

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor Professor Dr. M. Gawaz

**Validierung der potentialorientierten Substratablation
ventrikulärer Tachykardien bei Postinfarktpatienten
mittels Positronenemissionstomographie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Alexandra Christine Schwegler
aus
Böblingen

2011

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor Professor Dr. M. Gawaz

**Validierung der potentialorientierten Substratablation
ventrikulärer Tachykardien bei Postinfarktpatienten
mittels Positronenemissionstomographie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Alexandra Christine Schwegler
aus
Böblingen

2011

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Schreieck
2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. C. Pfannenberg

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Relevanz Ventrikulärer Tachykardien im medizinischen Gesamtkontext	1
1.2	Ventrikuläre Tachykardie hervorgerufen durch Reentry	2
1.3	Therapeutische Optionen	4
1.3.1	Allgemein	4
1.3.2	Elektrophysiologisches Therapiekonzept	5
1.3.2.1	Historisch	5
1.3.2.2	Klassische Katheterablationen bei VT	6
1.3.2.3	Substratorientierte VT-Ablation	7
1.3.2.4	Komplikationen der Katheterablation	9
1.4	Myokardiale Vitalität	9
1.5	Positronenemissionstomographie (PET)	10
1.6	Hibernating Myokardium (HM)	10
1.7	Elektrogrammampplituden-Grenzwerte bei der VT-Ablation	11
1.8	Ziel der Arbeit	13
2.	Material und Methoden	15
2.1	Patienten	15
2.2	Elektroanatomisches Mapping	18
2.2.1	Allgemein	18
2.2.2	Untersuchungsablauf	20
2.2.3	Auswertung	23
2.3	Positronenemissionstomographie	25

2.3.1	Untersuchung	25
2.3.2	Auswertung	25
2.4	Statistische Auswertung und Bildanalyse	27
3.	Ergebnisse	28
3.1	Ergebnisse der PET-Untersuchung	28
3.2	Ergebnisse der Elektrophysiologischen Untersuchung (EPU)	29
3.3	Vergleich zwischen PET und EPU	30
3.4	Vergleich zwischen PET und EPU im Einzelfall	32
3.5	Gruppierte Betrachtung einzelner Elektrogramm- amplitudenbereiche	37
4.	Diskussion	40
4.1	Ergebnisse im wissenschaftlichen Zusammenhang	40
4.2	Vitalität	43
4.3	Hibernating Myocardium (HM)	44
4.4	Verminderung der Ejektionsfraktion (EF) durch Ablation ?	47
4.5	Limitationen	48
4.6	Schlussfolgerung und Ausblick	50
5.	Zusammenfassung	52
6.	Literaturverzeichnis	53
	Danksagung	62
	Lebenslauf	63

Abkürzungsverzeichnis

ap:	anterior-posterior
AV-Knoten:	atrioventricularer Knoten
BMI:	Body-mass-Index
bzw:	beziehungsweise
CT:	Computertomographie
D1:	1. Diagonalast des LAD
D2:	2. Diagonalast des LAD
EF:	Ejektionsfraktion
EKG:	Elektrokardiogramm
EPU:	elektrophysiologische Untersuchung
FDG:	Fluordesoxyglukose
HW:	Hinterwandinfarkt
HM:	Hibernating Myokardium
ICD:	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ID:	Patientenidentifikation
KHK:	koronare Herzkrankheit
LAD:	Ramus interventricularis anterior
LCA:	Arteria coronaria sinistra
LV-Funktion:	linksventrikuläre Funktion
M:	männlich
M1:	1. Marginalast des RCX
M2:	2. Marginalast des RCX
pa:	posterior-anterior
PDA:	Ramus interventricularis posterior
PET:	Positronenemissionstomographie
PTCA:	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
PTT:	Partielle Thromboplastinzeit
RCA:	Arteria coronaria dextra
RCX:	Ramus circumflexus
SD:	Standartabweichung

ÜB: Überstimulation
VT: ventrikuläre Tachykardie
VW: Vorderwandinfarkt
W: weiblich
WHO: World health organisation

1. Einleitung

1.1 Relevanz ventrikulärer Tachykardien im medizinischen Gesamtkontext

Anhaltende ventrikuläre Tachykardien (VT) gehen meist mit einer kardialen Grunderkrankung einher. Besonders häufig treten sie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und / oder Zustand nach Myokardinfarkt auf [1].

Die Gesamtzahl der Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt wird sich in Deutschland, nach einer Vorausberechnung von Wiesner et al. [2], deutlich erhöhen. Legt man eine konstante Auftretenshäufigkeit von Myokardinfarkten zugrunde, werden die prävalenten Myokardinfarktfälle der 50-<75 jährigen im Jahre 2020 bei 1,4 Millionen liegen; gegenüber 1,16 Millionen im Jahre 1998 [2]. Dieser Anstieg ist bedingt durch die steigende Zahl älterer Menschen in der Gesamtbevölkerung. Des Weiteren sank die KHK-Mortalität, bei Männern um 42% und bei Frauen um 50%, beim Zeitraumvergleich 1991-1993 mit 2001-2003 [3]. Zu diesem Trend tragen möglicherweise akuten therapeutischen Herzkatheteruntersuchung [4] sowie Bypassoperationen [5] bei.

Ungefähr 3% der Patienten, welche einen Myokardinfarkt überleben, entwickeln schon in den ersten 6 Wochen nach dem Infarkt eine VT [6]. Mit zunehmendem Alter der Myokardnarbe scheint sich die Wahrscheinlichkeit für das Entstehen einer VT zu erhöhen, denn ältere Myokardinfarkte weisen eine größer lokale Leitungsverzögerung in der Infarktnarbe auf [7].

Die zur VT-Therapie durchgeführte Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) Implantation kann mit immer größerer Sicherheit realisiert werden. Durch den vermehrten Einsatz von ICD-Geräten führen schnelle VTs oder Kammerflimmern immer seltener zum Versterben der Patienten [8]. Die jährliche Inzidenz des plötzlichen Herztodes liegt bei Patienten mit ICD bei unter 2% [9]. Patienten überleben heutzutage einen Myokardinfarkt eher und leben nach einem abgelaufenen Myokardinfarkt länger. All diese Patienten haben ein Risiko VTs zu entwickeln. Somit ist mit einer wachsenden Patientenpopulation zu rechnen, welche an VTs leidet. Diese Patienten benötigen eine möglichst sichere und, aufgrund ihrer kardialen Grunderkrankung, eine möglichst schonende Therapie.

1.2 Ventrikuläre Tachykardie hervorgerufen durch Reentry

Die anhaltende VT ist definiert als Erregungen ventrikulären Ursprungs mit einer Herzfrequenz von $>100/\text{min}$ und einer Dauer >30 Sekunden [1]. Der Frequenzbereich liegt meistens zwischen 150 und $200/\text{min}$. Die Symptomatik des Patienten reicht dabei von Palpitationen über Synkopen bis hin zum plötzlichen Herztod [1]. VTs entstehen bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt meist aufgrund kreisender Erregungen (Reentry) [6], [10].

Als Modell zur Beschreibung der pathologischen Erregungsleitung bei Reentry kann die Vorstellung eines Dreiecks dienen (Abbildung 1) [11].

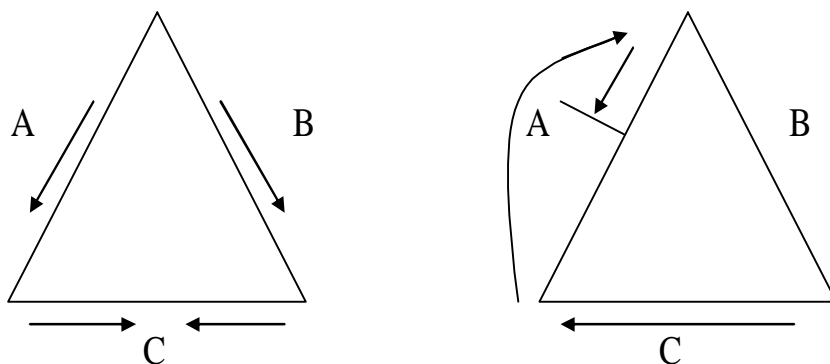


Abbildung 1: Modellvorstellung der Erregungsausbreitung.

Links: physiologische Erregungsausbreitung mit Auslöschung der Erregung bei Kollision der Potentiale.

Rechts: Reentrykreis, Schenkel A ist anterograd blockiert, keine Auslöschung der Potentiale.

In nicht geschädigtem Myokard läuft das Aktionspotential von der Spitze des Dreiecks in beide Schenkel und weiter bis zur Dreiecksbasis. Dort kollidieren die beiden Potentiale und löschen sich aus. In geschädigtem Myokard ist ein Schenkel (Schenkel A) in anterograde Richtung (von der Spitze zur Basis) blockiert. Das Aktionspotential läuft nur durch Schenkel B bis zur Basis, wird dort aber nicht ausgelöscht sondern gelangt retrograd durch Schenkel A wieder zur Dreiecksspitze. Im geschädigten Schenkel A wird das Aktionspotential zudem verzögert weitergeleitet. Ist diese Verzögerung so groß, dass Schenkel B bei

Eintreffen des Aktionspotentials an der Herzspitze nicht mehr refraktär ist, tritt das Aktionspotential erneut auf Schenkel B über (Reentry) und es kommt zur kreisenden Erregung.

Voraussetzung für das Auftreten von kreisenden Erregungen ist also zum einen ein unidirektionaler Weiterleitungsblock und zum anderen eine verzögerte Weiterleitung des Aktionspotentials [11]. Diese Voraussetzungen können in einer Infarkt Narbe gegeben sein. Infarkt Narben setzen sich aus Fibrosegewebe und Bereichen überlebender Myokardfasern zusammen [6]. Diese Myokardfasern stellen das Substrat der verzögerten Weiterleitung inmitten von isolierend wirkendem Fibrosegewebe dar. Das Aktionspotential tritt an einer Stelle („Entrance“) in die Narbe ein und wird entlang des so genannten „Central Common Pathway“ durch die Myokardnarbe geleitet. Der „Central Common Pathway“ oder „Isthmus“ besteht aus den überlebenden Myozyten im Narbengewebe und stellt die Zone verzögerter Weiterleitung dar. Am so genannten „Exit“ tritt das Aktionspotential verzögert aus der Narbe aus. Trifft es in diesem Narbenrandbereich auf nichtrefraktäres Myokardgewebe, gelangt es in einer „äußeren Schleife“ um die Narbe wieder an den „Entrance“. Somit ist der Erregungskreis einer anhaltenden VT geschlossen [12], [13].

Ein Myokardinfarkt kann also ein „arrhythmogenes Substrat“ hinterlassen. Dies bezeichnet ein anatomisch umschriebenes Gebiet von Herzgewebe, welches für die Genese und Aufrechterhaltung von Tachyarrhythmien verantwortlich ist. Es befindet sich meist im Randbereich der Infarkt Narbe und ist durch einen Wechsel von relativ funktionellen Myokardfasern mit Nekrose- oder Fibrosezonen charakterisiert [14].

Ohne weitere Triggerfaktoren führt das „arrhythmogene Substrat“ nur dann zu VTs wenn die Leitungsverzögerung so lange ist, dass sie sich über die refraktäre Periode des umgebenden Gewebes ausdehnt. Normalerweise sind aber weitere Triggerfaktoren notwendig um eine VT auszulösen. Als Triggerfaktoren gelten für gewöhnlich: Extrasystolen, ventrikuläre Couplets oder Salven (kurze VT-Episoden) [14].

1.3 Therapeutische Optionen

1.3.1 Allgemein

Bei VT-Patienten, die ihre Rhythmusstörung aufgrund eines Myokardinfarktes entwickelt haben, sollte eine Revaskularisierung sowie eine optimale KHK Behandlung angestrebt werden. Zur VT-Langzeittherapie stehen prinzipiell eine ICD Implantation, die Gabe von Antiarrhythmika, eine Katheterablation sowie in besonders schwerwiegenden Fällen eine Herztransplantation zur Verfügung. Heutzutage gilt die Implantation eines ICD als Klasse-1A-Indikation, da ein Überlebensvorteil gegenüber einer medikamentösen Therapie nachgewiesen wurde [15], [16].

Die ICD-Therapie ist effektiv in der Terminierung der meisten Arrhythmien durch Überstimulation oder Schocktherapie. Allerdings kann der ICD VTs nicht primär unterdrücken, sondern sie nur bei Auftreten beenden. Schockabgaben durch den ICD sind schmerzhaft und führen zu einer Einschränkung der Lebensqualität [17]. Deshalb kombiniert man ICD-Therapie bei Patienten mit häufigen VT-Episoden mit weiteren Therapiekonzepten. Oft wird eine Kombinationstherapie mit Antiarrhythmika durchgeführt. In der Optik-Studie reduzierten sich adäquate Schockereignisse unter zusätzlicher Betablocker- und Amiodarontherapie signifikant [18].

Bei einigen Patienten vermag die medikamentöse Therapie VTs nicht zu supprimieren oder die Antiarrhythmika müssen aufgrund ihres Nebenwirkungsspektrums abgesetzt werden. In diesen Fällen empfiehlt das „American College of Cardiology“ eine Katheterablation durchzuführen (Klasse 1 Indikation) [19]. Die Anzahl der ICD-Entladungen kann durch Katheterablation drastisch gesenkt und somit die Lebensqualität der Patienten verbessert werden [20]. Eine Katheterablation kann in 73-82% erfolgreich durchgeführt werden [21], [22], [23], [24].

1.3.2 Elektrophysiologisches Therapiekonzept

1.3.2.1 Historisch

Die Rhythmuschirurgie versuchte als erste ventrikuläre Reentrykreise durch endokardiale Resektionen zu durchbrechen und somit das Auftreten von VTs zu verhindern. Später wurde zusätzlich zur Resektion gegebenenfalls Kryoablation eingesetzt, um auch intramurale Areale des Kreises erreichen zu können [25]. Die perioperative Mortalität war mit 5-20% jedoch sehr hoch [12]. Scherlag et al. [26] fanden 1969 eine Kathetertechnik, mit welcher sie His-Bündelaktivität beim Menschen registrieren konnten. Diese intrakardiale Ableitung wurde bald mit einer elektrischen Stimulation des Herzens verbunden. Dadurch konnten Refraktärzeiten sowie Überleitungszeiten bestimmt werden und tachykarde Rhythmusstörungen auf Vorhof- oder Ventrikel Ebene untersucht werden. Während einer elektrophysiologischen Untersuchung kam es 1979 zu einem Unfall. Beim Versuch eine Tachykardie durch Kardioversion zu beenden, berührte eine Kardioversionselektrode den am atrioventrikulär(AV)-Knoten anliegenden Katheter. Es resultierte eine AV-Knotenablation, welche einen stabilen AV-Block dritten Grades zur Folge hatte [27]. Durch diesen Unfall wurde die Möglichkeit erkannt, mittels Kathetertechniken Herzrhythmusstörungen nicht nur zu untersuchen, sondern sie durch das Setzen von Endokardläsionen auch zu behandeln. Die in der Rhythmuschirurgie gesammelten Erfahrungen mit Endokardablationen wurden ins Katheterlabor übertragen. Ablation konnte nun auch ohne operativen Eingriff durchgeführt werden. Zu Beginn wurde, wie beim ursprünglichen Unfall, Gleichstrom als Energiequelle eingesetzt. Dies war jedoch schlecht steuerbar und nur in Vollnarkose durchführbar, da starke Schmerzen durch Muskelkontraktionen auftraten. Es wurden rasch Radiofrequenzenergiesysteme entwickelt, welche nicht zu Muskelkontraktionen führen und Ablationen ohne Vollnarkose ermöglichen [28]. Radiofrequenzenergie (300-30.000kHz) koaguliert Myokardgewebe punktuell. Dadurch können Herzrhythmusstörungen auslösende Myokardareale erfasst und zerstört werden. Die Katheterablation kann auch zur Unterbrechung von Reentrykreisen benutzt werden.

1.3.2.2 Klassische Katheterablation bei ventrikulären Tachykardien

Im Regelfall wird zuerst versucht, die VT durch Kammerstimulation zu induzieren, um die Diagnose zu sichern und ferner die VT Morphologie festzuhalten. Dann folgen das Mapping und die Ablation der VT sowie gegebenenfalls ein Reinduktionsversuch zur Erfolgskontrolle [29].

Zur Behandlung der VT muss der Reentrykreis durchbrochen werden. Dies gelingt am besten am „Exit“ des Isthmus, einer Zone langsamer Erregungsweiterleitung im Narbenrandbereich. Der Isthmus stellt gewissermaßen eine Engstelle im Reentrykreis dar und ist deshalb die ideale Ablationsstelle [30].

Um den Bereich zu definieren, in welchem ein detailliertes Mapping durchgeführt werden soll („area of interest“), wird zuerst ein bipolares Voltagemap zur Identifizierung von Niedrigvoltagearealen (Narbenrandbereich) erstellt [31]. Zudem wird nach fraktionierten, sowie isolierten diastolischen Potentialen gesucht [12]. Auch die Analyse der im ICD gespeicherten Morphologie der klinischen VT hilft, die Region des Isthmus einzugrenzen.

Nun wird in der „area of interest“ ein Pacemapping im Sinusrhythmus durchgeführt. Es wird mit dem Mappingkatheter unipolar stimuliert und die resultierende QRS Morphologie dieses Punktes in zwölf Ableitungen mit der Morphologie der klinischen VT verglichen [12]. Stimmen die Morphologien überein liegt dieser Pacemappingpunkt wahrscheinlich im Isthmusbereich des Reentrykreises. Wird an Stellen, welche zum aktiven Reentrykreis gehören, Radiofrequenzenergie abgegeben, sollte dies zur Terminierung und zur anschließenden Nicht-Induzierbarkeit der VT führen [12]. Voltagemapping und Pacemapping sind im Sinusrhythmus durchführbar.

Aktivierungsmapping wird hingegen während laufender VT durchgeführt. Einzelnen Messpunkte werden bezüglich ihrer Aktivierungszeit beurteilt. Manche Messpunkte im Narbenbereich weisen Potentiale auf, welche sich nur in der intrakardialen Ableitung nachweisen lassen, den QRS-Komplex aber nicht beeinflussen. Diese Potentiale sind ein Hinweis auf Myokardbereiche, welche die Erregung verzögert weiterleiten. Mappingpunkte, welche die frühesten Potentiale aufweisen, d.h. die größte Vorzeitigkeit im Vergleich zum Beginn des QRS-

Komplexes im Oberflächen-Elektrokardiogramm (EKG) besitzen (meist 20-30ms), befinden sich wahrscheinlich in der Nähe des VT Ursprungs [12]. Es gibt jedoch Messpunkte mit Potentialen großer Vorzeitigkeit, welche nicht zum aktiven Reentrykreis gehören, sondern Nebenwege, so genannte „Bystander“, darstellen [12]. Um sie zu identifizieren, wird das Entrainmentmapping durchgeführt. Damit gelingt es, die aktiven Bereiche des Reentrykreises zu bestimmen. Auch diese Mappingmethode erfolgt während laufender VT. Beim Entrainmentmapping wird über den Mappingkatheter etwas schneller (10-20ms) als die Tachykardiefrequenz der zu untersuchenden VT stimuliert, ohne dabei die Refraktärzeit zu erreichen, um die Tachykardie nicht zu beenden [12]. Befindet sich der Katheter im Isthmus, führt die stimulierte VT zur gleichen Oberflächen-EKG Morphologie wie die induzierte VT [12]. Des Weiteren wird die „return cycle length“, das Intervall vom letzten Stimulus bis zum ersten registrierten Potential der weiterlaufenden, nicht mehr stimulierten VT, gemessen. Die „return cycle length“ entspricht bei Lokalisation im Isthmus etwa der Zykluslänge der induzierten VT ($\pm 30\text{ms}$) [32], da die Erregungsfront der schnell stimulierten VT keine zusätzliche Wegstrecke zurücklegt. Darüber hinaus prüft man, ob das Intervall vom Stimulus zum QRS-Komplex und das Intervall von lokalen Potentialen zum QRS-Komplex übereinstimmen ($\pm 20\text{ms}$). Dies wäre ein weiteres Indiz für die Lage des Katheters im Isthmus [12], [32], denn auch dann müssen die Erregungsfronten in beiden Fällen die gleiche Wegstrecke zurückgelegt haben. Bei einfach induzierbaren, hämodynamisch tolerierten VTs kann mittels der beschriebenen Techniken: detailliertem Aktivierungs-, Pace- und Entrainmentmapping der gesamte Reentrykreis identifiziert werden [31] und durch Ablation im „Exit“-Bereich des Isthmus meist unterbrochen werden.

1.3.2.3 Substratorientierte VT-Ablation

Das zur klassischen VT-Ablation benötigte Mapping während laufender VT ist bei 90% der VT-Patienten nicht durchführbar [21], da die VT entweder hämodynamisch nicht toleriert wird, oder sie bei der Kammerstimulation nicht auslös-

bar ist. Deshalb wurde die substratorientierte VT-Ablation etabliert. Sie basiert darauf Elektrogramme aus infarziertem Myokard von normalen Elektrogrammen aufgrund niedriger Voltage sowie verlängerter Dauer zu unterscheiden, wobei das Mapping nicht während laufender VT stattfindet [32]. Zuerst wird auch bei der substratorientierten Ablation ein detailliertes Voltagemap während Sinusrhythmus erstellt, um Narbenareale zu identifizieren. Im Narbenareal wird dann ein Pacemapping (Übereinstimmung des QRS-Komplexes mit der VT-Morphologie) durchgeführt [29]. Ferner sucht man nach Mappingpunkten, welche Potentiale mit einer Verzögerung zwischen Stimulus und Beginn des QRS-Komplexes von mindestens 50ms aufweisen [33]. Außerdem werden Mappingpunkte mit hoher Signalamplitude umgeben von solchen mit niedriger Signalamplitude identifiziert [34]. An diesen Mappingpunkten werden wahrscheinlich Potentiale von überlebenden Myozyten (hohe Signalamplitude), eingebettet in infarziertes Myokard (niedrige Signalamplitude), gemessen. Die überlebenden Myozyten bilden den Kanal der verzögerten Weiterleitung (Verzögerung >50ms). An diesen Mappingpunkten wird fokal ablatiert, oder sie werden mit linearen Läsionen durchkreuzt. Die Ablationslinien werden von einem vitalen Myokardareal (bipolare Elektrogrammamplitude >1,5mV) zu einem Narbenareal (bipolare Elektrogrammamplitude <0,5mV) oder einer anatomischen Barriere z.B. Herzklappe ausgedehnt [22], [31]. Oft werden beide Techniken, fokale Ablation und das Ziehen von Ablationslinien, simultan angewendet [35]. Als Ablationsgrenzwert wird hierbei meist eine bipolare Elektrogrammamplitude von 1,5mV (neuerdings auch 1,8 mV) verwendet. Da bei substratorientierter Ablation das Mapping nicht während laufender VT stattfindet, kann kein Aktivierungs- oder Entrainmentmapping durchgeführt werden. Die Bestimmung der Ablationsstelle ist somit in großem Maße von detailliertem Voltagemapping abhängig. Beim Vergleich von klassischer Ablation und Substratorientierter Ablation fanden Volkmer et al. hinsichtlich des Outcomes keinen Unterschied. Bei 75% der Patienten traten keine ventrikulären Arrhythmien auf [35].

1.3.2.4 Komplikationen der Katheterablation

Komplikationen der Katheterablation wurden in einer Multicenterstudie erhoben [36]. Es zeigten sich 8% Komplikationen wie Insult, transiente ischämische Attacke, Myokardtamponade, AV-Block, Myokardinfarkt sowie Aortenklappenverletzung. Die prozedurbezogene Mortalität lag bei 2,7% unter anderem als Folge von Myokardinfarkt und Myokardtamponade. Zur Reduktion zumindest der thromboembolischen Komplikationen werden VT-Ablationen immer unter Vollheparinisierung durchgeführt. Zudem ist eine Echokardiographie zum Ausschluss von Ventrikeltromben vor und nach Untersuchung obligat [32].

1.4 Myokardiale Vitalität

Der Begriff Vitalität bezieht sich zunächst auf die einzelne Zelle. Betrachtet man makroskopische Myokardareale, stellen sich diese je nachdem wie viele vitale Zellen in diesem Bereich vorhandenen sind, vital, teilweise vital oder avital dar [37]. In dieser Arbeit wurde metabolische Aktivität als Surrogatmarker für Vitalität verwendet.

Die Myokardzelle kann freie Fettsäuren, Glukose, Laktat, Pyruvat, Ketonkörper sowie Aminosäuren metabolisieren [38]. Unter Ruhebedingungen werden vor allem freie Fettsäuren aber auch Glukose zur Energiegewinnung verwendet [39]. Im postprandialen Zustand wird durch die gesteigerte Insulinausschüttung Glukose zum Hauptenergielieferant [39]. Der myokardiale Glukosemetabolismus kann über die Messung des Glukoseanalogon ^{18}F -Fluordesoxyglukose (^{18}F -FDG) quantifiziert werden. ^{18}F -FDG bildet myokardiale Vitalität dann gut ab, wenn hauptsächlich Glukose und wenig freie Fettsäuren abgebaut werden, wie dies ist zum Beispiel nach oraler Glukosegabe der Fall ist [37].

1.5 Positronenemissionstomographie (PET)

Die Myokard-PET mit ^{18}F -FDG wird zur Messung des myokardialen Glukosestoffwechsels eingesetzt. Das ^{18}F -FDG-Molekül wird in Myokardzellen in gleicher Weise wie Glukose aufgenommen und phosphoryliert [39]. Phosphoryliertes ^{18}F -FDG kann nicht zur Glykogensynthese oder Glykolyse verwendet werden und wird auch nicht über den Pentosephosphatweg abgebaut [39]. Es verbleibt in der Myokardzelle und dient als Marker der in die Zelle aufgenommenen Glukosemenge. Beim Zerfall emittiert ein ^{18}F -FDG-Molekül ein Positron. Das abgegebene Positron trifft auf ein Elektron und beide löschen sich bei diesem Zusammentreffen aus, dabei entstehen zwei Photonen [40]. Diese werden mit der gleichen Geschwindigkeit und einer Energie von 511 keV im 180° Winkel abgestrahlt [41]. Ein Detektorring registriert zeitliche und räumliche Verteilung der eintreffenden Photonensignale. Werden zwei Signale gleichzeitig registriert, so werden diese einem radioaktiven Zerfall auf der Verbindungsgeraden zwischen den beiden Detektoren zugeordnet. Nach diesem Prinzip kann die dreidimensionale Verteilung der ^{18}F -FDG rekonstruiert werden. Es entsteht ein Schnittbild des Herzens mit Information über den regionalen Glukosemetabolismus und somit ein Bild der Myokardvitalität.

1.6 Hibernating Myocardium (HM)

Ein Myokardbereich distal einer Stenose, welcher eine kontraktile Dysfunktion aufweist, wird dann als „Hibernating Myocardium“ (HM) bezeichnet, wenn die kontraktile Dysfunktion nach Revaskularisierung reversibel ist [42].

HM beschreibt somit vitales, aber nicht kontraktionsfähiges Myokardgewebe. Hibernating bedeutet wörtlich übersetzt „sich im Winterschlaf befindend“, das Myokardgewebe ist gewissermaßen eingefroren. Pathophysiologisch vermutet man, dass die Kardiomyozyten durch repetitive Ischämien und Reperfusionsphasen getriggert werden, ein Niedrig-Energieprogramm zu nutzen um zu überleben [42]. In Schweineherzen konnte gezeigt werden, dass Myozyten ei-

nes Ischämie-Reperusionsmodells genetische Überlebensprogramme hoch regulieren [43].

Morphologisch zeigt sich in den Kardiomyozyten ein Verlust von Myofilamenten und sarkoplasmatischem Retikulum, eine Desorganisation des Zytoskeletts sowie vermehrte Glykogendepots [42]. Diese morphologischen Veränderungen passen zu einem kontraktile Funktionsverlust. HM ist außerdem durch reduzierten Sauerstoffverbrauch [44] und gesteigerte Glukoseaufnahme charakterisiert [45].

Mittels PET kann nachgewiesen werden, ob es sich bei den poststenotischen, nicht kontrahierenden Myokardarealen um HM oder um Narbengewebe handelt. Erhaltene ^{18}F -FDG Anreicherung in Myokardarealen mit vermindertem Blutfluss und kontraktile Dysfunktion ist prädiktiv für ein Wiedererlangen der kontraktile Funktion nach Revaskularisation [46].

1.7 Elektrogrammamplituden Grenzwerte bei der VT-Ablation

Vorraussetzung für die Anwendung der substratorientierten VT-Ablation ist eine klare elektrophysiologische Definition einer Myokardnarbe sowie des Narbenrandbereichs. Es konnte gezeigt werden, dass Voltagemapping Myokardnarben gut beschreibt [47], [48]. Grenzwerte für Narbengewebe sowie den Narbenrandbereich werden jedoch unterschiedlich definiert. Viele Arbeitsgruppen verwenden als Grenzwerte für vitales Myokard eine bipolare Elektrogrammamplitude von $>1,5\text{mV}$ [22], [23], [24], [35] bzw. $>1,8\text{mV}$ [31], [49]. Narbengewebe wird überwiegend mit einer bipolare Elektrogrammamplitude von $<0,5\text{mV}$ [22], [24], vereinzelt auch $<1,0\text{mV}$ definiert [50]. Auch die Nicht-Erfassbarkeit von elektrischen Potentialen während des Pacing wird als Definitionskriterium verwendet [23].

Die ersten Untersuchungen zur elektrophysiologischen Definition von vitalem Myokard, Myokardnarbe sowie des Narbenrandbereichs wurden in Tierexperimenten durchgeführt. Bei der Untersuchung fünf gesunder Schweine fanden Callans et al. [47] für 95% aller Elektrogramme bipolare Elektrogrammamplitu-

den von $\approx 2,5\text{mV}$ (durchschnittliche Elektrogrammamplitude $5,2 \pm 2,2\text{mV}$), deshalb definierten sie den Grenzwert für normales Schweinemyokard mit einer bipolaren Elektrogrammamplitude von $\approx 2,5\text{mV}$. Bei sieben Schweinen, welchen zuvor ein Infarkt gesetzt worden war, ermittelten sie im Infarktbereich (definiert durch intrakardiale Echokardiographie) eine durchschnittliche bipolare Elektrogrammamplitude von $1,2 \pm 0,5\text{mV}$ sowie im Narbenrandbereich von $2,8 \pm 0,9\text{mV}$. Diese Durchschnittswerte waren signifikant verschieden von den Durchschnittswerten infarktferner Zonen ($5,1 \pm 2,1\text{mV}$). Nach Explantation zeigte sich, dass die infarzierten Gebiete dieser Schweineherzen gut mit einer Isovoltlinie bei $1,0\text{mV}$ korrelierten. Die Isovoltlinien waren mittels Voltagemappings vor Explantation der Herzen bestimmt worden. Eine Isovoltlinie bei $2,0\text{mV}$ korrelierte in dieser Untersuchung gut mit dem Narbenrandbereich [47].

Wroblewski et al. [51] fanden für 95% aller Elektrogramme bei 7 gesunden Schweineherzen bipolare Elektrogrammamplituden von $>1,5\text{mV}$ (Durchschnitt $3,9 \pm 2,2\text{mV}$). Eine Isovoltlinie bei $1,5\text{mV}$ korrelierte gut mit den Infarktarealen am explantierten Herzen.

Gepstein et al. [52] ermittelten beim Mapping infarzierter Hundeherzen im Infarktgebiet eine durchschnittliche bipolare Elektrogrammamplitude von $2,3 \pm 0,2\text{mV}$. Gesunde Myokardareale wiesen in dieser Untersuchung eine durchschnittliche bipolare Elektrogrammamplitude von $10,2 \pm 1,3\text{mV}$ auf.

Eine Messung bipolarer Elektrogrammamplituden in infarzierten sowie gesunden Myokardarealen beim Menschen erfolgte 1998 durch Kornowski et al. [48]. Sie führten ein Voltagemapping bei 12 Patienten mit Myokardinfarkt durch. Der infarzierte Bereich wies eine durchschnittliche bipolare Elektrogrammamplitude von $1,4 \pm 0,7\text{mV}$ auf, die infarktfernen Bereiche eine durchschnittliche bipolare Elektrogrammamplitude von $4,5 \pm 1,1\text{mV}$ [48].

Marchlinski et al. versuchten im Jahr 2000 Grenzwerte für vitales Myokard an gesunden Ventrikeln zu definieren. Sie untersuchten sechs Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung elektrophysiologisch und bestimmten im linken Ventrikel eine durchschnittliche bipolare Elektrogrammamplitude von $4,8 \pm 3,1\text{mV}$ (Streuung $0,6\text{--}20,5\text{mV}$). 95 % aller Messwerte lagen über $1,55\text{mV}$,

deshalb definierte Marchlinski et al. bipolare Elektrogrammamplituden $>1,5\text{mV}$ als Korrelat für vitales menschliches Myokard [22].

Reddy et al. [24] definieren vitales Myokard durch eine nahezu gleiche Untersuchung an sieben gesunden Probanden. Sie stellten eine durchschnittliche bipolare Elektrogrammamplitude von $8,4\pm 7,8\text{mV}$ fest (Streuung $0,5\text{--}44,7\text{mV}$). 95% aller Messwerte lagen über $1,53\text{mV}$, deshalb wurde eine Elektrogrammamplitude $>1,53\text{mV}$ als Grenzwert für vitales Myokard definiert [24].

Die Grenze für Narbengewebe wurden von den Arbeitsgruppen um Marchlinski und um Reddy willkürlich bei einer bipolaren Elektrogrammamplitude von $<0,5\text{mV}$ festgelegt [22], [24].

Auch Zeppenfelder et al. führten ein Mapping an 10 gesunden Probanden durch. Sie ermittelten im Ventrikel eine durchschnittliche bipolare Elektrogrammamplitude von $4,2\pm 2,7\text{mV}$. In dieser Untersuchung waren 95% aller Messwerte größer als $1,0\text{mV}$ [10]. Ungeachtet der Untersuchungsergebnisse von Zeppenfelder et al. erhöhten die Arbeitsgruppen um Marchlinski und Hsia den Grenzwert für vitales Myokard in späteren Untersuchungen willkürlich auf eine bipolare Elektrogrammamplitude größer als $1,8\text{mV}$. Als Grund für diese Erhöhung wurde angeführt, einer möglichen Unterschätzung der Menge abnormalen Myokards durch Einflussfaktoren wie Hypertrophie des Herzgewebes vorzubeugen [49].

Vitales Herzgewebe im bipolaren Spannungsmapping wird somit von verschiedenen Arbeitsgruppen unterschiedlich definiert ($>1,0\text{mV}$, $>1,5\text{mV}$ oder $>1,8\text{mV}$). Eine klare Evaluation dieses Grenzwertes für vitales Myokardgewebe scheint bisher nicht durchgeführt worden zu sein. Der Grenzwert für Narbengewebe wurde willkürlich bei einer bipolaren Elektrogrammamplitude $<0,5\text{mV}$ festgelegt.

1.8 Ziel der Arbeit

VTs sind eine häufige und gefährliche Komplikation nach Myokardinfarkt. Die Katheterablation stellt eine effektive Therapieoption dar. Die substratorientierte VT-Ablation wird bei Patienten angewendet, bei welchen aufgrund der VT-

Charakteristika eine klassische VT-Ablation nicht möglich ist [35]. Bei Anwendung der substatorientierten VT-Ablation ist ein detailliertes katheterbasiertes Voltagemapping besonders wichtig, um das Infarktareal sowie das Narbenrandgebiet einzugrenzen. Die bei VT-Ablation angewendeten Spannungsamplituden-Grenzwerte für die entsprechende Einteilung wurden bisher nur durch Studien mit sehr geringen Fallzahlen [22], [24], [10] oder im Tiermodell [47], [51], [52] festgelegt. Sie spiegeln Expertenmeinungen wieder, aber selbst unter den Experten werden verschiedene Grenzwerte angewandt. Es ist aber bei einer Patientenklientel mit ohnehin eingeschränkter ventrikulärer Funktion besonders wichtig, Grenzwerte festzulegen, welche eine weitere Schädigung des Ventrikels verhindern. Eine Evaluation des Voltagemappings in Bezug zur Vitalität des zugrunde liegenden Myokards war zum Zeitpunkt dieser Studie nicht durchgeführt worden.

Ziel dieser Arbeit ist deshalb eine Validierung des bipolaren Voltagemappings bei potentialorientierter VT-Substratablation von Postinfarktpatienten. Als Referenzmethode zur Definition vitalen Myokards wählten wir eine PET-Untersuchung mit ^{18}F -FDG. Es wurde der Zusammenhang zwischen bipolaren Elektrogrammampplituden und metabolischer Aktivität auf die Möglichkeit hin geprüft, einen Spannungsamplituden-Grenzwert für vitales Myokardgewebe zu definieren. Es stellt sich die Hoffnung, dass unterhalb dieses Grenzwertes eine potentialorientierte VT-Substratablation durchgeführt werden könnte, ohne vitales Herzgewebe zu schädigen.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

In die Auswertung für diese Pilotstudie wurden 7 Patienten (2 Frauen und 5 Männer) einbezogen, welche an rezidivierenden VTs litten. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 66,7 (+/- 7,2) Jahre (Altersspanne 56-78 Jahre). Die Hauptdiagnose aller Patienten war eine koronare Herzkrankheit, im Rahmen derer alle Patienten in der Vergangenheit bereits einen oder mehrere Myokardinfarkte erlitten hatten. Zum Zeitpunkt der Ablation waren alle Patienten mit einem Betablocker behandelt worden, Patient E nahm zudem noch Amiodaron ein. Die Patienten erhielten keine weiteren Antiarrhythmika. Informationen über die Patienten sind in den Tabellen 1a und 1b zu finden.

ID	♂/♀ Alter	Risikofaktoren	Infarkt lokalisation (Jahr in welchem Infarkt auftrat)	EF%	Diabetes mellitus	BMI
A	M 71	Nikotinabusus Arterielle Hypertonie Low HDL - Cholesterin	HW (1973) Inferiolateral (2005)	35%	Nein	22
B	M 70	Nikotinabusus Arterielle Hypertonie Hyperlipidämie Adipositas	HW (1989) VW (1991)	22%	Nein	32
C	W 66	Nikotinabusus Arterielle Hypertonie Hyperlipidämie	Apikal (1977) VW (1981, 1983)	38%	Nein	28
D	M 61	Nikotinabusus Arterielle Hypertonie Hyperlipidämie	HW (1990)	30%	Nein	22
E	W 56	Nikotinabusus Arterielle Hypertonie Hypercholesterinämie	HW (1997)	34%	Nein	27
F	M 78	Arterielle Hypertonie Hypercholesterinämie	VW (1973) HW (1988)	34%	Nein	21
G	M 64	Nikotinabusus Arterielle Hypertonie	HW (2003)	32%	Ja	29

Tabelle 1a: Klinische und angiologische Patientendaten

ID: Patientenidentifikation, M: männlich, W: weiblich,

EF: Ejektionsfraktion, VW: Vorderwandinfarkt, HW: Hinterwandinfarkt, BMI:

„Body -mass -Index“

ID	Koronarintervention in der Vergangenheit	Stenosierte Herzkranzgefäße	Frühere Ablation	Schock / ÜB vor Ablation
A	PTCA + Stent in: -LAD (offen) * -D1 (offen) *	RCA 100% LAD (Stent) D1 (Stent)	nein	Kein ICD
B	keine	RCA 100% LAD 60% M1 100%	nein	ÜB
C	ACVB auf: -LAD (stenosiert) PTCA+ Stent in: -LAD (offen) *	LAD (Stent)	ja	Schock
D	PTCA in: -M1 (erfolglos)	RCA 100% M1 hochgradig	nein	Schock, ÜB
E	Mammaria - Bypass auf: -LAD (stenosiert) ACVB sequentiell auf: -M1 und M2 (offen) -PDA (stenosiert)	PDA multiple Stenosen M1 100%	nein	nein
F	ACVB auf: -PDA (offen) -LAD (offen) -D1 (stenosiert) -M1 (stenosiert) PTCA+Stent in: -RCX (offen) -ACVB auf D1 (offen) *	PDA 100% (ACVB) LAD 100% (ACVB) D1 100% (Stent im ACVB) RCX hochgradig (Stent) M1 100%	nein	Schock
G	ACVB auf : -RCA (offen) -M1 (stenosiert) PTCA in: -D1 (offen)	RCA 100% (ACVB) RCX 100%	ja	Schock, ÜB

Tabelle 1b: Klinische und angiologische Patientendaten

ID: Patientenidentifikation , ÜB: Überstimulation

Koronargefäße: RCA: A. coronaria dextra, PDA: R. interventricularis posterior, LCA: A. coronaria sinistra, LAD: R. interventricularis anterior, D1: 1. Diagonalast des LAD, D2: 2. Diagonalast des LAD, RCX: R. circumflexus, M1: 1. Marginalast des RCX, M2: 2. Marginalast des RCX, *bei der aktuellen Koronarangiographie durchgeführte Interventionen

Die VTs waren medikamentös nicht beherrschbar. Sie stellten für die Patienten ein lebensbedrohliches Risiko dar, bzw. führten zu wiederholten Überstimulationen sowie Schocks durch den Herzschrittmacher, so dass bei allen Patienten die Indikation zur elektrophysiologischen Untersuchung mit Ablation gestellt wurde. Diese wurde im Zeitraum von März bis November 2005 in der Abteilung

für Elektrophysiologie des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Für die Indikationsstellung zur Ablation mussten aktuelle Daten über den Koronarstatus der Patienten vorliegen. Bei allen Patienten war im Vorfeld eine Koronarangiographie durchgeführt worden. Im Rahmen dieser Koronarangiographie war bei drei Patienten einer Stenteinlage durchgeführt worden (Patienten A, C, F). Bei Patient A erfolgte dies im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes welcher 14 Tage vor unseren Untersuchungen (PET / elektrophysiologische Untersuchung) stattgefunden hatte. Mittels der durchgeführten PTCA mit Stenteinlage konnte eine Durchgängigkeit des betroffenen Koronargefäßes erreicht werden, allerdings zeigte sich keine optimale Perfusion im Infarktgebiet. Aus diesem Grund wurde Patient A bei der Auswertung in Kapitel 3.5 ausgeschlossen. Alle anderen Patienten wiesen ein infarktfreies Intervall von mindestens 2 Jahren auf. Bei 6 Patienten lagen die ICD-Aufzeichnungen zur genauen VT-Analyse vor. Bei Patient A erfolgte die ICD-Implantation nach der elektrophysiologischen Untersuchung. Zur Vorbereitung erfolgte des Weiteren eine transthorakale Echokardiographie um das Vorhandensein kardialer Thromben auszuschließen. Alle 7 Patienten erhielten zur Beurteilung der Stoffwechselaktivität für die Vitalitätsdiagnostik des Herzgewebes eine Myokard-PET.

Einschlusskriterien für die Pilotstudie waren:

- Eine Koronare Herzkrankheit als Grunderkrankung
- Zustand nach Myokardinfarkt
- Rezidivierend aufgetretene therapiepflichtige VTs

Ausschlusskriterien waren:

- Maligne Erkrankungen (erwartete Überlebenszeit unter zwei Jahren)
- Adipositas Grad II (WHO Kriterien BMI >35) oder höher
- Linksventrikulärer Thrombus
- Aortenstenose >I°, operationspflichtiges Klappenvitium

Der Krankheitsverlauf der Patienten wurde mindestens ein Jahr weiterverfolgt (durchschnittliches follow up 19 Monate, Spanne 12-24 Monate), besonders im

Hinblick auf erneute Schockabgaben des Defibrillators. Die Daten der Nachkontrollen in der Schrittmacherambulanz der Universität Tübingen nach drei Monaten sowie nach einem Jahr wurden ausgewertet.

Ein Jahr nach der EPU war kein Patient verstorben. In der weiteren Nachbeobachtung verstarb Patient F 17 Monate nach der Ablation. Über die Todesursache des Patienten erhielt die Schrittmacherambulanz der Universität Tübingen keine Informationen. Bei 2 Patienten traten innerhalb des ersten Jahres VTs auf, welche durch ICD-Schockabgaben terminiert werden mussten. Bei einem dieser Patienten wurde eine ICD-Schockabgabe bereits in den ersten 3 Monaten notwendig.

Bei einem Patienten mussten mehrere Reablationen durchgeführt werden, er hatte zuvor ICD-Schockabgaben erlitten (Tabelle 1c).

Patient	Follow up (Monate)	verstorben	ICD Schock nach Ablation		Reablation
			3 Monate	12 Monate	
A	12	nein	nein	nein	nein
B	21	nein	nein	nein	nein
C	23	nein	nein	nein	nein
D	19	nein	ja	keine weiteren	nein
E	24	nein	nein	nein	nein
F	17	ja	nein	nein	nein
G	17	nein	ja	ja	3 mal

Tabelle 1c
Follow -up Daten der Patienten

2.2 Elektroanatomisches Mapping

2.2.1 Allgemein

Zur Erstellung der elektroanatomischen Landkarte (Mapping) der Herzhöhle wurde ein Mappingsystem (CARTO[®], Biosense Webster Incorporated, Diamond Bar, California) benutzt. Zur Lokalisation des Mappingkatheters verwendet das System drei schwache elektromagnetische Wechselfelder (0,02-0,5 Gauss) welche unter dem Untersuchungstisch erzeugt werden. In die Katheterspitze ist ein Magnetfeldsensor integriert (Abbildung 2). Innerhalb des Magnetfeldes kön-

nen dadurch Katheterbewegungen im dreidimensionalen Raum mit einer Genauigkeit von 0,8mm und 5° festgehalten werden [53]. Des Weiteren registriert die Katheterspitze elektrische Signale (unipolar und bipolare Elektrogrammampplituden), welche durch die Positionserfassung des Katheters genau einem Punkt der Herzhöhle zugeordnet werden können. Somit ist es möglich, durch sequentielles Abtasten der Herzhöhle deren Anatomie zu erfassen. Das Computersystem rekonstruiert aus den erhobenen Daten das Bild eines dreidimensionalen Ventrikels, welches auf dem Monitor frei drehbar ist. Elektrogrammampplituden oder Aktivierungszeiten können farbkodiert auf der Ventrikeloberfläche dargestellt werden [12], [54] (Abbildung 3).

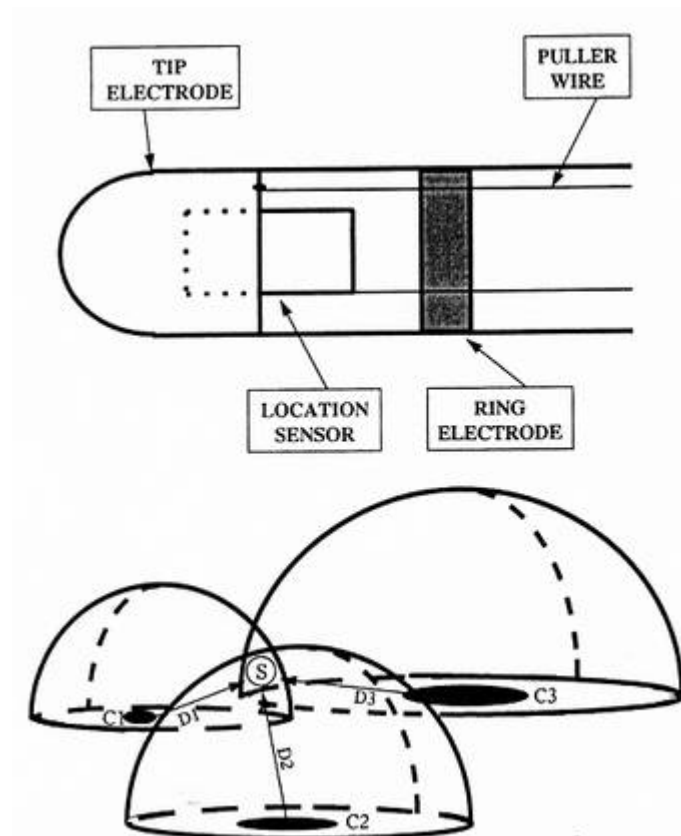


Abbildung 2 [54]

Oberes Bild: Mapping- und Ablationskatheter, aufgebaut aus Spitzen- und Ringelektrode (Spannungsmessung) sowie einem Magnetsensor (Lokalisation).

Unteres Bild: Prinzip der Lokalisationsbestimmung: drei verschiedene magnetische Wechselfelder werden durch drei Magnetspulen (C1, C2, C3) unter der Patientenliege erzeugt. Der Magnetsensor (S) misst die Stärke der Magnetfelder und somit die Distanz (D1, D2, D3) zu den jeweiligen Spulen. Das System errechnet mithilfe dieser Daten die dreidimensionalen Koordinaten der Katheterspitze.

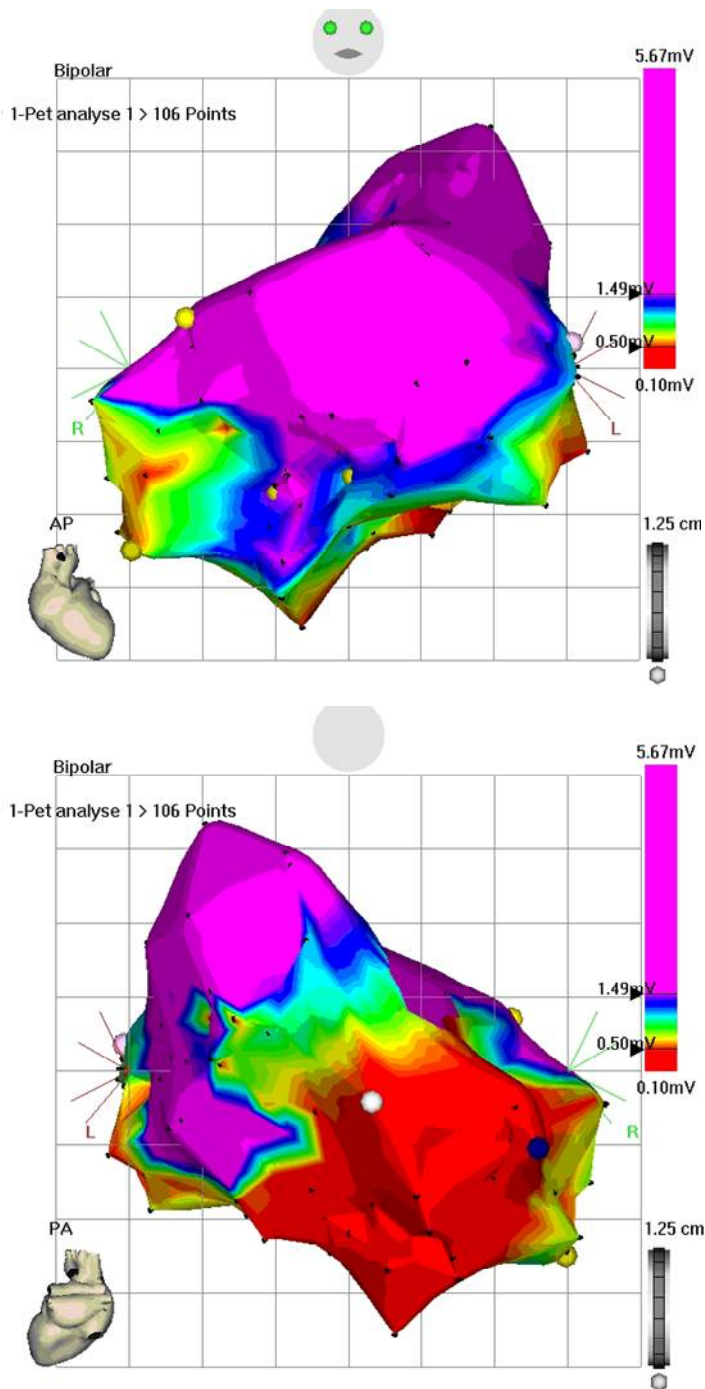


Abbildung 3

Oben:
anterior-posterior (ap) Ansicht

Unten:
posterior-anterior (pa) Ansicht

Voltagemap eines linken Ventrikels (Patient B) in ap- und pa-Ansicht.

Die bipolaren Elektrogramm-amplituden sind farbkodiert wiedergegeben. Rot repräsentiert $\approx 0,5\text{mV}$; violett repräsentiert $>1,49\text{mV}$. Der Zwischenbereich zeigt die Signale zwischen $0,5$ und $1,49\text{mV}$.

2.2.2 Untersuchungsablauf

Vor der Untersuchung wurde bei den ICD-Trägern die antitachykarde Funktion des ICD abgeschaltet. Bei vier Patienten wurde vor dem linksventrikulären Voltagemapping eine programmierte Kammerstimulation durchgeführt, da bei ih-

nen die Morphologie der VTs nicht ausreichend dokumentiert war. Der Katheter wurde über die Vena femoralis in den rechten Ventrikel eingeführt und es wurde versucht, durch eine Kammerstimulation mit Abgabe von bis zu drei angekoppeelten, vorzeitigen Extrastimuli - bei einer Basiszykluslänge von 600ms oder 400ms - die VT zu induzieren und zu dokumentieren. Waren VTs induzierbar, wurden sie entweder nach 30s oder - im Fall einer hämodynamischen Kompromittierung - sofort überstimuliert oder kardiovertiert. Bei allen anderen Patienten konnte auf diesen Schritt verzichtet werden, da die Morphologie ihrer VTs bereits im Vorfeld durch ein 12 Kanal EKG dokumentiert worden war, oder die VT zu Beginn der Untersuchung durch mechanische Stimulation spontan anlief. Im Anschluss wurde mit Hilfe des elektroanatomischen Mappingsystems ein bipolares Voltagemapping des linken Ventrikels durchgeführt. Es wurde hauptsächlich mit dem 8 French 3,5mm-tip Termocool-Ablationskatheter (Termocool NaviStar[®], Biosense Webster) gearbeitet. War es untersuchungstechnisch erforderlich wurde gelegentlich mit einem 8 French 8mm-tip Ablationskatheter (8mm-tip NaviStar[®], Biosense Webster) gearbeitet, da dieser bessere Flexions- und Rotationsstabilität aufweist. Der Katheter wurde über die Arteria femoralis eingeführt und der linken Ventrikel Punkt für Punkt abgetastet, um die Ausdehnung des Narbenareals zu messen. Die bipolaren Potentiale werden zwischen der distalen 3,5mm Elektrode an der Katheterspitze und einer 2mm Ringelektrode gemessen (Abbildung 4). Im Bereich des vermuteten VT-Ursprungs erfolgte die Erfassung bipolarer Elektrogrammamplituden mit besonders hoher Punktdichte. Nach der Erstellung dieses elektroanatomischen Voltagemappings wurde ein Pacemapping entlang des Randbereichs der Narbenregion (Niederspannungsareal <1,5mV) durchgeführt, um das arrhythmogene Substrat zu charakterisieren und den Exitpunkt der VTs zu definieren. Es folgte die substratorientierte Ablation mittels Radiofrequenzenergie, welche über die distale Katheterlektrode im Sinusrhythmus abgegeben wurde. Die Ablationspunkte wurden linear entlang des Narbenrandbereiches und im zentralen Narbenbereich an Stellen, welche fraktionierte verzögerte Potentiale aufwiesen, gesetzt.

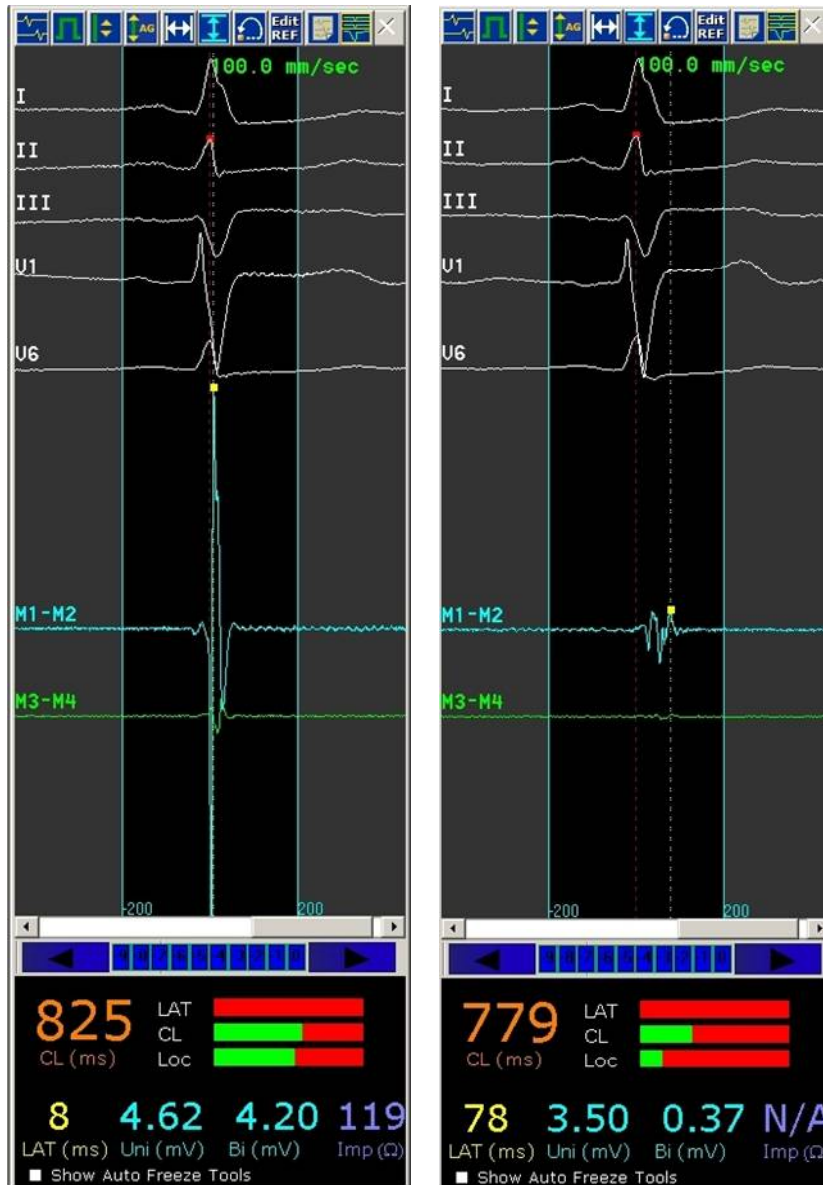


Abbildung 4

Beispiele von Mappingpunkten im Sinusrhythmus:

Links:

Hohe bipolare Elektrogrammamplitude (4,20mV) (türkise Linie markiert mit M1-M2), reguläres Myokard.

Rechts:

Niedrige bipolare Elektrogrammamplitude (0,37mV) (türkise Linie markiert mit M1-M2), Messpunkt im Infarktbereich.

Als Grenzwert für vitales Myokard galt eine lokale bipolare Elektrogrammamplitude von 1,5 mV, in Bereichen höherer Elektrogrammamplituden wurden keine Ablationspunkte gesetzt.

Nach der Ablation wurde zur Erfolgskontrolle erneut eine programmierte Ventrikelstimulation nach obigem Schema durchgeführt. Nur bei einem Patienten konnte eine VT ausgelöst werden, die selbstlimitierend war. Bei zwei Patienten wurde keine Ventrikelstimulation durchgeführt, da schon vor Ablation keine VT auslösbar gewesen war.

Am Ende der Untersuchung wurde die VT-Erkennung des ICD erneut umprogrammiert, so dass die unterste Grenze des Therapiefensters 30ms unter der Frequenz der langsamsten dokumentierten oder induzierten VT lag.

Während des Eingriffs erhielten alle Patienten zur Antikoagulation Heparin (Dosen adaptiert an Untersuchungsdauer und Gewicht des Patienten) sowie gewichtsadaptiert Midazolam (2-5mg) und Fentanyl (0,04-0,1mg) zur Analgesie.

Alle Patienten wurden im Anschluss an die Ablation zum Ausschluss eines Perikardergusses echokardiographisch untersucht. Die Patienten erhielten einen Druckverband sowie zur weiteren Antikoagulation Heparin in PTT-wirksamer Dosierung für mindestens 48h.

2.2.3 Auswertung

Die in der EPU erhobenen Daten wurden wie folgt ausgewertet: Anhand von mindestens drei Messpunkten wurde die Klappenebene definiert.

Die Lokalisation eines Messpunktes an der Klappe ergab sich, wenn das bipolare Signal gleichzeitig große, ventrikuläre sowie kleine, scharfe, atriale Signale zeigte.

Der linke Ventrikel wurde in septumsorthogonale Kurzachsenschnitte mit je 4,25mm Schichtdicke unterteilt. Jede dieser Schnittebenen wurde wiederum in 16 Winkelsegmente a 22,5° aufgeteilt (Abbildung 5).

Alle Punkte, an welchen mit der Kathetersonde eine bipolare Elektrogramm-amplitude gemessen wurde, wurden einem Winkelsegment zugeordnet. Intra-kavitär liegende Messpunkte wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Sie werden hervorgerufen, wenn die Katheterspitze bei der Messung keinen Kontakt zum Endokard hatte. Sie werden identifiziert als Punkte mit abrupter Einziehung der endokardialen Kontur, welche einhergeht mit einer punktuellen Reduktion der bipolaren Elektrogramm-amplitude im Vergleich zur direkten Umgebung. Des Weiteren wurden Punkte, an denen bereits Energie zur Ablation abgegeben worden war, nicht berücksichtigt. Elektrogramme mit einer Zykluslänge <500ms zum Zeitpunkt der Messung wurden nicht berücksichtigt, da der

elektrische Zustand des Herzens bei normaler Herzfrequenz und nicht während einer VT untersucht werden sollte.

Wurde in einem Winkelsegment mehr als ein Messpunkt erfasst, wurde der Durchschnitt der Elektrogrammamplituden für dieses Segment errechnet. Lag ein Messpunkt genau auf der Grenze zwischen zwei Segmenten, wurde die Elektrogrammamplitude in beiden Segmenten gewertet.

Es wurden nur die basalen 3/4 des linken Ventrikels (im Durchschnitt 4,4cm (SD +/- 0,73cm)) in die Auswertung miteinbezogen, da der apikale Bereich aufgrund der Katheterführung sowie kontraktionsabhängiger Unschärfe oft unzureichend erfasst wird. Pro Patient wurden im Durchschnitt in 61 Segmenten bipolare Elektrogrammamplituden erfasst (SD +/- 14,6 Segmente; Spanne 42 – 84 Segmente), insgesamt wurden in 424 Segmenten bipolare Elektrogrammamplituden erfasst.

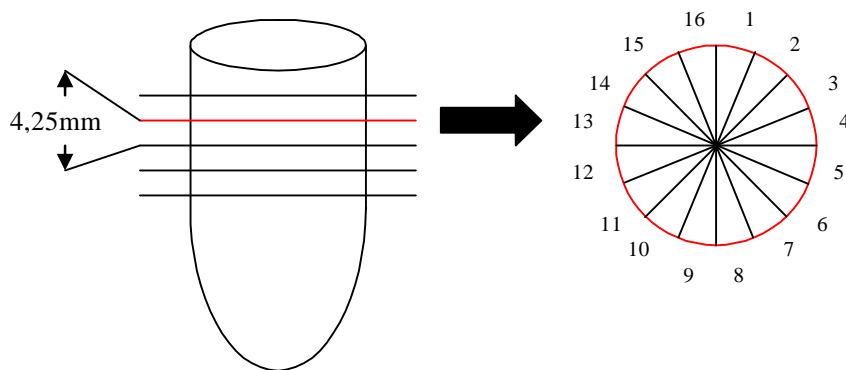


Abbildung 5: Darstellung der Schnittführung: Septumorthogonale Kurzachsenschnitte des linken Ventrikels in 4,25mm Abstand. Jeder Schnitt wird in 16 Winkelsegmente (1-16) aufgeteilt.

2.3 Positronenemissionstomographie

2.3.1 Untersuchung

Die PET wurde mit einem Ganzkörperscanner (GE Advance Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) durchgeführt. Zuerst wurde ein Transmissionsscan durchgeführt, zur Korrektur der Photonenabschwächung durch umgebende Organe. Die Patienten tranken eine 50g Glukose enthaltende Lösung, um ein vergleichbares Blutzuckerniveau zu erhalten und das myokardiale Glukoseangebot zu steigern. Nach 45min wurde der Blutzuckerspiegel gemessen. Bei einem Blutzuckerspiegel <150mmol/dl erfolgte nach weiteren 15min die Injektion von 400 MBq ^{18}F -FDG. (Sektion Radiopharmazie, Universität Tübingen). Lag der Blutzuckerspiegel zwischen 150 und 180 mg/dl wurde der Blutzuckerspiegel vor Injektion des Tracers erneut gemessen und gegebenenfalls Insulin infundiert. 40 Minuten nach der Injektion von ^{18}F -FDG ist dessen Verteilung weitgehend abgeschlossen und die Radioaktivitätskonstante im Gewebe spiegelt weitgehend die metabolische Glykolyserate wieder [55]. Nun erfolgte die Messung der ^{18}F -FDG-Aufnahme durch den Scanner. Es wurde eine ungetriggerte Bildserie erstellt.

Mit der Standardsoftware des GE Advance Medical Systems Scanners (Milwaukee, Wisconsin) erfolgte entsprechend des Auswerteprogramms für klinische ^{18}F -FDG-PET eine Rekonstruktion septumorthogonaler Kurzachsenschnitte des Myokards mit einer Schichtdicke von je 4,25mm.

2.3.2 Auswertung

In jeder Schnittebene wurde eine Linie durch die Punkte maximaler Tracerkonzentration gelegt. Analog zur Auswertung der Daten der EPU wurde jede Schnittebene in 16 Winkelsegmente a $22,5^\circ$ eingeteilt. In jedes Segment wurde eine 6mm breite, rechteckige Fläche gelegt, deren Mittellinie die Linie maxima-

ler Tracerkonzentration war (Abbildung 6). Es wurden die durchschnittliche und die maximale Tracerkonzentration jeder Fläche notiert.

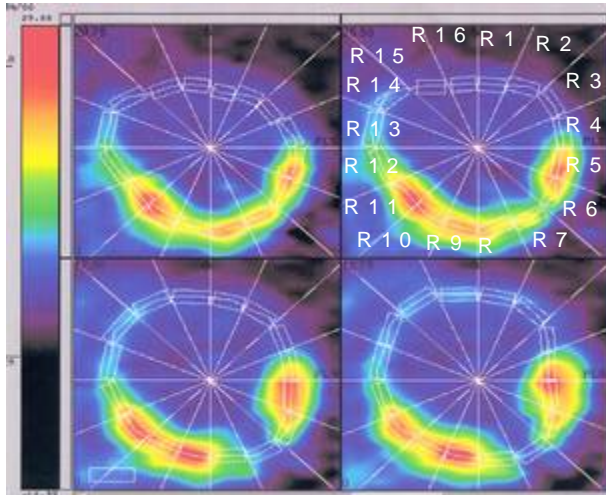


Abbildung 6

Kurzachsenschnitte in der PET-Untersuchung.

Vier konsekutive Schnittebenen: Aufteilung der Schnittebene in 16 Segmente (R1-R16). Messung der durchschnittlichen Tracerkonzentration in jedem Segment (6mm breiten Rechtecke). Rote Bereiche zeigen hohe ^{18}F -FDG Aufnahme an, blaue Bereiche geringe ^{18}F -FDG Aufnahme.

Die myokardiale ^{18}F -FDG-Aufnahme ist von vielen Faktoren abhängig, deshalb normierten wir sie, wie es vor einer diagnostischen Bewertung üblich ist. Das Segment mit der maximalen Tracerkonzentration wurde als „Referenzsegment“ definiert. Die maximale Tracerkonzentration wurde gleich 100 gesetzt und die durchschnittliche Tracerkonzentration der weiteren Flächen wurde in Prozent angegeben. Um sicherzustellen, dass das Referenzsegment in normalperfundiertem, nicht ischämischem Myokard lokalisiert war, wurden die Koronarangiographiefilme der Patienten analysiert. Wir prüften, ob das Referenzsegment in einem Myokardbereich lag, welcher eine normale Wandbewegung aufwies. Außerdem musste es von einem Koronargefäß versorgt werden, welches keine Stenose aufwies, oder dessen Stenose durch Stent oder Bypass überbrückt war und somit den Koronarfluss nicht beeinträchtigte. Wurde die maximale Tracerkonzentration in einem minderperfundierten Bereich gemessen, führten wir eine Umbenennung des Referenzsegments durch und wählten als Referenz-

segment das Segment mit der zweithöchsten Tracerkonzentration aus. Damit sollte ausgeschlossen werden, dass das Referenzsegment in einem Ischämiebereich zu liegen kam, welcher aufgrund anaerober Glykolyse einen pathologisch gesteigerten Glukosestoffwechsel aufwies. Dies würde zu einer falsch hohen Tracerkonzentration im Referenzsegment führen [56]. Durch die prozentuale Umrechnung würde gesunden Myokardarealen eine scheinbar verminderte ^{18}F -FDG Aufnahme zugeordnet werden. Diese Umbenennung musste nur für Patient A vorgenommen werden.

Zur Definition der Klappenebene wurde in einer Konsensusentscheidung die basisnächste Schnittebene gewählt, in welcher noch substantielle Anteile mutmaßlich linksventrikulärer Radioaktivität erkennbar waren.

2.4 Statistische Auswertung und Bildanalyse

Als Vitalitätsgrenze bei der PET wählten wir eine ^{18}F -FDG Aufnahme von mehr als 50%. Dieses Vitalitätskriterium wird in mehreren PET-Studien verwendet [56], [57]. Als intermediär galt eine ^{18}F -FDG Aufnahme von >40-50% [58] und als pathologisch vermindert (Narbengewebe) eine ^{18}F -FDG Aufnahme von bis zu 40% [58].

Als Grenzwerte für die Daten der EPU wählten wir: <0,5mV bipolare Elektrogrammamplitude = Narbe; 0,5-1,5mV bipolare Elektrogrammamplitude = intermediär; >1,5mV bipolare Elektrogrammamplitude = Vitales Gewebe [22], wobei diese Grenzwerte in der vorliegenden Arbeit diskutiert werden.

Die Herzsegmente der Patienten wurden anhand ihrer bipolaren Elektrogrammamplitude gruppiert. Innerhalb der Gruppen wurde der Mittelwert sowie die Standardabweichung der ^{18}F -FDG Aufnahme errechnet.

Für den Methodenvergleich wurden Regressionsanalysen erstellt. Als signifikant galt ein $p > 0,05$.

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Programm Instat+ for Windows (Version 3.033) sowie mit MS Exel.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der PET-Untersuchung

In der PET-Untersuchung wurden die basal gelegenen $\frac{3}{4}$ des linken Ventrikels von 7 Patienten beurteilt. Insgesamt wurde die ^{18}F -FDG-Aufnahme von 1168 Segmenten ausgewertet. Als vital galt dabei eine ^{18}F -FDG-Aufnahme von $>50\%$, als intermediär eine ^{18}F -FDG-Aufnahme von $>40-50\%$ und als pathologisch vermindert (Narbengewebe) eine ^{18}F -FDG-Aufnahme von bis zu 40% . Die ^{18}F -FDG-Aufnahme wiesen folgende Verteilung der Vitalitätsparameter auf: 67% aller Segmente vital, 16% intermediär und 17% pathologisch vermindert (Abbildung 7a). Von diesen Segmenten konnte 424 Segmenten eine bipolare Elektrogrammamplitude bei der EPU zugeordnet werden. Die ^{18}F -FDG Aufnahme in diesen, für die Studie interessanten Subgruppe an Segmenten, wiesen folgende Verteilung der Vitalitätsparameter auf: 56% vital, 19% intermediär und 25% pathologisch vermindert (Abbildung 7b). In den Segmenten der Subgruppe der PET-Untersuchung zeigte sich weniger vitales Gewebe, mehr Gewebe von intermediärer Vitalität, sowie mehr Narbengewebe.

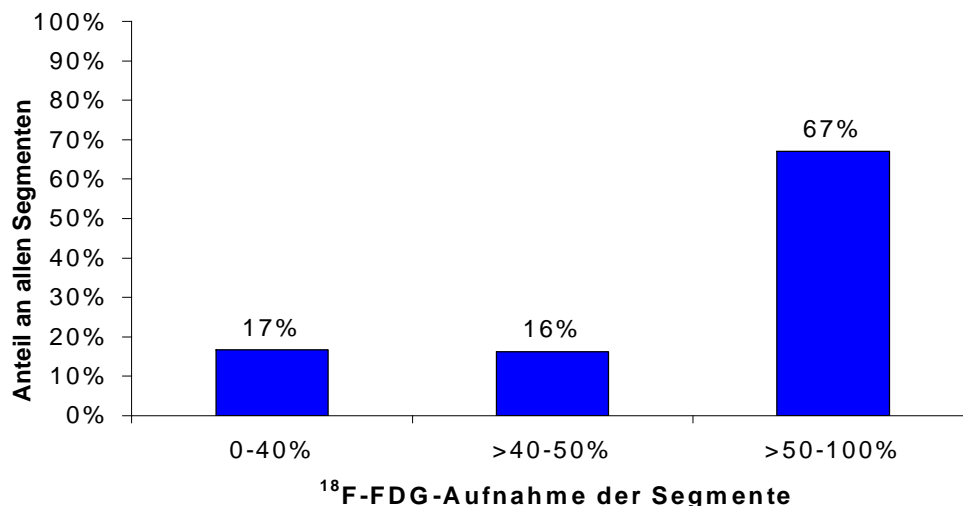


Abbildung 7a Häufigkeitsverteilung der ^{18}F -FDG-Aufnahme der 1168 Segmente in der PET.

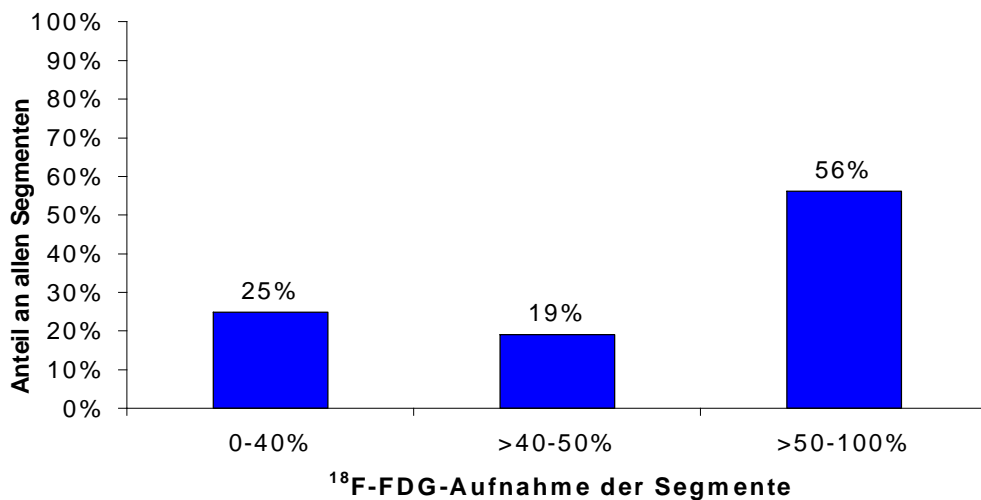


Abbildung 7b: Häufigkeitsverteilung der ¹⁸F-FDG-Aufnahme der 424 Segmente der PET, welche auch in der EPU Messwerte aufwiesen.

3.2 Ergebnisse der Elektrophysiologischen Untersuchung (EPU)

Auch bei der EPU wurden die basal gelegenen $\frac{3}{4}$ derselben linken Ventrikel beurteilt. In 424 Segmenten wurde eine bipolare Elektrogrammamplitude gemessen. Als vital galt eine bipolare Elektrogrammamplitude von $>1,5\text{mV}$, als intermediär (Narbengrenzzone) eine bipolare Elektrogrammamplitude von $>0,5-1,5\text{ mV}$ und als Narbengewebe eine bipolare Elektrogrammamplitude von bis zu $0,5\text{ mV}$. Die bipolaren Elektrogrammamplituden wiesen folgende Vitalitätsverteilung auf: 42% vital, 31% intermediär, 26% Narbengewebe (Abbildung 8).

In der EPU zeigten sich somit im Vergleich zur PET nahezu gleich viel Narbengewebe, mehr Segmente intermediärer Vitalität und deutlich weniger vitale Segmente.

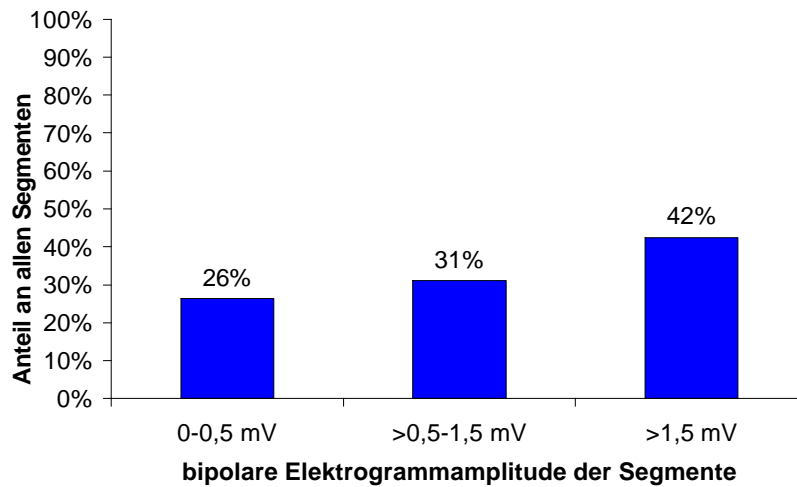


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der bipolaren Elektrogrammamplituden der 424 Segmente der EPU

3.3 Vergleich zwischen PET und EPU

Für den Vergleich der Untersuchungen wurde jedem Segment, in welchem eine bipolare Elektrogrammamplitude gemessen wurde, der Messwert der ^{18}F -FDG Aufnahme des identischen Segmentes zugeordnet. Insgesamt konnten für 424 Segmente Wertpaare gebildet werden. Nicht jedem Segment, in dem die ^{18}F -FDG Aufnahme gemessen wurde, konnte - aufgrund der geringeren Anzahl an Messwerten bei der EPU - eine bipolare Elektrogrammamplitude zugeordnet werden.

Eine graphische Verdeutlichung dieses Vergleichs sei beispielhaft am Fall eines Patienten gegeben (Patient B) (Abbildung 9 a, b). Hier werden die Messwerte beider Untersuchungen durch je eine farbkodierte zweidimensionale Darstellung des linken Ventrikels einander gegenübergestellt.

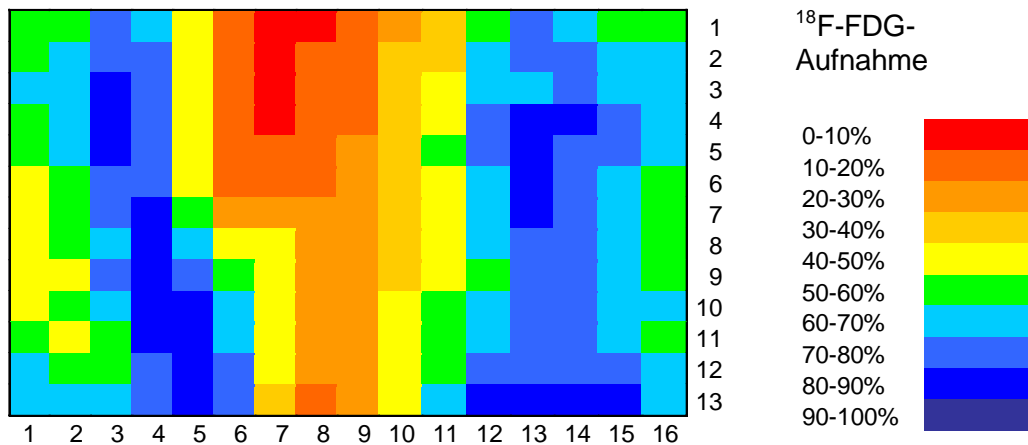


Abbildung 9 a: Beispieldarstellung Patient B (PET):
 Farbkodierte zweidimensionale Darstellung der ¹⁸F-FDG-Aufnahme der einzelnen linksventrikulären Segmente (PET). Die Zahlen der Abszisse (1-16) geben die jeweiligen 22,5° Winkelsegmente wieder, wobei Winkelsegment 1 in der Mitte der Hinterwand lokalisiert ist.
 Die Zahlen der Ordinate (1-13) geben die Höhe der 4,25mm dicken Segmente an. Höhe 1 liegt an der Basis des Ventrikels.

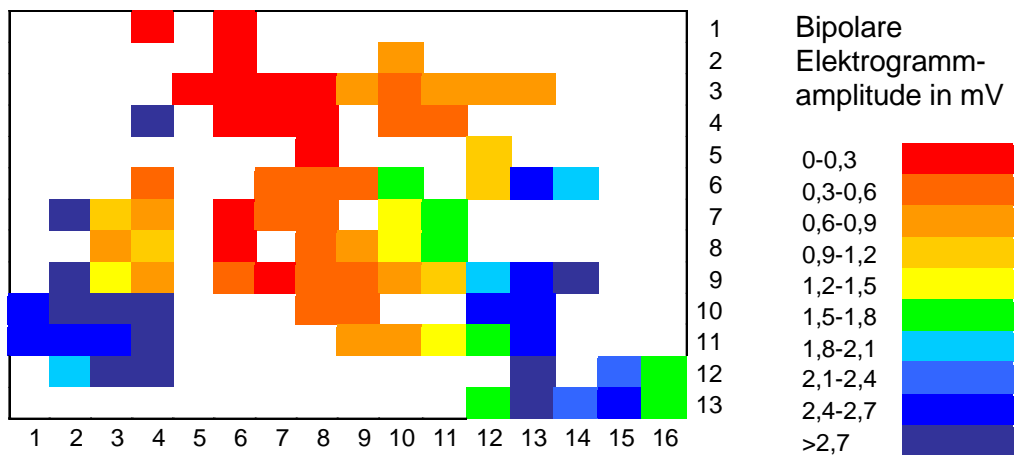


Abbildung 9 b: Beispieldarstellung Patient B (EPU):
 Farbkodierte zweidimensionale Darstellung der bipolaren Elektrogramm-amplituden der einzelnen linksventrikulären Segmente (EPU). Die Zahlen der Abszisse (1-16) geben die jeweiligen 22,5° Winkelsegmente wieder, wobei Winkelsegment 1 in der Mitte der Hinterwand lokalisiert ist.
 Die Zahlen der Ordinate (1-13) geben die Höhe der 4,25mm dicken Segmente an. Höhe 1 liegt an der Basis des Ventrikels. Weiß bedeutet: kein Messwert vorhanden.

Die Regressionsanalyse der Wertepaare aller Patienten zeigte eine hochsignifikante ($p < 0,0001$) Korrelation zwischen der ^{18}F -FDG-Aufnahme in der PET und den bipolaren Elektrogrammamplituden in der EPU. Der Korrelationskoeffizient beträgt $r = 0,29$ (95% Konfidenzintervall 0,20-0,38) somit ist diese Korrelation schwach (Abbildung 10).

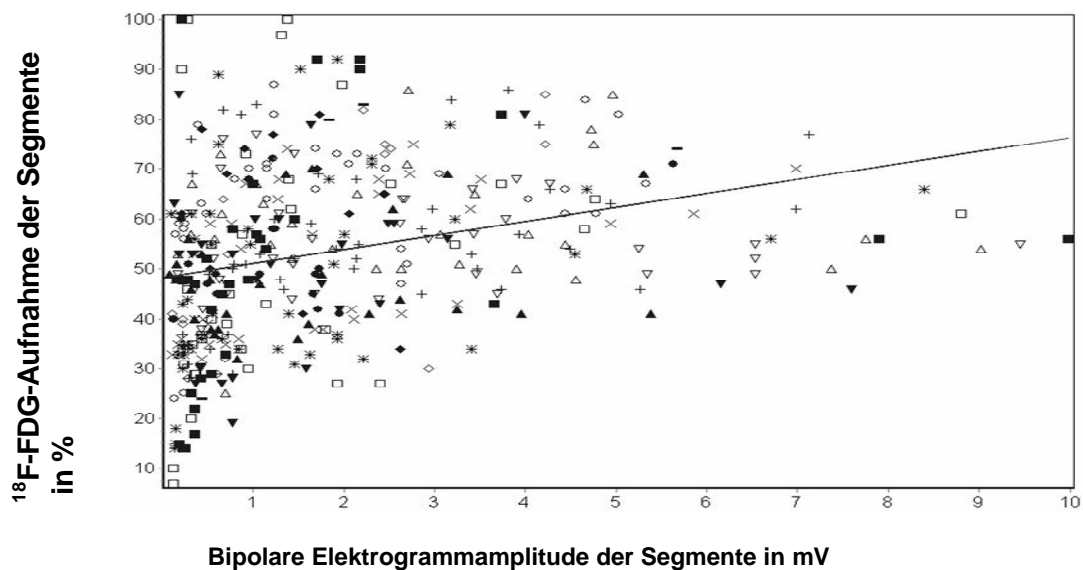


Abbildung 10: Regressionsanalyse (alle Segmente aller Patienten) der bipolaren Elektrogrammamplituden der EPU mit der ^{18}F -FDG-Aufnahme der PET. (Symbole der einzelnen Punkte auswertungsbedingt, keine inhaltliche Relevanz)

3.4 Vergleich zwischen PET und EPU im Einzelfall

Betrachtet man in der Regressionsanalyse die Wertepaare jedes Patienten isoliert, ergeben sich zwischen den Patienten erhebliche Unterschiede (Tabelle 2, Abbildung 11 a-g). Um die Interpretation klarer zu gestalten wurden die 7 Patienten in drei Gruppen ähnlicher Korrelationscharakteristika eingeteilt.

Gruppe	Patient	Korrelationskoeffizient: r	95% Konfidenzintervall	p
1	B	0,58	0,42 - 0,71	<0,0001
	D	0,53	0,32 - 0,68	<0,0001
2	E	0,44	0,15 - 0,66	0,0034
	C	0,28	0,00 - 0,51	0,0419
	G	0,25	0,01 - 0,46	0,0409
3	F	0,18	(-0,13) - 0,46	0,2306
	A	-0,053	(-0,30) - 0,20	0,6737

Tabelle 2: Regressionsanalysen bei individueller Patientenbetrachtung

Bei den Regressionsanalysen der Patienten der Gruppen 1 und 2 erweisen sich die Korrelationen als statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Für die Wertepaare der Patienten aus Gruppe 1 zeigte sich eine moderate Korrelation (Korrelationskoeffizient $r > 0,5$) zwischen der ^{18}F -FDG-Aufnahme und der bipolaren Elektrogrammamplitude bei guter Signifikanz ($p > 0,001$). Bei den Patienten welche Gruppe 2 zugeordnet wurden, zeigt sich mit einem Korrelationskoeffizient von $r > 0,2$ eine schwächere Korrelation der Wertepaare. Diese ist bei den Patienten C und G mit einem $p = 0,04$ nur knapp statistisch signifikant. In Gruppe 3 zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation.

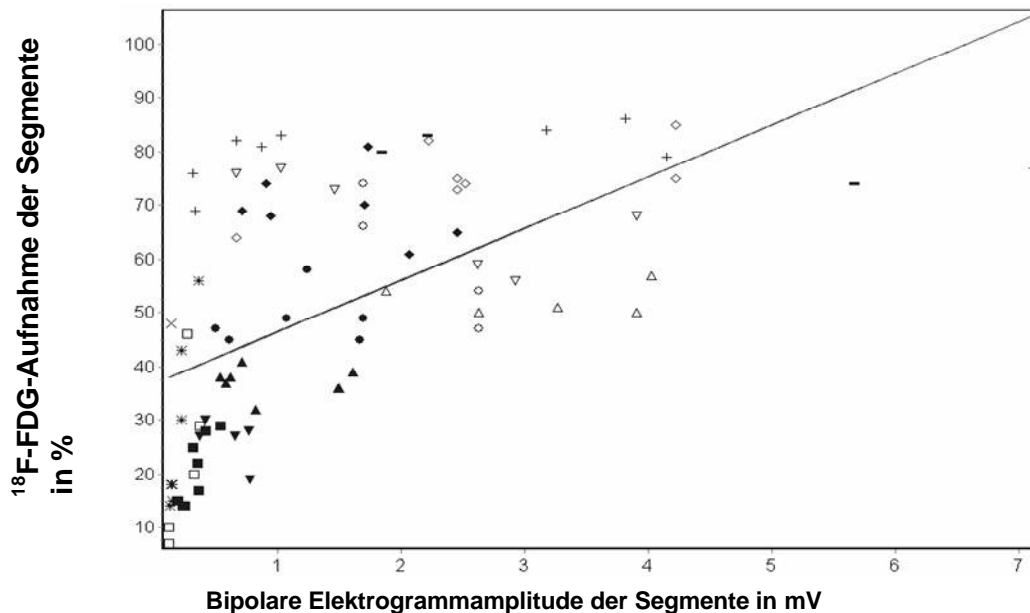


Abbildung 11 a: Patient B (Gruppe 1)

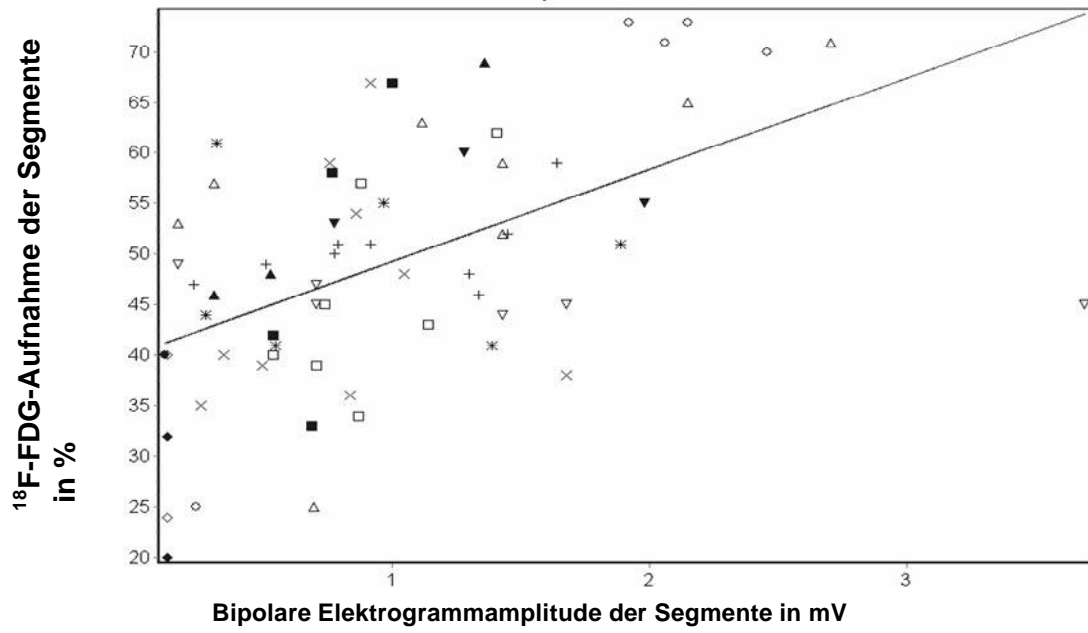


Abbildung 11 b: Patient D (Gruppe 1)

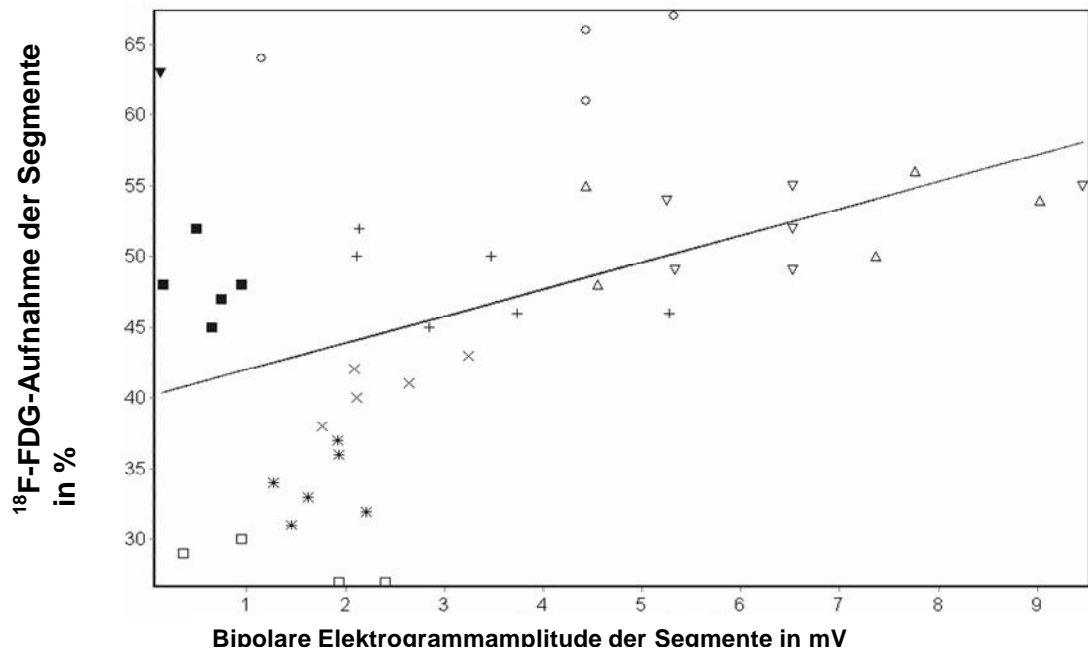


Abbildung 11 c: Patient E (Gruppe 2)

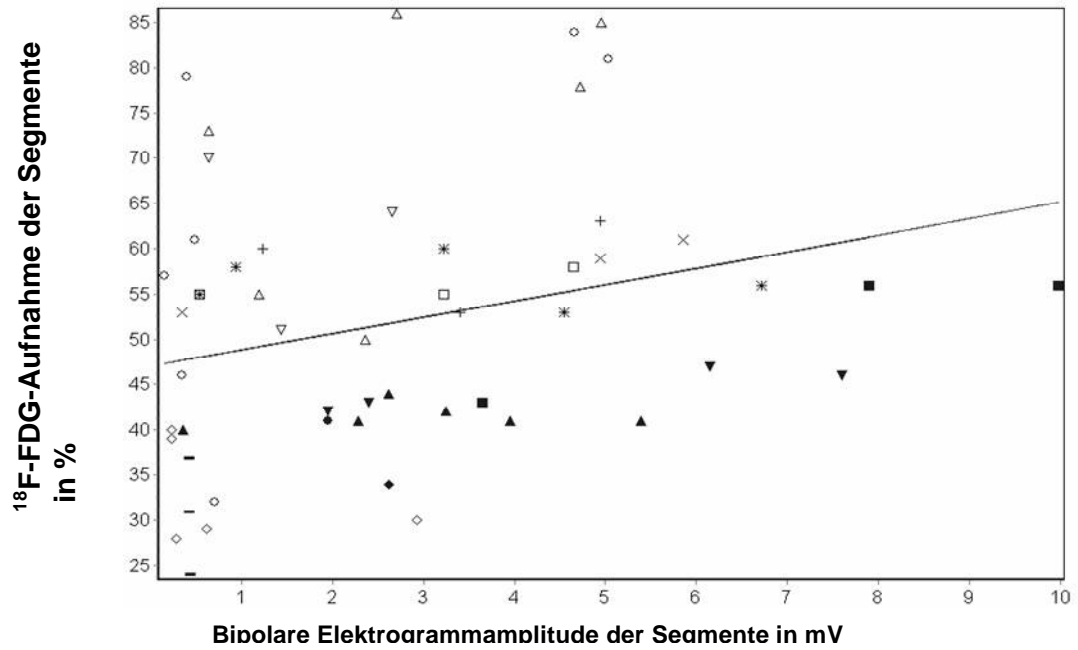


Abbildung 11 d: Patient C (Gruppe 2)

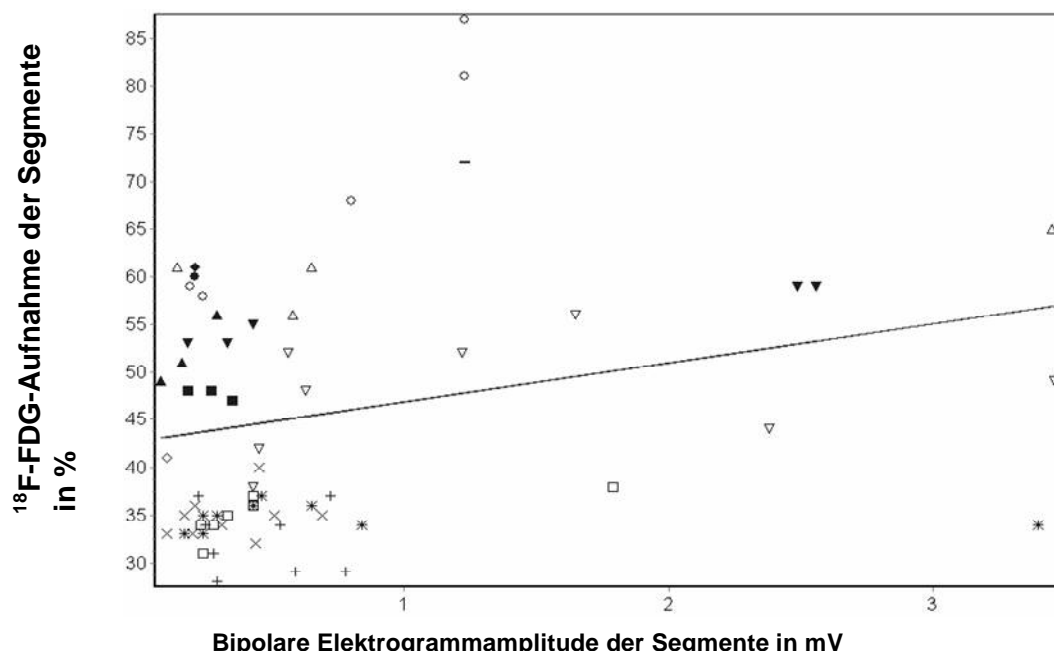


Abbildung 11 e: Patient G (Gruppe 2)

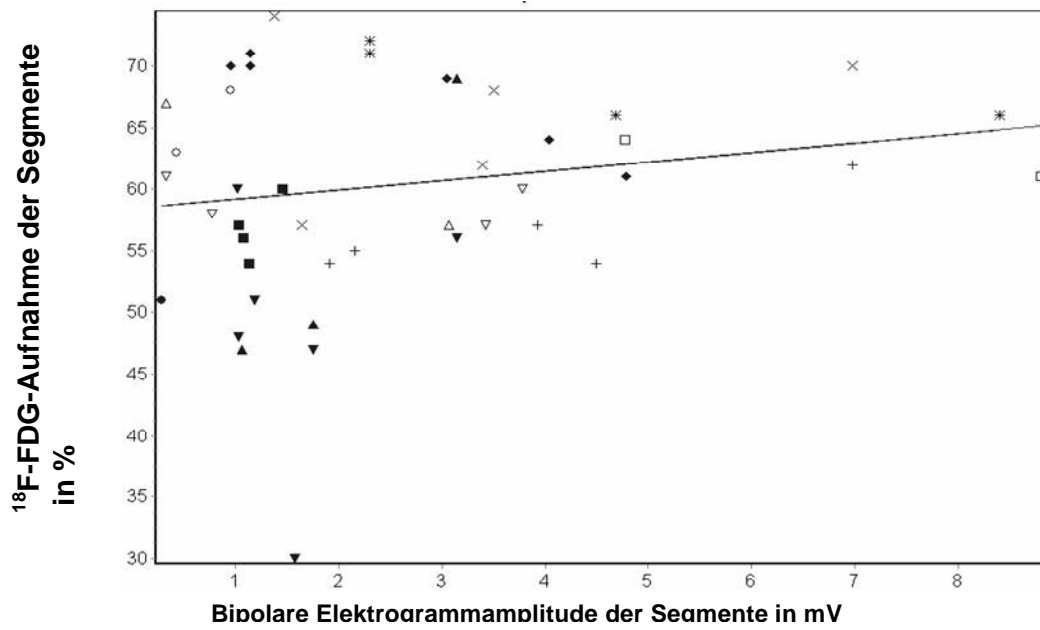


Abbildung 11 f: Patient F (Gruppe 3)

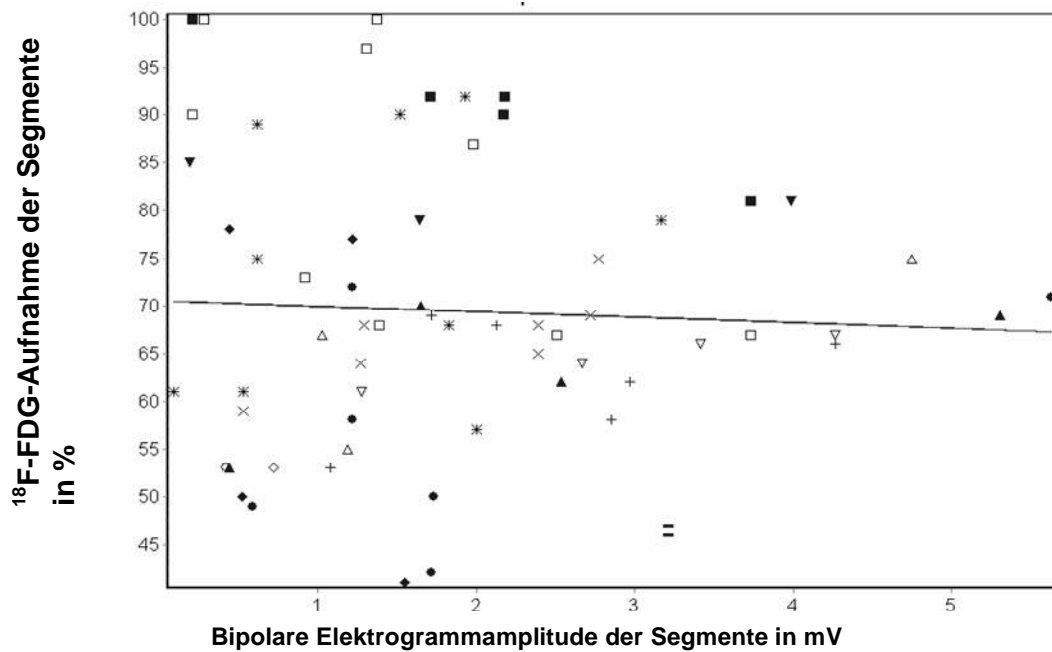


Abbildung 11 g: Patient A (Gruppe 3)

Abbildung 11 a-g: Regressionsanalyse der bipolaren Elektrogrammamplituden der EPU mit der ^{18}F -FDG-Aufnahme der PET. Analyse der Werte jedes einzelnen Patienten. (Symbole der einzelnen Punkte auswertungsbedingt, keine inhaltliche Relevanz)

3.5 Gruppierete Betrachtung einzelner Elektrogrammamplitudenbereiche

Wir gruppieren die bipolaren Elektrogrammamplituden der EPU der Patienten B-G und berechneten für die einzelnen mV-Bereiche die durchschnittliche ^{18}F -FDG-Aufnahme und deren Standardabweichung. Patient A hatte 2 Wochen vor unseren Untersuchungen einen Myokardinfarkt erlitten und wurde deshalb bei den folgenden Analysen ausgeschlossen. Bei der Analyse der Daten ergibt sich für die einzelnen mV-Bereiche folgendes Bild: (Abbildung 12, Tabelle 3) Im Bereich einer bipolaren Elektrogrammamplitude von 0-0,5mV ist die ^{18}F -FDG-Aufnahme im Durchschnitt bei 40,4% mit einer Standardabweichung von 15,2%. Im Bereich einer bipolaren Elektrogrammamplitude von >0,5-1mV ist die ^{18}F -FDG-Aufnahme mit durchschnittlich 47,9% höher (Standardabweichung 15,3%) und im Bereich einer bipolaren Elektrogrammamplitude von >1-1,5 mV mit 57,9% (Standardabweichung 13,5%) noch höher. Der Bereich von >1,5-2,5mV zeigt eine leicht geringere durchschnittliche ^{18}F -FDG-Aufnahme (56,1%) (Standardabweichung 13,8). In Bereichen höherer bipolarer Elektrogrammamplituden bewegt sich die durchschnittliche ^{18}F -FDG-Aufnahme um die 60%.

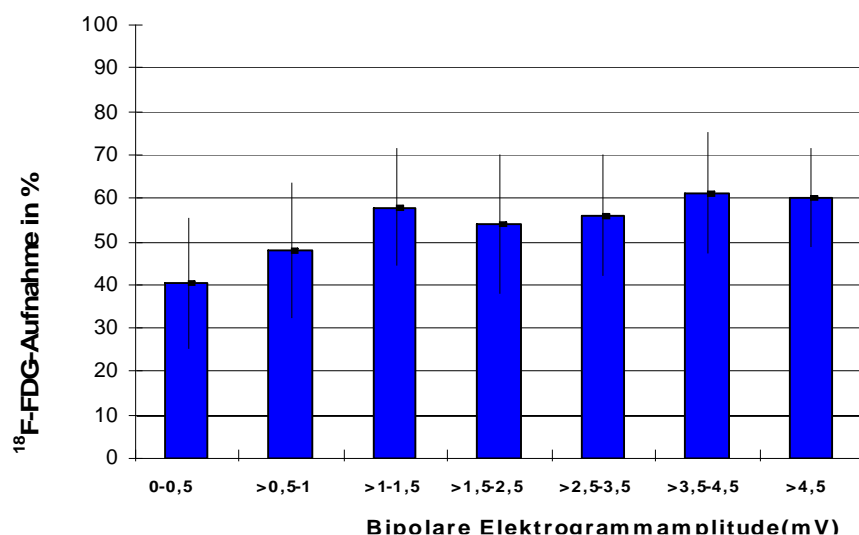


Abbildung 12:

Gruppierete Darstellung der bipolaren Elektrogrammamplituden des elektroanatomischen Mappings mit dem jeweiligen Durchschnitt der ^{18}F -FDG-Aufnahme \pm Standardabweichung.

mV - Bereich	0-0,5	>0,5 -1	>1 -1,5	>1,5 -2,5	>2,5 -3,5	>3,5 -4,5	>4,5
Mittelwert	40,4%	47,9%	57,9%	54,0%	56,1%	61,1%	60%
Standard - abweichung	15,2%	15,3%	13,4%	15,8%	13,8%	13,8%	11,2%

Tabelle 3

Gruppierte Darstellung der bipolaren Elektrogrammampplituden des elektroanatomischen Mappings mit dem jeweiligen Durchschnitt der ^{18}F -FDG -Aufnahme \pm Standardabweichung.

Wir untergliederten den Bereich 0-0,5 mV noch genauer (Tabellen 4). Es zeigt sich im Bereich einer bipolaren Elektrogrammampplitude von 0-0,1mV eine höhere ^{18}F -FDG-Aufnahme (53,6%). Im Bereich einer bipolaren Elektrogrammampplitude von >0,1-0,2mV ist die ^{18}F -FDG-Aufnahme am niedrigsten (38,1%) und steigt im Bereich >0,2-0,5mV wieder an (44,6%).

mV - Bereich	>0,1 -0,2	>0,2 -0,3	>0,3 -0,4	>0,4 -0,5
Mittelwert	36%	40%	45%	40%
Standard - abweichung	17%	13%	18%	11%

Gruppierte Darstellung der bipolaren Elektrogrammampplituden im Bereich 0,1 - 0,5mV mit dem jeweiligen Durchschnitt der ^{18}F -FDG -Aufnahme \pm Standardabweichung.

Tabelle 4

Wir betrachteten des Weiteren einzelne mV-Bereiche in Bezug auf den Anteil an vitaler, intermediärer oder pathologisch verminderter ^{18}F -FDG-Aufnahme im jeweiligen mV-Bereich (Abbildung 13).

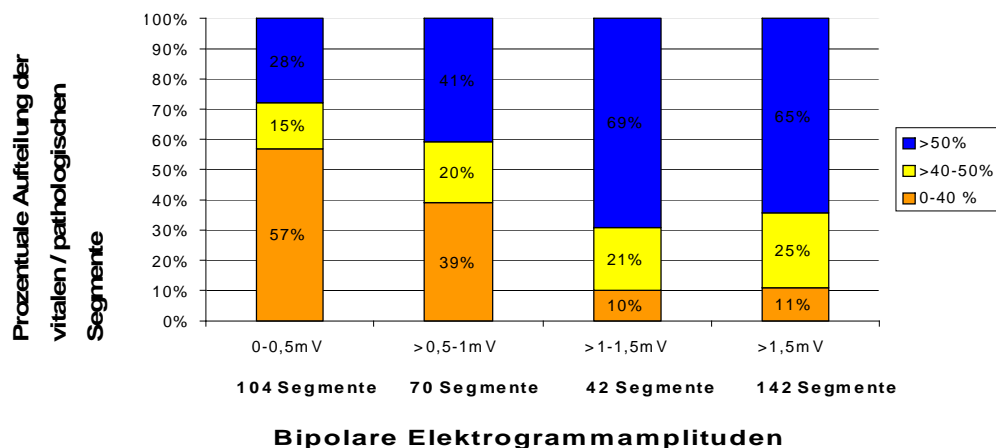


Abbildung 13

Darstellung der prozentualen Verteilung vitaler/ intermediärer/ pathologisch verminderter ^{18}F -FDG-Belegungswerte in Bezug zu mV-Bereichen der EPU.

Im Vergleich fällt auf, dass unter den Segmenten, welche in der EPU eine bipolare Spannungsamplitude von 0-0,5mV aufwiesen, nur 33% der Segmente eine ^{18}F -FDG-Aufnahme >50% besaßen und somit als vital eingestuft wurden. Für den Bereich mit einer bipolare Spannungsamplitude von >0,5-1,5mV liegt der Anteil der vitalen Segmente deutlich höher, bei 58%. Für den Bereich mit einer bipolaren Spannungsamplitude größer 1,5mV liegt der Anteil an vital eingestuft Segmenten mit 69% noch höher.

4. Diskussion

Postinfarktpatienten mit VTs welche, trotz medikamentöser Therapie, häufig ICD-Schocks oder Überstimulationen erleben, sollten einer Ablationstherapie zugeführt werden. Aufgrund der VT-Charakteristika ist bei vielen Patienten eine substratorientierte Ablation erforderlich. Bei der substratorientierten Ablation orientiert sich der Elektrophysiologe stark am bipolaren Voltagemapping. Ziel dieser Studie war die Validierung des bipolaren Voltagemappings mittels ^{18}F -FDG-PET, als Referenzmethode zur Definition vitalen Myokards. Besonderes Interesse galt der Definition eines Ablationsgrenzwertes anhand metabolischer Vitalität. Der häufig verwendete Ablationsgrenzwert bei 1,5mV wurde bisher anhand weniger Patienten etabliert und es wurde nicht geprüft, bis zu welcher mV-Grenze das Myokard noch metabolische Vitalität aufweist. Bei Patienten mit ohnehin eingeschränkter linksventrikulärer (LV)-Funktion ist es besonders wichtig, die LV-Funktion nicht weiter zu schwächen, deshalb ist die Etablierung klarer Ablationsgrenzen sinnvoll.

4.1 Ergebnisse im wissenschaftlichen Zusammenhang

Bei der PET wurde in 1168 Segmente der 7 untersuchten Herzen die Stoffwechselaktivität bestimmt. Die EPU wurde hingegen nur in den für die Ablation relevanten Arealen durchgeführt. Deshalb wurden bei der EPU nur in 424 Segmenten bipolare Elektrogrammamplituden gemessen. In dieser Subgruppe existieren für alle 424 Segmente sowohl Messungen der Stoffwechselaktivität als auch bipolare Elektrogrammamplituden. Die ^{18}F -FDG-Aufnahme der Subgruppe Segmente zeigte im Vergleich zur Messung über alle 1168 Segmente, dass die Subgruppe weniger vitale Segmente (56% / 67%), mehr Segmente von intermediärer Vitalität (19% / 16%), sowie mehr Segmente mit pathologisch reduzierter Vitalität (Narbengewebe) (25% / 17%) aufweist. Dieser Unterschied ist in der Tatsache begründete, dass die elektrophysiologische Untersuchung in potentiell arrhythmogenen Arealen, d.h. in Narbengebiet sowie im Narbenrandge-

biet, mit größerer Dichte durchgeführt wird. Demzufolge sind unter den Segmenten der Subgruppe mehr Narbengebiete und Narbenrandgebiete erfasst und diese Areale besitzen konsequenterweise auch in der PET weniger Vitalität als das gesamte Myokard.

Wir verglichen die Ergebnisse der PET und der EPU für die 424 Subgruppen-segmente. In der EPU liegen 31% der Segmente im Bereich einer intermediären bipolaren Elektrogrammamplitude (0,5-1,5mV), wogegen in der PET nur 19% der Segmente intermediäre Vitalität aufweisen. Zudem zeigen sich in der EPU im Vergleich zur PET deutlich weniger vitale Segmente (42% / 56%). Dies lässt vermuten, dass ein Teil der Segmente welche in der PET als vital gewertet wurden, in der EPU zwischen 0,5mV und 1,5mV liegen.

Wir korrelierten die ¹⁸F-FDG Aufnahme und die bipolare Elektrogrammamplitude der Segmente aller Patienten und fanden eine hochsignifikante ($p < 0,0001$), aber aufgrund der Streuung der Messwerte relativ schwache, Korrelation (Korrelationskoeffizient $r: 0,29$). Betrachtet man die Korrelationen bei den einzelnen Patienten, zeigt sich ein sehr inhomogenes Bild. Bei den Patienten aus Gruppe 1 zeigt sich eine moderate Korrelation (Korrelationskoeffizient $r: 0,55$) bei guter Signifikanz ($p < 0,0001$). Auch bei den Patienten aus Gruppe 2 ist die Korrelation signifikant ($p < 0,05$), jedoch schlechter (Korrelationskoeffizienten $r: 0,25-0,44$). Bei den Patienten der Gruppe 3 ist die Korrelation hingegen nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$), bei Patient A zeichnet sich sogar ein negativer Korrelationstrend ab (Korrelationskoeffizient $r: 0,053$, nicht signifikant).

Patient A hatte 14 Tage vor der nuklearmedizinischen Untersuchung einen Myokardinfarkt erlitten. Bei der durchgeführten PTCA konnte eine Durchgängigkeit des betroffenen Koronargefäßes erreicht werden, jedoch keine optimale Perfusion im Infarktgebiet. Nach akutem Myokardinfarkt ist die Glukoseaufnahme im Infarktgebiet in einem Zeitraum von 8 ± 3 Tagen, unabhängig von einem Revaskularisationserfolg, erhöht [59]. Dies kann zum einen durch Minderperfusion, zum anderen durch den zusätzlichen Glukosemetabolismus der einwandernden Leukozyten bedingt sein [59]. Bei Patient A wurde trotz suboptimaler

Perfusion im Infarktgebiet die höchste bipolare Elektrogrammamplitude gemessen, dies kann auch durch die Entwicklung von HM bedingt sein. Deshalb wurde bei diesem Patienten die oben beschriebene Umbenennung des Referenzsegmentes durchgeführt, um in den restlichen Segmenten keine falsch niedrige ^{18}F -FDG-Aufnahme zu errechnen. Eine Umbenennung des Referenzsegmentes war bei keinem anderen Patienten notwendig geworden. Das Infarktereignis unseres Patienten lag schon 14 Tage zurück und es kann bereits von einem Rückgang der Leukozyteninfiltration ausgegangen werden. Dennoch könnten die noch vorhandenen Leukozyten die ^{18}F -FDG Aufnahme im Infarktgebiet zusätzlich erhöht haben. Vor einer nuklearmedizinischen Untersuchung sollte im Regelfall ein Intervall von mindestens drei Wochen nach Infarkt angestrebt werden [60]. Alle anderen Patienten hatten ein infarktfreies Intervall von mindestens 2 Jahren, so dass von einer stabilen Infarktabheilung ausgegangen werden kann. Aus den genannten Gründen wurden die Daten von Patient A bei der Auswertung in Kapitel 3.5 ausgeschlossen.

Betrachtet man die einzelnen mV-Bereiche gesondert, steigt die durchschnittliche ^{18}F -FDG-Aufnahme mit zunehmenden bipolaren Elektrogrammamplituden an. Der Elektrogrammamplitudenbereich 1,0mV-1,5mV zeigt mit 60,1% ^{18}F -FDG-Belegung deutlich mehr Vitalität als der Elektrogrammamplitudenbereich 0,5mV-1,0mV, welcher nur 49,5% ^{18}F -FDG-Belegung aufweist. Eine Reduktion des Ablationsgrenzwertes wäre nach diesen Untersuchungsergebnissen empfehlenswert. Dies steht in guter Übereinstimmung mit den Messergebnissen von Zeppenfelder et al. [10]. In ihrer Untersuchung lagen 95% aller bipolaren Elektrogrammamplituden in gesunden Ventrikeln über 1,0mV. Der von Marchlinski et al. [22] und Reddy et al. [24] benutzte Ablationsgrenzwert bei einer bipolaren Elektrogrammamplitude von 1,5mV, müsste anhand dieser Untersuchungsergebnisse reduziert werden.

Einschränkend muss gesagt werden, dass alle genannten Arbeitsgruppen die zugrunde liegenden Untersuchungen an gesunden Ventrikeln durchführten. Dies bedeutet letztlich nur, dass im gesunden Ventrikel im Regelfall, d.h. in 95%, keine niedrigeren bipolaren Elektrogrammamplituden auftreten. Es bedeu-

tet aber nicht automatisch, dass eine niedrigere bipolare Elektrogrammamplitude gleichbedeutend ist mit verringerter Vitalität. Sogar bei den Messungen an gesunden Ventrikeln streuen die bipolaren Elektrogrammamplituden von 0,5–44,7mV bei Reddy et al. [24] und von 0,6–20,5 mV bei Marchlinski et al. [22]. Die Ergebnisse einer erst kürzlich veröffentlichten Studie von Dickfeld et al. [61] zeigen eine gute Übereinstimmung mit unseren Untersuchungsergebnissen. Dickfeld et al. [61] verglichen das Voltagemapping von 14 Patienten mit PET-CT-Daten derselben Patienten. Sie fanden im Narbenbereich (bipolare Elektrogrammamplituden $<0,5\text{mV}$) eine unserem Untersuchungsergebnis entsprechende Vitalität von $42\pm 7\%$. Die in ihrer Studie gemessene Vitalität im Narbenrandbereich liegt mit $67\pm 15\%$ etwas höher als in unserer Messung. Im Bereich einer bipolaren Elektrogrammamplitude $>1,5\text{mV}$ wird sogar ein deutlich höherer Wert gemessen (^{18}F -FDG-Aufnahme von $86\pm 12\%$). Die Vitalität im Narbenrandgebiet zeigt, wie auch in unserer Studie, eine hohe Standardabweichung (15%). Dickfeld et al. beschrieben in ihrer Studie den Bereich von 0,5-1,5mV als abnormales Myokard, stellen aber keinen Bezug zu Ablationsgrenzwerten her.

Die Standardabweichungen der durchschnittlichen ^{18}F -FDG-Aufnahme in den einzelnen Elektrogrammamplitudenbereichen überlappen in unserer Studie deutlich. Deshalb kann auf Basis dieser Messwerte keine sichere Voraussage über die Vitalität eines Elektrogrammamplitudenbereiches gemacht werden. Es kann auch kein Elektrogrammamplitudenbereich definiert werden, der sicher auf avitales Myokard trifft. Sogar im Elektrogrammamplitudenbereich 0-0,1mV zeigen sich in unserer Untersuchung Segmente mit relativ hoher ^{18}F -FDG Aufnahme. Auch Dickfeld et al.[61] fanden an einzelnen Messpunkten eine niedrige bipolare Elektrogrammamplitude und gleichzeitig eine hohe ^{18}F -FDG Aufnahme. Sie interpretierten dies als Fehlmessungen aufgrund von schlechtem Katheterkontakt. Sie konnten diese Annahme durch eine zweite EPU bestätigen, welche in den fraglichen Myokardbereichen bipolare Elektrogrammamplituden $>1,5\text{mV}$ feststellte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch in unserer Untersuchung falsch niedrige bipolare Elektrogrammamplituden gemessen wurden.

Die Anzahl vitaler Segmente (^{18}F -FDG-Belegung $>50\%$) lag im Elektrogramm-amplitudenbereich 1,0-1,5mV mit 76% vitalen Segmenten deutlich höher als im Elektrogramm-amplitudenbereich 0,5-1,0mV mit 45% vitalen Segmenten. Demnach würde bei einer Reduktion der Ablationsgrenze deutlich weniger vitales Myokard ablatiert.

4.2 Vitalität

In dieser Arbeit wurde erhaltene metabolische Aktivität als Surrogatmarker für Vitalität verwendet. Die gemessene metabolische Vitalität macht jedoch keine Aussage darüber, ob die Kontraktionsfähigkeit in diesem Myokardbereich erhalten ist [37]. Wahrscheinlich ist die Menge und das Verteilungsmuster vitaler Myozyten in einem Myokardgebiet ausschlaggebend für die erhaltene Kontraktionsfähigkeit [62]. Baumgartner et al. [63] zeigten, dass bei Segmenten, welche histopathologisch nur 25% vitale Myozyten aufwiesen, immerhin noch 19% der Segmente erhaltene Wandbewegung in der Echokardiographie oder kontraktile Reserve bei Dobutaminstimulation aufwiesen.

Hoffmeister et al. [58] fanden keine kontraktile Restfunktion in Myokardbereichen mit ^{18}F -FDG-Aufnahme unter 40% bei EKG-getriggertem PET. Diese Myokardgebiete waren alle akinetisch und zeigten keine kontraktile Reserve bei Dobutaminstimulation. Wir definierten deshalb in unserer Untersuchung ^{18}F -FDG-Aufnahme unter 40% als pathologisch vermindert.

4.3 Hibernating Myocardium (HM)

In Bezug auf die kontraktile Funktion des Ventrikels ist das Auftreten von HM kritisch zu betrachten. HM weist metabolische Aktivität, jedoch keine kontraktile Funktion auf. ^{18}F -FDG-PET gilt als Goldstandard zum Nachweis von HM [58]. Für den Nachweis ist es erforderlich, die ^{18}F -FDG-Aufnahme und die Myokard-perfusion entsprechender Myokardareale zu vergleichen. Zeigt sich ein Miss-

match, d.h. normale oder erhöhte ^{18}F -FDG -Aufnahme bei verringerter Perfusion, ist ein HM-Areal gefunden. Die Messung der Myokardperfusion erfolgt entweder während der PET-Untersuchung mit Perfusions-Tracern (^{13}N - Ammoniak, ^{82}Rb) [41] oder über Gammakamera-basierten Restperfusionsscans mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin [58].

Eine Messung der Myokardperfusion wurde in unserer Untersuchung nicht durchgeführt und HM konnte somit nicht ausgeschlossen werden. Wir überprüften jedoch mit Hilfe der Koronarangiographiedaten der Patienten, dass im Referenzsegment der PET-Untersuchung keine Minderperfusion vorlag, analog zur Studie von Baer et al. [56]. Auf diese Weise stellten wir sicher, dass die jeweiligen Referenzsegmente kein HM aufwiesen, und wir bei der 100% Eichung der Segmente keinen falschen Basiswert zugrunde legten.

Auerbach et al. [64] analysierten PET-Daten von 283 Patienten mit KHK oder Herzversagen, und fanden bei 55% der Patienten HM. Bei Patienten mit Zustand nach abgelaufenem Myokardinfarkt zeigte sich eine, statistisch nicht signifikante, Tendenz zu geringerer HM Prävalenz.

Bei unseren Patienten war vor PET und EPU eine Koronarangiographie durchgeführt worden und gegebenenfalls war eine Stent implantiert worden (bei Patienten A, C und F). Dies macht das Auftreten von HM unwahrscheinlicher als bei Patienten, welche, wie in der oben genannten Studie, noch nicht revaskularisiert worden waren.

Kornowski et al. [65] verglichen Daten einer Single-Photon-Emissions-Computertomographie und einer EPU bei 18 Patienten mit dem Ziel elektrophysiologische Kriterien zur Unterscheidung von normalem, infarziertem und hibernating Myokard zu finden. Sie fanden signifikant unterschiedliche Elektrogrammampplituden für normales, infarziertes oder hibernating Myokard, wobei normales Myokard die höchsten und infarziertes Myokard die niedrigsten Elektrogrammampplituden aufwies. Allerdings teilten sie die Ventrikel nur in 9 Segmente ein und erhoben ausschließlich unipolare Elektrogrammampplituden. Auch Koch et al [66] führten eine Studie zur elektrophysiologischen Charakterisierung von dysfunktionalem aber vitalen Myokard durch. Sie verglichen EPU und PET-Untersuchung von 46 Patienten mindestens zwei Wochen nach Myo-

kardinfarkt und fanden signifikant unterschiedliche Elektrogrammamplituden. Auch in dieser Studie wurde nur mit 12 Segmenten pro Ventrikel und nur mit unipolaren Elektrogrammamplituden gearbeitet.

Bipolare Elektrogrammamplituden geben im Vergleich zu unipolaren Elektrogrammamplituden die lokale elektrische Aktivität besser wieder, da sie weniger vom „far-field“-Einfluss abhängen. Bei der substratorientierten Ablation ist es aufgrund des relativ kleinen Narbenrandgebietes von Vorteil, mit lokalen bipolaren Elektrogrammamplituden zu arbeiten, deshalb wurden in unserer Untersuchung bipolare Elektrogrammamplituden gemessen. Die unipolaren Elektrogrammamplituden oben genannter Untersuchungen helfen bei der Definition eines bipolaren Ablationsgrenzwertes nicht weiter. Sie zeigen allerdings, dass HM in der Lage ist, elektrische Spannung aufzubauen. Diese ist zwar geringer als in normalem Myokard, jedoch höher als in infarziertem Myokard [65], [66].

Die ^{18}F -FDG-Aufnahme in HM-Arealen korrelierte in einer histologischen Untersuchung von Schwarz et al. [67] nicht mit dem Schweregrad der degenerativen Veränderungen. Auch histologisch schwer geschädigtes HM zeigte eine gesteigerte ^{18}F -FDG -Aufnahme.

Ob gegebenenfalls vorhandene HM-Areale in unserer Untersuchung zu einer Verzerrung der Korrelation zwischen bipolaren Elektrogrammamplituden und ^{18}F -FDG-Aufnahme führen ist unklar. Es ist jedoch vorstellbar, dass in HM-Arealen die ^{18}F -FDG -Aufnahme im Vergleich zu den bipolaren Elektrogrammamplituden gesteigert ist; denn gesteigerte ^{18}F -FDG-Aufnahme ist gerade das Charakteristikum von HM.

VTs entstehen wahrscheinlich oft in HM-Arealen. Bei 6 von 9 untersuchten Patienten mit VTs und HM fanden Reinhardt et al. [68] den VT-Ursprung im Miss-match-Bereich.

Aus Schweinemyokard isoliertes HM zeigte verlängerte Aktionspotentiale [69]. In menschlichem Biopsiematerial aus HM zeigte sich eine Abnahme von Connexin 43, einem Protein, welches gap junctions bildet und somit für die passive Weiterleitung von Aktionspotentialen verantwortlich ist [70]. Sowohl die Abnah-

me von Connexin 43 als auch die verlängerten Aktionspotentiale prädisponieren zur VT Entwicklung.

Fraglich ist, ob bei Patienten, welche nach klinischen Kriterien nicht besser revascularisiert werden können, welche aber dennoch HM-Areale aufweisen, im HM-Areal nicht unabhängiger von einem Grenzwert abladiert werden könnte. Die Myozyten des HM-Areals sind zwar vital, tragen aber dennoch nicht zur Kontraktion des Ventrikels bei. Außerdem finden sich unter diesen Myozyten möglicherweise die Zellverbände, welche für die Entwicklung von VTs verantwortlich sind. Andererseits ist es denkbar, dass diese Areale im Laufe der Zeit durch Angiogenese wieder besser perfundiert werden und gegebenenfalls kontraktile Funktion wiedererlangen können.

4.4 Verminderung der Ejektionsfraktion (EF) durch Ablation ?

Durch Ablation wird Herzgewebe zerstört. Patienten, welche aufgrund von VTs einer Katheterablation zugeführt werden, haben oft eine Einschränkung der systolischen LV-Funktion mit entsprechend reduzierter EF. Bei vielen Patienten muss aufgrund ihrer VT-Charakteristika eine substratorientierte Ablation durchgeführt werden. Diese Technik impliziert das Setzen relativ vieler Ablationspunkte, insbesondere wenn lineare Ablationslinien gezogen werden. Fraglich ist, ob es dadurch zu einer Verschlechterung der ventrikulären Funktion kommt [10]. Dies ist von besonderem Interesse, da die LV-Funktion bei VT Patienten zu den stärksten Prognosefaktoren in Bezug auf die Lebenserwartung gehört [71]. Demzufolge führt eine Verringerung der LV-Funktion vermutlich zu einer Verkürzung der Lebenserwartung.

Callans et al. untersuchten den Effekt der Ablation mit gekühltem Katheter, welcher tiefere Läsionen setzen, im Schweinemodell. Obwohl sie lineare Läsionen im Bereich bipolarer Elektrogrammamplituden von 1,0mV bis 2,0mV setzten, kam es zu keiner signifikanten EF Verschlechterung nach Ablation [72]. Marchlinski et al. verglichen die LV-Funktion von 6 Patienten vor und nach linearer Ablation mit ungekühltem Katheter und einer Ablationsgrenze bei 1,5mV bipola-

rer Elektrogrammamplitude. Bei keinem Patienten verringerte sich die EF um mehr als 5% [22]. Die erste prospektive, randomisierte, kontrollierte Multicenterstudie, welche diesem Aspekt Beachtung schenkt, wurde erst kürzlich von Reddy et al. veröffentlicht [73]. Sie führten bei 64 Patienten mit ICD, welche VTs oder Kammerflimmern in der Vorgeschichte aufwiesen, eine substratorientierte Ablation durch. Im Follow up zeigte sich innerhalb eines Jahres keine signifikante Veränderung der linksventrikulären Funktion selbst bei Patienten mit sehr schlechten EF-Ausgangswerten. Reddy et al. führten dies darauf zurück, dass die Ablationspunkte nur in infarziertem Gebiet gesetzt wurden, welches nicht wesentlich zur kontraktilen Funktion beiträgt. Allerdings wurde in dieser Studie der Grenzwert zur Ablation bewusst bei 1,0mV gesetzt, um kein vitales Myokard zu schädigen. Dies passt wiederum gut zu unseren Untersuchungsergebnissen, welche ebenso einen Ablationsgrenzwert niedriger als 1,5mV bipolare Elektrogrammamplitude nahe legen.

4.5 Limitationen

Eine Limitation dieser Studie ist sicherlich die geringe Patientenzahl. Die EPU war jedoch mit einer hohen Punktdichte durchgeführt worden und so gelang es trotz geringer Patientenzahl eine relativ große Anzahl an Segmenten zu vergleichen. Die EPU wurde unter Betablocker-Therapie und bei einem Patienten unter Amiodaron-Therapie durchgeführt. Der Amiodaron-Einfluss auf die elektrophysiologischen Eigenschaften des Herzens ist bei der Durchführung einer programmierten Stimulation wichtig, da Amiodaron das Aktionspotential verlängert. Ein signifikanter Einfluss auf die Höhe des Ruhemembranpotentials oder des Aktionspotentials konnte jedoch nicht nachgewiesen werden [74]. Das Absetzen von Amiodaron ist aufgrund der langen Halbwertszeit nicht durchführbar. Ein Einfluss der Betablockertherapie auf die bipolare Elektrogrammamplitude ist unwahrscheinlich. Zudem entspricht ein Nicht-Absetzen von Betablockern eher den klinischen Gegebenheiten, denn die meisten Patienten mit VT und KHK werden mit Betablockern behandelt. Deshalb erscheint es sinnvoll, eine Studie

mit dem Ziel, einen Grenzwert zu etablieren, welcher im klinischen Alltag Anwendung finden soll, unter Betablockereinfluss durchzuführen.

Beide verwendeten Untersuchungsmethoden weisen Fehlerquellen auf. Bei der EPU kann es aufgrund der Herzbewegung zu einer gewissen Unschärfe der Messung kommen [29]. In der Herzspitze findet die größte relative Herzbewegung statt, ein möglicher Messfehler wäre demzufolge in der Herzspitze am größten. Diesem Problem begegneten wir, indem die Herzspitze nicht in die Auswertung einbezogen wurde und nur die basisnahen $\frac{3}{4}$ des linken Ventrikels ausgewertet wurden.

Zur Ablation wurde ein gekühlter Ablationskatheter oder ein 8mm Tip-Ablationskatheter verwendet. Große Elektroden reduzieren die Genauigkeit der Messung [75]. Zur Ablation bei Postinfarkt-Patienten werden aber in der Regel große oder gekühlte Ablationskatheter eingesetzt, denn durch diese Katheter entstehen tiefere und größere Ablationsläsionen und dies macht die Ablation wiederum erfolgreicher [76]. Wir arbeiteten mit bipolaren Elektrogrammamplituden, da diese die lokale Spannung genauer wiedergeben. Der Nachteil von bipolaren Elektrogrammen besteht darin, dass die Spannungsamplitude durch den Orientierungssinn des Katheters im Bezug zur elektrischen Aktivitätsfront stärker beeinflusst werden kann als bei unipolarer Messung. Dies könnte bei einzelnen Messwerten zu niedrigen mV-Amplituden in normalen Myokardarealen geführt haben [52].

Die PET erfolgte nicht herzschatlaggetriggert. Dies führt zur Erfassung eines Durchschnittswertes aus Diastole und Systole. Zudem war Diabetes kein Ausschlusskriterium für unsere Studie. Bei Patienten mit Diabetes ist die Bildqualität bei der Myokard-PET oft reduziert [77], sie kann im Extremfall so schlecht sein, dass es zu Nichtinterpretierbarkeit der Bilder kommt. In dieser Untersuchung hatte nur Patient G einen bekannten Diabetes mellitus Typ 2, dennoch zeigten die PET Aufnahmen dieses Patienten eine adäquate Bildqualität.

Auch der Methodenvergleich unterliegt Limitationen. Die zur Auswertung verwendete Segmentbildung wurde angewandt, da keine standardisierte Methode existiert, welche sowohl in der PET als auch in der EPU identische Segmente generiert. Eine Achsenverschiebung und daraus folgende Verschiebung kor-

respondierender Regionen kann nicht ausgeschlossen werden und würde die Genauigkeit der Korrelation verringern. Wir definierten die Klappenebene anhand dreier Messpunkte und definierten das Septum visuell. Diese Methode ähnelt dem Verfahren welches Dickfeld et al. [61] zum Vergleich der EPU und der PET/CT Daten benutzten. Sie definierten in beiden Untersuchungen drei anatomische Punkte und korrigierten die so gefundene Überlagerung visuell. Bei Anwendung dieser Methode fanden sie einen Fehler von nur $3,7 \pm 0,7$ mm. Des Weiteren werden in der EPU die elektrischen Eigenschaften des endokardial gelegenen Myokardanteils erfasst, in der PET wird hingegen ein Durchschnittswert der gesamten Myokardwand gemessen, dies würde bei rein subendokardialer Infarktlokalisierung wahrscheinlich zu einer Verzerrung der Messwerte führen. Die ^{18}F -FDG-Aufnahme müsste, da sie die komplette Myokardwand widerspiegelt, in diesem Fall relativ höher sein als die bipolaren Elektrogrammampplituden der EPU. Bei rein subepikardialen Infarkten wäre genau das Gegenteil der Fall. Schlussendlich haben wir nur die metabolische und nicht die kontraktile Myokardfunktion gemessen. Insbesondere wurde kein Vergleich erstellt, ob sich bei unseren Patienten die EF durch die Ablation veränderte.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

In Myokardsegmenten von VT-Patienten fanden wir eine signifikante Korrelation zwischen bipolaren Elektrogrammampplituden und metabolischer Vitalität. Zudem konnten wir zeigen, dass die häufig angewendete Ablationsgrenze bei 1,5mV relativ hoch ist, da in diesem Bereich in 69% der Segmente vitales Myokard nachgewiesen wurde. Es gelang jedoch nicht, einen sicher avitalen Elektrogrammampplitudenbereich zu definieren. Durch ein ausführlicheres Studiendesign könnte eine weitere Spezifizierung unserer Daten erfolgen. Ein interessanter Ansatz ist das Studiendesign von Dickfeld et al. [61]. In dieser Studie wurden zum einen PET und CT-Daten fusioniert um die Anatomie und die metabolischen Eigenschaften des Myokards in einem Bild darzustellen. Zum anderen gelang es, PET-Daten mit Daten einer EPU zu fusionieren. Über die Darstellung

des Zellmetabolismus sowohl im CT-Bild als auch im Mapping der EPU gelingt ein besserer anatomischer Vergleich. Darüber hinaus wäre mithilfe des CT auch die kontraktile Funktion des Myokards erfassbar und man könnte die metabolische, die elektrophysiologische, sowie die kontraktile Funktion innerhalb eines Myokardareals vergleichen.

Möglicherweise spiegelt eine bipolare Elektrogrammamplitude von 0,5-1,5mV tatsächlich den abnormalen Narbenrandbereich wieder, in welchem unterschiedliche Mengen vitalen Myokards anzufinden sind. Innerhalb dieses Elektrogrammamplitudenbereichs könnte dann eventuell gezeigt werden, bei welchem Grenzwert metabolisch vitales Myokard funktionslos, das heißt nicht kontraktile, ist und ohne Verlust der Pumpfunktion ablatiert werden kann. Eine gesonderte Betrachtung der elektrophysiologischen Eigenschaften von HM wäre zudem interessant. Diabetes mellitus war in unserer Studie, wie auch in der Untersuchung von Dickfeld et al. [61], kein Ausschlusskriterium. Aufgrund der potentiell schlechteren PET-Bildqualität wäre zu überlegen, Patienten mit Diabetes mellitus auszuschließen oder die PET mit Insulin-Clamp-Technik durchzuführen. Bei dieser Technik wird über eine konstante Insulininfusion und über eine dem Glukosespiegel angepassten Glukoseinfusionen versucht, ein stabiles Blutglukosekonzentrationsniveau zu erhalten. Es konnte gezeigt werden, dass diese Technik zu besserer Bildqualität beim diabetischen Patienten führt [77].

Mittels eines solch aufwendigen Studiendesigns wäre es eventuell möglich Ablationsgrenzwerte genauer zu definieren, zudem könnte eine solche Untersuchung dazu beitragen, mehr über die komplizierte Struktur von infarktgeschädigtem Myokard zu lernen. Solange keine präziseren Daten vorliegen, muss jedoch anhand unserer Daten die Empfehlung ausgesprochen werden, Ablation insbesondere in Bereich einer bipolaren Elektrogrammamplitude von 1,5mV vorsichtiger als bisher durchzuführen. Zum einen zeigten Reddy et al., dass sich die LV-Funktion nicht verschlechtert, wenn man den Grenzwert bei einer bipolaren Elektrogrammamplitude von 1,0mV setzt [73], zum anderen fanden wir bei bipolaren Elektrogrammamplituden unter 1,0mV deutlich weniger vitale Segmente als bei bipolaren Elektrogrammamplituden über 1,0mV.

5. Zusammenfassung

Viele Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt entwickeln ventrikuläre Tachykardien (VT). Bei Patienten, welche trotz Antiarrhythmikagabe an rezidivierenden Schocks oder Überstimulationen durch den Defibrillator leiden, kann im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) das arrhythmogene Gewebe durch Radiofrequenzenergie zerstört werden (Ablation). Bei der klassischen Ablationstechnik wird während der EPU das Anlaufen der VT stimuliert. Dies ist bei 90% der Patienten nicht möglich, da die VT nicht induzierbar ist oder hämodynamisch nicht toleriert wird. Bei dieser Patientenklientel wird die so genannte substratorientierte Ablation angewendet. Hierbei werden Ablationslinien im Sinusrhythmus anhand von Elektrogrammkriterien für Narben und Narbenrandgebiete gezogen. Ein wichtiges Kriterium ist hierbei die Höhe der bipolaren Elektrogrammamplitude. Ablationspunkte werden meist nur in Elektrogrammamplitudenbereichen unter 1,5mV gesetzt. Dieser Grenzwert wurde anhand geringer Fallzahlen definiert und wird nicht von allen Experten angewendet. Es wurde auch nicht geprüft, bis zu welchem Elektrogrammamplitudenbereich Myokardgewebe Vitalität aufweist. Die Etablierung eines verbindlichen Grenzwertes ist wichtig um bei der Ablation kein vitales Myokard zu zerstören, denn dies könnte die ventrikuläre Funktion zusätzlich schwächen.

Methoden: Wir führten eine EPU bei 7 VT-Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt durch und erstellten elektroanatomische Landkarten der linken Ventrikel mit Darstellung der bipolaren Elektrogrammamplituden auf der Ventrikeloberfläche. Als Referenzmethode zur Definition myokardialer Vitalität wählten wir eine Stoffwechseluntersuchung mittels Positronenemissionstomographie (PET) mit radioaktiv markierter Fluordesoxyglukose (^{18}F -FDG). Es wurde ein Bild der linksventrikulären ^{18}F -FDG-Aufnahme rekonstruiert. Beide Ventikelbilder wurden in gleicher Weise segmental aufgeteilt und korrespondierende Segmente beider Untersuchungen miteinander verglichen. So konnten die bipolare Elektrogrammamplituden mit der ^{18}F -FDG Aufnahme in 424 Segmenten (42–84 Segmente pro Patient) korreliert werden.

Ergebnisse: Die Korrelation zwischen bipolarer Elektrogrammamplitude und ^{18}F -FDG-Aufnahme ist signifikant ($p < 0,0001$) aber relativ schwach (Korrelationskoeffizient $r: 0,29$). Die ^{18}F -FDG-Aufnahme zeigte für die einzelnen Elektrogrammamplitudenbereiche erheblich überlappende Standardabweichungen, so dass keine sichere Voraussage über die Vitalität eines Bereichs gemacht werden konnte. Wir fanden keinen Elektrogrammamplitudenbereich, in welchem ausschließlich avitales Myokard vorlag. Es zeigte sich jedoch, dass der Anteil vitalen Myokards im Elektrogrammamplitudenbereich 1-1,5mV mit 69% vitalen Segmenten deutlich höher lag als im Bereich 0,5-1mV mit 41%.

Schlussfolgerung: Der häufig angewendete Ablationsgrenzwert bei 1,5mV sollte reduziert werden um weniger vitales Myokard zu abladieren und den ohnehin geschädigten Ventrikel der Patienten zu schonen. Es scheint jedoch keinen Grenzwert zu geben, bei dem sicher kein vitales Myokard abladiert wird. Deshalb darf sich die substratorientierte Ablation nicht alleine an der bipolaren Elektrogrammamplitude orientieren, sondern muss auch auf dem klinischen Verständnis der Charakteristika von Infarktnarben basieren.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Kasper, DL, E Braunwald, AS Fauci, SL Hauser, DL Longo, and JL Jameson, *Harrisons Principles of internal medicine*. 16. ed. The Tachyarrhythmias, ed. M.E. Josephson and P. Zimetbaum. 2005, New York [u.a.]: McGraw-Hill. 1342-58.
- [2] Wiesner, G, G Grimm, and E Bittner, *Vorausberechnungen des Herzinfarktgeschehens in Deutschland* Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2002. **45**(5): p. 438-45.
- [3] Löwel, H, C Meisinger, M Heier, A Hörmann, and W von Scheidt, *Herzinfarkt und koronare Sterblichkeit in Süddeutschland*. Dtsch Arztebl, 2006. **103**(10): p. A616-22.
- [4] Ting, P, TS Chua, A Wong, LL Sim, VW Tan, and TH Koh, *Trends in mortality from acute myocardial infarction in the coronary care unit*. Ann Acad Med Singapore, 2007. **36**(12): p. 974-9.
- [5] Hjelms, E, P Alstrup, PK Paulsen, U Niebuhr-Jorgensen, LI Andersen, and H Arendrup, *CABG shortly after AMI treated with thrombolysis: an analysis of the surgical group and a comparison with PTCA in the DANAMI study. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction*. Eur J Cardiothorac Surg, 1998. **13**(5): p. 555-8.
- [6] de Bakker, JM, FJ van Capelle, MJ Janse, AA Wilde, R Coronel, AE Becker, KP Dingemans, NM van Hemel, and RN Hauer, *Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation*. Circulation, 1988. **77**(3): p. 589-606.
- [7] Bogun, F, S Krishnan, M Siddiqui, E Good, JE Marine, C Schuger, H Oral, A Chugh, F Pelosi, and F Morady, *Electrogram characteristics in postinfarction ventricular tachycardia: effect of infarct age*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(4): p. 667-74.
- [8] Goldberger, Z and R Lampert, *Implantable cardioverter-defibrillators: expanding indications and technologies*. Jama, 2006. **295**(7): p. 809-18.
- [9] Schlepper, M, J Neuzner, and HF Pitschner, *Implantable cardioverter defibrillator: effect on survival*. Pacing Clin Electrophysiol, 1995. **18**(3 Pt 2): p. 569-78.
- [10] Zeppenfeld, K, P Kies, MC Wijffels, M Bootsma, L van Erven, and MJ Schalij, *Identification of successful catheter ablation sites in patients with*

ventricular tachycardia based on electrogram characteristics during sinus rhythm. Heart Rhythm, 2005. **2**(9): p. 940-50.

- [11] Binah, O and MR Rosen, *Mechanisms of ventricular arrhythmias.* Circulation, 1992. **85**(1 Suppl): p. I25-31.
- [12] Brunckhorst, C, E Delacretaz, F Duru, C Lemola, R Rosenfeldt, and R Candinas, *Radiofrequenz-Katheterablation ventrikulärer Tachykardien.* Z Kardiol, 2002. **91**(1): p. 2-15.
- [13] Khan, HH and WG Stevenson, *Activation times in and adjacent to reentry circuits during entrainment: implications for mapping ventricular tachycardia.* Am Heart J, 1994. **127**(4 Pt 1): p. 833-42.
- [14] Breithardt, G, M Borggrefe, A Martinez-Rubio, and T Budde, *Pathophysiological mechanisms of ventricular tachyarrhythmias.* Eur Heart J, 1989. **10 Suppl E**: p. 9-18.
- [15] *A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators.* N Engl J Med, 1997. **337**(22): p. 1576-83.
- [16] Gregoratos, G, J Abrams, AE Epstein, RA Freedman, DL Hayes, MA Hlatky, RE Kerber, GV Naccarelli, MH Schoenfeld, MJ Silka, SL Winters, RI Gibbons, EM Antman, JS Alpert, LF Hiratzka, DP Faxon, AK Jacobs, V Fuster, and SC Smith, Jr., *ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines).* J Cardiovasc Electrophysiol, 2002. **13**(11): p. 1183-99.
- [17] Schron, EB, DV Exner, Q Yao, LS Jenkins, JS Steinberg, JR Cook, SP Kutalek, PL Friedman, RS Bubien, RL Page, and J Powell, *Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks.* Circulation, 2002. **105**(5): p. 589-94.
- [18] Connolly, SJ, P Dorian, RS Roberts, M Gent, S Bailin, ES Fain, K Thorpe, J Champagne, M Talajic, B Coutu, GC Gronefeld, and SH Hohnloser, *Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial.* Jama, 2006. **295**(2): p. 165-71.
- [19] Zipes, DP, JP DiMarco, PC Gillette, WM Jackman, RJ Myerburg, SH Rahimtoola, JL Ritchie, MD Cheitlin, A Garson, Jr., RJ Gibbons, and et al., *Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter abla-*

tion procedures. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Intracardiac Electrophysiologic and Catheter Ablation Procedures), developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. J Am Coll Cardiol, 1995. 26(2): p. 555-73.

- [20] Strickberger, SA, KC Man, EG Daoud, R Goyal, K Brinkman, C Hasse, F Bogun, BP Knight, R Weiss, M Bahu, and F Morady, *A prospective evaluation of catheter ablation of ventricular tachycardia as adjuvant therapy in patients with coronary artery disease and an implantable cardioverter-defibrillator. Circulation, 1997. 96(5): p. 1525-31.*
- [21] Morady, F, M Harvey, SJ Kalbfleisch, R el-Atassi, H Calkins, and JJ Langberg, *Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. Circulation, 1993. 87(2): p. 363-72.*
- [22] Marchlinski, FE, DJ Callans, CD Gottlieb, and E Zado, *Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. Circulation, 2000. 101(11): p. 1288-96.*
- [23] Kottkamp, H, U Wetzel, P Schirdewahn, A Dorszewski, JH Gerds-Li, C Carbucicchio, R Kobza, and G Hindricks, *Catheter ablation of ventricular tachycardia in remote myocardial infarction: substrate description guiding placement of individual linear lesions targeting noninducibility. J Cardiovasc Electrophysiol, 2003. 14(7): p. 675-81.*
- [24] Reddy, VY, P Neuzil, M Taborsky, and JN Ruskin, *Short-term results of substrate mapping and radiofrequency ablation of ischemic ventricular tachycardia using a saline-irrigated catheter. J Am Coll Cardiol, 2003. 41(12): p. 2228-36.*
- [25] Krafchek, J, GM Lawrie, R Roberts, SA Magro, and CR Wyndham, *Surgical ablation of ventricular tachycardia: improved results with a map-directed regional approach. Circulation, 1986. 73(6): p. 1239-47.*
- [26] Scherlag, BJ, SH Lau, RH Helfant, WD Berkowitz, E Stein, and AN Damato, *Catheter technique for recording His bundle activity in man. Circulation, 1969. 39(1): p. 13-8.*
- [27] Vedel J, FR, Fontaine G, Fournial J, Grosogeat Y, *Bloc aurico-ventriculaire intrahisien définitif induit au cours d'une exploration endoventriculaire droite. Arch Mal Cœur 1979. 72: p. 107-112.*
- [28] Borggrefe, M, T Budde, A Podczeck, and G Breithardt, *High frequency alternating current ablation of an accessory pathway in humans. J Am Coll Cardiol, 1987. 10(3): p. 576-82.*

- [29]Stevenson, WG and K Soejima, *Catheter ablation for ventricular tachycardia*. Circulation, 2007. **115**(21): p. 2750-60.
- [30]Brunckhorst, CB, E Delacretaz, K Soejima, WH Maisel, PL Friedman, and WG Stevenson, *Identification of the ventricular tachycardia isthmus after infarction by pace mapping*. Circulation, 2004. **110**(6): p. 652-9.
- [31]Marchlinski, F, F Garcia, A Siadatan, W Sauer, S Beldner, E Zado, H Hsia, D Lin, J Cooper, R Verdino, E Gerstenfeld, S Dixit, A Russo, and D Callans, *Ventricular tachycardia/ventricular fibrillation ablation in the setting of ischemic heart disease*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2005. **16 Suppl 1**: p. S59-70.
- [32]Schmitt, C, I Deisenhofer, and B Zrenner, *Catheter ablation of cardiac arrhythmias: A practical approach*. Ventricular tachycardia, ed. J. Schreieck, et al. 2006, Darmstadt: Steinkopf. 183-210.
- [33]Arenal, A, E Glez-Torrecilla, M Ortiz, J Villacastin, J Fdez-Portales, E Sousa, S del Castillo, L Perez de Isla, J Jimenez, and J Almendral, *Ablation of electrograms with an isolated, delayed component as treatment of unmappable monomorphic ventricular tachycardias in patients with structural heart disease*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(1): p. 81-92.
- [34]Arenal, A, S del Castillo, E Gonzalez-Torrecilla, F Atienza, M Ortiz, J Jimenez, A Puchol, J Garcia, and J Almendral, *Tachycardia-related channel in the scar tissue in patients with sustained monomorphic ventricular tachycardias: influence of the voltage scar definition*. Circulation, 2004. **110**(17): p. 2568-74.
- [35]Volkmer, M, F Ouyang, F Deger, S Ernst, M Goya, D Bansch, K Berodt, KH Kuck, and M Antz, *Substrate mapping vs. tachycardia mapping using CARTO in patients with coronary artery disease and ventricular tachycardia: impact on outcome of catheter ablation*. Europace, 2006. **8**(11): p. 968-76.
- [36]Calkins, H, A Epstein, D Packer, AM Arria, J Hummel, DM Gilligan, J Trusso, M Carlson, R Luceri, H Kopelman, D Wilber, JM Wharton, and W Stevenson, *Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy: results of a prospective multicenter study*. Cooled RF Multi Center Investigators Group. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(7): p. 1905-14.
- [37]Underwood, SR, JJ Bax, J vom Dahl, MY Henein, J Knuuti, AC van Rossum, ER Schwarz, JL Vanoverschelde, EE van der Wall, and W Wijns, *Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2004. **25**(10): p. 815-36.

- [38]Bing, RJ, *Cardiac Metabolism*. Physiol Rev, 1965. **45**: p. 171-213.
- [39]Bax, JJ, FC Visser, A van Lingen, JH Cornel, PM Fioretti, and EE van der Wall, *Metabolic imaging using F18-fluorodeoxyglucose to assess myocardial viability*. Int J Card Imaging, 1997. **13**(2): p. 145-55; discussion 157-60.
- [40]Kasper, DL, E Braunwald, AS Fauci, SL Hauser, DL Longo, and JL Jameson, *Harrisons Principles of internal medicine*. 16. ed. Noninvasive cardiac imaging: echocardiography, nuclear cardiology and MRI/ CT imaging, ed. R.A. Nishimura, et al. 2005, New York [u.a.]: McGraw-Hill. 1320-7.
- [41]Schwaiger, M and C Pirich, [*Positron emission tomography*]. Z Kardiol, 2000. **89 Suppl 1**: p. 59-66.
- [42]Heusch, G, R Schulz, and SH Rahimtoola, *Myocardial hibernation: a delicate balance*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. **288**(3): p. H984-99.
- [43]Depre, C, JE Tomlinson, RK Kudej, V Gaussin, E Thompson, SJ Kim, DE Vatner, JN Topper, and SF Vatner, *Gene program for cardiac cell survival induced by transient ischemia in conscious pigs*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(16): p. 9336-41.
- [44]Fallavollita, JA, BJ Malm, and JM Canty, Jr., *Hibernating myocardium retains metabolic and contractile reserve despite regional reductions in flow, function, and oxygen consumption at rest*. Circ Res, 2003. **92**(1): p. 48-55.
- [45]Fallavollita, JA, BJ Perry, and JM Canty, Jr., *18F-2-deoxyglucose deposition and regional flow in pigs with chronically dysfunctional myocardium. Evidence for transmural variations in chronic hibernating myocardium*. Circulation, 1997. **95**(7): p. 1900-9.
- [46]Gerber, BL, FF Ordoubadi, W Wijns, JL Vanoverschelde, MJ Knuuti, M Janier, P Melon, PK Blanksma, A Bol, JJ Bax, JA Melin, and PG Camici, *Positron emission tomography using(18)F-fluoro-deoxyglucose and euglycaemic hyperinsulinaemic glucose clamp: optimal criteria for the prediction of recovery of post-ischaemic left ventricular dysfunction. Results from the European Community Concerted Action Multicenter study on use of(18)F-fluoro-deoxyglucose Positron Emission Tomography for the Detection of Myocardial Viability*. Eur Heart J, 2001. **22**(18): p. 1691-701.
- [47]Callans, DJ, JF Ren, J Michele, FE Marchlinski, and SM Dillon, *Electro-anatomic left ventricular mapping in the porcine model of healed anterior myocardial infarction. Correlation with intracardiac echocardiography and pathological analysis*. Circulation, 1999. **100**(16): p. 1744-50.

- [48]Kornowski, R, MK Hong, L Gepstein, S Goldstein, S Ellahham, SA Ben-Haim, and MB Leon, *Preliminary animal and clinical experiences using an electromechanical endocardial mapping procedure to distinguish infarcted from healthy myocardium*. *Circulation*, 1998. **98**(11): p. 1116-24.
- [49]Hsia, HH, DJ Callans, and FE Marchlinski, *Characterization of endocardial electrophysiological substrate in patients with nonischemic cardiomyopathy and monomorphic ventricular tachycardia*. *Circulation*, 2003. **108**(6): p. 704-10.
- [50]Sra, J, A Bhatia, A Dhala, Z Blanck, S Deshpande, R Cooley, and M Akhtar, *Electroanatomically guided catheter ablation of ventricular tachycardias causing multiple defibrillator shocks*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2001. **24**(11): p. 1645-52.
- [51]Wroblewski, D, C Houghtaling, ME Josephson, JN Ruskin, and VY Reddy, *Use of electrogram characteristics during sinus rhythm to delineate the endocardial scar in a porcine model of healed myocardial infarction*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003. **14**(5): p. 524-9.
- [52]Gepstein, L, A Goldin, J Lessick, G Hayam, S Shpun, Y Schwartz, G Hakim, R Shofty, A Turgeman, D Kirshenbaum, and SA Ben-Haim, *Electromechanical characterization of chronic myocardial infarction in the canine coronary occlusion model*. *Circulation*, 1998. **98**(19): p. 2055-64.
- [53]Smeets, JL, SA Ben-Haim, LM Rodriguez, C Timmermans, and HJ Wellens, *New method for nonfluoroscopic endocardial mapping in humans: accuracy assessment and first clinical results*. *Circulation*, 1998. **97**(24): p. 2426-32.
- [54]Gepstein, L, G Hayam, and SA Ben-Haim, *A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results*. *Circulation*, 1997. **95**(6): p. 1611-22.
- [55]Phelps, ME, EJ Hoffman, C Selin, SC Huang, G Robinson, N MacDonald, H Schelbert, and DE Kuhl, *Investigation of [18F]2-fluoro-2-deoxyglucose for the measure of myocardial glucose metabolism*. *J Nucl Med*, 1978. **19**(12): p. 1311-9.
- [56]Baer, FM, E Voth, CA Schneider, P Theissen, H Schicha, and U Sechtem, *Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability*. *Circulation*, 1995. **91**(4): p. 1006-15.

- [57]Melon, PG, CM de Landsheere, C Degueldre, JL Peters, HE Kulbertus, and LA Pierard, *Relation between contractile reserve and positron emission tomographic patterns of perfusion and glucose utilization in chronic ischemic left ventricular dysfunction: implications for identification of myocardial viability*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(7): p. 1651-9.
- [58]Hoffmeister, HM, U Helber, A Franow, U Feine, R Bares, L Seipel, and W Muller-Schauenburg, *ECG-gated 18F-FDG positron emission tomography*. Int J Cardiovasc Imaging, 2002. **18**(5): p. 363-72.
- [59]Nonogi, H, S Miyazaki, Y Goto, Y Ishida, T Uehara, and T Nishimura, *Efficacy and limitation of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography during fasting to assess myocardial viability in the acute phase of myocardial infarction*. Intern Med, 1998. **37**(8): p. 653-61.
- [60]Toyama, T, H Hoshizaki, R Seki, N Isobe, S Oshima, K Taniguchi, K Higuchi, H Seki, T Hatori, M Kurabayashi, and K Endo, *Evaluation of myocardial viability following acute myocardial infarction using 201Tl SPECT after thallium-glucose-insulin infusion--comparison with 18F-FDG positron emission tomography*. Ann Nucl Med, 2004. **18**(6): p. 463-8.
- [61]Dickfeld, T, P Lei, V Dilsizian, J Jeudy, J Dong, A Voudouris, R Peters, M Saba, R Shekhar, and S Shorofsky, *Integration of Three-Dimensional Scar Maps for Ventricular Tachycardia Ablation With Positron Emission Tomography-Computed Tomography*. J Am Coll Cardiol Img, 2008. **1**(1): p. 73-82.
- [62]Bonow, RO, *Identification of viable myocardium*. Circulation, 1996. **94**(11): p. 2674-80.
- [63]Baumgartner, H, G Porenta, YK Lau, M Wutte, U Klaar, M Mehrabi, RJ Siegel, J Czernin, G Laufer, H Sochor, H Schelbert, MC Fishbein, and G Maurer, *Assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography, positron emission tomography and thallium-201 SPECT: correlation with histopathology in explanted hearts*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(6): p. 1701-8.
- [64]Auerbach, MA, H Schoder, C Hoh, SS Gambhir, S Yaghoubi, JW Sayre, D Silverman, ME Phelps, HR Schelbert, and J Czernin, *Prevalence of myocardial viability as detected by positron emission tomography in patients with ischemic cardiomyopathy*. Circulation, 1999. **99**(22): p. 2921-6.
- [65]Kornowski, R, MK Hong, and MB Leon, *Comparison between left ventricular electromechanical mapping and radionuclide perfusion imaging for detection of myocardial viability*. Circulation, 1998. **98**(18): p. 1837-41.
- [66]Koch, KC, J vom Dahl, M Wenderdel, B Nowak, WM Schaefer, A Sasse, C Stellbrink, U Buell, and P Hanrath, *Myocardial viability assessment by*

endocardial electroanatomic mapping: comparison with metabolic imaging and functional recovery after coronary revascularization. J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(1): p. 91-8.

- [67]Schwarz, ER, J Schaper, J vom Dahl, C Althoefer, B Grohmann, F Schoendube, FH Sheehan, R Uebis, U Buell, BJ Messmer, W Schaper, and P Hanrath, *Myocyte degeneration and cell death in hibernating human myocardium.* J Am Coll Cardiol, 1996. **27**(7): p. 1577-85.
- [68]Reinhardt, M, U Ganschow, E Vester, A Wirrwar, B Strauer, H Vosberg, and H-W Müller-Gärtner, *Mismatch between glucose metabolism and perfusion in arrhythmogenic foci of patients with ventricular tachycardias.* Eur J Nucl Med 1994. **21**(8): p. 726.
- [69]Bito, V, FR Heinzl, F Weidemann, C Dommke, J van der Velden, E Verbeke, P Claus, B Bijns, I De Scheerder, GJ Stienen, GR Sutherland, and KR Sipido, *Cellular mechanisms of contractile dysfunction in hibernating myocardium.* Circ Res, 2004. **94**(6): p. 794-801.
- [70]Kaprielian, RR, M Gunning, E Dupont, MN Sheppard, SM Rothery, R Underwood, DJ Pennell, K Fox, J Pepper, PA Poole-Wilson, and NJ Severs, *Downregulation of immunodetectable connexin43 and decreased gap junction size in the pathogenesis of chronic hibernation in the human left ventricle.* Circulation, 1998. **97**(7): p. 651-60.
- [71]Pinski, SL, Q Yao, AE Epstein, S Lancaster, HL Greene, A Pacifico, JR Cook, R Jadonath, and RA Marinchak, *Determinants of outcome in patients with sustained ventricular tachyarrhythmias: the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) study registry.* Am Heart J, 2000. **139**(5): p. 804-13.
- [72]Callans, DJ, JF Ren, N Narula, J Michele, FE Marchlinski, and SM Dillon, *Effects of linear, irrigated-tip radiofrequency ablation in porcine healed anterior infarction.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2001. **12**(9): p. 1037-42.
- [73]Reddy, VY, MR Reynolds, P Neuzil, AW Richardson, M Taborsky, K Jongnarangsin, S Kralovec, L Sediva, JN Ruskin, and ME Josephson, *Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy.* N Engl J Med, 2007. **357**(26): p. 2657-65.
- [74]Singh, BN and EM Vaughan Williams, *The effect of amiodarone, a new anti-anginal drug, on cardiac muscle.* Br J Pharmacol, 1970. **39**(4): p. 657-67.
- [75]Kasai, A, F Anselme, WS Teo, A Cribier, and N Saoudi, *Comparison of effectiveness of an 8-mm versus a 4-mm tip electrode catheter for radiofrequency ablation of typical atrial flutter.* Am J Cardiol, 2000. **86**(9): p. 1029-32, A10.

- [76]Soejima, K, E Delacretaz, M Suzuki, CB Brunckhorst, WH Maisel, PL Friedman, and WG Stevenson, *Saline-cooled versus standard radiofrequency catheter ablation for infarct-related ventricular tachycardias*. *Circulation*, 2001. **103**(14): p. 1858-62.
- [77]Vitale, GD, RA deKemp, TD Ruddy, K Williams, and RS Beanlands, *Myocardial glucose utilization and optimization of (18)F-FDG PET imaging in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction*. *J Nucl Med*, 2001. **42**(12): p. 1730-6.

Danksagung

Herrn PD. Dr. med. Schreieck danke ich für die Überlassung des interessanten Themas sowie für die geduldige und kompetente Betreuung.

Bei Herrn Dr. med. Reimold möchte ich für Beratung und konstruktive Kritik in nuklearmedizinischen Fragestellungen bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Fliegner für die Beratung in Statistikfragen bedanken.

Besonders danke ich meinen Freunden Herrn Dr. med. Löffler, Frau Schöllkopf und Frau Bretscheider sowie meiner Mutter für die moralische Unterstützung und die Hilfe beim Korrektur lesen.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Alexandra Christine Schwegler
Geburtsdatum: 07.02.1982
Geburtsort: Böblingen
Eltern: Siegfried Schwegler
Christine Schwegler geborene Tyralla

Schule:

1988 – 1992 Joseph-Hayden Grundschule Rohrau
1992 – 2001 Schickhardt Gymnasium Herrenberg

Freiwilliges Soziales Jahr:

2001 – 2002 im Krankenhaus der Stiftung: Arco Iris in La Paz, (Bolivien)

Studium:

Seit WS 2002 Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
02.09.2004 Physikum
16.06.2009 Staatsexamen