xu Y, et al. T(2)-weighted MRI of post-infarct myocardial edema in mice. *Magn Reson Med*. 2012;67:201–209.
21. Tilak GS, Hsu LY, Hoyt RF, et al. In vivo T2-weighted magnetic resonance imaging can accurately determine the ischemic area at risk for 2-day-old non reperfused myocardial infarction. *Invest Radiol*. 2008;43:7–15.
22. Sparrow P, Messroghli DR, Reid S, et al. Myocardial T1 mapping for detection of left ventricular myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation: pilot study. *Am J Roentgenol*. 2006;187:630–635.
23. Iltis I, Kober F, Cozzone PJ, et al. Noninvasive characterization of myocardial blood flow in diabetic, hypertensive, and diabetic-hypertensive rats using spin-labeling MRI. *Microcirculation*. 2005;12:607–614.
24. Basu R, Oudit GY, Wang X, et al. Type I diabetic cardiomyopathy in the Akita (*Ins2^{WT-C96Y}*) mouse model is characterized by lipotoxicity and diastolic dysfunction with preserved systolic function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297:H2096–H2108.
25. Mahgoub MA, Abd-Elfattah AS. Diabetes mellitus and cardiac function. *Mol Cell Biochem*. 1998;180:59–64.
26. Tomaselli GF, Beuckelmann DJ, Calkins HG, et al. Sudden cardiac death in heart failure. The role of abnormal repolarization. *Circulation*. 1994;90:2534–2539.
27. Jourdon P, Feuvray D. Calcium and potassium currents in ventricular myocytes isolated from diabetic rats. *J Physiol*. 1993;470:411–429.
28. Pogwizd SM, McKenzie JP, Cain ME, et al. Mechanisms underlying spontaneous and induced ventricular arrhythmias in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1998;98:2404–2414.
29. Lin H, Ogawa K, Imanaga I, et al. Alterations of connexin 43 in the diabetic rat heart. *Adv Cardiol*. 2006;243–254.
30. Sato T, Ohkusa T, Honjo H, et al. Altered expression of connexin 43 contributes to the arrhythmogenic substrate during the development of heart failure in cardiomyopathic hamster. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:1164–1173.

B/ Quantification non invasive de la fibrose atriale par résonance magnétique

B-1 : Introduction

La quantification de la fibrose au niveau atrial pose quelques difficultés techniques, inhérentes à la faible épaisseur de la paroi atriale. Malgré cela, l'équipe de Salt Lake City, dirigée par Nassir Marrouche, est celle qui a validé la technique de quantification de la fibrose atriale et démontré également que cette dernière avait des implications tant diagnostiques que pronostiques, fournissant également une stratification pré-procédurale des patients.

B-2 : La validation de la technique : les critères Utah.

La technique initialement validée est celle d'une IRM 3D de l'OG avec rehaussement tardif au gadolinium. L'étude de Oakes RS et *coll* a rapporté en 2009, l'expérience sur 81 patients devant bénéficier d'une procédure d'ablation de FA, et incluant également 6 volontaires sains.⁹² La méthodologie utilisait un aimant de 1.5 T (Siemens Avanto) avec acquisition réalisée 15 minutes après injection de gadolinium, et segmentation manuelle de l'OG. Les patients étaient alors classés en trois groupes selon que le rehaussement tardif était minimal ($8 \pm 4,2$ %), modéré ($21,3 \pm 5,8$ %) ou étendu ($51,1 \pm 15,4$ %). Le taux de rehaussement tardif a été également corrélé aux zones de bas voltage mises en évidence lors de la reconstitution électroanatomique de l'OG pendant la procédure ablatrice. Le voltage des tissus sains était fixé > 1 mV, faiblement pathologique entre 0,5 et 0,1 mV, et cicatrice fibreuse pour des zones de voltage $< 0,1$ mV. La corrélation entre IRM et cartographie électroanatomique de voltage a été bonne ($R^2 = 0,61$) avec une correspondance spatiale jugée fidèle. Les auteurs ont remarqué que le taux de récurrences d'arythmies atriales à six mois après la

procédure d'ablation de FA, était significativement corrélé au taux de fibrose pré-procédurale, respectivement 14, 43,4 et 75 % pour les trois groupes considérés. Il s'agit des premiers travaux apportant tant des éléments diagnostiques par IRM, que des éléments pronostiques par l'étude non invasive de la fibrose atriale.

Akoum N et coll ont validé une classification en quatre stades de la fibrose atriale.⁹³ Dans cette étude, le pourcentage de fibrose a été mesuré avec succès chez 120 sur 144 (83 %) patients avant ablation de FA, permettant de les classer en 4 catégories : Utah 1 pour un degré de fibrose minime < 5 %, Utah 2 pour une fibrose faible comprise entre 5 et 20 %, modérée en cas de fibrose entre 20 et 35 % et sévère si > 35 % (Figure 9). Une nouvelle évaluation par IRM fut réalisée également trois mois après la procédure ablatrice. La stratégie ablatrice utilisée est celle d'une isolation des veines pulmonaires et du mur postérieur de l'OG, avec ablation par RF également au niveau du septum. Il n'y avait pas de cathéter de contact. La répartition de la fibrose au sein de la population était la suivante : 7 % pour le stade 1, 42 % en stade 2, 16 % pour le stade 3 et 11 % pour le stade 4, avec des caractéristiques cliniques comparables entre les différents groupes (concernant l'HTA, le diabète, la présence d'une coronaropathie ou d'une insuffisance cardiaque congestive).

Les 144 patients étant en rythme sinusal à trois mois, l'évaluation par IRM fut réalisée chez tous les patients après l'ablation. Il faut noter que la quantité de fibrose post-ablation était différente de celle évaluée en pré-ablation, car les lésions induites par la RF révèlent un signal plus intense sur l'IRM de rehaussement tardif, en comparaison avec la fibrose pré-procédurale. Il n'y a pas eu de récurrences dans le groupe 1, alors que le taux de récurrences (28 %) a été corrélé au taux de scarring post-procédural dans le stade Utah 2, et au taux de fibrose pré-ablatrice dans le stade 3 (34 % de récurrences

après une moyenne de 283 ± 167 jours de suivi). Aucun facteur prédictif de récurrences n'a pu être établi dans le groupe 4 (56 % de récurrences).

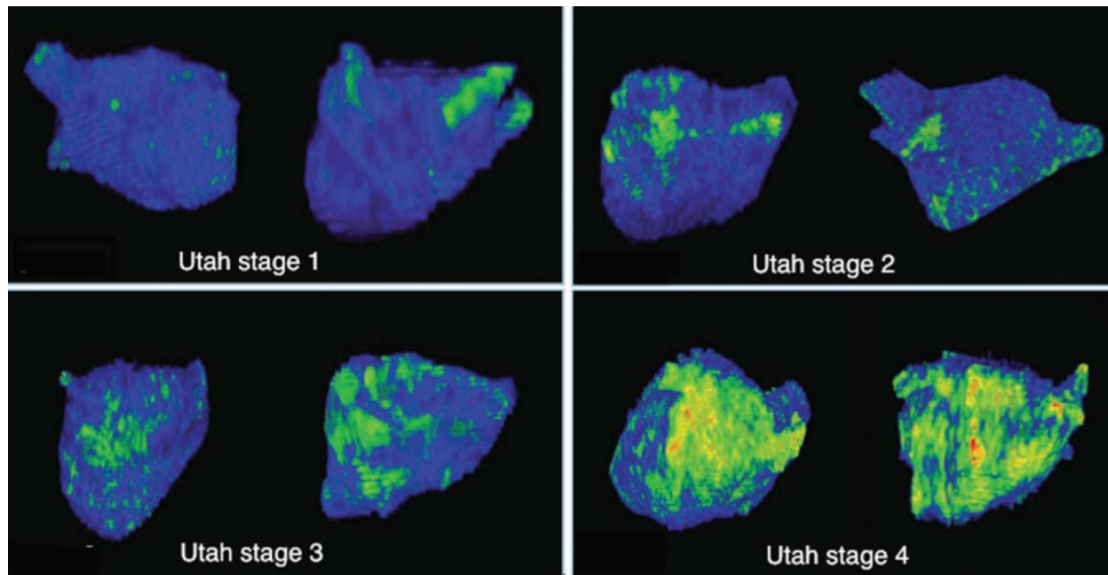


Figure 9. Les quatre différents stades de fibrose atriale (Classification Utah) mis en évidence par IRM de rehaussement tardif. Akoum N. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011 ; 22(1): 16-22.

B-3 : La validation multicentrique

Il a été reproché à l'équipe de Salt Lake City, la difficulté de reproductibilité des méthodes de quantification non invasive de la fibrose atriale. En effet, les divers travaux présentés ci-dessus étaient uniquement des études monocentriques. Il y avait donc une nécessité de passer par une étape de validation multicentrique. Il s'agit de l'étude DECAAF publiée en 2014, incluant 15 centres aux Etats-Unis, en Europe et en Australie.⁹⁴ L'IRM de rehaussement tardif a été réalisée avec succès chez 272 sur 329 patients (82,6 %) avant ablation de FA, 57 patients ayant été exclus en raison d'une qualité médiocre des images acquises. Il y a eu une centralisation de l'analyse des données IRM. L'incidence estimée du taux de récurrences d'arythmies atriales était de 15,3 % pour les patients en stade Utah 1, 32,6 % pour le stade 2, 45,9 % pour le stade 3, et 51,1 % pour le stade 4. Cette corrélation avec la fibrose atriale pré-procédurale a été confirmée, y compris après ajustement des différents critères cliniques. A noter que 6,2 % des patients ont bénéficié d'une cryoablation, et 68,1 % ont eu une isolation des VP comme stratégie ablatrice.

Les travaux les plus récents ont également porté sur la distribution spatiale des zones de rehaussement tardif.⁹⁵ Cette étude a inclus 160 patients avant ablation de FA, avec IRM de rehaussement tardif 1,5 ou 3,0 T, et ce dans 6 zones distinctes de l'OG. Ainsi, la densité de rehaussement tardif était de $41,8 \pm 18,9$ % au niveau de l'antrum des VP gauches, $27,1 \pm 16,7$ % au niveau de la paroi latérale gauche, $25,8 \pm 15,3$ % au niveau du mur postérieur, $19,7 \pm 15,3$ % sur le mur antérieur, $17,1 \pm 15$ % au niveau de l'antrum des VP droites, et $12 \pm 13,2$ % au niveau du septum.

B-4 : le protocole QUAFI

Les différents travaux de quantification de la fibrose atriale s'intéressaient uniquement aux zones localisées de fibrose mises en évidence par les techniques de rehaussement tardif après injection de gadolinium. Après validation dans un modèle expérimental de notre technique de quantification non invasive de la fibrose diffuse au niveau ventriculaire, il nous paraissait intéressant d'appliquer la méthode dans un modèle clinique à l'étage atrial, afin de quantifier la fibrose diffuse au niveau atrial avec la mesure du T2.

Pour ce faire, nous avons obtenu un financement de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille dans le cadre d'un appel d'offre de Recherche Clinique (AORC) : le protocole QUAFI.

Dans le cadre du protocole, un patient a actuellement été inclus.

Les objectifs de l'étude étaient :

B-4.1 : Objectif principal :

L'objectif principal de la recherche est la validation des capacités discriminantes d'une méthode de quantification non invasive de la fibrose atriale par les techniques modernes de résonance magnétique (calcul des temps de relaxation T1 et T2 de l'OG). Trois groupes de sujets seront définis afin de pouvoir mettre au point ces séquences : une population de sujets sains, une population atteinte de FA paroxystique et devant subir une procédure d'ablation, une population atteinte de FA permanente. Cette séquence devra être optimisée pour qu'elle soit applicable en pratique clinique, ceci implique que : ces séquences devront permettre une mesure quantitative de la fibrose atriale ; et que le temps d'acquisition devra être inférieur à 5 minutes.

B-4.2 : Objectifs secondaires :

a/ Volontaire sain

- Créer des séquences de cartographies T1 et de T2 de l'oreillette chez l'humain permettant une quantification la fibrose atriale.
- Développer à 3T des séquences DENSE compatibles avec l'utilisation clinique, afin d'étudier également la déformation atriale

b/ Pour les patients atteints de FA paroxystique

- Corréler la quantité de fibrose présente à l'état basal avant la procédure de cryoablation avec le succès de cette dernière et le risque de récurrence à 6 mois.
- Après la procédure, quantifier la fibrose atriale induite par la procédure elle-même et essayer de la corréler avec le succès, voire l'échec de la procédure à 6 mois.
- Obtenir des informations sur la déformation de l'OG dans ce groupe.

c/ Pour les patients atteints de FA permanente

- Comparer la quantité de fibrose atriale avec celle présente dans le groupe de patients atteints de FA paroxystique.
- Obtenir des informations sur la déformation de l'OG dans ce groupe.

Les cahiers d'observation en rapport avec l'étude sont présentés dans les annexes.

B-5 : Discussion et conclusion

L'IRM cardiaque pour l'évaluation des patients atteints de FA représente ainsi une méthode non invasive, qui peut être réalisée avant et/ou après une procédure ablatrice, mais qui reste encore limitée à quelques centres. Elle permet de mesurer l'épaisseur de la paroi atriale, qui a été corrélée à l'évolution péjorative de l'arythmie.^{96, 97} L'IRM permet comme nous l'avons vu précédemment de faire un état des lieux anatomique de l'OG permettant de prédire le succès procédural d'une procédure ablatrice. Après cette dernière, l'IRM permet également d'évaluer de façon fiable la quantité de scar liée à l'ablation réalisée.⁹⁸ La validation histologique de la technique de rehaussement tardif, en corrélation avec les zones de bas voltage fut initialement réalisée sur animaux.⁹⁹ Harrison JL et coll ont ainsi pu individualiser par IRM les lésions de RF aiguës et chroniques. Dans cette étude, 16 cochons ont bénéficié d'une IRM pondérée en T2 et avec gadolinium, puis cartographie de voltage avant ablation linéaire dans l'OD, après ablation, et après huit semaines (chez huit animaux). Ils ont ainsi pu démontrer que l'IRM de rehaussement tardif avec seuil de plus de 2,3 déviations standards et 3,3 pour la lésion chronique, était le mieux corrélé à l'étendue de la lésion macroscopique. L'IRM pondérée en T2 surestimait de son côté la lésion macroscopique en aigu, et sous-estimait cette dernière en chronique, quel que soit le seuil d'intensité de signal utilisé. Enfin, l'amplitude des signaux atriaux endocardiques au niveau de la lésion d'ablation repérée par IRM était de 3,3 mV avant ablation, 0,6 mV immédiatement après, et 0,3 mV à distance de cette dernière. L'analyse histologique de la lésion d'ablation montrait une nécrose transmurale (avec coagulat) sur la ligne d'ablation repérée en IRM en aigu, et une fibrose transmurale à distance.

La technique se heurte toutefois à certains écueils, comme celui de la reproductibilité de la méthodologie, ainsi que la quantification précise des zones de rehaussement tardif. C'est la raison pour laquelle différents algorithmes ont été développés pour optimiser cette quantification, mais restent encore à valider.¹⁰⁰ Le protocole QUAFI a été mis au point afin d'apporter une technique alternative de quantification de la fibrose interstitielle par la mesure globale du T2 de l'OG.

En complément de cette approche anatomique pure par IRM, lorsqu'une procédure d'ablation est envisagée avec un système de cartographie électroanatomique, une cartographie de voltage peut être réalisée dans le même temps procédural afin d'évaluer les zones pathologiques de scar et notamment leur étendue. Cette méthode est fiable, facilement déployable dans la majorité des centres, mais reste une technique invasive. Une étude bicentrique a montré une bonne corrélation entre le rehaussement tardif analysé de façon automatisée, et le scar mesuré de façon endocardique lors de la cartographie de voltage.¹⁰¹ Dans cette étude portant sur 50 patients avant et trois mois après ablation de FA paroxystique (soit par RF, soit par cryothérapie), les auteurs ont démontré une parfaite corrélation spatiale entre les zones de rehaussement tardif, et les zones de scar au pourtour des veines pulmonaires après ablation. Il faut noter toutefois, qu'il n'y avait pas de différence significative au niveau du pourcentage de rehaussement tardif post-ablation entre les patients présentant une récurrence ou non. Par ailleurs, il n'y avait pas de différence de rehaussement tardif post-ablation quelle que soit l'énergie utilisée pour l'ablation (RF ou cryothérapie). Il faut enfin préciser que le seuil de scar en amplitude n'était pas précisé dans la méthodologie des auteurs.

L'apport de la cartographie de voltage en plus ou en alternative à l'IRM de l'OG va être ainsi détaillé dans la partie suivante.

**IV- Deuxième partie : Apports de la Cartographie Ultra-Haute
Densité pour l'Evaluation de la Fibrose Atriale**

A/ Introduction : IRM ou cartographie de voltage de l'oreillette ?

La technique d'évaluation non invasive de la fibrose atriale par rehaussement tardif, s'est heurtée chez certaines équipes à un problème de reproductibilité de la méthode. Par ailleurs, la réalisation d'une IRM pré-procédurale peut également être difficile dans certains centres où l'accès à l'IRM est encore trop long, de surcroît pour des indications non urgentes. Enfin, il faut ajouter à cela que dans les travaux précédemment cités par l'équipe de Salt Lake City, la quantification de la fibrose atriale n'avait pu être réalisée que chez 83 % des patients inclus (Akoum N et coll).

De façon plus large, le manque de sensibilité possible de l'IRM par rapport à la cartographie endocavitaire a été soulevé par l'équipe de Philadelphie chez des patients atteints de dysplasie arythmogène du ventricule droit.¹⁰² Dans cette étude, 31 patients avec arythmies ventriculaires droites et atteinte structurelle prouvée histologiquement par une biopsie (18 avec dysplasie arythmogène ventriculaire droite et 13 avec myocardite) ont bénéficié d'une quantification de la fibrose par rehaussement tardif, ainsi que d'une cartographie électroanatomique. Les auteurs ont inclus un groupe contrôle de 5 patients avec arythmies ventriculaires idiopathiques de la chambre de chasse du VD. Les zones de scar étaient retrouvées chez 64 % des patients lors de la cartographie endocavitaire, contre seulement 33 % à l'IRM. A noter l'absence de rehaussement tardif chez 10 des 11 patients avec scar < 20 % de la surface VD retrouvé par voie endocavitaire.

Verma et coll ont été les premiers à montrer l'importance de la présence de scar avant ablation comme étant un facteur prédictif essentiel quant au succès procédural.¹⁰³ La cartographie de voltage de l'OG a été réalisée chez 700 patients avant ablation de FA, à l'aide d'un cathéter multipolaire circulaire, à la recherche de zones cicatricielles

dépourvues de potentiel. Les 42 patients avec scar de l'OG significatif (c'est-à-dire couvrant 21 ± 11 % de la surface de l'OG) avaient un taux de récurrence d'arythmie de 57 %, en comparaison avec le groupe de patients sans scar atrial ($p = 0.003$).

Après avoir insisté sur les avantages de la cartographie UHD en comparaison avec la cartographie point-par-point, nous présenterons les avantages de ce système dans la caractérisation des circuits de tachycardies atriales dans des oreillettes cicatricielles.

B/ Seuils d'amplitude dans l'oreillette / Avantages de l'acquisition multipoints

B-1 : Seuils d'amplitude dans l'oreillette

Différents seuils d'amplitude ont été définis au niveau des oreillettes saines et cicatricielles. Les études initiales avec système de cartographie électroanatomique (CARTO, Biosense Webster) et acquisition point-par-point dans l'OD, ont défini le scar comme des zones dépourvues de potentiel électrique $\leq 0,05$ mV, avec les zones de bas voltage définies pour des valeurs inférieures à 0,5 mV en bipolaire. L'étude fut réalisée chez 16 patients avec dysfonction sinusale, et un groupe contrôle de 16 témoins.¹⁰⁴ Dans une étude antérieure de la même équipe, les patients avec insuffisance cardiaque congestive (21 patients) présentaient des zones de scar dans l'OD significativement plus étendues que dans le groupe contrôle (21 témoins).¹⁰⁵ Dans l'OG cette fois-ci, le même seuil de 0,5 mV pour les zones pathologiques de bas voltage, a été considéré dans une étude portant sur 174 patients avec FA paroxystique et persistante. Le seuil de 0,2 mV définissait quant à lui les zones de scar. Les auteurs ont montré que ces zones étaient plus étendues dans les formes persistantes (35 %), contre 10 % de la surface dans les formes paroxystiques. Ces zones de bas voltage furent ciblées pour l'ablation, ce qui a permis de développer une nouvelle approche

basée sur le substrat dans l'ablation de la FA persistante.¹⁰⁶ A noter que la cartographie fut réalisée avec un cathéter décapolaire spiralé et un système de cartographie électroanatomique. Un seuil plus faible à 0,15 mV a été considéré dans les antra des veines pulmonaires après ablation, correspondant cette fois-ci à une absence de capture lors de la stimulation à haute énergie dans les zones isolées par la RF.¹⁰⁷

La notion de zone de transition est apparue par la suite avec un seuil allant de 0,4 à 1,3 mV dans une série de 80 patients avec FA (30 paroxystiques, 22 persistantes et 28 persistantes de longue-durée), avec appariement à 20 patients contrôles.¹⁰⁸ Le scar dense a été défini à moins de 0,1 mV car plus de 95 % des 18146 points recueillis pour toute la population de patients avaient une amplitude à plus de 0,11 mV. De façon non étonnante, ces zones de transition (incluant des complexes fractionnés) étaient significativement plus étendues avec la progression de la FA. Une étude récente ciblant spécifiquement les zones intermédiaires (avec potentiels fragmentés) a été effectuée chez 41 patients (dont 3A avec FA persistante), avec un seuil défini cette fois-ci entre 0,5 et 1,5 mV.¹⁰⁹

Il faut noter que le voltage des signaux bipolaires dépend de plusieurs facteurs comme le contact du cathéter, l'épaisseur de tissu dans la région atriale considérée, la fréquence de stimulation,¹¹⁰ ou encore le rythme sous-jacent (sinusal ou FA).¹¹¹ En effet, dans cette étude, le rythme sinusal était associé à une amplitude des EGM significativement plus élevée que lorsque la cartographie de voltage (point-par-point) est réalisée en FA ($1,74 \pm 1,57$ contre $0,63 \pm 0,62$ mV en FA, $P < 0,001$). Ces résultats ont été récemment confirmés par une autre étude portant chez 30 patients se présentant pour une ablation de FA persistante. L'amplitude, mais aussi le degré de fragmentation variait de façon significative en fonction du rythme sous-jacent.¹¹²

Enfin, la variabilité de la mesure de l'amplitude des signaux dépend également de la modalité d'acquisition : point-par-point ou multipoints.

B-2 : Acquisition multipoints

Jusqu'à récemment, la cartographie endocavitaire était réalisée avec un cathéter muni de deux électrodes en distalité (la plus distale étant de 3,5 mm), et une acquisition séquentielle point-par-point des EGM endocavitaires. Cette méthode est encore très répandue dans une multitude de centres d'électrophysiologie. C'est avec cette technique que l'équipe de Philadelphie a validé notamment les seuils (en amplitude) en mV des zones de scar au niveau des oreillettes.¹¹³

Néanmoins, les avancées technologiques ont permis la conception de cathéters multi-électrodes (écart inter-électrodes de 1,0 mm), rendant alors possible l'acquisition simultanée de 20 EGM, ce qui non seulement contribue à diminuer significativement le temps de cartographie d'une part ; mais cela permet également une meilleure résolution des cartes ainsi réalisées, avec meilleure visualisation de signaux critiques. Les activités ventriculaires locales anormales (LAVA) ont été définies comme une cible potentielle pour les ablations de tachycardie ventriculaire basées sur le substrat.¹¹⁴ Dans une étude incluant 9 patients, et comparant un cathéter conventionnel avec un cathéter multi-électrodes, la zone de scar au niveau ventriculaire était sensiblement plus étendue avec l'utilisation de ce dernier (68 ± 55 cm² contre 58 ± 48 cm², $p = 0,001$) ; il en était de même avec le nombre de LAVA enregistrés avec le cathéter multi-électrodes (126 ± 113 contre 36 ± 29 , $p = 0,001$).¹¹⁵

A l'étage atrial, la comparaison entre cathéter conventionnel et cathéter multi-électrodes, au niveau des zones cicatricielles a été réalisée par Anter E et coll.¹¹⁶

L'amplitude bipolaire des EGM atriaux a été mesurée chez 10 volontaires sains, et 20 patients avec oreillettes cicatricielles, montrant que le cathéter linéaire conventionnel surévaluait davantage la zone de scar (voltage < 0,5 mV) chez ces patients en comparaison avec le cathéter multi-électrodes (14,7 contre 20,4 cm², $p = 0,02$). A noter également que l'amplitude moyenne des EGM locaux au sein de ces zones cicatricielles était significativement plus élevée avec le cathéter multi-électrodes (0,28 contre 0,17 mV, $p = 0,01$).

B-2.1 : Etude

Notre équipe a rapporté les avantages de la cartographie multi-électrodes (cathéter PentaRay®, Biosense Webster) par rapport à la cartographie point-par-point dans une série de tachycardies atriales (TA) survenant après ablation de FA (17 patients dans chaque groupe). Ainsi, 449 ± 520 points ont pu être acquis en l'espace de 14 ± 6 min dans le groupe PentaRay, contre seulement 42 ± 18 points ($p < 0,0001$) en 33 ± 25 min dans le groupe conventionnel. Tous les circuits de TA (25/25) furent ablatés avec succès dans le groupe PentaRay, grâce à une meilleure définition de ces derniers, contre seulement 20/23 (87 %) dans le groupe conventionnel ($p = 0,056$). Moins de patients (aucun) récidivèrent quand les TA furent ablatées avec le cathéter multi-électrodes, contre 23,5 % de récides avec le cathéter conventionnel ($p = 0,033$), après un suivi d'environ un an. Ce travail souligne ainsi l'importance de la caractérisation plus précise des circuits de TA, et donc d'une résolution plus grande, au moyen d'un cathéter multi-électrodes, par rapport au cathéter conventionnel.

B-2.2 : Implications

Ce travail permet d'insister sur l'intérêt de la cartographie multipoints, qu'il s'agisse de la cartographie d'activation comme c'était le cas dans cette étude réalisée avec le cathéter PentaRay, ou de la cartographie de voltage. En effet, l'acquisition multipoints amène une meilleure résolution spatiale, permettant de mieux définir les zones de bas voltage, mais également de mieux préciser les circuits de réentrée impliqués. Enfin, cela représente un net gain de temps pour la réalisation de la cartographie en cours de procédure.

Nos résultats viennent confirmer les précédentes études sur l'utilisation de l'acquisition multipoints, qui devrait être la règle pour les procédures d'ablation par RF des arythmies complexes.

Ce travail est détaillé dans l'article : « **A comparison between multipolar mapping and conventional mapping of atrial tachycardias in the context of atrial fibrillation ablation** » ci-dessous.



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



CLINICAL RESEARCH

A comparison between multipolar mapping and conventional mapping of atrial tachycardias in the context of atrial fibrillation ablation

Comparaison entre cartographie multi-points et cartographie point-par-point des tachycardies atriales survenant après ablation de fibrillation atriale

Sok-Sithikun Bun^{a,*}, Tahar Delassi^a,
Decebal Gabriel Latcu^a, Mohammed El Jamili^a,
Anis Ayari^a, Abdelkarim Errahmouni^a,
Benjamin Berte^b, Nadir Saoudi^a

^a Department of Cardiology, Princess Grace Hospital, Pasteur Avenue, Monaco

^b Department of Cardiology, Klinik Im Park, Zurich, Switzerland

Received 23 August 2016; received in revised form 7 April 2017; accepted 18 April 2017
Available online 18 September 2017

KEYWORDS

Multielectrode mapping;
Atrial tachycardia;
Atrial fibrillation;
Activation mapping

Summary

Background. — Activation mapping can be challenging and time-consuming in patients with multiple atrial tachycardias (ATs).

Aims. — To compare multielectrode mapping using a dedicated mapping catheter — PentaRay (Biosense Webster Inc.) — and the conventional technique for mapping ATs in the context of atrial fibrillation (AF) ablation.

Methods. — All procedures where PentaRay mapping of AT were used — after or during persistent AF ablation — were analysed. These were compared to a historical group — using conventional mapping.

Results. — A mean of 449 ± 520 points within 14 ± 6 min were acquired per AT in the PentaRay group ($n = 17$) versus 42 ± 18 points ($P < 0.0001$) within 33 ± 25 min ($P = 0.04$) in the conventional group ($n = 17$). All 25 AT isthmuses were easily identified and ablated in the PentaRay group

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; AT, atrial tachycardia; ECG, electrocardiogram; LA, left atrium/atrial; MEM, multielectrode mapping; PV, pulmonary vein.

* Corresponding author.

E-mail address: sithi.bun@gmail.com (S.-S. Bun).

<https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.04.005>

1875-2136/© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

(100%) versus 20/23 (87%) in the conventional group ($P=0.056$). The ablation time was shorter in the PentaRay group (760 ± 540 vs 1347 ± 962 s; $P=0.037$). However, procedure and fluoroscopy times were not significantly different between the PentaRay and conventional groups: 253 ± 77 vs 267 ± 73 min ($P=0.80$) and 13.1 ± 8.0 min vs 15.1 ± 10.0 min ($P=0.98$), respectively. Recurrence occurred in less patients in the PentaRay group (0 vs 23.5%; $P=0.033$) during a mean follow-up of nearly 1 year.

Conclusion. — In patients with multiple ATs, multielectrode PentaRay mapping was faster than the conventional technique, with less radiofrequency delivery and a better mid-term outcome.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

Cartographie multi-électrodes ;
Tachycardies atriales ;
Fibrillation atriale ;
Cartographie d'activation

Résumé

Contexte. — La cartographie d'activation peut s'avérer difficile et chronophage en présence de multiples circuits de tachycardie atriale (TA).

Buts. — Comparer la cartographie multi-électrodes à l'aide d'un cathéter dédié PentaRay (Biosense Webster Inc.), avec la technique conventionnelle utilisant le cathéter d'ablation pour la cartographie des TA au cours des procédures d'ablation de fibrillation atriale (FA).

Méthodes. — Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique qui a analysé toutes les procédures utilisant le PentaRay pour la cartographie (temps de cartographie), durant ou après une ablation de FA persistante, en comparaison avec un groupe témoin historique utilisant la technique conventionnelle.

Résultats. — Une moyenne de 449 ± 520 points par TA ont été acquis en 14 ± 6 min dans le groupe PentaRay ($n=17$) contre 42 ± 18 points ($p<0,0001$) en 33 ± 25 min ($p=0,04$) dans le groupe conventionnelle ($n=17$). Tous les 25 isthmes critiques des TA purent être identifiés et ablatés avec succès dans le groupe PentaRay (100 %) contre 20/23 (87 %) dans le groupe NAV ($p=0,056$). Le temps de radiofréquence fut significativement réduit dans le groupe PentaRay (760 ± 540 s vs 1347 ± 962 s dans le groupe conventionnelle; $p=0,037$). Les temps procéduraux et de fluoroscopie ne différaient pas entre les deux groupes : respectivement 253 ± 77 contre 267 ± 73 min ($p=0,80$) dans le groupe conventionnelle et $13,1 \pm 8,0$ min contre $15,1 \pm 10,0$ min ($p=0,98$) dans le groupe conventionnelle. Quatre patients ont présenté une récurrence dans le groupe NAV contre aucun dans le groupe PentaRay ($p=0,033$), après un an de suivi.

Conclusion. — La cartographie multi-électrodes PentaRay est plus rapide et plus performante pour la cartographie des TA en comparaison avec la technique conventionnelle. Le temps d'ablation en est réduit avec cette technique, et le succès à moyen terme amélioré.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Background

Percutaneous radiofrequency catheter ablation is a validated technique for the treatment of patients with symptomatic paroxysmal/persistent atrial fibrillation (AF) according to recent guidelines [1]. The strategy for persistent AF ablation is still a subject of debate, Scherr et al. have reported the importance of periprocedural AF termination into sinus rhythm with or without an intermediate transformation into atrial tachycardias (ATs) [2]. The incidence of ATs after AF ablation ranges from 3 to 29%, according to different studies [3–5]. AT can be more symptomatic than the initial underlying AF, leading – in most cases – to a repeat radiofrequency catheter ablation procedure. Post-AF ablation ATs can manifest themselves with an electrocardiogram (ECG) suggesting atrial flutter [6], with different possible mechanisms: either macroreentrant or focal (localized microreentry or automaticity) [7]. Electrophysiological tools for AT ablation include entrainment and

activation mapping using three-dimensional electroanatomical mapping systems. The conventional method consists of an operator-dependent acquisition of electrograms by a single pair of electrodes (using an ablation catheter) according to a chosen and predefined intracardiac reference. However, this method can be challenging and time-consuming in case of multiple successive AT circuits. Recently, a multipolar mapping catheter has been developed for multi-electrogram acquisition (PentaRay, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA). A recent study has reported the superiority of multielectrode mapping (MEM) – in terms of acute procedural success – in comparison with the conventional point-by-point strategy [8]. However, whether the long-term outcome of this strategy is superior to the conventional method is not yet known.

We aimed to compare MEM using a PentaRay catheter with the conventional ablation catheter technique for mapping AT, and assessed the long-term outcome of this strategy.

Methods

Patient selection

Consecutive patients were included if they underwent radiofrequency ablation for persistent AF and converted to AT during the same procedure, or if AT ablation occurred after an initial AF ablation index procedure. Patients were recruited between June 2014 and June 2015 (in the PentaRay group) at the Princess Grace Hospital (Monaco). Before June 2014, all mapping procedures were performed conventionally (patients recruited from June 2013 to June 2014); after June 2015, when the PentaRay catheter became commercially available, all procedures were performed with the PentaRay catheter. No randomization was performed between the PentaRay and conventional groups. Patients had conventional indications for ablation with symptomatic AT/AF and a failed attempt to maintain sinus rhythm with an antiarrhythmic drug. Exclusion criteria were hyperthyroidism, left atrial (LA) thrombus, decompensated heart failure, stroke, myocardial infarction or gastrointestinal bleeding within 4 weeks prior to the intervention, and life expectancy < 6 months. Written informed consent was obtained from all patients.

AF catheter ablation

Procedures were performed with vitamin K antagonist continuation (with a target international normalized ratio of 2.0–3.0) or uninterrupted direct oral anticoagulant (dabigatran, rivaroxaban or apixaban) under conscious sedation or general anaesthesia in a fasting state. All catheters were advanced via the femoral vein using ultrasound-guided puncture [9]. A 6F steerable decapolar catheter (Irvine Bio Inc., St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA) was positioned in the coronary sinus. After LA thrombus exclusion and trans-oesophageal guided double transseptal puncture, a multipolar catheter (PentaRay, 2-6-2 mm interelectrode spacing, 1 mm electrodes) was advanced within a sheath into the LA (Preface, Biosense Webster Inc.). Intravenous heparin was administered immediately after the insertion of the femoral sheaths, and continuously given to maintain an activated clotting time of 300–350 s throughout the procedure. A 3.5 mm open-irrigated magnetic ablation catheter (Navistar Thermocool RMT, Biosense Webster Inc.) or contact-force sensing catheter (Smart Touch, Biosense Webster Inc.) was then advanced through an SL1 sheath (St. Jude Medical, Inc.) into the LA in both groups.

Circumferential pulmonary vein (PV) isolation was performed using a three-dimensional mapping system (Carto 3, Biosense Webster Inc.) in conjunction with the integrated computed tomography image of the LA and real-time fluoroscopy. The radiofrequency generator (Stockert, Biosense Webster Inc.) was set to temperature-controlled radiofrequency delivery with a target temperature of 42 °C and nominal power limits of 40 W (flow 30 mL/min) and 30 W (flow 17 mL/min) at the posterior LA wall. Electrical isolation of all PVs defined as bidirectional conduction block was proven by the PentaRay catheter. During procedures performed under general anaesthesia, an oesophageal probe was inserted for luminal oesophageal temperature monitor-

ing and its height was constantly adjusted under fluoroscopy to be as close as possible to the position of the catheter tip.

Complex fractionated atrial electrograms ablation and other lines (i.e. mitral isthmus, roof and/or cavotricuspid isthmus lines) aiming at block completion were performed in case of persistent AF.

Mapping and ablation of AT

During AT, based on analysis of surface ECG atrial wave morphology and activation sequence on the coronary sinus catheter, the strategy consisted of activation mapping using the PentaRay or the conventional technique with an electroanatomical system, in the right atrium and/or LA. Sites including fractionated electrograms, double potentials (≥ 50 ms), and very low amplitude electrograms (< 0.05 mV), as well as atrial scars, were systematically labelled on the map. All acquired points were manually checked and annotated in both groups. Care was taken to annotate – for each acquired point – the local activation time according to the steepest negative deflection on the unipolar signals with the conventional catheter. After obtaining a region of interest, entrainment manoeuvres were performed at a cycle length 20 ms shorter than of the tachycardia to identify sites located within the reentry circuit (after confirming the chamber of origin). In the PentaRay group, annotation was made based on the peak of the positive deflection of the bipolar signals on the multipolar catheter. The critical isthmus or focal origin were specifically targeted, the final endpoint of each procedure being sinus rhythm. The mechanism of AT was considered as a macroreentry if activation mapping accounted for at least 90% of the tachycardia cycle length and if the diameter of the reentry circuit was ≥ 3 cm [10]. The mechanism was considered to be caused by a small reentry circuit if the circuit accounted for 75–90% of the AT cycle length and the diameter of the circuit was < 3 cm. A focal mechanism was confirmed if mapping showed centrifugal activation from a central source [11]. All procedures were performed by two experienced electrophysiologists.

Acute success was defined as termination of any inducible AT with sinus rhythm resumption. Reinduction manoeuvres were systematically performed until non-inducibility. An ablation-induced transformation to another AT was presumed if a sustained change in cycle length (≥ 20 ms), intracardiac activation pattern (on the coronary sinus catheter) and surface ECG occurred. The endpoint also included the demonstration of isthmus block in patients who benefited from a mitral isthmus line and/or roof line.

Follow-up

All patients were monitored in the hospital for ≥ 12 hours. On the day after the procedure, a 12-lead surface ECG was acquired to confirm normal sinus rhythm. Previous antiarrhythmic drugs were usually continued for ≥ 1 month after ablation. Oral anticoagulation was continued after the procedure. After hospital discharge, all patients were followed in an outpatient clinic every 3 months for ≥ 1 year. At each visit, patients were questioned for symptoms and documented arrhythmia recurrences, and current medication was assessed. Twenty-four-hour Holter recordings were performed at 1, 6 and 12 months after the last procedure. A

documented AF or left AT episode lasting > 30 s outside a blanking period of 3 months after the index or repeat procedure were considered as recurrent AF/AT.

Study endpoints

Clinical and procedural data were analysed in each group. The primary endpoint of this observational study was acute procedural success, defined as successful inducible AT ablation with sinus rhythm resumption. Secondary endpoints were long-term procedural success, defined as long-term freedom from any AT/AF episodes irrespective of symptoms after the index procedure during 12 months of follow-up without antiarrhythmic drugs. Further secondary endpoints were procedure duration, radiofrequency current application duration, fluoroscopy time and procedure-related complications (death, atrio-oesophageal fistulae, PV stenosis requiring intervention, pericardial tamponade, systemic embolic events, phrenic nerve paralysis, femoral vessel damage requiring surgery, blood transfusion or prolongation of hospitalization).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with GraphPad Prism 5 (San Diego, CA, USA) and STATA 12 (STATA Corp, College Station, TX, USA). Quantitative variables are expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD). Continuous variables were compared between groups using an unpaired Student's *t* test for normally distributed interval variables and Wilcoxon-Mann-Whitney test for variables without a normal distribution. Categorical data were compared by the χ^2 test. A two-tailed *P* value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Patient population

A total of 34 patients were analysed (17 in each group). Patient characteristics are summarized in Table 1. There were no significant differences between the two groups concerning clinical characteristics or LA echographic parameters.

Comparison between the PentaRay and conventional techniques

A mean $\pm$ SD number of 449 ± 520 points within 14 ± 6 min were acquired per AT in the PentaRay group compared with 42 ± 18 points ($P < 0.0001$) within 33 ± 25 min ($P = 0.04$) in the conventional group (Table 2). A mean of 1.47 ATs per patient were analysed in the PentaRay group, versus 1.35 ATs per patient in the conventional group. Owing to far better mapping resolution, all AT isthmuses ($n = 25$) were easily identified and ablated in the PentaRay group (100%) versus 20/23 (87.0%) in the NAV group ($P = 0.056$) (Table 2) (Fig. 1A and 1B). Another example of a microreentrant circuit mapped with the PentaRay is depicted in a 37-year-old patient (Fig. 2).

Procedure and fluoroscopy times were not significantly different between the two groups (Table 2). In contrast,

radiofrequency delivery time was significantly lower in the PentaRay versus to conventional group (760 ± 540 vs 1347 ± 962 s; $P = 0.037$).

A higher number of macroreentrant circuits were mapped in the PentaRay group versus the conventional group (20 vs 11; $P = 0.019$; Table 2). Mitral isthmus-dependent circuits were significantly increased in the PentaRay group (12 vs 6; $P = 0.039$), but the other circuit locations were not significantly different between the two groups.

During the index procedure, three patients in each group underwent a PV isolation as the first step of a persistent AF ablation procedure, before conversion into AT. The repeat procedure also included a PV re-isolation in seven patients of the PentaRay group versus four patients in the conventional group ($P = 0.27$).

Outcomes

Four patients (23.5%) had a recurrence in the conventional group (mean follow-up 351 ± 321 days) versus none in the PentaRay group (mean follow-up 351 ± 321 days) ($P = 0.033$) (Table 2). One patient had a successful repeat ablation 13 months after a LA macroreentry using a newly released electroanatomical system (Rhythmia, Boston Scientific, Natick, MA, USA). Two patients refused a repeat ablation and underwent a biventricular pacemaker implantation with atrioventricular node ablation. The fourth patient underwent another procedure 8 months later with PV re-isolation and three ATs (mapped with the conventional technique) including one circuit that could not be targeted because it was unstable and non-sustained. There were no complications in any of the patients undergoing AT/AF ablation.

Discussion

In the present study, MEM was faster and more accurate for AT ablation than the conventional technique.

AT occurring after AF ablation

The development of radiofrequency catheter ablation techniques for AF has led to the emergence of a very large number of regular ATs, which have to be managed by the electrophysiological community. Many of these tachycardias occurring after circumferential PV isolation are reentrant, and related to gaps in prior ablation lines. Perimitral, roof-dependent and septal circuits are the most frequent mechanisms of LA macroreentrant ATs [4,5]. Radiofrequency ablation of these tachycardias can be challenging for many reasons. Perimitral flutters, for instance, are difficult to treat, as mitral isthmus block completion has limited impact on arrhythmia recurrence [12].

Another difficulty can be encountered when managing unstable ATs (AT cessation with entrainment manoeuvres) or non-sustained ATs [13]. The presence of significant scarring coupled with fractionated and split electrograms may complicate the realization of activation and entrainment mapping. Finally, successive multiple AT circuits within the same patient can be difficult to target because mapping

Table 1 Baseline characteristics.

	PentaRay group (n = 17)	Conventional group (n = 17)	P
Age (years)	64.1 ± 11.4	62.9 ± 13.9	0.78
Men	12 (70.6)	11 (64.7)	0.71
Arterial hypertension	4 (23.5)	1 (5.9)	0.15
Diabetes	1 (5.9)	0	0.31
Stroke	1 (5.9)	1 (5.9)	1.00
Congestive heart failure	4 (23.5)	2 (11.8)	0.37
Coronary artery disease	0	3 (17.6)	0.07
CHA ₂ DS ₂ -VASC score	1.9 ± 1.6	1.4 ± 1.2	0.30
Left atrial diameter (mm)	43 ± 9.1	41 ± 7.0	0.41
Left atrial surface (cm ²)	22.5 ± 4.1	20.8 ± 4.2	0.26
Persistent atrial fibrillation	7 (41.2)	3 (17.6)	0.13
Previous left atrial ablation procedure	12 (70.6)	11 (64.7)	0.71

Data are expressed as mean ± standard deviation or number (%).

Table 2 Procedural data and outcome.

	PentaRay group (n = 17)	Conventional group (n = 17)	P
Number of circuits	25	23	—
Macroreentry circuits mapped	20	11	0.019
Mitral isthmus	12	6	0.04
Roof	5	4	0.69
Cavotricuspid isthmus	2	0	0.14
Periatriotomy	1	0	0.31
Left atrial anterior wall	0	1	0.31
Focal circuits mapped	5	12	0.01
Left appendage base	1	2	0.54
Ridge	1	3	0.29
Left septum	1	2	0.54
Coronary sinus ostium	1	1	1.00
Peri-sinus node	1	0	0.31
Around pulmonary veins	0	4	0.033
Procedure time (min)	253 ± 77	267 ± 73	0.80
Fluoroscopy time (min)	13.1 ± 8.0	15.1 ± 10.0	0.98
Ablation (radiofrequency delivery) time (s)	760 ± 540	1347 ± 962	0.037
Number of points per AT	449 ± 520	42 ± 18	< 0.0001
Mapping time per AT (min)	14 ± 6.0	33 ± 25	0.04
Number of circuits successfully ablated	25/25 (100)	20/23 (87.0)	0.056
Follow-up (days)	351 ± 321	323 ± 181	0.24
Recurrences	0 (0)	4 (23.5)	0.033

Data are expressed as number, mean ± standard deviation or number/number (%). AT: atrial tachycardia.

becomes very time-consuming (activation mapping and verification of conduction block after AT interruption). In this case, MEM can be advantageous in comparison with the conventional technique, independently from the mechanism of the arrhythmia considered, as it was also used for focal ATs and localized re-entries [13].

Multielectrode technology

The multielectrode catheters (PentaRay or Lasso, Biosense Webster Inc.; AFocus II HD, St. Jude Medical) are now

widely used during AF ablation procedures at different levels — either during tachycardia or sinus rhythm — for:

- fast anatomical mapping and geometry creation of the LA shell [14];
- PV mapping and confirmation of persistent isolation;
- voltage mapping to identify reconnected or atrial fibrotic regions [8,15];
- complex fractionated atrial electrogram mapping using dedicated software during ongoing AF [16,17];
- activation mapping when AF terminates and converts into AT or voltage mapping during sinus rhythm to identify putative channels of activation [18];

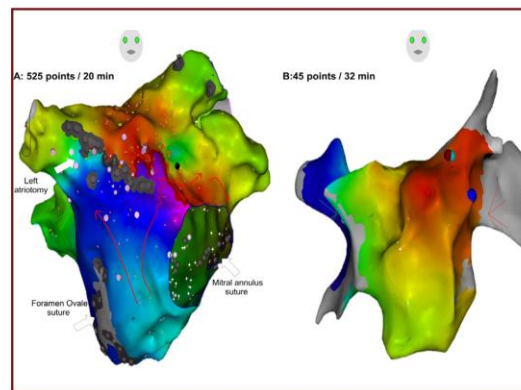


Figure 1. A. Electroanatomical activation map in an anteroposterior projection of a figure-of-eight reentry around left atriotomy (PentaRay group). B. Electroanatomical activation map in an anteroposterior projection of a microreentry successfully ablated at the ridge between the left upper pulmonary vein and the appendage (conventional group).

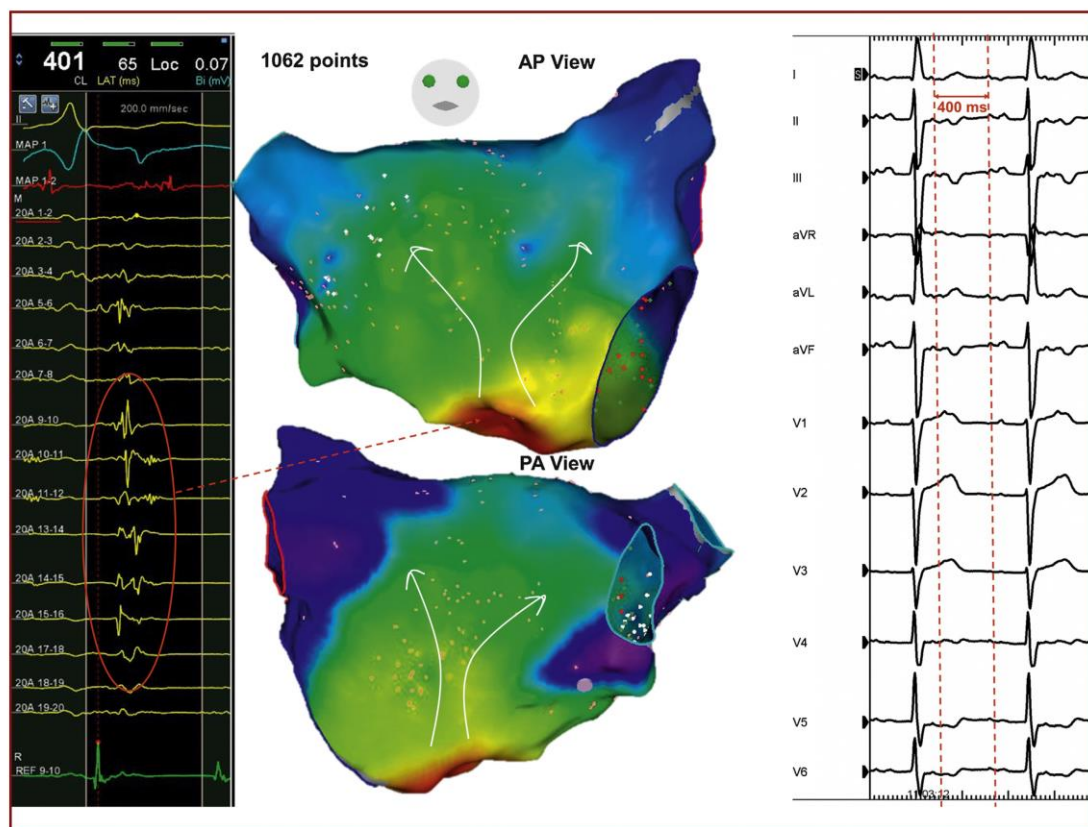


Figure 2. Electroanatomical map of a microreentry from the septal part of the mitral annulus in anteroposterior (AP) and posteroanterior (PA) views. Electrograms recorded on the PentaRay catheter are displayed in the left panel, showing fragmented signals at the critical site (red area). Twelve-lead surface electrocardiogram results are displayed on the right.

- delivery of radiofrequency itself [19].

Our results are in line with a previous study that showed the efficacy of MEM using the PentaRay catheter in conjunction with the Ensight NavX (St Jude Medical, Saint Paul, MN, USA) mapping system for AT occurring after AF ablation. In this study, 33 ATs were mapped with a mean of 365 ± 108 points acquired per map within 8 ± 3 min, and an acute success rate of 96% [20]. In this study, no comparison was performed with the point-by-point technique. Anter et al. [8] nicely validated the normal voltage amplitude cut-offs in patients with structurally normal atria by comparing the PentaRay with a conventional 3.5 mm electrode tip catheter. The PentaRay catheter also allowed more constant capture of the tachycardia because of the higher current density. The authors mapped 18 scar-related atrial circuits (including 13 maps performed sequentially with both catheters), and successfully ablated 17/18 ATs [8]. However, no data concerning mid-term outcomes were available.

Our study confirmed that, not only was the mapping time reduced using MEM (14 vs 33 min with the conventional technique; $P=0.04$), but it was also associated with an increase in the resolution (449 ± 520 vs 42 ± 18 electrograms; $P<0.0001$), allowing a more precise definition of the circuits. The ablation time was also significantly reduced in the PentaRay group, and the mid-term outcome was better. Surprisingly, the procedure times were not significantly different between the two groups. Possible explanations could include the lack of randomization and a selection bias of a higher proportion of PV re-isolations (included in the total procedure time) in the PentaRay group (7 vs 4 in the conventional group); and a higher number of AT circuits. Using MEM in conjunction with an electroanatomical system, there was a numerically lower fluoroscopy time in the PentaRay group, but this did not reach statistical significance in our study.

Clinical implications

There is widespread use of multipolar catheters in daily practice during radiofrequency ablation procedures for AF/AT. Whenever available (circular mapping catheters or PentaRay), MEM should be used in preference to the conventional technique, because they allow time savings and a more precise definition of the circuits (microentry)/substrate (low-voltage areas).

Towards an automatic electrogram acquisition

Our study emphasizes the superiority of MEM over the conventional technique, using an operator-dependent acquisition. New electroanatomical systems (Rhythmia, Boston Scientific) and recent software (Confidense, Biosense Webster Inc.) now allow automatic and faster electrogram acquisition with multielectrode catheters, eventually associated with manual correction. Those techniques will need further evaluation, but are not currently in widespread use. They should represent a considerable advantage over non-automated physician electrogram interpretation [21].

Study limitations

This study was not randomized; and included only a limited cohort of patients. In addition, the follow-up was based on symptomatic recurrences and periodic Holter-ECG monitoring. No implantable loop recorder device was used in the vast majority of the patients. The newly released software with contact information concerning the PentaRay catheter was not used in this study (Confidense, Biosense Webster Inc.).

Further, none of the circuits were mapped sequentially with MEM and with the conventional technique. As the majority of the procedures were persistent AF ablation (including an initial step of PV isolation and complex fractionated atrial electrogram ablation) with per-procedural conversion into AT, the operator felt that it would not be appropriate to map the same circuit with both strategies to avoid unnecessary additional time.

The PentaRay catheter may represent an additional cost for complex atrial arrhythmias ablation but, in our experience, it was also used for PV mapping, with good accuracy, without the need for the use of another circular mapping catheter for PV isolation.

Conclusion

MEM is faster and more accurate for multiple AT ablation when compared to the conventional technique.

Sources of funding

None.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719–47.
- [2] Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, et al. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:18–24.
- [3] Ouyang F, Antz M, Ernst S, Hachiya H, Mavrakakis 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;111:127–35.
- [4] Chae S, Oral H, Good E, Dey S, Wimmer A, Crawford T, et al. Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation: mechanistic insights, results of catheter ablation, and risk factors for recurrence. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1781–7.

- [5] Wasmer K, Monnig G, Bittner A, Decherer D, Zellerhoff S, Milberg P, et al. Incidence, characteristics, and outcome of left atrial tachycardias after circumferential antral ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012;9:1660–6.
- [6] Bun SS, Latcu DG, Marchlinski F, Saoudi N. Atrial flutter: more than just one of a kind. *Eur Heart J* 2015;36:2356–63.
- [7] Veenhuizen GD, Knecht S, O'Neill MD, Phil D, Wright M, Nault I, et al. Atrial tachycardias encountered during and after catheter ablation for atrial fibrillation: part I: classification, incidence, management. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:393–8.
- [8] Anter E, Tschabrunn CM, Josephson ME. High-resolution mapping of scar-related atrial arrhythmias using smaller electrodes with closer interelectrode spacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:537–45.
- [9] Errahmouni A, Bun SS, Latcu DG, Saoudi N. Ultrasound-guided venous puncture in electrophysiological procedures: a safe method, rapidly learned. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:1023–8.
- [10] Jais P, Shah DC, Haissaguerre M, Hocini M, Peng JT, Takahashi A, et al. Mapping and ablation of left atrial flutters. *Circulation* 2000;101:2928–34.
- [11] Sanders P, Hocini M, Jais P, Hsu LF, Takahashi Y, Rotter M, et al. Characterization of focal atrial tachycardia using high-density mapping. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2088–99.
- [12] Bai R, Di Biase L, Mohanty P, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, et al. Ablation of perimitral flutter following catheter ablation of atrial fibrillation: impact on outcomes from a randomized study (PROPOSE). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:137–44.
- [13] Barbhaiya CR, Kumar S, Ng J, Nagashima K, Choi EK, Enriquez A, et al. Avoiding tachycardia alteration or termination during attempted entrainment mapping of atrial tachycardia related to atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2015;12:32–5.
- [14] Koruth JS, Heist EK, Danik S, Barrett CD, Kabra R, Blendea D, et al. Accuracy of left atrial anatomical maps acquired with a multielectrode catheter during catheter ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2011;32:45–51.
- [15] Kottkamp H, Bender R, Berg J. Catheter ablation of atrial fibrillation: how to modify the substrate? *J Am Coll Cardiol* 2015;65:196–206.
- [16] Jones DG, McCready JW, Kaba RA, Ahsan SY, Lyne JC, Wang J, et al. A multi-purpose spiral high-density mapping catheter: initial clinical experience in complex atrial arrhythmias. *J Interv Card Electrophysiol* 2011;31:225–35.
- [17] 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;62:802–12.
- [18] Nakagawa H, Shah N, Matsudaira K, Overholt E, Chandrasekaran K, Beckman KJ, et al. Characterization of reentrant circuit in macroreentrant right atrial tachycardia after surgical repair of congenital heart disease: isolated channels between scars allow “focal” ablation. *Circulation* 2001;103:699–709.
- [19] Mahida S, Hooks DA, Nentwich K, Ng GA, Grimaldi M, Shin DI, et al. nMARQ ablation for atrial fibrillation: results from a Multicenter Study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:724–9.
- [20] Patel AM, d'Avila A, Neuzil P, Kim SJ, Mela T, Singh JP, et al. Atrial tachycardia after ablation of persistent atrial fibrillation: identification of the critical isthmus with a combination of multielectrode activation mapping and targeted entrainment mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:14–22.
- [21] Anter E, McElderry TH, Contreras-Valdes FM, Li J, Tung P, Leshem E, et al. Evaluation of a novel high-resolution mapping technology for ablation of recurrent scar-related atrial tachycardias. *Heart Rhythm* 2016;13:2048–55.

C/Avantages du système UHD

C-1 : Etude

Une nouvelle évolution technologique sera visible avec l'avènement d'un système de cartographie multi-électrodes à UHD (Rhythmia®, Boston Scientific) permettant également l'acquisition fiable et complètement automatisée des EGM endocavitaires, et ce sans aucune correction manuelle à apporter au niveau des EGM acquis (0,17 %).¹¹⁷ Le cathéter multi-électrodes est cette fois-ci un panier de 64 électrodes (8 baleines) avec des électrodes complètement plates et très petites (0,4 mm² chacune), toutes séparées de 2,5 mm (écart inter-électrodes de centre à centre). Cela permet de diminuer grandement la potentialité d'enregistrer des signaux lointains (far-field).

Dans cette revue, sont présentés les divers apports du système UHD concernant les arythmies atriales organisées, grâce à l'acquisition non plus manuelle (avec validation par un opérateur), mais entièrement automatisée. Ils pourraient être résumés de la façon suivante : améliorer l'analyse du mécanisme des TA (focal ou macro-réentrant), quantifier le scar, identifier les isthmes critiques et potentiels de bas voltage, visualiser les gaps éventuels de conduction ou le caractère complet d'une ligne d'ablation.

Dans cet article, nous rapportons les résultats préliminaires de la mesure du bruit de fond en bipolaire avec ce système, chez 17 patients porteurs d'arythmies atriales sur oreillettes cicatricielles. Il a été mesuré à $0,019 \pm 0,023$ mV en moyenne, ce qui est significativement plus bas que sur tous les autres systèmes de cartographie électroanatomique existants.

C-2 : Implications

Nous avons vu dans le chapitre précédent que le seuil en amplitude de scar atrial était variable en fonction de plusieurs paramètres considérés (acquisition point-par-point ou multipoints), avec des seuils différents en fonction des différentes études rapportées et des équipes considérées. La valeur la plus consensuelle concernant le scar dense étant de 0,1 mV.

Nos résultats préliminaires montrent que le niveau de bruit mesuré sur ce système étant quasiment dix fois plus faible, nous pourrions être amenés à redéfinir le seuil de scar dense sur des oreillettes cicatricielles. Il s'agira de l'étape ultérieure présentée dans le chapitre suivant.

Ce travail est détaillé dans l'article : « **Ultra-High-Definition mapping of atrial arrhythmias.** » ci-dessous.



Ultra-High-Definition Mapping of Atrial Arrhythmias

Sok-Sithikun Bun, MD; Decebal Gabriel Latcu, MD; Tahar Delassi, MD;
Mohammed El Jamili, MD; Alaa Al Amoura, MD; Nadir Saoudi, MD

The advantages of ultra-high-definition (UHD) mapping are presented in the context of different atrial arrhythmias, whether focal or macroreentrant. Not only are these sophisticated systems time-saving, but they also allow accurate identification of the substrate (scar quantification), as well as a more precise characterization of the critical isthmuses or focal sources of the atrial circuits. UHD mapping may become a standard approach for their curative treatment. This new technology allows automatic acquisition and accurate annotation of the electrograms, without the need for manual correction. Owing to better resolution, critical isthmuses and low-voltage regions of interest may now be successfully targeted without the need for entrainment maneuvers. Finally, the system also allows rapid assessment of the completeness of the lesions once delivered.

Key Words: Activation mapping; Atrial tachycardia; Ultra-high-definition mapping

Percutaneous radiofrequency (RF) catheter ablation is a validated treatment of most atrial arrhythmias, including atrial flutter (AFL), paroxysmal/persistent atrial fibrillation (AF), and atrial tachycardias (ATs).^{1,2} An international classification for ATs was established in 2001, based on conventional mapping techniques and, at that time, the limited access to computerized electroanatomical mapping (EAM) systems.³ The latter depend on different mechanisms such as macroreentry or focal (localized microreentry or automaticity).⁴ Since then, understanding of the precise mechanisms for these organized arrhythmias (AFL/ATs) has evolved in parallel with technological innovations and improvements. It is known that ATs (spontaneous or in preexisting lesions such as surgery or after AF ablation) can manifest with an AFL electrocardiographic (ECG) aspect.⁵ Electrophysiological tools for AT analysis include both activation mapping using 3D EAM systems and transient entrainment mapping. Response to pacing, however, has shown serious limitations, as it can interrupt or alter the underlying tachycardia.^{6,7} Techniques using computerized EAM systems consist of operator-dependent acquisition of bipolar electrograms (EGMs) from a single pair of electrodes (using the distal bipole of the mapping catheter), according to a chosen and predefined intracardiac reference. Recently, multipolar catheters have been developed especially for multi-EGM acquisition (PentaRay Nav®, Biosense Webster; Orion®, Boston Scientific). The newly released EAM systems now allow fast and fully-automatic acquisition with accurate automatic annotation of multiple EGMs during activation mapping. These recent systems allow better definition of the circuits, and accurate identification of the targets that need to be abolished.

After a brief historical review, we will emphasize the various advantages of these ultra-high-definition (UHD) systems

for RF ablation of atrial arrhythmias.

From Conventional (Sequential Activation) to EAM

Since the first recordings of His bundle activity in humans in 1957 by Latour and Puech, using a single unipolar electrode (Eynard catheter), tachycardias were sequentially mapped using the same technique.^{8,9}

Rapidly, the need for simultaneous multiple sites recordings promoted the development of multipolar catheters. The first multipolar catheters (>4 electrodes) were used for accessory pathway mapping,¹⁰ but also for cavotricuspid isthmus (CTI) RF ablation.¹¹ These catheters not only allowed fast mapping of the tachycardia, but also immediately after ablation the rapid characterization of the activation sequence, when obtaining a complete block of conduction.¹² After the dedicated catheter for crista terminalis mapping, the most popular are circular mapping catheters that have been developed to map the electrical activity within the pulmonary veins (PV).¹³ Linear multielectrode catheters (14 with an interelectrode distance of 3 mm) were also designed to perform linear RF ablation lesions.¹⁴

Finally, EAM systems decreased the radiation exposure for both patients and physicians, but were also more precise in terms of catheter visualization and manipulation within a 3D perspective instead of the classical biplane fluoroscopy.¹⁵

From Single to Multielectrode Activation Mapping With Electroanatomical Systems: From Regular to High-Definition Mapping

Many multielectrode mapping (MEM) catheters are now com-

Received January 12, 2016; accepted January 13, 2016; released online February 8, 2016

Department of Cardiology, Princess Grace Hospital, Monaco (Principality)

Mailing address: Sok-Sithikun Bun, MD, Department of Cardiology, Princess Grace Hospital, Pasteur Avenue, Monaco (Principality).

E-mail: sithi.bun@gmail.com

ISSN-1346-9843 doi:10.1253/circj.CJ-16-0016

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp

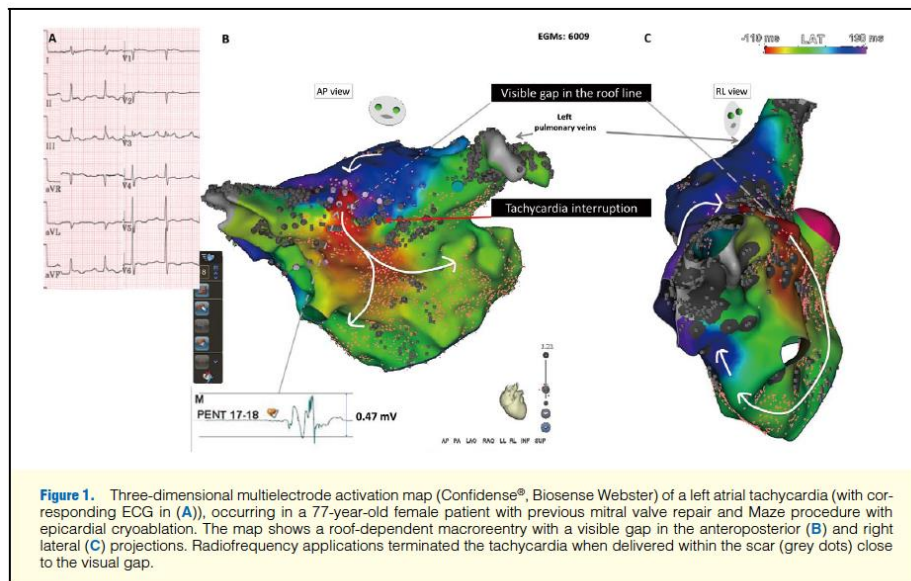


Table. Procedural Data During Ultra-High-Definition Mapping for Atrial Arrhythmias Ablation

No. of patients	46
Age (years)	64.1±11
Arrhythmia	Typical flutter=9, Persistent AF=13, Post-AF AT=20, Focal AT=4
Total no. of maps	182
Mean mapping time per map (min)	16.9±14.5
Mean no. of electrograms per map	13,724.3±13,152
Total procedure time (min)	232±78
Total fluoroscopy time (min)	15.9±8

AF, atrial fibrillation; AT, atrial tachycardia.

mercially available, mostly for contact mapping [eg, PentaRay® or Lasso® (Biosense Webster); Inquiry™ or Reflexion HD™ (Saint-Jude Medical), Achieve™ (Medtronic)], and less frequently for non-contact mapping [EnSite Array™, Saint-Jude Medical]. During AF ablation procedures, for example, they may be used during either tachycardia or sinus rhythm for: (1) rapid anatomical mapping and geometry creation of the left atrial (LA) shell;¹⁶ (2) PV mapping and confirmation of persistent isolation; (3) voltage mapping to identify reconnected or atrial fibrotic regions;^{17,18} (4) complex fractionated atrial EGM mapping using dedicated software during ongoing AF;^{19,20} (5) activation mapping when AF terminates and converts into AT, or voltage mapping during sinus rhythm to identify putative channels of activation;²¹ (6) and finally, pos-

sibly to deliver RF itself.^{22,23} Non-linear closely spaced multielectrode catheters have the advantage of fast mapping in 2 orthogonal planes.

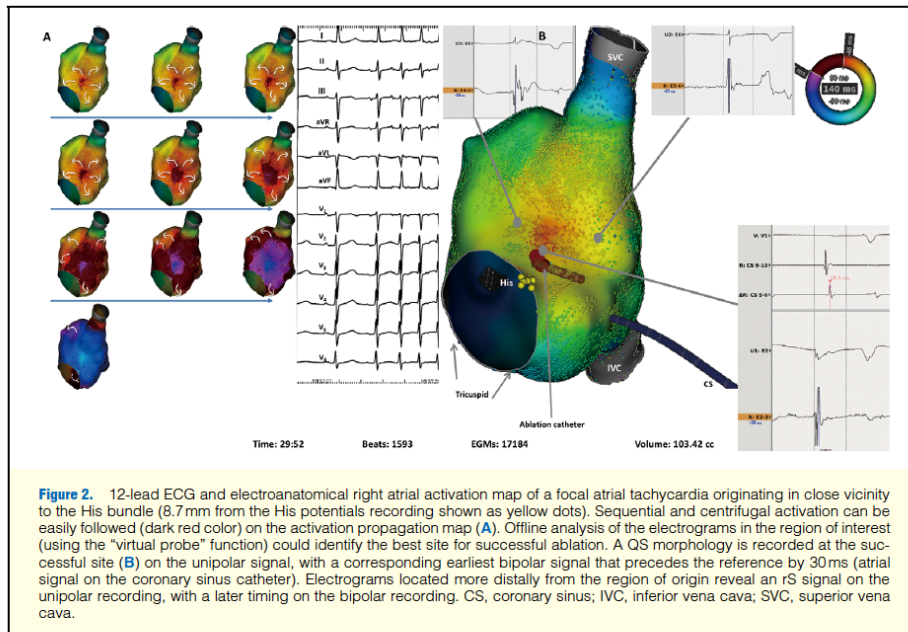
Multiple ATs may arise in a single patient, especially after extensive AF ablation or in pathological atria, and in this situation single-point activation mapping with the ablation catheter can be time-consuming, whereas MEM has proved to be superior in the speed of acquisition, and higher resolution. Another advantage reported by Anter et al was that multielectrode catheters allow more constant capture of the tachycardia because of higher current density.¹⁸

From Operator-Dependent to Automatic EGM Acquisition: From High- to Ultra-High-Definition Mapping

As shown below, some recent studies have validated the superiority of MEM for AT RF ablation, over the conventional sequential point-by-point acquisition (PBP), but in both cases each EGM must be validated by the operator.

In a study of 33 AT occurring after AF ablation where the PentaRay® catheter was used with the NavX system, 365±108 points per map were acquired within 8±3 min, which eventually led to an ablation acute success rate of 96% in 8.3 min.²⁴ Yet no comparison was made with the PBP technique. We prospectively evaluated it in our laboratory in the same post-AF ablation ATs model, in comparison with the PBP technique (n=16 patients per group). It was found that not only was the mapping time considerably reduced using MEM (26±14 min per AT in the PentaRay® group vs. 33±25 min; P<0.04), but it was also associated with an important increase in map resolution (449±520 vs. 42±18 EGMs in the PBP group).²⁵ Overall, we think that whenever possible, MEM

Advance Publication by J-STAGE
Ultra-High-Definition Mapping of Atrial Arrhythmias



should be preferred to the conventional PBP technique, for the sake of saving time but also to optimize circuits and isthmii visualization (microcentrity) and substrate analysis in low-voltage areas.

A new EAM system (Rhythmia®, Boston Scientific, Inc, Cambridge, MA, USA), and recent software functioning with the latest CARTO® version (Confidense®, Biosense Webster Inc) now allow fast automatic EGM acquisition with MEM catheters, with a very minimal requirement of manual validation. An example of left AT map with a cycle length 320 ms using Confidense® is given in Figure 1. It was performed in a 77-year-old female patient with mitral valve repair in 2010, and a Maze procedure with epicardial cryoablation. The activation map identified a gap in conduction on the right part of the roof, which was targeted by RF. The first pulses failed to interrupt the tachycardia, which was terminated only after delivering RF applications within the scar located close to the visible gap. In this case, despite appropriate ablation in a visible gap, a remaining critical conduction pathway could not be identified because it was under the resolution of scar detection.

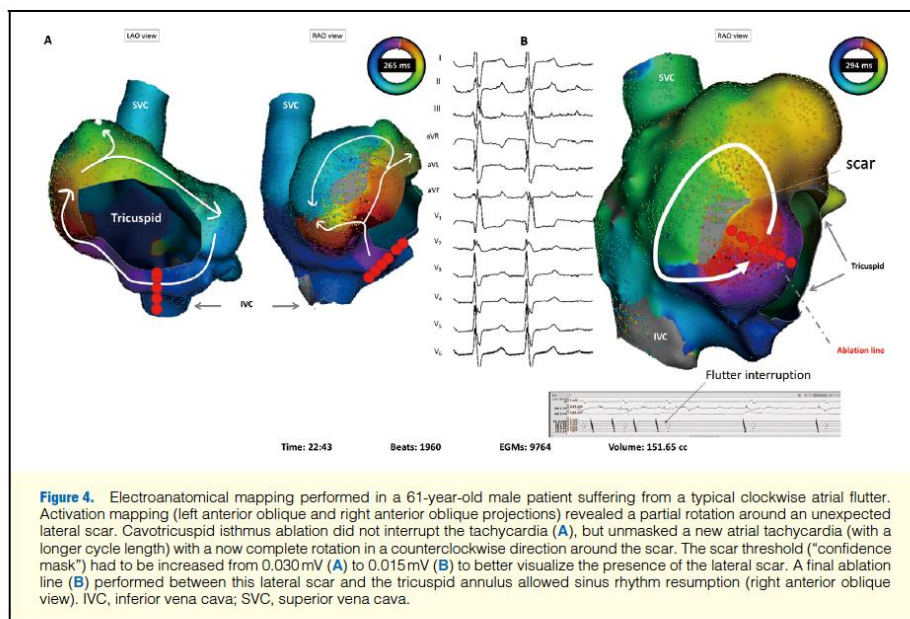
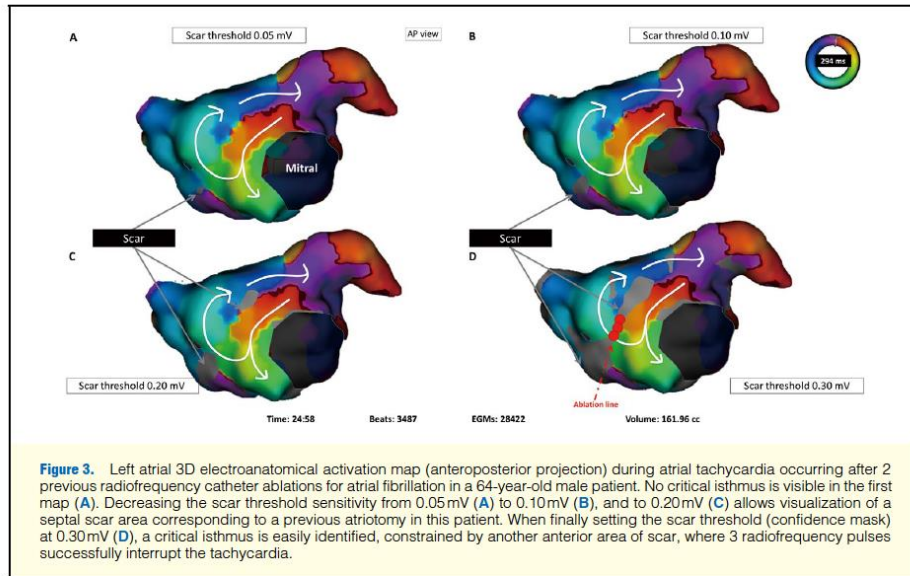
Early studies have nicely demonstrated the possibility for macroreentrant circuits to be confined within large areas of scar, and even dense scar.²¹ Better visualization of the atrial scar, with increased high-resolution EAM systems, became a critical issue. The Rhythmia® system has been previously described.^{26–28} Briefly, it includes a 64-pole basket mapping catheter (Orion®, Boston Scientific) that incorporates at its outer surface 64 very small unidirectional and flat electrodes (0.4 mm²; 2.5 mm center-to-center interelectrode spacing) in order to minimize farfield signals and background noise. The

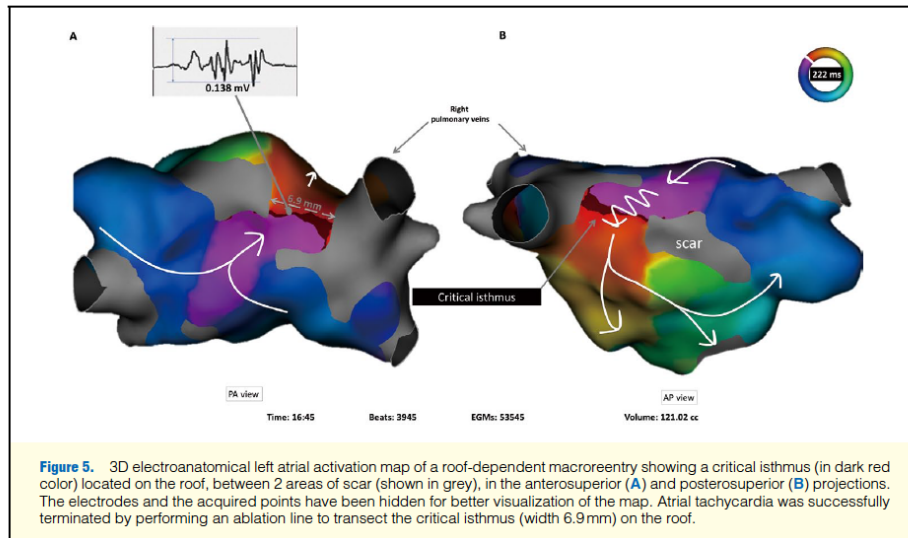
filtering of the system allows accurate detection of very small amplitude signals (described later). A recent study emphasized the superior resolution of this basket for detection of residual PV potentials, in comparison with a standard circular mapping catheter, after incomplete ablation.²⁹ Automatic acquisition of the EGMs is based on a predefined set of beat acceptance criteria: cycle length stability, relative timing of 2 different reference EGMs, electrode location stability and respiratory gating. The system allows realization of the chamber geometry, simultaneously with activation mapping, and bipolar/unipolar voltage mapping. One major advantage of the system is that, in most cases, the operator intervention for manual correction and validation of the acquired EGMs is rarely needed (0.17% manual reannotation in the preliminary study).²⁶ In our experience with this UHD system for atrial arrhythmias ablation, 182 maps were performed with a mean number of 13,724.3±13,152 EGMs acquired within 16.9±14.5 min/map, and without manual correction (Table).

Improvement in AT Mechanism Analysis

Mechanism of ATs

As stated earlier, the AT mechanism can be categorized in the clinical electrophysiology laboratory as macroreentrant or focal. An example of focal AT is depicted in Figure 2 concerning a 70-year-old female patient, also treated for mild arterial hypertension, and suffering from incessant episodes of palpitations and shortness of breath. She was referred for AT RF ablation after failure of anti-arrhythmic drug therapy. The right atrial (RA) activation map revealed a focal para-hissian





AT with a cycle length of 520 ms, successfully ablated only 8.7 mm distant to the His potentials recordings. At the successful site, the unipolar signal showed a QS morphology with a bipolar fragmented signal 30 ms earlier than the atrial deflection on the surface ECG.

Another example of macroreentry circuit is described next.

Scar Quantification and Background Noise

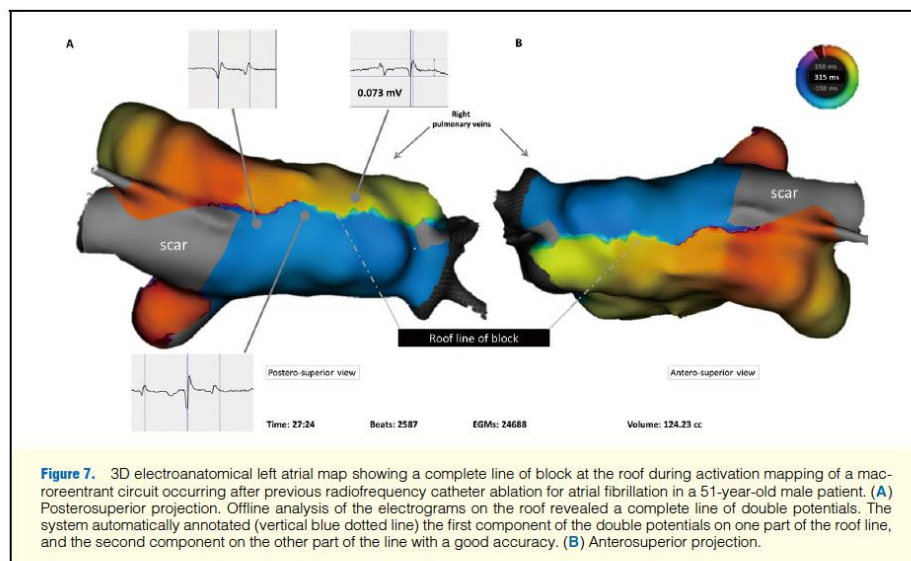
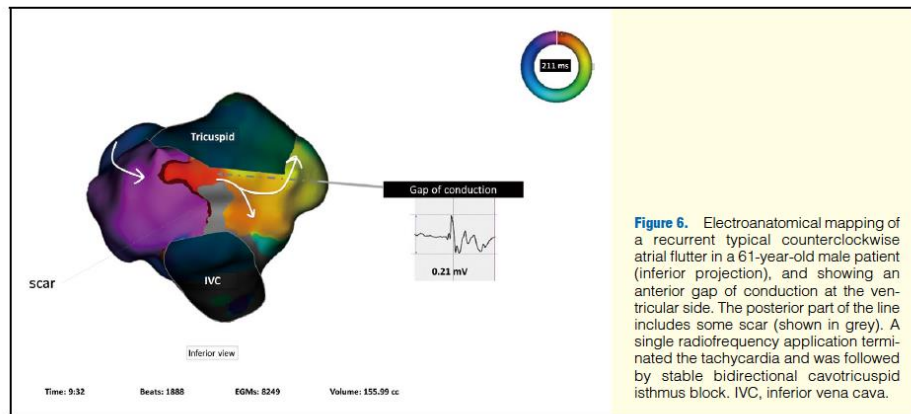
Critical areas of arrhythmogenesis occur mostly in diseased tissue where voltage is attenuated often below the background noise. Anter et al studied patients with structurally normal atria and compared the PentaRay® EGMs with those of a conventional 3.5-mm electrode tip catheter and found similar normal voltage amplitude of 2.6–2.9 mV.¹⁸ They also mapped 18 scar-related circuits (including 13 performed sequentially with both catheters) with high-resolution maps and found that in patients with scar-related atrial arrhythmias the total area of bipolar voltage <0.5 mV measured using 1-mm electrode catheters was 30% smaller than that measured using 3.5-mm catheters, whereas the bipolar voltage amplitude in the low-voltage area was significantly higher with 1-mm electrode catheters. This allowed 54.4% of all low-voltage data points recorded with small interelectrode distance to have distinct EGMs, allowing annotation of local activation time (compared with only 21.4% with 3.5-mm electrode tip catheters) and yielding improved delineation of the low-voltage zones.

The Rhythmia® system allows fast assessment of the atrial scar (shown as grey areas) using a bipolar voltage map. The level of bipolar noise is reported to be close to 0.01 mV with the system.²⁶ This background noise was measured in our laboratory at different locations of the LA and RA from 17 patients undergoing scar-related AT RF ablation. Background noise was also assessed on standard decapolar catheter (2-mm ring electrodes and 2.5-mm interelectrode spacing) and on surface ECGs. Mean background noise of basket EGMs was

much lower than that of the decapolar catheter (0.019 ± 0.023 mV). This level of noise is lower than in other available electrophysiological recording systems.

Yet in selected cases of very diseased and scarred atria, low-voltage signals may still not be seen with a standard cut-off sensitivity. The confidence mask is a complex multifactorial specific algorithm designed to improve scar identification within low-voltage areas. It uses the combination of an amplitude-based definition and the consistency of the timing of local EGMs with those of the surrounding areas. The operator may have to increase the sensitivity (scar thresholding) to very low values (as low as 0.015 mV in our experience) to make the distinction between low-voltage but viable and conducting areas, and dense scar tissue. Similarly, a decrease in sensitivity promotes scar exposure (Figure 3). The very low noise on the bipolar EGMs recorded with the basket catheter allows setting of a low scar threshold. Our preliminary data suggest that the cut-off values for defining atrial dense scar may be lower than those previously reported with other existing catheters.³⁰

In another case, a 73-year-old male patient with limited post-myocardial infarction was referred for symptomatic AFL. Endocardial mapping was compatible with a typical clockwise flutter with associated partial rotation around a lateral scar. Ablation of the CTI did not interrupt the tachycardia and resulted into a significant increase in cycle length from 265 ms to 290 ms. This is related to CTI block completion with occurrence of a new AT with a now complete (and unmasked) counterclockwise rotation around the lateral RA scar. A final ablation line performed between the scar and the tricuspid annulus allowed resumption of sinus rhythm (Figure 4). The UHD map allowed not only identification of an unexpected lateral scar, but also suggested the outline of a secondary loop that was entrained during the peritricuspid rotation and emerged after CTI ablation.



Isthmus Identification and Low-Voltage Signals

Classically, a macroreentrant circuit is composed by a central obstacle, either anatomical or functional, around which (or within which) an impulse will circulate. It incorporates a zone of slow conduction that will be targeted by ablation pulses at its narrowest part [the critical isthmus (CI)]. Thus precise isthmus identification and characterization is critical during the mapping. The CI may be difficult to visualize in severely scarred areas but also sites of narrowing and/or slowing of the wavefront. As it is known that the CI is most often in an area of particularly low voltage, this is the major limitation

to it being able to be recorded. In our initial experience with Rhythmia®, the bipolar EGM amplitude within the CI was measured at 0.1 ± 0.1 mV in 17 patients referred for scar-related AT RF ablation (Figure 5). In a large number of cases, the isthmus bipolar EGM amplitude was <0.05 mV and even in a few cases was <0.03 mV, but above the adapted scar threshold.

In our opinion, the major advantage of this system is the ability to display low-voltage isthmuses in severely scarred atria without the need for entrainment. The system also allows easy identification of the CI by analyzing the conduction

velocity of the impulse on activation propagation maps.

An example of a macroreentrant circuit is described in Figure 5, in a 65-year-old female patient who was referred because of symptomatic recurrent AT, after previous RF ablation for AF. After the automatic acquisition and validation of 53,545 EGMs in 16 min 45s, the activation map revealed a LA circuit propagating through a CI (width 6.9 mm) located at the roof, between 2 areas of scar. Two RF pulses applied within this CI interrupted the tachycardia. Block on the ablation line was confirmed and no other AT could be induced afterwards.

Gap Identification and Completeness of the Ablation Line

The completeness of any ablation line is critical to avoid any recurrence of the arrhythmia.^{31,32} Using UHD mapping allows rapid identification of a gap in patients presenting with a recurrent arrhythmia.²⁶ Figure 6 shows a map performed in a 61-year-old patient without structural heart disease who came back with a recurrent typical AFL after previous successful ablation 4 months earlier. A new UHD activation map was performed and easily identified a zone of reconnection (gap) in the anterior (ventricular) part of the CTI. The gap was targeted, resulting in AFL interruption and CTI block completion after a single pulse RF application. The fast localization of the zones of gap of conduction may limit the amount of RF delivery to achieve a complete line of block.

It is well established that clinical recurrences are related to significant late conduction recovery that may occur despite initially proven acute block completion. The system is also able to rapidly identify a line of block of conduction either during sinus or paced rhythm, or during tachycardia. The other example demonstrates a complete line of block over the LA roof, when performing an activation map for a figure-of-eight LA macroreentry in a 51-year-old male patient, occurring 3 years after AF ablation (Figure 7). This patient had mitral valve repair in 1997, and PV isolation, perimitral and septal flutter ablation during the index procedure.

Future Directions

The first studies with the Rhythmia® system included RA tachycardias or PV mapping. There are ongoing studies concerning the role and potential superiority of this system for complex scar-related ATs, in comparison with the other available systems. Another area of research may be the possibility to map AF. Our preliminary data reveal the possibility of mapping in a sequential manner disorganized arrhythmias, such as AF, in order to display the areas of rather “organized” activity within the atria (so-called “drivers”,³³ “focal impulses”, or “rotors”,³⁴ which have been reported with systems using simultaneous mapping of the entire atrium).

Conclusions

UHD mapping has become a powerful tool for atrial arrhythmia management. Not only it is faster and more accurate for complex circuits, but it also allows more precise identification of the atrial substrate (scar) and the site of origin or the anatomical and functional barriers of the tachycardia under study. Finally, UHD mapping quickly enables assessment of the efficacy of the therapy, once delivered (completeness of the lesion). We think that owing to its high degree of precision, speed of execution, and lack of intervention such as entrainment mapping, UHD mapping of atrial arrhythmias is here to stay.

Disclosures

S.-S.B. and D.G.L. serve as consultants for Boston Scientific.

References

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–2747.
2. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2015 September 16, doi:10.1016/j.jacc.2015.08.856.
3. Saoudi N, Cosío F, Waldo A, Chen SA, Iesaka Y, Lesh M, et al; Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases; a Statement from a Joint Expert Group from The Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (Review). *Eur Heart J* 2001; 22: 1162–1182.
4. Veenhuyzen GD, Knecht S, O'Neill MD, Phil D, Wright M, Nault I, et al. Atrial tachycardias encountered during and after catheter ablation for atrial fibrillation: Part I: Classification, incidence, management. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32: 393–398.
5. Bun SS, Latcu DG, Marchlinski F, Saoudi N. Atrial flutter: More than just one of a kind. *Eur Heart J* 2015; 36: 2356–2363.
6. Vollmann D, Stevenson WG, Lütjke L, Sohns C, John RM, Zabel M, et al. Misleading long post-pacing interval after entrainment of typical atrial flutter from the cavotricuspid isthmus. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 819–824.
7. Barbhaiya CR, Kumar S, Ng J, Nagashima K, Choi EK, Enriquez A, et al. Avoiding tachycardia alteration or termination during attempted entrainment mapping of atrial tachycardia related to atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2015; 12: 32–35.
8. Giraud G, Puech P, Latour H. The physiological electrical activity of Tawara's node and of His' bundle in man: Endocavitary electrocardiographic registration. *Bull Acad Natl Med* 1960; 144: 363–366.
9. Puech P, Latour H, Grolleau R. Flutter and his limits. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1970; 63: 116–144 (in French).
10. Jackman WM, Friday KJ, Yeung-Lai-Wah JA, Fitzgerald DM, Beck B, Bowman AJ, et al. New catheter technique for recording left free-wall accessory atrioventricular pathway activation: Identification of pathway fiber orientation. *Circulation* 1988; 78: 598–611.
11. Saoudi N, Atallah G, Kirkorian G, Touboul P. Catheter ablation of the atrial myocardium in human type I atrial flutter. *Circulation* 1990; 81: 762–771.
12. Poty H, Saoudi N, Nair M, Anselme F, Letac B. Radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: Further insights into the various types of isthmus block: Application to ablation during sinus rhythm. *Circulation* 1996; 94: 3204–3213.
13. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000; 102: 2463–2465.
14. Haissaguerre M, Gencel L, Fischer B, Le Métayer P, Poquet F, Marcus FI, et al. Successful catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 1045–1052.
15. Ben-Haim SA, Osadchy D, Schuster I, Gepstein L, Hayam G, Josephson ME. Nonfluoroscopic, in vivo navigation and mapping technology. *Nat Med* 1996; 2: 1393–1395.
16. Koruth JS, Heist EK, Danik S, Barrett CD, Kabra R, Blendea D, et al. Accuracy of left atrial anatomical maps acquired with a multielectrode catheter during catheter ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2011; 32: 45–51.
17. Kottkamp H, Bender R, Berg J. Catheter ablation of atrial fibrillation: How to modify the substrate? *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 196–206.
18. Anter E, Tschabrunn CM, Josephson ME. High-resolution mapping of scar-related atrial arrhythmias using smaller electrodes with closer interelectrode spacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 537–545.
19. Jones DG, McCreedy JW, Kaba RA, Ahsan SY, Lyne JC, Wang J, et al. A multi-purpose spiral high-density mapping catheter: Initial clinical experience in complex atrial arrhythmias. *J Interv Card Electrophysiol* 2011; 31: 225–235.

20. 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: 802–812.
21. Nakagawa H, Shah N, Matsudaira K, Overholt E, Chandrasekaran K, Beckman KJ, et al. Characterization of reentrant circuit in macro-reentrant right atrial tachycardia after surgical repair of congenital heart disease: Isolated channels between scars allow “focal” ablation. *Circulation* 2001; 103: 699–709.
22. Mahida S, Hooks DA, Nentwich K, Ng GA, Grimaldi M, Shin DI, et al. nMARQ ablation for atrial fibrillation: Results from a multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 26: 724–729.
23. Stabile G, De Ruvo E, Grimaldi M, Rovaris G, Soldati E, Anselmino M, et al. Safety and efficacy of pulmonary vein isolation using a circular, open-irrigated mapping and ablation catheter: A multicenter registry. *Heart Rhythm* 2015; 12: 1782–1788.
24. Patel AM, d’Avila A, Neuzil P, Kim SJ, Mela T, Singh JP, et al. Atrial tachycardia after ablation of persistent atrial fibrillation: Identification of the critical isthmus with a combination of multielectrode activation mapping and targeted entrainment mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; 1: 14–22.
25. Delassi T, Bun SS, Latcu DG, El Jamili M, Saoudi N. Comparison between multielectrode mapping with the flower catheter and point-by-point technique for multiple atrial tachycardias in the context of atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J* 2015; 36(Suppl): 572.
26. Nakagawa H, Ikeda A, Sharma T, Lazzara R, Jackman WM. Rapid high resolution electroanatomical mapping: Evaluation of a new system in a canine atrial linear lesion model. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 417–424.
27. Bollmann A, Hilbert S, John S, Kosiuk J, Hindricks G. Insights from preclinical ultra high-density electroanatomical sinus node mapping. *Europace* 2015; 17: 489–494.
28. Bollmann A, Hilbert S, John S, Kosiuk J, Hindricks G. Initial experience with ultra high-density mapping of human right atria. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015 October 12, doi:10.1111/jce.12852.
29. Anter E, Tschabrunn CM, Contreras-Valdes FM, Li J, Josephson ME. Pulmonary vein isolation using the Rhythmia mapping system: Verification of intracardiac signals using the Orion mini-basket catheter. *Heart Rhythm* 2015; 12: 1927–1934.
30. Kapa S, Desjardins B, Callans DJ, Marchlinski FE, Dixit S. Contact electroanatomic mapping derived voltage criteria for characterizing left atrial scar in patients undergoing ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 1044–1052.
31. Miyazaki S, Shah AJ, Hocini M, Haïssaguerre M, Jais P. Recurrent spontaneous clinical perimitral atrial tachycardia in the context of atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2015; 12: 104–110.
32. Poty H, Saoudi N, Abdel Aziz A, Nair M, Letac B. Radiofrequency catheter ablation of type 1 atrial flutter: Prediction of late success by electrophysiological criteria. *Circulation* 1995; 92: 1389–1392.
33. Haïssaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2014; 130: 530–538.
34. 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: 628–636.

D/ Caractérisation des circuits de tachycardies atriales dans des oreillettes cicatricielles par le système UHD.

D-1 : Etude

Dans une population spécifique de 33 patients avec oreillettes cicatricielles, le système UHD a été utilisé afin de cartographier des circuits complexes de TA, et de mieux caractériser leur isthme critique. Dans cette étude, nous avons en premier lieu mesuré le bruit de fond des EGM bipolaires enregistrés sur le cathéter multipolaires (Orion®, Boston Scientific), dans 10 sites prédéterminés au niveau de l'OG et l'OD. Ce dernier était de $0,011 \pm 0,004$ mV, et significativement plus bas que le bruit de fond mesuré sur le cathéter décapolaire standard ($0,016 \pm 0,019$ mV), et l'ECG de surface ($0,02 \pm 0,01$ mV ; $p < 0,05$).

Par la suite, ont été mesurées les vitesses de conduction au sein de l'isthme critique des circuits de tachycardie, révélant un ralentissement significatif de ces dernières ($0,27 \pm 0,19$ m/s), en comparaison avec la vitesse de conduction avant l'isthme critique ($1 \pm 0,49$ m/s), mais également en sortie d'isthme critique ($1 \pm 0,73$ m/s ; $p < 0,001$).

Concernant la mesure des zones de bas voltage enfin, 58 ± 25 % de la surface atriale gauche totale était en dessous de 0,5 mV d'amplitude de signal, 22 ± 16 % de la surface avait une amplitude d'EGM inférieure à 0,05 mV, et 12 ± 8 % de la surface correspondait à du scar dense, c'est-à-dire moins de 0,015 mV d'amplitude. Il faut noter que le système permet d'acquérir de façon simultanée la cartographie d'activation, ainsi que la cartographie de voltage en mode bipolaire et unipolaire.

En identifiant précisément les circuits complexes de ces TA sur oreillettes cicatricielles, 97 % de ces derniers ont pu être ablatés avec succès, sans avoir recours à des manœuvres électrophysiologiques d'entraînement des tachycardies.

D-2 : Implications

Notre étude montre que ce nouveau système de cartographie électroanatomique UHD, permet de proposer un seuil encore plus faible de scar dense (0,015 mV dans notre étude), ce qui est bien en deçà des seuils proposés jusqu'ici (habituellement 0,1 mV). Il faut également ajouter que des EGM bipolaires des potentiels critiques enregistrés dans les isthmes critiques des circuits cartographiés étaient de très faible amplitude ($0,008 \pm 0,11$ mV), c'est-à-dire correspondant à des zones de silence électrique, donc invisibles, si la cartographie avait été réalisée avec les autres systèmes de cartographie existants.

Ce travail est détaillé dans l'article : « **Selection of critical isthmus in scar-related atrial tachycardia using a new automated ultra-high resolution mapping system.** » ci-dessous.

Original Article

Selection of Critical Isthmus in Scar-Related Atrial Tachycardia Using a New Automated Ultrahigh Resolution Mapping System

Decebal Gabriel Lațcu, MD; Sok-Sithikun Bun, MD; Frédéric Viera, MD;
Tahar Delassi, MD; Mohammed El Jamili, MD; Alaa Al Amoura, MD; Nadir Saoudi, MD

Background—Accurate activation mapping of reentrant scar-related atrial tachycardias (AT) allows efficient radiofrequency ablation by targeting the critical isthmus (CI). We aimed to assess the electrophysiological properties of CI channels during mapping with the IntellaMap Orion basket and the Rhythmia system.

Methods and Results—We prospectively studied 33 AT (post-atrial fibrillation ablation or surgical mitral valve repair). The noise of bipolar electrogram (EGM) was systematically measured at 10 prespecified sites, as well as on a standard catheter and on the surface ECG. Bipolar EGM of CI regions were analyzed for amplitude, duration, and conduction velocity. The isthmus region to be targeted was chosen based solely on propagation. For each AT, 25 684±14 276 EGMs were automatically annotated. Noise of the Orion EGM was 0.011±0.004 mV, lower than that of a standard catheter (0.016±0.019) and surface ECG (0.02±0.01; $P<0.05$). For reentrant AT, within the CI, bipolar EGM amplitude (0.08±0.11 mV) and conduction velocity (0.27±0.19 m/s) were lower than those orthodromically before (0.62±0.93 mV; 1±0.49 m/s) and after (0.80±1.59 mV; 1±0.73 m/s) the isthmus ($P<0.001$ for all). In 97% of AT, ablation at the CI resulted in AT termination. No complications occurred.

Conclusions—This new automated ultrahigh resolution mapping system produces low noise and allows accurate diagnosis of AT circuits. CI on reentrant scar-related AT showed much lower EGM amplitude with a significantly slower conduction velocity than the surrounding parts of the circuit. Ablation of the areas of slow conduction resulted in a high acute success. (*Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:e004510. DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004510.)

Key Words: atrial tachycardia ■ atrial fibrillation ■ critical isthmus ■ iatrogenic ■ mapping

Scar-related atrial tachycardias (AT), either post-atrial fibrillation (AF) ablation or incisional, are very challenging arrhythmias. Critical areas of arrhythmogenesis occur often in diseased tissue where voltage is attenuated often below the background noise (BGN). ECG-based diagnosis, electroanatomic mapping, entrainment mapping, imaging of the substrate, and detailed knowledge of previously created lesions are all used in the diagnosis of the circuit (or the site of origin in case of focal propagation). Nevertheless, these techniques are time-consuming and challenging and at times yield confusing results. Electroanatomic mapping depends on technology with recent and significant advances in mapping resolution.¹

See Editorial by Pathik and Kalman

The new Rhythmia (Boston Scientific) mapping system uses a 64-pole basket mapping catheter (IntellaMap Orion; Boston Scientific), which incorporates small unidirectional electrodes (0.4 mm²; 2.5 mm spacing) to suppress noise and farfield signals.² Multielectrode acquisition and highly reliable

automatic annotation yield maps with a previously unattained resolution.²⁻⁵ Ideally, complex circuits require ablation of a critical isthmus (CI), sometimes common to several reentry loops, to obtain immediate and definitive interruption of AT. CI may be difficult or even impossible to visualize in severely scarred areas with the currently available mapping tools, but are often sites of narrowing or slowing of the wavefront. We studied the results of mapping with Rhythmia in postlesion AT with the objective of finding the electrophysiological properties of the CI channels.

Methods

Consecutive patients who underwent radiofrequency (RF) ablation for scar-related AT with Rhythmia at the Centre Hospitalier Princesse Grace (Monaco) between April 2015 and February 2016 were prospectively included. The study was approved by the institutional committee on human research. According to institutional guidelines, all patients were informed and gave their written consent for the invasive procedures and the study. Antiarrhythmic drugs (other than amiodarone) were withdrawn at least 5 half-lives before the procedures (amiodarone was interrupted 1 month before the procedure). All patients had a preprocedure echocardiographic assessment of

Received July 18, 2016; accepted November 11, 2016.
From the Centre Hospitalier Princesse Grace, Monaco.

The Data Supplement is available at <http://circep.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCEP.116.004510/-/DC1>.

Correspondence to Decebal Gabriel Lațcu, MD, Cardiologie, Centre Hospitalier Princesse Grace, Ave Pasteur, 98000, Monaco. E-mail dglatcu@yahoo.com
© 2016 American Heart Association, Inc.

Circ Arrhythm Electrophysiol is available at <http://circep.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004510

WHAT IS KNOWN

- Scar-related atrial tachycardia (post-atrial fibrillation ablation or incisional) are challenging arrhythmias, and current diagnostic techniques, especially electroanatomic mapping using standard ring electrode catheters and entrainment, are time-consuming and at times yield confusing results.
- Ideally, complex circuits require ablation of the smallest possible number of critical isthmuses, sometimes common to several reentry loops, to obtain immediate and definitive tachycardia interruption, but they may be difficult or even impossible to visualize in severely scarred areas with currently available mapping tools.
- Very small unidirectional electrodes suppress far-field signals.

WHAT THE STUDY ADDS

- Automated ultrahigh resolution mapping with very small unidirectional electrodes produces low noise and allows accurate diagnosis of atrial tachycardia circuits.
- Critical isthmus of reentrant scar-related atrial tachycardia has much lower electrogram amplitude with a significantly slower conduction velocity than the surrounding parts of the circuit.
- Ablation of the areas of slow conduction resulted in a very high acute success.

the left atrium (LA; anteroposterior diameter in the parasternal long-axis view, 2D surface in the apical 4-chamber view) and of the left ventricular ejection fraction using the Simpson's biplane method. A computed tomography scan reconstruction of the LA with volumetric measurement was also performed.

Ablation Procedure

All procedures were performed with an uninterrupted anticoagulation regimen: vitamin K antagonists with a 2 to 3 international normalized ratio or direct oral anticoagulants with the last administration of the drug 12 (for dabigatran and apixaban) or 12 to 24 (for rivaroxaban) hours before the procedure. Taking an echo-guided right femoral venous approach, we performed coronary sinus (CS) catheterization with a decapolar diagnostic catheter (Inquiry L, 2.5-2 mm spacing; Saint Jude Medical, or CS catheter F-type, 2-8-2 mm spacing, Biosense Webster). Systemic anticoagulation with heparin bolus (target activated clotting time >350 s) was performed. Subsequent boluses of heparin were administered every 20 to 30 minutes if needed. Via a heparinized Swartz SL0 sheath (Saint Jude Medical), an IntellaMap Orion mapping catheter was inserted in the right atrium (RA). Systematic RA mapping was first performed. In case of suspicion of an LA origin, after transesophageal echocardiography to exclude an LA thrombus, a double transeptal puncture was performed under transesophageal echocardiography guidance, with insertion of the Orion catheter via the SL0 sheath and of a TactiCath Quartz 65 (Saint Jude Medical) via an Agilis NxT steerable introducer (Saint Jude Medical) in the LA.

Ultrahigh Resolution Electroanatomic Mapping

Detailed electroanatomic mapping of the RA and of the LA was performed using the bidirectional flexion with the basket in variable degrees of deployment (diameter ranging 3–22 mm). The location of

each of the 64 electrodes is displayed on the mapping system using a combination of the magnetic sensor (located in the distal region of the catheter) and the impedance measurement of each basket electrode. Two reference electrograms (EGM; one main [R] and one additional [ΔR]) were chosen on the decapolar catheter. Cardiac beats were automatically selected for inclusion in the map based on cycle length (CL) stability, stable relative timing of 2 reference EGM, electrode location stability, and respiratory gating. The window of interest is automatically set by the system at the CL value and centered on the main reference EGM. For annotation of the local activation time of each acquired bipolar EGM, the system combines unipolar (maximum negative dV/dt) and bipolar (maximum amplitude) EGM. For fragmented or multiple potential EGM, the system takes into account the timing in the surrounding area to select the potential to use for the timing annotation. In case of a lack of statistical coherence between neighboring points in an area, no color code is displayed (the area is left gray). Scar setting may be finely tuned with the confidence mask tool (points in the immediate surrounding area with EGM bipolar amplitude below the confidence mask have no color code and are displayed in gray). The chamber surface geometry is generated using the location of the outermost electrodes, gated to the respiratory and cardiac cycles and updated continuously during mapping. Selection of the surface EGM is based on the projection distance (which may be set between 1 and 5 mm): only EGM recorded within the projection distance from the surface geometry are displayed. Activation and voltage maps were studied without changing the automatic timing annotation of the system.

Noise Assessment

Electronic noise was measured on the Rhythmia system on the acquired bipolar EGM during AT using the voltage caliper with adequate amplification and speed. BGN was assessed at 6 prespecified sites for the LA (midroof, midposterior wall, posterior mitral annulus, interatrial septum, midanterior wall, and appendage) and 4 prespecified sites for the RA (cavotricuspid isthmus [CTI], septum, appendage, and crista terminalis; Figure 1) for each map. The BGN was also assessed on the bipolar EGM recorded with the standard decapolar reference CS catheter (2 mm ring electrodes and spacing) and on the surface ECG.

Dense Scar Thresholding

After map completion, dense scar thresholding was performed wherever necessary to visualize the entire circuit. The confidence mask parameter was finely tuned for each map and lowered as much as needed (but above the BGN) for each AT (Figure 2).

Bipolar Voltage Map Assessment

For all LA maps, after exclusion of pulmonary veins (PV), the total LA surface was calculated using the surface measurement tool. We also measured the extent of the low voltage areas (for bipolar cutoffs of 0.5 and 0.05 mV; this corresponds to previously published and accepted data⁸), as well as the extent of the LA surface below the selected confidence mask for each map (Figure 3).

AT Diagnosis

Activation maps (both RA and LA) were studied for each AT. The right or the left origin was rapidly diagnosed based on the degree of CL coverage or by localizing the earliest activation site during the simultaneous display of both cavities in case of focal arrhythmias. Wavefront propagation was visualized by following a 10 ms window of activation, which was slowly advanced along the timescale (Movie in the Data Supplement). In opposition to previously available mapping systems, Rhythmia may display a circular window of interest, thus, eliminating the artificial early and late classification of local activation time, which is not appropriate for reentries. The isthmus region was chosen based solely on propagation (sites of narrowing or slowing of the wavefront). Because of much higher degree of resolution, we postulated that mapping would be of sufficient accuracy to

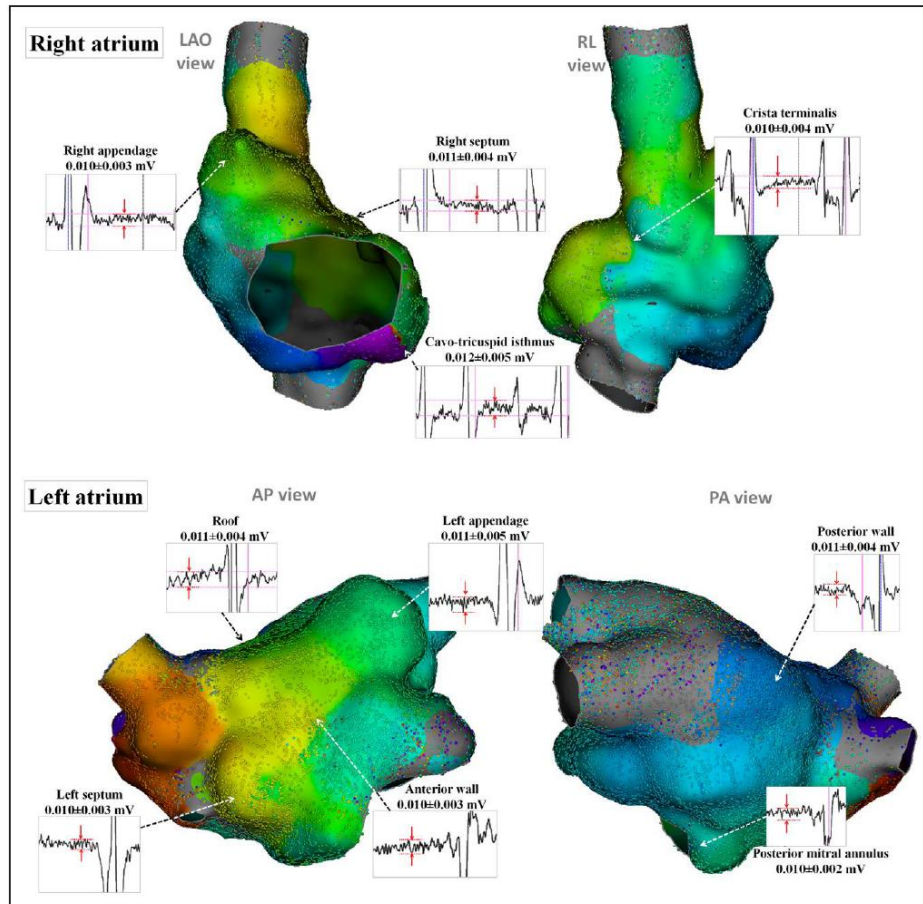


Figure 1. Background noise (BGN) measurement. BGN was assessed during atrial tachycardias (AT) on the bipolar electrogram (EGM) at 6 prespecified sites for the left atrium (LA; midroof, midposterior wall, posterior mitral annulus, interatrial septum, midanterior wall, and appendage) and 4 prespecified sites for the right atrium (RA; cavotricuspid isthmus, septum, appendage, and crista terminalis) for each map. AP indicates anteroposterior (anterior view); LAO, left anterior oblique; PA, posteroanterior (posterior view); and RL, right lateral.

prevent misinterpretation. We routinely use entrainment mapping as a diagnostic technique with or without electroanatomic system, but elected not to do it in this initial series, to validate the above mentioned postulate.

As proposed since 2001,⁷ AT were classified in macroreentries and focal arrhythmias. Macroreentry was defined as AT propagating around a central obstacle (scar or anatomic structure—eg, a valve or PV ostia), with a $\geq 90\%$ coverage of the CL within the chamber of origin (Figures 4 through 6; Figures I through III and Movie I in the Data Supplement). When there was no clearly distinguishable central obstacle (no central dense scar) or the potentials over a small area covered $\geq 90\%$ of the CL, with a centrifugal activation of the remaining regions of the atria, the AT was considered a microreentry (as a mechanism of focal tachycardia; Figure 7). Purely focal AT were AT without coverage of the CL

(<90%) and a centrifugal activation of the chamber from the earliest activation site (Figure 8).

Critical Isthmus Characteristics

Bipolar EGM of CI regions (defined as the narrowest or the slowest portion on the circuit, where RF ablation was applied) of reentrant AT were analyzed for amplitude, duration, and conduction velocity (CV). CV was measured offline by dividing the distance between successively activated points (in the direction of the main wavefront propagation) to time (the difference of the respective local activation time of 2 points situated in areas of visual homogenous CV; Figure 6)^{8,9} In this system, because of the very high-point density, this is equivalent to dividing the width of the area covered by activated points within a short (eg, 10 ms) time window to the time (Figure 6).

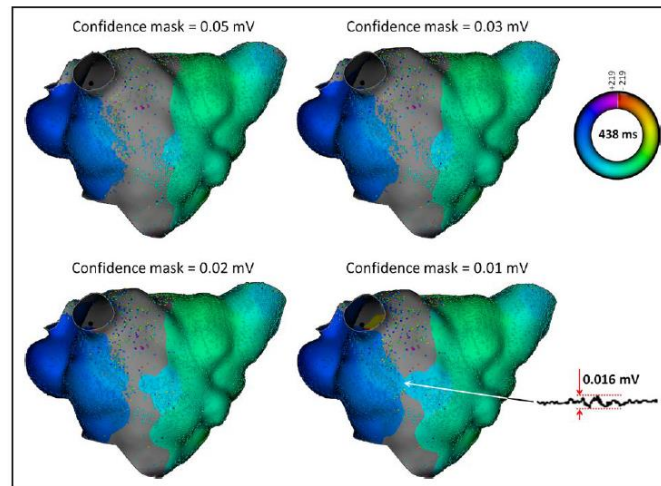


Figure 2. Dense scar thresholding. The confidence mask parameter may be finely tuned for each map and lowered, as much as needed (but above the background noise [BGN]) for each atrial tachycardia (AT) to visualize the entire circuit.

Ablation

Selection of the ablation target was solely based on circuit and isthmus visualization, without entrainment mapping. For focal AT, the

site of earliest activation was targeted. In case of typical flutter, the CTI was ablated. Acute success was defined as termination of AT with sinus rhythm resumption or its change to another stable AT

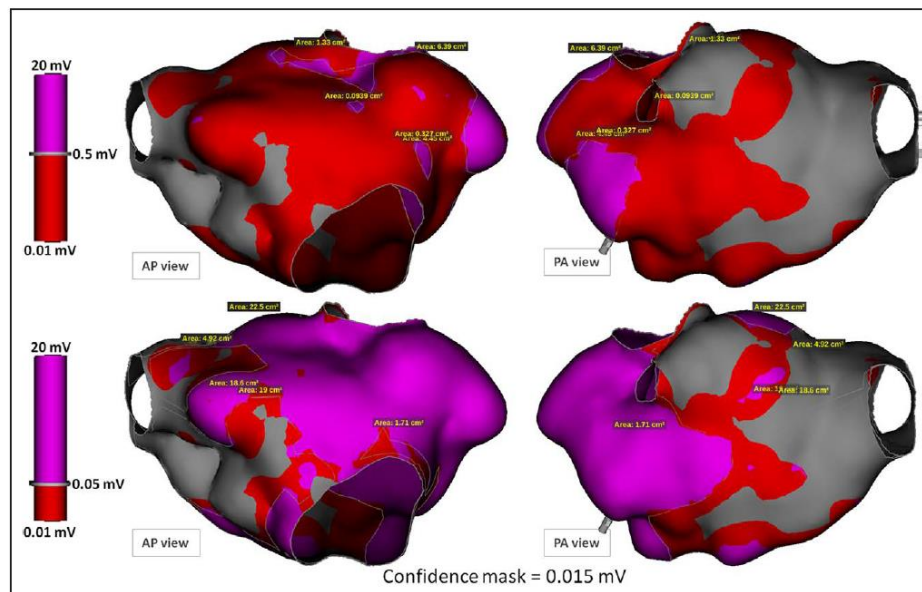


Figure 3. Low voltage areas (for bipolar cutoffs of 0.5 and 0.05 mV) of the left atrium (LA; below the cutoff in red and above the cutoff in purple). Gray areas have bipolar voltage below the selected confidence mask for each map. AP indicates anteroposterior; and PA, posteroanterior.

5 Lațcu et al Critical Isthmus in Post-Scar Atrial Tachycardia

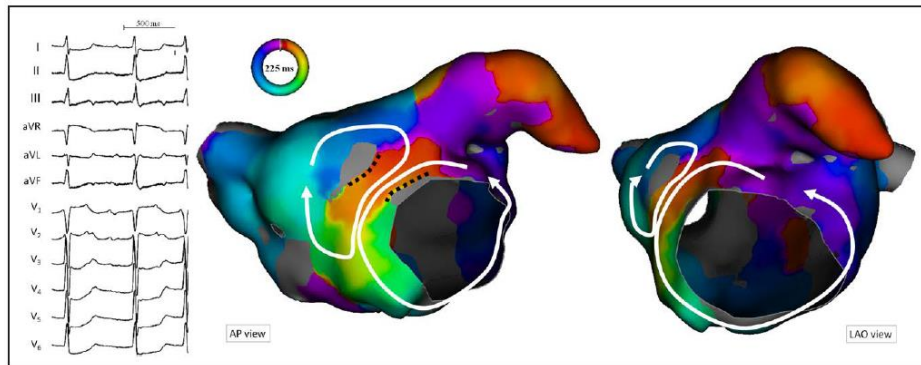


Figure 4. Dual loop reentry with a clockwise (CW) anterior wall (AW) small loop and a counter clockwise (CCW) perimitral flutter (PMF). The common isthmus of the 2 loops is delineated superiorly by the AW scar and inferiorly by the superior aspect of the mitral valve (colored regions between the 2 black dashed lines). AP indicates anterior view; and LAO, left anterior oblique.

during ablation (without intervening atrial extrasystole). An ablation-induced transformation to another stable AT was presumed if there was an abrupt and sustained change in CL, intracardiac activation pattern, and surface ECG. Minor (eg, <10%) prolongation of CL alone, not accompanied by changes of the intracardiac activation pattern or surface ECG atrial wave morphology, was not considered as an acute success. If the AT was unchanged after CI ablation, this was considered a failure, and another target was chosen for ablation.

Conduction block was assessed across lines during pacing on one side while mapping on the other side with the Orion catheter to differentiate persistent but slowed conduction from a complete line block. The power setting was programmed at 20 to 35 W with an optimized catheter-tissue contact (between 10 and 40 g). RF was given in a point-by-point manner, without dragging, up to a force-time-integral at each site above 400 gs.

Additional ablation was performed if necessary for PV disconnection. Additional programmed stimulation and isoproterenol infusion was systematically performed. In case of supplemental AT in a given patient, remapping and ablation were performed up to sinus rhythm resumption.

Follow-Up

Patients were followed for clinical and asymptomatic recurrences. All patients had regular visits to the referring cardiologist with every 3 months 24 hours Holter monitoring during the first year postablation. Any recurring, sustained, symptomatic AT or AF was considered for a repeat procedure.

Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as mean±SD. Median values and 25th and 75th percentiles are given in case of non-normal distribution. If clinically relevant, minimum and maximum values are also indicated. Numeric variables were compared with the *t* test or the Mann-Whitney-Wilcoxon test (in case of non-normality). Multiple group comparisons were performed using analysis of variance. Nominal variables were compared using the chi-squared test or Fisher's exact test, as appropriate. Correlation of numeric variables was assessed with the Pearson correlation coefficient. *P*<0.05 was considered significant.

Results

Patient Population

We prospectively studied 33 AT in 19 patients (6 women, median age 71 years, 25th–75th percentile 64–75 years; 1.65

AT/patient, maximum 4). Their CHA₂DS₂-VASc score was 2 (median; 25th–75th percentiles, 1–3). Hypertension was present in 55%, sleep apnea syndrome in 10%, ischemic heart disease in 10%, valvular cardiomyopathy in 25% (with mitral valve plasty in all), and 1 patient (5%) had hypertrophic cardiomyopathy. Left ventricular ejection fraction was preserved in all but 1 patient (median 62%; 25th–75th percentiles, 55–67). There was significant LA dilation: anteroposterior diameter (ultrasound) 44 (42–53) mm, surface (ultrasound) 22 (20–26) cm², volume (computed tomography scan) 131 (111–156) mL.

Previous Atrial Lesions

Of these 33 AT, 26 (78%) occurred on RF-related scars (post-AF: paroxysmal 5, persistent 21, with associated AT ablation in 12), 5 (15%) after previous surgical mitral valve repair, and 2 (6%) after both.

The institutional strategy for AF ablation has been described elsewhere.¹⁰ In brief, ablation strategy was circumferential lasso-proven antral PV isolation in paroxysmal AF. A stepwise approach is used in persistent AF patients, with additional lesions targeting fractionated EGMs in the LA, inside the CS, and in the RA, as well as in LA roof and in some cases left isthmus lines. In this series, previous RF lesions were circumferential PV disconnection (n=28), ablation of fragmented potentials (LA, n=13; RA, n=10), the roof line (n=11), the mitral line (n=11), RF lesions inside the CS (n=6), around the superior vena cava ostium (n=8), and the CTI line (n=22). Among the 7 AT (21%) in patients with previous surgical mitral valve repair, additional lesions had been performed in 5: surgical cryomaze (3) and surgical RF maze (2).

AT time of occurrence was variable but often late with respect to the scar-creating intervention: 32±42 months (median 11, 2 [minimum] to 216 [maximum] months).

Noise Assessment

BGN was low on all EGM acquired with the basket catheter, in both LA and RA, ranging from 10 to 12 μV (0.011±0.004

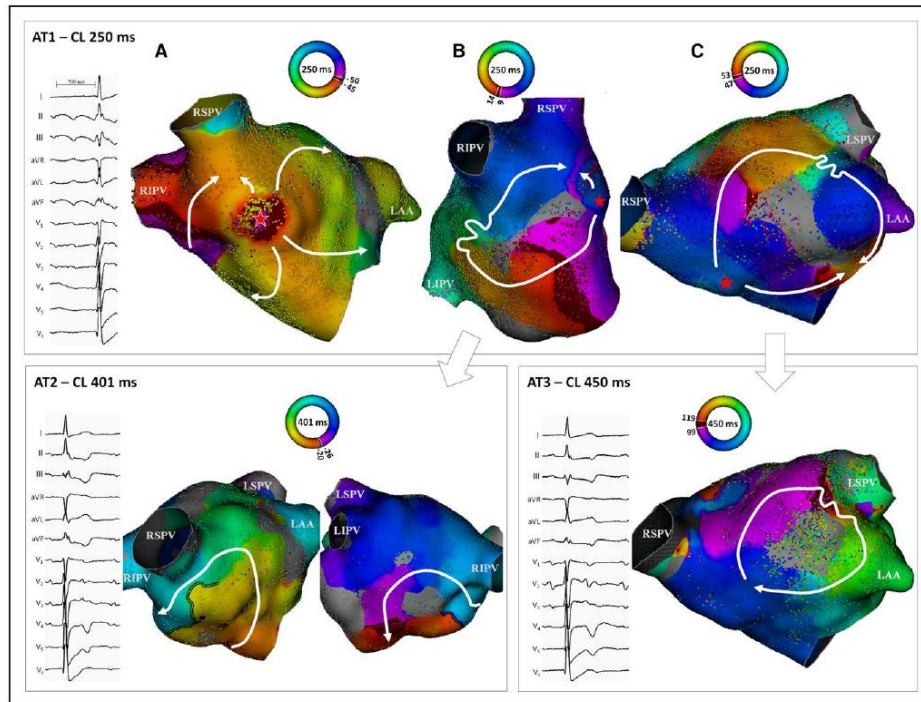


Figure 5. Three different atrial tachycardias (AT) appearing successively in the same procedure in a 77-year-old woman with a past medical history of mitral valve plasty and surgical cryoablation around the pulmonary vein (PV) and at the base of the LA appendage (LAA). AT1 (upper) was a clockwise typical (CTI-dependent) flutter (cycle length [CL] 250 ms; right atrium [RA] not shown); the septal view of the left atrium (LA; A) shows a centrifugal activation starting from the septum; B, a inferoseptal view of the LA, showing an activation starting from the fossa ovalis and turning around a scar area located underneath the right inferior PV, with a small antidromic arm. C, An anterosuperior view of the LA, showing the same centrifugal activation from the fossa ovalis turning around an anterior scar at the base of the LAA, with an antidromic arm. After ablation of the CTI, AT2 occurred (left inferior panel, CL 401 ms), which was a macroreentry turning around the inferoseptal scar (gray area) and a block region defined by a double black line; septal and posterior views of the LA are shown as it was impossible, owing to the local anatomic configuration as well as to the size of the macroreentrant circuit, to display the entire circuit in a single view. After ablation of the posterior isthmus, AT3 occurred (right inferior panel, CL 450 ms), which was an anterior wall macroreentry around the scar (gray area) at the base of the LAA (anterosuperior view of the LA is shown). Ablation of the slow-conducting narrow isthmus between the scar and the left superior pulmonary vein (LSPV) re-established sinus rhythm (SR). Both AT2 and AT3 were predictable (as potential circuits) by the LA map during the RA flutter (AT1); the presence of antidromic wavefronts suggests entrainment of AT2 and AT3 during the faster AT1. CTI indicates cavotricuspid isthmus; LI, left inferior; LS, left superior; PV, pulmonary vein; RI, right inferior; and RS, right superior.

mV), without significant differences between sites (Figure 1). BGN was also low on bipolar EGM recorded with the decapolar catheter (0.016 ± 0.019 mV) and on the surface ECG acquired on the Rhythmia system (0.02 ± 0.01 mV). Nevertheless, BGN on decapolar catheter EGM and on the surface ECG leads were significantly higher than the BGN of the Orion EGM ($P < 0.0001$).

LA Maps Size and Voltage

A majority of AT were in the LA (30/33). LA map volume was 151 ± 35 mL, with a surface of 129 ± 27 cm². There was good correlation between LA map volume and the LA volume on the computed tomography scan reconstruction ($r = 0.80$, $P < 0.0001$; Figure IV in the Data Supplement). Dense scar

threshold (confidence mask) was established at 0.016 ± 0.009 mV (median 0.015 mV). The overall extent of low-voltage areas was important ($58 \pm 25\%$ of the LA surface was < 0.5 mV; $22 \pm 16\%$, < 0.05 mV; and $12 \pm 8\%$, $< \text{dense scar threshold}$; Figure 3).

AT Diagnosis

For each map, 25684 ± 14276 EGM (mapping points) were acquired in 20 ± 8 minutes. Because of the high number of electrodes on the mapping catheter (64), the number of AT beats used during mapping was 2286 ± 1380 (9% of the EGM number). Point density was 209 ± 128 points/cm². They were situated within 3.3 ± 1.1 mm (2 [minimum] to 5 [maximum] mm) of the atrium shell.

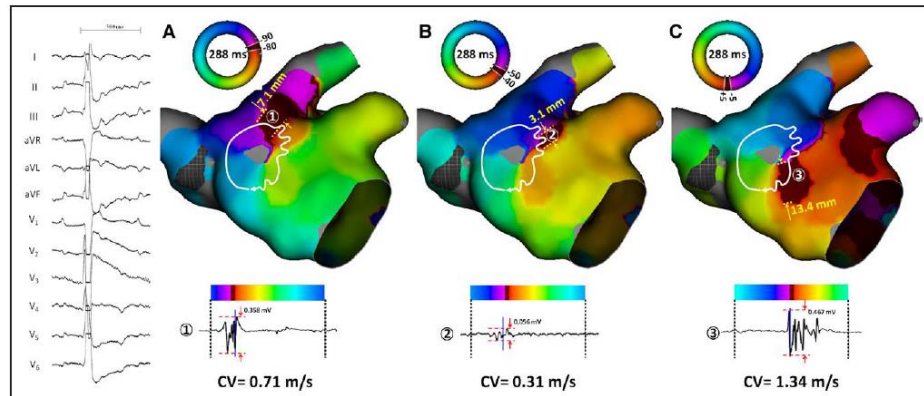


Figure 6. Anterior wall (AW) macroreentry. Anteroposterior (AP) view of the left atrium (LA) shows wavefront propagation by following a 10 ms window of activation advanced along the timescale (A, B, and C). Narrowing of the 10 ms wavefront (B) is suggestive of a slowing of the conduction (the 10 ms wavefront width is measured between the yellow dashed lines). Site labeled 2 was the critical isthmus (CI), which was successfully targeted (a block line was created between the central scar and the superior aspect of the LA appendage [LAA]–left pulmonary vein [PV] ridge because the patient had a previous circumferential PV isolation). Bipolar electrogram (EGM) amplitude and calculated conduction velocity (CV) are the smallest at the level of the CI (2) than orthodromically before (site 1) and after (site 3) the CI.

Tachycardia CL ranged between 201 and 532 ms (289 ± 79 ms). There was no correlation between the CL and the chamber volume. Mapping tended to be faster (19 versus 24 minutes; $P=0.12$) in the case of a shorter CL (<350 ms), because of faster beat acquisition.

Activation mapping revealed 26 macroreentrants (78%), 4 (12%) microreentrants, and 3 (9%) focal AT (Table and Figures 4 through 8; Figures I through III and Movie in the Data Supplement). A majority of the macroreentrant AT were perimitral flutter, roof-dependent, or double-loop reentries, including a roof or a perimitral circuit. Nevertheless,

almost one third of LA macroreentrant AT (7/24, 29%) were unusual, either strongly suspected of using the vein/ligament of Marshall epicardially, or situated in the anterior/septal wall. Vein/ligament of Marshall was not cannulated but strongly suspected in 2 cases, where a tiny activity propagated independently from the surrounding LA endocardium. This was ascending in one case to activate the endocardium in the superior part of the LA appendage–left superior pulmonary vein ridge and descending in the other case. Patients with previous atrial incision developed only macroreentrant AT (5 LA: 3 perimitral, 1 in the septum, and

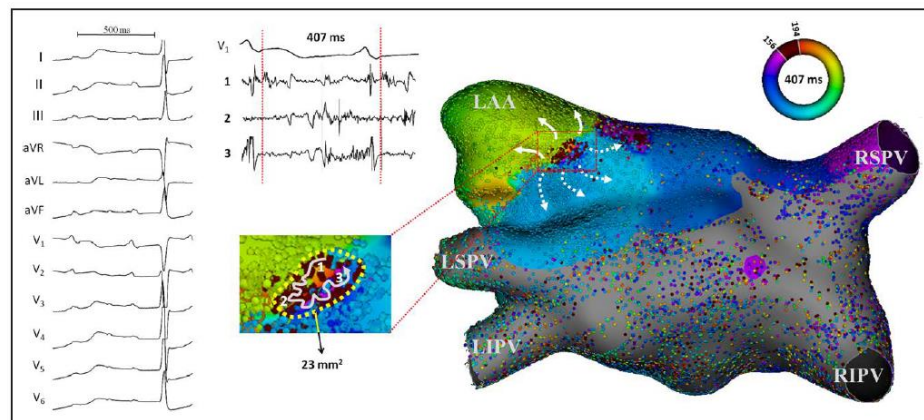


Figure 7. Microreentrant mechanism of a focal tachycardia in the posterosuperior LAA. Local fragmented potentials cover almost the entire cycle length (CL; 91%) on a small surface (23 mm^2 —delineated by a yellow dashed line). There is no discernable central obstacle. From this region, the LA (displayed in a posterosuperior view) is activated centrifugally. LAA indicates left atrial appendage; LI, left inferior; LS, left superior; PV, pulmonary vein; RI, right inferior; and RS, right superior.

8 Lațcu et al Critical Isthmus in Post-Scar Atrial Tachycardia

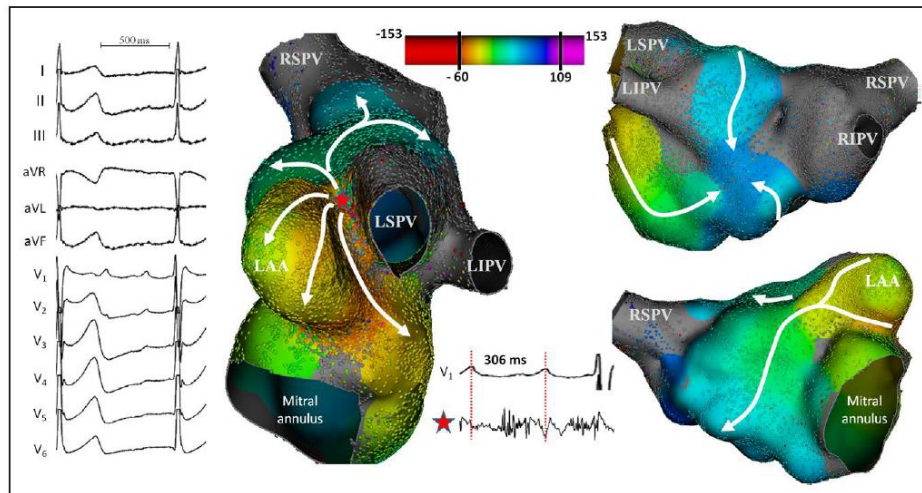


Figure 8. Focal atrial tachycardias (AT) from the superior part of the ridge between the left superior pulmonary vein (LSPV) and the LAA. LA activation covers only 55% of the cycle length (CL). From the earliest activation site (red star), the LA is activated centrifugally. LAA indicates left atrial appendage; LI, left inferior; LS, left superior; PV, pulmonary vein; RI, right inferior; and RS, right superior.

1 in the anterior wall; and 2 RA: 1 CTI-dependent and 1 in the lateral wall).

Interestingly, microentry/focal AT ($n=7$) were in only 1 case PV dependent. For focal AT, the amplitude of the bipolar EGM at the site of origin ranged from 0.133 to 0.265 mV, with a duration of 82 to 146 ms. The surface of microentries ($n=4$) spanned from 0.25 to 1.5 cm² (Figure 7). Microreentrant AT had in 3/4 low bipolar voltage at the reentry site (0.017, 0.049, 0.192, and 1.54 mV).

Analysis of wavefront propagation also revealed in 34% of cases, dead-end pathways (excluding propagation inside PV). In 10 cases, potential circuits (different from the mapped AT) were visualized (Figure 5). Once the active AT was interrupted, in 2 cases, the potential circuits previously visualized became active (and subsequently ablated).

Critical Isthmus Characteristics

For macroentries, the sole visualization of the propagating wavefront allowed selection of the CI in all cases. This was always a region of significant narrowing or slowing of the wavefront. In case of coexistence of several slowing areas along the circuit, the slowest site (with the lowest CV) was defined as the CI because it was assumed that it was critical for AT maintenance.

Bipolar EGM amplitude at the level of the CI (0.08 ± 0.11 mV) was much lower than the EGM amplitude along the AT circuit orthodromically before (0.62 ± 0.93 mV; $P<0.0001$) and after the CI (0.80 ± 1.59 mV; $P<0.0001$; see Figure 6). In 13 cases (50%), bipolar EGM amplitude at the level of the CI was <0.05 mV, and in 7 AT (27%), it was <0.03 mV. Maximal duration of bipolar EGM at the level of the CI for each AT was 100 ± 63 ms and covered $35\pm18\%$ of the CL.

Slowing of electric conduction was significant at the level of the CI: CV was 0.27 ± 0.19 m/s, lower than orthodromically before (1 ± 0.49 m/s; $P<0.0001$) or after the CI (1 ± 0.73 m/s; $P<0.0001$; see Figure 6). Propagation visualization of the entire circuit showed in 17 AT (65%), a second slowing region (but at a lower extent or situated outside a narrow site).

Result of Ablation

In 3 cases, AT stopped spontaneously, but the CI which had been visualized was ablated. For the remaining 30 AT, acute ablation success was 97% (in 20 cases by sinus rhythm resumption and in 9 cases by change into a different AT, subsequently mapped and ablated; the only failure concerned a perimitral flutter where epi-endocardial ablation at the mitral isthmus failed). Time to AT termination was short but varied widely between 2 s of RF application to several minutes in case of wide isthmuses.

Global Procedural Parameters

The global procedure time was 257 ± 64 minutes. In the later cases, there was a significant shortening of the procedure time because of the learning curve (272 ± 54 minutes for the first 10 cases versus 218 ± 38 minutes for the last 10 cases; $P=0.03$; Figure V in the Data Supplement). This includes a particularly detailed point acquisition and the data analysis time, in the context of an institutional research program of arrhythmia mapping of advanced pathological atria. Fluoroscopy time was 18 ± 10 minutes. RF delivery time was 1060 ± 716 s. No complications occurred.

Follow-Up

Patients were followed for clinical and asymptomatic recurrences for 12 (median) months after the index procedure

Table. AT Diagnosis by Activation Mapping

Type of AT (n=33)	Chamber (n)	Circuit/origin (n)	Detail (n)	Figure
Macro-reentry (26)	LA (24)	Perimitral flutter (7)	CW (2), CCW (5)	Figure I in the Data Supplement
		Roof-dependent (6)	Posteroanterior roof activation (descending on the AW) (4)	Figure II in the Data Supplement
			Anteroposterior roof activation (ascending on the AW) (2)	
		Dual loop reentry (4)	Anteroposterior roof activation (ascending on the AW)+CCW PMF (2)	Movie in the Data Supplement; Figure 4
			Posteroanterior roof activation (descending on the AW)+CCW AW (1)	
			CW AW reentry+CCW PMF (common isthmus anterior mitral valve) (1)	
		Reentry using the VOM (2)	Inferosuperior activation of VOM (1)	
			Superoinferior activation of VOM (1)	
		AW reentry (2)	Around a central scar at LAA base (1)/middle of the AW (1)	Figure 5—AT3 Figure 6
		Left septal reentry (2)	Anterior to the right PV encircling line	Figure 5—AT2
Micro-reentry (4)	LA (3)	AW/LAA	AW (2) (CL coverage 100%)	Figure 7
			LAA (posterosuperior; CL coverage 91%)	
	RA (1)	CS ostium	CS ostium (CL coverage 92%)	
Focal (3)	LA (3)	RSPV / LAA	RSPV (1); CL coverage 50%	Figure 8
			LAA (posterior side) (2); CL coverage 53 respectively 76%	

AT indicates atrial tachycardias; AW, anterior wall; CCW, counterclockwise; CL, cycle length; CS, coronary sinus; CTI, cavotricuspid isthmus; CW, clockwise; LA, left atrium; LAA, LA appendage; PMF, perimitral flutter; PV, pulmonary vein; RA, right atrium; RSPV: right superior PV; and VOM, vein/ligament of Marshall.

(minimum 6 to maximum 17, 25th–75th percentiles, 9–14). An arrhythmia recurrence was documented in 8 patients (42%) after 2 months (25th–75th percentiles, 1.5–3 months; minimum 3 weeks to maximum 4 months). All recurrences but 1 were left AT other than the AT mapped and ablated during the initial Rhythmia procedure (the only recurring identical AT was a focal AT from the posterior LA appendage, for which the initial procedure was performed with a former Rhythmia software version without the possibility of anatomic correction of the extrapolation between the LA appendage and the left PV; thus, during the initial procedure, the localization of the site of origin was not accurate). PV isolation and block across previous lines were confirmed in all cases at the moment of the repeat procedure. With 1.4 procedures/patient, 11 months (median; 25th–75th percentiles, 7–14) after the last procedure, sinus rhythm maintenance rate was 84% (the 3 failure patients concern 1 patient with recurrent AT with a different ECG aspect, 1 who declined a repeat procedure for AT and for whom rate control was the final chosen strategy, and another patient with AF recurrences).

Discussion

Main Findings

We are reporting the result of mapping and ablation of challenging postlesion (RF ablation or incisional) AT using a new ultrahigh resolution mapping system. Our results confirm that the basket catheter (IntellaMap Orion) records bipolar EGMs

with low noise, allowing a low scar definition threshold setting. Thus, in severely scarred atria, this system is for the first time able to display low-voltage CIs, which are far below the current scar cutoff of classically available systems. For macroreentrant AT, new characteristics of the CI, such as much lower EGM amplitude and significantly slower CV than the surrounding parts of the circuit, are reported. The high rate of successful ablation based on the sole and simple circuit visualization and CI selection confirms the high degree of reliability of the automated and ultrahigh resolution mapping with this system.

Interpretation

The construction design of the mini-basket catheter is unique. The electrodes are flat and smaller (0.4 mm²) than those of any other diagnostic catheter that incorporates 1 mm ring electrodes (ie, PentaRay or Lasso; Biosense Webster, Diamond Bar, CA). This provides increased mapping resolution. Additionally, owing to their exclusive location on the external side of the spline, they are naturally less influenced by noise and far-field signals. Finally, as recently emphasized,⁶ the closer interelectrode spacing (center to center 2.5 mm for Orion versus 3 mm for PentaRay and 4.75 mm for standard 3.5-mm tip mapping catheters) allows recording of a higher bipolar voltage amplitude. It has also been reported that compared with Lasso, the mini-basket catheter has improved sensitivity in detecting PV potentials after RF ablation.³

Background Noise

We consistently found particularly low noise (0.011 ± 0.004 mV) at all tested atrial sites. This is in accordance with previously published animal data (<0.01 mV in canine atria²). Apart from fluoroscopy, our electrophysiology laboratory is equipped with a commercially available Bard recording system, the Rhythmia mapping system, a second mapping system (Carto3; Biosense Webster, for which the Patient Interface Unit is always on), and a magnetic navigation system (Stereotaxis, St. Louis, MN) coupled with Odyssey (Stereotaxis; integrating all the systems in a single display–keyboard–mouse interface). Other anesthesia equipment and the patient air heater are all usually on. All these represent potential sources of noise. The laboratory has not undergone any specific noise reduction work.

Low noise is mandatory for accurate dense scar detection. Preexisting linear lesions are detected as sharply demarcated lines of conduction block, manifested by an abrupt change in activation time and color, with double potential EGMs. Gaps within the lines are accurately visualized.² In a ventricular scar animal model, scar detected by the Rhythmia system using the basket for mapping correlated best with the magnetic resonance imaging.⁵

We may consider that patients included in this series had extensive atrial scarring. Indeed, $58 \pm 25\%$ of the LA surface was <0.5 mV. It may be argued that normal bipolar EGM amplitude recorded with the Orion catheter has not been reported, but a recent comparison of standard (3.5-mm tip) and high-resolution mapping with a smaller electrode catheter (PentaRay, 1 mm electrodes) showed similar fifth percentile of normal bipolar voltage distribution (0.50 versus 0.52 mV; $P=0.80$).⁶ The low noise that we are reporting here yielded the possibility of finely tuned scar-thresholding, with a dense scar threshold adapted in each case to visualize the entire circuit or the central scar; the mean value of the confidence mask (proprietary for scar threshold) in this series was 0.016 ± 0.009 mV (median 0.015 mV). The previously reported values for delineating inexcitable dense scars in patients undergoing AF ablation have constantly been much higher (lowest 0.15 mV in the PV¹¹). Interestingly, in our series, 50% of the AT had bipolar EGM amplitude within the CI of <0.05 mV and in 27% of <0.03 mV; activation mapping would not have been diagnostic in these cases with the higher bipolar scar threshold (such as 0.03 or 0.05 mV, which are generally used with other systems).

Mechanism Identification

With the increasing number of AF ablation procedures, the incidence of atypical LA flutter is constantly increasing. Various circuit sizes^{12–15} (or focal propagation) may occur, all being highly dependent on the previously created lesions.¹⁶ As expected, we found a majority of macroreentries (perimitral flutter,¹⁷ roof-dependent flutters, or dual-loop reentry using both the roof and mitral isthmus, but few CTI dependent; Table). Nevertheless, unusual macroreentrant AT were more frequent (29%) than previously reported,^{9,13} and we found a significant number of microreentrants and focal AT (21%), but with only one PV focal AT. Debate is still ongoing in the literature for precisely defining microreentry,⁷ localized reentry,¹⁴

or small reentry (diameter of the circuit <3 cm¹³) and distinguishing them from macroreentry AT. We now consider that ultrahigh resolution/density mapping is the only appropriate tool for complete characterization of atrial depolarization; size assumption does not seem to be a prerequisite for the mechanism, but rather the lack of a distinguishable central scar. In the opposite case, in our opinion, regardless of the size of the central scar, which may be small and on top of its entrainable properties, AT could be classified as macroreentry, if the whole circuit can be mapped.

Critical Isthmus

We also report the hallmark characteristics of the CI: lower voltage and slower conduction, as previously suggested by seminal studies.^{18–20} Although CV mapping is not a clinically available tool,²¹ a correlation between EGM amplitude and CV has been reported only for RA flutters (logarithmic relationship).⁸ This suggested that CV is a more discriminative parameter than bipolar amplitude within low-voltage areas. Our calculations show that the electric propagation slows from 1 ± 0.49 to 0.27 ± 0.19 m/s at the level of the CI and reaccelerates afterward to 1 ± 0.73 m/s ($P<0.001$). While ultrahigh-density mapping allows quick and reliable calculations of the CV, visual assessment may be sufficient for clinical decision-making. In fact, wavefront propagation on Rhythmia may be visualized by following a short (eg, 10 ms) time window (of activation) along the timescale. Thus, the activated area is rather broad in normal (fast) CV regions, then becomes thin where CV diminishes and broadens again when CV increases (after exiting the CI; Figure 6). Repeated backward and forward shifts of the activation window may help to confirm the rapid initial visual impression.

AT diagnosis was based in our series only on activation mapping, and the CI (for macroreentries) was targeted with RF ablation. No correction of the timing annotation was needed because isolated wrong points (0.17% in animal study²) do not influence the surrounding color of the map. To prospectively evaluate the mapping accuracy, we chose, only for this initial series, not to use entrainment maneuvers. Even if entrainment and postpacing interval mapping techniques may be difficult to perform and analyze because of high output pacing and lack of capture in areas of low voltage, this valuable electrophysiology tool should be systematically used in the setting of sustained organized tachycardias (eg, AT).

Limitations

The main limitations of our study are monocentric inclusions and the rather limited number of AT and patients. Nevertheless, the high accuracy of the activation mapping (100% correct diagnosis of the AT mechanism, as confirmed by ablation success) and the reproducible characteristics throughout the series (low noise, precise selection of the CI based on voltage, and CV criteria) validate ultrahigh-density mapping as the new gold standard for AT ablation, especially in scarred atria (post-AF ablation or incisional AT).

Lack of randomization and of a control group is another limitation. This was beyond our end point, but we were able to compare our findings to those of the recent historical series and

11 Lațcu et al Critical Isthmus in Post-Scar Atrial Tachycardia

the more recent data based on multielectrode mapping with automatic annotation provided by other mapping systems.⁶

Conclusion

This new automated ultrahigh resolution mapping system allows, in severely scarred atria, accurate diagnosis of AT circuits and reliable localization of the CI, which consistently showed much lower EGM amplitude and significantly slower CV than the surrounding tissue and other parts of the circuit. As identified, ablation of isthmuses of slow conduction rapidly resulted in a high success rate. The low noise on the bipolar EGM recorded with the Orion basket catheter allows a low-scar threshold setting.

Acknowledgments

Preliminary results of this study have been presented at HRS 2016 and Cardiotrim 2016.

Disclosures

Dr Lațcu and Dr Bun received consulting fees for Boston Scientific. The other authors report no conflicts.

References

- Bun SS, Latcu DG, Delassi T, Jamili ME, Amoura AA, Saoudi N. Ultrahigh-definition mapping of atrial arrhythmias. *Circ J*. 2016;80:579–586. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0016.
- Nakagawa H, Ikeda A, Sharma T, Lazzara R, Jackman WM. Rapid high resolution electroanatomical mapping: evaluation of a new system in a canine atrial linear lesion model. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:417–424. doi: 10.1161/CIRCEP.111.968602.
- Anter E, Tschabrunn CM, Contreras-Valdes FM, Li J, Josephson ME. Pulmonary vein isolation using the Rhythmia mapping system: verification of intracardiac signals using the Orion mini-basket catheter. *Heart Rhythm*. 2015;12:1927–1934. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.05.019.
- Bollmann A, Hilbert S, John S, Kosiuk J, Hindricks G. Insights from preclinical ultra high-density electroanatomical sinus node mapping. *Europace*. 2015;17:489–494. doi: 10.1093/europace/euu276.
- Thajudeen A, Jackman WM, Stewart B, Cokic I, Nakagawa H, Shehata M, Amorn AM, Kali A, Liu E, Harlev D, Bennett N, Dharmakumar R, Chugh SS, Wang X. Correlation of scar in cardiac MRI and high-resolution contact mapping of left ventricle in a chronic infarct model. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38:663–674. doi: 10.1111/pace.12581.
- Anter E, Tschabrunn CM, Josephson ME. High-resolution mapping of scar-related atrial arrhythmias using smaller electrodes with closer inter-electrode spacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:537–545. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002737.
- Saoudi N, Cosio F, Waldo A, Chen SA, Iesaka Y, Lesh M, Saksena S, Salerno J, Schoels W. Classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiologic mechanism and anatomic bases: a statement from a joint expert group from the Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:852–866.
- Itoh T, Kimura M, Sasaki S, Owada S, Horiuchi D, Sasaki K, Ishida Y, Takahiko K, Okumura K. High correlation of estimated local conduction velocity with natural logarithm of bipolar electrogram amplitude in the reentry circuit of atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:387–394. doi: 10.1111/jce.12329.
- Yokokawa M, Latchamsetty R, Ghanbari H, Belardi D, Makkar A, Roberts B, Saint-Phard W, Sinno M, Carrigan T, Kennedy R, Suwanagool A, Good E, Crawford T, Jongnarangsinn K, Pelosi F Jr, Bogun F, Oral H, Morady F, Chugh A. Characteristics of atrial tachycardia due to small vs large reentrant circuits after ablation of persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10:469–476. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.12.018.
- Errahmouni A, Latcu DG, Bun SS, Rijo N, Dugourd C, Saoudi N. Remotely controlled steerable sheath improves result and procedural parameters of atrial fibrillation ablation with magnetic navigation. *Europace*. 2015;17:1045–1050. doi: 10.1093/europace/euu388.
- Squara F, Frankel DS, Schaller R, Kapa S, Chik WW, Callans DJ, Marchlinski FE, Dixit S. Voltage mapping for delineating inexcitable dense scar in patients undergoing atrial fibrillation ablation: a new end point for enhancing pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2014;11:1904–1911. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.07.027.
- Gerstenfeld EP, Dixit S, Bala R, Callans DJ, Lin D, Sauer W, Garcia F, Cooper J, Russo AM, Marchlinski FE. Surface electrocardiogram characteristics of atrial tachycardias occurring after pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2007;4:1136–1143. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.05.008.
- Chae S, Oral H, Good E, Dey S, Wimmer A, Crawford T, Wells D, Sarrazin JF, Chalfoun N, Kuhne M, Fortino J, Huether E, Lemerand T, Pelosi F, Bogun F, Morady F, Chugh A. Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation: mechanistic insights, results of catheter ablation, and risk factors for recurrence. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1781–1787. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.044.
- Jais P, Matsuo S, Knecht S, Weerasooriya R, Hocini M, Sacher F, Wright M, Nault I, Lellouche N, Klein G, Clémenty J, Haissaguerre M. A deductive mapping strategy for atrial tachycardia following atrial fibrillation ablation: importance of localized reentry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:480–491. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01373.x.
- Wasmer K, Mönig G, Bittner A, Decherding D, Zellerhoff S, Milberg P, Köbe J, Eckardt L. Incidence, characteristics, and outcome of left atrial tachycardias after circumferential antral ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012;9:1660–1666. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.06.007.
- Chugh A, Oral H, Lemola K, Hall B, Cheung P, Good E, Tamirisa K, Han J, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F. Prevalence, mechanisms, and clinical significance of macroreentrant atrial tachycardia during and following left atrial ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2005;2:464–471. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.01.027.
- 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;18:274–280. doi: 10.1093/europace/euv097.
- Kalman JM, VanHare GF, Olgin JE, Saxon LA, Stark SI, Lesh MD. Ablation of ‘incisional’ reentrant atrial tachycardia complicating surgery for congenital heart disease. Use of entrainment to define a critical isthmus of conduction. *Circulation*. 1996;93:502–512.
- Jais P, Shah DC, Haissaguerre M, Hocini M, Peng JT, Takahashi A, Garrigue S, Le Métayer P, Clémenty J. Mapping and ablation of left atrial flutters. *Circulation*. 2000;101:2928–2934.
- Nakagawa H, Shah N, Matsudaira K, Overholt E, Chandrasekaran K, Beckman KJ, Spector P, Calame JD, Rao A, Hasdemir C, Otomo K, Wang Z, Lazzara R, Jackman WM. Characterization of reentrant circuit in macroreentrant right atrial tachycardia after surgical repair of congenital heart disease: isolated channels between scars allow “focal” ablation. *Circulation*. 2001;103:699–709.
- Latcu DG, Saoudi N. How fast does the electrical impulse travel within the myocardium? The need for a new clinical electrophysiology tool: the conduction velocity mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:395–397. doi: 10.1111/jce.12350.

E/ Discussion et Conclusion

L'amélioration technique des cathéters d'une part avec le développement de cathéters multipolaires devenus facilement accessibles pour tous les centres, a permis d'améliorer grandement la résolution et donc la précision des cartographies endocavitaires de voltage, tout en améliorant par la même occasion le temps procédural. De façon parallèle, le développement récent des nouveaux systèmes de cartographie UHD, a permis de mieux définir encore les zones de tissu cicatriciel pour des amplitudes $< 0,015$ mV, comme nous l'avons démontré dans notre étude. Il ne s'agit finalement pas d'un seuil absolu, mais plutôt un seuil relatif à adapter en fonction du terrain du patient (insuffisant cardiaque, valvulaire opéré...).

Ces zones pathologiques sont des cibles potentielles chez certaines équipes pratiquant des ablations par RF centrées sur le substrat dans le cadre de FA persistantes. Elles sont critiques, car elles correspondent d'une part à des zones où la conduction est ralentie ; et d'autre part, car elles abritent également en leur sein des potentiels critiques fractionnés pouvant être impliqués dans le circuit de réentrée considéré.

V- CONCLUSION GENERALE

La présence d'une fibrose myocardique et sa quantification confère des critères pronostiques, et peut prédire la survenue des arythmies cardiaques, qu'il s'agisse de l'étage atrial ou ventriculaire. Les développements récents de l'IRM cardiaque permettent sa quantification fiable de façon non invasive. Elle peut permettre de stratifier au sein du groupe hétérogène des patients atteints de FA persistante ceux qui seront les meilleurs candidats à une procédure ablatrice, et ceux qui ne seront pas concernés par une stratégie invasive, en cas de scar très étendu. Loin de s'opposer à la cartographie endocavitaire, elle apporte un plan de route permettant de localiser des zones pathologiques qui pourront être ciblées spécifiquement lors de la procédure elle-même. La problématique de la technique demeure l'accessibilité en pratique clinique courante à l'IRM cardiaque. L'autre écueil est l'absence éventuelle de fibrose localisée, mais la présence d'une fibrose interstitielle plus diffuse à l'étage atrial, raison pour laquelle nous avons développé une technique de quantification non invasive par l'analyse du T2.

La cartographie endocavitaire à ultra-haute définition a également évolué grâce aux développements technologiques récents, et notre étude a montré que le seuil de scar dense à l'étage atrial pouvait être repoussée jusqu'à des valeurs en deçà de 0,015 mV. Ces systèmes sont d'une aide précieuse pour le diagnostic, le pronostic et le traitement des arythmies cardiaques en ciblant les zones critiques (isthmes) en leur sein.

Les traitements permettant de lutter contre le développement de la fibrose (anti-fibrotiques) doivent encore faire leur preuve quant à leur capacité à diminuer de façon significative la survenue des arythmies cardiaques.

D'autres études prospectives (en cours) seront nécessaires pour corréler les zones cicatricielles (de fibrose), vues par technique non invasive avec les cartographies invasives de voltage à ultra-haute définition.

VI- ANNEXES

Identifiant du sujet : |__|__|__|/ |__|__| **N° d'inclusion** |__|__|

AP-HM Version 1 du 14/10/2011

Délégation Recherche Clinique et Innovation AP-HM 80 Rue Brochier 13354 Marseille Cedex 5. Tél :04-91-38-27-47 fax :04-91-38-14-79

Page 1 sur 6

CAHIER D'OBSERVATION

Quantification non invasive par résonance magnétique de la fibrose atriale dans la fibrillation atriale

VOLONTAIRE SAIN

Promoteur : Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

Investigateur Coordonnateur : Dr . S. BUN,

Hôpital la TIMONE

Service de cardiologie du Pr. DEHARO

Identifiant du sujet : /.../.../.../ /.../.../

Date de consentement du sujet : /.../.../20..../

Identifiant du sujet : |__|__|__|/ |__|__| **N° d'inclusion** |__|__|

AP-HM Version 1 du 14/10/2011

Délégation Recherche Clinique et Innovation AP-HM 80 Rue Brochier 13354 Marseille Cedex 5. Tél :04-91-38-27-47 fax :04-91-38-14-79

Page 2 sur 6

CRITERES D'INCLUSION :

Une réponse NON à l'une des questions suivantes ne permet pas l'inclusion :

- sujets des deux sexes OUI NON
- sujet dont l'âge compris est > 18 ans OUI NON
- sujet sans traitement médicamenteux OUI NON
- sujet bénéficiant d'un régime de sécurité social OUI NON
- sujet ayant lu, compris et signé le consentement éclair OUI NON

CRITERES DE NON-INCLUSION

Une réponse OUI à l'une des questions suivantes ne permet pas l'inclusion :

- sujet présentant une contre-indication pour l'examen IRM OUI NON
- sujet présentant une allergie a l'injection de Gadolinium OUI NON
- sujet présentant une insuffisance rénale OUI NON

(clairance de la créatinine < 60 mL/min),

- sujet privé de liberté suite à une décision judiciaire ou administrative OUI NON

- Sujet majeurs sous tutelle OUI NON

• Sujet séjournant dans un établissement sanitaire ou social OUI NON

• Femme enceinte ou allaitant OUI NON

Identifiant du sujet : |__|__|__| / |__|__| **N° d'inclusion** |__|__|

AP-HM Version 1 du 14/10/2011

Délégation Recherche Clinique et Innovation AP-HM 80 Rue Brochier 13354 Marseille Cedex 5. Tél :04-91-38-27-47 fax :04-91-38-14-79

Page 3 sur 6

Date de la visite : |__|__| |__|__| |__|__|__|

DATE DE NAISSANCE : |__|__| / |__|__| / |__|__|

SEXE : M F

AGE : |__|__| ans

EXAMEN CLINIQUE

Poids : |__|__|__| kg

Taille : |__|__|__| cm

Tension artérielle : |__|__| / |__|__| mm Hg

Pouls : |__|__| battements par minute

IRM

Date : |__|__| |__|__| |__|__|__|

☒ IRM : Oui Non

• Artéfacts ☐ ☐

• coût de réalisation ☐ ☐

☒ Rythme

• Sinusal ☐ ☐

• FA ☐ ☐

Pouls : |__|__| battements par minute

☒ Séquences cinétique Oui Non

• Angiographie des veines pulmonaires

☐ ☐

☒ Cartographie T1 ☐ ☐

☒ Séquences T2 ☐ ☐

☒ Séquence Dense ☐ ☐

☒ Séquence rehaussement tardif ☐ ☐

Identifiant du sujet : |__|__|__| / |__|__| **N° d'inclusion** |__|__|

AP-HM Version 1 du 14/10/2011

Délégation Recherche Clinique et Innovation AP-HM 80 Rue Brochier 13354 Marseille Cedex 5. Tél :04-91-38-27-47 fax :04-91-38-14-79

Page 4 sur 6

DECLARATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES

Titre de l'essai clinique : Quantification non invasive par résonance magnétique

de la fibrose atriale dans la fibrillation atriale

Nom et adresse du centre : Service de cardiologie Timone

Investigateur coordonnateur: Dr. BUN

Identification du patient :

Code Patient : · __ · __ · __ · / · __ · __ · N° d'inclusion: · __ · __ ·

Date de naissance : · __ · __ · / · __ · __ · / · __ · __ ·

Age : · __ · __ · ans

Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin

Information sur l'évènement indésirable grave :

Décès ☐

Mise en jeu du pronostic vital ☐

Hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation ☐

Invalidité ou incapacité ☐

Anomalie congénitale ☐

Autres ☐

(préciser) : _____

Antécédents (allergies, insuffisance rénale, ...):

Date de début : · __ · __ · / · __ · __ · / · __ · __ · Date de fin : · __ · __ ·
· / · __ · __ · / · __ · __ ·

Continu : ☐

Description de l'évènement indésirable :

Selon l'investigateur, l'évènement indésirable semble plutôt lié :

A une médication associée ☐ Aux procédures de l'essai ☐

A une maladie intercurrente ☐ A la progression de la maladie ☐

Autre, ☐

précisez

: _____

Date : · __ · __ · / · __ · __ · / · __ · __ · Nom : Signature :

Identifiant du sujet : |__|__|__| / |__|__| **N° d'inclusion** |__|__|

AP-HM Version 1 du 14/10/2011

Délégation Recherche Clinique et Innovation AP-HM 80 Rue Brochier 13354 Marseille Cedex 5. Tél :04-91-38-27-47 fax :04-91-38-14-79

Page 5 sur 6

À FAXER DÈS PRISE DE CONNAISSANCE DE L'ÉVÉNEMENT À LA DRCI

AU : 04-91-38-14-79

Identifiant du sujet : |__|__|__| / |__|__| N° d'inclusion |__|__|

AP-HM Version 1 du 14/10/2011

Délégation Recherche Clinique et Innovation AP-HM 80 Rue Brochier 13354 Marseille Cedex 5. Tél :04-91-38-27-47 fax :04-91-38-14-79

Page 6 sur 6

FICHE DE FIN D'ETUDE

ETUDE MENEÉ A BIEN (respect du protocole) **Oui** ☐ / **Non** ☐

Si NON

SORTIE PREMATUREE D'ETUDE **Oui** ☐ / **Non** ☐

Si OUI

Date de la sortie d'essai : / / 20 ...

Motif principal de la sortie d'essai :

Oui Non

Décès ☐ ☐

Retrait de consentement ☐ ☐

Violation ou déviation de protocole ☐ ☐

Perdu de vue ☐ ☐

Complication aiguë au cours de l'essai ☐ ☐

Evènement indésirable entraînant la sortie ☐ ☐

Autres (préciser) ☐ ☐

Je certifie que toutes les données colligées dans ce cahier d'observation sont correctes et définitives

Date :

Nom de l'investigateur :

Signature de l'investigateur :

VII- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

¹ Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, de Groot NMSN, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017 Oct ;14(10) : e275-e444.

² Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation : a disorder of autonomic tone ? *Eur Heart J*. 1994 Apr ;15 Suppl A :9-16.

³ Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3 ;339(10) :659-66.

⁴ Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995 Oct 1 ;92(7) :1954-68.

⁵ Allessie MA. Atrial electrophysiologic remodeling : another vicious circle ? J Cardiovasc Electrophysiol. 1998 Dec ;9(12) :1378-93. Review.

⁶ Lau DH, Linz D, Schotten U, Mahajan R, Sanders P, Kalman JM. Pathophysiology of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation : Rotors, Foci and Fibrosis. Heart Lung Circ. 2017 Sep ;26(9) : 887-893. Review.

⁷ Lim HS, Hocini M, Dubois R, Denis A, Derval N, Zellerhoff S, Yamashita S, Berte B, Mahida S, Komatsu Y, Daly M, Jesel L, Pomier C, Meillet V, Amraoui S, Shah AJ, Cochet H, Sacher F, Jaïs P, Haïssaguerre M. Complexity and Distribution of Drivers in Relation to Duration of Persistent Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017 Mar 14 ;69(10) : 1257-1269.

⁸ Lau DH, Mackenzie L, Kelly DJ, Psaltis PJ, Brooks AG, Worthington M, Rajendram A, Kelly DR, Zhang Y, Kuklik P, Nelson AJ, Wong CX, Worthley SG, Rao M, Faull RJ, Edwards J, Saint DA, Sanders P. Hypertension and atrial fibrillation : evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model. Heart Rhythm. 2010 Sep ;7(9) :1282-90.

⁹ Lau DH, Shipp NJ, Kelly DJ, Thanigaimani S, Neo M, Kuklik P, Lim HS, Zhang Y, Drury K, Wong CX, Chia NH, Brooks AG, Dimitri H, Saint DA, Brown L, Sanders P. Atrial arrhythmia in ageing spontaneously hypertensive rats : unraveling the substrate in hypertension and ageing. PLoS One. 2013 Aug 27 ;8(8) : e72416.

-
- ¹⁰ 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 Jul 6 ;100(1) : 87-95.
- ¹¹ Lau DH, Psaltis PJ, Mackenzie L, Kelly DJ, Carbone A, Worthington M, Nelson AJ, Zhang Y, Kuklik P, Wong CX, Edwards J, Saint DA, Worthley SG, Sanders P. Atrial remodeling in an ovine model of anthracycline-induced nonischemic cardiomyopathy: remodeling of the same sort. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Feb ;22(2) :175-82.
- ¹² Linz D, Hohl M, Dhein S, Ruf S, Reil JC, Kabiri M, Wohlfart P, Verheule S, Böhm M, Sadowski T, Schotten U. Cathepsin A mediates susceptibility to atrial tachyarrhythmia and impairment of atrial emptying function in Zucker diabetic fatty rats. *Cardiovasc Res*. 2016 Jun 1;110(3):371-80.
- ¹³ Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, Mahajan R, Kuklik P, Zhang Y, Brooks AG, Nelson AJ, Worthley SG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Wittert GA, Sanders P. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013 Jan;10(1):90-100.
- ¹⁴ Iwasaki YK, Kato T, Xiong F, Shi YF, Naud P, Maguy A, Mizuno K, Tardif JC, Comtois P, Nattel S. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Nov 11;64(19):2013-23.

-
- ¹⁵ Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation : patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009 Apr;11(4):423-34.
- ¹⁶ Verheule S, Tuyls E, Gharaviri A, Hulsmans S, van Hunnik A, Kuiper M, Serroyen J, Zeemering S, Kuijpers NH, Schotten U. Loss of continuity in the thin epicardial layer because of endomysial fibrosis increases the complexity of atrial fibrillatory conduction. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Feb;6(1):202-11.
- ¹⁷ Eckstein J, Zeemering S, Linz D, Maesen B, Verheule S, van Hunnik A, Crijns H, Allessie MA, Schotten U. Transmural conduction is the predominant mechanism of breakthrough during atrial fibrillation : evidence from simultaneous endo-epicardial high-density activation mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Apr;6(2):334-41.
- ¹⁸ Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JP, Finnie JW, Samuel CS, Royce SG, Twomey DJ, Thanigaimani S, Kalman JM, Sanders P. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 7;66(1):1-11.
- ¹⁹ Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2014 May 1;102(2):205-13. Review.

-
- ²⁰ Polontchouk L, Haeffliger JA, Ebelt B, Schaefer T, Stuhlmann D, Mehlhorn U, Kuhn-Regnier F, De Vivie ER, Dhein S. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Sep;38(3):883-91.
- ²¹ Rucker-Martin C, Milliez P, Tan S, Decrouy X, Recouvreur M, Vranckx R, Delcayre C, Renaud JF, Dunia I, Segretain D, Hatem SN. Chronic hemodynamic overload of the atria is an important factor for gap junction remodeling in human and rat hearts. *Cardiovasc Res*. 2006 Oct 1;72(1):69-79.
- ²² Verheule S, Eckstein J, Linz D, Maesen B, Bidar E, Gharaviri A, Schotten U. Role of endo-epicardial dissociation of electrical activity and transmural conduction in the development of persistent atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol*. 2014 Aug;115(2-3):173-85.
- ²³ Maesen B, Zeemering S, Afonso C, Eckstein J, Burton RA, van Hünnik A, Stuckey DJ, Tyler D, Maessen J, Grau V, Verheule S, Kohl P, Schotten U. Rearrangement of atrial bundle architecture and consequent changes in anisotropy of conduction constitute the 3-dimensional substrate for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Oct;6(5):967-75.
- ²⁴ Medi C, Kalman JM, Ling LH, Teh AW, Lee G, Lee G, Spence SJ, Kaye DM, Kistler PM. Atrial electrical and structural remodeling associated with longstanding pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Jun;23(6):614-20.

-
- ²⁵ Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH, Antic N, Thornton A, Saint DA, McEvoy D, Antic R, Kalman JM, Sanders P. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012 Mar;9(3):321-7.
- ²⁶ Sanders P, Morton JB, Davidson NC, Spence SJ, Vohra JK, Sparks PB, Kalman JM. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure : electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation*. 2003 Sep 23;108(12):1461-8.
- ²⁷ Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 1994 Apr;89(4):1665-80.
- ²⁸ Fiala M, Wichterle D, Chovancík J, Bulková V, Wojnarová D, Nevalová R, Januska J. Left atrial voltage during atrial fibrillation in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010 May ;33(5):541-8.
- ²⁹ Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev*. 1999;79:215–262.
- ³⁰ Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, et al. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1986;55:575–581.

-
- ³¹ Kawara T, Derksen R, de Groot JR, et al. Activation delay after premature stimulation in chronically diseased human myocardium relates to the architecture of interstitial fibrosis. *Circulation*. 2001;104:3069–3075.
- ³² Stein M, Noorman M, van Veen TA, et al. Dominant arrhythmia vulnerability of the right ventricle in senescent mice. *Heart Rhythm*. 2008; 5:438–448.
- ³³ de Jong S, van Veen TA, van Rijen HV, de Bakker JM. Fibrosis and cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011 Jun;57(6):630-8.
- ³⁴ Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res* Mar;1993 27(3):341–348.
- ³⁵ Hanatani A, Yoshiyama M, Kim S, Omura T, Toda I, Akioka K, Teragaki M, Takeuchi K, Iwao H, Takeda T. Inhibition by angiotensin II type 1 receptor antagonist of cardiac phenotypic modulation after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* Sep ;1995 27(9):1905–1914.
- ³⁶ Urata H, Boehm KD, Philip A, Kinoshita A, Gabrovsek J, Bumpus FM, Husain A. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. *J Clin Invest* Apr;1993 91(4):1269–1281.
- ³⁷ Xiao HD, Fuchs S, Campbell DJ, Lewis W, Dudley SC Jr, Kasi VS, Hoit BD, Keshelava G, Zhao H, Capecchi MR, Bernstein KE. Mice with cardiac-restricted

angiotensin-converting enzyme (ACE) have atrial enlargement, cardiac arrhythmia, and sudden death. *Am J Pathol* Sep;2004 165(3):1019–1032.

³⁸ Shi Y, Li D, Tardif JC, Nattel S. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure. *Cardiovasc Res* May;2002 54(2):456–461.

³⁹ Boldt A, Scholl A, Garbade J, Resetar ME, Mohr FW, Gummert JF, Dhein S. ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* May;2006 101(3):261–267.

⁴⁰ Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* Jun 7 ;2005 45(11):1832–1839.

⁴¹ Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z, Nattel S. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* Nov 20;2001 104(21):2608–2614.

⁴² Sakabe M, Fujiki A, Nishida K, Sugao M, Nagasawa H, Tsuneda T, Mizumaki K, Inoue H. Enalapril prevents perpetuation of atrial fibrillation by suppressing atrial

fibrosis and over-expression of connexin43 in a canine model of atrial pacing-induced left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* Jun;2004 43(6):851–859.

⁴³ Li Y, Li W, Yang B, Han W, Dong D, Xue J, Li B, Yang S, Sheng L. Effects of Cilazapril on atrial electrical, structural and functional remodeling in atrial fibrillation dogs. *J Electrocardiol.* Oct 24;2006.

⁴⁴ Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* Jun 18;2003 41(12):2197–2204.

⁴⁵ Okazaki H, Minamino T, Tsukamoto O, Kim J, Okada K, Myoishi M, Wakeno M, Takashima S, Mochizuki N, Kitakaze M. Angiotensin II type 1 receptor blocker prevents atrial structural remodeling in rats with hypertension induced by chronic nitric oxide inhibition. *Hypertens Res* Apr; 2006 29(4):277–284.

⁴⁶ Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* May;2000 35(6):1669–1677.

⁴⁷ Boldt A, Scholl A, Garbade J, Resetar ME, Mohr FW, Gummert JF, Dhein S. ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* May;2006 101(3):261–267.

-
- ⁴⁸ Hirayama Y, Atarashi H, Kobayashi Y, Horie T, Iwasaki Y, Maruyama M, Miyauchi Y, Ohara T, Yashima M, Takano T. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy inhibits the progression from paroxysmal atrial fibrillation to chronic atrial fibrillation. *Circ J* Jun;2005 69(6):671–676.
- ⁴⁹ L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF, Yu H, Guertin MC, Tardif JC. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* Jul 7;2004 44(1):159–164.
- ⁵⁰ Murray KT, Rottman JN, Arbogast PG, Shemanski L, Primm RK, Campbell WB, Solomon AJ, Olgin JE, Wilson MJ, Dimarco JP, Beckman KJ, Dennish G, Naccarelli GV, Ray WA. Inhibition of angiotensin II signaling and recurrence of atrial fibrillation in AFFIRM. *Heart Rhythm* Dec;2004 1 (6):669–675.
- ⁵¹ Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* Jun 17;2003 107(23):2926–2931.
- ⁵² Zaman AG, Kearney MT, Schechter C, Worthley SG, Nolan J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as adjunctive therapy in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J* May;2004 147(5):823–827.

-
- ⁵³ Van Noord T, Crijns HJ, van den Berg MP, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Pretreatment with ACE inhibitors improves acute outcome of electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord* Jan 24;2005 5(1):3.
- ⁵⁴ Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta (1). *Mol Genet Metab* Sep–Oct;2000 71(1–2):418–435.
- ⁵⁵ Verheule S, Sato T, Everett Tt, Engle SK, Otten D, Rubart-von der Lohe M, Nakajima HO, Nakajima H, Field LJ, Olgin JE. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circ Res* Jun 11;2004 94(11):1458–1465.
- ⁵⁶ Lee KW, Everett TH, Rahmutula D, Guerra JM, Wilson E, Ding C, Olgin J. Pirfenidone prevents the development of a vulnerable substrate for atrial fibrillation in a canine model of heart failure. *Circulation*. 2006
- ⁵⁷ Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* Oct;1999 291(1):367–373.
- ⁵⁸ Garcia L, Hernandez I, Sandoval A, Salazar A, Garcia J, Vera J, Grijalva G, Muriel P, Margolin S, Armendariz-Borunda J. Pirfenidone effectively reverses experimental liver fibrosis. *J Hepatol* Dec; 2002 37(6):797–805.

-
- ⁵⁹ Shihab FS, Bennett WM, Yi H, Andoh TF. Pirfenidone treatment decreases transforming growth factor-beta1 and matrix proteins and ameliorates fibrosis in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Transplant* Feb;2002 2(2):111–119.
- ⁶⁰ Shimizu T, Kuroda T, Hata S, Fukagawa M, Margolin SB, Kurokawa K. Pirfenidone improves renal function and fibrosis in the post-obstructed kidney. *Kidney Int* Jul;1998 54(1):99–109.
- ⁶¹ Shimizu T, Fukagawa M, Kuroda T, Hata S, Iwasaki Y, Nemoto M, Shirai K, Yamauchi S, Margolin SB, Shimizu F, Kurokawa K. Pirfenidone prevents collagen accumulation in the remnant kidney in rats with partial nephrectomy. *Kidney Int Suppl* Dec;1997 63:S239–243.
- ⁶² Saba S, Janczewski AM, Baker LC, Shusterman V, Gurosoy EC, Feldman AM, Salama G, McTiernan, London B. Atrial contractile dysfunction, fibrosis, and arrhythmias in a mouse model of cardiomyopathy secondary to cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- α . *Am J Physiol Heart Circ Physiol* Oct;2005 289(4):H1456–1467.
- ⁶³ Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* Dec 11;2001 104(24):2886–2891.

⁶⁴ Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagoner DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* Dec 16;2003 108(24):3006–3010.

⁶⁵ Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, Bauer JA. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation* Jul 10;2001 104(2):174–180.

⁶⁶ Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100:1992–2002.

⁶⁷ Helm PA, Caravan P, French BA, Jacques V, Shen L, Xu Y, Beyers RJ, Roy RJ, Kramer CM, Epstein FH. Postinfarction myocardial scarring in mice: molecular MR imaging with use of a collagen-targeting contrast agent. *Radiology*. 2008 Jun;247(3):788-96.

⁶⁸ Kwon DH, Smedira NG, Rodriguez ER, Tan C, Setser R, Thamilarasan M, Lytle BW, Lever HM, Desai MY. Cardiac magnetic resonance detection of myocardial scarring in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with histopathology and prevalence of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jul 14;54(3):242-9.

⁶⁹ Delassi T, Bun SS, Al Amoura A, Latcu DG, Saoudi N. La cartographie des arythmies pour les nuls. *La lettre du cardiologue*. Jan 2017.

-
- ⁷⁰ Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2000 Apr 6;342(14):1040-2.
- ⁷¹ Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes care* 2003. 26, 2949-51.
- ⁷² Williamson CL, Dabkowski ER, Baseler WA, Croston TL, Alway SE, Hollander JM. Enhanced apoptotic propensity in diabetic cardiac mitochondria : influence of subcellular spatial location. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Feb;298(2):H633-42.
- ⁷³ Hayat SA, Patel B, Khattar RS, Malik RA. Diabetic cardiomyopathy : mechanisms, diagnosis and treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2004 Dec;107(6):539-57. Review.
- ⁷⁴ Vallée JP, Ivancevic MK, Nguyen D, Morel DR, Jaconi M. Current status of cardiac MRI in small animals. *MAGMA*. 2004 Dec;17(3-6):149-56. Review.
- ⁷⁵ Yu X, Tesiram YA, Towner RA, Abbott A, Patterson E, Huang S, Garrett MW, Chandrasekaran S, Matsuzaki S, Szweda LI, Gordon BE, Kem DC. Early myocardial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic mice : a study using in vivo magnetic resonance imaging (MRI). *Cardiovasc Diabetol*. 2007 Feb 19;6:6.
- ⁷⁶ Yue P, Arai T, Terashima M, Sheikh AY, Cao F, Charo D, Hoyt G, Robbins RC, Ashley EA, Wu J, Yang PC, Tsao PS. Magnetic resonance imaging of progressive cardiomyopathic changes in the db/db mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 May ;292(5) :H2106-18.

⁷⁷ Mahgoub MA, Abd-Elfattah AS. Diabetes mellitus and cardiac function. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1998;180, 59–64.

⁷⁸ Tomaselli GF, Beuckelmann DJ, Calkins HG, Berger RD, Kessler PD, Lawrence JH, Kass D, Feldman AM, Marban E. Sudden cardiac death in heart failure. The role of abnormal repolarization. *Circulation*. 1994 Nov;90(5):2534-9. Review.

⁷⁹ Jourdon P, Feuvray D. Calcium and potassium currents in ventricular myocytes isolated from diabetic rats. *Journal of Physiology* 1993;470, 411–429.

⁸⁰ Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001 Jan;218(1):215-23.

⁸¹ Loganathan R, Bilgen M, Al-Hafez B, Alenezy MD, Smirnova IV. Cardiac dysfunction in the diabetic rat : quantitative evaluation using high resolution magnetic resonance imaging. *Cardiovasc Diabetol*. 2006 Apr 4;5:7.

⁸² Schneider JE, Cassidy PJ, Lygate C, Tyler DJ, Wiesmann F, Grieve SM, Hulbert K, Clarke K, Neubauer S. Fast, high-resolution in vivo cine magnetic resonance imaging in normal and failing mouse hearts on a vertical 11.7 T system. *J Magn Reson Imaging*. 2003 Dec ;18(6):691-701.

⁸³ Westermann D, Rutschow S, Jäger S, Linderer A, Anker S, Riad A, Unger T, Schultheiss HP, Pauschinger M, Tschöpe C. Contributions of inflammation and

cardiac matrix metalloproteinase activity to cardiac failure in diabetic cardiomyopathy: the role of angiotensin type 1 receptor antagonism. *Diabetes*. 2007 Mar;56(3):641-6.

⁸⁴ Berul CI, Aronovitz MJ, Wang PJ, Mendelsohn ME. In vivo cardiac electrophysiology studies in the mouse. *Circulation*. 1996 Nov 15;94(10):2641-8.

⁸⁵ Maguire CT, Bevilacqua LM, Wakimoto H, Gehrman J, Berul CI. Maturation of atrioventricular nodal physiology in the mouse. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000 May;11(5):557-64.

⁸⁶ Iltis I, Kober F, Dalmaso C, Cozzone PJ, Bernard M. Noninvasive characterization of myocardial blood flow in diabetic, hypertensive, and diabetic-hypertensive rats using spin-labeling MRI. *Microcirculation* 2005, 12:607-614.

⁸⁷ Ng AC, Auger D, Delgado V, van Elderen SG, Bertini M, Siebelink HM, van der Geest RJ, Bonetti C, van der Velde ET, de Roos A, Smit JW, Leung DY, Bax JJ, Lamb HJ. Association between diffuse myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T₁ mapping and subclinical myocardial dysfunction in diabetic patients: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Jan;5(1):51-9.

⁸⁸ Storz C, Hetterich H, Lorbeer R, Heber SD, Schafnitzer A, Patscheider H, Auweter S, Zitzelsberger T, Rathmann W, Nikolaou K, Reiser M, Schlett CL, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Peters A, Schulz-Menger J, Bamberg F. Myocardial tissue characterization by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in

subjects with prediabetes, diabetes, and normal controls with preserved ejection fraction from the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Jul 26.

⁸⁹ Cao Y, Zeng W, Cui Y, Kong X, Wang M, Yu J, Zhang S, Song J, Yan X, Greiser A, Shi H. Increased myocardial extracellular volume assessed by cardiovascular magnetic resonance T1 mapping and its determinants in type 2 diabetes mellitus patients with normal myocardial systolic strain. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Jan 4;17(1):7.

⁹⁰ Lin H, Ogawa K, Imanaga I, Tribulova N. Remodeling of connexin 43 in the diabetic rat heart. *Mol Cell Biochem*. 2006 Oct;290(1-2):69-78.

⁹¹ Tanaka K, Zlochiver S, Vikstrom KL, Yamazaki M, Moreno J, Klos M, Zaitsev AV, Vaidyanathan R, Auerbach DS, Landas S, Guiraudon G, Jalife J, Berenfeld O, Kalifa J. Spatial distribution of fibrosis governs fibrillation wave dynamics in the posterior left atrium during heart failure. *Circ Res*. 2007 Oct 12;101(8):839-47

⁹² Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, Blauer JJ, Rao SN, DiBella EV, Segerson NM, Daccarett M, Windfelder J, McGann CJ, Parker D, MacLeod RS, Marrouche NF. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009 Apr 7 ;119(13):1758-67.

⁹³ Akoum N, Daccarett M, McGann C, Segerson N, Vergara G, Kuppahally S, Badger T, Burgon N, Haslam T, Kholmovski E, Macleod R, Marrouche N. Atrial fibrosis

helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation : a DE-MRI guided approach. J Cardiovasc Electrophysiol. 2011 Jan ;22(1):16-22.

⁹⁴ Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation : the DECAAF study. JAMA. 2014 Feb 5;311(5):498-506.

⁹⁵ Higuchi K, Joshua Cates, PHD, Gregory Gardner, BSC, Alan Morris, MSC, Nathan S. Burgon, BSC, Nazem Akoum, MD, Marrouche NF. The Spatial Distribution of Late Gadolinium Enhancement of Left Atrial MRI in Patients With Atrial Fibrillation. JACC Clinical Electrophysiol 2017.

⁹⁶ Whitaker J, Rajani R, Chubb H, Gabrawi M, Varela M, Wright M, Niederer S, O'Neill MD. The role of myocardial wall thickness in atrial arrhythmogenesis. Europace. 2016 Dec;18(12):1758-1772.

⁹⁷ Varela M, Morgan R, Theron A, Dillon-Murphy D, Chubb H, Whitaker J, Henningsson M, Aljabar P, Schaeffter T, Kolbitsch C, Aslanidi OV. Novel MRI Technique Enables Non-Invasive Measurement of Atrial Wall Thickness. IEEE Trans Med Imaging. 2017 Aug;36(8):1607-1614.

⁹⁸ Chubb H, Karim R, Roujol S, Nuñez-Garcia M, Williams SE, Whitaker J, Harrison J, Butakoff C, Camara O, Chiribiri A, Schaeffter T, Wright M, O'Neill M, Razavi R. The reproducibility of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging of post-ablation atrial scar: a cross-over study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018 Mar 19;20(1):21.

⁹⁹ Harrison JL, Jensen HK, Peel SA, Chiribiri A, Grøndal AK, Bloch LØ, Pedersen SF, Bentzon JF, Kolbitsch C, Karim R, Williams SE, Linton NW, Rhode KS, Gill J, Cooklin M, Rinaldi CA, Wright M, Kim WY, Schaeffter T, Razavi RS, O'Neill MD. Cardiac magnetic resonance and electroanatomical mapping of acute and chronic atrial ablation injury: a histological validation study. *Eur Heart J*. 2014 Jun 7;35(22):1486-95.

¹⁰⁰ Karim R, Housden RJ, Balasubramaniam M, Chen Z, Perry D, Uddin A, Al-Beyatti Y, Palkhi E, Acheampong P, Obom S, Hennemuth A, Lu Y, Bai W, Shi W, Gao Y, Peitgen HO, Radau P, Razavi R, Tannenbaum A, Rueckert D, Cates J, Schaeffter T, Peters D, MacLeod R, Rhode K. Evaluation of current algorithms for segmentation of scar tissue from late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the left atrium: an open-access grand challenge. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Dec 20;15:105.

¹⁰¹ Malcolm-Lawes LC, Juli C, Karim R, Bai W, Quest R, Lim PB, Jamil-Copley S, Kojodjojo P, Ariff B, Davies DW, Rueckert D, Francis DP, Hunter R, Jones D, Boubertakh R, Petersen SE, Schilling R, Kanagaratnam P, Peters NS. Automated analysis of atrial late gadolinium enhancement imaging that correlates with

endocardial voltage and clinical outcomes: a 2-center study. *Heart Rhythm*. 2013 Aug;10(8):1184-91.

¹⁰² Santangeli P, Hamilton-Craig C, Dello Russo A, Pieroni M, Casella M, Pelargonio G, Di Biase L, Smaldone C, Bartoletti S, Narducci ML, Tondo C, Bellocci F, Natale A. Imaging of scar in patients with ventricular arrhythmias of right ventricular origin: cardiac magnetic resonance versus electroanatomic mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Dec;22(12):1359-66.

¹⁰³ Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Kilicaslan F, Minor S, Schweikert RA, Saliba W, Cummings J, Burkhardt JD, Bhargava M, Belden WA, Abdul-Karim A, Natale A. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 18;45(2):285-92.

¹⁰⁴ Sanders P, Morton JB, Kistler PM, Spence SJ, Davidson NC, Hussin A, Vohra JK, Sparks PB, Kalman JM. Electrophysiological and electroanatomic characterization of the atria in sinus node disease: evidence of diffuse atrial remodeling. *Circulation*. 2004 Mar 30;109(12):1514-22.

¹⁰⁵ Sanders P, Morton JB, Davidson NC, Spence SJ, Vohra JK, Sparks PB, Kalman JM. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation*. 2003 Sep 23;108(12):1461-8.

-
- ¹⁰⁶ Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richter S, Gaspar T, Bollmann A, Altmann D, Piedra C, Hindricks G, Piorkowski C. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Oct;7(5):825-33.
- ¹⁰⁷ Squara F, Frankel DS, Schaller R, Kapa S, Chik WW, Callans DJ, Marchlinski FE, Dixit S. Voltage mapping for delineating inexcitable dense scar in patients undergoing atrial fibrillation ablation: a new end point for enhancing pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2014 Nov;11(11):1904-11.
- ¹⁰⁸ Lin Y, Yang B, Garcia FC, Ju W, Zhang F, Chen H, Yu J, Li M, Gu K, Cao K, Callans DJ, Marchlinski FE, Chen M. Comparison of left atrial electrophysiologic abnormalities during sinus rhythm in patients with different type of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014 Jan;39(1):57-67.
- ¹⁰⁹ Kottkamp H, Berg J, Bender R, Rieger A, Schreiber D. Box Isolation of Fibrotic Areas (BIFA): A Patient-Tailored Substrate Modification Approach for Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016 Jan;27(1):22-30.
- ¹¹⁰ Williams SE, Linton N, O'Neill L, Harrison J, Whitaker J, Mukherjee R, Rinaldi CA, Gill J, Niederer S, Wright M, O'Neill M. The effect of activation rate on left atrial bipolar voltage in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017 Sep;28(9):1028-1036.

-
- ¹¹¹ Yagishita A, DE Oliveira S, Cakulev I, Gimbel JR, Sparano D, Manyam H, Manrique-Garcia A, Arredondo M, Mackall J, Arruda M. 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 Aug;27(8):905-12.
- ¹¹² Masuda M, Fujita M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, Kanda T, Sunaga A, Tsujimura T, Matsuda Y, Ohashi T, Uematsu M. Comparison of Left Atrial Voltage between Sinus Rhythm and Atrial Fibrillation in Association with Electrogram Waveform. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017 May;40(5):559-567.
- ¹¹³ Kapa S, Desjardins B, Callans DJ, Marchlinski FE, Dixit S. Contact electroanatomic mapping derived voltage criteria for characterizing left atrial scar in patients undergoing ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014 Oct;25(10):1044-52.
- ¹¹⁴ Jaïs P, Maury P, Khairy P, Sacher F, Nault I, Komatsu Y, Hocini M, Forclaz A, Jadidi AS, Weerasooryia R, Shah A, Derval N, Cochet H, Knecht S, Miyazaki S, Linton N, Rivard L, Wright M, Wilton SB, Scherr D, Pascale P, Roten L, Pederson M, Bordachar P, Laurent F, Kim SJ, Ritter P, Clementy J, Haïssaguerre M. Elimination of local abnormal ventricular activities: a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation*. 2012 May 8;125(18):2184-96.

-
- ¹¹⁵ Berte B, Relan J, Sacher F, Pillois X, Appetiti A, Yamashita S, Mahida S, Casassus F, Hooks D, Sellal JM, Amraoui S, Denis A, Derval N, Cochet H, Hocini M, Haïssaguerre M, Weerasooriya R, Jaïs P. Impact of electrode type on mapping of scar-related VT. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Jul 22.
- ¹¹⁶ Anter E, Tschabrunn CM, Josephson ME. High-resolution mapping of scar-related atrial arrhythmias using smaller electrodes with closer interelectrode spacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Jun;8(3):537-45.
- ¹¹⁷ Nakagawa H, Ikeda A, Sharma T, Lazzara R, Jackman WM. Rapid high resolution electroanatomical mapping : evaluation of a new system in a canine atrial linear lesion model. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Apr;5(2):417-24.