

Charakterisierung der elektrophysiologischen Eigenschaften gesunder Schweineherzen mittels hochauflösendem elektroanatomischem Mapping und Implikationen für das Mapping von ventrikulären Tachykardien

Theresa Isabelle Wilhelm

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Clemens Jilek
2. apl. Prof. Dr. Gerhard Rammes
3. apl. Prof. Dr. Christian Kupatt-Jeremias

Die Dissertation wurde am 27.09.2024 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 19.06.2025
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abstract Deutsch	4
Abstract English	5
1. Einleitung	6
1.1. Herzrhythmusstörungen	6
1.1.1. Definition und Epidemiologie	6
1.1.2. Pathophysiologie eines Reentry	6
1.1.3. Katheterablation als Therapie	8
1.2. Elektrophysiologische Untersuchung	9
1.2.1. Definition und Geschichte	9
1.2.2. Konventionelles Mapping	9
1.2.3. Elektroanatomisches Mapping	11
1.2.4. Rhythmia Mapping System	12
1.2.5. Unipolare versus bipolare Messung	13
1.3. Mapping und Ablation ventrikulärer Tachykardie	14
1.4. Bekannte Einflüsse auf Leitungsparameter im Herzen	15
1.5. Zielsetzung	17
2. Methoden	18
2.1. Studiendesign	18
2.2. Versuchstiere	18
2.3. Anästhesie	19
2.4. Thorakotomie	19
2.5. Gefäßzugänge	20
2.6. Elektroanatomisches Mapping und Pacing	20
2.7. Nachbearbeitung in Rhythmia	21
2.8. Berechnung lokaler Leitungsgeschwindigkeit und Spannungsamplituden ...	21
2.9. Statistische Auswertung	23
3. Veröffentlichungen	26
4. Zusammenfassung der Veröffentlichungen	53
4.1. Electroanatomical Conduction Characteristics of Pig Myocardial Tissue Derived from High-Density Mapping	53

4.2. Influence of Heart Rate and change in wavefront direction through Pacing on Conduction Velocity and Voltage Amplitude in a porcine model: A High-Density Mapping Study.....	54
4.3. Hervorhebung der eigenen Leistungsbeiträge	55
5. Diskussion	56
5.1. Diskussion der Ergebnisse im Kontext der Literatur.....	56
5.1.1. Globale Leitungsgeschwindigkeiten und Spannungsamplituden unter intrinsischem Sinusrhythmus.....	57
5.1.2. Regionale Leitungsgeschwindigkeiten unter intrinsischem Sinusrhythmus	57
5.1.3. Regionale Spannungsamplituden unter intrinsischem Sinusrhythmus	58
5.1.4. Korrelation von Leitungsgeschwindigkeit und Spannungsamplitude im intrinsischen Sinusrhythmus.....	58
5.1.5. Einfluss der Herzfrequenz auf die Leitungsgeschwindigkeit	59
5.1.6. Einfluss der Herzfrequenz auf die Spannungsamplitude	59
5.1.7. Einfluss des Stimulationsortes auf die Leitungsgeschwindigkeit.....	59
5.1.8. Auswirkung des Stimulationsortes auf die Spannungsamplitude.....	60
5.1.9. Regionale Unterschiede in den elektrophysiologischen Reaktionen.....	62
5.1.10. Geeignete Mapping-Strategie für ventrikuläre Reentry-Tachykardien	62
5.2. Limitationen	63
5.3. Zusammenfassung	64
Abbildungsverzeichnis	65
Formelverzeichnis	66
Tabellenverzeichnis	67
Literaturverzeichnis	68

Abstract Deutsch

Das hochauflösende elektroanatomische Mapping ermöglicht eine detaillierte dreidimensionale Darstellung der elektrischen Aktivität des Myokards in vivo. In der vorliegenden, publikationsbasierten Dissertation wurde diese Technik genutzt, um die elektrophysiologischen Eigenschaften des gesunden Schweinemyokards mit und ohne elektrische Stimulation zu charakterisieren. Anhand der Ergebnisse wird evaluiert, welche Mapping-Strategien sich am besten für ventrikuläre Reentry-Tachykardien eignen.

In der ersten Publikation wurden intrinsische lokale Leitungsgeschwindigkeiten und Spannungsamplituden für alle Wandsegmente der Herzhöhlen ermittelt und miteinander verglichen. Es zeigten sich in der linken Herzhälfte insgesamt höhere Werte als in der rechten. Es wurde eine leicht positive Korrelation zwischen beiden Parametern bei Geschwindigkeiten unter 1,5 m/s festgestellt.

Die zweite Publikation untersuchte den Einfluss von Änderungen der Herzfrequenz und der Erregungsausbreitungsrichtung induziert durch Pacing an verschiedenen Lokalisationen. Eine Erhöhung der Herzfrequenz führte zu einer Zunahme der Leitungsgeschwindigkeit und Abnahme der Spannungsamplitude. Änderungen der Erregungsfront beeinflussten ebenfalls beide Parameter, wobei beträchtliche regionale Unterschiede festgestellt wurden.

Die Studie liefert erstmals umfassende Referenzwerte für Leitungsgeschwindigkeiten und Spannungsamplituden sowie deren Dynamik unter elektrischer Stimulation im gesunden Herzen. Die gemessene hohe Variabilität der Leitungsparameter im gesunden Herzen unter elektrischer Stimulation stellt die Aussagekraft eines Substrat Mappings mit alternativer Erregungsausbreitungsrichtung durch elektrische Stimulation infrage.

Abstract English

High-density electroanatomic mapping enables detailed, three-dimensional visualization of the myocardium's electrical activity in vivo. In this publication-based dissertation, this technique was used to characterize the electrophysiological properties of the healthy porcine myocardium, both with and without electrical stimulation. Based on the results, the most effective mapping strategies for ventricular reentrant tachycardia are evaluated.

In the first publication, intrinsic local conduction velocities, and voltage amplitudes were determined and compared for all wall segments of the cardiac cavities. Overall, higher values were observed in the left heart compared to the right. A slightly positive correlation between both parameters was found for velocities below 1.5 m/s.

The second publication investigated the influence of changes in heart rate and wavefront direction induced through pacing from different locations. An increase in heart rate led to an increase in conduction velocity and a decrease in voltage amplitude. Changes in the excitation wavefront also affected both parameters, with considerable regional differences observed.

The study provides comprehensive reference values for conduction velocities and voltage amplitudes, as well as their dynamics under electrical stimulation in the healthy heart, for the first time. The measured high variability of conduction parameters in healthy hearts during electrical stimulation calls into question the validity of substrate mapping with an alternative wavefront direction induced by electrical stimulation.

1. Einleitung

1.1. Herzrhythmusstörungen

1.1.1. Definition und Epidemiologie

Herzrhythmusstörungen stellen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, die das elektrische Leitungssystem des Herzens betreffen und zu einer Vielzahl von klinischen Manifestationen führen können. Sie reichen von subklinischen Veränderungen der Herzfrequenz bis hin zu lebensbedrohlichen Flimmerereignissen (Han et al., 2021). Zu den Risikofaktoren zählen unter anderem kardiale Ischämie, Vernarbung, Veränderungen im Elektrolythaushalt, bestimmte Medikamente und ein höheres Alter (Fu, 2015). Eine Studie anhand der UK Biobank ergab eine Prävalenz von 2,35 % für Herzrhythmusstörungen im Vereinigten Königreich in den Jahren 2006 bis 2010 (Khurshid et al., 2018). Unter den Arrhythmien stellte Vorhofflimmern im Jahr 2017 die häufigste Erkrankung dar, von der weltweit etwa 0,51 % der Bevölkerung betroffen waren. Die weltweite Prävalenz ist in den vorherigen 20 Jahren um 33 % gestiegen und wird in den nächsten 30 Jahren voraussichtlich um mehr als 60 % zunehmen (Lippi et al., 2021). Ventrikuläre Reentry-Tachykardien sind zwar seltener, weisen jedoch eine höhere Mortalität auf. Sie manifestieren sich vorwiegend bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen, insbesondere nach Myokardinfarkt. Diese können zu Kammerflimmern degenerieren, welches die häufigste Ursache für einen plötzlichen Herztod darstellt (Jong-Ming Pang & Green, 2017; Kumar et al., 2021). Allgemein stellt die steigende Prävalenz von Herzrhythmusstörungen bei einer immer älter werdenden Bevölkerung die Gesundheitsversorgung vor erhebliche Herausforderungen und erfordert innovative Ansätze in der Behandlung und Prävention.

1.1.2. Pathophysiologie eines Reentry

Eine grundlegende Erkenntnis in der Elektrophysiologie des Herzens ist die Bedeutung von sich selbst aufrechterhaltenden kreisenden Erregungen, sogenannten Reentry-Mechanismen bei der Entstehung der meisten klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen. Dazu zählen unter anderem Vorhofflimmern, Vorhofflattern, AV-Knoten-Reentry-Tachykardie, AV-Reentry-Tachykardie, Kammerflimmern und Kammerflattern. Der erste Nachweis von Reentry in seiner grundlegendsten Form, bekannt als das Ringmodell, erfolgte vermutlich im Jahr 1906. Dabei wurde ein Reiz auf

das Gewebe einer Qualle ausgeübt, der eine rhythmische Kontraktion auslöste (Mayer, 1906). Am Herzen wurde eine solche kreisende Erregung erstmals 1913 von George Mines beschrieben (Mines, 1913).

Für die Entstehung eines solchen Reentry-Mechanismus sind pathologische Bedingungen notwendig, nämlich ein Substrat und ein Trigger. Als Trigger kann beispielsweise eine Extrasystole fungieren. Das Substrat besteht typischerweise aus einer Leitungsbahn oder einer Zone mit langsamer Leitung und kurzer Refraktärzeit neben einer Leitungsbahn oder einer Zone normal schnellerer Leitungsgeschwindigkeit und langer Refraktärzeit, welche strukturell (z.B. anatomisch oder aufgrund einer Narbe) oder funktionell (z.B. refraktäres Gewebe) voneinander elektrisch separiert sind (siehe Abbildung 1).

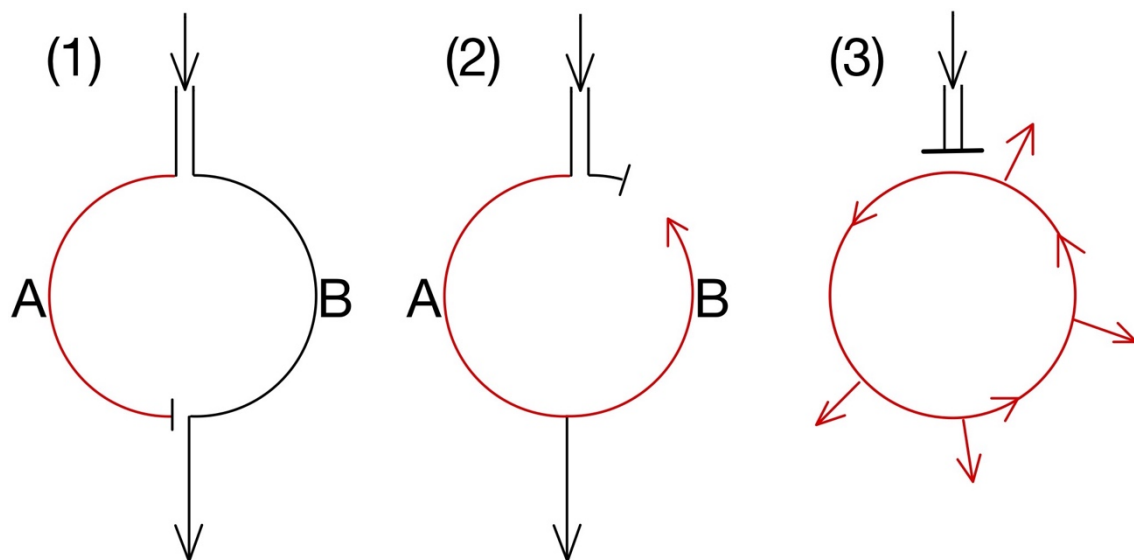


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Pathogenese eines Reentry-Kreises.

(1) Erregungsleitung über eine pathologische langsame Leitungsbahn mit kurzer Refraktärzeit (A) und eine physiologische schnelle Leitungsbahn mit langer Refraktärzeit (B) mit Leitungsblock nach Durchlaufen von A. (2) Bei einer vorzeitigen Erregung ist die schnellere Leitungsbahn B refraktär, während die langsamere Leitungsbahn A den Impuls weiterleitet. (3) Wenn die schnellere Leitungsbahn B wieder erregbar ist, kann der Impuls retrograd über B zurückgeleitet und erneut über A weitergeleitet werden, wodurch sich ein selbsterhaltender Reentry-Kreislauf bildet.

(1) Im physiologischen Zustand wird ein elektrischer Reiz simultan entlang beider Leitungsbahnen (A + B) weitergeleitet. Über die schnellere Leitungsbahn B wird der Impuls direkt auf das nachfolgende Gewebe übertragen. Bis der Reiz die langsamere Leitungsbahn A durchlaufen hat trifft dieser dagegen auf refraktäres Gewebe, wodurch eine Weiterleitung dieses asynchronen Impulses verhindert wird.

(2) Wenn jedoch eine vorzeitige Erregung eintritt, kann es passieren, dass sich die schnellere Leitungsbahn B noch im refraktären Zustand befindet und somit nicht erregbar ist. Die langsamere Bahn A ist jedoch aufgrund ihrer kürzeren Erholungszeit wieder empfänglich für eine Erregung und leitet den Impuls fort. Bis der Impuls die langsamere Bahn A durchlaufen hat, ist auch die schnellere Leitungsbahn B wieder erregbar.

(3) Der Reiz kann nun retrograd über die schnellere Leitungsbahn B zurückgeleitet und danach über die langsamere Leitungsbahn A wieder weitergeleitet werden. Dies resultiert in einem sich selbst erhaltenden Reentry-Kreislauf (Allessie et al., 1973, 1976, 1977).

1.1.3. Katheterablation als Therapie

In der klinischen Praxis werden verschiedene Ansätze zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingesetzt, darunter vagale Manöver, medikamentöse Therapien, Kardioversion, Schrittmacherimplantation, Chirurgie und Katheterablation (Fu, 2015). Die Katheterablation hat sich als eine erfolgreiche Option erwiesen, insbesondere für Patienten mit therapieresistentem Vorhofflimmern und ventrikulärer Tachykardie (Al-Khatib et al., 2018; Calkins et al., 2017; Page et al., 2016). Bei dieser Technik werden gezielt Bereiche des Herzmuskels mittels Hitze (Hochfrequenzablation) oder Kälte (Kryoablation) verödet, die für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Arrhythmien verantwortlich sind (Kuck et al., 2016). Eine transvenöse Ablation wurde erstmals 1982 zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingeführt, wobei damals zunächst komplikationsreichere Gleichstromschocks eingesetzt wurden ist (Gallagher et al., 1982; Guandalini et al., 2019; Kuck et al., 2007; Scheinman, 1982). Zu den Ablationszielen gehören ektope Herde als Trigger und kritische Isthmen als Substrat eines Reentrys. Die präzise Lokalisierung dieser Bereiche ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg des Eingriffs, weshalb eine sorgfältige elektrophysiologische Untersuchung als Voraussetzung jeder Katheterablation zu betrachten ist (Kuck et al., 2007).

1.2. Elektrophysiologische Untersuchung

1.2.1. Definition und Geschichte

Unter einer elektrophysiologischen Untersuchung ist im Allgemeinen die Erfassung von elektrischen Potentialschwankungen zu verstehen, wie beispielsweise bei einem klassischen Oberflächen-Elektrokardiogramm oder -Elektroenzephalogramm. Im kardiologischen Sprachgebrauch wird der Begriff häufig speziell für die invasive Aufzeichnung und Beurteilung intrakardialer Elektrogramme mittels Katheter-Elektroden-Ableitung verwendet (Schneider, 2005). Eine Kartierung der elektrischen Aktivität mithilfe von intrakardialen Elektrogrammen wird als Mapping bezeichnet und die dabei entstandene dreidimensionale Rekonstruktion als Map. Die früheste Erwähnung von kardialen Mapping in der Literatur datiert zurück ins Jahr 1915, als Lewis T. et al. die Registrierung der elektrischen Aktivierungssequenz durch die Ableitung extrazellulärer Elektrogramme beschrieben (Lewis & Rothschild, 1915).

1.2.2. Konventionelles Mapping

Beim konventionellen Mapping werden mehrere Katheter je nach Fragestellung im Herzen platziert, um simultan elektrische Signale abzuleiten. Diese Technik erlaubt die Lokalisierung des Ursprungs von Herzrhythmusstörungen durch verschiedene Strategien wie Activation Sequence Mapping, Pace Mapping, Entrainment Mapping und Substrate Mapping.

Activation Sequence Mapping:

Spontan auftretende Herzrhythmusstörungen lassen sich durch Activation Sequence Mapping lokalisieren. Diese Strategie ist insbesondere für fokale ventrikuläre Tachykardien im strukturell gesunden Herz geeignet. Der Katheter wird im Herzen bewegt und dabei die Stelle gesucht und ablatiert, bei der die zu therapierende Rhythmusstörung möglichst früh messbar ist (Eckardt & Breithardt, 2009; Guandalini et al., 2019; Schneider, 2005). Um eine nicht spontan auftretende Herzrhythmusstörung zu provozieren kann das Activation Sequence Mapping mit elektrischer Stimulation, sogenanntem Pacing, von einem zusätzlichen Pacing-Katheter kombiniert werden. Dies ermöglicht zum Beispiel beim Wolff-Parkinson-White-Syndrom eine Identifikation der frühesten retrograden Vorhofaktivierung über die akzessorische Leitungsbahn mithilfe von ventrikulärem Pacing (Schneider, 2005).

Pace Mapping:

Beim Pace Mapping wird vom Mapping-Katheter aus elektrisch mit der Wellenlänge der gesuchten Herzrhythmusstörung stimuliert. Das währenddessen aufgezeichnete Oberflächen-EKG wird mit dem zuvor aufgezeichneten EKG der Herzrhythmusstörung verglichen. Stimmen beide morphologisch in allen 12 Ableitungen überein, so hat man den Ursprung der Herzrhythmusstörung gefunden und kann dort abladieren. Dieses Verfahren ist besonders bei hämodynamisch schlecht tolerierbaren oder selten auftretenden Tachykardien nützlich (Eckardt & Breithardt, 2009; Guandalini et al., 2019; Schneider, 2005).

Entrainment Mapping:

Bei Reentry-Arrhythmien steht zudem die Strategie des Entrainment Mappings zur Verfügung, um zu evaluieren, ob sich der Mapping-Katheter innerhalb oder in unmittelbarer Nähe einer kreisenden Erregung befindet. Während einer bestehenden Tachykardie wird vom Mapping-Katheter aus mit einer leicht kürzeren Zykluslänge als die der Tachykardie stimuliert. Befindet sich der Katheter in räumlicher Nähe zum oder innerhalb des Reentry-Kreises, so wird die Aktivierungssequenz der Tachykardie vorübergehend an die Frequenz des Pacings angepasst, ohne die Tachykardie zu beenden. Unmittelbar nach abruptem Beenden des Pacings wird die Zeitspanne zwischen der letzten applizierten Stimulation und dem Beginn des nachfolgenden Potentials der Ursprungs-Tachykardie gemessen. Dieses Intervall wird als Post-Pacing-Intervall (PPI) bezeichnet. Das Ziel ist die Identifikation der Stelle, an der das PPI annähernd gleich oder maximal 30ms länger als die Zykluslänge der Tachykardie ist. Somit lässt sich nachweisen, dass sich der Mapping-Katheter im Bereich des Reentrys befindet, und es kann eine gezielte Ablation an dieser kritischen Stelle erfolgen (Eckardt & Breithardt, 2009; Guandalini et al., 2019; Schneider, 2005).

Substrate Mapping:

Das Substrate Mapping zielt darauf ab, Bereiche mit abnormalem Herzgewebe zu identifizieren, die für die Auslösung und Aufrechterhaltung von Herzrhythmusstörungen verantwortlich sein könnten. Dabei wird auf bestimmte Charakteristika in den Elektrogrammen geachtet, die auf das Vorhandensein von Narbengewebe, Leitungsverzögerung oder funktionellen Leitungsblöcken hinweisen können. Es werden beispielsweise Zonen mit niedriger Spannungsamplitude identifiziert, da diese auf Narbengewebe hindeuten können (bipolar $<0,5$ mV für dichte Narben, $<1,5$ mV für Narbengrenzgebiete) (Callans et al., 1999; Koutalas et al., 2015; Rolf et al., 2014; Sanders et al., 2003). Darüber hinaus haben sich Zonen langsamer Erregungsleitung

aufgrund ihrer Rolle bei der Bildung von Reentry-Kreisen als wertvolles Ablationsziel erwiesen. Diese lassen sich beispielsweise anhand von fraktionierten Elektrogrammen, Doppel-Potentialen oder späten Potentialen erkennen (Callans et al., 1999; Nademanee et al., 2004; Tung, 2019). Als direkter Hinweis auf Reentry-Kreisläufe oder kritische arrhythmogene Substrate werden auch Bereiche mit kontinuierlicher elektrischer Aktivität gewertet (Josephson et al., 1978). Besondere Bedeutung kommt dem Substrate Mapping bei der Ablation von ventrikulären Reentry-Tachykardien bei struktureller Herzerkrankung zu, da diese häufig hämodynamisch schlecht toleriert werden und oft nur sporadisch auftreten (Tung, 2019).

1.2.3. Elektroanatomisches Mapping

Mit der Einführung des dreidimensionalen elektroanatomischen Mappings im Jahr 1997 (Gepstein et al., 1997) gewann die Substrat Modifizierung als ein auf den Patienten maßgeschneiderter Ansatz zunehmend an Bedeutung (Kircher et al., 2018; Koutalas et al., 2015; Tung, 2019). Durch den Einsatz von elektroanatomischen Mappingsystemen können elektrische Signale in Echtzeit der Anatomie des Herzens zugeordnet und visuell dargestellt werden. Während der elektrophysiologischen Untersuchung wird ein Mapping Katheter zunächst unter röntgenologischer Kontrolle in das Herz vorgeschoben. Innerhalb des Herzens erfolgt die weitere Ordnung über ein Magnetfeld, impedanzbasiert mithilfe eines Referenzkatheters, oder durch eine Kombination beider Methoden, wodurch die Strahlenexposition für Patient und Personal im Vergleich zum konventionellen Mapping substantiell reduziert wird (Eckardt & Breithardt, 2009; Packer, 2005). Das Endokard wird dann mit dem Katheter abgetastet, wobei simultan unipolare Ableitungen von den Katheter-Elektroden zu einer Neutralelektrode (z.B. Referenzpatch am Rücken des Patienten) und bipolare Ableitungen zwischen den einzelnen Katheter-Elektroden aufgezeichnet werden. Aus diesen Daten errechnet die Mapping-Software eine dreidimensionale Rekonstruktion des Endokards. Mithilfe farbkodierter Visualisierungen kann dann die zeitliche Ausbreitung der Erregung als Aktivierungsmap und die Spannungsamplituden am jeweiligen Ort als Voltagemap dargestellt werden. In den letzten Jahren kamen zudem ultra-hochauflösende elektroanatomische Mapping-Systeme auf den Markt, die eine noch detailliertere Untersuchung des arrhythmogenen Substrats ermöglichen - insbesondere bei komplexen Rhythmusstörungen ist dies von Bedeutung (Koutalas et al., 2015). In einer retrospektiven Analyse über zwei Jahre war ultra-hochauflösendes elektroanatomisches Mapping (Rhythmia, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) mit einer geringeren Rezidiv-Wahrscheinlichkeit von und einer

niedrigeren Mortalität durch ventrikuläre Tachykardien assoziiert als konventionelles elektroanatomisches Mapping (Carto 3 System, Biosense Webster, Irvine, CA, USA) (Schleberger et al., 2022).

1.2.4. Rhythmia Mapping System

Für diese Arbeit wurde das hochauflösende Mapping System Rhythmia genutzt (Boston Scientific Corp., Marlborough, MA, USA). Abbildung 2 zeigt ein mit dieser Software aufgezeichnetes Aktivierungsmap des rechten Vorhofs. Die Farben indizieren den Zeitpunkt innerhalb einer Aktivierungssequenz zu welchem die Erregung den jeweiligen Ort erreicht. Es werden zuvor Beat-Acceptance-Kriterien bezüglich der Zykluslängen-Stabilität, des Timings relativ zur Referenz, der Elektrodenposition-Stabilität und des Atem-Gatings festgelegt. Punkte, die außerhalb dieser Grenzen liegen, nicht zum Umfeld passen und bei denen es sich wahrscheinlich um Artefakte handelt werden vom System automatisch ignoriert (Nakagawa et al., 2012). Eine manuelle Nachbearbeitung ist möglich und war in einer Studie mit 62 Maps bei ca. 0,02 % der Punkte notwendig (Mantziari et al., 2015). Geortet wird der Mapping-Katheter im Rhythmia System durch ein Hybridlokalisierungssystem, welches sowohl magnetische (bis auf ≤ 1 mm genau), als auch Impedanz-basierte (bis auf ≤ 2 mm genau) Ortung ermöglicht (Sohns et al., 2016). Semitransparent im rechten Vorhof ist in Abbildung 2 auch der verwendete Mapping Katheter Intellamap Orion (Boston Scientific Corp., Marlborough, MA, USA) zu sehen. Dabei handelt es sich um einen bidirektional steuerbaren Katheter mit einem maximalen Schaft-Durchmesser von 0,8 mm. Dieser hat die Form eines Korbes mit 8 Streben, welche jeweils 8 Elektroden in einem Abstand von 2,5 mm enthalten. Insgesamt hat ein Intellamap Orion Katheter demnach 64 Elektroden. Der Durchmesser des Korbes kann zwischen 3 mm und 22 mm variiert werden. Durch die hohe Dichte an Elektroden wird eine hohe Auflösung der gesammelten Punkte erreicht und es werden Störsignale vermindert. Das typische Grundrauschen an der Signalstation beträgt weniger als 0,01 mV (Nakagawa et al., 2012).

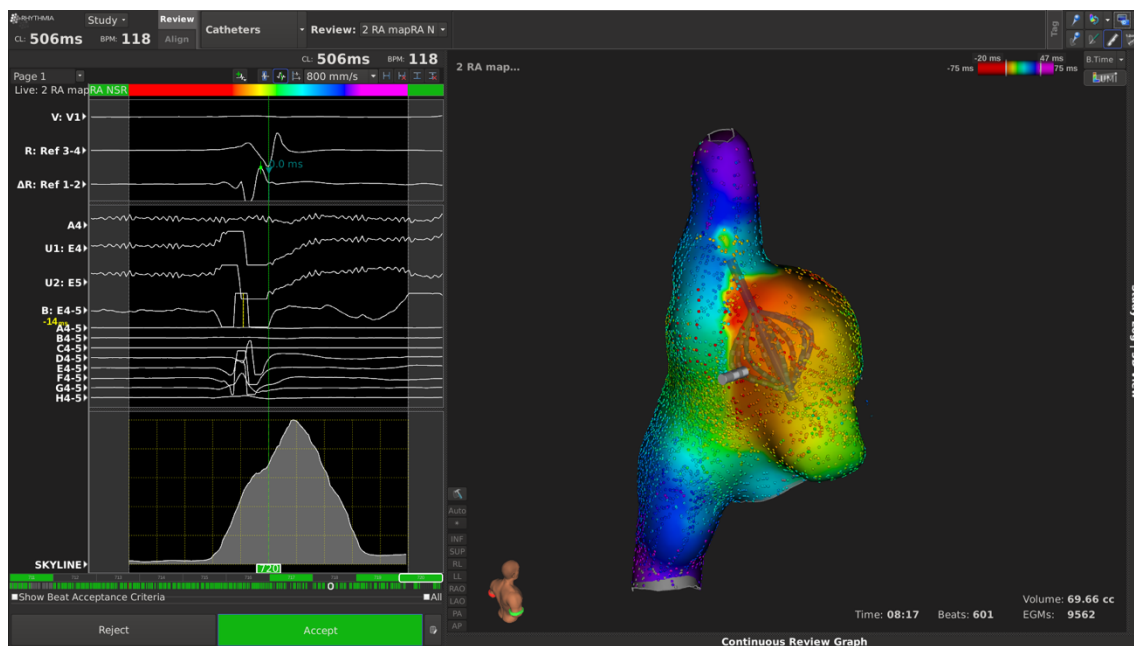


Abbildung 2: Aktivierungsmap des rechten Vorhofs

Diese Abbildung zeigt exemplarisch eine Aktivierungsmap eines rechten Vorhofs innerhalb der Rhythmia Software (Boston Scientific Corp., Marlborough, MA, USA; Version Nr. 3.0.0.4). Die farbliche Kodierung stellt den Erregungszeitpunkt des jeweiligen Gewebes innerhalb einer Aktivierungssequenz dar. Im Inneren des Maps ist semitransparent der korbformige Intellamap Orion Mapping-Katheter (Boston Scientific Corp., Marlborough, MA, USA) projiziert.

1.2.5. Unipolare versus bipolare Messung

Wie bereits in Kapitel 1.2.3. beschrieben, gibt es zwei Möglichkeiten zur Messung der extrazellulären elektrischen Aktivität mit einem Multielektroden-Mappingkatheter.

Beim bipolaren Mapping wird der Spannungsunterschied zwischen zwei dicht beieinander liegenden Elektroden gemessen. Dadurch wird nur der lokale Spannungsabfall in der unmittelbaren Umgebung der Elektroden erfasst. Vorteile sind, dass Fernfeldartefakte weitgehend ausgeblendet werden. Nachteile sind geringere, vom Inter-Elektroden-Abstand abhängige Amplituden und eine höhere Abhängigkeit von der Orientierung der Elektroden zum elektrischen Erregungsfeld und zur Myokardfaserausrichtung (Anter & Josephson, 2016; Nairn et al., 2020; Ndrepepa et al., 1995; Schuler et al., 2013).

Beim unipolaren Mapping wird hingegen das elektrische Potenzial einer einzelnen Elektrode relativ zu einer Referenzelektrode gemessen. Dies erfasst die gesamte elektrische Aktivität im umliegenden Gewebe. Vorteile sind höhere Amplituden und die

Möglichkeit spannungsarme Areale zu detektieren. Nachteile sind mögliche Störsignale aus der Ferne (Nairn et al., 2020). Eine histologisch kontrollierte Studie zeigte, dass das unipolare Mapping bessere Ergebnisse bei der Identifikation von Fibrose-Arealen erzielt als das bipolare Mapping (Glashan et al., 2022). Auch bei der Detektion von komplex fraktionierten atrialen Elektrogrammen, die auf Zonen langsamer Erregungsleitung hinweisen, erwies sich das unipolare Mapping als überlegen (Lau et al., 2015).

Beide Mapping-Methoden haben also spezifische Vor- und Nachteile. In der klinischen Anwendung werden sie oft kombiniert, um ein umfassendes Bild der elektrischen Aktivität zu erhalten. Eine an Schweinen durchgeführte Mapping-Studie mit anschließender Myokardbiopsie ergab, dass eine Kombination der Informationen von uni- und bipolarem Voltage Mapping die Sensitivität der Narbenidentifikation um 93% erhöht (Glashan et al., 2019).

1.3. Mapping und Ablation ventrikulärer Tachykardie

Die Ablation ventrikulärer Tachykardien stellt eine anspruchsvolle Herausforderung dar, insbesondere bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen, bei denen Arrhythmien oft durch Reentry-Mechanismen verursacht werden, da die Anwendung von Mapping-Strategien durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt wird. Dazu zählen die Fähigkeit, die klinische Tachykardie reproduzierbar zu induzieren, eine potenzielle Induktion multipler, möglicherweise nicht klinisch relevanter ventrikulärer Tachykardien und die hämodynamische Tolerierbarkeit der induzierten Tachykardie.

Bei hämodynamisch tolerierbaren anhaltenden Reentry- oder meist fokalen ventrikulären Tachykardien ist das Activation Sequence Mapping der Goldstandard zur Darstellung von Reentry-Schaltkreisen oder Foci. Bei hämodynamisch stabilen ventrikulären Tachykardien kann Entrainment Mapping helfen, diese zu charakterisieren. Wenn die Tachykardie nicht induzierbar, nicht anhaltend oder hämodynamisch unverträglich ist, sind die genannten Mappingstrategien jedoch nicht ohne weiteres zielführend. In diesem Fall kann Pace Mapping angewandt werden, bei dem ein Vergleich des Oberflächen-EKGs der klinischen ventrikulären Tachykardie mit dem Oberflächen-EKG unter Stimulation vom Ablationskatheter aus erfolgt. Der Nachweis einer 12-Kanal-QRS-Morphologie, die der Morphologie der ventrikulären Tachykardie ähnelt oder im Idealfall mit ihr identisch ist, leitet die Ablation an der betreffenden Stimulationsstelle. Auch das Substrate Mapping wird in diesem Fall vermehrt genutzt.

Bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie wird die Mehrzahl der auftretenden ventrikulären Tachykardien durch Reentry-Mechanismen verursacht. Der Reentry-Schaltkreis befindet sich fast immer in Bereichen mit niedriger Spannung und langsamer Reizleitung in Randzonen mit überlebenden Myozytenbündeln um dichte Myokardfibrose. Daher spielt die Substratmodifikation, die auf eine Veränderung des arrhythmogenen Substrats abzielt, eine wichtige Rolle. Hierbei werden Areale mit niedriger Spannungsamplitude und abnormalen Elektrogrammen, wie fraktionierten Potenzialen, Doppelpotenzialen und späten Potentialen, gezielt abladiert (Koutalas et al., 2015).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Sichtbarkeit und Projektion von arrhythmogenem Substrat bei Änderung der Erregungsausbreitungsrichtung durch elektrische Stimulation variiert (Anter et al., 2020; Chierchia et al., 2021; Jadidi et al., 2012; C. A. Martin et al., 2019; Nguyễn et al., 2018; Tung et al., 2016). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Reizleitung entlang der Herzfasern in der Regel schneller verläuft als quer dazu (Roberts et al., 1979; Spach et al., 1981). Zusätzliches Substrate Mapping unter Pacing könnte demnach dabei helfen, das arrhythmogene Substrat vollständiger zu identifizieren (Anter et al., 2020; C. A. Martin et al., 2019; Tung et al., 2016).

1.4. Bekannte Einflüsse auf Leitungsparameter im Herzen

Ein fundiertes Verständnis der physiologischen Reizleitung im Herzen ist entscheidend für die Entwicklung effektiver Therapiestrategien für Herzrhythmusstörungen.

Allerdings liegen bislang nur unvollständige Daten zu Leitungsparametern wie Leitungsgeschwindigkeit und Spannungsamplitude in den verschiedenen Herzhöhlen gesunder Herzen vor. Frühere Studien konzentrierten sich entweder auf isolierte Regionen, wie die rechte epikardiale Vorhofwand (Hansson, 1998), oder beispielsweise auf Patienten mit Reentry-Kreisen bei ischämischer Kardiomyopathie (R. Martin et al., 2018). Kléber et al. beobachteten Veränderungen der linksventrikulären Erregungsgeschwindigkeit während induzierter Ischämie in isolierten Schweineherzen (Kléber et al., 1986). Keine dieser Studien liefert jedoch einen umfassenden Datensatz mit Referenzwerten und Vergleichen der physiologischen Leitungsgeschwindigkeit und Spannungsamplitude in allen vier Herzkammern.

Es ist allgemein bekannt, dass elektrophysiologische Parameter wie Leitungsgeschwindigkeit und Spannungsamplitude keine statischen Größen sind, sondern durch Faktoren wie Herzfrequenz und Stimulationsbedingungen beeinflusst werden. Das Konzept der Leitungsgeschwindigkeits-Restitution, bei dem die Leitungsgeschwindigkeit bei höheren Frequenzen typischerweise abnimmt, ist in der Literatur gut dokumentiert (Bian & Tung, 2006; Honarbakhsh et al., 2019; Kondratyev et al., 2007; Weber et al., 2011). Dieses Phänomen ist entscheidend für das Verständnis der Stabilität von Wiedereintrittskreisen bei Herzrhythmusstörungen.

Wie bereits in Kapitel 1.3 beschrieben, ist die Sichtbarkeit und Projektion von arrhythmogenem Substrat oft von der Stimulationsrichtung abhängig (Anter et al., 2020; Chierchia et al., 2021; Jadidi et al., 2012; C. A. Martin et al., 2019; Nguyễn et al., 2018; Tung et al., 2016).

Um die physiologischen Leitungsverhältnisse und die durch ein im klinischen Alltag routinemäßig eingesetztes elektrisches Pacing hervorgerufenen Veränderungen adäquat interpretieren zu können, ist ein umfassendes Verständnis der physiologischen Schwankungen von Leitungsparametern während dieses Prozesses erforderlich.

1.5. Zielsetzung

Die vorliegenden Publikationen untersuchen diese wichtigen Aspekte der kardialen Elektrophysiologie im gesunden Herzen mittels hochauflösendem dreidimensionalem elektroanatomischem Mapping. Das Ziel war die Ermittlung und der Vergleich von Referenzwerten für die Leitungsgeschwindigkeit und die Spannungsamplitude in allen vier Herzhöhlen und deren separaten Wänden im Schweineherz in vivo. Weiterhin wurde untersucht, ob beide Parameter im gesunden Myokard miteinander korrelieren und wie sie durch eine Änderung der Herzfrequenz und Erregungsausbreitungsrichtung während elektrischer Stimulation beeinflusst werden. Gestützt auf die Ergebnisse der Publikationen bewertet die vorliegende Arbeit, ob eine Ergänzung des Substrate Mappings um weitere Maps mit durch Pacing induzierten alternativen Erregungsausbreitungsrichtungen sinnvoll ist, um ventrikuläre Reentry-Tachykardien effektiver behandeln zu können.

2. Methoden

2.1. Studiendesign

Im Rahmen dieser experimentellen Studie wurden vier gesunde juvenile Schweine unter Analgosedierung mit einem hochauflösenden elektroanatomischen Mapping-System elektrophysiologisch untersucht. Die Messungen wurden in vivo sowohl im intrinsischen Sinusrhythmus als auch unter Pacing von verschiedenen Herzhöhlen aus und mit unterschiedlichen Zykluslängen durchgeführt. Dabei wurden jeweils 3D-Simulationen sogenannte Maps erstellt, welche den elektrischen Erregungsablauf und Spannungsdifferenzen im Myokard farblich anzeigen. Die Map-Oberflächen wurden dann in kreisförmige Flächen unterteilt, für die jeweils die lokale Leitungsgeschwindigkeit und Spannungsamplitude berechnet wurde. Anschließend wurde untersucht, welchen Einfluss eine elektrische Stimulation von verschiedenen Lokalisationen und mit unterschiedlichen Frequenzen auf die Erregungsleitung hat. Die Durchführung der Tierversuche wurde von der Regierung von Oberbayern genehmigt (ROB-55.2-2532.Vet_02-17-174, genehmigt am 06.06.2018).

2.2. Versuchstiere

Die Messungen wurden an vier gesunden jungen Schweinen (Deutsche Landrasse gekreuzt mit Pietrain) durchgeführt. Die Tiere stammten aus dem Lehr- und Versuchsgut Oberschleißheim der Tierärztlichen Fakultät der LMU München (St. Hubertusstraße 12, 85764 Oberschleißheim). Die Versuche wurden im Zentrum für präklinische Forschung am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (Ismaninger Straße 22, 81675 München) durchgeführt. Vor Beginn der Experimente wurde eine Akklimatisierungszeit von mindestens sieben Tagen eingehalten. Die Schweine wurden in Gruppen unter konventionellen hygienischen Bedingungen in einer AAALAC-akkreditierten Tieranlage untergebracht. Am Tag vor der Operation erfolgte eine nicht-invasive Begutachtung der Tiere durch einen Tierarzt des Instituts, wobei insbesondere auf respiratorische und gastrointestinale Besonderheiten geachtet wurde. Nur als gesund empfundene Tiere wurden in die Versuche einbezogen. Der Versuch wurde als Finalversuch mit nachfolgender Euthanasie der noch narkotisierten Schweine durchgeführt.

2.3. Anästhesie

Die elektrophysiologischen Untersuchungen wurden in vivo unter Vollnarkose und maschinell kontrollierter Beatmung durchgeführt. Vor dem Eingriff erfolgte ein präoperatives Fasten für maximal 12 Stunden bei freiem Zugang zu Wasser. Die Sedierung erfolgte intramuskulär mit Ketamin (10-15 mg/kg), Azaperon (2 mg/kg) und Atropin (1 mg). Die Narkose wurde mit 1 % Propofol i.v. eingeleitet und mit 2 % Propofol i.v. aufrechterhalten. Zur intraoperativen Antikoagulation wurde Acetylsalicylsäure (250 mg i.v.) und Heparin (150 IE/kg i.v. als Bolus und 200 IE/ml i.v. als kontinuierliche Tropfinfusion in Abhängigkeit von der aktivierten Gerinnungszeit mit Ziel > 300 Sekunden) verabreicht. Die intraoperative Analgesie wurde durch Fentanylboli (0,015 mg/kg i.v.) alle 20-30 Minuten gewährleistet und vor dem ersten Schnitt wurde Metamizol (40-50 mg/kg i.v.) verabreicht. Elektrokardiogramm und Blutdruck wurden kontinuierlich überwacht. Die Sedierungsdosis blieb während der gesamten Dauer der Kartierung konstant, um vergleichbare Bedingungen zwischen den verschiedenen Messungen zu gewährleisten. Im Anschluss an die Messungen wurden die Tiere unter Vollnarkose mit einer Überdosis Pentobarbital (40 mg/kg i.v.) euthanasiert.

2.4. Thorakotomie

Bei drei von vier Schweinen wurde eine linksseitige Thorakotomie durchgeführt, um zusätzlich zum endokardialen Pacing eine epikardiales Pacing zu ermöglichen. Zuvor wurde eine Nervenblockade mit einer kombinierten Lösung (10 ml) aus 2% Xylocain und 0,75% Bupivacain durchgeführt. Atracurium (0,3-0,6 mg/kg i.v.) wurde verabreicht, um die Interkostalmuskulatur vor der Öffnung des Thorax zu entspannen. Der ca. 15-20 cm lange Hautschnitt erfolgte über dem 3.-4. Interkostalraum. Es folgte die Eröffnung des Zwischenrippenbereiches bis hin zur Freilegung des Herzbeutels in Apexnähe. Das Perikard wurde freipräpariert und mittels Haltenähten fixiert.

2.5. Gefäßzugänge

Für den venösen Zugang wurden Venenkanülen in den Vv. femoralis und jugularis gelegt. Die Kathetereinführung erfolgte unter röntgenologischer Durchleuchtung. Der Mapping-Katheter wurde zunächst transvenös in das rechte Herz eingeführt, und dann für die linksseitigen Messungen über einen transseptalen Zugang ins linke Herz vorgeschoben. Der Pacing-Katheter wurde für eine endokardiale rechtsatriale, rechtsventrikuläre oder linksatriale Stimulation transvenös im Koronarsinus platziert und für eine endokardiale linksventrikuläre Stimulation arteriell platziert. Das epikardiale Pacing erfolgte über eine manuelle Katheteranlage am thorakotomierten Herzen. Der Referenzkatheter wurde transvenös jeweils entweder im rechten Vorhof oder im Koronarsinus platziert.

2.6. Elektroanatomisches Mapping und Pacing

Zum Kartieren der Herzhöhlen wurde das Mapping-System Rhythmia (Boston Scientific Corporation, Marlborough, Massachusetts, USA) in Kombination mit dem proprietären Mapping-Katheter Intellamap Orion (Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA) verwendet. Das elektroanatomische Aktivierungs- und Voltage-Mapping wurde während intrinsischem Sinusrhythmus und mit epi- und endokardialen Pacing von verschiedenen Lokalisationen aus durchgeführt. Dabei wurde jeweils pro Map eine konstante Stimulationsrate zwischen 120 und 171 Schlägen pro Minute (engl. Beats per minute, bpm) beibehalten (siehe Tabelle 1 für eine Übersicht der aufgezeichneten Maps mit mittlerer Herzfrequenz während der jeweiligen Mapping-Prozedur). Aus Gründen des Tierschutzes waren die Kartierungskonstellationen begrenzt. Zur elektrischen Stimulation wurde der EPS320 Cardiac Stimulator (MicroPace Pty Ltd, Homebush West, Australien) verwendet. Ein OEC 9800 C-Bogen (General Electric Healthcare, Chicago, IL, USA) wurde zur röntgenologisch kontrollierten Kathetereinbringung verwendet.

Intrinsischer Sinusrhythmus / Stimulations-Ort						
Mapping-Ort	Intrinsischer Sinus Rhythmus	RA	LA	RV	LV	
	RA	115, 115, 120, 134, 130, 95, 145	145epi, 145epi, 145epi, 120endo, 146endo	145epi, 145epi, 145epi		
	LA	86, 90, 145, 171	145endo, 171endo			
	RV	104, 95, 135, 150, 110, 132	145endo, 145epi, 146endo	145epi		145endo, 170endo, 146endo
	LV	122, 130, 120, 86	145epi, 145epi, 145epi		145epi	145epi, 145endo

Tabelle 1: Mapping-Protokoll

Mittlere Herzfrequenz während der durchgeführten Mapping-Prozeduren. Die Spalten stellen den Ort der elektrischen Stimulation dar. Die Zeilen stellen den Ort des Mappings dar. Abk.: RA = rechtes Atrium, LA = linkes Atrium, RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel, epi = epikardial, endo = endokardial

2.7. Nachbearbeitung in Rhythmia

Im Anschluss an die elektrophysiologischen Untersuchungen erfolgte eine sorgfältige manuelle Überprüfung der annotierten Schläge, um ihre Plausibilität sicherzustellen. Sofern erforderlich, wurde eine Re-Annotation in der Rhythmia-Software (Boston Scientific Corp., Marlborough, MA, USA; Version 3.0.0.4) vorgenommen. Die Identifizierung von Übergängen zu anderen Herzkammern, Arterien und Venen erfolgte anhand der Morphologie und Amplitude der Elektrogramme. Diese wurden als Cutouts markiert. Für Maps im Sinusrhythmus wurde die durchschnittliche Herzfrequenz anhand des aufgezeichneten Verlaufs approximiert.

2.8. Berechnung lokaler Leitungsgeschwindigkeit und Spannungsamplituden

Um aus den gemessenen Aktivierungszeiten lokale Leitungsgeschwindigkeiten und Spannungsamplituden zu berechnen und dabei die Variabilität der Erregungsausbreitungsrichtung zu berücksichtigen, wurden kreisförmige Areale mit einem Radius von etwa 5 mm auf den Map-Oberflächen definiert. Hierfür wurden die Maps in ParaView (Version 5.8.0 und 5.10.0, Kitware Inc., Clifton Park, NY, USA)

visualisiert und mithilfe dieser Software per Python Skript sphärische Filter auf der gekrümmten Herzoberfläche verteilt (weiß in Abbildung 3) (Ayachit, 2015; Hansen & Johnson, 2005). Die zuvor bestimmten Cutouts (blau in Abbildung 3) wurden dabei freigelassen. Um die verschiedenen Wände jeder Kammer separat zu bewerten, erstellten wir zusätzliche Simulationen, die jeweils nur die septalen, lateralen, posterioren, anterioren kreisförmigen Bereiche im Falle der Ventrikel und des linken Atriums sowie den superioren Teil der Vorhöfe umfassen.

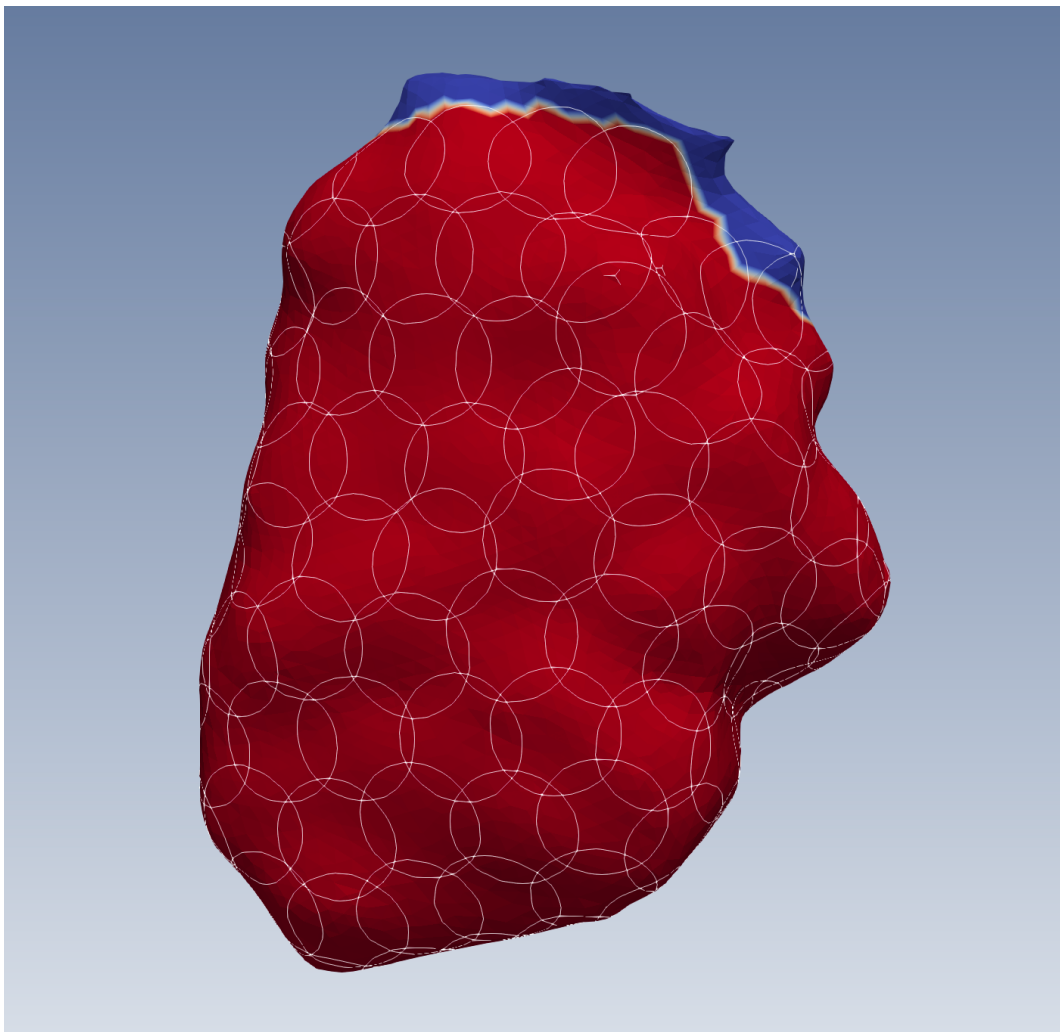


Abbildung 3: Linker Ventrikel mit kreisförmigen Markierungen

Beispiel des linken Ventrikels (rot) mit kreisförmigen Markierungen zur Berechnung der lokalen Leitungsgeschwindigkeiten und Spannungsamplituden in der ParaView Software (Version 5.8.0 und 5.10.0, Kitware Inc., Clifton Park, NY, USA). Blau markiert ist der Cutout, in diesem Fall der Übergang zum linken Vorhof und zur linksventrikulären Ausflusstrakt, in dem keine Kreise platziert wurden.

Für jeden kreisförmigen Bereich wurde die mittlere Spannungsamplitude sowie die Leitungsgeschwindigkeit berechnet. Die Leitungsgeschwindigkeit wurde ermittelt, indem der theoretische Durchmesser des kreisförmigen Bereichs durch die Zeitdifferenz zwischen der ersten und der letzten Aktivierung innerhalb des Bereichs dividiert wurde, wodurch die Variabilität der Erregungsausbreitungsrichtungen berücksichtigt wurde (Formel 1).

$$\text{Leitungsgeschwindigkeit} = \frac{2 * \sqrt{\frac{\text{Flächeninhalt}}{\pi}}}{\text{letzter} - \text{erster Aktivierungszeitpunkt}}$$

Formel 1 Leitungsgeschwindigkeit im kreisförmigen Bereich

Zur Verarbeitung und Analyse der umfangreichen Datenmenge wurde ein selbst entwickeltes Python-Skript eingesetzt. Dieses Skript automatisierte die Extraktion und Strukturierung der Rohdaten aus den ParaView-Simulationen und implementierte Algorithmen zur Berechnung der Leitungsgeschwindigkeit und Spannungsamplitude für jedes kreisförmige Areal, um die effiziente Verwaltung und Abfrage der 268 744 Messpunkte zu gewährleisten.

2.9. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde unter Verwendung der statistischen Programmiersprache R, Version 4.1.2 (R Core Team, 2021) und R Studio, Version 2022.07.2 Build 576 (RStudio Team, 2020), durchgeführt. Zur Bewältigung der komplexen statistischen Analysen wurde ein umfassendes R-Skript entwickelt. Dieses Skript implementierte linear mixed effects models und führte automatisiert Post-hoc-Tests durch. Es wurden spezielle Funktionen zur Berechnung und Visualisierung der verschiedenen Differenzmaße (absolute Differenzen, Differenzverhältnisse, relative Änderungen) entwickelt. Das Skript integrierte zudem Routinen zur automatisierten Erstellung von publikationsfähigen Grafiken und Tabellen sowie Funktionen zur Modelldiagnostik. Diese maßgeschneiderte Softwarelösung ermöglichte eine effiziente und reproduzierbare Analyse des umfangreichen Datensatzes unter Berücksichtigung der spezifischen Anforderungen der Studie.

Die Beziehung zwischen der Leitungsgeschwindigkeit bzw. der Spannungsamplitude und den Faktoren Mapping-Ort, Stimulations-Ort und Herzfrequenz wurde mittels linear mixed effects models unter Verwendung des Softwarepakets lme4 (Bates et al., 2015, 2022) untersucht, da wiederholte Messungen und eine unterschiedliche Anzahl an Beobachtungen von vier Individuen vorlagen. Die Herzfrequenz und der Mapping-Ort bzw. eine Kombination aus Mapping- und Stimulations-Ort wurden als fixed effects behandelt. Die Variable Individuum wurde als random effect gesetzt, um mögliche interindividuelle Variationen zu berücksichtigen. Es wurde kein Interaktionsterm verwendet, da wir annehmen, dass die Herzfrequenz in jeder Herzkammer den gleichen Effekt hat. Nach initialer explorativer Untersuchung wurde die Geschwindigkeit vor Anwendung des linear mixed effects model logarithmisch transformiert, um eine Normalverteilung zu gewährleisten.

Für die Post-hoc-Tests und Vergleiche wurde auf die Softwarepakete lmerTest (Kuznetsova et al., 2017, 2022) und emmeans (Lenth, 2022) zurückgegriffen. Dies ermöglichte den Vergleich der geschätzten Mittelwerte der Antwortvariablen für alle Ebenen der betrachteten erklärenden Variablen. Zur Anpassung an Mehrfachvergleiche wurde Tukey's HSD für alle paarweisen Vergleiche sowie Sidak für gezielte Vergleiche verwendet.

Die Ergebnisse der Post-hoc-Tests wurden auf der ursprünglichen Skala angegeben. Alle mit Hilfe eines linear mixed effects models berechneten Werte wurden als Schätzwerte bezeichnet und in der Form (Schätzung $\pm$ Standardfehler, p-Wert) angegeben. Alle Werte wurden, je nach Kennzeichnung, auf eine Herzfrequenz von 90 oder 145 bpm normalisiert. 95 % Konfidenzintervalle wurden angegeben, wenn dies ausdrücklich vermerkt ist. Korrelationen wurden über den Pearson-Korrelationskoeffizienten getestet und im Format (r (Freiheitsgrade) = r-Statistik, p = p-Wert) angegeben. Geschwindigkeitswerte von mehr als 6 m/s wurden als Ausreißer definiert und bei den Berechnungen nicht berücksichtigt. Die Signifikanzschwelle wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Es wurden in den Publikationen nur unipolare Signale angegeben.

Zusätzlich zur Analyse der Pacing-induzierten Änderungen der Leitungsgeschwindigkeit und Spannungsamplitude im Gesamt-Map oder in den Wandsegmenten mit Hilfe des linear mixed effects models wurden auch lokale Differenzen untersucht, indem die absoluten Unterschiede zwischen den entsprechenden Kreisen der Maps verglichen wurden, sofern die Aufzeichnungen einen direkten Vergleich zuließen. Die untersuchten Parameter sind:

Der Mittelwert der absoluten Differenzen, um die Größe der Änderungen zu bestimmen:

$$\text{Mittelwert der absoluten Differenzen} = \frac{\sum |\text{Pacewert} - \text{intrinsischer Wert}|}{\text{Anzahl der Kreise}}$$

Formel 2 Mittelwert der absoluten Differenzen

Das absolute Differenzverhältnis, um die Größe der Änderungen relativ zum jeweiligen Mittelwert unter Sinusrhythmus zu bestimmen:

$$\text{Verhältnis der absoluten Differenzen} = \frac{\text{Mittelwert der absoluten Differenzen}}{\text{Mittelwert der intrinsischen Werte}}$$

Formel 3 Verhältnis der absoluten Differenzen

Box-Plots der prozentualen Unterschiede der einzelnen Kreise relativ zum mittleren intrinsischen Sinusrhythmus innerhalb des Maps:

$$\text{Relative Änderung} = \frac{\text{Pacewert} - \text{intrinsischer Wert}}{\text{Mittelwert der intrinsischen Werte}} \times 100\%$$

Formel 4 Relative Änderung

Der Interquartilsabstand (engl. interquartile range, IQR) der relativen Veränderung zum jeweiligen intrinsischen Wert:

$$\text{IQR der relativen Änderungen} = \text{IQR}\left(\frac{\text{Pacewert} - \text{intrinsischer Wert}}{\text{intrinsischer Wert}}\right)$$

Formel 5 IQR der relativen Änderung

3. Veröffentlichungen



Journal of
Clinical Medicine



Article

Electroanatomical Conduction Characteristics of Pig Myocardial Tissue Derived from High-Density Mapping

Theresa Isabelle Wilhelm ^{1,2,†} , Thorsten Lewalter ^{1,†}, Johannes Fischer ³, Judith Reiser ³ , Julia Werner ³ , Christine Baumgartner ³ , Lukas Gleirscher ¹, Petra Hoppmann ⁴, Christian Kupatt ⁴ , Klaus Tiemann ^{1,4} and Clemens Jilek ^{1,4,*}

- ¹ Peter-Osypka Heart Centre Munich, Internistisches Klinikum München Süd, 81379 Munich, Germany; thorsten.lewalter@ikms.de (T.L.)
- ² Medical Graduate Center, School of Medicine, Technical University of Munich, 81675 Munich, Germany
- ³ Center for Preclinical Research, University Hospital Rechts der Isar, Technical University of Munich, 81675 Munich, Germany
- ⁴ Department of Internal Medicine I, University Hospital Rechts der Isar, Technical University of Munich, 81675 Munich, Germany
- * Correspondence: research@jilek.de
- † These authors contributed equally to this work.



Citation: Wilhelm, T.I.; Lewalter, T.; Fischer, J.; Reiser, J.; Werner, J.; Baumgartner, C.; Gleirscher, L.; Hoppmann, P.; Kupatt, C.; Tiemann, K.; et al. Electroanatomical Conduction Characteristics of Pig Myocardial Tissue Derived from High-Density Mapping. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 5598. <https://doi.org/10.3390/jcm12175598>

Academic Editors: Gianfranco Mitacchione, Antonio Cumis, Giovanni Battista Forleo and Jeffrey L. Anderson

Received: 25 May 2023
Revised: 19 August 2023
Accepted: 22 August 2023
Published: 28 August 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Ultra-high-density mapping systems allow more precise measurement of the heart chambers at corresponding conduction velocities (CVs) and voltage amplitudes (VAs). Our aim for this study was to define and compare a basic value set for unipolar CV and VA in all four heart chambers and their separate walls in healthy, juvenile porcine hearts using ultra-high-density mapping. Methods: We used the Rhythmia Mapping System to create electroanatomical maps of four pig hearts in sinus rhythm. CVs and VAs were calculated for chambers and wall segments with overlapping circular areas (radius of 5 mm). Results: We analysed 21 maps with a resolution of 1.4 points/mm². CVs were highest in the left atrium (LA), followed by the left ventricle (LV), right ventricle (RV), and right atrium (RA). As for VA, LV was highest, followed by RV, LA, and RA. The left chambers had a higher overall CV and VA than the right. Within the chambers, CV varied more in the right than in the left chambers, and VA varied in the ventricles but not in the atria. There was a slightly positive correlation between CVs and VAs at velocity values of <1.5 m/s. Conclusions: In healthy porcine hearts, the left chambers showed higher VAs and CVs than the right. CV differs mainly within the right chambers and VA differs only within the ventricles. A slightly positive linear correlation was found between slow CVs and low VAs.

Keywords: conduction velocity; voltage; ultra-high-density mapping; heart; pig

1. Introduction

Cardiac arrhythmias are a disruption of the normal cardiac rhythm and can range from simple changes in heart rate to complex fibrillation events. They may result in various clinical symptoms, from reduced physical resilience to sudden cardiac arrests [1]. Atrial fibrillation is the most common sustained arrhythmia, affecting 0.51% of the world's population. Its worldwide prevalence has increased by 33% over the past 20 years and is expected to rise by >60% in the coming 30 years [2].

Re-entry mechanisms cause many cardiac arrhythmias. The zones of slow conduction play a key role in developing and maintaining reentrant tachycardias [1,3–5]. Therefore, treatment by catheter ablation involves the ablation of slow conduction or low voltage zones [6] that can be identified with ultra-high-density mapping systems [7].

Until recently, there have been few, mostly incomplete data on conduction velocities in healthy hearts.

Hansson et al. collected data from the right atrial wall with an epicardial electrode array [8]. Martin et al. measured conduction velocities and electrogram amplitudes in different sections of re-entry circuits, mainly among patients with ischemic cardiomyopathy [5]. Kléber et al. observed the time course of left ventricular conduction velocity changes during induced ischemia in isolated porcine hearts [9].

None of these studies provided an overall approach with reference values or comparisons between physiological conduction velocity and voltage amplitude in all four heart chambers. Characterizing normal heart electrical physiology is crucial to distinguish between physiological and diseased patterns.

In this study, we aimed to define and compare a basic value set for unipolar conduction velocities and voltage amplitudes in all four heart chambers and their separate walls in healthy, in vivo porcine hearts using ultra-high-density mapping. In addition, we analysed whether conduction velocity and voltage amplitude are correlated in healthy hearts. Our velocity calculations for the three-dimensional myocardial surface were based on overlapping circular areas.

2. Materials and Methods

Experimental data were collected from four juvenile healthy swine (German Landrace x Pietrain; 31–41 kg (mean 36 kg), 3–4 months old), two of which were female (pigs 3 and 4). The study was approved by the government of Bavaria (ROB-55.2-2532.Vet_02-1 7-174).

2.1. Electroanatomical Mapping

Electrophysiological studies were performed in vivo under general anaesthesia and mechanical ventilation during intrinsic sinus rhythm. Sedation was administered intramuscularly with ketamine (10–15 mg/kg), azaperone (2 mg/kg), and atropine (1 mg). Anaesthesia was introduced with 1% and maintenance with 2% propofol i.v. We administered acetylsalicylic acid (250 mg i.v.) and heparin (150 IE/kg i.v. as a bolus and 200 IU/mL i.v. as continuous drip infusion depending on activated clotting time) for intraoperative anticoagulation after the sheath was placed. Intraoperative analgesia was provided by fentanyl boluses (0.015 mg/kg i.v.) every 20–30 min, and metamizole (40–50 mg/kg i.v.) was administered before the first incision. Transvenous catheters were inserted under fluoroscopic guidance. Access to the left heart was gained via a transseptal approach. Electroanatomical mapping was performed during sinus rhythm using Rhythmia, an ultra-high-density mapping system (Boston Scientific Corp., Marlborough, MA, USA), and its proprietary, 64-lead, multi-electrode basket mapping catheter Intellimap Orion (Boston Scientific Corp., USA). The sedation dosage was constant throughout the whole period of mapping to ensure comparable conditions between the different maps. The catheter is bidirectionally steerable and consists of eight splines, each containing eight electrodes spaced 2.5 mm apart [10].

2.2. Post-Processing in Rhythmia

After completing the electrophysiological studies, the annotated beats were manually checked for plausibility and, if necessary, reannotated in Rhythmia to specifically ensure that no His–Purkinje-system signals were falsely annotated. Transitions to other cardiac chambers, arteries, and veins were identified based on the morphology and amplitude of electrograms and marked as cutouts (blue in Figure 1). The mean heart rate was calculated for each mapping procedure.

2.3. Calculation of Local Conduction Velocity and Voltage Amplitude

To compute local conduction velocities and voltage amplitudes from the measured activation times while considering the variability of wavefront directions, we defined circular areas with an approximately 5 mm radius on the map surfaces and left out the cutouts. We used spherical filters from ParaView (v.5.8.0 and 5.10.0, Kitware Inc., New York, NY, USA) to create circular areas on the curved heart surface [11,12], as shown in

Figure 1. Additional simulations were created for each heart chamber, where the circles only cover the septal, lateral, posterior, or anterior region in the case of ventricles plus the superior of the atria, respectively.

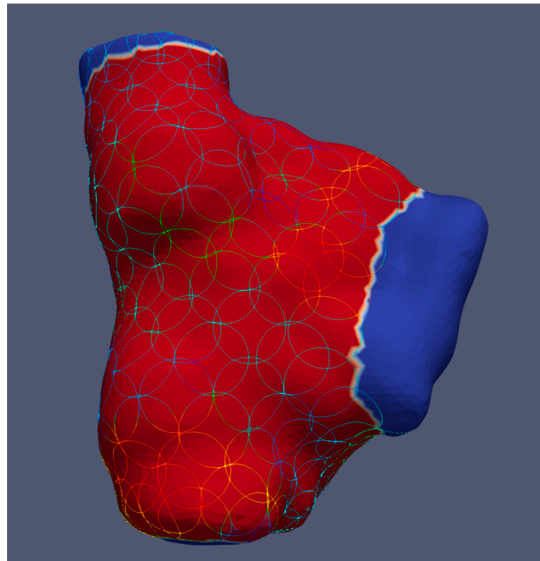


Figure 1. Example of a right atrium showing circular areas for calculating local conduction velocities and voltage amplitudes in ParaView. The blue colour indicates transitions to the venae cavae and right ventricle, where no circles are placed.

The mean voltage amplitude and conduction velocity of the covered map surface were calculated for each sphere. We divided the theoretical circle diameter, determined from the actual circular surface area, by the time difference between the first and last activations in each area to calculate conduction velocity, as seen in (1).

$$\text{conduction velocity} = \frac{2 \times \sqrt{\frac{\text{area}}{\pi}}}{\Delta \text{activation}} \quad (1)$$

All values and metadata were calculated and exported from ParaView using a custom-written Python script.

2.4. Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the statistical programming language R, v4.1.2 [13].

The relationship between conduction velocity and voltage amplitude, respectively, with the two factors mapping location and heart rate, was investigated by means of linear mixed effects analysis using lme4 [14,15] since repeated measurements, and a varying number of observations were obtained from four individuals. Mapping location and heart rate were used as fixed effects (with no interaction term). As a random effect, we used random intercepts for the pigs to account for inter-individual variation. The velocity was log-transformed in the linear model to obtain a normal distribution.

We used the lmerTest [16,17] and emmeans [18] packages for post hoc tests and comparisons, i.e., to compare the estimated mean values of the response variables for all levels of the explanatory variable under consideration. Tukey's HSD was used for all pairwise comparisons and Sidak for targeted comparisons to adjust for multiple comparisons.

Post hoc test results are reported on the original scale. All estimated values are provided for a heart rate of 90 bpm. Estimates are reported in the format (estimate $\pm$ standard error,

p -value). Correlations were tested via Pearson's correlation coefficient, reported in the format (r (degrees of freedom) = r -statistic, $p = p$ -value). Velocity values of >6 m/s were defined as outliers and ignored in the calculations. The p -values of <0.05 were considered significant. Measured amplitude values are reported as unipolar signals.

3. Results

A total of 21 maps were analysed, each consisting of 5632 ± 295 measurement points. The map surfaces had 131 ± 8 spheres, each covering an area of $77.8 \text{ mm}^2 \pm 0.05$, including 105 ± 0.19 measurement points. Therefore, the mapping resolution was 1.4 points/mm^2 . The volumes in Table 1 correspond to three-dimensional electroanatomic maps. Since these measurements also include transitions to the other chambers and adjacent parts of the vessels (excluded in the further calculations), the calculated volumes overestimate the actual size of the chambers, especially for the right atria.

Table 1. Overview of the recorded maps, the mean heart rate during the procedure, the number of recorded measurement points, map volume, and the number of circles in whole maps and regions of each map.

Pig	Map-Nr.	Mapping Location	Heart Rate	Nr. of Points	Volume (mL)	Nr. of Circles Whole Map	Lateral Circles	Septal Circles	Posterior Circles	Anterior Circles	Superior Circles
1	1	RA	115	6839	77.65	184	30	23	26	-	9
1	4	RA	115	6907	77.65	184	30	23	26	-	9
1	5	LV	122	4806	53.16	122	10	14	20	21	-
1	9	LV	130	4726	53.16	122	10	14	20	21	-
2	10	RA	120	7475	69.66	167	21	17	16	-	11
2	12	RA	134	7475	69.66	167	21	17	16	-	11
2	14	LV	120	5060	50.10	129	11	13	26	24	-
2	16	LV	86	5060	50.10	129	11	13	26	24	-
2	18	LA	86	4835	39.95	100	11	10	16	12	15
2	20	LA	90	4964	40.68	100	11	10	16	12	15
2	21	RV	104	6440	68.88	138	12	16	17	21	-
2	23	RV	95	6445	68.64	138	12	16	17	21	-
3	25	RA	130	7815	81.00	193	30	35	33	-	10
3	26	RV	135	3547	33.95	74	9	13	9	14	-
3	32	RV	150	4698	35.82	66	10	9	6	6	-
5	36	RA	95	6848	64.54	176	41	21	21	-	13
5	37	RV	110	3158	25.93	84	12	15	16	9	-
5	39	RA	145	6799	69.00	186	45	32	26	-	24
5	42	RV	132	3420	28.04	84	12	15	16	9	-
5	44	LA	145	5481	40.70	105	4	9	10	9	11
5	45	LA	171	5481	40.70	105	4	9	10	9	11

3.1. No Influence of Sex on Conduction Velocity and Voltage Amplitude

Since the study was performed on two male and two female pigs, we performed a linear mixed-effects analysis to test whether sex affected conduction velocity and voltage amplitude. In our study, sex had no influence on conduction velocity ($p = 0.50$) or voltage amplitude ($p = 0.30$).

3.2. Mean Velocity and Voltage of Heart Chambers during Sinus Rhythm

The overall unipolar conduction velocity at a heart rate of 90 bpm is highest in the left atrium (LA) (0.79 ± 0.05 m/s), followed by the left ventricle (LV) (0.59 ± 0.04 m/s), the right ventricle (RV) (0.54 ± 0.03 m/s), and the right atrium (RA) (0.50 ± 0.03 m/s).

The overall unipolar voltage amplitude at a heart rate of 90 bpm is highest in the LV (10.98 ± 0.34 mV), followed by the RV (7.83 ± 0.32 mV), LA (4.81 ± 0.35 mV), and RA (3.35 ± 0.31 mV) (Figure 2).

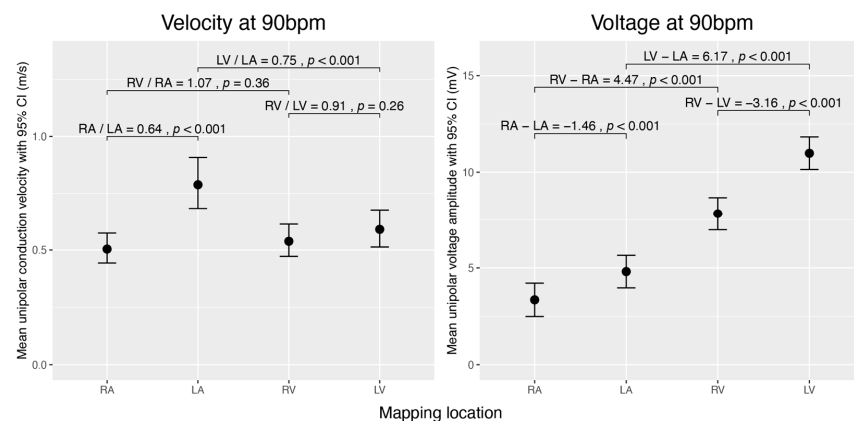


Figure 2. Comparison of estimated unipolar conduction velocities and voltage amplitudes during sinus rhythm across the cardiac chambers (RA, LA, RV, and LV) normalized to 90 bpm. The left graph displays mean conduction velocities (m/s), and the right graph shows mean voltage amplitudes (mV) with 95% confidence intervals. Brackets denote selected pairwise comparisons between chambers, with p -values testing if the ratio of mean velocities equals 1 or the difference in mean voltages equals 0 mV. The data were obtained using linear mixed-effects models and analysed using estimated marginal means. For velocity, we analysed the data on the log scale and then back-transformed the results for interpretation.

3.3. Velocity and Voltage Differences between Chambers

3.3.1. Inter-Atrial and Inter-Ventricular Comparison

We compared conduction velocities and voltage amplitudes between the atria and between the ventricles. The RA conducts significantly slower ($\times 0.64 \pm 0.03$, $p < 0.001$) and has a lower voltage amplitude (-1.46 mV ± 0.19 , $p < 0.001$) than the LA. By contrast, the voltage amplitude is higher in the LV than in the RV (-3.16 mV ± 0.21 , $p < 0.001$), and no significant difference in conduction velocity was observed between the ventricles (Figure 2).

3.3.2. Comparison between Atria and Ventricles of the Left and Right Heart

We then compared the conduction velocity and voltage amplitude between the atrium and ventricle of the same half of the heart. In the left chamber of the heart, the conduction velocity was higher in the atrium than in the ventricle ($\times 0.748 \pm 0.041$, $p < 0.001$). We found no significant difference in conduction velocity between RA and RV. Voltage amplitudes were generally lower in the atria than in the ventricles ($p < 0.001$) (Figure 2).

3.4. Regional Velocity and Voltage Characteristics within Each Chamber

Each heart chamber was divided into subregions representing different walls. The following conduction velocity and voltage amplitude estimates are normalized to a heart rate of 90 bpm.

3.4.1. Conduction Velocity

In the RA, the conduction velocity was highest in the posterior wall (0.61 ± 0.04 m/s), compared to the superior (0.42 ± 0.04 m/s, $p < 0.044$), lateral (0.44 ± 0.03 m/s, $p < 0.001$), and septal walls (0.48 ± 0.03 m/s, $p = 0.009$). In the RV, the anterior wall (0.44 ± 0.04 m/s) showed the lowest conduction velocity and was significantly different from the posterior (0.83 ± 0.08 m/s, $p < 0.001$), lateral (0.69 ± 0.07 m/s, $p < 0.001$), and septal walls (0.63 ± 0.06 m/s, $p = 0.008$). All other walls within these right heart chambers did not differ significantly.

Within the LA, the superior wall had the highest conduction velocity (1.09 ± 0.12 m/s) and was significantly faster than the anterior wall, which had the slowest conduction velocity (0.72 ± 0.09 , $p = 0.043$). We did not find any significant difference in conduction velocity between any other regions of the LA and LV (Figure 3).

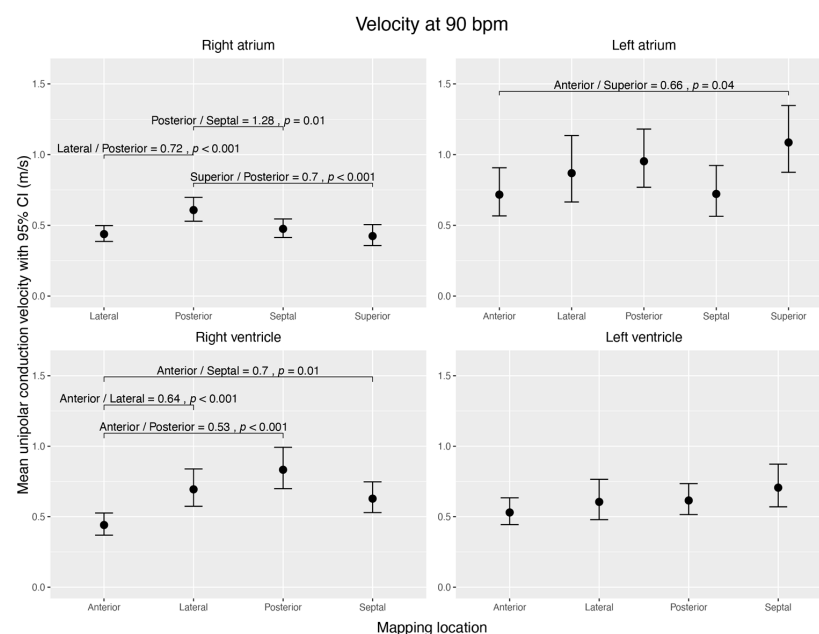


Figure 3. Visualization of estimated mean unipolar conduction velocities (m/s) during sinus rhythm, normalized to 90 bpm, across distinct regions of each cardiac chamber and their pairwise comparisons. The figure shows four subplots, each representing a cardiac chamber (right atrium, left atrium, right ventricle, and left ventricle), with potential mapping regions (anterior, posterior, lateral, septal, and superior). The 95% confidence interval is given for each mean velocity. Brackets highlight significant contrast ratios ($p < 0.05$) between the regions within the corresponding chamber, indicating divergence from a ratio of 1. The data were obtained using linear mixed-effects models and estimated marginal means. We conducted tests on the log scale and subsequently back-transformed the results for interpretation.

3.4.2. Voltage Amplitude

The atria showed no voltage differences between different walls.

The RV had high voltage amplitudes at the posterior (9.59 ± 0.52 mV) and septal walls (10.64 ± 0.52 mV), which were significantly higher than at the anterior (5.95 ± 0.52 mV) and lateral (6.73 ± 0.54 mV) walls ($p < 0.001$).

Within the LV, the posterior wall (8.89 ± 0.52 mV) had the lowest voltage amplitude and was significantly different from any other ($p < 0.001$). The lateral wall (13.48 ± 0.61 mV) had the highest voltage amplitude (anterior vs. lateral $p = 0.041$; posterior vs. lateral $p < 0.001$; septal vs. lateral $p < 0.001$) (Figure 4).

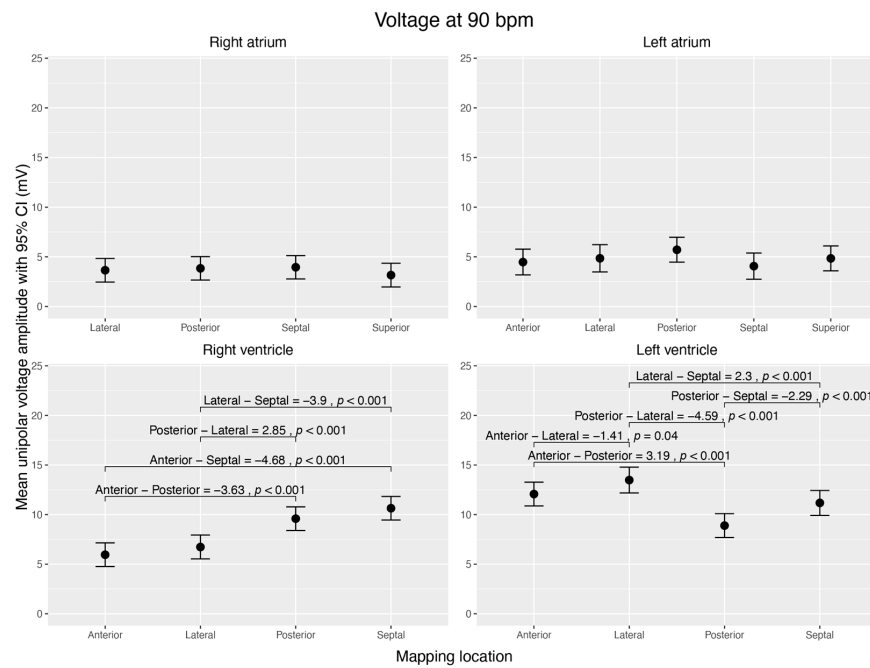


Figure 4. Visualization of estimated mean unipolar voltage amplitudes (mV) during sinus rhythm, normalized to 90 bpm, across distinct regions of each cardiac chamber and their pairwise comparisons. The figure shows four subplots, each representing a cardiac chamber (right atrium, left atrium, right ventricle, and left ventricle), with potential mapping regions (anterior, posterior, lateral, septal, and superior). The 95% confidence interval is given for each mean voltage. Brackets highlight significant voltage mean differences ($\Delta > 0$ mV; $p < 0.05$) between the regions within the corresponding chamber. Data were derived from linear mixed-effects models with estimated marginal means.

3.5. Correlation of Velocity and Voltage

No general linear correlation between voltage amplitude and conduction velocity ($r(2736) = 0.05$, $p = 0.008$) was observed ($|r| < 0.2$).

Separated by mapping location, we found a low positive linear correlation between voltage amplitude and conduction velocity ($r(408) = 0.30$, $p < 0.001$) for the LA. In the other heart chambers, no linear correlation was observed (RA $r(1252) = 0.11$, $p < 0.001$; LV $r(496) = 0.09$, $p = 0.053$; RV $r(574) = -0.07$, $p = 0.114$) (Figure 5).

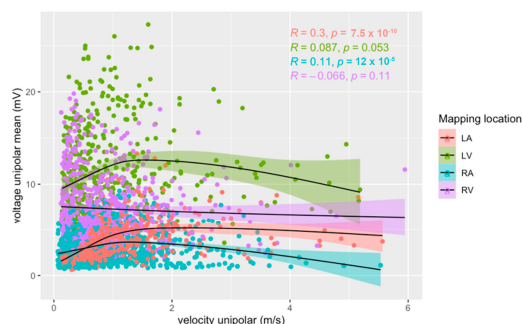


Figure 5. Relationship between unipolar voltage amplitude and unipolar conduction velocity for right (blue) and left (red) atria, and right (purple) and left (green) ventricles during sinus rhythm. Pearson's correlation coefficients and their p -values for each heart chamber are provided.

At velocities of <1.5 m/s, a low positive linear correlation between voltage amplitude and conduction velocity was observed in the LA ($r(310) = 0.47$, $p < 0.001$), LV ($r(424) = 0.23$, $p < 0.001$), and RA ($r(1105) = 0.25$, $p < 0.001$). No correlation was found in the RV ($r(496) = -0.09$, $p = 0.05$).

4. Discussion

To our knowledge, the current study is the first to use an ultra-high-density mapping system to systematically analyse intrinsic conduction velocities and voltage amplitudes in healthy pig hearts.

Our first key finding was that the highest conduction velocity of the heart chambers was found in the LA, whereas the highest amplitudes were measured in the LV. The left heart chambers showed higher voltage amplitudes and conduction velocities than their right counterparts. One explanation might be that a high conduction velocity in the left heart chambers is crucial to ensuring a synchronized electrical excitation of the chambers because of their larger size and greater myocardial mass [19]. As gap junctions seem to be the main determinant of conduction velocity in healthy myocardium [1], our observation may lead to the hypothesis that gap junction coupling might be higher in left-sided myocardium than right-sided myocardium.

Our second key finding was that within one heart chamber, conduction velocity varied more in the right heart chamber than in the left. In the RA, the posterior wall showed higher conduction velocities than the septal, lateral, and superior wall segments. In the RV, the anterior wall showed lower conduction velocities than the lateral, posterior, and septal wall segments. Within the LA, only the superior and anterior walls differed significantly, with the superior wall conducting the fastest. We interpret this finding as a measurement of the fast-conducting Bachmann bundle, which confirms the validity of our data [20,21]. The LV did not show any significant differences in conduction velocities between different segments.

Our third key finding was that there was no significant difference in voltage amplitude within the atria, except for one within the ventricles. In the RV, the posterior and septal walls showed higher voltage amplitudes than the anterior and lateral walls. In the LV, the lateral wall showed the highest voltage amplitude, whereas the posterior wall showed the lowest. The amplitudes in all segments of the ventricles were in the high range of >5 mV. In other words, no relevant low-voltage areas could be identified in absolute numbers. Further investigations should reveal whether differences in this high-amplitude range correspond to physiological structures.

Our fourth key finding was that in healthy, juvenile pig hearts, there was a slightly positive correlation between conduction velocity and voltage amplitude at velocities <1.5 m/s in all chambers except the RV. This finding might be due to the correlation between slow conduction zones and low-voltage areas in partially scarred myocardium [22,23].

The mapping resolution was very high compared to the published data. On average, the maps in our analysis showed a mapping resolution of 1.4 points/ mm^2 compared to the resolutions of 0.2 points/ mm^2 in another work characterizing left atrial slow conduction zones among patients with atrial fibrillation [24]. The number of mapping points is crucial to identifying critical ablation targets [7].

Our data are comparable to published human data on conduction velocities derived from electrodes with small surfaces and small inter-electrode distances. Martin et al. measured the conduction velocities among patients with ischemic cardiomyopathy [5]. Kléber et al. observed that myocardial tissue showed an ischemia-induced slowing of conduction velocity [9]. In contrast, Sanders et al. compared a prolonged conduction velocity in the right lateral atrium of patients with sinus node diseases to a matching group of patients with normal sinus node function. They conducted a second comparative analysis among patients with congestive heart failure and another matching group. The conduction velocities were 10 times higher than the pigs' velocities in our study. The reason for this may

lie in the mapping technique used by Sanders at the time, which was a non-high-density 3D mapping system [25,26] with a very rough analysis of conduction velocity.

In our analysis, we used unipolar signals, not bipolar signals, to calculate ultra-high-density 3D voltage maps. Moreover, unipolar mapping has been useful for identifying alterations in voltage amplitude, reflecting histologically proven viable myocardium in the scar areas of ischemic origin [27], as well as low-voltage areas in the LA.

Limitations

Our data are derived from healthy porcine hearts, and their validity might be limited when transferred to human hearts. Healthy human heart measurements and outside interventions for all four heart chambers remain scarce for ethical reasons. Studies describing models to estimate local atrial conduction velocities [28] may develop and verify their models with the help of porcine heart data. Since pigs' cardiovascular system, heart size, and body weight are similar to those of humans, we used a pig model as a valuable preclinical model [29]. The volumes in our study are smaller than in adult human hearts (RA 100 mL [30], LA 129 ± 44 mL [31], RV 44–101 mL [32], LV 58–120 mL [33]), possibly due to the juvenile age of the pigs (31–41 kg, 3–4 months old).

The porcine hearts were healthy and juvenile. Correlations between conduction velocities and voltage amplitudes that are presumed and observed in diseased hearts may be absent in healthy hearts. Therefore, conclusions regarding diseased and aged hearts can be misleading.

The sample size was limited to four pigs due to animal welfare. Despite using the random effect 'heart', we cannot rule out the possibility that strong inter-individual differences interfered with our statistical model.

The signals were recorded with one ultra-high-density mapping system and one distinct mapping catheter. There are several mapping systems on the market with different mapping catheter designs. As there are no head-to-head comparisons between different ultra-high-density mapping systems, limitations or advantages are unknown with regard to signal quality.

Since the velocity was calculated using time differences between the first and last excitations in the circle, colliding wavefronts might be misinterpreted. The probability of colliding wavefronts in healthy hearts should be low. The small radius of the circles prevents disturbances in analysing velocities due to colliding wavefronts.

The heart chambers and different segments of each heart chamber were mapped consecutively. Therefore, an overtime effect on velocities or voltages cannot be fully excluded. We tried to keep the influence of time low by adhering to strict timelines for mapping. Furthermore, we did not administer any anti-arrhythmic drugs that could influence cardiac electrophysiology.

Heart rate was estimated over a recording period of approximately 5 min, which may cause inaccuracies in the heart rate analysis. To allow a better interpretation of results, we assumed a linear relation in our mixed-effects model, which provided a good approximation of higher-dimensional interactions.

Anaesthesia has been shown to influence cardiac electrophysiology [34–37]. The pigs were mapped under stable sedation to ensure comparability with the electrophysiological baseline circumstances. Specifically, we cannot rule out systematic bias in the absolute values of conduction velocity.

5. Conclusions

In healthy porcine hearts, conduction velocities and voltage amplitudes differ between the left and right heart chambers. Within each heart chamber, voltage amplitude differs only in the ventricles and conduction velocity differs more in the right than in the left chambers.

There is a slightly positive correlation between conduction velocity and voltage amplitude at velocities of <1.5 m/s in the atria and LV of healthy porcine hearts.

A comprehensive characterization of the conduction velocities and voltage amplitudes of all heart chambers could facilitate future computations for human heart models.

Author Contributions: T.I.W.: animal work, data collection, data analysis/interpretation, drafting article, revision of article, and statistics; T.L.: Concept/design, data analysis/interpretation, drafting article, revision of article, statistics, and funding; J.F., J.R., J.W. and C.B.: Concept/design, animal work, data collection, data analysis/interpretation, and drafting article; L.G., P.H., C.K. and K.T.: animal work, data collection, data analysis/interpretation, drafting article, and statistics; C.J.: Concept/design, animal work, data collection, data analysis/interpretation, drafting article, revision of article, approval of article, statistics, and funding. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The animal research was funded by Boston Scientific (Marlborough, MA, USA).

Institutional Review Board Statement: Government of Bavaria: ROB-55.2-2532.Vet_02-1 7-174.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: T.L. and C.J. received lecture honoraria, educational grants, and/or research grants from Boston Scientific, Abbott, Biotronik, and Medtronic. PH and CK received research support from Boston Scientific. All other authors have no conflicts of interest.

References

- Han, B.; Trew, M.L.; Zgierski-Johnston, C.M. Cardiac Conduction Velocity, Remodeling and Arrhythmogenesis. *Cells* **2021**, *10*, 2923. [CrossRef]
- Lippi, G.; Sanchis-Gomar, F.; Cervellin, G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int. J. Stroke* **2021**, *16*, 217–221. [CrossRef]
- Shi, R.; Chen, Z.; Butcher, C.; AB Zaman, J.; Boyalla, V.; Wang, Y.K.; Riad, O.; Sathishkumar, A.; Norman, M.; Haldar, S.; et al. Diverse activation patterns during persistent atrial fibrillation by noncontact charge-density mapping of human atrium. *J. Arrhythm.* **2020**, *36*, 692–702. [CrossRef]
- Jais, P.; Haissaguerre, M.; Shah, D.C.; Chouairi, S.; Clementy, J. Regional Disparities of Endocardial Atrial Activation in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1996**, *19*, 1998–2003. [CrossRef]
- Martin, R.; Maury, P.; Bisceglia, C.; Wong, T.; Estner, H.; Meyer, C.; Dallet, C.; Martin, C.A.; Shi, R.; Takigawa, M.; et al. Characteristics of Scar-Related Ventricular Tachycardia Circuits Using Ultra-High-Density Mapping. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **2018**, *11*, e006569. [CrossRef]
- Guandalini, G.S.; Liang, J.J.; Marchlinski, F.E. Ventricular Tachycardia Ablation: Past, Present, and Future Perspectives. *JACC Clin. Electrophysiol.* **2019**, *5*, 1363–1383. [CrossRef]
- Seifert, M.; Erk, J.; Heiderfazel, S.; Georgi, C.; Keil, A.; Butter, C. Impact of mapping points in high-density mapping of the left atrium. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* **2020**, *58*, 347–353. [CrossRef]
- Hansson, A.; Holm, M.; Blomström, P.; Johansson, R.; Lührs, C.; Brandt, J.; Olsson, S. Right atrial free wall conduction velocity and degree of anisotropy in patients with stable sinus rhythm studied during open heart surgery. *Eur. Heart J.* **1998**, *19*, 293–300. [CrossRef]
- Kleber, A.G.; Janse, M.J.; Wilms-Schopmann, F.J.; Wilde, A.A.; Coronel, R. Changes in conduction velocity during acute ischemia in ventricular myocardium of the isolated porcine heart. *Circulation* **1986**, *73*, 189–198. [CrossRef]
- Mantziari, L.; Butcher, C.; Kontogeorgis, A.; Panikker, S.; Roy, K.; Markides, V.; Wong, T. Utility of a Novel Rapid High-Resolution Mapping System in the Catheter Ablation of Arrhythmias. *JACC Clin. Electrophysiol.* **2015**, *1*, 411–420. [CrossRef]
- Ayachit, U. *The ParaView Guide: A Parallel Visualization Application*; Kitware Inc.: New York, NY, USA, 2015.
- Hansen, C.; Johnson, C.R. *ParaView: An End-User Tool for Large Data Visualization, Visualization Handbook*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2005.
- R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Core Team: Vienna, Austria, 2021.
- Bates, D.; Mächler, M.; Bolker, B.; Walker, S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J. Stat. Softw.* **2015**, *67*, 1–48. [CrossRef]
- Bates, D.; Mächler, M.; Bolker, B.; Walker, S. lme4: Linear Mixed-Effects Models using Eigen and S4. 2022. Available online: <https://cran.r-project.org/web/packages/lme4/lme4.pdf> (accessed on 20 June 2022).
- Kuznetsova, A.; Bruun Brockhoff, P.; Haubo Bojesen Christensen, R. lmerTest: Tests in Linear Mixed Effects Models. 2020. Available online: <https://cran.r-project.org/web/packages/lmerTest/index.html> (accessed on 20 June 2022).
- Kuznetsova, A.; Brockhoff, P.B.; Christensen, R.H.B. lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models. *J. Stat. Softw.* **2017**, *82*, 1–26. [CrossRef]

18. Lenth, R.V. *Emmeans: Estimated Marginal Means, Aka Least-Squares Means*; CRAN: Iowa-City, IA, USA, 2022.
19. Kou, S.; Caballero, L.; Dulgheru, R.; Voilliot, D.; De Sousa, C.; Kacharava, G.; Athanassopoulos, G.D.; Barone, D.; Baroni, M.; Cardim, N.; et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: Results from the NORRE study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **2014**, *15*, 680–690. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Bachmann, G. The inter-auricular time interval. *Am. J. Physiol.* **1916**, *41*, 309–320. [\[CrossRef\]](#)
21. De Ponti, R.; Ho, S.Y.; Salerno-Uriarte, J.A.; Tritto, M.; Spadacini, G. Electroanatomic Analysis of Sinus Impulse Propagation in Normal Human Atria. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2002**, *13*, 11–12. [\[CrossRef\]](#)
22. Latcu, D.G.; 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. [\[CrossRef\]](#)
23. Jaïs, P.; Shah, D.C.; Haïssaguerre, M.; Hocini, M.; Peng, J.T.; Takahashi, A.; Garrigue, S.; Le Métayer, P.; Clémenty, J. Mapping and Ablation of Left Atrial Flutters. *Circulation* **2000**, *101*, 2928–2934. [\[CrossRef\]](#)
24. Nairn, D.; Lehmann, H.; Müller-Edenborn, B.; Schuler, S.; Arentz, T.; Dössel, O.; Jadidi, A.; Loewe, A. Comparison of Unipolar and Bipolar Voltage Mapping for Localization of Left Atrial Arrhythmogenic Substrate in Patients With Atrial Fibrillation. *Front. Physiol.* **2020**, *11*, 575846. [\[CrossRef\]](#)
25. Sanders, P.; Morton, J.B.; Kistler, P.M.; Spence, S.J.; Davidson, N.C.; Hussin, A.; Vohra, J.K.; Sparks, P.B.; Kalman, J.M. Electrophysiological and electroanatomic characterization of the atria in sinus node disease: Evidence of diffuse atrial remodeling. *Circulation* **2004**, *109*, 1514–1522. [\[CrossRef\]](#)
26. Sanders, P.; Morton, J.B.; Davidson, N.C.; Spence, S.J.; Vohra, J.K.; Sparks, P.B.; Kalman, J.M. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: Electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation* **2003**, *108*, 1461–1468. [\[CrossRef\]](#)
27. Glashan, C.A.; Tofig, B.J.; Beukers, H.; Tao, Q.; Blom, S.A.; Villadsen, P.R.; Lassen, T.R.; de Riva, M.; Kristiansen, S.B.; Zeppenfeld, K. Multielectrode Unipolar Voltage Mapping and Electrogram Morphology to Identify Post-Infarct Scar Geometry. *JACC Clin. Electrophysiol.* **2022**, *8*, 437–449. [\[CrossRef\]](#)
28. van Schie, M.S.; Heida, A.; Taverne, Y.J.H.J.; Bogers, A.J.J.C.; de Groot, N.M.S. Identification of local atrial conduction heterogeneities using high-density conduction velocity estimation. *EP Eur.* **2021**, *23*, 1815–1825. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Milani-Nejad, N.; Janssen, P.M.L. Small and large animal models in cardiac contraction research: Advantages and disadvantages. *Pharmacol. Ther.* **2014**, *141*, 235–249. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
30. Maceira, A.M.; Cosin-Sales, J.; Roughton, M.; Prasad, S.K.; Pennell, D.J. Reference right atrial dimensions and volume estimation by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **2013**, *15*, 29. [\[CrossRef\]](#)
31. Khan, F.; Banchs, J.E.; Skibba, J.B.; Grando-Ting, J.; Kelleman, J.; Singh, H.; Gonzalez, M.D. Determination of left atrium volume by fast anatomical mapping and intracardiac echocardiography. The contribution of respiratory gating. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* **2015**, *42*, 129–134. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Wang, S.; Wang, S.; Zhu, Q.; Wang, Y.; Li, G.; Kong, F.; Yang, J. Reference values of right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography in adults: A systematic review and meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* **2021**, *8*, 709863. [\[CrossRef\]](#)
33. Clay, S.; Alfakih, K.; Radjenovic, A.; Jones, T.; Ridgway, J.P. Normal Range of Human Left Ventricular Volumes and Mass Using Steady State Free Precession MRI in the Radial Long Axis Orientation. *Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med.* **2006**, *19*, 41–45. [\[CrossRef\]](#)
34. Hirata, N.; Kanaya, N.; Kamada, N.; Kimura, S.; Namiki, A. Differential effects of propofol and sevoflurane on ischemia-induced ventricular arrhythmias and phosphorylated connexin 43 protein in rats. *Anesthesiology* **2009**, *110*, 50–57. [\[CrossRef\]](#)
35. Liu, Q.; Kong, A.L.; Chen, R.; Qian, C.; Liu, S.W.; Sun, B.G.; Wang, L.X.; Song, L.S.; Hong, J. Propofol and arrhythmias: Two sides of the coin. *Acta Pharmacol. Sin.* **2011**, *32*, 817–823. [\[CrossRef\]](#)
36. Aya, A.G.; Robert, E.; Bruelle, P.; Lefrant, J.Y.; Juan, J.M.; Peray, P.; Eledjam, J.J.; de La Coussaye, J.E. Effects of ketamine on ventricular conduction, refractoriness, and wavelength: Potential antiarrhythmic effects: A high-resolution epicardial mapping in rabbit hearts. *Anesthesiology* **1997**, *87*, 1417–1427. [\[CrossRef\]](#)
37. Wutzler, A.; Huemer, M.; Boldt, L.-H.; Parwani, A.S.; Attanasio, P.; Tscholl, V.; Haverkamp, W. Effects of deep sedation on cardiac electrophysiology in patients undergoing radiofrequency ablation of supraventricular tachycardia: Impact of propofol and ketamine. *EP Eur.* **2013**, *15*, 1019–1024. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Article

Influence of Heart Rate and Change in Wavefront Direction through Pacing on Conduction Velocity and Voltage Amplitude in a Porcine Model: A High-Density Mapping Study

Theresa Isabelle Wilhelm ^{1,2,3} , Thorsten Lewalter ^{1,4}, Judith Reiser ⁵ , Julia Werner ⁵ , Andreas Keil ⁶, Tobias Oesterlein ⁶, Lukas Gleirscher ¹, Klaus Tiemann ^{1,7} and Clemens Jilek ^{1,7,*} 

¹ Peter-Osypka Heart Centre Munich, Internistisches Klinikum München Süd, 81379 Munich, Germany; klaus.tiemann@tum.de (K.T.)

² Eye Center, Medical Center, Faculty of Medicine, University of Freiburg, 79106 Freiburg, Germany

³ Medical Graduate Center, TUM School of Medicine and Health, Technical University of Munich, 81675 Munich, Germany

⁴ Department of Medicine, University of Bonn, 53127 Bonn, Germany

⁵ Center for Preclinical Research, TUM School of Medicine and Health, Technical University of Munich, 81675 Munich, Germany; judith.reiser@tum.de (J.R.)

⁶ Boston Scientific Medizintechnik GmbH, 40468 Düsseldorf, Germany

⁷ Department of Internal Medicine I, TUM School of Medicine and Health, Technical University of Munich, 81675 Munich, Germany

* Correspondence: research@jilek.de



Citation: Wilhelm, T.I.; Lewalter, T.; Reiser, J.; Werner, J.; Keil, A.; Oesterlein, T.; Gleirscher, L.; Tiemann, K.; Jilek, C. Influence of Heart Rate and Change in Wavefront Direction through Pacing on Conduction Velocity and Voltage Amplitude in a Porcine Model: A High-Density Mapping Study. *J. Pers. Med.* **2024**, *14*, 473. <https://doi.org/10.3390/jpm14050473>

Academic Editor: Takaaki Senbonmatsu

Received: 27 February 2024

Revised: 4 April 2024

Accepted: 23 April 2024

Published: 29 April 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Understanding the dynamics of conduction velocity (CV) and voltage amplitude (VA) is crucial in cardiac electrophysiology, particularly for substrate-based catheter ablations targeting slow conduction zones and low voltage areas. This study utilizes ultra-high-density mapping to investigate the impact of heart rate and pacing location on changes in the wavefront direction, CV, and VA of healthy pig hearts. Methods: We conducted in vivo electrophysiological studies on four healthy juvenile pigs, involving various pacing locations and heart rates. High-resolution electroanatomic mapping was performed during intrinsic normal sinus rhythm (NSR) and electrical pacing. The study encompassed detailed analyses at three levels: entire heart cavities, subregions, and localized 5-mm-diameter circular areas. Linear mixed-effects models were used to analyze the influence of heart rate and pacing location on CV and VA in different regions. Results: An increase in heart rate correlated with an increase in conduction velocity and a decrease in voltage amplitude. Pacing influenced conduction velocity and voltage amplitude. Pacing also influenced conduction velocity and voltage amplitude, with varying effects observed based on the pacing location within different heart cavities. Pacing from the right atrium (RA) decreased CV in all heart cavities. The overall CV and VA changes in the whole heart cavities were not uniformly reflected in all subregions and subregional CV and VA changes were not always reflected in the overall analysis. Overall, there was a notable variability in absolute CV and VA changes attributed to pacing. Conclusions: Heart rate and pacing location influence CV and VA within healthy juvenile pig hearts. Subregion analysis suggests that specific regions of the heart cavities are more susceptible to pacing. High-resolution mapping aids in detecting regional changes, emphasizing the substantial physiological variations in CV and VA.

Keywords: conduction velocity; voltage amplitude; high-density-mapping; wavefront; pacing; heart rate

1. Introduction

In cardiac electrophysiology, comprehending the dynamics of conduction velocity (CV) and voltage amplitude (VA) is imperative for advancing strategies in managing cardiac arrhythmias. Recent studies, such as the one by Kircher et al., have highlighted the effectiveness of individually tailored substrate modification. This approach demonstrated a

higher arrhythmia-free survival rate compared to conventional linear ablation techniques in patients with atrial fibrillation [1]. Substrate mapping is employed in this context to identify areas such as local abnormal ventricular activities (LAVA) [2], zones of slow conduction [3], low voltage areas [4,5], and complex fractionated atrial electrograms (CFAE) [6]. The visibility of these crucial regions often depends on the strategy of pacing, [7–12], as conduction is typically faster along the cardiac fibers than it is across them [13,14]. To accurately interpret the changes induced by pacing, understanding the physiological variations in VC and VA during this process is essential.

Previous studies have established that CV and VA are not static properties but are influenced by heart rate and pacing conditions. The concept of CV restitution, where rate-dependent changes in CV typically decrease at higher frequencies, is well-documented [3,15–17]. This phenomenon is crucial in understanding the stability of re-entry circuits in cardiac arrhythmias.

In this study, we investigate the influence of heart rate and changes in wavefront direction caused by electrical pacing on cardiac CV and VA in vivo in healthy pigs. We compare electroanatomic high-density maps generated during various pacing conditions to those obtained during intrinsic normal sinus rhythm (NSR). This approach allows an in-depth analysis of pacing-induced wavefront-direction CV and VA changes at different levels, encompassing whole heart chambers, subregions, and localized areas of 5 mm diameter circles. Our aim is to discern how different factors affect CV and VA in a healthy cardiac porcine model and use this information to potentially contribute to the optimization of treatment strategies for cardiac arrhythmias.

2. Materials and Methods

Four juvenile healthy pigs (German Landrace × Pietrain; 31–41 kg (mean 36 kg), 3–4 months old) were used for this study, with two being female (pigs 3 and 4). The pigs were housed in groups under conventional hygienic conditions in an AAALAC-accredited animal facility. An acclimatization period of at least 7 days prior to the experiments was maintained. Electrophysiologic studies were conducted in vivo during intrinsic sinus rhythm and electrical stimulation from varying locations and with varying pacing rates. The animal trial was approved by the government of Upper Bavaria (ROB-55.2-2532.Vet_02-17-174, approved on 6 June 2018).

2.1. Anesthesia and Vascular Access

The animals were fasted for 12 h with unrestricted access to water prior to anesthesia. The pigs were intramuscularly sedated with ketamine (10–15 mg/kg), azaperone (2 mg/kg), and atropine (1 mg). Electrophysiologic studies were carried out under general anesthesia induced with 1% and maintained with 2% propofol i.v. and mechanical ventilation. Analgesia was provided through metamizole (40–50 mg/kg i.v.) and fentanyl boluses (0.001–0.01 mg/kg i.v.) every 20–30 min. Intraoperative activated clotting time was maintained above 300 sec with heparin. Venous access was gained by placing sheaths in the V. femoralis and jugularis. Electrocardiogram and blood pressure were continuously monitored. Catheter placement was guided by fluoroscopy, with the reference catheter in the right atrium and the mapping catheter transvenously inserted in the right heart, allowing access to the left heart via a transseptal approach. The pacing catheter was placed transvenously for the RA, RV, and LA pacing from the coronary sinus and arterially for the LV pacing. At the end of the experiments, the animals were sacrificed under general anesthesia with a pentobarbital overdose (40 mg/kg i.v.).

2.2. Thoracotomy

A left thoracotomy was performed in three of the four pigs to facilitate epicardial pacing alongside endocardial pacing. Additionally, a nerve block was created with a combined solution (10 mL) of 2% xylocaine and 0.75% bupivacaine. Atracurium (0.3–0.6 mg/kg i.v.) was given to relax the intercostal muscles before opening the thorax.

2.3. Electroanatomical Mapping and Pacing

Electroanatomic activation and voltage mapping was performed during the intrinsic sinus rhythm and with epi- and endocardial pacing from different sites, each maintaining a constant pacing rate of between 120 and 171 bpm. (Refer to Table 1 for recorded maps and the mean heart rate during each procedure.) Due to animal welfare considerations, mapping constellations were limited. Pacing was executed using the EPS320 Cardiac Stimulator (MicroPace Pty Ltd., Homebush West, Australia), and the ultra-high-density mapping system Rhythmia (Boston Scientific Corp., Marlborough, MA, USA), along with its proprietary mapping catheter Intellamap Orion (Boston Scientific Corp.), which was utilized for electroanatomic mapping. The catheter, bidirectionally steerable and basket-shaped, featured 64 electrodes spaced 2.5 mm apart on eight splines [18].

Table 1. Mapping protocol: Mean heart rate during the performed mapping procedures. Columns represent the location of electric stimulation. Rows represent the mapping location.

		Sinus Rhythm/Pacing Location			
		Sinus Rhythm	RA	LA	RV
Mapping location	RA	115, 115, 120, 134, 130, 95, 145	145epi, 145epi, 145epi, 120endo, 146endo	145epi, 145epi, 145epi	
	LA	86, 90, 145, 171	145endo, 171endo		
	RV	104, 95, 135, 150, 110, 132	145endo, 145epi, 146endo	145epi	145endo, 170endo, 146endo
	LV	122, 130, 120, 86	145epi, 145epi, 145epi		145epi, 145

2.4. Post-Processing in Rhythmia

Following the electrophysiological investigations, a careful manual review of the annotated beats was conducted to ensure their plausibility. If necessary, reannotation was performed within the Rhythmia software (Boston Scientific Corp., Marlborough, MA, USA; Version No. 3.0.0.4). The identification of transitions to different cardiac chambers, arteries, and veins was based on the electrogram's morphological characteristics and amplitudes, and such transitions were denoted as cutouts (depicted in purple in Figure 1). For each mapping procedure, the average heart rate was estimated during the intrinsic sinus rhythm observation.

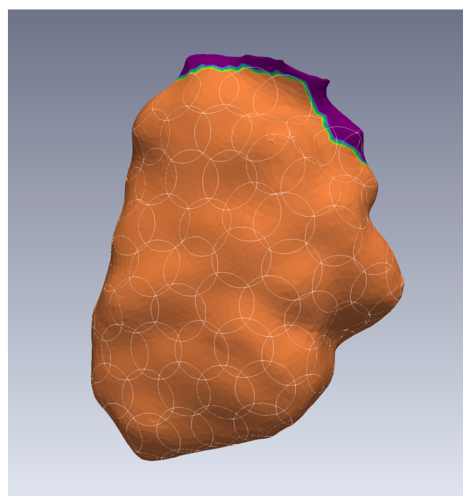


Figure 1. Example of the left ventricle (orange color) showing the circular areas (white outlines) for

calculating local conduction velocities and voltage amplitudes in ParaView. The dark purple color indicates cutouts. In this case, it is the transition to the left atrium and the left ventricular outflow tract, where no circles have been placed.

2.5. Calculation of Local CV and VA

To calculate local the CVs and VAs, we employed a circle strategy, as outlined in our previous publication [19]. We covered the curved map surfaces with circular areas, using spherical filters with a radius of 5 mm within the software ParaView (v.5.8.0 & v.5.10.0, Kitware Inc., Clifton Park, NY, USA) [20,21]. Regions marked as cutouts were left blank, as shown in Figure 1, which uses a left ventricle as an example. To evaluate the different walls of each chamber separately, we created additional simulations, each containing just the septal, lateral, posterior, or anterior circular areas in the case of ventricles and the left atrium plus the superior of the atria.

For each circular area, we computed the mean VA and the CV. The CV was obtained by dividing the theoretical diameter of the circular area by the time difference between the first and last activation within the area. A custom-written Python script was used for the calculations and to export all values and metadata from ParaView to other software.

2.6. Statistical Analysis

The statistical analysis employed the R programming language v4.2.2 [22].

Given the repeated measurements with varying numbers of observations from four individuals, linear mixed-effects models (lme4) were used to assess heart rate, mapping location, and pacing location effects on CV and VA [23,24]. Heart rate and the combination of mapping and pacing location were treated as fixed effects. No interaction term was used, as we assumed that heart rate has the same effect on every heart chamber. Pig ID was selected as a random effect to account for possible inter-individual variations. The CV was log-transformed to achieve a normal distribution in the linear model.

Post hoc tests and comparisons were conducted using the lmerTest [25,26], and emmeans [27] packages. To adjust for multiple comparisons, Tukey's HSD was used for all pairwise and Sidak for targeted comparisons.

Post hoc test results are expressed on the original scale. All values calculated by means of mixed-effects models are called estimates. All values are normalized to a heart rate of 90 or 145 bpm as indicated. Estimates are reported in the format (estimate $\pm$ standard error, p -value). Confidence intervals are 95% where explicitly indicated. Velocity values exceeding 6 m/s were considered outliers and disregarded in our calculations. A significance threshold of $p < 0.05$ was applied. Only unipolar signals are reported.

In addition to assessing overall differences through the mixed-effects model, we examined local pacing-induced VA and CV changes by assessing the absolute differences between the corresponding circles of the paced and intrinsic maps wherever the recordings allowed direct matching. The investigated parameters include:

The mean of absolute differences, to determine the size of the changes:

$$\text{mean of absolute differences} = \frac{\sum |pace\ value - intrinsic\ value|}{Nr.\ of\ circles} \quad (1)$$

The absolute difference ratio, to determine the size of those changes relative to the mean of during sinus rhythm:

$$\text{absolute difference ratio} = \frac{\text{mean of absolute differences}}{\text{mean of intrinsic values}} \quad (2)$$

Boxplots of the percentage differences of each circle relative to the mean intrinsic sinus rhythm within the map:

$$\text{relative change} = \frac{pace\ value - intrinsic\ value}{mean\ intrinsic\ value} \times 100\% \quad (3)$$

The IQR of relative change to each intrinsic value:

$$IQR \text{ of relative change} = IQR \text{ of all } \frac{\text{pace value} - \text{intrinsic value}}{\text{intrinsic value}} \quad (4)$$

3. Results

A total of 44 maps (recordings of individual heart cavities) were analyzed, each comprising 5593 ± 214 measurement points. The maps were covered with 134 ± 6 spheres, each covering an area of $77.8 \text{ mm}^2 \pm 0.03$ and including 104 ± 0.14 measurement points. The mapping resolution, therefore, was 1.3 points/mm^2 . We performed a linear mixed-effects analysis to discern the effects of heart rate, mapping location, and pacing location on conduction velocity (CV) and voltage amplitude (VA), accounting for inter-individual variance.

3.1. Influence of Heart Rate on CV and VA

We posited that heart rate has a consistent impact on all heart cavities, whether recorded during pacing or intrinsic sinus rhythm. Under this assumption, heart rate exhibited an overall significant effect on CV and VA ($p < 0.001$).

The estimated CV increased significantly with an increase in heart rate according to:

$$CV = (\text{chamber specific intercept}) \times 1.004^{\text{heart rate in bpm}} \quad (5)$$

The estimated VA decreased by $0.012 \text{ mV} \pm 0.003$ per 1 bpm increase in heart rate.

Figure 2 illustrates the original measurements as boxplots and solid regression lines and the estimated values as dashed lines, organized according to the heart chambers tested. The estimated equations closely align with the trend of the measured values. Only one out of the four heart chambers in each category deviates from the estimated trend (CV in the LA and VA in RV) (Figure 2).

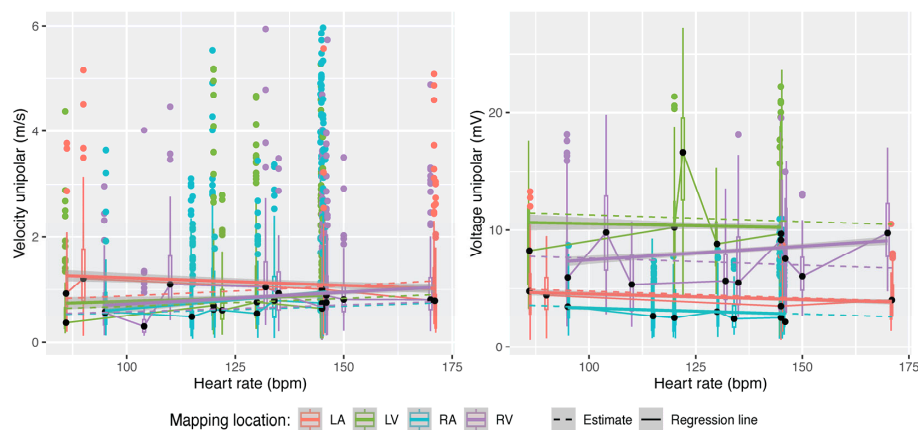


Figure 2. Influence of heart rate on unipolar CV (left) and VA (right). Measurements are shown as boxplots and their regression lines are in bold. Estimates from linear mixed-effects models are displayed as dashed lines.

3.2. Influence of Pacing (Change in Wavefront Direction) on CV and VA

To explore the effects of the wavefront direction on CV and VA, we compared maps of data gathered during pacing from different locations to maps of data gathered during sinus rhythm. To distinguish the effects of each pacing location from the influence of the heart rate, all the following estimates are normalized to a heart rate of 145 bpm. The overall CVs and VAs and the significant differences are displayed in Figure 3 (CV) and Figure 4 (VA). Tables 2 and 3 present the absolute differences in local CVs and VAs and their distribution. Each chamber was subsequently subdivided into four to five subregions to allow more

anatomically-precise observations of the effects of pacing. Estimates for these subregions are depicted in Figure 5 (CV) and Figure 6 (VA).

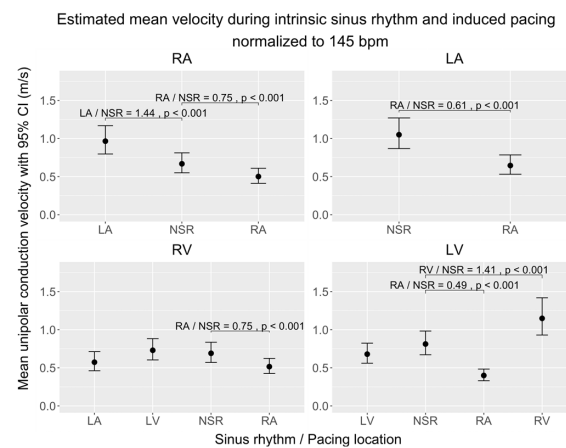


Figure 3. Comparison of estimated unipolar conduction velocities during sinus rhythm (NSR) and during induced pacing from various locations, normalized to 145 bpm, across the cardiac chambers (RA, LA, RV, LV) in a porcine model. The figure shows four subplots, each representing a cardiac chamber with potential pace modalities (intrinsic sinus rhythm or induced pacing from RA/LA/RV/LV), and pairwise comparisons between each pacing location and sinus rhythm. The 95% interval is given for each mean velocity. Brackets highlight significant contrast ratios ($p < 0.05$) to sinus rhythm, indicating divergence from a ratio of 1. Data were obtained using linear mixed-effects models and estimated marginal means. We conducted tests on the log scale and subsequently back-transformed the results for interpretation.

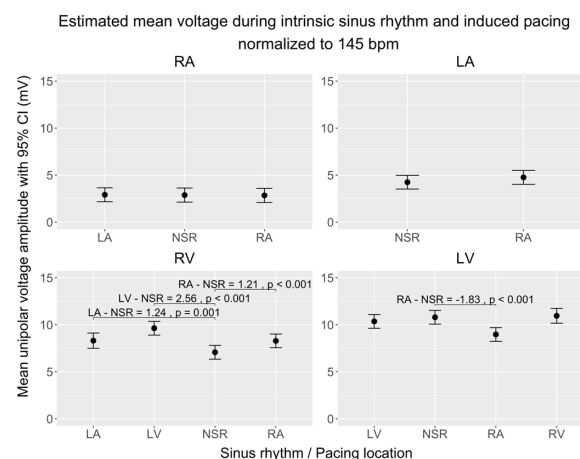


Figure 4. Comparison of estimated unipolar voltage amplitude means during sinus rhythm (NSR) and induced pacing from various locations, normalized to 145 bpm, across the cardiac chambers (RA, LA, RV, LV) in a porcine model. The figure shows four subplots, each representing a cardiac chamber with potential pace modalities (intrinsic sinus rhythm or induced pacing from RA/LA/RV/LV), and pairwise comparisons between each pacing location and sinus rhythm. The 95% interval is given for each mean velocity. Brackets highlight significant differences between mean voltage amplitude during sinus rhythm and during pacing from each location ($\Delta > 0$ mV; $p < 0.05$). Data were obtained using linear mixed-effects models and estimated marginal means.

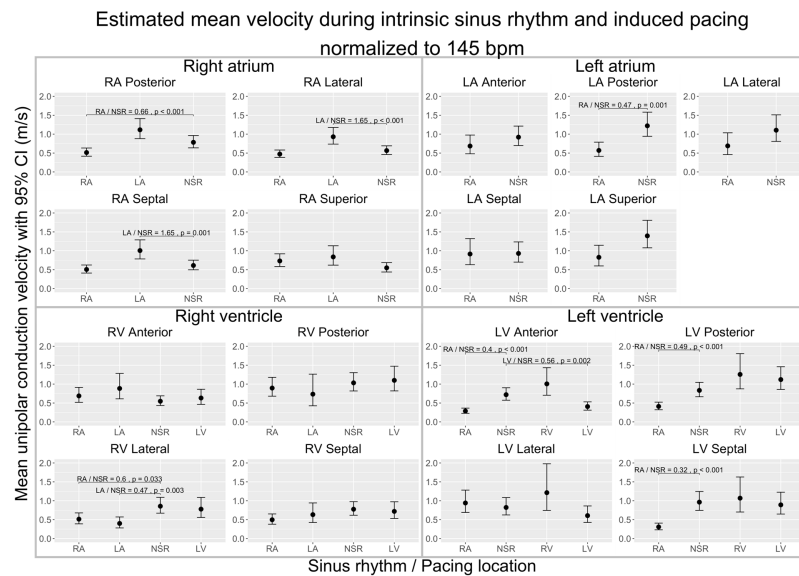


Figure 5. Estimated means of localized unipolar conduction velocity (m/s) in specific subregions of the heart depending on pacing location, or sinus rhythm (SR) normalized to a heart rate of 145 bpm in a porcine model. The 95% interval is given for each mean velocity. Significant contrast ratios ($p < 0.05$) of the unipolar CV between induced pacing and the intrinsic sinus rhythm within each wall of each heart chamber are indicated with brackets. Data were obtained using linear mixed-effects models and estimated marginal means, with tests conducted on the log scale and subsequent back-transformation of the results for interpretation.

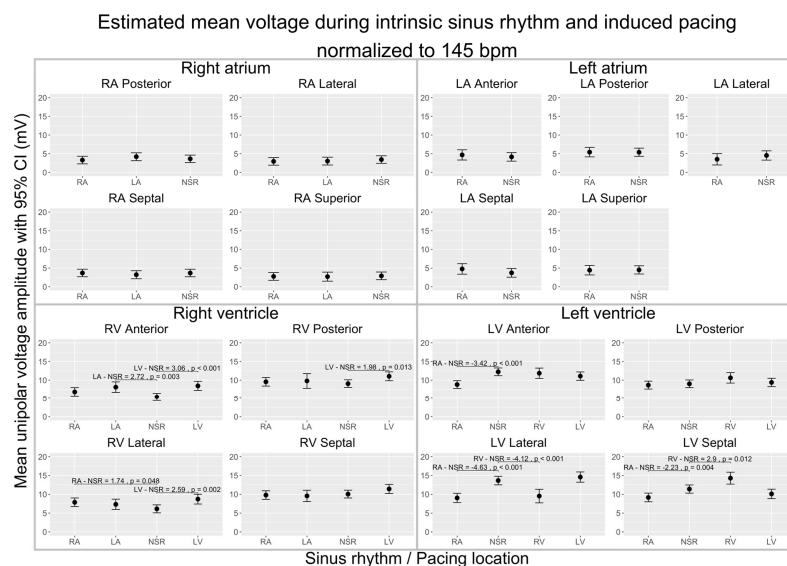


Figure 6. Estimated means of localized unipolar voltage amplitude (mV) in specific subregions of the heart depending on pacing location, or sinus rhythm (SR) normalized to a heart rate of 145 bpm in a porcine model. The 95% interval is given for each mean velocity. Significant differences ($\Delta > 0$ mV; $p < 0.05$) of unipolar voltage amplitude during induced pacing from each tested location and intrinsic sinus rhythm within each wall of each heart chamber are indicated with brackets. Data were obtained using linear mixed-effects models and estimated marginal means.

Table 2. Absolute differences in local CV (in m/s) and their distribution during pacing and intrinsic sinus rhythm.

Mapping Location	Pacing Location	Mean of Absolute Differences (m/s)	IQR of Abs. Differences	Absolute Difference Ratio	IQR of Relative Change
RA	RA	0.61	0.62	0.72	115%
RA	LA	0.74	0.82	0.88	190%
LA	RA	0.73	0.74	0.68	112%
RV	RA	0.66	0.79	0.91	161%
RV	LV	0.62	0.73	1.76	251%
LV	RA	0.76	0.67	0.84	88%
LV	RV	0.63	0.60	0.84	161%
LV	LV	0.75	0.80	0.84	167%

Table 3. Absolute differences in local VA (in mV) and their distribution during pacing and intrinsic sinus rhythm.

Mapping Location	Pacing Location	Mean of Absolute Differences (mV)	IQR of Abs. Differences	Absolute Difference Ratio	IQR of Relative Change
RA	RA	1.43	1.58	0.47	72%
RA	LA	1.34	1.36	0.41	64%
LA	RA	1.94	2.01	0.45	79%
RV	RA	2.09	2.36	0.25	41%
RV	LV	3.24	2.99	0.32	54%
LV	RA	6.76	8.01	0.51	56%
LV	RV	5.23	5.98	0.33	33%
LV	LV	4.51	5.07	0.34	45%

3.2.1. Conduction Velocity

Overall Analysis

In the right atrium (RA), pacing from the RA decreased the overall CV ($\times 0.75 \pm 0.03$, $p < 0.001$). Conversely, when pacing was initiated from the left atrium (LA), the CV in the RA increased ($\times 1.44 \pm 0.07$, $p < 0.001$). In the left atrium (LA), pacing from the RA led to a decrease in the CV ($\times 0.62 \pm 0.05$, $p < 0.001$). In the right ventricle (RV), pacing from the RA was associated with a decrease in the CV ($\times 0.75 \pm 0.05$, $p < 0.001$). However, pacing from either the LA or the LV did not produce an effect on the CV in the RV. In the left ventricle (LV), pacing from the RA reduced the CV ($\times 0.49 \pm 0.03$, $p < 0.001$), and pacing from the RV increased the CV ($\times 1.4 \pm 0.12$, $p < 0.001$) (Figure 3).

Absolute Local Changes

In addition to the estimated overall CVs, we calculated the mean of the absolute differences of the original measurements plus their IQR, the absolute difference ratio (relative to the mean NSR), and the IQR of the relative change within each circle (Table 2). These values show that with even a small change in the overall velocity, a large effect on local velocity due to pacing-induced change in the wavefront can be observed. The distribution of relative velocity changes within each circle of the maps is shown in Figure 7 as a boxplot with the IQR of the relative CV changes.

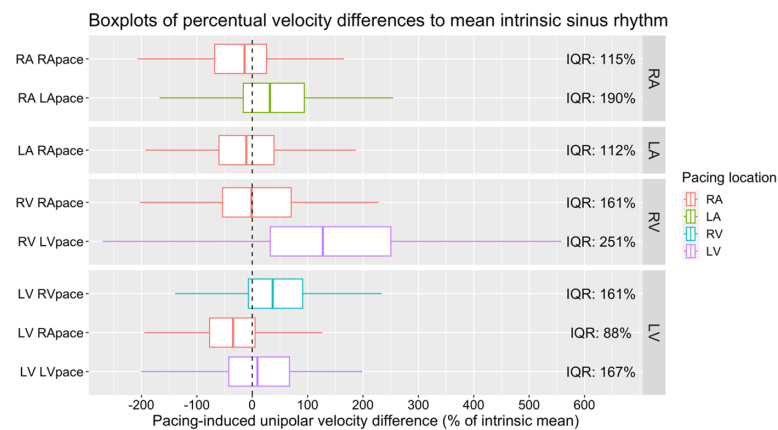


Figure 7. Distribution of relative CV change (in %) within each circle of the maps.

Regional Analysis

Within the RA subregions, pacing from the RA significantly reduced the CV in the posterior wall ($\times 0.66 \pm 0.06$, $p < 0.001$). Conversely, pacing from the LA resulted in a significant increase in the CV in both the lateral ($\times 1.65 \pm 0.18$, $p < 0.001$) and septal walls ($\times 1.65 \pm 0.20$, $p = 0.001$). Pacing from the RA significantly decreased the CV in the posterior wall of the LA ($\times 0.47 \pm 0.09$, $p = 0.001$). In the RV subregions, RA pacing led to a significant CV decline in the lateral wall ($\times 0.60 \pm 0.09$, $p = 0.03$). Similarly, LA pacing also resulted in a decrease in the CV within the lateral wall ($\times 0.47 \pm 0.09$, $p = 0.003$). However, pacing from the LV did not produce any significant alterations in the CV across the RV walls. Within the LV subregions, RA pacing was associated with a notable decrease in the CV across several walls: anterior ($\times 0.40 \pm 0.05$, $p < 0.001$), posterior ($\times 0.49 \pm 0.06$, $p < 0.001$), and septal ($\times 0.32 \pm 0.05$, $p < 0.001$). LV pacing specifically reduced the CV in the anterior wall of the LV ($\times 0.56 \pm 0.08$, $p = 0.002$). In contrast, RV pacing exhibited no significant impact on the CV within the RV walls (Figure 5).

Comparison of Overall and Regional Analysis

While RA pacing reduced the overall CV in all chambers, in the regional analysis this was only significant in the posterior wall of the RA and LA, the lateral wall of the RV, and the anterior, posterior, and septal wall of the LV. The overall CV increase in the RA during LA pacing was found in the lateral and septal wall of the RA. LA pacing did not change the overall CV in the RV, but in the lateral wall of the RV, a decrease in the CV was found. Pacing from the LV did not show a significant impact on the CV of the RV in either the overall or the regional analyses. In the LV, RV pacing increased the overall CV, but no wall differed significantly from sinus rhythm, and LV pacing did not have an overall effect but did decrease the CV in the anterior wall (Figures 3 and 5).

3.2.2. Voltage Amplitude

Overall Analysis

In the RA, pacing from the RA and LA did not significantly change the overall VA (Figure 4). The mean absolute difference of local VAs, however, was $1.61 \text{ mV} \pm 0.07$, which is 49% of the intrinsic value for RA pacing (IQR of change 77%) and $1.34 \text{ mV} \pm 0.06$, corresponding to 41% of the intrinsic value, for LA pacing (IQR of change 64%, Table 3).

In the LA, pacing from the RA did not change the VA significantly (Figure 4). The absolute values differed by $1.94 \text{ mV} \pm 0.11$ (45% of intrinsic value; IQR of change 79%, Table 3).

In the RV, pacing from the RA ($+1.21 \pm 0.22 \text{ mV}$, $p < 0.001$), LA ($+1.236 \pm 0.33 \text{ mV}$, $p = 0.001$), and LV ($+2.55 \pm 0.22 \text{ mV}$, $p < 0.001$) all increased the VA (Figure 4). The absolute values differed by 2.09 ± 0.14 (25% of intrinsic value; IQR of change 25%) and 3.24 ± 0.19

(32% of intrinsic value; IQR of change 54%) for RA and LV pacing (Table 3). For the RV map during LA pacing, a pairwise comparison of the absolute local VAs was impossible due to incongruences in the shapes of the recorded maps.

In the LV, pacing from the RA decreased the VA (-1.83 ± 0.22 mV, $p < 0.001$) and pacing from the RV and the LV did not change the VA significantly (Figure 4). The absolute values differed during RA pacing by 6.76 ± 0.32 , corresponding to 50.99% of the intrinsic value (IQR of change 56%). The absolute values differed during RV pacing by 5.23 ± 0.38 , which is 33% of the intrinsic value (IQR of change 33%), and during LV pacing by 4.51 ± 0.23 , which corresponds to 24% of the intrinsic value (IQR of change 45%, Table 3).

Absolute Local Changes

For the VA, as in the CV analysis, we calculated the mean of the absolute differences of the original measurements plus their IQR, the absolute difference ratio (relative to the mean NSR), and the IQR of the relative change within each circle (Table 3). Here, the absolute differences of the individual measurements were somewhat smaller than for the CV. It is still evident that even when only marginal voltage changes can be measured in the overall map, pacing induces a substantial impact on local voltage amplitude. To visually represent this, we illustrate the distribution of relative VA changes within each circle in Figure 8 using a boxplot format that highlights the interquartile range (IQR) of the relative VA shifts.

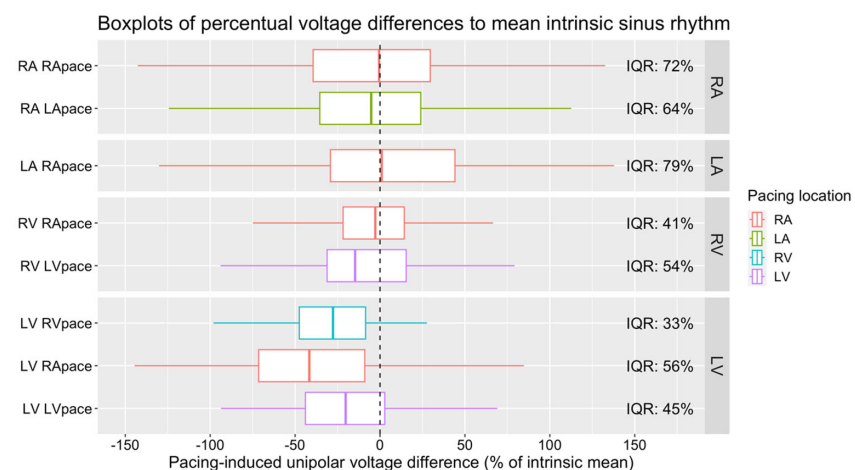


Figure 8. Distribution of relative VA change (in %) within each circle of the maps.

Regional Analysis

Within the subregions of the RA, neither RA nor LA pacing produced any significant changes in the VA. This pattern remained consistent in the LA subregions, where RA pacing similarly did not influence the VA. Conversely, in the RV subregions, RA pacing was associated with an increase in the VA in the lateral wall ($+1.74 \pm 0.54$, $p = 0.048$). Concurrently, LA pacing increased the VA in the anterior wall ($+2.72 \pm 0.69$, $p = 0.003$). Pacing from the LV resulted in elevated VAs across several walls: the anterior ($+3.06 \pm 0.58$, $p < 0.001$), the posterior ($+1.98 \pm 0.56$, $p = 0.013$), and the lateral wall ($+2.59 \pm 0.64$, $p = 0.002$) (Figure 6).

Comparison of Overall and Regional Analysis

In the RA and LA neither the overall VA nor the voltage of any subregion differed from the intrinsic sinus rhythm during RA and LA pacing. In the RV, in the overall analysis RA, LA, and LV pacing all significantly changed the VA. Dividing the maps into four regions reveals that the main change happens in the lateral wall during RA pacing ($+1.74 \pm 0.54$, $p = 0.048$), the anterior wall during LA pacing ($+2.72 \pm 0.69$, $p = 0.003$), and the anterior,

posterior and lateral walls during LV pacing (anterior $+3.06 \pm 0.58$ $p < 0.001$, posterior $+1.98 \pm 0.56$ $p = 0.013$, lateral $+2.59 \pm 0.64$ $p = 0.002$). In the LV, an overall voltage change was only observed during RA pacing, visible in the anterior, lateral, and septal subregions (anterior -3.42 ± 0.44 $p < 0.001$, lateral -4.63 ± 0.65 $p < 0.001$, septal -2.23 ± 0.57 $p = 0.004$). In the subregions of the LV, we found additional changes in the lateral and septal walls during RV pacing; these changes are not visible in the overall VA (lateral -4.12 ± 0.94 $p < 0.001$, septal $+2.90 \pm 0.81$ $p = 0.012$).

4. Discussion

4.1. Electroanatomical Mapping of All Heart Chambers

This study systematically analyses the influence of heart rate and pacing location on the local CVs and VAs in all four heart chambers and their subregions of healthy pigs in vivo utilizing an ultra-high-density mapping system. Iso et al. had a similar approach, but they studied only the LA under two different pacing frequencies and from three distinct atrial pacing sites in humans with atrial fibrillation [28].

In our study, unipolar signals were used, differing from the bipolar signals commonly used for generating ultra-high-density 3D voltage maps. Unipolar mapping's efficacy in detecting changes in ventricular activation corresponding to histologically verified viable myocardial tissue within ischemic scar regions has been demonstrated [29]. The efficiency of unipolar mapping has also been demonstrated in delineating low voltage regions within the left atrium (LA).

The average mapping resolution in our analysis was 1.3 points/mm², significantly higher than the resolutions in the published data. In a recent study characterizing left atrial slow conduction zones among patients with atrial fibrillations, the resolution was 0.2 points/mm² [30].

4.2. Heart Rate Influence on CV

Contrary to the findings of previous studies, our findings indicate that there is a significant increase in overall CV connected to elevated heart rates. A study by Honarbakhsh et al. found stable CVs in the LAs of humans with atrial tachycardia at heart rates of up to 200 bpm, with a decrease observed at rates above 200 bpm and in low voltage areas (<0.5 mV) [3]. In monolayer cardiac tissue, a deceleration of conduction was observed at heart rates above 540 bpm [15]. Conversely, Weber et al. found a significant decrease in CV during in vivo pacing, ranging from 120 to 200 bpm, in the LAs of individuals with paroxysmal atrial fibrillation or focal right atrial tachycardia [17]. None of these studies described an augmenting effect of heart rate on CV. This inconsistency could be ascribed to the lower pacing frequencies employed in our study (max. 171 bpm) and the utilization of healthy, in vivo porcine hearts.

4.3. Heart Rate Influence on VA

The estimated VA demonstrated a significant dependence on heart rate. The effect of heart rate was calculated as a decrease of 0.012 mV ± 0.003 per 1 bpm increase in heart rate. Comparable to the findings of Iso et al., who studied LA voltage maps in patients with atrial fibrillation during RA pacing at 100 and 200 bpm, our results also indicate a heart rate-dependent change in VA [28]. In their study, the higher pacing frequency led to a 16% decrease in VAs from 4.00 mV at 100 bpm to 3.35 mV at 200 bpm. In our research, the VA showed a 21.8% decrease from 5.29 mV at 100 bpm to 4.13 mV at 200 bpm.

4.4. Effect of Pacing Location on Conduction Velocity

Altering the wavefront direction by pacing from different sites significantly affected the conduction velocity in some mapping-pacing combinations. RA pacing resulted in a reduced CV in all four chambers compared to the sinus rhythm, which is surprising since RA pacing is anatomically closest to physiologically intrinsic pacing via the sinus node. An increased CV was noted in the RA during LA pacing and in the LV during RV pacing.

Similarly, Wong et al. investigated the effects of changing the wavefront direction on atria through distal coronary sinus pacing in patients with atrial fibrillation and patients with chronic atrial stretch, each compared to a reference group of patients with structurally normal hearts. It was shown that during pacing, the CV was slower, biatrial activation time was prolonged, the number and length of conduction block lines increased, the proportion of fractionated EGMs increased, and the VA decreased. Although these changes were more pronounced in patients with atrial fibrillation or chronic atrial stretch, they were also present in the reference group [31,32]. In our study, only healthy hearts without LAVA or slow conduction zones were analyzed, but as in Wong et al.'s study, an effect of changes in the wavefront direction on the conduction velocity was measurable.

In conclusion, we assert that the pacing location influences the CV in both the atria and the ventricles. Discrepancies in trial data regarding the effect of pacing on CV should be considered, as most trials were performed using non-ultra-high-density mapping systems, which may lack precision in analyzing the CV. A second reason for the discrepancy could be that pacing with diagnostic catheters is a relatively crude method; it remains uncertain how much tissue is captured by a stimulus. The decreased CV in the ventricles caused by pacing in the RA may be a hint that the direction of input in the AV node does influence the CV.

4.5. Effect of Pacing Location on Voltage Amplitude

Previous studies have shown that varying wavefronts can unveil discordant regions in infarct hearts, identified as areas of low voltage during one wavefront and not during another [8,12]. We investigated whether changing the wavefront direction also has an impact on the voltage amplitudes within healthy hearts. In our measurements, we could not detect any overall effect of pacing on the voltage amplitudes within the atria. In comparison, in a study by Iso et al. in patients with atrial fibrillation, LA bipolar VAs differed significantly between pacing from the high right atrium, proximal coronary sinus, and distal coronary sinus [28]. Within the RV, in our study, RA, LA, and LV pacing all increased VA. We could not find any comparable data about the RV.

Most previous studies focused on the LV, where we found a lowering effect of RA pacing and no effect of RV or LV pacing. Our result for RV pacing in the LV is comparable to a study by Nguyễn et al. on patients with left bundle branch blocks, where RV pacing did not change the overall unipolar VA in the epicardial LV [11]. Similarly to our study, the absolute values varied considerably. A similar variability of unipolar VAs in the LV with RV pacing was seen in the porcine myocardial infarction model of Amorós-Figueras et al. RV pacing resulted in a change concerning a fixed threshold voltage in 10.4% of all studied sites. The IQR of change was 32.2%, comparable to 34% in our study [33]. Going further than our study, in which only pacing versus the sinus rhythm was tested, Brunckhorst et al. compared LVs during atrial and ventricular pacing in patients with myocardial infarction and ventricular tachycardia and found a strong overall correlation. Nevertheless, changing the activation sequence from atrial to ventricular pacing resulted in a >50% change in the VA in 28% of all sites [34].

4.6. Regional Differences in Electrophysiological Responses

An essential aspect of our study was the subdivision of each heart chamber into several subregions, enabling a more detailed analysis of the effects of pacing. This approach revealed that overall changes in the CV and VA are not uniformly reflected in all subregions of a heart chamber. There were cases where an overall change was observed only in specific walls of a chamber (e.g., the observed overall increase in CV in the RA during LA pacing is predominantly due to an increase in CV within the lateral and septal walls of the RA). There were also instances where a change was visible in individual walls but not in the overall map (e.g., significant VA changes during RV pacing were seen in the lateral and septal wall of the LV but were not visible in the overall LV analysis that comprises all subregions). This suggests that certain regions are more susceptible to electrophysiologic

changes due to pacing. High-resolution mapping, therefore, has the potential to reveal hidden changes and identify the exact region responsible for conduction changes, thereby revealing critical ablation targets, as suggested by Seifert et al. and Glashan et al. [29,35]. However, one should be careful not to misinterpret the physiological variabilities, which are also reflected in the strong variability of the absolute differences.

4.7. Limitations

The primary limitation of this study is its small sample size, involving only four pigs, a constraint primarily due to considerations of animal welfare. Although random effects were included to account for individual variability, this small cohort limits the generalizability of the findings. Furthermore, the use of healthy porcine hearts as a model, while beneficial due to their physiological similarity to human hearts, may not fully represent the complexities of human cardiac pathologies [36,37]. This raises concerns about the direct transferability of the results to human conditions, particularly in the context of diseased hearts.

Another limitation of ultra-high-density mapping systems is that amplitudes are always the results of the sum vector of electrical capacity. Therefore, changes in CVs and VAs may be overinterpreted.

We used unipolar signal mapping, which is standard in high-density mapping procedures. One limitation of unipolar signals is an increased susceptibility to far-field signals in comparison to bipolar signals. Taking into account the advantages of unipolar versus bipolar signal mapping, unipolar signals were our choice because the focus of the analysis was on conduction velocity and voltage amplitude. Both parameters are affected by wavefront propagation dynamics when using bipolar signal mapping [38,39].

Mapping was performed under general anesthesia. The time required to prepare the sheaths was used to establish a stable level of anesthesia depth, which was maintained during the whole mapping process. Nevertheless, electrophysiological parameters may have been influenced by anesthesia or changes in the pigs' stress levels, which is a limitation of the study.

One methodological limitation is the approach used to calculate the conduction velocities. The calculation is based on the time difference between the first and last excitation within a small circular area. This could potentially lead to misinterpretations in cases of colliding wavefronts, although such occurrences are expected to be rare in healthy hearts. Additionally, the sequential mapping of different heart chambers and segments introduces the possibility of time-dependent effects on the measured velocities and voltages, despite efforts to minimize these influences. The heart rate estimation, conducted over approximately five minutes, might also carry some inaccuracies, and the assumption of a linear relationship in the mixed-effects model, while providing a reasonable approximation, may not capture all of the complex interactions in cardiac electrophysiology.

4.8. Comparison with Research Results of Diseased Human Hearts

This study is in line with the questions of daily clinical practice surrounding how to map arrhythmias.

With regard to ventricular arrhythmias, Martin et al. showed that alternate activation wavefronts running perpendicular to the isthmus site may be more sensitive tools to use in identifying arrhythmogenic substrate and critical sites for reentries [10]. In our study, we showed that pacing sites significantly impact conduction velocity and voltage amplitude even in healthy hearts.

Looking at patients with atrial stretch or atrial fibrillation, pacing via the coronary sinus resulted in a greater slowing of conduction velocities and a prolongation of biatrial activation time [32]. Moreover, complex fractionated atrial electrograms depend on the direction and rate of activation and are of a functional nature [9]. Even in our healthy pig hearts, we could observe differences in conduction velocities depending on the pacing site. Therefore, the activation front seems not to be relevant in either diseased or healthy myocardia.

5. Conclusions

In healthy pig hearts, an elevated heart rate correlates with an increase in conduction velocity and a decrease in voltage amplitude. Additionally, changes in the wavefront direction were found to significantly impact conduction velocity and voltage amplitude. Overall, there was considerable variability in CV and VA changes due to pacing within the cavities of healthy hearts. Pacing in the RA and LA decreased the CV in the other atrium. RA pacing had a slowing effect on the CV in both ventricles, whereas LA pacing had no effect. In addition, the analysis provides a detailed description of regional changes of the CV and VA in all four heart chambers.

The application of high-resolution mapping proved effective in identifying subtle changes in cardiac electrophysiology, highlighting its potential utility in detailed cardiac studies and guiding therapeutic interventions.

Author Contributions: Conceptualization, C.J. and T.L.; methodology, T.I.W., J.R., J.W. and C.J.; software, T.I.W., A.K. and T.O.; formal analysis, T.I.W. and C.J.; investigation, T.I.W., J.R., J.W., A.K., T.O., L.G. and C.J.; resources, J.R., J.W., A.K., T.O., L.G., K.T. and C.J.; data curation, T.I.W.; writing—original draft, T.I.W. and C.J.; writing—review and editing, T.L., J.R., J.W., A.K., T.O., L.G. and K.T.; visualization, T.I.W.; supervision, T.L., K.T. and C.J.; project administration, C.J.; funding acquisition, T.L. and C.J. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The animal research was funded by Boston Scientific (Marlborough, MA, USA. Grant number: #1782252).

Institutional Review Board Statement: The study was ethical reviewed and approved by the Government of Bavaria: ROB-55.2-2532.Vet_02-17-174 (approved on 6 June 2018).

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: T.L. and C.J. received lecture honoraria, educational grants, and/or research grants from Boston Scientific, Abbott, Biotronik, and Medtronic. Author Andreas Keil and Tobias Oesterlein were employed by the company Boston Scientific Medizintechnik GmbH. The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

References

1. Kircher, S.; Arya, A.; Altmann, D.; Rolf, S.; Bollmann, A.; Sommer, P.; Dagres, N.; Richter, S.; Breithardt, O.-A.; Dinov, B.; et al. Individually Tailored vs. Standardized Substrate Modification during Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: A Randomized Study. *EP Eur.* **2018**, *20*, 1766–1775. [\[CrossRef\]](#)
2. Jaïs, P.; Maury, P.; Khairy, P.; Sacher, F.; Nault, I.; Komatsu, Y.; Hocini, M.; Forclaz, A.; Jadidi, A.S.; Weerasoorya, R.; et al. Elimination of Local Abnormal Ventricular Activities: A New End Point for Substrate Modification in Patients With Scar-Related Ventricular Tachycardia. *Circulation* **2012**, *125*, 2184–2196. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Honarbakhsh, S.; Schilling, R.J.; Orini, M.; Providencia, R.; Finlay, M.; Keating, E.; Lambiase, P.D.; Chow, A.; Earley, M.J.; Sporton, S.; et al. Left Atrial Scarring and Conduction Velocity Dynamics: Rate Dependent Conduction Slowing Predicts Sites of Localized Reentrant Atrial Tachycardias. *Int. J. Cardiol.* **2019**, *278*, 114–119. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Blandino, A.; Bianchi, F.; Grossi, S.; Biondi-Zoccai, G.; Conte, M.R.; Gaido, L.; Gaita, F.; Scaglione, M.; Rametta, F. Left Atrial Substrate Modification Targeting Low-Voltage Areas for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **2017**, *40*, 199–212. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Rolf, S.; Kircher, S.; Arya, A.; Eitel, C.; Sommer, P.; Richter, S.; Gaspar, T.; Bollmann, A.; Altmann, D.; Piedra, C.; et al. Tailored Atrial Substrate Modification Based on Low-Voltage Areas in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **2014**, *7*, 825–833. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Nademanee, K.; McKenzie, J.; Kosar, E.; Schwab, M.; Sunsaneewitayakul, B.; Vasavakul, T.; Khunnawat, C.; Ngarmukos, T. A New Approach for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Mapping of the Electrophysiologic Substrate. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2004**, *43*, 2044–2053. [\[CrossRef\]](#)
7. Anter, E.; Neuzil, P.; Reddy, V.Y.; Petru, J.; Park, K.-M.; Sroubek, J.; Leshem, E.; Zimetbaum, P.J.; Buxton, A.E.; Kleber, A.G.; et al. Ablation of Reentry-Vulnerable Zones Determined by Left Ventricular Activation From Multiple Directions: A Novel Approach for Ventricular Tachycardia Ablation: A Multicenter Study (PHYSIO-VT). *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **2020**, *13*, e008625. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

8. Chierchia, G.-B.; Sieira, J.; Vanderper, A.; Osorio, T.G.; Bala, G.; Stroker, E.; Brugada, P.; Al Houssari, M.; Cecchini, F.; Mojica, J.; et al. Substrate Mapping of the Left Atrium in Persistent Atrial Fibrillation: Spatial Correlation of Localized Complex Conduction Patterns in Global Charge-Density Maps to Low-Voltage Areas in 3D Contact Bipolar Voltage Maps. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* **2021**, *62*, 539–547. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Jadidi, A.S.; Duncan, E.; Miyazaki, S.; Lellouche, N.; Shah, A.J.; Forclaz, A.; Nault, I.; Wright, M.; Rivard, L.; Liu, X.; et al. Functional Nature of Electrogram Fractionation Demonstrated by Left Atrial High-Density Mapping. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **2012**, *5*, 32–42. [\[CrossRef\]](#)
10. Martin, C.A.; Martin, R.; Maury, P.; Meyer, C.; Wong, T.; Dallet, C.; Shi, R.; Gajendragadkar, P.; Takigawa, M.; Frontera, A.; et al. Effect of Activation Wavefront on Electrogram Characteristics During Ventricular Tachycardia Ablation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **2019**, *12*, e007293. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Nguyễn, U.C.; Potse, M.; Vernoooy, K.; Mafi-Rad, M.; Heijman, J.; Caputo, M.L.; Conte, G.; Regoli, F.; Krause, R.; Moccetti, T.; et al. A Left Bundle Branch Block Activation Sequence and Ventricular Pacing Influence Voltage Amplitudes: An in Vivo and in Silico Study. *EP Eur.* **2018**, *20*, iii77–iii86. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Tung, R.; Josephson, M.E.; Bradfield, J.S.; Shivkumar, K. Directional Influences of Ventricular Activation on Myocardial Scar Characterization: Voltage Mapping With Multiple Wavefronts During Ventricular Tachycardia Ablation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* **2016**, *9*, e004155. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Roberts, D.E.; Hersh, L.T.; Scher, A.M. Influence of Cardiac Fiber Orientation on Wavefront Voltage, Conduction Velocity, and Tissue Resistivity in the Dog. *Circ. Res.* **1979**, *44*, 701–712. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Spach, M.S.; Miller, W.T.; Geselowitz, D.B.; Barr, R.C.; Kootsey, J.M.; Johnson, E.A. The Discontinuous Nature of Propagation in Normal Canine Cardiac Muscle. Evidence for Recurrent Discontinuities of Intracellular Resistance That Affect the Membrane Currents. *Circ. Res.* **1981**, *48*, 39–54. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Bian, W.; Tung, L. Structure-Related Initiation of Reentry by Rapid Pacing in Monolayers of Cardiac Cells. *Circ. Res.* **2006**, *98*, e29–e38. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Kondratyev, A.A.; Ponard, J.G.C.; Munteanu, A.; Rohr, S.; Kucera, J.P. Dynamic Changes of Cardiac Conduction during Rapid Pacing. *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.* **2007**, *292*, H1796–H1811. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Weber, F.M.; Luik, A.; Schilling, C.; Seemann, G.; Krueger, M.W.; Lorenz, C.; Schmitt, C.; Dossel, O. Conduction Velocity Restitution of the Human Atrium—An Efficient Measurement Protocol for Clinical Electrophysiological Studies. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2011**, *58*, 2648–2655. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Mantziari, L.; Butcher, C.; Kontogeorgis, A.; Panikker, S.; Roy, K.; Markides, V.; Wong, T. Utility of a Novel Rapid High-Resolution Mapping System in the Catheter Ablation of Arrhythmias. *JACC Clin. Electrophysiol.* **2015**, *1*, 411–420. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Wilhelm, T.I.; Lewalter, T.; Fischer, J.; Reiser, J.; Werner, J.; Baumgartner, C.; Gleirscher, L.; Hoppmann, P.; Kupatt, C.; Tiemann, K.; et al. Electroanatomical Conduction Characteristics of Pig Myocardial Tissue Derived from High-Density Mapping. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 5598. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Ayachit, U. *The ParaView Guide: A Parallel Visualization Application*; Kitware, Inc.: Clifton Park, NY, USA, 2015; ISBN 978-1-930934-30-6.
21. Hansen, C.; Johnson, C.R. *ParaView: An End-User Tool for Large Data Visualization, Visualization Handbook*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2005; ISBN 978-0-12-387582-2.
22. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2021.
23. Bates, D.; Mächler, M.; Bolker, B.; Walker, S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J. Stat. Softw.* **2015**, *67*, 1–48. [\[CrossRef\]](#)
24. Bates, D.; Mächler, M.; Bolker, B.; Walker, S. lme4: Linear Mixed-Effects Models Using Eigen and S4. Available online: <https://github.com/lme4/lme4/> (accessed on 15 July 2022).
25. Kuznetsova, A.; Brockhoff, P.B.; Christensen, R.H.B. lmerTest: Tests in Linear Mixed Effects Models. Available online: <https://github.com/runehaubo/lmerTestR> (accessed on 15 July 2022).
26. Kuznetsova, A.; Brockhoff, P.B.; Christensen, R.H.B. lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models. *J. Stat. Softw.* **2017**, *82*, 1–26. [\[CrossRef\]](#)
27. Lenth, R.V. Emmeans: Estimated Marginal Means, Aka Least-Squares Means. Available online: <https://github.com/rvnlenth/emmeans> (accessed on 15 July 2022).
28. Iso, K.; Watanabe, I.; Kogawa, R.; Okumura, Y.; Nagashima, K.; Takahashi, K.; Watanabe, R.; Arai, M.; Ohkubo, K.; Nakai, T.; et al. Wavefront Direction and Cycle Length Affect Left Atrial Electrogram Amplitude. *J. Arrhythm.* **2017**, *33*, 269–274. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Glashan, C.A.; Tofig, B.J.; Tao, Q.; Blom, S.A.; Jongbloed, M.R.M.; Nielsen, J.C.; Lukac, P.; Kristiansen, S.B.; Zeppenfeld, K. Multisize Electrodes for Substrate Identification in Ischemic Cardiomyopathy. *JACC Clin. Electrophysiol.* **2019**, *5*, 1130–1140. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
30. Nairn, D.; Lehrmann, H.; Müller-Edenborn, B.; Schuler, S.; Arentz, T.; Dössel, O.; Jadidi, A.; Loewe, A. Comparison of Unipolar and Bipolar Voltage Mapping for Localization of Left Atrial Arrhythmogenic Substrate in Patients With Atrial Fibrillation. *Front. Physiol.* **2020**, *11*, 575846. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
31. Wong, C.X.; Stiles, M.K.; John, B.; Brooks, A.G.; Lau, D.H.; Dimitri, H.; Kuklik, P.; Shipp, N.J.; Sullivan, T.; Sanders, P. Direction-Dependent Conduction in Lone Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.* **2010**, *7*, 1192–1199. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

32. Wong, C.X.; John, B.; Brooks, A.G.; Chandy, S.T.; Kuklik, P.; Lau, D.H.; Sullivan, T.; Roberts-Thomson, K.C.; Sanders, P. Direction-Dependent Conduction Abnormalities in the Chronically Stretched Atria. *Europace* **2012**, *14*, 954–961. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Amorós-Figueras, G.; Jorge, E.; Alonso-Martin, C.; Traver, D.; Ballesta, M.; Bragós, R.; Rosell-Ferrer, J.; Cinca, J. Endocardial Infarct Scar Recognition by Myocardial Electrical Impedance Is Not Influenced by Changes in Cardiac Activation Sequence. *Heart Rhythm*. **2018**, *15*, 589–596. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Brunckhorst, C.B.; Delacretaz, E.; Soejima, K.; Maisel, W.H.; Friedman, P.L.; Stevenson, W.G. Impact of Changing Activation Sequence on Bipolar Electrogram Amplitude for Voltage Mapping of Left Ventricular Infarcts Causing Ventricular Tachycardia. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* **2005**, *12*, 137–141. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Seifert, M.; Erk, J.; Heiderfazel, S.; Georgi, C.; Keil, A.; Butter, C. Impact of Mapping Points in High-Density Mapping of the Left Atrium. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* **2020**, *58*, 347–353. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Camacho, P.; Fan, H.; Liu, Z.; He, J.-Q. Large Mammalian Animal Models of Heart Disease. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* **2016**, *3*, 30. [[CrossRef](#)]
37. Milani-Nejad, N.; Janssen, P.M.L. Small and Large Animal Models in Cardiac Contraction Research: Advantages and Disadvantages. *Pharmacol. Ther.* **2014**, *141*, 235–249. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Anter, E.; Josephson, M.E. Bipolar voltage amplitude: What does it really mean? *Heart Rhythm*. **2016**, *13*, 326–327. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Lau, D.H.; Maesen, B.; Zeemering, S.; Kuklik, P.; van Hunnik, A.; Lankveld, T.A.; Bidar, E.; Verheule, S.; Nijs, J.; Maessen, J.; et al. Indices of bipolar complex fractionated atrial electrograms correlate poorly with each other and atrial fibrillation substrate complexity. *Heart Rhythm*. **2015**, *12*, 1415–1423. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

4. Zusammenfassung der Veröffentlichungen

4.1. Electroanatomical Conduction Characteristics of Pig Myocardial Tissue Derived from High-Density Mapping

Die erste Publikation untersuchte und verglich die physiologischen Leitungsgeschwindigkeiten und Spannungsamplituden in allen vier Herzkammern und deren separaten Wänden, die während des intrinsischen Sinusrhythmus in gesunden Schweineherzen gemessen wurden. Zur Berechnung von Leitungsgeschwindigkeiten aus lokalen Aktivierungszeitpunkten wurde eine kreisbasierte Methode entwickelt. Mithilfe des statistischen linear mixed effects models ließen sich sämtliche Werte für beliebige Herzfrequenzen normalisiert vergleichen, wobei im Artikel eine Referenzfrequenz von 90 bpm verwendet wurde.

Die Ergebnisse zeigten, dass die linke Herzhälfte höhere Gesamtleitungsgeschwindigkeiten und Spannungsamplituden aufwies als die rechte. Die höchste Leitungsgeschwindigkeit wurde im linken Atrium und die höchste Spannungsamplitude im linken Ventrikel gemessen. In beiden Herzhälften waren die ventrikulären Spannungsamplituden höher als die atrialen. Die Leitungsgeschwindigkeit im linken Atrium war signifikant höher als im linken Ventrikel, während sich zwischen rechtem Atrium und Ventrikel kein signifikanter Unterschied zeigte. Bei der Analyse separater Wandsegmente stellten wir fest, dass die Leitungsgeschwindigkeiten in den rechten Herzhöhlen stärker variierten als in den linken. Wir konnten schnell leitende Strukturen, wie das Bachmann-Bündel im superioren linken Atrium identifizieren. Die Spannungsamplituden variierten nur innerhalb der Ventrikel, nicht aber in den Atrien. Es zeigte sich keine Gesamtkorrelation zwischen Leitungsgeschwindigkeit und Spannungsamplitude, jedoch eine leicht positive Korrelation für Geschwindigkeiten unter 1,5 m/s in den Atrien und dem linken Ventrikel.

Diese Studie liefert erstmals systematische Daten zu Leitungsgeschwindigkeiten und Spannungsamplituden in allen vier Herzkammern gesunder Herzen unter Verwendung eines hochauflösenden elektroanatomischen Mapping-Systems. Unsere Ergebnisse könnten zum Verständnis der elektrischen Physiologie des Herzens beitragen und als Referenzwerte für zukünftige Berechnungen von Herzmodellen dienen. Die entwickelte Kreisstrategie bietet einen theoretischen Ansatz zur Echtzeitberechnung von

Leitungsgeschwindigkeiten während einer elektrophysiologischen Untersuchung. Sie bedarf jedoch noch weiterer Validierung.

4.2. Influence of Heart Rate and change in wavefront direction through Pacing on Conduction Velocity and Voltage Amplitude in a porcine model: A High-Density Mapping Study

In der zweiten Publikation wurde der Einfluss von Herzfrequenz und Veränderungen der Erregungsausbreitungsrichtung durch elektrisches Pacing von verschiedenen Lokalisationen auf die Leitungsgeschwindigkeit und Spannungsamplitude in gesunden Schweineherzen untersucht. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden alle absoluten Angaben auf eine Pacing-Frequenz von 145 bpm normalisiert angegeben.

Die Ergebnisse zeigten, dass eine höhere Herzfrequenz zu einer Zunahme der Leitungsgeschwindigkeit und einer Abnahme der Spannungsamplitude führte. Änderungen der Erregungsausbreitungsrichtung beeinflussten die Leitungsgeschwindigkeit in allen vier Herzhöhlen und die Spannungsamplitude in den Ventrikeln. Dabei wurden erhebliche regionale Unterschiede festgestellt, wobei sich Änderungen der Leitungsgeschwindigkeit und Spannungsamplituden einer gesamten Herzhöhle nicht einheitlich in allen Wandsegmenten widerspiegelten. Umgekehrt wurden Änderungen in bestimmten Wandsegmenten nicht immer in der Gesamtmessung sichtbar. Bei der Analyse der absoluten lokalen Änderungen auf Ebene der zugrundeliegenden Kreisareale mit einem Radius von ca. 5 mm wurde deutlich, dass selbst bei global und regional nicht messbaren Änderungen eine hohe lokale Variabilität durch die Änderung der Erregungsfrontrichtung verursacht wurde. Dies unterstreicht die Bedeutung hochauflösender Mapping-Techniken für die Erfassung feiner elektrophysiologischer Veränderungen.

Zusammenfassend zeigte sich eine beträchtliche physiologische Variabilität der Leitungsgeschwindigkeit und Spannungsamplitude, verursacht durch Änderungen der Herzfrequenz und Erregungsausbreitungsrichtung, selbst in gesunden Herzen. Bestimmte Regionen scheinen anfälliger für elektrophysiologische Veränderungen durch Pacing zu sein als andere. Diese Ergebnisse könnten zur Optimierung von Behandlungsstrategien bei Herzrhythmusstörungen beitragen, indem sie ein besseres

Verständnis der dynamischen Eigenschaften der kardialen Erregungsausbreitung vermitteln.

4.3. Hervorhebung der eigenen Leistungsbeiträge

Die erste Originalarbeit (Wilhelm et al., 2023) wurde im Journal of Clinical Medicine (Impact-Faktor: 3,9) und die zweite (Wilhelm et al., 2024) im Journal of Personalized Medicine (Impact-Faktor: 3,0) veröffentlicht. Beide Publikationen wurden größtenteils eigenständig von der Doktorandin erarbeitet. Der Eigenanteil bestand zusammenfassend aus:

- Mitentwicklung des Forschungsvorhabens und der Fragestellung
- Literaturrecherche
- Protokollierung der Tierversuche
- Vollständige Prüfung und Korrektur der aufgezeichneten Elektrogramme
- Vollständige Erstellung digitaler Simulationen zur jeweiligen Fragestellung
- Vollständige Programmierung von Skripten zur Datenerfassung, Strukturierung und Analyse (268 744 Messpunkte)
- Vollständige statistische Auswertung
- Vollständige graphische Darstellung
- Eigenständige Verfassung der Erstentwürfe beider Publikationen und Einarbeitung von Vorschlägen der Koautoren
- Einarbeiten von Verbesserungen im Review Prozess

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Ergebnisse im Kontext der Literatur

Die Einführung des elektroanatomischen Mappings hat die Diagnostik und Therapie von Herzrhythmusstörungen, insbesondere im Bereich der Substratmodifikation revolutioniert. Diese Technik ermöglicht die präzise Lokalisierung spezifischer Bereiche des Herzens, die für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Arrhythmien verantwortlich sind, sowie deren gezielte Behandlung mittels Katheterablation. Dies stellt einen individuell maßgeschneiderten Ansatz für jeden Patienten dar (Kircher et al., 2018; Koutalas et al., 2015; Tung, 2019). Die Substratmodifikation spielt insbesondere bei den häufig nicht sicher induzierbaren, instabilen und oft hämodynamisch nicht tolerierten ventrikulären Reentry-Tachykardien im Rahmen von struktureller Kardiomyopathie eine wichtige Rolle, welche aufgrund der genannten Eigenschaften durch konventionelle Mapping-Strategien häufig nicht ausreichend identifiziert werden können (Koutalas et al., 2015). Eine Änderung der Erregungsausbreitungsrichtung durch Pacing kann laut Studien dazu beitragen, versteckte Narbenareale zu demaskieren (Anter et al., 2020; Chierchia et al., 2021; Jadidi et al., 2012; C. A. Martin et al., 2019; Nguyễn et al., 2018; Tung et al., 2016).

Nach unserem Kenntnisstand handelt es sich bei der vorliegenden Studie um die erste alle vier Herzhöhlen umfassende Analyse der intrinsischen Leitungsgeschwindigkeiten und Spannungsamplituden aller Myokardsegmente sowie des Einflusses von Herzfrequenz und Erregungsausbreitungsrichtung auf beide Parameter in gesunden Schweineherzen mittels elektroanatomischen High-Density Mappings. Frühere Studien konzentrierten sich bei der Messung intrinsischer Normwerte häufig auf isolierte Bereiche des Herzens (Hansson, 1998; Sanders et al., 2003, 2004) und zudem häufig auf Patienten oder Versuchstiere mit ischämischer Kardiomyopathie (Kléber et al., 1986; R. Martin et al., 2018). Ein umfassender Datensatz mit Referenzwerten und Vergleichen der physiologischen Leitungsgeschwindigkeit und Spannungsamplitude in allen vier Herzkammern in vivo wurde jedoch in keiner uns bekannten Studie erhoben. Das Ziel, den Einfluss von Stimulationsort und -Frequenz zu testen, hatten auch Iso et al. Jedoch untersuchten sie ausschließlich den linken Vorhof bei zwei unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen von drei verschiedenen Lokalisationen im linken Atrium bei Patienten mit Vorhofflimmern (Iso et al., 2017).

Die Anzahl der Kartierungspunkte stellt einen entscheidenden Faktor bei der Identifizierung kritischer Ablationsziele dar (Seifert et al., 2020). Die durchschnittliche Kartierungsauflösung in unserer Analyse betrug 1,3 Punkte/mm² und war damit deutlich höher als beispielsweise in einer anderen Studie zur Charakterisierung von Zonen langsamer Leitung im linken Vorhof bei Patienten mit Vorhofflimmern. Dort lag die Auflösung beispielsweise bei 0,2 Punkten/mm² (Nairn et al., 2020).

5.1.1. Globale Leitungsgeschwindigkeiten und Spannungsamplituden unter intrinsischem Sinusrhythmus

Unsere Studie ergab, dass in der linken Herzhälfte höhere Leitungsgeschwindigkeiten und Spannungsamplituden vorherrschen als in der rechten. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass eine hohe Leitungsgeschwindigkeit in der linken Hälfte aufgrund deren größerer Größe und Myokardmasse entscheidend für die Gewährleistung einer synchronisierten elektrischen Erregung der Kammern ist (Kou et al., 2014). Aufgrund der Tatsache, dass Gap Junctions die Hauptdeterminante der Leitungsgeschwindigkeit im gesunden Myokard zu sein scheinen (Han et al., 2021), lässt sich unsere Beobachtung mit der Hypothese in Einklang bringen, dass die Kopplung der Gap Junctions im linken Myokard höher ist als im rechten Myokard.

5.1.2. Regionale Leitungsgeschwindigkeiten unter intrinsischem Sinusrhythmus

Die Leitungsgeschwindigkeit variierte innerhalb der rechten Herzhöhlen stärker als in der linken. Dabei wiesen einzelne Wandsegmente eine besonders schnelle Erregungsleitung auf, wie beispielsweise die superiore Wand des linken Atriums. Der zuletzt genannte Befund deutet darauf hin, dass die Messung des schnell leitenden Bachmann-Bündels erfolgt ist, was die Gültigkeit der Daten nahelegt (Bachmann, 1916; De Ponti et al., 2002).

Unsere Leitungsgeschwindigkeitswerte zeigen teilweise Übereinstimmung mit veröffentlichten früheren Studien. In einer früheren Studie quantifizierten Kléber et al. die Verlangsamung der ventrikulären Erregungsleitung während akuter Ischämie in isolierten Schweineherzen und fanden in der Initialphase ähnliche Geschwindigkeiten wie wir (Kléber et al., 1986). Hansson et al. ermittelten epikardial eine leicht schnellere Leitungsgeschwindigkeit in der lateralen Wand des physiologischen rechten Atriums als in unseren endokardialen Messungen (Hansson, 1998). Im Gegensatz dazu verglichen

Sanders et al. eine verlängerte Leitungsgeschwindigkeit im rechten Atrium bei Patienten mit Sinusknotenerkrankungen oder kongestiver Herzinsuffizienz mit einer Vergleichsgruppe von Patienten mit Atrioventrikularknoten- oder atrioventrikulärer Reentry-Tachykardie. In der Vergleichsgruppe ohne strukturelle Herzerkrankung waren die gemessenen Leitungsgeschwindigkeiten 3- bis 5-mal schneller als bei den Schweinen in unserer Studie. Der Grund dafür könnte in der von Sanders damals verwendeten Kartierungstechnik liegen, einem nicht hochauflösenden Mapping-System mit einer sehr groben Analyse der Erregungsleitgeschwindigkeit (Sanders et al., 2003, 2004).

5.1.3. Regionale Spannungsamplituden unter intrinsischem Sinusrhythmus

Eine signifikante Differenz der regionalen Spannungsamplitude innerhalb der Atrien konnte nicht festgestellt werden, jedoch innerhalb der Ventrikel. Im rechten Ventrikel zeigten die posteriore und septale Wand höhere Spannungsamplituden als die anteriore und laterale Wand. Im linken Ventrikel wies die laterale Wand die höchste, die posteriore Wand die niedrigste Spannungsamplitude auf. Alle Ventrikelsegmente lagen im hohen Bereich von über 5 mV. In anderen Worten: Es konnten keine relevanten Niederspannungsgebiete identifiziert werden. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um zu klären, ob die festgestellten Unterschiede in diesem hohen Amplitudenbereich auf physiologische Strukturen zurückzuführen sind.

5.1.4. Korrelation von Leitungsgeschwindigkeit und Spannungsamplitude im intrinsischen Sinusrhythmus

In einer früheren Studie wurde eine signifikante positive Korrelation zwischen der lokalen Leitungsgeschwindigkeit und der bipolaren Spannungsamplitude in Reentry-Kreisen nachgewiesen (Itoh et al., 2014). In der Gesamtanalyse ergab sich bei unseren gesunden Herzen keine Korrelation, jedoch ließ sich bei Geschwindigkeiten unter 1,5 m/s auch bei unseren gesunden, juvenilen Schweinen eine leicht positive Korrelation der beiden Parameter in allen Kammern außer dem rechten Ventrikel feststellen. Dieser Befund lässt sich möglicherweise auf die Korrelation zwischen langsamen Leitungszonen und spannungsarmen Bereichen in teilweise vernarbtem Myokard zurückführen (Jaïs et al., 2000; Latcu & Saoudi, 2014).

5.1.5. Einfluss der Herzfrequenz auf die Leitungsgeschwindigkeit

Unsere Befunde deuten darauf hin, dass entgegen den Ergebnissen früherer Studien eine Erhöhung der Herzfrequenz zu einem Anstieg der Leitungsgeschwindigkeit führt. In einer Studie von Honarbakhsh et al. hingegen wurden bei Patienten mit Vorhofftachykardie stabile Leitungsgeschwindigkeiten im linken Vorhof bei Herzfrequenzen von bis zu 200 bpm beobachtet. Bei höheren Frequenzen und in Niedrigspannungsgebieten ($<0,5$ mV) konnte eine Abnahme der Leitungsgeschwindigkeit beobachtet werden (Honarbakhsh et al., 2019). In einschichtigem Herzmuskelgewebe wurde eine Verlangsamung der Erregungsleitung bei Herzfrequenzen über 540 bpm beobachtet (Bian & Tung, 2006). Auch Weber et al. fanden eine Abnahme der Leitungsgeschwindigkeit während in-vivo-Stimulation im Bereich von 120 bis 200 bpm in den linken Vorhöfen von Personen mit paroxysmale Vorhofflimmern oder fokaler rechtsseitiger Vorhofftachykardie (Weber et al., 2011). Keine dieser Studien beschrieb einen geschwindigkeitssteigernden Effekt der Herzfrequenz. Die Inkonsistenz der Ergebnisse könnte auf die niedrigere Stimulationsfrequenz in unserer Studie (max. 171 bpm) und die Verwendung gesunder, in vivo Schweineherzen zurückzuführen sein.

5.1.6. Einfluss der Herzfrequenz auf die Spannungsamplitude

Die Spannungsamplitude war ebenfalls herzfrequenzabhängig und nahm mit steigender Herzfrequenz ab. Ähnliche Werte zeigten sich auch in einer Studie von Iso et al., die die Voltage-Maps des linken Vorhofs bei Patienten mit Vorhofflimmern unter rechtsseitigem Pacing bei 100 und 200 bpm untersuchten. In ihrer Studie führte die höhere Stimulationsfrequenz zu einer Abnahme der Spannungsamplitude um 16 % von 4,00 mV bei 100 bpm auf 3,35 mV bei 200 bpm (Iso et al., 2017). Nach unseren Berechnungen müsste die Spannungsamplitude um 21,8 % abnehmen, das heißt von 5,29 mV bei 100 bpm auf 4,13 mV bei 200 bpm.

5.1.7. Einfluss des Stimulationsortes auf die Leitungsgeschwindigkeit

Im Gegensatz zu Hansson et al., die keinen Einfluss der Erregungsausbreitungsrichtung beim Vergleich der epikardial gemessenen Leitungsgeschwindigkeiten der lateralen Wand des menschlichen rechten Vorhofes unter intrinsischem Sinusrhythmus oder Pacing aus vier verschiedenen Richtungen fanden, hatte die Änderung der Erregungsausbreitungsrichtung durch Pacing von verschiedenen Orten in der

vorliegenden Arbeit bei einigen Mapping-Pacing-Kombinationen einen signifikanten Einfluss auf die Leitungsgeschwindigkeit (Hansson, 1998). Rechtsatriales Pacing führte hier im Vergleich zum intrinsischen Sinusrhythmus zu einer Reduktion der Leitungsgeschwindigkeit in allen vier Herzkammern, was überraschend ist, da dies der physiologischen Erregung über den Sinusknoten anatomisch am nächsten kommt. Es könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Richtung des Impulses zum AV-Knoten die Leitungsgeschwindigkeit beeinflusst. Eine Erhöhung der Leitungsgeschwindigkeit wurde im rechten Vorhof bei linksventrikulärem Pacing und im linken Ventrikel bei rechtsventrikulärem Pacing beobachtet. Es zeigte sich zudem eine hohe lokale Variabilität auf Ebene der Kreisareale mit Radius ca. 5 mm. Die Diskrepanz zur Studie von Hansson et al. lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass Hansson et al. epikardial statt epi- und endokardial gemessen und nur vier verschiedene rechtsatriale Pacing-Lokalisationen getestet haben. In ähnlicher Weise untersuchten Wong et al. die Auswirkungen einer Veränderung der Erregungsausbreitungsrichtung in den Vorhöfen durch Pacing am distalen Koronarsinus bei Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit chronischer Vorhofdilatation im Vergleich zu einer Referenzgruppe mit strukturell normalen Herzen. Es zeigte sich, dass das Pacing die Leitungsgeschwindigkeit verlangsamte, die biatriale Aktivierungszeit verlängerte, die Anzahl und Länge der Leitungsblocklinien erhöhte, den Anteil fraktionierter Elektrogramme erhöhte und die Spannungsamplitude verringerte. Obwohl diese Veränderungen bei Patienten mit Vorhofflimmern oder chronischer Vorhofdilatation stärker ausgeprägt waren, traten sie auch in der Kontrollgruppe auf (Wong et al., 2010, 2012). In unserer Studie wurden nur gesunde Herzen ohne Bereiche mit niedriger Spannung oder Zonen mit langsamer Erregungsleitung analysiert, aber ähnlich wie in der Studie von Wong et al. war ein Effekt der Änderung der Erregungsausbreitungsrichtung auf die Leitungsgeschwindigkeit messbar.

5.1.8. Auswirkung des Stimulationsortes auf die Spannungsamplitude

In früheren Studien konnte nachgewiesen werden, dass durch Pacing induzierte unterschiedliche Erregungsausbreitungsrichtungen diskordante Regionen in Infarkt Herzen aufdecken können. Diese Regionen zeichnen sich dadurch aus, dass sie während einer Erregungsausbreitungsrichtung als Bereiche mit niedriger Spannung identifiziert werden, während sie während einer anderen Erregungsausbreitungsrichtung als solche nicht identifiziert werden können (Chierchia et al., 2021; Tung et al., 2016). In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine Änderung der

Erregungsausbreitungsrichtung auch Auswirkungen auf die Spannungsamplituden in gesunden Herzen hat. Bei den durchgeführten Messungen konnte kein Gesamteffekt der Stimulation auf die Spannungsamplituden in den Vorhöfen festgestellt werden. In einer Studie von Iso et al. bei Patienten mit Vorhofflimmern zeigten sich hingegen signifikante Unterschiede in den bipolaren Spannungsamplituden des linken Vorhofs zwischen der Stimulation aus dem hohen rechten Vorhof, dem proximalen Koronarsinus und dem distalen Koronarsinus (Iso et al., 2017). Im Rahmen unserer Studie konnte eine Erhöhung der rechtsventrikulären Spannungsamplitude sowohl durch rechtsatriale als auch linksatriale und linksventrikuläre Stimulation beobachtet werden. Eine umfassende Literaturrecherche brachte keine Studien mit vergleichbaren Daten für den rechten Ventrikel hervor.

In der Vergangenheit wurde der Fokus bei Studien auf den linken Ventrikel gelegt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die rechtsatriale Stimulation eine senkende Wirkung auf die Spannungsamplitude hat, während die rechtsventrikuläre und linksventrikuläre Stimulation keine Änderung bewirkte. Auch Nguyễn et al. fanden bei Patienten mit Linksschenkelblock keine Änderung der unipolaren Spannungsamplitude im epikardialen linken Ventrikel bei rechtsventrikulärem Pacing (Nguyễn et al., 2018). Ähnlich wie in unserer Studie variierten die absoluten Werte erheblich. Eine ähnliche Variabilität der unipolaren Spannungsamplituden im linken Ventrikel mit rechtsventrikulärer Stimulation wurde im Schweinemyokardinfarktmodell von Amorós-Figueras et al. beobachtet. Eine rechtsventrikuläre Stimulation führte in 10,4 % aller untersuchten Stellen zu einer Veränderung bezüglich einer festen Schwellenspannung. Der IQR der Veränderung betrug 32,2 %, was mit den in unserer Studie berichteten Werten von 33 % vergleichbar ist (Amorós-Figueras et al., 2018). Brunckhorst et al. gingen noch weiter als unsere Studie, die nur die Stimulation im Vergleich zum Sinusrhythmus untersuchte, und verglichen die Spannungsamplituden im linken Ventrikel während atrialen und ventrikulären Stimulation bei Patienten mit Myokardinfarkt und ventrikulärer Tachykardie. Sie fanden insgesamt eine starke Korrelation. Allerdings führte eine Änderung von atrialer zu ventrikulärer Stimulation an 28% aller Stellen zu einer Änderung der Spannungsamplitude um mehr als 50% (Brunckhorst et al., 2005).

5.1.9. Regionale Unterschiede in den elektrophysiologischen Reaktionen

Ein wesentlicher Aspekt unserer Studie war die Unterteilung jeder Herzhöhle in mehrere Unterregionen, um eine detailliertere Analyse der Auswirkungen der Stimulation zu ermöglichen. Dieser Ansatz zeigte, dass sich die Gesamtänderungen der Leitungsgeschwindigkeit und Spannungsamplitude nicht gleichmäßig in allen Unterregionen einer Herzkammer widerspiegeln. In einigen Fällen wurde eine Gesamtänderung lediglich in bestimmten Wänden einer Herzhöhle beobachtet. Beispielsweise ist der beobachtete Gesamtanstieg der rechtsatrialen Leitungsgeschwindigkeit während einer linksatrialen Stimulation überwiegend auf einen Anstieg der Leitungsgeschwindigkeit in den lateralen und septalen Wänden des rechten Atriums zurückzuführen. Des Weiteren wurden Fälle beobachtet, in denen eine Änderung in einzelnen Wänden, jedoch nicht im Gesamtmap sichtbar war. Diesbezüglich sei auf signifikante Spannungsamplituden-Änderungen während der rechtsventrikulären Stimulation in der lateralen und septalen Wand des linken Ventrikels verwiesen, welche jedoch in der Gesamtanalyse des linken Ventrikels, welche alle Unterregionen umfasst, nicht sichtbar waren. Dies lässt den Schluss zu, dass bestimmte Regionen anfälliger für elektrophysiologische Veränderungen durch die Stimulation sind. Hochauflösendes Mapping eröffnet somit die Möglichkeit, im konventionellen Mapping verborgene Veränderungen aufzudecken und die exakte Region zu identifizieren, die für die Leitungsveränderungen verantwortlich ist. Dies ermöglicht die Identifizierung kritischer Ablationsziele, wie von Seifert et al. und Glashan et al. vorgeschlagen (Glashan et al., 2019; Seifert et al., 2020). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die hohe physiologische Variabilität nicht als pathologisch fehlinterpretiert werden darf.

5.1.10. Geeignete Mapping-Strategie für ventrikuläre Reentry-Tachykardien

Ein Mapping der mit erhöhter Mortalität assoziierten ventrikulären Reentry-Tachykardien ist nur selten während laufender Arrhythmie möglich, da diese meist hämodynamisch schlecht toleriert werden und nur sporadisch auftreten. Große Hoffnungen werden daher in das Substrate Mapping gesetzt (Tung, 2019). Studien legen nahe, dass eine Kombination aus Substrate Mapping und elektrischem Pacing zusätzlich helfen kann, kritische Ablationsareale zu identifizieren (Anter et al., 2020; C. A. Martin et al., 2019; Tung et al., 2016).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen jedoch, dass eine Änderung der Erregungsausbreitungsrichtung durch Pacing auch in gesunden Herzen zu signifikanten Änderungen von Leitungsgeschwindigkeit und Spannungsamplitude führt und dass

beide Parameter herzfrequenzabhängig sind. Daher sollte diese Technik mit Vorsicht angewendet werden. Ein Mapping während laufender Tachykardie oder gegebenenfalls Substrate Mapping während intrinsischem Sinusrhythmus bleiben weiterhin die bevorzugten Strategien, um verlässliche Ablationsziele zu identifizieren.

5.2. Limitationen

Die wesentliche Einschränkung dieser Studie ist die geringe Anzahl von vier Versuchstieren. Dies ist primär auf Gründe des Tierschutzes zurückzuführen. Obgleich das Individuum als Zufallseffekt Berücksichtigung fand, schränkt die geringe Kohortengröße die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse ein.

Ferner ist die Verwendung gesunder Schweineherzen als Modell aufgrund ihrer morphologischen, immunologischen und physiologischen Ähnlichkeit mit menschlichen Herzen zwar vorteilhaft, dennoch nur eingeschränkt auf den Menschen übertragbar, insbesondere bei erkranktem Gewebe (Camacho et al., 2016; Milani-Nejad & Janssen, 2014).

Ein weiterer limitierender Faktor ist, dass die Herzkammern und Segmente nacheinander kartiert wurden. Somit kann ein zeitlicher Einfluss auf Geschwindigkeiten oder Spannungen nicht vollständig ausgeschlossen werden, obwohl durch strikte Zeitvorgaben und Verzicht auf Antiarrhythmika versucht wurde, diesen Effekt zu minimieren.

Zudem könnte die Herzfrequenzschätzung über ca. fünfminütige Mapping-Verfahren während intrinsischem Sinusrhythmus zu Ungenauigkeiten in der Frequenzanalyse geführt haben.

Hinzu kommt, dass die Methode zur Berechnung der Leitungsgeschwindigkeit aus Zeitdifferenzen in Kreisen das Risiko von Fehlinterpretationen bei kollidierenden Erregungsfronten birgt. Bei gesunden Herzen und geringem Kreisradius sollte dies jedoch eine untergeordnete Rolle spielen.

Es sei darauf hingewiesen, dass die Annahme einer linearen Beziehung im linear mixed effects model eine Annäherung darstellt, die möglicherweise nicht alle komplexen Wechselwirkungen in der kardialen Elektrophysiologie erfasst.

Das unipolare Mapping ist anfälliger für Fernfeldsignale als das bipolare Mapping. Dies wurde jedoch bewusst gewählt, da der Fokus auf Leitungsgeschwindigkeit und Spannungsamplitude lag, die bei bipolaren Signalen vermehrt durch die Erregungsausbreitungsrichtung beeinflusst werden (Anter & Josephson, 2016; Lau et al., 2015).

Weiter wurde aufgrund der geringen Fallzahl auf den zusätzlichen Vergleich von epi- und endokardialen Pacing verzichtet, obwohl dies ebenso die Leitungsdynamik beeinflussen könnte.

Es ist erwiesen, dass Anästhesie die kardiale Elektrophysiologie beeinflusst (Hirata et al., 2009; Liu et al., 2011; Wutzler et al., 2013, 2013). Obwohl stabile Narkosebedingungen angestrebt wurden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die elektrophysiologischen Parameter durch die Anästhesie oder durch Veränderungen im Stressniveau der Schweine beeinflusst wurden, was eine weitere Limitation darstellt.

Insgesamt sind die Ergebnisse aufgrund der genannten Limitationen mit Vorsicht zu interpretieren und bedürfen der Validierung in größeren Studien, idealerweise am Menschen.

5.3. Zusammenfassung

In den beiden zusammengefassten Publikationen wurden Unterschiede der Leitungsgeschwindigkeiten und Spannungsamplituden in den verschiedenen Wandsegmenten gesunder Schweineherzen aufgezeigt. Die entwickelte Kreisstrategie bietet einen theoretischen Ansatz zur Echtzeitberechnung von Leitungsgeschwindigkeiten während einer elektrophysiologischen Untersuchung. Sie bedarf jedoch noch weiterer Validierung. Die beobachtete leicht positive Korrelation zwischen Leitungsgeschwindigkeit und Spannungsamplitude bei Geschwindigkeiten unter 1,5 m/s bestätigt, dass beide Parameter als Indikator für Narben dienen können. Eine erhöhte Herzfrequenz korreliert mit einem Anstieg der Leitungsgeschwindigkeit und einem Rückgang der Spannungsamplitude. Aufgrund der hohen physiologischen Variabilität unter elektrischem Pacing mit Herzfrequenz- und Erregungsausbreitungsrichtungs-Abhängigkeit bleibt ein Mapping während laufender Arrhythmie die präziseste Strategie zur Detektion von Ablationszielen bei ventrikulärer Reentry-Tachykardie.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Pathogenese eines Reentry-Kreises.	7
Abbildung 2: Aktivierungsmap des rechten Vorhofs	13
Abbildung 3: Linker Ventrikel mit kreisförmigen Markierungen	22

Formelverzeichnis

Formel 1 Leitungsgeschwindigkeit im kreisförmigen Bereich.....	23
Formel 2 Mittelwert der absoluten Differenzen.....	25
Formel 3 Verhältnis der absoluten Differenzen	25
Formel 4 Relative Änderung.....	25
Formel 5 IQR der relativen Änderung.....	25

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mapping-Protokoll.....	21
-----------------------------------	----

Literaturverzeichnis

- Al-Khatib, S. M., Stevenson, W. G., Ackerman, M. J., Bryant, W. J., Callans, D. J., Curtis, A. B., Deal, B. J., Dickfeld, T., Field, M. E., Fonarow, G. C., Gillis, A. M., Granger, C. B., Hammill, S. C., Hlatky, M. A., Joglar, J. A., Kay, G. N., Matlock, D. D., Myerburg, R. J., & Page, R. L. (2018). 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(14), e91–e220. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.054>
- Allessie, M. A., Bonke, F. I. M., & Schopman, F. J. G. (1973). Circus Movement in Rabbit Atrial Muscle as a Mechanism of Tachycardia. *Circulation Research*, 33(1), 54–62. <https://doi.org/10.1161/01.RES.33.1.54>
- Allessie, M. A., Bonke, F. I., & Schopman, F. J. (1976). Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes. *Circulation Research*, 39(2), 168–177. <https://doi.org/10.1161/01.RES.39.2.168>
- Allessie, M. A., Bonke, F. I., & Schopman, F. J. (1977). Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The “leading circle” concept: A new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circulation Research*, 41(1), 9–18. <https://doi.org/10.1161/01.RES.41.1.9>
- Amorós-Figueras, G., Jorge, E., Alonso-Martin, C., Traver, D., Ballesta, M., Bragós, R., Rosell-Ferrer, J., & Cinca, J. (2018). Endocardial infarct scar recognition by myocardial electrical impedance is not influenced by changes in cardiac activation sequence. *Heart Rhythm*, 15(4), 589–596. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.11.031>
- Anter, E., & Josephson, M. E. (2016). Bipolar voltage amplitude: What does it really mean? *Heart Rhythm*, 13(1), 326–327. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.09.033>
- Anter, E., Neuzil, P., Reddy, V. Y., Petru, J., Park, K.-M., Sroubek, J., Leshem, E., Zimetbaum, P. J., Buxton, A. E., Kleber, A. G., Shen, C., & Wit, A. L. (2020). Ablation of Reentry-Vulnerable Zones Determined by Left Ventricular Activation From Multiple Directions: A Novel Approach for Ventricular Tachycardia Ablation: A Multicenter Study (PHYSIO-VT). *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 13(6), e008625. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008625>
- Ayachit, U. (2015). *The ParaView Guide: A Parallel Visualization Application*. Kitware, Inc. <https://www.paraview.org>. ISBN 978-1-930934-30-6
- Bachmann, G. (1916). THE INTER-AURICULAR TIME INTERVAL. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 41(3), 309–320. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1916.41.3.309>
- Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., & Walker, S. (2015). Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*, 67(1), 1–48. <https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01>
- Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., & Walker, S. (2022, July 15). *lme4: Linear Mixed-Effects Models using Eigen and S4*. <https://github.com/lme4/lme4/>

- Bian, W., & Tung, L. (2006). Structure-Related Initiation of Reentry by Rapid Pacing in Monolayers of Cardiac Cells. *Circulation Research*, 98(4), e29–e38. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000209770.72203.01>
- Brunckhorst, C. B., Delacretaz, E., Soejima, K., Maisel, W. H., Friedman, P. L., & Stevenson, W. G. (2005). Impact of Changing Activation Sequence on Bipolar Electrogram Amplitude for Voltage Mapping of Left Ventricular Infarcts Causing Ventricular Tachycardia. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 12(2), 137–141. <https://doi.org/10.1007/s10840-005-6549-z>
- Calkins, H., Hindricks, G., Cappato, R., Kim, Y.-H., Saad, E. B., Aguinaga, L., Akar, J. G., Badhwar, V., Brugada, J., Camm, J., Chen, P.-S., Chen, S.-A., Chung, M. K., Nielsen, J. C., Curtis, A. B., Davies, D. W., Day, J. D., d'Avila, A., De Groot, N. M. S. (Natasja), ... Yamane, T. (2017). 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 14(10), e275–e444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>
- Callans, D. J., Ren, J.-F., Michele, J., Marchlinski, F. E., & Dillon, S. M. (1999). Electroanatomic Left Ventricular Mapping in the Porcine Model of Healed Anterior Myocardial Infarction: Correlation With Intracardiac Echocardiography and Pathological Analysis. *Circulation*, 100(16), 1744–1750. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.16.1744>
- Camacho, P., Fan, H., Liu, Z., & He, J.-Q. (2016). Large Mammalian Animal Models of Heart Disease. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 3(4), 30. <https://doi.org/10.3390/jcdd3040030>
- Chierchia, G.-B., Sieira, J., Vanderper, A., Osorio, T. G., Bala, G., Stroker, E., Brugada, P., Al Houssari, M., Cecchini, F., Mojica, J., Overeinder, I., Bisignani, A., Mitraglia, V., Boveda, S., Paparella, G., & De Asmundis, C. (2021). Substrate mapping of the left atrium in persistent atrial fibrillation: Spatial correlation of localized complex conduction patterns in global charge-density maps to low-voltage areas in 3D contact bipolar voltage maps. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 62(3), 539–547. <https://doi.org/10.1007/s10840-020-00926-4>
- De Ponti, R., Ho, S. Y., Salerno-Uriarte, J. A., Tritto, M., & Spadacini, G. (2002). Electroanatomic Analysis of Sinus Impulse Propagation in Normal Human Atria. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 13(1), 1–10. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2002.00001.x>
- Eckardt, L., & Breithardt, G. (2009). Catheter ablation of ventricular tachycardia. From indication to three-dimensional mapping technology. *Herz*, 34(3), 187–196. <https://doi.org/10.1007/s00059-009-3247-0>
- Fu, D. (2015). Cardiac Arrhythmias: Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 73(2), 291–296. <https://doi.org/10.1007/s12013-015-0626-4>
- Gallagher, J. J., Svenson, R. H., Kasell, J. H., German, L. D., Bardy, G. H., Broughton, A., & Critelli, G. (1982). Catheter Technique for Closed-Chest Ablation of the Atrioventricular Conduction System: A Therapeutic Alternative for the Treatment of Refractory Supraventricular Tachycardia. *New England Journal of Medicine*, 306(4), 194–200. <https://doi.org/10.1056/NEJM198201283060402>
- Gepstein, L., Hayam, G., & Ben-Haim, S. A. (1997). A Novel Method for Nonfluoroscopic Catheter-Based Electroanatomical Mapping of the Heart: In Vitro and In Vivo Accuracy Results. *Circulation*, 95(6), 1611–1622. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.95.6.1611>

- Glashan, C. A., Tofig, B. J., Beukers, H., Tao, Q., Blom, S. A., Villadsen, P. R., Lassen, T. R., De Riva, M., Kristiansen, S. B., & Zeppenfeld, K. (2022). Multielectrode Unipolar Voltage Mapping and Electrogram Morphology to Identify Post-Infarct Scar Geometry. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 8(4), 437–449. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.11.012>
- Glashan, C. A., Tofig, B. J., Tao, Q., Blom, S. A., Jongbloed, M. R. M., Nielsen, J. C., Lukac, P., Kristiansen, S. B., & Zeppenfeld, K. (2019). Multisize Electrodes for Substrate Identification in Ischemic Cardiomyopathy. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 5(10), 1130–1140. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.06.004>
- Guandalini, G. S., Liang, J. J., & Marchlinski, F. E. (2019). Ventricular Tachycardia Ablation. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 5(12), 1363–1383. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.09.015>
- Han, B., Trew, M. L., Zgierski-Johnston, C. M., Kalyuzhny, E., & Álvarez, E. (2021). Cardiac conduction velocity, remodeling and arrhythmogenesis. *Cells*, 10(11), 1–28. <https://doi.org/10.3390/cells10112923>
- Hansen, C., & Johnson, C. R. (2005). *ParaView: An End-User Tool for Large Data Visualization, Visualization Handbook*. Elsevier. <https://www.elsevier.com/books/visualization-handbook/hansen/978-0-12-387582-2>
- Hansson, A. (1998). Right atrial free wall conduction velocity and degree of anisotropy in patients with stable sinus rhythm studied during open heart surgery. *European Heart Journal*, 19(2), 293–300. <https://doi.org/10.1053/euhj.1997.0742>
- Hirata, N., Kanaya, N., Kamada, N., Kimura, S., & Namiki, A. (2009). Differential Effects of Propofol and Sevoflurane on Ischemia-induced Ventricular Arrhythmias and Phosphorylated Connexin 43 Protein in Rats. *Anesthesiology*, 110(1), 50–57. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318190b537>
- Honarbaksh, S., Schilling, R. J., Orini, M., Providencia, R., Finlay, M., Keating, E., Lambiase, P. D., Chow, A., Earley, M. J., Sporton, S., & Hunter, R. J. (2019). Left atrial scarring and conduction velocity dynamics: Rate dependent conduction slowing predicts sites of localized reentrant atrial tachycardias. *International Journal of Cardiology*, 278, 114–119. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.072>
- Iso, K., Watanabe, I., Kogawa, R., Okumura, Y., Nagashima, K., Takahashi, K., Watanabe, R., Arai, M., Ohkubo, K., Nakai, T., Hirayama, A., & Nakaido, M. (2017). Wavefront direction and cycle length affect left atrial electrogram amplitude. *Journal of Arrhythmia*, 33(4), 269–274. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2017.01.001>
- Itoh, T., Kimura, M., Sasaki, S., Owada, S., Horiuchi, D., Sasaki, K., Ishida, Y., Takahiko, K., & Okumura, K. (2014). High Correlation of Estimated Local Conduction Velocity with Natural Logarithm of Bipolar Electrogram Amplitude in the Reentry Circuit of Atrial Flutter. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 25(4), 387–394. <https://doi.org/10.1111/jce.12329>
- Jadidi, A. S., Duncan, E., Miyazaki, S., Lellouche, N., Shah, A. J., Forclaz, A., Nault, I., Wright, M., Rivard, L., Liu, X., Scherr, D., Wilton, S. B., Sacher, F., Derval, N., Knecht, S., Kim, S. J., Hocini, M., Narayan, S., Haïssaguerre, M., & Jaïs, P. (2012). Functional Nature of Electrogram Fractionation Demonstrated by Left Atrial High-Density Mapping. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 5(1), 32–42. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.964197>

- Jaïs, P., Shah, D. C., Haïssaguerre, M., Hocini, M., Peng, J. T., Takahashi, A., Garrigue, S., Le Métayer, P., & Clémenty, J. (2000). Mapping and Ablation of Left Atrial Flutters. *Circulation*, 101(25), 2928–2934. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.25.2928>
- Jong-Ming Pang, B., & Green, M. S. (2017). Epidemiology of ventricular tachyarrhythmia: Any changes in the past decades? *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie*, 28(2), 143–148. <https://doi.org/10.1007/s00399-017-0503-5>
- Josephson, M. E., Horowitz, L. N., & Farshidi, A. (1978). Continuous local electrical activity. A mechanism of recurrent ventricular tachycardia. *Circulation*, 57(4), 659–665. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.57.4.659>
- Khurshid, S., Choi, S. H., Weng, L. C., Wang, E. Y., Trinquart, L., Benjamin, E. J., Ellinor, P. T., & Lubitz, S. A. (2018). Frequency of Cardiac Rhythm Abnormalities in a Half Million Adults. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 11(7). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.006273/FORMAT/EPUB>
- Kircher, S., Arya, A., Altmann, D., Rolf, S., Bollmann, A., Sommer, P., Dagres, N., Richter, S., Breithardt, O.-A., Dinov, B., Husser, D., Eitel, C., Gaspar, T., Piorkowski, C., & Hindricks, G. (2018). Individually tailored vs. standardized substrate modification during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: A randomized study. *EP Europace*, 20(11), 1766–1775. <https://doi.org/10.1093/europace/eux310>
- Kléber, A. G., Janse, M. J., Wilms-Schopmann, F. J., Wilde, A. A., & Coronel, R. (1986). Changes in conduction velocity during acute ischemia in ventricular myocardium of the isolated porcine heart. *Circulation*, 73(1), 189–198. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.73.1.189>
- Kondratyev, A. A., Ponard, J. G. C., Munteanu, A., Rohr, S., & Kucera, J. P. (2007). Dynamic changes of cardiac conduction during rapid pacing. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 292(4), H1796–H1811. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00784.2006>
- Kou, S., Caballero, L., Dulgheru, R., Voilliot, D., De Sousa, C., Kacharava, G., Athanassopoulos, G. D., Barone, D., Baroni, M., Cardim, N., Gomez De Diego, J. J., Hagendorff, A., Henri, C., Hristova, K., Lopez, T., Magne, J., De La Morena, G., Popescu, B. A., Penicka, M., ... Lancellotti, P. (2014). Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: Results from the NORRE study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 15(6), 680–690. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet284>
- Koutalas, E., Rolf, S., Dinov, B., Richter, S., Arya, A., Bollmann, A., Hindricks, G., & Sommer, P. (2015). Contemporary Mapping Techniques of Complex Cardiac Arrhythmias—Identifying and Modifying the Arrhythmogenic Substrate. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, 4(1), 19. <https://doi.org/10.15420/aer.2015.4.1.19>
- Kuck, K.-H., Brugada, J., Fünkrantz, A., Metzner, A., Ouyang, F., Chun, K. R. J., Elvan, A., Arentz, T., Bestehorn, K., Pocock, S. J., Albenque, J.-P., & Tondo, C. (2016). Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 374(23), 2235–2245. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602014>
- Kuck, K.-H., Ernst, S., Dorwarth, U., Hoffmann, E., Pitschner, H., Tebbenjohanns, J., & Kottkamp, H. (2007). Leitlinien zur Katheterablation. *Clinical Research in Cardiology*, 96(11), 833–849. <https://doi.org/10.1007/s00392-007-0590-0>

- Kumar, A., Avishay, D. M., Jones, C. R., Shaikh, J. D., Kaur, R., Aljadah, M., Kichloo, A., Shiwalkar, N., & Keshavamurthy, S. (2021). Sudden cardiac death: Epidemiology, pathogenesis and management. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 22(1), 147. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2021.01.207>
- Kuznetsova, A., Brockhoff, P. B., & Christensen, R. H. B. (2017). lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models. *Journal of Statistical Software*, 82(13), 1–26. <https://doi.org/10.18637/jss.v082.i13>
- Kuznetsova, A., Brockhoff, P. B., & Christensen, R. H. B. (2022, July 15). *lmerTest: Tests in Linear Mixed Effects Models*. <https://github.com/runehaubo/lmerTestR>
- Latcu, D. G., & Saoudi, N. (2014). How Fast Does the Electrical Impulse Travel Within the Myocardium? The Need for a New Clinical Electrophysiology Tool: The Conduction Velocity Mapping. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 25(4), 395–397. <https://doi.org/10.1111/jce.12350>
- Lau, D. H., Maesen, B., Zeemering, S., Kuklik, P., Hunnik, A. V., Lankveld, T. A. R., Bidar, E., Verheule, S., Nijs, J., Maessen, J., Crijns, H., Sanders, P., & Schotten, U. (2015). Indices of bipolar complex fractionated atrial electrograms correlate poorly with each other and atrial fibrillation substrate complexity. *Heart Rhythm*, 12(7), 1415–1423. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.03.017>
- Lenth, R. V. (2022, July 15). *emmeans: Estimated Marginal Means, aka Least-Squares Means*. <https://github.com/rvlenth/emmeans>
- Lewis, T., & Rothschild, M. A. (1915). The Excitatory Process in the Dog's Heart. Part II. The Ventricles. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*, 206, 181–226.
- Lippi, G., Sanchis-Gomar, F., & Cervellin, G. (2021). Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *International Journal of Stroke*, 16(2), 217–221. <https://doi.org/10.1177/1747493019897870>
- Liu, Q., Kong, A., Chen, R., Qian, C., Liu, S., Sun, B., Wang, L., Song, L., & Hong, J. (2011). Propofol and arrhythmias: Two sides of the coin. *Acta Pharmacologica Sinica*, 32(6), 817–823. <https://doi.org/10.1038/aps.2011.42>
- Mantzari, L., Butcher, C., Kontogeorgis, A., Panikker, S., Roy, K., Markides, V., & Wong, T. (2015). Utility of a Novel Rapid High-Resolution Mapping System in the Catheter Ablation of Arrhythmias. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 1(5), 411–420. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.06.002>
- Martin, C. A., Martin, R., Maury, P., Meyer, C., Wong, T., Dallet, C., Shi, R., Gajendragadkar, P., Takigawa, M., Frontera, A., Cheniti, G., Thompson, N., Kitamura, T., Vlachos, K., Wolf, M., Bourier, F., Lam, A., Duchâteau, J., Massoulié, G., ... Sacher, F. (2019). Effect of Activation Wavefront on Electrogram Characteristics During Ventricular Tachycardia Ablation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 12(6), e007293. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007293>
- Martin, R., Maury, P., Biscaglia, C., Wong, T., Estner, H., Meyer, C., Dallet, C., Martin, C. A., Shi, R., Takigawa, M., Rollin, A., Frontera, A., Thompson, N., Kitamura, T., Vlachos, K., Wolf, M., Cheniti, G., Duchâteau, J., Massoulié, G., ... Sacher, F. (2018). Characteristics of Scar-Related Ventricular Tachycardia Circuits Using Ultra-High-Density Mapping: A Multi-Center Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 11(10), e006569. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.006569>

- Mayer, A. G. (1906). Rhythmical pulsation in scyphomedusae. *Carnegie Institution of Washington DC, Publication No. 47*.
- Milani-Nejad, N., & Janssen, P. M. L. (2014). Small and large animal models in cardiac contraction research: Advantages and disadvantages. *Pharmacology & Therapeutics*, 141(3), 235–249. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.10.007>
- Mines, G. R. (1913). On dynamic equilibrium in the heart. *The Journal of Physiology*, 46(4–5), 349–383. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1913.sp001596>
- Nademanee, K., McKenzie, J., Kosar, E., Schwab, M., Sunsaneewitayakul, B., Vasavakul, T., Khunnawat, C., & Ngarmukos, T. (2004). A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(11), 2044–2053. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.054>
- Nairn, D., Lehrmann, H., Müller-Edenborn, B., Schuler, S., Arentz, T., Dössel, O., Jadidi, A., & Loewe, A. (2020). Comparison of Unipolar and Bipolar Voltage Mapping for Localization of Left Atrial Arrhythmogenic Substrate in Patients With Atrial Fibrillation. *Frontiers in Physiology*, 11, 575846. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.575846>
- Nakagawa, H., Ikeda, A., Sharma, T., Lazzara, R., & Jackman, W. M. (2012). Rapid High Resolution Electroanatomical Mapping: Evaluation of a New System in a Canine Atrial Linear Lesion Model. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 5(2), 417–424. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.968602>
- Ndrepepa, G., Caref, E. B., Yin, H., El-SHERIF, N., & Restivo, M. (1995). Activation Time Determination by High-Resolution Unipolar and Bipolar Extracellular Electrograms in the Canine Heart. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 6(3), 174–188. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1995.tb00769.x>
- Nguyễn, U. C., Potse, M., Vernooy, K., Mafi-Rad, M., Heijman, J., Caputo, M. L., Conte, G., Regoli, F., Krause, R., Moccetti, T., Auricchio, A., Prinzen, F. W., & Maffessanti, F. (2018). A left bundle branch block activation sequence and ventricular pacing influence voltage amplitudes: An *in vivo* and *in silico* study. *EP Europace*, 20(suppl_3), iii77–iii86. <https://doi.org/10.1093/europace/euy233>
- Packer, D. L. (2005). Three-Dimensional Mapping in Interventional Electrophysiology: Techniques and Technology. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 16(10), 1110–1116. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2005.50161.x>
- Page, R. L., Joglar, J. A., Caldwell, M. A., Calkins, H., Conti, J. B., Deal, B. J., Estes, N. A. M., Field, M. E., Goldberger, Z. D., Hammill, S. C., Indik, J. H., Lindsay, B. D., Olshansky, B., Russo, A. M., Shen, W.-K., Tracy, C. M., & Al-Khatib, S. M. (2016). 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(13), e27–e115. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.856>
- R Core Team. (2021). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.r-project.org/>

- Roberts, D. E., Hersh, L. T., & Scher, A. M. (1979). Influence of cardiac fiber orientation on wavefront voltage, conduction velocity, and tissue resistivity in the dog. *Circulation Research*, 44(5), 701–712. <https://doi.org/10.1161/01.RES.44.5.701>
- Rolf, S., Kircher, S., Arya, A., Eitel, C., Sommer, P., Richter, S., Gaspar, T., Bollmann, A., Altmann, D., Piedra, C., Hindricks, G., & Piorkowski, C. (2014). Tailored Atrial Substrate Modification Based on Low-Voltage Areas in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 7(5), 825–833. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001251>
- RStudio Team. (2020). *RStudio: Integrated Development Environment for R* (Version 2022.07.2 Build 576) [Computer software]. RStudio, PBC. <http://www.rstudio.com/>
- Sanders, P., Morton, J. B., Davidson, N. C., Spence, S. J., Vohra, J. K., Sparks, P. B., & Kalman, J. M. (2003). Electrical Remodeling of the Atria in Congestive Heart Failure: Electrophysiological and Electroanatomic Mapping in Humans. *Circulation*, 108(12), 1461–1468. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000090688.49283.67>
- Sanders, P., Morton, J. B., Kistler, P. M., Spence, S. J., Davidson, N. C., Hussin, A., Vohra, J. K., Sparks, P. B., & Kalman, J. M. (2004). Electrophysiological and Electroanatomic Characterization of the Atria in Sinus Node Disease: Evidence of Diffuse Atrial Remodeling. *Circulation*, 109(12), 1514–1522. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000121734.47409.AA>
- Scheinman, M. M. (1982). Catheter-Induced Ablation of the Atrioventricular Junction to Control Refractory Supraventricular Arrhythmias. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 248(7), 851. <https://doi.org/10.1001/jama.1982.03330070039027>
- Schleberger, R., Schwarzl, J. M., Moser, J., Nies, M., Höller, A., Münkler, P., Dinshaw, L., Jungen, C., Lemoine, M. D., Maury, P., Sacher, F., Martin, C. A., Wong, T., Estner, H. L., Jaïs, P., Willems, S., Eickholt, C., & Meyer, C. (2022). The impact of ultra-high-density mapping on long-term outcome after catheter ablation of ventricular tachycardia. *Scientific Reports*, 12(1), 9139. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12918-7>
- Schneider, C. (2005). *Das EPU-Labor: Einführung in die invasive elektrophysiologische Untersuchung*. Steinkopff. ISBN 978-3-7985-1482-9
- Schuler, S., Keller, M. W., Oesterlein, T., Seemann, G., & Dössel, O. (2013). Influence of Catheter Orientation, Tissue Thickness and Conduction Velocity on the Intracardiac Electrogram. *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik*. <https://doi.org/10.1515/bmt-2013-4334>
- Seifert, M., Erk, J., Heiderfazel, S., Georgi, C., Keil, A., & Butter, C. (2020). Impact of mapping points in high-density mapping of the left atrium. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 58(3), 347–353. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00621-z>
- Sohns, C., Saguner, A. M., Lemes, C., Santoro, F., Mathew, S., Heeger, C., Reißmann, B., Maurer, T., Riedl, J., Fink, T., Hayashi, K., Ouyang, F., Kuck, K.-H., & Metzner, A. (2016). First clinical experience using a novel high-resolution electroanatomical mapping system for left atrial ablation procedures. *Clinical Research in Cardiology*, 105(12), 992–1002. <https://doi.org/10.1007/s00392-016-1008-7>
- Spach, M. S., Miller, W. T., Geselowitz, D. B., Barr, R. C., Kootsey, J. M., & Johnson, E. A. (1981). The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle. Evidence for recurrent

- discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. *Circulation Research*, 48(1), 39–54. <https://doi.org/10.1161/01.RES.48.1.39>
- Tung, R. (2019). Substrate Mapping in Ventricular Arrhythmias. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, 11(4), 657–663. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2019.08.009>
- Tung, R., Josephson, M. E., Bradfield, J. S., & Shivkumar, K. (2016). Directional Influences of Ventricular Activation on Myocardial Scar Characterization: Voltage Mapping With Multiple Wavefronts During Ventricular Tachycardia Ablation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 9(8), e004155. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004155>
- Weber, F. M., Luik, A., Schilling, C., Seemann, G., Krueger, M. W., Lorenz, C., Schmitt, C., & Dossel, O. (2011). Conduction Velocity Restitution of the Human Atrium—An Efficient Measurement Protocol for Clinical Electrophysiological Studies. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 58(9), 2648–2655. <https://doi.org/10.1109/TBME.2011.2160453>
- Wilhelm, T. I., Lewalter, T., Fischer, J., Reiser, J., Werner, J., Baumgartner, C., Gleirscher, L., Hoppmann, P., Kupatt, C., Tiemann, K., & Jilek, C. (2023). Electroanatomical Conduction Characteristics of Pig Myocardial Tissue Derived from High-Density Mapping. *Journal of Clinical Medicine*, 12(17), 5598. <https://doi.org/10.3390/jcm12175598>
- Wilhelm, T. I., Lewalter, T., Reiser, J., Werner, J., Keil, A., Oesterlein, T., Gleirscher, L., Tiemann, K., & Jilek, C. (2024). Influence of Heart Rate and Change in Wavefront Direction through Pacing on Conduction Velocity and Voltage Amplitude in a Porcine Model: A High-Density Mapping Study. *Journal of Personalized Medicine*, 14(5). <https://doi.org/10.3390/jpm14050473>
- Wong, C. X., John, B., Brooks, A. G., Chandy, S. T., Kuklik, P., Lau, D. H., Sullivan, T., Roberts-Thomson, K. C., & Sanders, P. (2012). Direction-dependent conduction abnormalities in the chronically stretched atria. *Europace*, 14(7), 954–961. <https://doi.org/10.1093/europace/eur428>
- Wong, C. X., Stiles, M. K., John, B., Brooks, A. G., Lau, D. H., Dimitri, H., Kuklik, P., Shipp, N. J., Sullivan, T., & Sanders, P. (2010). Direction-dependent conduction in lone atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 7(9), 1192–1199. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.05.037>
- Wutzler, A., Huemer, M., Boldt, L.-H., Parwani, A. S., Attanasio, P., Tscholl, V., & Haverkamp, W. (2013). Effects of deep sedation on cardiac electrophysiology in patients undergoing radiofrequency ablation of supraventricular tachycardia: Impact of propofol and ketamine. *EP Europace*, 15(7), 1019–1024. <https://doi.org/10.1093/europace/eut025>