
REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

Evaluarea substratului aritmogen la pacienții cu fibrilație atrială

Doctorand: **Ioan-Alexandru MINCIUNĂ**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Dana POP**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

INTRODUCERE	1
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	5
1. Fibrilația atrială – definiție, fiziopatologie și impact clinic.	7
1.1. Epidemiologie și clasificare	7
1.2. Fiziopatologie	8
1.3. Impact clinic și principii de tratament	10
2. Evaluarea substratului aritmogen în fibrilația atrială – de la mecanisme moleculare la markeri clinici	13
2.1. Substratul aritmogen – definiție și impact clinic	13
2.2. Mecanisme moleculare și terapii țintite	13
2.2.1. Principalele mecanisme moleculare implicate în dezvoltarea substratului aritmogen	13
2.2.2. Terapii țintite asupra mecanismelor moleculare în fibrilația atrială – inhibitorii SGLT2	14
2.3. Metode de evaluare.....	17
2.3.1. Evaluarea duratei undei P pe ECG de suprafață amplificat.....	17
2.3.2. Parametrii ecocardiografici transtoracici.....	19
2.3.3. Biomarkeri.....	20
2.3.4. Mapping electroanatomic	20
3. Ablația cu cateter a fibrilației atriale.....	23
3.1. Principii generale și indicații	23
3.2. Strategii de ablație și rolul substratului aritmogen.....	24
3.3. Aspecte procedurale.....	27
3.4. Perspective de viitor.....	28
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	31
4. Scop și obiective	33
4.1. Scop.....	33
4.2. Obiective	33
5. Studiul 1. Rolul ecocardiografiei intracardiace în reducerea expunerii la radiații în timpul ablației fibrilației atriale	35
5.1. Introducere.....	35
5.2. Obiective	35
5.3. Material și metodă.....	35
5.4. Rezultate	36
5.5. Discuții	39
5.6. Concluzii.....	41
6. Rolul anesteziei generale în ablația cu cateter a fibrilației atriale.....	43

6.1 Studiul 2. Anestezia generală versus sedarea conștientă – există diferențe în îmbunătățirea eficienței ablației cu cateter “high-power short-duration” în fibrilația atrială?	43
6.1.1 Introducere	43
6.1.2 Obiective.....	43
6.1.3 Material și metodă	44
6.1.4 Rezultate	45
6.1.5 Discuții	50
6.1.6 Concluzii	53
6.2 Caz clinic – Impactul anatomiei atriului stâng asupra abordării ablației – ablația fibrilației atriale la un pacient cu cor triatriatum sinister și trunchi comun pulmonar stâng.....	54
6.2.1 Introducere	54
6.2.2 Prezentarea cazului.....	54
6.2.3 Discuții	57
6.2.4 Concluzii	59
7. Studiul 3. Rolul evaluării multimodale a substratului aritmogen în precizarea fibrozei atriale și recurenței fibrilației atriale după ablația cu cateter	61
7.1. Introducere.....	61
7.2 Obiective.....	62
7.3. Material și metodă	62
7.4. Rezultate.....	64
7.5. Discuții	69
7.6. Concluzii	73
8. Concluzii generale	75
9. Originalitatea și contribuțiile inovative ale cercetării doctorale	77
9.1. Originalitate metodologică în evaluarea SA (ECG–ETT–biomarkeri–EAM).....	77
9.2. Inovație procedurală: EIC, HPSD și anestezie	78
9.3. Produs final: algoritm practic pentru ghidarea AC	78
9.4. Relevanță în practica clinică.....	79
REFERINȚE.....	81

Cuvinte cheie: fibrilație atrială, substrat aritmogen, remodelare, ablație cu cateter, mapping electroanatomic, durata undei P, anestezie generală, ecocardiografie intracardiacă.

LISTĂ DE PUBLICAȚII

Articole publicate *in extenso* ca rezultat al cercetării doctorale

1. Minciună IA, Puiu M, Cismaru G, Roșu R, Tomoaia R, Simu G, Istrătoaie S, Caloian B, Comșa H, Gușetu G, Zdrenghia D, Pop D. The role of intracardiac echocardiography in reducing radiation exposure during atrial fibrillation ablation. *Med Ultrason.* 2021;23(4):424–429. doi:10.11152/mu-2888. FI – 1.750, Q2 (studiu cuprins în capitolul 5)
2. Minciună IA, Cismaru G, Puiu M, Roșu R, Amet D, Anghelina D, Gica A, Tomoaia R, Andronache M, Pop D. Atrial fibrillation ablation in a patient with cor triatriatum sinister and left common pulmonary vein: Impact of left atrium anatomy on ablation approach. *Life (Basel).* 2022;12(7):992. doi:10.3390/life12070992. FI – 3.2, Q1 (studiu cuprins în capitolul 6)
3. Minciună IA, Tomoaia R, Suceveanu M, Cismaru G, Puiu M, Roșu R, Simu G, Irimie DA, Frîngu F, Caloian B, Andronache M, Zdrenghia D, Pop D. General anesthesia improves efficiency of high-power short-duration catheter ablation for atrial fibrillation: Comparison with mild conscious sedation. *J Pers Med.* 2024;14(8):865. doi:10.3390/jpm14080865. ESCI, pubmed (studiu cuprins în capitolul 6)
4. Minciună IA, Tomoaia R, Mihăilă D, Cismaru G, Puiu M, Roșu R, Simu G, Frîngu F, Irimie DA, Caloian B, Zdrenghia D, Pop D. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of SGLT2 inhibitors in atrial remodeling. *Curr Issues Mol Biol.* 2024;46(9):9607–9623. doi:10.3390/cimb46090571. FI – 3, Q3 (studiu cuprins în capitolul 1)
5. Minciună IA, Tomoaia R, Vajda P, Hart N, Agoston R, Cornea T, Birsan GA, Linul AM, Cismaru G, Puiu M, Roșu RO, Simu G, Pop D. Multimodal evaluation of arrhythmogenic substrate predicts atrial fibrosis and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J. Clin. Med.* 2025, 14(18):6414. doi.org/10.3390/jcm14186414. FI – 2.9, Q1 (studiu cuprins în capitolul 7)

INTRODUCERE

Fibrilația atrială (FiA) este cea mai frecventă aritmie cardiacă, patogeneza sa fiind dominată de factori declanșatori (triggeri) și substratul aritmogen (SA), format din totalitatea modificărilor de remodelare. Evaluarea SA, prin metode clasice sau moderne, este esențială pentru înțelegerea patogenezei FiA și pentru a putea oferi terapii personalizate, centrate pe pacient, cu eficacitate, eficiență și siguranță crescute. Deși în ultimii ani multiple terapii farmacologice promit să acționeze ținut asupra acestor modificări de remodelare, ablația cu cateter (AC) rămâne pilonul principal în controlul ritmului la pacienții cu FiA. Totuși, recurențele rămân frecvente, ceea ce subliniază importanța dezvoltării de strategii noi de tratament, bazate pe o mai bună înțelegere a SA, care să ducă la o îmbunătățire a prognosticului pe termen lung.

Această teză subliniază importanța fundamentală a evaluării SA înaintea AC prin metode simple, noninvasive și ușor de implementat în practica clinică, ca etapă necesară în personalizarea tratamentelor și optimizarea succesului lor. De asemenea, se explorează rolul unor strategii procedurale – folosirea de imagistică adjuvantă precum ecocardiografia intracardiacă (EIC) sau ecocardiografia tranesofagiană (ETE), de energii crescute (“high-power short-duration” – HPSD) și tipul de anestezie folosit – asupra eficienței și profilului de siguranță al AC.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

FiA este cea mai frecventă aritmie cardiacă, având impact major asupra supraviețuirii, calității vieții și sistemelor publice de sănătate. Patogeneza sa implică factori declanșatori (triggeri), cel mai des localizați la nivelul venelor pulmonare (VP), și modificările de remodelare electrică, contractilă și structurală care alcătuiesc SA al FiA. Dacă modificările de remodelare electrică și contractilă apar, de regulă, la câteva minute de la debutul FiA, modificările structurale – probabil ireversibile – se dezvoltă pe parcursul a săptămâni sau chiar luni, și explică tendința FiA paroxistice de a deveni persistentă și în final permanentă (“Atrial fibrillation begets atrial fibrillation” sau FiA generează FiA).

Evaluarea SA este esențială pentru înțelegerea mecanismelor care stau la baza apariției și progresiei FiA. Mai mulți parametri au fost propuși pentru evaluarea SA la pacienții cu FiA: de la tehnici utilizate de rutină precum ECG de suprafață cu analiza undei P, ecocardiografie transtoracică (ETT) convențională cu evaluarea dimensiunilor atriale, a disfuncției diastolice sau insuficienței mitrale (IMi), sau biomarkeri specifici fibrozei atriale precum pro-BNP, Galectină-3 sau proteina C reactive (PCR), până la

metode moderne precum ecocardiografia avansată prin speckle tracking, rezonanță magnetică (RM) cardiacă sau mapping electroanatomic (EAM – “electroanatomical mapping”) cu evaluarea ariilor de voltaj scăzut (AVS), parametri surogați importanți ai fibrozei atriale.

Succesul strategiilor de control al ritmului depinde, în primul rând, de o mai bună înțelegere a acestor modificări de remodelare. În ultimii ani, tot mai multe terapii farmacologice sunt introduse având ca țintă mecanismele care duc la dezvoltarea SA, dincolo de simplul control al ritmului. Dintre acestea, inhibitorii cotransportorului sodiu-glucoză de tip 2 (SGLT2) par a fi cei mai promițători, având potențialul de a acționa asupra modificărilor de remodelare atrială care duc la dezvoltarea SA în FiA.

AC rămâne totuși strategia terapeutică principală pentru controlul ritmului în FiA. De la primele ablații FiA, centrate pe izolarea VP, tehnologiile utilizate au cunoscut o evoluție semnificativă. Cu toate acestea, succesul pe termen lung al izolării VP rămâne suboptimal, cu rate semnificative de recurență observate în primul an, ceea ce subliniază necesitatea dezvoltării unor strategii bazate pe o mai bună înțelegere a mecanismelor fiziopatologice, care să ducă la o îmbunătățire a eficacității, eficienței și siguranței AC.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Studiul 1: Rolul ecocardiografiei intracardiace în reducerea expunerii la radiații în timpul ablației fibrilației atriale

Scop / Obiective: În acest studiu prezentăm experiența noastră privind ablația FiA ghidată prin EIC. Scopul studiului a fost de a evalua dacă utilizarea EIC reduce expunerea la radiații în AC a FiA încă de la începutul curbei de învățare.

Material și metode: În acest studiu retrospectiv au fost incluși 52 de pacienți la care s-a efectuat AC pentru FiA paroxistică sau persistentă. La 26 de pacienți s-a utilizat ghidaj prin EIC împreună cu fluoroscopie, iar la ceilalți 26 doar fluoroscopie, la toți pacienții folosindu-se EAM intraprocedural. Am comparat timpul total procedural și expunerea la radiații – doza și timpul de fluoroscopie – între cele două grupuri și de-a lungul curbei de învățare, pe o durată de 18 luni, între primele 9 și următoarele 9 luni.

Rezultate: Majoritatea pacienților incluși prezentau FiA paroxistică (40, 76%), izolarea VP fiind realizată la toți pacienții. Utilizarea EIC a fost asociată cu o expunere mai redusă la radiații, atât din punct de vedere al dozei (11839.60 ± 6100.6 vs. 16260.43 ± 8264.5 μ Gy, $p=0.041$) cât și a duratei (28.00 ± 12.5 vs. 42.93 ± 12.7 minute, $p=0.001$), în timp ce durata medie a procedurii a fost similară între grupuri (181.54 ± 50.3 vs. 197.31 ± 49.8 minute, $p=0.348$). Expunerea la radiații a fost mai redusă în ultimele 9 luni comparativ cu primele 9 luni ale studiului ($p<0.01$), scăzând treptat odată cu progresul curbei de învățare.

Concluzii: (1) Utilizarea EIC reduce expunerea la radiații încă de la începutul curbei de învățare în ablația FiA, fără diferențe în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea acută comparativ cu fluoroscopia. (2) Minimizarea expunerii la radiații trebuie să rămână un obiectiv principal în procedurile de electrofiziologie (EFZ) în vederea unei protecții mai bune a pacienților și personalului medical.

Studiul 2. Anestezia generală versus sedarea conștientă – există diferențe în îmbunătățirea eficienței ablației cu cateter “high-power short-duration” în fibrilația atrială?

Scop / Obiective: Acest studiu a evaluat impactul anesteziei generale (AGe), comparativ cu sedarea conștientă (SC), în ablația HPSD cu radiofrecvență (RF) a FiA. Obiectivul principal a fost compararea eficienței, eficacității și siguranței între cele două strategii de anestezie.

Material și metode: Au fost incluși pacienți supuși ablației HPSD cu RF pentru FA, sub AGe (grupul 1) sau SC (grupul 2). S-au comparat caracteristicile procedurale, ratele de succes și rezultatele pe termen mediu.

Rezultate: În total, au fost incluși 131 de pacienți, 47 în grupul cu AGe și 84 în grupul cu SC. AC a fost efectuată pentru FiA paroxistică la 34 de pacienți (72.3%) în grupul cu AGe și 68 de pacienți (80.9%) în grupul cu SC. Grupul cu AGe a demonstrat timpi procedurali totali mai reduși [100 [90–120] vs. 160 [130–180] minute, $p < 0.0001$], expunere mai redusă la radiații [932.5 [625–1716] vs. 2445 [1228–4791] μGy , $p < 0.0001$; 4.5 [3–7.1] vs. 7.3 [4.2–13.5] minute, $p = 0.0003$] și un număr mai mic de aplicații de RF [71 [54.8–83.8] vs. 103 [88.5–120.5], $p < 0.0001$]. Nu au apărut complicații majore. Rata de recurență a FiA la 6 luni a fost comparabilă între grupuri (21.2% vs. 33.3%, $p = 0.15$).

Concluzii: (1) La pacienții supuși AC HPSD cu RF pentru FiA, utilizarea AGe s-a asociat cu o eficiență procedurală superioară față de pacienții cu SC. (2) În cazul bolnavilor supuși AC HPSD cu RF pentru FiA, utilizarea AGe a determinat o rată a recurenței precoce comparabilă cu cea observată în grupul cu SC. (3) Siguranța procedurală și ratele de succes acut au fost similare indiferent de tipul de anestezie utilizat.

Caz clinic în continuarea studiului 2: Impactul anatomiei atriului stâng asupra abordării ablației – ablația fibrilației atriale la un pacient cu cor triatriatum sinister și trunchi comun pulmonar stâng

Rezumat: FiA reprezintă cea mai frecventă manifestare la pacienții adulți cu cor triatriatum sinister (CTS). Cheia spre o AC sigură și eficientă la acești pacienți constă într-o explorare atentă și o înțelegere detaliată a anatomiei atriului stâng (AS), atât preprocedural, cât și în timpul intervenției. Manevrarea cateterelor depinde în mare măsură de particularitățile anatomice ale AS, incluzând septul interatrial, zonele de

inserție ale VP și membrana specifică CTS. Variantele anatomice, precum trunchiul comun pulmonar stâng (TCPS), pot influența atât abordarea, cât și rezultatele ablației. Prezentăm cazul unui pacient de 52 de ani cu CTS și TCPS, la care s-a realizat cu succes AC de tip HPSD pentru FiA paroxistică.

Concluzii: (1) O înțelegere aprofundată a anatomiei AS, incluzând VP, membrana CTS și fenestrația, precum și septul interatrial, este esențială pentru electrofiziologi pentru realizarea AC a FiA în condiții de siguranță și cu eficacitate crescută. (2) Prezența TCPS la pacienții cu CTS poate reprezenta o provocare în manevrabilitatea cateterelor. (3). AGE împreună cu imagistica adjuvantă intraprocedurală (ETE sau EIC) reprezintă elemente esențiale în creșterea eficienței, eficacității și profilului de siguranță al ablației FiA la pacienții cu anomalii congenitale asociate precum CTS.

Studiul 3. Rolul evaluării multimodale a substratului aritmogen în precizarea fibrozei atriale și recurenței fibrilației atriale după ablația cu cateter

Scop / Obiective: Acest studiu își propune să evalueze un set complex de parametri (ECG, ecocardiografici, biomarkeri și EAM) la pacienți cu FiA supuși primei proceduri de ablației cu RF HPSD. Obiectivul principal a fost identificarea factorilor cel mai puternic asociați cu fibroza atrială și evaluarea valorii lor predictive pentru recurența aritmică pe o perioadă de urmărire de 12 luni. Scopul general al cercetării a fost acela de a sprijini identificarea mai riguroasă a pacienților cu risc crescut de recurență, de a îmbunătăți criteriile de selecție a candidaților pentru AC, de a adapta strategiile procedurale în funcție de profilul individual de risc și de a optimiza conduita terapeutică postprocedurală.

Material și metode: Au fost incluși 196 de pacienți supuși primei AC pentru FiA paroxistică sau persistentă. Au fost evaluați preprocedural parametrii undei P pe ECG amplificat în 12 derivații (durata undei P – PWD – “P-wave duration” – Pmax, Pmin, Pd = Pmax – Pmin, și durata undei P atriale stângi – PAS, măsurată de la -dV/dt în derivațiile V1 și V2 până la sfârșitul undei P în oricare dintre cele 12 derivații), parametrii ecocardiografici (dimensiunile AS, parametrii disfuncției diastolice, IMi) și biomarkeri precum pro-BNP, PCR sau D-dimeri. Ariile de voltaj scăzut (AVS, 0.2–0.5 mV) au fost măsurate prin EAM de înaltă densitate în ritm sinusal (RS), ca marker surogat de fibroză. Recurența aritmică (FiA sau alte aritmii atriale) a fost evaluată la 6 și 12 luni.

Rezultate: Pacienții cu AVS la EAM au prezentat valori crescute ale Pmax (148 vs. 135 ms, $p < 0.0001$), Pmin (111 vs. 101.5 ms, $p = 0.0001$), PAS (73.5 vs. 55.5 ms, $p < 0.0001$), diametrului ($p = 0.0002$), ariei ($p = 0.0365$) și volumului AS ($p = 0.004$), ale E/E' ($p = 0.0007$) și E/A ($p = 0.037$), precum și o prevalență mai crescută a IMi ($p = 0.0315$) și niveluri crescute de pro-BNP ($p = 0.0094$). Analiza univariată a arătat că recurența la 12 luni a fost asociată cu valori crescute ale Pmax, Pmin și PAS crescute, precum și cu

prezența și extensia AVS; în analiza univariate parametrii PWD au rămas independent asociați cu recurența aritmică la 12 luni.

Concluzii: (1) La pacienții aflați la prima procedură de AC HPSD pentru FiA, PWD prelungită (Pmax și Pmin) pe ECG de suprafață este asociată puternic cu fibroza atrială evaluată prin AVS la EAM, și prezice independent recurența aritmică (Pmax, Pmin și PAS) la 12 luni postablație. (2) Dintre parametrii ecocardiografici, volumul AS, disfuncția diastolică și IMi s-au asociat cu prezența fibrozei, în timp ce nivelul crescut al pro-BNP a fost singurul biomarker asociat independent atât cu fibroza, cât și cu recurența FiA. (3) Aceste rezultate subliniază valoarea integrării datelor electrice, structurale și a biomarkerilor pentru caracterizarea SA în FiA, înainte de alegerea strategiei de control a ritmului. O abordare multimodală care combină analiza duratei undei P pe ECG de suprafață, parametrii ecocardiografici, biomarkerii și EAM intraprocedurală, are potențialul de a îmbunătăți stratificarea riscului preprocedural și de a ghida deciziile intraprocedurale, cu impact favorabil asupra rezultatelor pe termen lung.

CONCLUZII GENERALE

Această teză integrează progresele teoretice și clinice în domeniul FiA, cu accent pe evaluarea multimodală a SA și optimizarea strategiilor de ablație. Prin investigarea mecanismelor implicate în remodelarea atrială, evaluarea multimodală a SA și explorarea factorilor procedurali care influențează succesul AC, cercetarea de față aduce o contribuție semnificativă la îmbunătățirea prognosticului pacienților cu FiA.

Concluziile generale ale acestei teze pot fi sintetizate în următoarele puncte majore cu impact clinic:

1. SA reprezintă determinantul central al progresiei FiA și al recurenței post-AC, iar caracterizarea sa este esențială pentru înțelegerea mecanismelor fiziopatologice, stratificarea riscului și individualizarea strategiilor terapeutice.
2. Analiza undei P pe ECG de suprafață amplificat furnizează parametri non-invazivi reproductibili și ușor de implementat în practica clinică (PWD – Pmax, Pmin, Pd și PAS), care reflectă heterogenitatea conducerii atriale și au valoare prognostică în predicția fibrozei AS și a riscului de recurență după AC.
3. ETT, prin evaluarea dimensiunilor AS, parametrilor disfuncției diastolice și a gradului IMi constituie un instrument important pentru caracterizarea SA și a recurenței FiA după AC.
4. Pro-BNP-ul, principalul biomarker investigat, se confirmă ca predictor independent al remodelării atriale și al recurenței FiA postablație.
5. Evaluarea multimodală a SA prin parametrii non-invazivi (ECG, ETT, biomarkeri) oferă o caracterizare mecanistică mai completă a FiA, este simplă, larg disponibilă și ușor de implementat în practica clinică curentă, și furnizează informații prognostice esențiale pentru ghidarea strategiilor de control al ritmului.

6. Cuantificarea AVS prin EAM în timpul ablației FiA reprezintă un surogat robust al fibrozei atriale, cu valoare predictivă înaltă pentru SA și recurența aritmică postablație.
7. Integrarea parametrilor non-invazivi (ECG amplificat, ETT, biomarkeri) cu datele obținute prin EAM permite adaptarea strategiilor de ablație în funcție de SA individual al fiecărui pacient, trecând dincolo de paradigma izolării exclusive a VP și orientând terapia către intervenții personalizate, mecanism-bazate, cu rezultate potențial superioare.
8. Imagistica adjuvantă intraprocedurală, în special EIC sau ETE, contribuie semnificativ la creșterea eficienței și la îmbunătățirea profilului de siguranță al ablației FiA.
9. AGe este superioară SC pentru AC HPSD a FiA, oferind o stabilitate optimă a cateterelor, reducerea timpului procedural și rezultate clinice superioare.
10. Prezența unor anomalii anatomice atriale, precum CTS asociat cu TCPS, impune o evaluare imagistică elaborată pre- și intraprocedurală și o abordare individualizată a procedurii de ablație.
11. Implementarea unor strategii standardizate (EIC/ETE, AGe în AC HPSD, evaluarea multimodală a SA, adaptarea la anatomii complexe) și apoi individualizarea lor în funcție de profilul de risc al fiecărui pacient, crește eficiența, siguranța și succesul pe termen lung al ablației în FiA.

Prin explorarea integrată a fiziopatologiei FiA, evaluarea multimodală a SA și optimizarea aspectelor procedurale ale AC, această teză oferă o contribuție importantă la progresul în abordarea FiA. Rezultatele obținute demonstrează că înțelegerea detaliată a SA, împreună cu adaptarea strategiilor terapeutice la particularitățile pacientului, reprezintă cheia pentru creșterea eficacității, eficienței și siguranței strategiilor terapeutice și pentru îmbunătățirea prognosticului pe termen lung al pacienților cu FiA.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE CERCETĂRII DOCTORALE

FiA este o aritmie complexă și progresivă, determinată de interacțiunea dintre triggeri și un SA vulnerabil. Dezvoltarea fibrozei atriale și a remodelării electrice și contractile constituie elementele centrale ale progresiei bolii și explică tendința FiA paroxistice de a deveni persistentă și apoi permanentă. Teza confirmă că evaluarea SA nu este doar un exercițiu academic, ci o componentă indispensabilă a deciziilor clinice, cu valoare prognostică directă asupra riscului de recurență aritmică după AC.

Prezenta teză aduce contribuții originale în evaluarea SA la pacienții cu FiA, printr-o integrare coerentă a mecanismelor fiziopatologice, a evaluării multimodale a

SA (ECG amplificat, ETT, biomarkeri, EAM) și a optimizării aspectelor procedurale ale AC (utilizarea EIC/ETE, strategii HPSD, alegerea AGE). Noutatea rezidă atât în dezvoltarea unor abordări standardizate și reproductibile pentru cuantificarea SA, cât și în transpunerea lor într-un algoritm practic, individualizat de selecție și tratament al pacienților cu FiA supuși AC.

Originalitate metodologică în evaluarea SA (ECG-ETT-biomarkeri-EAM)

Evaluarea multimodală a SA: Teza propune un cadru integrat de cuantificare a SA care reunește markeri electrici (Pmax, Pmin, Pd, PAS), structurali și hemodinamici (dimensiunile AS, parametrii funcției diastolice, IMi) cu AVS obținute prin EAM și cu biomarkeri circulanți (ex. proBNP). Această abordare integrată are puterea să depășească evaluările uniparametrice și oferă o analiză robustă a SA, cu valoare prognostică pentru recurența FiA postablație.

Valorizarea ECG amplificat ca “poartă” spre SA: Lucrarea demonstrează utilitatea clinică a parametrilor ECG studiați (Pmax, Pmin, Pd și PAS) ca markeri surogați non-invazivi pentru întârzierea conducerii inter-/intraatriale și fibroză, susținând ECG-ul amplificat ca instrument simplu, ieftin și înalt-accesibil pentru trierea preprocedurală și anticiparea recurenței FiA după AC.

Validarea ecocardiografică a SA: Validarea rolului dimensiunilor AS (diametru, arie și în special volum), a disfuncției diastolice (în special E/E') și a gradului IMi ca predictorii independenți ai fibrozei atriale (corelate cu AVS) oferă o cale practică și reproductibilă de stratificare a riscului, ușor de implementat în practica clinică.

EAM drept standard de aur în laboratorul de EFZ: Identificarea și cuantificarea AVS consolidează EAM ca referință pentru evaluarea fibrozei endocardice în timpul AC; teza argumentează folosirea sa ca fundament pentru extinderea utilității AC dincolo de strategiile standard actuale (izolarea VP ca terapie unică) la pacienții cu modificări importante de substrat.

Impact inovativ: propunerea unui algoritm multimodal de evaluare preprocedurală (ECG-ETT-biomarkeri) care poate fi transpus cu ușurință în practica clinică pentru selecția mai bună a candidaților pentru AC, și integrarea EAM intraprocedural pentru prezicerea recurenței și individualizarea strategiilor în funcție de încărcătura SA.

Inovație procedurală: EIC, HPSD și anestezie

EIC/ETE pentru siguranță și principii ALARA: Teza oferă date clinice care susțin folosirea EIC ca tehnică imagistică adjuvantă în AC a FiA pentru reducerea expunerii la radiații, creșterea siguranței puncției transeptale și monitorizarea în timp real a efectelor leziunilor de ablație/complicațiilor, și propune standardizarea unui flux procedural cu EIC/ETE orientat explicit spre eficiență și siguranță.

AGE vs. SC în AC HPSD a FiA: Compararea AGE cu SC în contextul ablației HPSD a FiA aduce dovezi procedurale – AGE optimizează stabilitatea cateterelor, reduce durata

procedurii și expunerea la radiații, și arată o tendință la reducerea recurențelor postablație. Aceste date au implicații practice în AC HPSD a FiA.

Caz clinic reprezentativ pentru o anatomie complexă (CTS + TCPS): Prezentarea de caz documentează adaptarea strategiei de AC la o varianta anatomică rară (CTS + TCPS), integrând ETE/CT/EAM pentru o manevrabilitate mai bună și în siguranță a cateterelor și izolarea completă a VP. Elementul inovativ constă în demonstrarea fezabilității folosirii HPSD într-un context anatomic dificil (ridge AS/membrană CTS).

Impact inovativ: definirea unor practici procedurale (EIC sau ETE ca standard imagistic adjuvant, AGe preferabilă în HPSD, strategie ghidată imagistic în anatomii complexe) care pot fi adaptate și implementate în centrele de EFZ.

Produs final: algoritm practic pentru ghidarea AC

Dincolo de rezultatele punctuale, contribuția majoră a tezei stă în formularea unui algoritm pragmatic pentru pacienții cu FiA candidați pentru AC, care integrează: evaluarea SA prin ECG amplificat (Pmax, Pmin, Pd, PAS), ETT (dimensiuni AS, parametrii disfuncției diastolice, IMi) și biomarkeri pentru trierea preprocedurală și estimarea riscului de recurență; utilizarea AVS cuantificate prin EAM pentru ghidarea strategiilor de ablație, atunci când se anticipează un impact terapeutic (ablație de substrat); folosirea de rutină a EIC/ETE și a AGe în AC HPSD a FiA pentru optimizarea eficienței, reducerea expunerii la radiații și îmbunătățirea profilului de siguranță; precum și adaptarea procedurii în prezența unor variante anatomice complexe (CTS cu TCPS) prin strategii specifice ghidate de imagistică pre- și intraprocedurală (ETE/EIC/CT/EAM).

Relevanță în practica clinică

Originalitatea tezei nu se reduce la constatări izolate, ci promovează strategii ușor de implementat în practica de zi cu zi: evaluări non-invazive larg-accesibile (ECG/ETT/biomarkeri pentru evaluarea preprocedurală a SA) și integrarea acestora cu evaluări de rutină în laboratorul de EFZ (AVS cuantificate prin EAM pentru individualizarea terapierilor în ablația FiA), standardizare procedurală (EIC/ETE și AGe în AC HPSD a FiA) și navigație în anatomii complexe (folosirea de imagistică peri- și intraprocedurală pentru eficacitate și siguranță optime). Toate acestea susțin o medicină personalizată, centrată pe pacient în FiA, care prin optimizarea eficacității, eficienței și siguranței AC se traduce într-un prognostic îmbunătățit pe termen lung.

ABSTRACT OF THE DOCTORAL THESIS

Assessment of the arrhythmogenic substrate in patients with atrial fibrillation

PhD candidate: **Ioan-Alexandru MINCIUNĂ**

PhD supervisor: **Prof. Dr. Dana POP**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CONTENTS OF THE DOCTORAL THESIS

INTRODUCTION	1
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	5
1. Atrial fibrillation – definition, pathophysiology and clinical impact.....	7
1.1. Epidemiology and clasification	7
1.2. Pathophysiology	8
1.3. Clinical impact and treatment principles	10
2. Evaluation of the arrhythmogenic substrate in atrial fibrillation – from molecular mechanisms to clinical markers	13
2.1. Arrhythmogenic substrate – definition and clinical impact.....	13
2.2. Molecular mechanisms and targeted therapies.....	13
2.2.1. Main molecular mechanisms involved in arrhythmogenic substrate development.....	13
2.2.2. Targeted therapies on molecular mechanisms in atrial fibrillation – SGLT2 inhibitors	14
2.3. Methods of evaluation.....	17
2.3.1. Assessment of P-wave duration on amplified surface ECG	17
2.3.2. Transthoracic echocardiographic parameters.....	19
2.3.3. Biomarkers.....	20
2.3.4. Electroanatomical mapping.....	20
3. Catheter ablation of atrial fibrillation	23
3.1. General principles and indications	23
3.2. Ablation strategies and the role of the arrhythmogenic substrate	24
3.3. Procedural aspects.....	27
3.4. Future perspectives.....	28
PERSONAL CONTRIBUTION	31
4. Aim and objectives.....	33
4.1. Aim.....	33
4.2. Objectives.....	33
5. Study 1. The role of intracardiac echocardiography in reducing radiation exposure during atrial fibrillation ablation	35
5.1. Introduction.....	35
5.2. Objectives.....	35
5.3. Material and methods.....	35
5.4. Results.....	36
5.5. Discussions.....	39
5.6. Conclusions	41
6. The role of general anesthesia in catheter ablation of atrial fibrillation	43

6.1 Study 2. General Anesthesia Improves Efficiency of High-Power Short-Duration Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Comparison with Mild Conscious Sedation	43
6.1.1 Introduction	43
6.1.2 Objectives	43
6.1.3 Material and methods	44
6.1.4 Results	45
6.1.5 Discussions	50
6.1.6 Conclusions	53
6.2 Clinical case – Atrial Fibrillation Ablation in a Patient with Cor Triatriatum Sinister and Left Common Pulmonary Vein: Impact of Left Atrium Anatomy on Ablation Approach	54
6.2.1 Introduction	54
6.2.2 Case presentation	54
6.2.3 Discussions	57
6.2.4 Conclusions	59
7. Study 3. Multimodal evaluation of arrhythmogenic substrate predicts atrial fibrosis and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation.....	61
7.1. Introduction.....	61
7.2 Objectives	62
7.3. Material and methods	62
7.4. Results	64
7.5. Discussions	69
7.6. Conclusions.....	73
8. General conclusions	75
9. Originality and innovative contributions of the doctoral thesis.....	77
9.1. Methodological originality in arrhythmogenic substrate evaluation (ECG-ETT-biomarkeri-EAM).....	77
9.2. Procedural innovation: ICE, HPSD, and anesthesia	78
9.3. Final product: practical algorithm for guiding CA.....	78
9.4. Relevance to clinical practice	79
REFERENCES.....	81

Keywords: atrial fibrillation, arrhythmogenic substrate, remodeling, catheter ablation, electroanatomical mapping, P-wave duration, general anesthesia, intracardiac echocardiography.

LIST OF PUBLICATIONS

Articles published *in extenso* as a result of doctoral research

1. Minciună IA, Puiu M, Cismaru G, Roșu R, Tomoaia R, Simu G, Istrătoaie S, Caloian B, Comșa H, Gușetu G, Zdrenghea D, Pop D. The role of intracardiac echocardiography in reducing radiation exposure during atrial fibrillation ablation. *Med Ultrason.* 2021;23(4):424–429. doi:10.11152/mu-2888. IF – 1.750, Q2 (study included in chapter 5)
2. Minciună IA, Cismaru G, Puiu M, Roșu R, Amet D, Anghelina D, Gica A, Tomoaia R, Andronache M, Pop D. Atrial fibrillation ablation in a patient with cor triatriatum sinister and left common pulmonary vein: Impact of left atrium anatomy on ablation approach. *Life (Basel).* 2022;12(7):992. doi:10.3390/life12070992. IF – 3.2, Q1 (study included in chapter 6)
3. Minciună IA, Tomoaia R, Suceveanu M, Cismaru G, Puiu M, Roșu R, Simu G, Irimie DA, Frîngu F, Caloian B, Andronache M, Zdrenghea D, Pop D. General anesthesia improves efficiency of high-power short-duration catheter ablation for atrial fibrillation: Comparison with mild conscious sedation. *J Pers Med.* 2024;14(8):865. doi:10.3390/jpm14080865. ESCI, pubmed (study included in chapter)
4. Minciună IA, Tomoaia R, Mihăilă D, Cismaru G, Puiu M, Roșu R, Simu G, Frîngu F, Irimie DA, Caloian B, Zdrenghea D, Pop D. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of SGLT2 inhibitors in atrial remodeling. *Curr Issues Mol Biol.* 2024;46(9):9607–9623. doi:10.3390/cimb46090571. IF – 3, Q3 (study included in chapter 1)
5. Minciună IA, Tomoaia R, Vajda P, Hart N, Agoston R, Cornea T, Birsan GA, Linul AM, Cismaru G, Puiu M, Roșu RO, Simu G, Pop D. Multimodal evaluation of arrhythmogenic substrate predicts atrial fibrosis and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J. Clin. Med.* 2025, 14(18):6414. doi.org/10.3390/jcm14186414. IF – 2.9, Q1 (study included in chapter 7)

INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia worldwide. Its pathogenesis is driven by both initiating triggers and the arrhythmogenic substrate (ArS), defined by electrical, contractile, and structural remodeling. Accurate characterization of the ArS, through conventional or advanced methods, is essential for understanding AF pathophysiology and for delivering personalized therapies with greater efficacy, efficiency, and safety. Although several pharmacological strategies have recently shown promise in targeting atrial remodeling, catheter ablation (CA) remains the cornerstone of rhythm control. Nevertheless, recurrence rates remain substantial, underscoring the need for innovative treatment strategies informed by deeper insight into the ArS to improve long-term outcomes.

This thesis emphasizes the central role of ArS assessment prior to CA, using simple, non-invasive, and clinically feasible methods as a critical step toward individualized treatment and improved procedural success. In addition, it explores the impact of procedural strategies – including adjunctive imaging with intracardiac (ICE) or transesophageal echocardiography (TEE), high-power short-duration (HPSD) ablation, and choice of anesthesia – on the efficiency and safety profile of CA.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

AF is the most common cardiac arrhythmia worldwide, having a major impact on survival, quality of life, and public health systems. Its pathogenesis involves initiating factors (triggers), most often located at the level of the pulmonary veins (PVs), and electrical, contractile, and structural remodeling changes that constitute the ArS of AF. While electrical and contractile remodeling changes usually occur within minutes after the onset of AF, structural changes – probably irreversible – develop over weeks or even months, and explain the tendency of paroxysmal AF to become persistent and ultimately permanent (“AF begets AF”).

Evaluation of the ArS is essential for understanding the mechanisms underlying the occurrence and progression of AF. Several parameters have been proposed for ArS assessment in patients with AF: from routinely used techniques such as surface ECG with P-wave analysis, conventional transthoracic echocardiography (TTE) with evaluation of atrial dimensions, diastolic dysfunction or mitral regurgitation (MR), or biomarkers specific to atrial fibrosis such as pro-BNP, galectin-3 or C-reactive protein (CRP), to modern methods such as advanced speckle-tracking echocardiography,

cardiac magnetic resonance (CMR), or electroanatomical mapping (EAM) with assessment of low-voltage areas (LVA), important surrogate markers of atrial fibrosis.

The success of rhythm-control strategies depends, first of all, on a better understanding of these remodeling changes. In recent years, more and more pharmacological therapies have been introduced targeting the mechanisms that lead to ArS development, beyond simple rhythm control. Among them, sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors appear to be the most promising, having the potential to act on the atrial remodeling changes that lead to ArS development in AF.

CA nevertheless remains the main therapeutic strategy for rhythm control in AF. From the first AF ablations focused on PV isolation, technologies have evolved significantly. However, the long-term success of PV isolation remains suboptimal, with significant recurrence rates observed within the first year, which underlines the need for strategies based on a better understanding of the pathophysiological mechanisms, leading to improvements in the efficacy, efficiency, and safety of CA.

PERSONAL CONTRIBUTIONS

Study 1: The role of intracardiac echocardiography in reducing radiation exposure during atrial fibrillation ablation

Aim / Objectives: ICE is a relatively young technique used during complex electrophysiology (EP) procedures, such as AF ablation. The aim of this study was to assess whether the use of ICE modifies the radiation exposure at the beginning of the learning curve in AF ablation..

Material and Methods: In this retrospective study, 52 patients, in which CA for paroxysmal or persistent AF was performed, were included. For 26 patients we used ICE guidance together with fluoroscopy, whereas for the remaining 26 patients we used fluoroscopy alone, all supported by EAM. We compared total procedure time and radiation exposure, including fluoroscopy dose and time between the two groups and along the learning curve – between first and last 9 months of the 18-month follow-up.

Results: Most of the patients included were suffering from paroxysmal AF (40, 76%), pulmonary vein isolation being performed in all patients, without secondary ablation sites. The use of ICE was associated with a lower fluoroscopy dose (11839.60 ± 6100.6 vs. 16260.43 ± 8264.5 mGy, $p=0.041$) and time (28.00 ± 12.5 vs. 42.93 ± 12.7 minutes, $p=0.001$), whereas the mean procedure time was similar between the two groups (181.54 ± 50.3 vs 197.31 ± 49.8 minutes, $p=0.348$). Radiation exposure was lower in the last 9 months compared to the first 9 months of the study ($p<0.01$), decreasing gradually along the learning curve..

Conclusions: (1) The use of ICE reduces radiation exposure from the very beginning of the learning curve in AF ablation, without differences in terms of acute safety or efficacy compared with fluoroscopy. (2) Minimizing radiation exposure should remain a primary objective in EP procedures in order to ensure better protection for both patients and medical personell.

Study 2. General Anesthesia Improves Efficiency of High-Power Short-Duration Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Comparison with Mild Conscious Sedation

Aim / Objectives: This study evaluated the impact of general anesthesia (GA) compared with mild conscious sedation (MCS) in HPSD radiofrequency (RF) CA of AF. The primary objective was to compare efficiency, efficacy, and safety between the two anesthesia strategies.

Material and Methods: We included patients undergoing HPSD RFCA for AF under either GA (group 1) or MCS (group 2). Procedural characteristics, success rates, and mid-term outcomes were compared.

Results: In total, 131 patients, 47 in the GA group and 84 in the MCS group, were included. CA was performed for paroxysmal AF in 34 patients in group 1 (72.3%) and 68 patients in group 2 (80.9%). We found lower a mean total procedure time (100 [90–120] vs. 160 [130–180] min, $p < 0.0001$), lower radiation exposure (932.5 [625–1716] vs. 2445 [1228–4791] μGy , $p < 0.0001$ and 4.5 [3–7.1] 7.3 [4.2–13.5] min, $p = 0.0003$) and fewer RF applications (71 [54.8–83.8] vs. 103 [88.5–120.5], $p < 0.0001$) in the GA group. No major complications occurred. The 6-month AF recurrence rate was comparable between the groups (21.2% vs. 33.3%, $p = 0.15$).

Conclusions: (1) In patients undergoing HSPD RFCA for AF, the use of GA was associated with superior procedural efficiency compared with MCS. (2) Among patients undergoing HPSD RFCA for AF, the use of GA resulted in an early recurrence rate comparable to that observed in the MCS group. (3) Procedural safety and acute success rates were similar regardless of the type of anesthesia used.

Case report in continuation of Study 2: Atrial Fibrillation Ablation in a Patient with Cor Triatriatum Sinister and Left Common Pulmonary Vein: Impact of Left Atrium Anatomy on Ablation Approach

Summary: AF is the most common presentation in adult patients with cor triatriatum sinister (CTS). The key to successful and safe CA in these patients is an accurate exploration and thorough understanding of the left atrial (LA) anatomy, both before and during the procedure. Catheter maneuverability is highly dependable on LA anatomy,

including the interatrial septum, insertion of PVs and CTS membrane. Anatomical variants such as the left common pulmonary vein (LCPV) may influence the ablation approach and outcome. We report the case of a 52-year-old patient with CTS and LCPV who underwent successful HPSD CA for paroxysmal AF.

Conclusions: (1) A thorough understanding of LA anatomy – including the PVs, CTS membrane and fenestration, as well as the interatrial septum – is essential for electrophysiologists to perform AF ablation safely and effectively. (2) The presence of a LCPV in patients with CTS may pose challenges for catheter maneuverability. (3) GA, together with adjunctive intraprocedural imaging (TEE or ICE), represents a key element in enhancing the efficiency, efficacy, and safety profile of AF ablation in patients with associated congenital anomalies such as CTS.

Study 3. Multimodal evaluation of arrhythmogenic substrate predicts atrial fibrosis and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation

Purpose/Aims: This study aimed to evaluate a comprehensive set of parameters (ECG, echocardiographic, biomarkers, and EAM) in patients with AF undergoing their first HPSD RFCA procedure. The primary objective was to identify the factors most strongly associated with atrial fibrosis and to assess their predictive value for arrhythmia recurrence over a 12-month follow-up period. The overall goal of the research was to support more accurate identification of patients at high risk of recurrence, to improve selection criteria for ablation candidates, to tailor procedural strategies according to individual risk profiles, and to optimize postprocedural therapeutic management.

Material and Methods: We included 196 patients undergoing first RFCA for paroxysmal or persistent AF. Amplified 12-lead ECG PWD parameters (Pmax, Pmin and LA P-wave – LAP – measured from $-dV/dt$ in leads V1 and V2 until the end of the P-wave), echocardiographic parameters and biomarkers were assessed preprocedure. We measured low-voltage areas (LVA, 0.2–0.5 mV) on high-density voltage EAM during sinus rhythm (SR) as a surrogate of fibrosis. Freedom from arrhythmia was evaluated at 6 and 12 months..

Results: Patients with LVA on EAM had prolonged Pmax (148 vs. 135 ms, $p<0.0001$), Pmin (111 vs. 30 101.5 ms, $p=0.0001$), LAP (73.5 vs. 55.5 ms, $p<0.0001$), larger LA diameter ($p=0.0002$), area (0.0365) and volume (0.004), higher E/E' ($p=0.0007$) and E/A ratios ($p=0.037$), more MR ($p=0.0315$), and higher pro-BNP levels ($p=0.0094$). Univariate analysis showed 12-month recurrence rates higher with greater Pmax, Pmin, LAP, LVA presence and extent; however, in multivariate analysis only P-wave parameters remained independently associated with recurrence.

Conclusions: (1) In patients undergoing their first HPSD CA for AF, prolonged PWD (Pmax and Pmin) on surface ECG was strongly associated with atrial fibrosis assessed

by LVA on EAM, and independently predicted arrhythmia recurrence (Pmax, Pmin, and LAP) at 12 months postablation. (2) Among echocardiographic parameters, LA volume, diastolic dysfunction, and MR were associated with the presence of fibrosis, whereas elevated pro-BNP was the only biomarker independently associated with both fibrosis and AF recurrence. (3) These findings highlight the value of integrating electric, structural and biomarker data for characterizing the ArS in AF prior to selecting a rhythm-control strategy. A multimodal approach combining surface ECG P-wave analysis, echocardiographic parameters, biomarkers, and intraprocedural EAM has the potential to improve preprocedural risk stratification and to guide intraprocedural decision-making, with a favorable impact on long-term outcomes.

GENERAL CONCLUSIONS

This thesis integrates theoretical and clinical advances in the field of AF, with emphasis on the multimodal evaluation of the ArS and the optimization of ablation strategies. By investigating the mechanisms of atrial remodeling, applying multimodal ArS assessment, and exploring procedural factors influencing the success of CA, this research provides a significant contribution to improving outcomes in patients with AF.

The general conclusions of this thesis can be summarized as the following major points with clinical impact:

1. The ArS represents the central determinant of AF progression and post-ablation recurrence, and its characterization is essential for understanding the pathophysiological mechanisms, risk stratification, and tailoring therapeutic strategies.
2. Amplified surface ECG P-wave analysis provides reproducible and easily applicable non-invasive parameters (PWD – Pmax, Pmin, Pd, and LAP) that reflect atrial conduction heterogeneity and have prognostic value in predicting LA fibrosis and recurrence risk after CA.
3. TTE, through the evaluation of LA dimensions, diastolic dysfunction, and MR, represents an important tool for characterizing the ArS and recurrence of AF after CA.
4. Pro-BNP, the main biomarker investigated, was confirmed as an independent predictor of atrial remodeling and postablation AF recurrence.
5. Multimodal evaluation of the ArS using noninvasive parameters (ECG, TTE, biomarkers) provides a more comprehensive mechanistic characterization of AF, is simple, widely available, easily implemented in routine clinical practice, and supplies essential prognostic information to guide rhythm-control strategies.
6. Quantification of LVA by EAM during AF CA represents a robust surrogate for atrial fibrosis with strong predictive value for ArS and postablation arrhythmic recurrence.

7. Integrating non-invasive parameters (amplified ECG, TTE, biomarkers) with EAM data allows the adaptation of ablation strategies to each patient's individual ArS, moving beyond the paradigm of exclusive PVs isolation and orienting therapy toward mechanism-based, personalized interventions with potentially superior results.

8. Intraprocedural adjunctive imaging, particularly ICE or TEE, significantly contributes to increasing efficiency and improving the safety profile of AF ablation.

9. GA is superior to MCS in HPSD AF ablation, ensuring optimal catheter stability, reducing procedure duration, and improving clinical outcomes.

10. The presence of atrial anatomical anomalies, such as CTS associated with a LCPV, requires comprehensive pre- and intraprocedural imaging evaluation and an individualized ablation approach.

11. The implementation of standardized strategies (ICE/TEE, GA in HPSD ablation, multimodal ArS evaluation, adaptation to complex anatomies) followed by their individualization according to each patient's risk profile enhances the efficiency, safety, and long-term success of AF ablation.

Through the integrated exploration of AF pathophysiology, multimodal evaluation of ArS, and optimization of procedural aspects of CA, this thesis provides an important contribution to advancing AF management. The findings demonstrate that detailed understanding of the ArS, combined with adapting therapeutic strategies to patient-specific characteristics, is key to increasing the efficacy, efficiency, and safety of therapies and to improving long-term prognosis in AF patients.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF DOCTORAL RESEARCH

AF is a complex and progressive arrhythmia determined by the interaction between triggers and a vulnerable ArS. The development of atrial fibrosis and electrical and contractile remodeling represents the core elements of disease progression and explains the tendency of paroxysmal AF to evolve into persistent and ultimately permanent AF. This thesis confirms that ArS evaluation is not merely an academic exercise but an indispensable component of clinical decision-making, with direct prognostic value for the risk of arrhythmic recurrence after CA.

This work makes original contributions to ArS evaluation in AF patients through a coherent integration of pathophysiological mechanisms, multimodal assessment (amplified ECG, TTE, biomarkers, EAM), and optimization of procedural aspects of CA (use of ICE/TEE, HPSD strategies, GA). The novelty lies both in developing standardized, reproducible approaches for quantifying ArS and in translating them into a practical, individualized algorithm for patient selection and treatment in AF ablation.

Methodological originality in AS evaluation (ECG-TTE-biomarkers-EAM)

Multimodal evaluation of the ArS: The thesis proposes an integrated framework for quantifying ArS that combines electrical markers (Pmax, Pmin, Pd, LAP), structural and hemodynamic markers (LA dimensions, diastolic function parameters, MR) with LVA obtained by EAM and circulating biomarkers (e.g., pro-BNP). This integrated approach has the potential to surpass uniparametric evaluations and provides a robust analysis of the ArS, with prognostic value for postablation AF recurrence.

Amplified ECG as a “gateway” to the ArS: The work demonstrates the clinical utility of the studied ECG parameters (Pmax, Pmin, Pd, and LAP) as noninvasive surrogate markers of inter-/intraatrial conduction delay and fibrosis, supporting amplified ECG as a simple, inexpensive, and highly accessible tool for preprocedural triage and anticipation of AF recurrence after CA.

Echocardiographic validation of the ArS: Validation of the role of LA dimensions (diameter, area, and especially volume), diastolic dysfunction (particularly E/E'), and MR severity as independent predictors of atrial fibrosis (correlated with LVA) provides a practical and reproducible means of risk stratification, easily implementable in clinical practice.

EAM as the gold standard in the EP lab: Identification and quantification of LVA reinforce EAM as the reference for assessing endocardial fibrosis during CA; the thesis argues for its use as a foundation for extending the utility of CA beyond current standard strategies (PVs isolation as a stand-alone therapy) in patients with significant substrate alterations.

Innovative impact: The proposal of a multimodal preprocedural evaluation algorithm (ECG-TTE-biomarkers) that can be easily translated into clinical practice for improved selection of candidates for CA, combined with intraprocedural EAM integration for recurrence prediction and tailoring of strategies according to the ArS burden.

Procedural innovation: ICE, HPSD, and anesthesia

ICE/TEE for safety and ALARA principles: The thesis provides clinical data supporting the use of ICE as an adjunctive imaging technique in AF ablation to reduce radiation exposure, increase the safety of transseptal puncture, and enable real-time monitoring of ablation lesions and potential complications. It further proposes the standardization of a procedural workflow with ICE/TEE explicitly oriented towards efficiency and safety.

GA vs. CS in HPSD AF ablation: The comparison of GA with CS in the context of HPSD AF ablation provides procedural evidence – GA optimizes catheter stability, reduces procedure duration and radiation exposure, and shows a trend toward reducing postablation recurrences. These findings have direct practical implications for HPSD AF ablation.

Representative case in complex anatomy (CTS + LCPV): The case report documents the adaptation of the ablation strategy to a rare anatomical variant (CTS + LCPV), integrating TEE/CT/EAM to ensure safer and more effective catheter maneuverability and complete PVs isolation. The innovative element lies in demonstrating the feasibility of HPSD ablation in a challenging anatomical context (LA ridge/CTS membrane).

Innovative impact: The definition of procedural practices (ICE or TEE as standard adjunctive imaging, GA preferred in HPSD, imaging-guided strategies in complex anatomies) that can be adapted and implemented in EP centers.

Final product: a practical algorithm for guiding CA

Beyond individual findings, the major contribution of this thesis lies in the formulation of a pragmatic algorithm for patients with AF considered for CA, which integrates: assessment of the ArS by amplified ECG (Pmax, Pmin, Pd and LAP), TTE (LA dimensions, diastolic dysfunction parameters, MR), and biomarkers for preprocedural triage and recurrence risk estimation; use of LVA quantified by EAM to guide ablation strategies when a therapeutic impact is anticipated (substrate ablation); routine use of ICE/TEE and GA in HPSD AF ablation to optimize efficiency, reduce radiation exposure, and improve the safety profile; as well as tailoring the procedure in the presence of complex anatomical variants (CTS with LCPV) through specific strategies guided by pre- and intraprocedural imaging (TEE/ICE/CT/EAM).

Clinical relevance

The originality of this thesis does not rest on isolated findings but promotes strategies that are easily translatable into daily practice: widely accessible non-invasive evaluations (ECG/TTE/biomarkers for preprocedural ArS assessment) and their integration with routine EP lab evaluations (LVA quantified by EAM for individualization of AF ablation therapies), procedural standardization (ICE/TEE and GA in HPSD AF ablation), and navigation of complex anatomies (use of peri- and intraprocedural imaging for optimal efficacy and safety). Together, these approaches support a personalized, patient-centered medicine in AF, whereby optimizing the efficacy, efficiency, and safety of CA translates into improved long-term prognosis.