

**Elektrophysiologische invasive Charakterisierung der  
Arrhythmogenität von Narbenarealen in der kontrast-  
verstärkten Magnetresonanztomographie bei Patienten  
mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Maier, Johannes Thomas**

**2014**

Dekan: Herr Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Herr Privatdozent Dr. J. Schrieck

2. Berichterstatterin: Frau Professor Dr. K. Klingel

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1 Nicht-ischämische Kardiomyopathien .....	5
1.2 Ventrikuläre Tachykardien bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie .....	7
1.2.1 Häufigkeit.....	7
1.2.2 Pathophysiologie .....	7
1.2.3 Plötzlicher Herztod .....	9
1.3 Risikostratifizierung bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie.....	10
1.3.1 Kontrastverstärkte kardiale Magnetresonanztomographie .....	12
1.3.2 Elektrophysiologische Untersuchung .....	16
1.4 Arbeitshypothese und Fragestellung der Studie.....	20
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>22</b>
2.1 Charakterisierung der Studienpopulation .....	22
2.1.1 Diagnosestellung der nicht-ischämischen Kardiomyopathie .....	24
2.1.2 Koronarangiographie und transthorakale Echokardiographie .....	24
2.1.3 Kardiale Magnetresonanztomographie.....	24
2.1.4 Elektrophysiologische Untersuchung und Mapping.....	25
2.1.5 Postinterventionelle Analyse der Elektrogramme.....	27
2.1.6 9-Segment Modell des linken Ventrikels .....	28
2.1.7 Referenzwerte für Abnormität im elektroanatomischen Mapping.....	29
2.2 Statistische Analyse .....	31
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>32</b>
3.1 Charakterisierung der Studienpopulation .....	32
3.2 Kontrastverstärkte kardiale Magnetresonanztomographie .....	34
3.2.1 Häufigkeit Late Gadolinium Enhancement .....	35
3.2.2 Verteilung des Late Gadolinium Enhancement .....	35
3.2.3 Verteilungsmuster des Late Gadolinium Enhancement .....	37
3.3 Charakterisierung intrakardialer Elektrogramme .....	38
3.3.1 Darstellung der einzelnen Elektrogrammcharakteristika .....	38
3.3.2 Elektroanatomisch auffällige Segmente .....	43
3.3.3 Zusammenschau der untersuchten Elektrogrammcharakteristika .....	47

3.4	Übereinstimmung elektroanatomisches Mapping und Magnetresonanztomographie.....	48
3.5	Programmierte Ventrikelstimulation.....	49
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>52</b>
4.1	Late Gadolinium Enhancement in der Magnetresonanztomographie .....	53
4.2	Elektroanatomisches Voltage Mapping .....	54
4.3	Korrelation Late Gadolinium Enhancement und elektroanatomisches Mapping.....	56
4.4	Programmierte Ventrikelstimulation.....	57
4.5	Limitationen .....	59
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>66</b>
<b>8</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>67</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>69</b>
<b>10</b>	<b>Veröffentlichungen.....</b>	<b>79</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>80</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Nicht-ischämische Kardiomyopathien

Die American Heart Association definiert Kardiomyopathien folgendermaßen [2]: *»Kardiomyopathien sind eine heterogene Gruppe von Krankheiten des Herzmuskels, die mit mechanischen und/oder elektrischen Funktionsstörungen einhergehen und üblicherweise (aber nicht zwingend) eine unangemessene Hypertrophie oder Dilatation der Herzkammern verursachen. Ihre Ursachen sind vielfältig und häufig genetisch bedingt. Kardiomyopathien begrenzen sich entweder auf das Herz oder sind Teil einer allgemeinen Systemerkrankung, führen oft zu kardiovaskulär bedingten Todesfällen oder einer fortschreitenden Behinderung durch Herzversagen.«* Weiterhin unterteilt die AHA die Kardiomyopathien in primäre und sekundäre Formen. Erstere beschränken sich auf den Herzmuskel und sind genetisch bzw. nicht-genetisch bedingt oder aber erworben. Letztere stellen eine Manifestation am Herzen bei zugrunde liegender System- oder Multiorganerkrankung dar [2]. Nicht-ischämische Kardiomyopathien (NICM) sind dadurch gekennzeichnet, dass ihnen keine ischämische Genese wie z.B. bei koronarer Herzerkrankung (KHK) oder nach Herzinfarkt zugrunde liegt. Zu den NICM zählen u.a. die dilatative Kardiomyopathie (DCM), hypertrophische Kardiomyopathie, restriktive Kardiomyopathie und die arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie. Die nicht-ischämischen Kardiomyopathien sind für etwa ein Drittel aller Herzinsuffizienzfälle verantwortlich und gehen mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einher. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt um 60% [3]. Im Folgenden wird die dilatative Kardiomyopathie nun etwas näher beleuchtet, da diese die häufigste Form der nicht-ischämischen Kardiomyopathien darstellt [4].

Die DCM ist gekennzeichnet durch eine Dilatation der Ventrikel und eine gestör-

te Kontraktilität des linken oder beider Ventrikel, wobei dem definitionsgemäß keine KHK, Klappenanomalie oder Erkrankung des Perikards zugrunde liegt [5]. Histologisch kommt es zu einer progressiven Fibrosierung mit Untergang von Myozyten [6]. Die Ätiologie der DCM ist unterschiedlich. Sie gilt als idiopathisch, wenn sie bei einem einzelnen Familienmitglied und ohne erkennbare Ursache auftritt oder aber als familiär, wenn sie bei mindestens zwei Familienmitgliedern auftritt. Letzteres trifft in etwa 20-48% der Fälle zu und wird als familiäre dilatative Kardiomyopathie bezeichnet [7]. Ebenso ist eine infektiologische, immunologische oder toxische Genese möglich [8]. Hier spielen beispielsweise Coxsackieviren, Adenoviren, Herpesviren (Epstein-Barr Virus, Humanes Herpesvirus-6, humanes Cytomegalievirus), Parvovirus B19, aber auch diverse Bakterien (Borrelien) eine Rolle. Unter den Toxinen sind v.a. Alkohol (Ethanol), Chemotherapeutika und diverse Metalle für die Entstehung einer DCM verantwortlich. Auch Mitochondriopathien und Myopathien können ursächlich sein [2,5,7]. Des Weiteren können Überlastungen des Myokards im Sinne einer hypertensiven Herzerkrankung oder eine tachykardiebedingte Kardiomyopathie in der Pathogenese der Herzmuskelalteration eine Rolle spielen oder gar eine Eigenständigkeit erwerben (wie z.B. die Tachymyopathie) und dem Erscheinungsbild der dilatativen Kardiomyopathie ähneln. Die Inzidenz für die DCM wird mit 7/100000/Jahr angegeben, wobei wohl eine hohe Dunkelziffer besteht. Die Prävalenz liegt bei 1:2500. Daher zählt die DCM zu den führenden Ursachen für Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen und ist gar der häufigste Anlass für eine Herztransplantation [2,7]. Die Patienten leiden unter einer progredienten Herzinsuffizienz, ventrikulären sowie supraventrikulären Arrhythmien bis zum Kammerflimmern (VF), Erregungsleitungsstörungen und Thrombembolien. Auch können sie einen plötzlichen Herztod (PHT) erleiden [2]. Rhythmusstörungen werden dabei von den Patienten oftmals als Palpitationen wahrgenommen [7].

## **1.2 Ventrikuläre Tachykardien bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie**

### **1.2.1 Häufigkeit**

Das Auftreten ventrikulärer Tachykardien (VT) ist häufig bei NICM. Insgesamt liegt der Anteil an Patienten mit NICM, bei denen nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien (nsVT) registriert werden können, zwischen 33-60% [9-14].

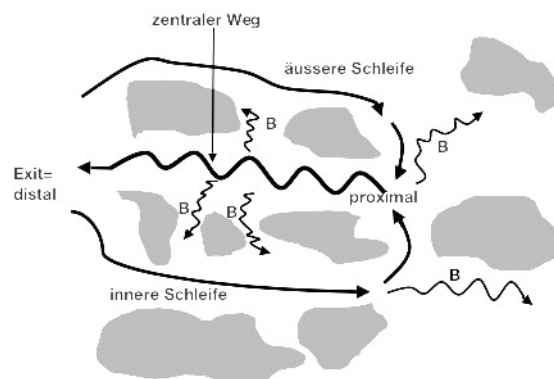
In einer breit angelegten Untersuchung von Boriani et al. [12], in der insgesamt 421 Patienten, davon 129 mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie (hier: DCM), eingeschlossen wurden, lag die Inzidenz für das Auftreten von VTs bei NICM sogar höher als bei ischämischen Kardiomyopathien (ICM), (35,7 vs. 22,9%). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Streitner und Kollegen [13] in einer aktuellen multizentrischen Studie mit 652 Patienten, davon 203 mit DCM: Im Beobachtungszeitraum von  $55,9 \pm 33,9$  Monaten betrug die Inzidenz für VTs und VF Episoden in der DCM Gruppe 32,5% gegenüber 26,3% in der ICM Gruppe.

### **1.2.2 Pathophysiologie**

Rhythmusstörungen des Herzens liegen Störungen der Impulsbildung oder Störungen der Erregungsausbreitung zugrunde. Zu jener zählen abnorme Automatie sowie getriggerte Aktivität. Zu letzteren hingegen gehören die Reentryarrhythmien. Unter physiologischen Bedingungen wird eine neuerliche Aktivierung der Myokardzellen im selben Zyklus durch die schnelle Erregungsausbreitung und eine lange Refraktärzeit verhindert. Trifft nun aber aufgrund von Störungen der Erregungsausbreitung und inhomogener Erregungsrückbildung eine Aktivierungswelle auf bereits wieder erregbares Myokard, kann dieses abermals aktiviert werden (Reentry). Die Kreiserregung kann dabei entlang anatomisch definierter Bahnen ablaufen oder aber funktionell determiniert sein [15]. Dieser

Mechanismus der kreisenden Erregung (Reentry, Abb. 1) ist insbesondere bei ischämischer Kardiomyopathie gut verstanden [16,17]. Für die Entstehung und die Aufrechterhaltung eines Reentrykreises müssen mehrere Bedingungen erfüllt sein: Zum einen benötigt es mindestens zwei funktionell getrennte Wege für die Erregungsausbreitung. Dabei muss ein unidirektionaler Leitungsblock vorliegen. Zum anderen muss die Erregungsausbreitung verzögert sein, so dass das Myokard im zuvor blockierten Ausbreitungsweg die Refraktärzeit überwinden kann [17].

In einem Narbenareal sind genau diese Voraussetzungen gegeben (Abb. 1).



**Abb. 1: Reentrykreislauf, schematische Darstellung.** Der zentrale Weg entspricht einem Narbengebiet, welches sich durch langsame Erregungsleitung auszeichnet. Der Erregungskreis kann sich nun über die äußere bzw. innere Schleife wieder zum proximalen Eintrittspunkt schließen. Werden zum Zeitpunkt des Austritts am Exit gesunde Myokardanteile angetroffen, die ihre absolute Refraktärzeit bereits überwunden haben, werden sie erneut erregt. Bystanderareale (B) zeichnen sich ebenfalls durch verlangsamte Erregungsausbreitung aus, haben aber keinen direkten Bezug zum Reentrykreislauf. Aus [18].

Weit weniger ist hierüber bei nicht-ischämischen Kardiomyopathien bekannt. Man geht davon aus, dass es bei diesen unterschiedliche Entstehungsmechanismen ventrikulärer Tachykardien gibt. Oft sind sie wohl auch hier durch ein narbenassoziiertes Reentry bedingt, seltener durch Bundle Branch Reentry und bei Fehlen von Narbenarealen auch durch eine fokale Automatie [17,19-21]. Bei Patienten mit DCM finden sich in Autopsiestudien dabei aber weniger zusammenhängende Narbenareale als vielmehr versprengte Formationen myokardialer Fibrose [22]. Dennoch ist eine Kreiserregung typisch. In einer Studie mit 26 Patienten mit NICM fanden Delacretaz und Kollegen in 62% der Fälle einen narbenbedingten Reentry Mechanismus ursächlich für aufgetretene VTs. In



19% lag ein Bundle Branch Reentry und in 27% eine fokale Automatie zugrunde [20]. Anderson et al. beschreiben eine Korrelation des Ausmaßes der myokardialen Fibrosierung und der Abnormität der Leitungsqualität [23]. Auch gibt es Evidenz dafür, dass das Vorhandensein einer myokardialen Fibrose sowohl in Zusammenhang mit dem Auftreten als auch mit der Induzierbarkeit von VTs steht [24-26]. Letztlich ist aber festzuhalten, dass derzeit über das tatsächliche elektrophysiologische Substrat für VTs bei NICM noch wenig bekannt ist.

### **1.2.3 Plötzlicher Herztod**

Unter einem plötzlichen Herztod (PHT) versteht man den unerwarteten natürlichen Tod aufgrund einer kardialen Ursache, wobei die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Eintritt des Todes kürzer als eine Stunde ist [27]. Der PHT ist eine der häufigsten Todesursachen überhaupt, so liegen z.B. die Schätzungen für die USA bei 184000-450000 Fällen pro Jahr, was 15% der Gesamtmortalität entspricht [28]. In Deutschland geht man von einer jährlichen Inzidenz von 70000-100000 aus. Der Einsatz eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) verbessert dabei das Outcome der Patienten. Dies geht allerdings mit hohen Kosten und mit der Gefahr von Komplikationen einher. Auch besteht ein hohes Ausmaß an Übertherapie [29]. Damit hat der PHT nicht nur medizinisch, sondern auch ökonomisch eine große Bedeutung [30].

Ein PHT ist in 40% der Fälle todesursächlich bei Patienten mit NICM [3]. Es besteht also ein hohes Risiko für einen PHT. Dabei bedingt allein die DCM etwa 10% der Todesfälle [27,31]. Der PHT kann sich in Folge einer ventrikulären Tachykardie, Kammerflimmern, pulslosen elektrischen Aktivität oder Asystolie ereignen [32]. Dabei steigt das Risiko für einen PHT mit der Zunahme der Herzinsuffizienz [33].

Kadish und Kollegen [34] zeigten in der breit angelegten »Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE)« Studie mit 458 Patienten, dass der Einsatz eines ICD bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz infolge einer NICM das Risiko für einen PHT in Folge von Arrhythmien verringert. Es fand sich eine Risikoreduktion von 35%. Diese Zahlen verdeutlichen,

dass ein routinemäßiger Einsatz eines ICD bei Patienten mit NICM und entsprechend geringer linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) nicht sinnvoll ist. Die Beurteilung des individuellen Risikos für einen PHT und damit die Indikationsstellung für die Implantation eines ICD gestaltet sich derzeit jedoch äußerst schwierig.

### **1.3 Risikostratifizierung bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie**

Bisher konnten einige klinische Parameter identifiziert werden, die Aussagen über das Outcome von Patienten mit NICM erlauben. Dazu gehören das Patientenalter, männliches Geschlecht, Ausmaß der linksventrikulären Dysfunktion und Laborparameter wie das natriuretische Peptid und das Troponin [35]. Auch fanden Coughlin und Kollegen [36] in einem Kollektiv von mehr als 350000 Patienten mit DCM eigentlich klassische KHK-Risikoparameter wie Diabetes mellitus, diastolischen Bluthochdruck und Nikotinabusus als unabhängige Parameter für die Mortalität. Das natriuretische Peptid (hier: BNP) ist ausführlich untersucht und kann helfen, Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz schnell zu identifizieren [37]. Maeda et al. [38] wiesen in einem gemischten Kollektiv mit Herzinsuffizienz eine prädiktive Wertigkeit der Bestimmung der Serumkonzentration von BNP nach. Berger und Kollegen [39] beschreiben BNP als einen unabhängigen Prädiktor für das Auftreten eines PHT bei chronischer Herzinsuffizienz, so dass dieser Marker sogar behilflich sein könnte, Patienten zu identifizieren, die vom Einsatz eines ICD profitieren. Ebenso ist die Serumkonzentration des herzspezifischen Troponins ein spezifischer und hochsensitiver Marker für myokardiale Schädigung und insbesondere bei ischämischer Genese einer Herzinsuffizienz gut erforscht [40]. In den letzten Jahren konnte jedoch gezeigt werden, dass auch bei nicht-ischämisch bedingter Herzinsuffizienz die Serumkonzentrationen sowohl des herzspezifischen Troponins I als auch des Troponins T erhöht sind. Demnach korrelieren erhöhte Troponinwerte sowohl mit dem

Ausmaß der Herzinsuffizienz als auch mit der Prognose [40,41]. Eine verschlechterte Herzfunktion geht mit dauerhaft erhöhten Troponinwerten einher. Ebenso zeigen wieder abnehmende Troponinwerte eine klinische Besserung an [42]. Durch wiederholte Troponin Messungen können so ggf. Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil, also zunehmender ventrikulärer Dysfunktion oder gar dem Risiko für einen PHT, identifiziert werden [43,44].

Die Risikostratifizierung bei Patienten mit NICM – und damit die Einschätzung des individuellen Risikos – bleibt dennoch hochproblematisch. Dementsprechend wird das Risiko für einen PHT und damit einhergehend die Indikationsstellung für die Implantation eines ICD rege diskutiert. Die gegenwärtigen Empfehlungen definieren eine LVEF  $\leq 35\%$  als Cut-Off Wert für den Einsatz eines ICD zur Primärprävention [45]. Auf der einen Seite kann dies zu einer Übertherapie in diesem Patientenkollektiv führen [46]. Auf der anderen Seite erhalten aber evtl. Risikopatienten, deren LVEF höher liegt, keine adäquate Prävention [47]. Mittlerweile mehren sich die Anzeichen dafür, dass die LVEF allein hier kein ausreichendes Kriterium zur Beurteilung des Nutzens einer ICD-Versorgung darstellt. Es konnte gezeigt werden, dass die LVEF weder sensitiv noch spezifisch genug für die Beurteilung des Risikos für einen PHT ist [48]. Insbesondere ist bei NICM das Risiko für arrhythmogene Ereignisse bisher kaum verstanden. Auch über das eigentliche elektrophysiologische Substrat bei NICM ist nur wenig bekannt [49]. Demnach ist es erstrebenswert, weitere Parameter zu eruieren, die es ermöglichen, das individuelle Risiko eines Patienten mit NICM zu beurteilen, um ihn so durch den Einsatz eines ICD möglicherweise vor einem PHT bewahren zu können.

Zur Einschätzung des Risikos für Patienten mit einer NICM stehen diverse nicht-invasive und invasive Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Zu jenen zählen die Echokardiographie, das Elektrokardiogramm, die kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) und mit Einschränkungen auch die Computertomographie. Zu letzteren gehören die Koronarangiographie und die elektrophysiologische Untersuchung bzw. die programmierte Ventrikelstimulation (PVS). Der Nutzen der PVS für die Risikostratifizierung konnte in Studien belegt werden. Demnach korreliert die Induzierbarkeit von VTs während der PVS mit

dem späteren spontanen Auftreten von VTs und auch mit dem Gesamtüberleben [50,51].

Zur elektrophysiologischen Charakterisierung des arrhythmogenen Substrats bei NICM können gegebenenfalls auch ein elektroanatomisches Voltage Mapping und in diesem Zuge erhobene Elektrogramminformationen herangezogen werden [49]. Diese Methode ist jedoch nicht zur Risikostratifizierung bei NICM etabliert, sondern findet Anwendung bei der Lokalisation und Ablation von VTs. Bei NICM gibt es Hinweise dafür, dass Rhythmusstörungen und deren Entstehung in engem Zusammenhang mit Auffälligkeiten im elektroanatomischen Mapping stehen [21,49]. Hsia et al. [49] konnten eine Korrelation zwischen dem Ursprung von VTs bei Patienten mit NICM und dem Vorhandensein von Low-Voltage Arealen im elektroanatomischen Mapping zeigen.

Da die Kardio-MRT, die PVS und das elektroanatomische Voltage Mapping für die vorliegende Arbeit von besonderer Bedeutung sind, werden deren Grundlagen und auch deren potenzieller Beitrag zur Risikostratifizierung im Folgenden näher betrachtet.

### **1.3.1 Kontrastverstärkte kardiale Magnetresonanztomographie**

Die kardiale Magnetresonanztomographie ist ein Schnittbildverfahren, das hochaufgelöste Bilder in beliebiger Orientierung ermöglicht, ohne dabei den Patienten einer Strahlenbelastung auszusetzen. Weitere Vorteile sind eine gute Reproduzierbarkeit und ein hoher Weichteilkontrast, welcher sich durch Kontrastmittel noch weiter verbessern lässt [52]. Diese Untersuchungstechnik ermöglicht es zudem, in einem Arbeitsschritt Aussagen über die Herzfunktion, die Perfusionsreserve, Klappeninsuffizienzen und auch die Gewebebeschaffenheit treffen zu können [52-54]. Derzeit ist die Kardio-MRT der Goldstandard zur Bestimmung kardialer Volumina und der linksventrikulären Funktion [6].

Die kontrastmittelverstärkte Kardio-MRT bietet eine Hilfestellung zur Einschätzung des Risikos bei Vorliegen einer NICM [3]. Mittels Kardio-MRT können myokardiale Schädigungen dargestellt und quantifiziert werden, ohne dabei ausschließlich auf ein invasives Verfahren angewiesen zu sein [52,53]. Studien ha-

ben gezeigt, dass bei Postinfarktpatienten das Ausmaß eines Late Gadolinium Enhancement (LGE) im Kardio-MRT ein guter Prädiktor für das Auftreten spontaner VTs ist [55,56]. Aber auch bei etwa 30% aller NICM Patienten tritt eine Fibrose auf, die mittels Kardio-MRT als LGE sichtbar gemacht werden kann und welche ein Indikator für das Auftreten von VTs oder eines PHT sein kann. Die Fibrosierung stellt zudem einen Prädiktor im Hinblick auf die Gesamtsterblichkeit und die Hospitalisierungsrate bei NICM dar [3,29].

Nazarian et al. [24] zeigten, dass eine Fibrosierung zwischen 26% und 75% der Wanddicke eine erhöhte Induzierbarkeit für ventrikuläre Tachykardien mit sich bringt. Diese Erkenntnis kann zu einer Verbesserung der Identifikation von Hochrisikopatienten führen. Yokokawa und Kollegen [26] wiesen nach, dass bei DCM Patienten mit ausgedehnten Enhancements im Kardio-MRT häufiger anhaltende VTs induzierbar sind.

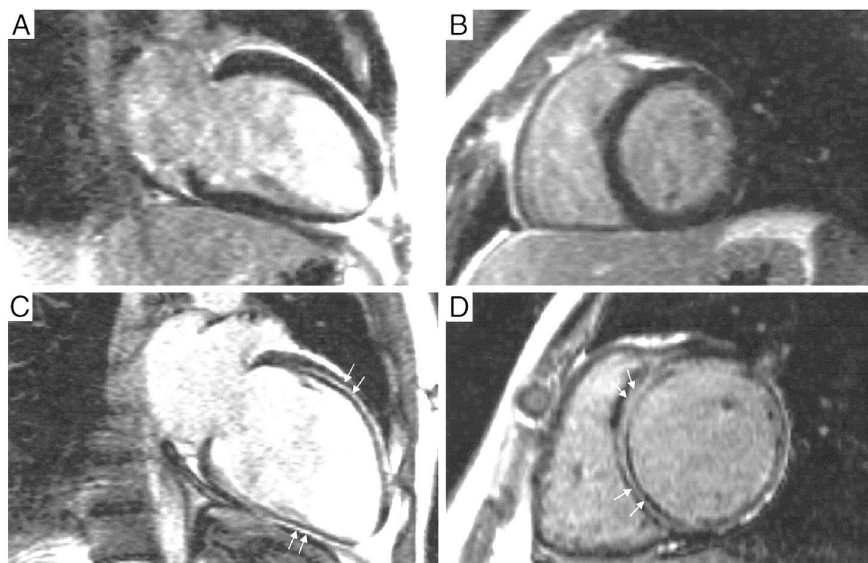
Aus einem anderen Blickwinkel betrachtet stellte sich heraus, dass das Fehlen eines LGE ein guter Prädiktor für die Regeneration der LV-Funktion bei NICM ist [57], während das Vorhandensein eines LGE ein Prädiktor für das Auftreten kardialer Ereignisse im Sinne von Rehospitalisierung, Herztransplantation oder Tod ist [58]. Ebenso treten bei DCM Patienten mit Late Gadolinium Enhancement häufiger nichtanhaltende VTs auf [59].

#### 1.3.1.1 Late Gadolinium Enhancement

Sogar kleinste fibrotische Areale, die mit anderen diagnostischen Methoden wie einem Elektrokardiogramm oder als Wandbewegungsstörungen in der Echokardiographie nicht nachweisbar wären, lassen sich mittels Kardio-MRT darstellen [60]. Um diese Art der Darstellung zu ermöglichen, ist die Applikation eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels notwendig.

Gadolinium Chelate sind Kontrastmittel, die aufgrund ihrer paramagnetischen Eigenschaften die Relaxationszeit umgebender Protonen (v.a. Wasser) verkürzen und somit für einen verstärkten Kontrast sorgen [61]. Sie sind inert und reichern sich im Extrazellularraum an [6]. In gesundem Myokard herrscht eine hohe Zelldichte. Der Extrazellularraum ist klein, der Intrazellularraum hingegen

groß und macht 85% des Volumens aus [62]. Demnach ist das Verteilungsvolumen für Gadolinium in gesunden Myokardanteilen gering. Kommt es aber im Rahmen eines Infarkts zum Zelluntergang und damit zum Verlust der Zellmembranintegrität, diffundiert das Kontrastmittel in den nun erreichbaren ehemaligen Intrazellularraum. An genau dieser Stelle flutet vermehrt Gadolinium an, was im Kardio-MRT als Enhancement sichtbar wird. Im Rahmen von NICM oder im Verlauf bei ischämischer Genese einer Kardiomyopathie werden gesunde Myozyten durch narbiges Gewebe ersetzt und so das Interstitium vergrößert. Analog reichert sich hier nun Kontrastmittel an und wird dann als LGE sichtbar [52,63,64]. Die späte Signalanhebung, d.h. ca. 10-15 Minuten nach KM-Gabe, die für das *Late Gadolinium Enhancement* namensgebend ist, basiert auf dem höheren Verteilungsvolumen des Kontrastmittels im Zusammenspiel mit einer verzögerten Auswaschkinetik. Das Kontrastmittel im fibrotischen Areal erscheint im Vergleich zum vitalen Myokard hell [6] (Abb. 2).



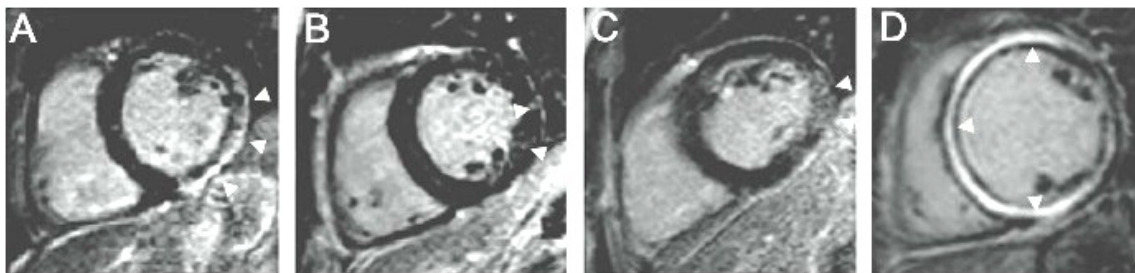
**Abb. 2: Late Enhancement Bildgebung** in der Längs- (A,C) und Kurzachsendarstellung (B,D). A,B zeigen einen DCM Patienten ohne LGE. Im Vergleich dazu C,D mit LGE (Pfeile). Aus [29].

### 1.3.1.2 Verteilungsmuster des Late Gadolinium Enhancement

Interessanterweise ändert sich das Erscheinungsbild eines LGE je nach Genese und der zugrunde liegenden Ursache. Einen Überblick bezüglich der unter-

schiedlichen Formen gibt unten stehende Abb. 3. Dies hat in der Unterscheidung zwischen ischämischer und nicht-ischämischer Genese einer Kardiomyopathie besondere Bedeutung [53]. Ischämietypische Enhancements kommen subendokardial bis transmural im koronaren Perfusionsgebiet zu liegen. Dies ist durch die Ausbreitung der ischämischen Schädigung vom Endokard hin in Richtung Epikard bedingt. Als ischämie-untypisch hingegen gelten intramyokardial bzw. intramural und subepikardial gelegene Enhancements. Das Verteilungsmuster kann dabei flächig oder fleckförmig («patchy Pattern») sein [6,52,63]. Allerdings sind diese unterschiedlichen Erscheinungsformen nicht absolut. Vielmehr gibt es Überschneidungen. So fanden bspw. McCrohon et al. [65] unterschiedliche LGE-Muster bei vorliegender DCM: In 59% zeigte sich überhaupt kein LGE, während bei den Übrigen ein subendokardiales Muster (13%) – also ähnlich dem bei ischämischer Genese einer Kardiomyopathie – vorlag oder aber ein streifen- bzw. punktförmiges LGE (28%). Subendokardiale Enhancements bei NICM können dabei durch Plaquerupturen oder Koronarembolisation mit anschließender Rekanalisation bedingt sein [52,65].

Während Patienten mit ICM in 85-100% der Fälle [66-69] ein subendokardiales bis transmurales LGE zeigen, findet sich bei Patienten mit NICM das typische LGE nur in 12-67% der Fälle [65,67,70-72].



**Abb. 3: Verteilungsmuster (Pattern) eines LGE.** Die Abbildung gibt einen Überblick über verschiedene bei NICM detektierte Pattern: epikardial (A), patchy Pattern (B), diffus (C), intramyokardial (D). Modifiziert nach [35].

### 1.3.2 Elektrophysiologische Untersuchung

#### 1.3.2.1 Elektroanatomisches Mapping

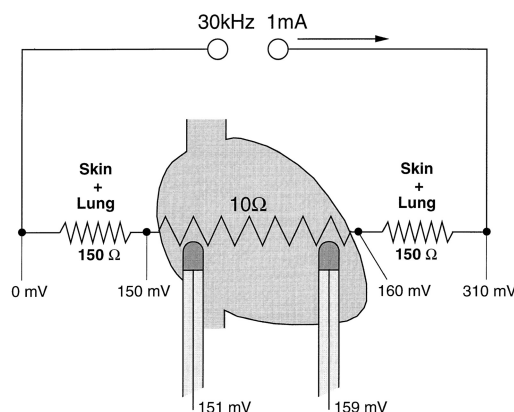
Röntgenstrahlung, die bei konventionellen, fluoroskopischen Methoden der Katheterablation zum Einsatz kommt, ist mit dem vermehrten Auftreten strahleninduzierter Erkrankungen assoziiert [73]. Daher ist eine Reduktion der Strahlenbelastung sowohl für den Patienten als auch für den Untersucher erstrebenswert. So wurden bereits 1997 Systeme eingeführt, die es ermöglichen eine dreidimensionale elektroanatomische Karte (»Map«) der Herzkammern zu erstellen [74,75]. Dabei wird im Vergleich zu fluoroskopischen Methoden die Strahlenbelastung für Patient und Operateur deutlich reduziert [76]. Erfreulicherweise erhöht sich die Untersuchungsdauer nicht über Gebühr und insbesondere werden Effektivität und Sicherheit der Untersuchung nicht verschlechtert [73].

Es existieren mittlerweile Systeme verschiedener Hersteller, die auf etwas unterschiedlichen Methoden basieren und je nach individuellem Einsatzgebiet Vor- und Nachteile haben können. Der Grundgedanke ist in allen Fällen, die Lage und Orientierung eines in die Herzkammern eingebrachten Katheters zu bestimmen. Durch Abtasten einer Vielzahl von Punkten an der Herzinne wand lässt sich so ein dreidimensionales Bild des Ventrikels erzeugen. Gleichzeitig werden lokale Elektrogramme an der Katheterspitze aufgezeichnet. Letztlich lässt sich so eine Zusammenschau aus Anatomie und elektrophysiologischen Aspekten darstellen. Für die vorliegende Studie kam vorwiegend die Navigations- und Visualisierungstechnologie Ensite NavX (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) zum Einsatz. Eine Besonderheit dieses Systems ist es, dass konventionelle Katheter für die Prozedur verwendet werden können. Der Einsatz besonders teurer, spezieller Mapping Katheter entfällt somit.

Grundlage für die Funktionsweise des Ensite NavX ist das Ohmsche Gesetz. Es besagt, dass der Spannungsabfall ( $U$ ) an einem Widerstand ( $R$ ) dem Produkt aus der Höhe des Widerstands ( $R$ ) und der Stromstärke ( $I$ ) entspricht. Es gilt  $U = R \times I$  [77].



Ähnliches lässt sich beobachten, wenn an den Thorax eine elektrische Spannung angelegt wird. An den innerhalb des Thorax liegenden Organen wird dann nämlich ein Spannungsabfall messbar (Abb. 4).



**Abb. 4: Funktionsprinzip NavX.** Schematische Darstellung. Ein extern angelegter Strom von 1 mA bei 30 kHz führt zu einem Spannungsgradienten über jeder Komponente des Stromkreises. Eine Bewegung des Katheters von links nach rechts führt zu einer messbaren Spannungsveränderung von 150 auf 160 mV [78].

Die Höhe der messbaren Spannung hängt nun von der Position des Messkatheters innerhalb des Thorax ab. Um dies für die Erstellung eines intrakardialen Mappings zu nutzen, sind drei zueinander orthogonale Wechselstromfelder notwendig. Diese werden durch sechs Oberflächenelektroden erzeugt, die auf der Körperoberfläche des Patienten positioniert werden. Die Anordnung erfolgt dabei in drei Paaren: Anterior nach posterior, links nach rechts lateral und kranial (Nacken) nach kaudal (linkes Bein). So bilden die Elektrodenpaare drei zueinander orthogonale Achsen (X, Y, Z) mit dem Herz im Mittelpunkt. Mittels des Ensite Systems wird nun an jedes der Elektrodenpaare im schnellen Wechsel ein niedrigamplitudiger, hochfrequenter Strom von 350  $\mu$ A bei 5,7 kHz angelegt, wodurch die gewünschten zueinander orthogonalen Wechselstromfelder entstehen [79]. Dieser Wechsel beim Anlegen des Stroms ist notwendig, damit das durch einen Katheter gemessene Potenzial zu jedem Zeitpunkt genau einer Achse zugeordnet werden kann. Die Höhe des an einem Katheter gemessenen Potenzials ist proportional zum Abstand der Messelektrode von den Oberflächenelektroden. Die Potenziale werden anhand einer Referenzelektrode, die den Ursprung des durch die orthogonalen Achsen aufgespannten Koordinaten-

systems bildet, normiert. Die Referenzelektrode kann dabei intrakardial oder an der Körperoberfläche liegen [80].

Damit nun die Lage eines intrakardialen Katheters im räumlichen und zeitlichen Verlauf dargestellt werden kann, misst das NavX System kontinuierlich die Spannungsänderungen an den Katheterelektroden. Da die gemessenen Potentiale der Feldstärke proportional sind, ist es notwendig diese rechnerisch zu bestimmen, um so die Katheterposition auch metrisch darstellen zu können. Die Feldstärke kann dabei aus dem bekannten Interelektrodenabstand auf dem Katheter und dem gemessenen Potenzialunterschied zwischen ebendiesen Elektroden ermittelt werden [77].

Das System ermöglicht es durch die Atemexkursion und die Kontraktionsbewegung des Herzens entstehende Änderungen der Katheterposition weitgehend zu kompensieren [79]. Die Genauigkeit, mit der auf diese Weise die Katheterposition ermittelt werden kann, ist sehr hoch. Durch Verrechnung der drei resultierenden Potenzialamplituden und der elektrischen Feldstärke, kann die Katheterposition auf 1-2 mm genau bestimmt werden [78].

Um die Geometrie einer Herzkammer darstellen zu können, wird der Mappingkatheter an vielen Punkten entlang der endokardialen Oberfläche positioniert und seine Position jeweils registriert. Die Genauigkeit der dreidimensionalen Rekonstruktion des Ventrikels hängt folglich von der Zahl der erfassten Mappingpunkte ab. Räume zwischen gesammelten Punkten werden mittels Interpolation aufgefüllt. Da die Untersuchungsdauer mit der Zahl akquirierter Punkte ansteigt, ist es notwendig einen Mittelweg zu finden, der eine ausreichende Genauigkeit bei vertretbarer Untersuchungsdauer bietet. Die Darstellung des elektroanatomischen Mappings kann jeweils als Aktivierungs- oder als Spannungsmap erfolgen. Bei letzterer Darstellung wird der jeweils gemessenen Spannung eine entsprechende Farbe zugeordnet, so dass sich ein potenzieller Narbenbereich mit niedrigen gemessenen Amplituden visuell von gesunden Myokardanteilen abgrenzen lässt (vgl. Abb. 7, S. 26). Die Aktivierungsmap hingegen lässt Rückschlüsse auf die Erregungsausbreitung zu.

### 1.3.2.2 Programmierte Ventrikelstimulation

Die programmierte Ventrikelstimulation (PVS) dient zum Nachweis einer evtl. vorhandenen bzw. induzierbaren VT im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung. Typischerweise werden dabei VTs induziert, die auf einem Re-entry Mechanismus beruhen. Dazu ist eine kritische Vorzeitigkeit eines ventrikulären Extrastimulus notwendig. Dieser Extrastimulus wird mit zunehmender Vorzeitigkeit an eine Basisstimulation mit einer Zykluslänge von 600 ms gekoppelt. Grundprinzip dieser Methode ist es, dass die effektive Refraktärzeit des Myokards keine konstante Größe, sondern abhängig von der Stimulationsfrequenz und Vorzeitigkeit des letzten Extrastimulus ist. So lässt sich im Verlauf der Stimulation eine immer größere Vorzeitigkeit des Extrastimulus realisieren und letztlich die Wahrscheinlichkeit für die Induktion einer VT im arrhythmogenen Substrat erhöhen [81].

In einer retrospektiven Studie mit 102 DCM Patienten fanden Chen et al. [82] keine Korrelation zwischen der Induzierbarkeit einer VT und deren spontanem Auftreten. Ebenso wenig konnte ein prognostischer Nutzen im Hinblick auf einen PHT im Verlauf belegt werden. Rolf und Kollegen [50] hingegen berichten in einem Kollektiv von 160 Patienten mit DCM und stattgehabter ICD-Implantation von einer positiven Korrelation zwischen der Induzierbarkeit von polymorphen VTs bzw. VF und dem Gesamtüberleben sowie dem Überleben ohne PHT und ohne schnelle VT. Auch anhand der Daten aus der breit angelegten DEFINITE Studie wiesen Daubert und Kollegen nach, dass die Induzierbarkeit einer VT oder von VF in Zusammenhang mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen notwendigen Einsatz des ICD wegen VTs oder VF steht: Von insgesamt 204 untersuchten Patienten schlug der ICD bei 34,5% der induzierbaren Untergruppe, aber nur bei 12% der nicht induzierbaren an ( $p \leq 0,014$ ). Sie folgern daher, dass die PVS ein Werkzeug zur Risikoabschätzung bei NICM sein kann [83]. Die Studienlage hinsichtlich des Nutzens einer PVS allein zur Risikostratifizierung bei Patienten mit NICM ist gegenwärtig allerdings noch unzureichend, da große, randomisierte Studien fehlen. Dies spiegelt sich in den Leitlinien der AHA bzw. ESC [84] wider. Demnach gilt eine elektrophysiologische Untersuchung bzw. eine programmierte Kammerstimulation bei VTs, die

mit einer NICM vergesellschaftet sind, als Klasse I Empfehlung. Jedoch besitzt diese Empfehlung gegenwärtig nur den Evidenzgrad C.

## **1.4 Arbeitshypothese und Fragestellung der Studie**

Ergebnisse bisheriger Studien zeigen, dass fraktionierte, endokardial abgeleitete Elektrogramme mit niedriger Amplitude Narbengewebe charakterisieren, die ein arrhythmogenes Substrat darstellen können. Obschon sich diese Einsichten hauptsächlich auf Patientenkollektive mit ischämischer Genese einer Kardiomyopathie beziehen, ist dennoch die Vermutung zulässig, dass auch bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie die Signalfraktionierung intrakardialer Elektrogramme eine Möglichkeit zur Risikostratifizierung darstellen kann. Auch bestehen Hinweise darauf, dass ein mittels kardialer Magnetresonanztomographie detektiertes Late Gadolinium Enhancement mit dem Vorhandensein fibrotischer Myokardareale korreliert [85]. Bisher existiert keine Studie zur elektroanatomischen Charakterisierung von Late Enhancement Phänomenen in einem Studienkollektiv von Patienten mit NICM, einer LVEF <50% und bisher nicht aufgetretenen spontanen ventrikulären Tachykardien.

In der vorliegenden Arbeit wird daher untersucht, ob und inwiefern ein solches LGE im Kardio-MRT bei Patienten nicht-ischämischer Kardiomyopathie ein arrhythmogenes Substrat darstellt.

Die zu prüfenden Hypothesen lauten zum einen (I), dass das Vorhandensein eines LGE im Kardio-MRT einen Anhaltspunkt dafür darstellt, dass sich auch im katheterbasierten, elektroanatomischen Elektrogramm-Mapping korrelierende Abnormitäten finden und zum anderen (II), dass das Vorliegen eines LGE mit einer erhöhten Vulnerabilität im Sinne einer vermehrten Induzierbarkeit anhaltender ventrikulärer Tachyarrhythmien in der programmierten Ventrikelstimulation einhergeht.

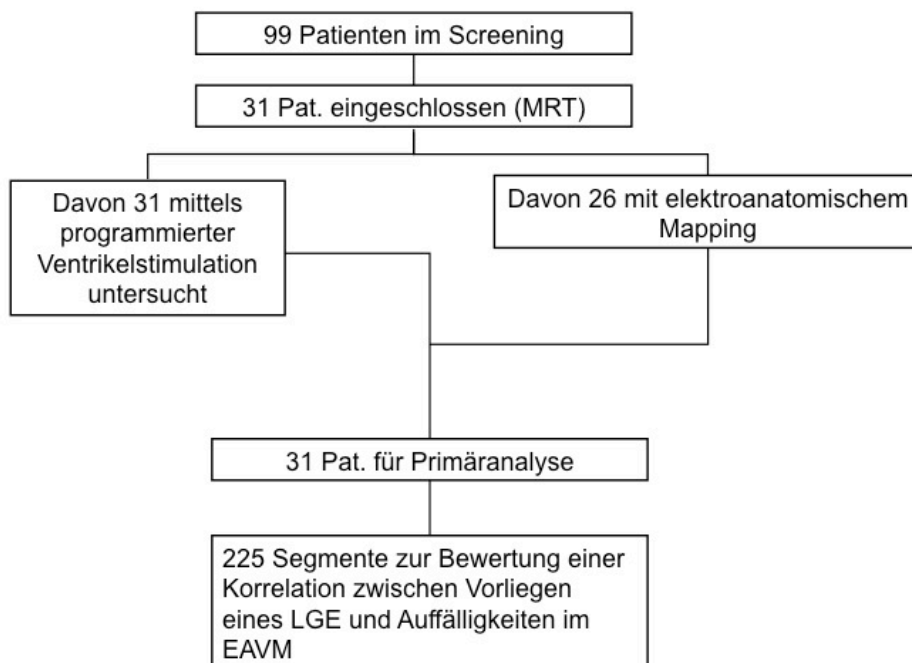
Die durch das elektroanatomische Mapping gewonnenen Elektrogramme sollen dazu hinsichtlich ihrer Fraktionierung respektive Komplexität beurteilt werden. Im Anschluss daran wird geprüft, ob ein Unterschied in den Elektrogrammcharakteristika in Bezug auf Vorliegen bzw. Fehlen eines LGE im Kardio-MRT be-

steht und ob Areale im Myokard mit elektroanatomischen Auffälligkeiten auch in der MRT-Untersuchung verändert dargestellt sind.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Im Verlauf wurden 99 Patienten gescreent. 31 Patienten mit nicht-ischämischer kongestiver Herzinsuffizienz wurden in die Studie eingeschlossen. Eine ischämische Genese der Herzinsuffizienz wurde mittels Koronarangiographie ausgeschlossen. Bei allen Patienten wurden eine Echokardiographie, ein kontrastmittelverstärktes Kardio-MRT und eine programmierte Ventrikelstimulation durchgeführt. Bei 26 Patienten wurde zudem ein elektroanatomisches Mapping des linken Ventrikels erstellt. Für die Primäranalyse ergab sich so die folgende Studienkohorte (Abb. 5).



**Abb. 5: Charakterisierung der Studienkohorte.** LGE, Late Gadolinium Enhancement; EAVM, elektroanatomisches Voltage Mapping; MRT, Magnetresonanztomogramm.

Die Patienten wurden ausführlich über die Studienteilnahme aufgeklärt und ihr informiertes Einverständnis lag vor. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen unter der Nummer 95/2009BO1 genehmigt.

Für den Ein- bzw. Ausschluss von Patienten in die Studie wurden folgende Kriterien definiert:

**Einschlusskriterien:**

- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\leq 50\%$  oder
- Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser  $\geq 55\text{mm}$
- Aktueller Ausschluss einer KHK mittels invasiver Koronarangiographie oder
- Dokumentierte nicht-ischämische Genese der Herzinsuffizienz (früherer Ausschluss KHK) mit nun begleitender koronarer Herzerkrankung mit Stenosen  $<50\%$
- Alter:  $\geq 18$  Jahre,  $\leq 75$  Jahre

**Ausschlusskriterien:**

- ICD
- Indikation für sekundärpräventiven ICD nach dokumentierter, anhaltender VT
- Vorliegender Ventrikelthrombus
- Symptomatische pAVK
- Mechanische Herzklappen
- Mittel- oder hochgradige Aortenstenose
- Tiefe Venenthrombose bis 1 Jahr vor Einschluss
- Kontraindikation für MRT
  - Vorbestehend implantierter ICD
  - Kunstklappenprothese
  - Höhergradige Niereninsuffizienz (Kreatinin  $>1,5$  mg/dl)

### **2.1.1 Diagnosestellung der nicht-ischämischen Kardiomyopathie**

Alle Patienten präsentierten sich mit Symptomen der Herzinsuffizienz. Gemäß den Empfehlungen der New York Heart Association (NYHA) wurde dabei jedem Patienten ausgehend von anamnestischen Angaben die entsprechende Klassifizierung zugewiesen [86]. Die Diagnose einer nicht-ischämischen kongestiven Herzinsuffizienz wurde schließlich in der Zusammenschau des klinischen Bildes sowie der Untersuchungsergebnisse der Koronarangiographie, der Echokardiographie und des MRTs gestellt. Bei allen Patienten wurden zudem eine detaillierte Anamnese und eine Routinelaboruntersuchung durchgeführt.

### **2.1.2 Koronarangiographie und transthorakale Echokardiographie**

Zum Ausschluss einer ischämischen Genese der Kardiomyopathie erhielten alle Patienten – sofern nicht bereits zeitnah in einer externen Einrichtung geschehen – vor Einschluss eine Aktualisierung ihres Koronarstatus mittels Linksherzkatheter-Untersuchung. Hierbei wurden insbesondere auch der linksventrikuläre enddiastolische Druck und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion erfasst. Mittels Ultraschalluntersuchung des Herzens wurden der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD), die LVEF und die Septumdicke bestimmt.

### **2.1.3 Kardiale Magnetresonanztomographie**

Zur Diagnosesicherung und weiteren Klassifizierung der Kardiomyopathie erhielten alle eingeschlossenen Patienten eine MRT-Untersuchung des Herzens. Die MRT-Aufnahmen wurden mittels eines 1,5 T (Tesla) Scanners (Siemens Medical Systems, Deutschland) erstellt. Dieser weist folgende Spezifikationen auf: Gradientenstärke 40 mT/m, maximale Anstiegsgeschwindigkeit (slew rate) 200 mT/m/s [87]. Die Schichtdicke der axialen Schnitte betrug 6 mm. Jeweils drei dieser Schichten wurden zusammengefasst, um die Einteilung des Ventrikels in 9 Segmente zu ermöglichen (vgl. Abb. 9, S. 29). Zur Analyse der LV-Funktion und Beurteilung der Morphologie wurden dann die Zwei- und Vier-

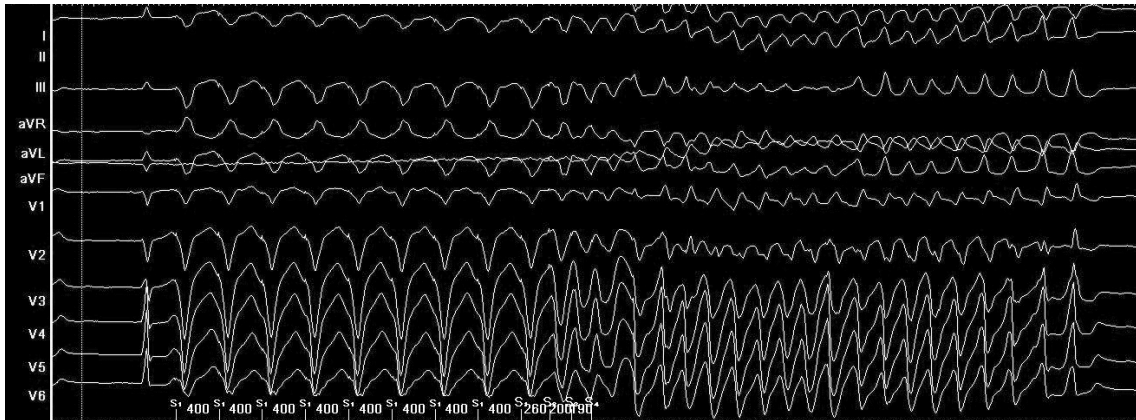


kammerdarstellung, der Kurzachsenschnitt sowie die Darstellung des Ausflusstrakts jeweils des rechten und linken Ventrikels ausgewertet. Die Beurteilung eines vorliegenden Late-Enhancements erfolgte 10-15 min nach Injektion von 0,15 mmol/kg KG Gadobutrol (Gadovist, Bayer Healthcare, Deutschland). Als vorhanden galt ein LGE genau dann, wenn es in zwei orthogonalen Ebenen erfassbar war. Ein LGE wurde dabei nach folgenden Kriterien beurteilt:

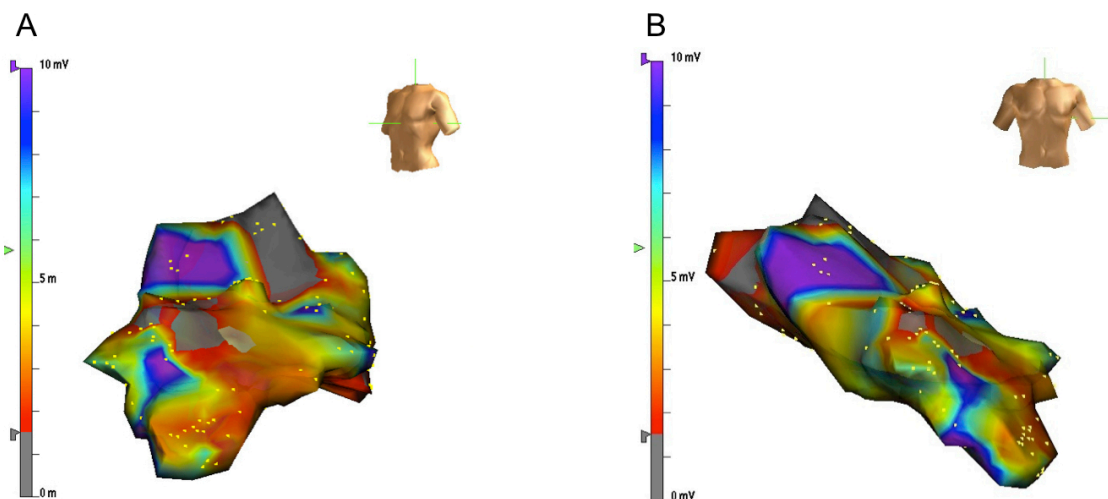
- Auftreten (vorhanden vs. nicht vorhanden)
- Lokalisation gemäß 9-Segment-Modell (vgl. Abb. 9, S. 29)
- Verteilungsmuster (Pattern; subendokardial, intramyokardial oder epimyokardial)

#### **2.1.4 Elektrophysiologische Untersuchung und Mapping**

Bei allen Patienten wurde eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt. Die Behandlung mit Betablockern wurde jeweils drei Halbzellen zuvor abgesetzt und es wurden 5000 I.E. Heparin injiziert. Nach Einbringen eines Katheters über die Vena femoralis in den rechten Ventrikel wurde versucht, durch eine Kammerstimulation mit Abgabe von bis zu drei vorzeitigen Extrastimuli mit Basiszykluslängen von 600 und 400 ms eine ventrikuläre Tachykardie zu induzieren und zu dokumentieren (vgl. Abb. 6, S. 26). Mit dem BARD-System (Bard Access Systems, Salt Lake City, Utah, USA) kann dabei das 12-Kanal-Oberflächen-EKG in Echtzeit registriert und aufgezeichnet werden. Als Induzierbarkeit wurden hierbei eine anhaltende VT (30 Sekunden Dauer), eine hämodynamisch kompromittierende, kardioversionspflichtige VT oder Kammerflattern bzw. -flimmern definiert. Nach 30 Sekunden bzw. hämodynamischer Kompromittierung erfolgte eine Überstimulation bzw. Kardioversion (gelegentlich wurde eine schnelle VT schon vor 30 Sekunden kardiovertiert). Der Untersucher war hierbei gegenüber den Ergebnissen der Kardio-MRT-Untersuchung verblindet.



**Abb. 6: Induzierte VT unter programmierter Kammerstimulation.** Mittels programmierter Ventrikelstimulation bei einer Basiszykluslänge von 400 ms und 3 Extrastimuli (260, 200 und 190 ms) konnte bei einem der Studienpatienten obige selbstlimitierende VT induziert werden. Dieser Patient galt als nicht induzierbar. VT, ventrikuläre Tachykardie.



**Abb. 7: Beispiel elektroanatomisches Mapping des NavX-Systems.** Dargestellt ist das elektroanatomische Mapping eines Studienpatienten in der LAO- (A) und AP-Ansicht (B). Die gelben Quadrate symbolisieren registrierte Mappingpunkte. Areale dazwischen sind interpoliert. Die Skala links gibt die jeweils registrierte bipolare Amplitude in mV an. Bereiche mit <1,5 mV sind grau dargestellt und entsprechen potenziell fibrotischen Arealen. LAO, left anterior oblique; AP, anterior posterior.

Unter Verwendung des NavX (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA; 24 Patienten) bzw. des Carto (Biosense Webster, Diamond Bar, Kalifornien, USA; 2 Patienten) Systems wurde anschließend bei 26 Patienten ein elektroanatomisches Mapping des linken Ventrikels erstellt (vgl. Abb. 7, S. 26). Die Mapping Daten wurden unter rechtsventrikulärem Pacing mit einer Zykluslänge von 500 ms akquiriert und der Ventrikel Punkt für Punkt abgetastet. Als Mapping Katheter kam ein »Celsius Thermocouple« (Biosense Webster, Diamond Bar, Kalifornien)

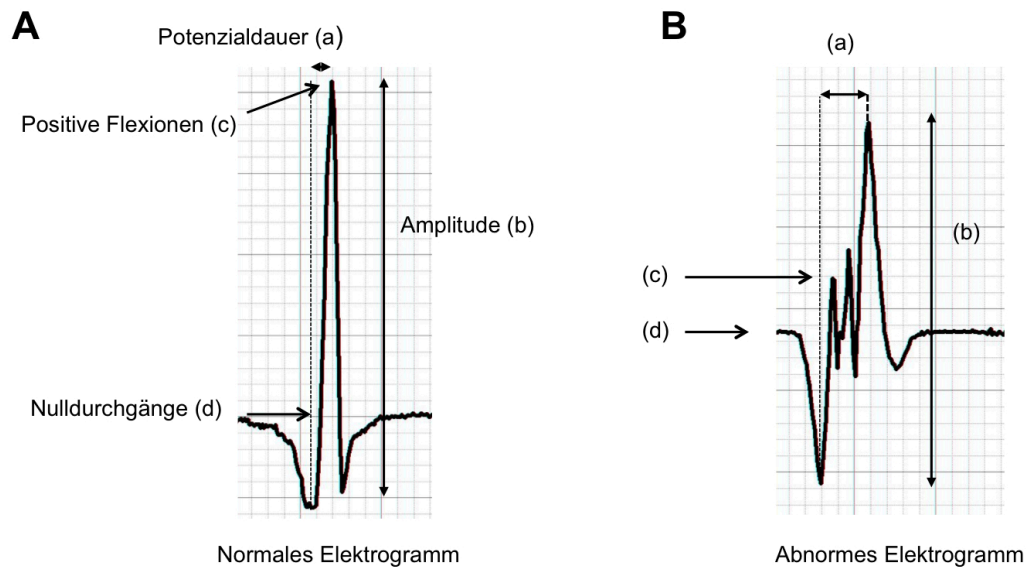
nien, USA) zum Einsatz. Die Messung der bipolaren Potentiale erfolgt dabei zwischen der 4 mm messenden distalen Spitze und einer 2 mm Ringelektrode. Der Diameter dieses Katheters beträgt 7 French. Die Signale wurden zwischen 30 und 400 Hz gefiltert und bei 200 mm/s dargestellt.

### **2.1.5 Postinterventionelle Analyse der Elektrogramme**

Es erfolgte eine Analyse der akquirierten Elektrogramme nach folgenden Kriterien:

- Manuelle Verifizierung der automatisch ermittelten maximalen bipolaren Amplitude
- Manuelle Auszählung der Anzahl der Nulldurchgänge (Schnittpunkte mit der isoelektrischen Linie)
- Manuelle Auszählung der Anzahl positiver Flexionen
- Manuelle Messung der Potenzialdauer (Zeitspanne zwischen erster und letzter scharfer Flexion)
- Zuordnung jedes einzelnen Elektrogramms zu einem Segment des linken Ventrikels. Dabei wurde ein 9-Segment-Modell verwendet (Abb. 9 S. 29).

Berücksichtigung fanden nur scharfe Flexionen des jeweiligen Elektrogramms. Somit wurden auch als Anfangs- und Endpunkt eines jeden Elektrogramms nur solche Flexionen berücksichtigt. Stumpfe Anteile wurden als ferne elektrische Aktivität gewertet. Potenziale, die in unmittelbarer Nähe zur Mitralklappe registriert werden, können ähnliche Eigenschaften wie fraktionierte Elektrogramme aufweisen, dürfen aber nicht als solche fehlinterpretiert werden. Solche Potenziale wurden daher verworfen. Außerdem wurden Punkte, die sich nicht auf die errechnete Ventrikeloberfläche projizieren ließen, also ohne Wandkontakt aufgezeichnet wurden und daher verfälschte Werte aufweisen, nicht verwertet. Eine schematische Darstellung zur Bestimmung der einzelnen Elektrogrammcharakteristika liefert Abb. 8 unten.

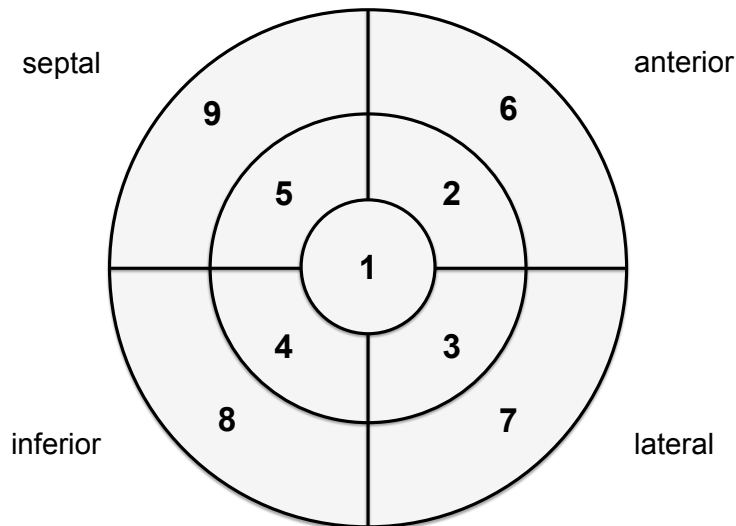


**Abb. 8: Elektrogrammanalyse, schematische Darstellung.** Vergleich zwischen einem Potenzial aus gesunden Myokardanteilen (A) und einem fraktionierten Elektrogramm aus einem Fibroseareal (B). Bestimmt wurden die Potenzialdauer in ms als Abstand zwischen der ersten und letzten scharfen Flexion (a), die maximale bipolare Amplitude in mV (b), die Anzahl positiver Flexionen (c) und die Anzahl der Nulldurchgänge (Schnittpunkte mit isoelektrischer Linie, d). ms, Millisekunden; mV, Millivolt. Nach [88]

### 2.1.6 9-Segment Modell des linken Ventrikels

Die Zuordnung der einzelnen Elektrogramme zu einem Segment erfolgte visuell am Bildschirm bei gleichzeitiger Darstellung des Mappings in der LAO- und der RAO-Ansicht bzw. der AP-Ansicht und ggf. Drehen der Darstellung in Zwischenstellungen zur Ermöglichung einer genauen Lokalisation. Dabei bietet die LAO-Ansicht eine gute senkrechte Aufsicht auf die Mitralklappenebene, während in der RAO-Ansicht die Längsachse des Herzens zur Darstellung kommt.

Das für die Zuordnung verwendete 9-Segment Modell (Abb. 9) wurde eigens dafür erstellt und entspricht einer vereinfachten Version des von der AHA beschriebenen 17-Segment Modells [89].



**Abb. 9: 9-Segment Modell des linken Ventrikels.** Das Modell setzt sich zusammen aus: 1 = apikal, 2 = anterior mittventrikulär, 3 = lateral mittventrikulär, 4 = inferior mittventrikulär, 5 = septal mittventrikulär, 6 = anterior basal, 7 = lateral basal, 8 = inferior basal und 9 = septal basal. In Vereinfachung nach [89]

## 2.1.7 Referenzwerte für Abnormität im elektroanatomischen Mapping

### 2.1.7.1 Bestimmung abnormer Elektrogramme

Um die einzelnen Elektrogramme dahingehend unterscheiden zu können, ob das gemessene Potenzial nun gesundem oder fibrosiertem Myokard zuzuordnen ist, wurden die folgenden Grenzwerte anhand von bereits publizierten Studien [49,90-92] festgelegt und somit elektrische Abnormitäten, d.h. komplex fraktionierte Elektrogramme, folgendermaßen definiert:

- Maximale bipolare Amplitude <1,5 mV und
- Potenzialdauer ≥40 ms und/oder
- Anzahl der positiven Flexionen ≥5

Unter Berücksichtigung der o.g. Grenzwerte wurde orientierend an Girrbaach [1] ein Koeffizient gewählt, der unter Einbeziehung der wichtigsten Parameter für die Fraktionierung eines Potentials eine Beurteilung der Komplexität eines Elektrogramms erlaubt:

$$K_F = \sqrt{\frac{1,5mV}{A}} \times \frac{P}{40ms} \times \frac{S}{5}$$

**Fraktionierungskoeffizient.** A= bipolare Amplitude [mV], P= Potenzialdauer [ms], S= Anzahl der positiven Flexionen. Nach [1]

Für ein Potenzial mit obigen Grenzwerten ergibt sich daraus genau ein Wert von 1 für den Fraktionierungskoeffizienten. Für ein fraktioniertes Potenzial, also ein Elektrogramm mit kleiner bipolarer Amplitude, langer Potenzialdauer und großer Anzahl an positiven Flexionen ergibt sich ein Wert >1, während für Elektrogramme aus gesunden Myokardanteilen ein Wert <1 resultiert. Somit lassen sich fraktionierte und physiologische Elektrogramme anhand eines einzigen Werts unterscheiden [1].

#### 2.1.7.2 Bestimmung abnormer Segmente

Ein Segment wurde genau dann als abnorm klassifiziert, wenn mindestens vier der darin registrierten Potentiale einen Fraktionierungskoeffizienten von >1 aufwiesen. War die Anzahl aufgezeichneter Elektrogramme im betrachteten Segment kleiner als vier, so wurde das Segment genau dann als abnorm gewertet, wenn für mindestens 50% Potentiale der darin registrierten Potentiale ein Koeffizient von >1 gefunden wurde.

## 2.2 Statistische Analyse

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, kategoriale Variablen als Anzahl oder Prozentzahl angegeben. Zwischen den Gruppen wurden kontinuierliche Variablen mittels Student's T-Test für parametrische Daten und mit einem Mann-Whitney-U-Test für nicht parametrische Daten getestet. Die Ergebnisse aus den Kardio-MRT Untersuchungen und dem elektroanatomischen Mapping wurden als binäre Variablen (Test positiv bzw. negativ) angesehen und für Gruppenunterschiede einem CHI<sup>2</sup>-Test unterzogen, bei Häufigkeiten kleiner als fünf fand allerdings der exakte Fisher-Test für die Vierfeldertafel Verwendung. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet. Die Bewertung der Übereinstimmung der Daten aus den Kardio-MRT-Untersuchungen und denen der endokardialen Elektrogrammanalyse erfolgte im Sinne eines Testvergleichs, wobei der eine Test dem Kardio-MRT und der andere der Elektrogrammanalyse entspricht. Als positives Testergebnis galt jeweils das Vorliegen eines LGE im Segment bzw. Abnormität des Segments gemäß der oben genannten Definition (2.1.7.2). Ein negativer Test bezeichnet dementsprechend das Fehlen eines LGE bzw. abnormer Elektrogrammcharakteristika im bewerteten Segment. Als eine Übereinstimmung wurde gewertet, wenn im jeweiligen Segment beide Tests das gleiche Ergebnis (positiv oder negativ) erbrachten. Die Übereinstimmung wurde danach unter Verwendung einer gewichteten Kappa-Statistik beurteilt.  $\kappa$ -Werte von  $< 0,4$ , von  $0,4-0,75$  und von  $> 0,75$  wurden als schlechte, mäßige bis gute und hervorragende Übereinstimmung auf Basis einer Fleiss Klassifizierung gewertet. Die  $\kappa$ -Werte sind mit ihrem 95% Konfidenzintervall und ihrer Standardabweichung angegeben. Alle Analysen wurden unter Zuhilfenahme von SPSS (Software Version 19, Chicago, Illinois) durchgeführt. Eine multivariate binäre logistische Regressionsanalyse wurde angewandt, um die Assoziation signifikanter Faktoren in einer univariaten Analyse mit der Induzierbarkeit ventrikulärer Tachykardien als abhängige Variable zu untersuchen.

## **3 Ergebnisse**

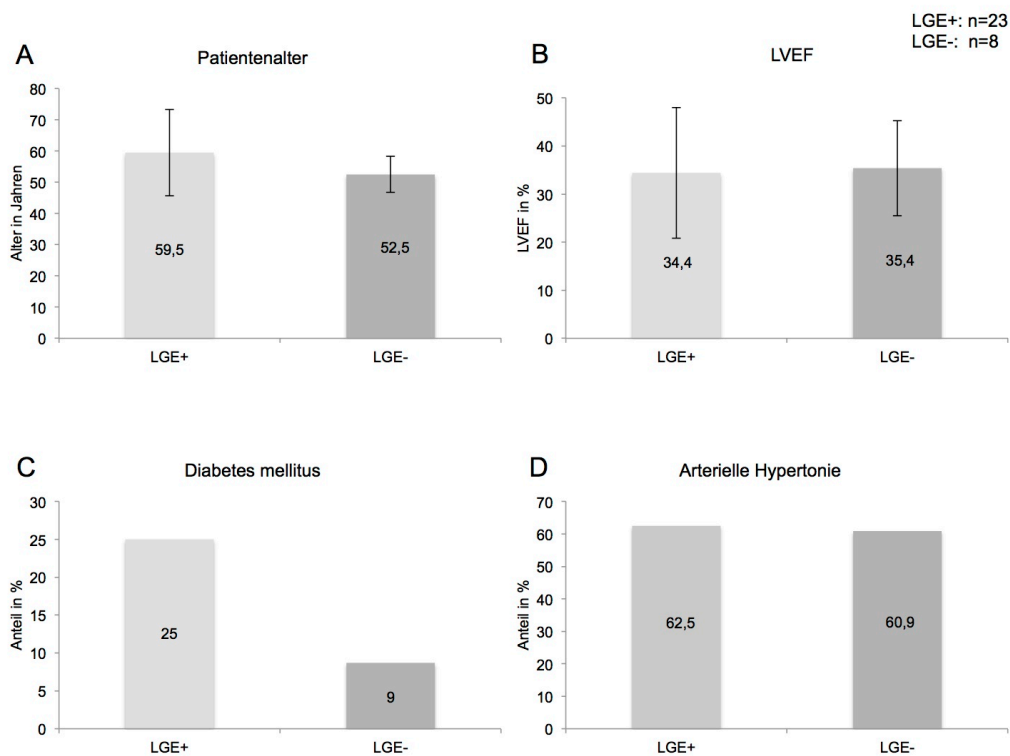
### **3.1 Charakterisierung der Studienpopulation**

Es wurden 31 Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie und Symptomen einer Herzinsuffizienz in die Studie eingeschlossen. Darunter fanden sich 30 Männer (97%) und 1 Frau (3%). Das Durchschnittsalter lag bei  $58\pm 13$  Jahren. Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag bei  $35\pm 13\%$ . Alle Patienten erhielten zur weiteren Klassifizierung der Kardiomyopathie eine kontrastverstärkte MRT-Untersuchung des Herzens. Entsprechend der Ergebnisse der Bildgebung wurden die Patienten in Gruppen mit bzw. ohne Late Gadolinium Enhancement eingeteilt (LGE positiv, LGE negativ; vgl Abb. 11, S. 35). Bei allen Patienten wurde eine programmierte Kammerstimulation durchgeführt. Bei 26 von 31 (84%) wurde zusätzlich ein elektroanatomisches Mapping des linken Ventrikels erstellt. Einen Überblick über das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren und eine evtl. eingenommene Medikation geben Tab. 1 und Abb. 10.



**Tab. 1: Charakteristik des untersuchten Kollektivs.** LGE, Late Gadolinium Enhancement; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; PVS, programmierte Ventrikelstimulation; GFR, Glomeruläre Filtrationsrate, Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.

<b>Charakteristikum</b>	<b>LGE+ (n=23)</b>	<b>LGE- (n=8)</b>
Mittleres Alter	60 $\pm$ 14	53 $\pm$ 6
Männliches Geschlecht [%]	96	100
Mittleres NYHA Stadium	2	2
LVEF [%]	34 $\pm$ 14	35 $\pm$ 10
Diabetes mellitus Typ 2 [%]	25	9
Arterielle Hypertonie [%]	63	61
GFR-MDRD [ml/min/m <sup>2</sup> ]	72 $\pm$ 15	84 $\pm$ 17
Betablocker [%]	100	100
Sartane [%]	87	87
Antiarrhythmika [%]	0	0
Aldosteronantagonisten [%]	78	63
Diuretika [%]	61	50
Statine [%]	25	44
PVS durchgeführt [%]	100	100
Elektroanatomisches Mapping erstellt [%]	87	75



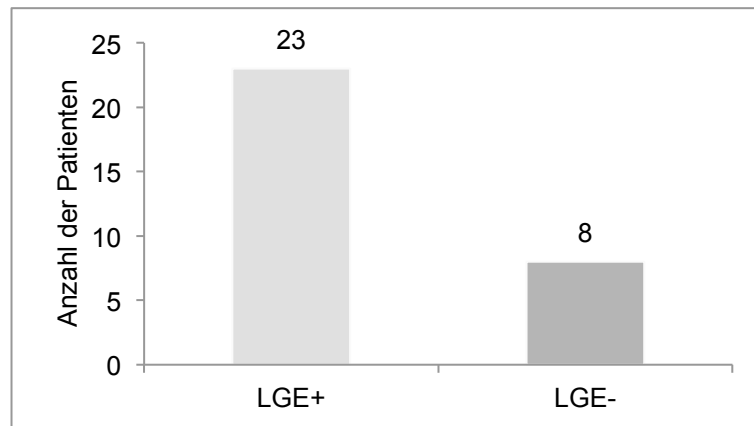
**Abb. 10: Übersicht über die Baseline Charakteristika im Gruppenvergleich.** Die hellen Säulen repräsentieren jeweils die Gruppe mit LGE (n=23), die dunklen Säulen die Gruppe ohne LGE (n=8). A: Patientenalter, B: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, C: Diabetes mellitus Typ 2, D: Arterielle Hypertonie. LGE, Late Gadolinium Enhancement; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LGE, Late Gadolinium Enhancement; LGE+, LGE vorhanden; LGE-, LGE nicht vorhanden.

### 3.2 Kontrastverstärkte kardiale Magnetresonanztomographie

Insgesamt wurden MRT-Untersuchungen von 31 Patienten ausgewertet. Wie oben beschrieben wurden die Bilddaten hinsichtlich des Auftretens, der Lokalisation und des Verteilungsmusters eines LGE beurteilt (2.1.3).

### 3.2.1 Häufigkeit Late Gadolinium Enhancement

Die Auswertung der Kardio-MRT-Befunde zeigte bei 23/31 (74%) der Patienten das Vorliegen eines LGE (LGE+). Bei 8/31 (26%) der Patienten hingegen, ließ sich kein LGE nachweisen (LGE-), (Abb. 11).



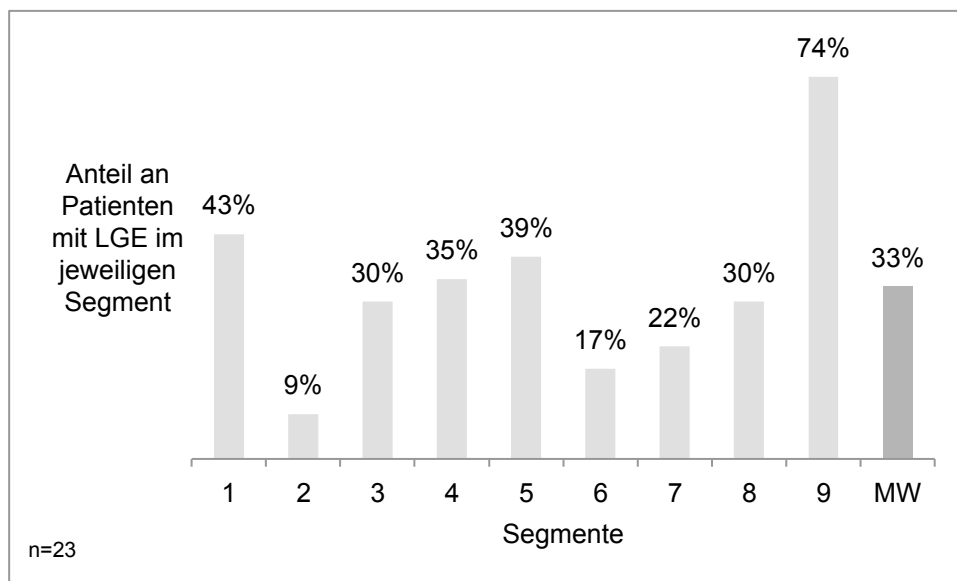
**Abb. 11: Häufigkeit eines Late Gadolinium Enhancement in der Studienpopulation.** Bei 23/31 der untersuchten Patienten findet sich ein LGE (helle Säule). 8/23 hingegen weisen keine späte Kontrastmittelanreicherung auf (dunkle Säule). LGE, Late Gadolinium Enhancement; LGE+, LGE vorhanden; LGE-, LGE nicht vorhanden.

### 3.2.2 Verteilung des Late Gadolinium Enhancement

Die Zuteilung der registrierten LGE zu Segmenten erfolgte gemäß dem bereits beschriebenen 9-Segment Modell des linken Ventrikels (Abb. 9, S. 29). Bei einem Großteil der Patienten ließ sich ein LGE in mehreren Segmenten nachweisen. Durchschnittlich ergaben sich  $3 \pm 1,6$  betroffene Segmente je Patient mit LGE. Dabei ließ sich bei der Verteilung der gefundenen LGE über den Ventrikel eine Häufung in bestimmten Segmenten beobachten. Überdurchschnittlich häufig (Mittelwert=33%) fand sich ein LGE in den Segmenten 9,1,5 und 4 mit 74, 43, 39 und 35% entsprechend 17,10,9 und 8 Patienten. Am seltensten fand sich ein LGE in Segment 2 (mittventrikulär anterior) mit nur 9% (2 Patienten). Im Folgenden werden die Häufigkeit und die Verteilung aller registrierten LGE zusammenfassend dargestellt (Tab. 2, Abb. 12, S. 36).

**Tab. 2: Häufigkeit und Verteilung eines Late Gadolinium Enhancement in der Studienpopulation.** LGE, Late Gadolinium Enhancement, n=23.

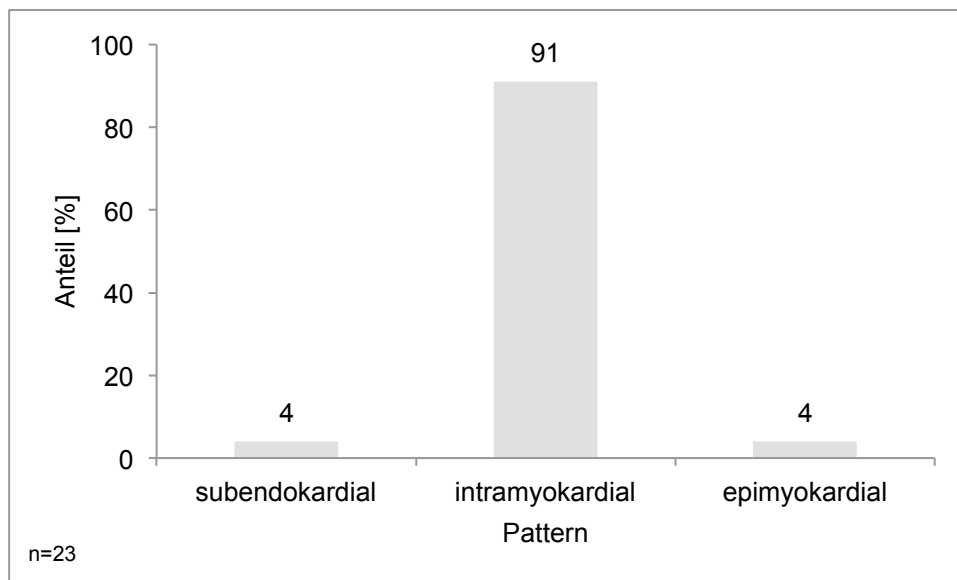
Segment	Segment Nr.	Anzahl Patienten mit LGE je Segment	Anteil an Patienten mit LGE je Segment [%]
Apikal	1	10	43
Mittventrikulär anterior	2	2	9
Mittventrikulär lateral	3	7	30
Mittventrikulär inferior	4	8	35
Mittventrikulär septal	5	9	39
Basal anterior	6	4	17
Basal lateral	7	5	22
Basal inferior	8	7	30
Basal septal	9	17	74



**Abb. 12: Verteilung des Late Gadolinium Enhancement über den Ventrikel.** Die Gesamtzahl an Patienten mit Vorliegen eines LGE beträgt n=23. Die Grafik zeigt die Verteilung der LGE über die Segmente 1-9. Es zeigt sich hier eine Häufung in Segment 9. Dort wurde bei 74% der Patienten mit LGE ein solches detektiert. Am seltensten betroffen war Segment 2 mit nur 9%. LGE, Late Gadolinium Enhancement; MW, Mittelwert.

### 3.2.3 Verteilungsmuster des Late Gadolinium Enhancement

Die detektierten LGE wurden im Hinblick auf das Verteilungsmuster (Pattern; sub-, intra- oder epimyokardial) beurteilt (vgl. 1.3.1.2 und Abb. 3, S. 15). Dabei fand sich der überwiegende Anteil der registrierten LGE beim vorliegenden Kollektiv intramyokardial (91%). Sub- bzw. epimyokardial lag das LGE in jeweils 4% der Fälle (Abb. 13). Bezogen auf das gesamte Studienkollektiv von 31 Patienten (LGE+ und LGE-) wiesen demnach 68% ein LGE mit intramyokardialem Pattern auf.



**Abb. 13: Das Verteilungsmuster des Late Gadolinium Enhancement ist überwiegend intramyokardial.** Die Gesamtzahl an Patienten mit Vorliegen eines LGE beträgt n=23. Die Grafik vermittelt einen Überblick über die Verteilung der registrierten LGE Muster. Mit 91% (mittlere Säule) konnte der Großteil der detektierten LGE als intramyokardial und damit typisch für NICM klassifiziert werden. Werte gerundet. LGE, Late Gadolinium Enhancement.

### 3.3 Charakterisierung intrakardialer Elektrogramme

Insgesamt wurden 2165 lokale Elektrogramme bei 26 Patienten registriert. Davon entfielen 1534 auf diejenigen Patienten mit und 631 auf diejenigen ohne LGE. Dazu wurden im Schnitt  $83 \pm 39$  Mappingpunkte je Patient akquiriert (Tab. 4, S. 47). Alle registrierten Elektrogramme wurden einzeln nach den Kriterien Potenzialdauer, Anzahl der Nulldurchgänge, maximale bipolare Amplitude, Anzahl der positiven Spitzen (2.1.7.1) sowie nach Lokalisation im Ventrikel (2.1.6) ausgewertet und zwischen den Gruppen (LGE+ bzw. LGE-) verglichen. Eine zusammenfassende Darstellung findet sich in Kapitel 3.3.3.

#### 3.3.1 Darstellung der einzelnen Elektrogrammcharakteristika

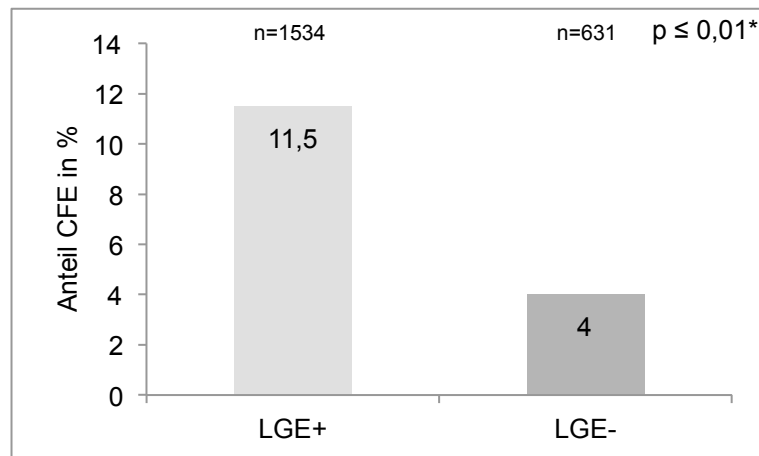
##### 3.3.1.1 Komplex fraktionierte Elektrogramme

Gemäß der bereits beschriebenen Methode wurden die wichtigsten Größen zur Bestimmung der Fraktionierung eines Elektrogrammes als Maß für dessen Komplexität herangezogen und zu einem normierten Koeffizienten zusammengefasst (2.1.7.1):

$$K_F = \sqrt{\frac{1,5 \text{ mV}}{A}} \times \frac{P}{40 \text{ ms}} \times \frac{S}{5}$$

**Fraktionierungskoeffizient.** A= bipolare Amplitude [mV], P= Potenzialdauer [ms], S= Anzahl der positiven Flexionen. Nach [1]

Durchschnittlich lag der Anteil an komplex fraktionierten Elektrogrammen (CFE) bei  $9,7\pm 7,4\%$ . Ein signifikanter Unterschied ergab sich hier in Bezug auf das Vorliegen eines LGE: Patienten mit LGE hatten einen Anteil an CFE von  $11,5\pm 7,6\%$  vs.  $4,0\pm 1,7\%$  bei Patienten ohne LGE ( $p\leq 0,01^*$ , Abb. 14).

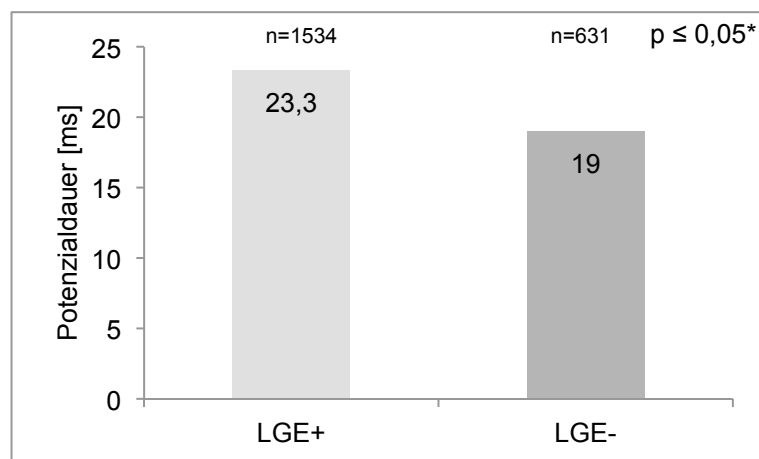


**Abb. 14: Der Anteil an komplex fraktionierten Elektrogrammen ist bei der LGE-Gruppe erhöht.** Die Abbildung zeigt einen Vergleich der Anteile an CFE an allen jeweils registrierten Elektrogrammen. Bei der Gruppe mit LGE ist der Anteil an CFE erhöht. Es besteht ein signifikanter Unterschied von  $11,5\pm 7,6\%$  (LGE+,  $n=1534$ , helle Säule) vs.  $4,0\pm 1,7\%$  (LGE-,  $n=631$ , dunkle Säule), ( $p\leq 0,01^*$ ). CFE, komplex fraktionierte Elektrogramme; LGE Late Gadolinium Enhancement; LGE+, LGE vorhanden; LGE-, LGE nicht vorhanden.

### 3.3.1.2 Potenzialdauer

Die Dauer des jeweils gemessenen Potenzials kann Aufschluss darüber geben, ob dieses vitalem oder geschädigtem Myokard zuzuordnen ist. Eine kurze Potenzialdauer wird für gesunde Myokardanteile erwartet, eine längere für geschädigte Gebiete.

Die durchschnittliche Dauer des jeweils längsten gemessenen Potenzials im gesamten Ventrikel unterschied sich signifikant in Bezug auf das Vorliegen eines LGE. Die detaillierte Signalanalyse erbrachte eine Potenzialdauer von  $23,3 \pm 9,2$  ms (LGE+) vs.  $19,0 \pm 3,3$  ms (LGE-), ( $p \leq 0,05^*$ , Abb. 15). Die durchschnittliche Dauer des jeweils längsten gemessenen Potenzials war bei Patienten mit LGE also signifikant größer als bei fehlendem LGE.

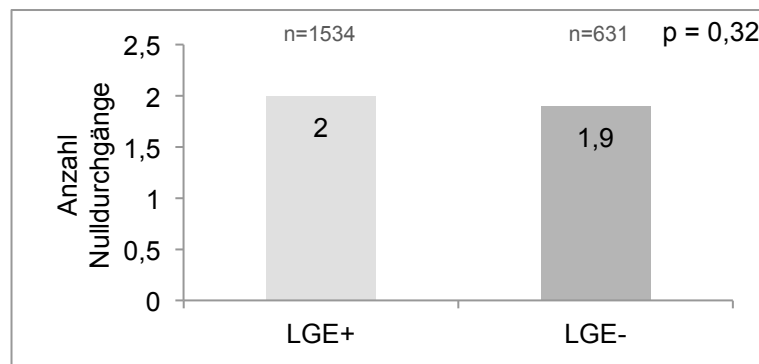


**Abb. 15: Die Potenzialdauer ist bei der LGE-Gruppe erhöht.** Die Abbildung zeigt einen Gruppenvergleich der durchschnittlichen Potenzialdauer der registrierten Elektrogramme. Bei Vorliegen eines LGE ist diese erhöht. Die Signalanalyse ergibt dabei einen signifikanten Gruppenunterschied von  $23,3 \pm 9,2$  ms (LGE+, n=1534, helle Säule) vs.  $19,0 \pm 3,3$  ms (LGE-, n=631, dunkle Säule), ( $p \leq 0,05^*$ ). LGE, Late Gadolinium Enhancement; LGE+, LGE vorhanden; LGE-, LGE nicht vorhanden; ms, Millisekunden.



### 3.3.1.3 Anzahl der Nulldurchgänge

Analog zur Potenzialdauer gibt die Anzahl der Nulldurchgänge eines Elektrogramms Aufschluss über den Zustand des zugehörigen Myokardanteils. Für gesundes Myokard wird eine niedrige Anzahl an Nulldurchgängen erwartet, für affektierte Myokardbereiche eine hohe Anzahl. Die durchschnittliche Anzahl der Nulldurchgänge erbrachte im vorliegenden Kollektiv im Gruppenvergleich keinen signifikanten Unterschied:  $2,0 \pm 0,3$  (LGE+) vs.  $1,9 \pm 0,2$  (LGE-), ( $p=0,32$ , Abb. 16).

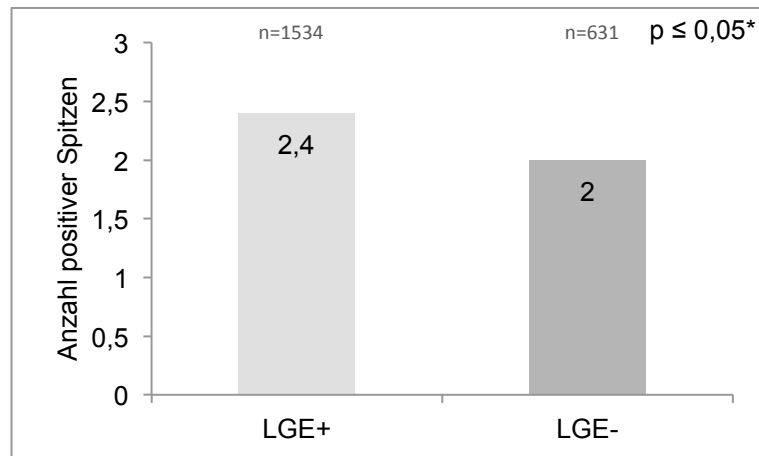


**Abb. 16: Bei der Anzahl der Nulldurchgänge besteht kein signifikanter Unterschied.** Obige Abbildung zeigt einen Gruppenvergleich der durchschnittlichen Anzahl der Nulldurchgänge aller registrierten Elektrogramme. Ein signifikanter Gruppenunterschied findet sich hierbei nicht. Elektrogramme bei Patienten mit LGE weisen durchschnittlich  $2,0 \pm 0,3$  (LGE+, n=1534, helle Säule), die von Patienten ohne LGE  $1,9 \pm 0,2$  (LGE-, n=631, dunkle Säule) Nulldurchgänge auf ( $p=0,32$ ). LGE, Late Gadolinium Enhancement; LGE+, LGE vorhanden; LGE-, LGE nicht vorhanden.

### 3.3.1.4 Positive Spitzen

Auch die Anzahl der positiven Spitzen kann dazu beitragen, ein Elektrogramm hinsichtlich seiner Komplexität zu beurteilen. Ein »gesundes« Potenzial weist demnach eine geringe Anzahl positiver Spitzen auf, ein »krankes« Potenzial entsprechend eine hohe Anzahl.

Bei der Auswertung der Elektrogramme im Hinblick auf die durchschnittliche Anzahl der positiven Flexionen ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied von  $2,4 \pm 0,4$  bei vorhandenem LGE gegenüber  $2,0 \pm 0,2$  ohne LGE ( $p \leq 0,05^*$ , Abb. 17). Patienten mit LGE weisen also durchschnittlich eine höhere Anzahl positiver Flexionen je Elektrogramm auf.

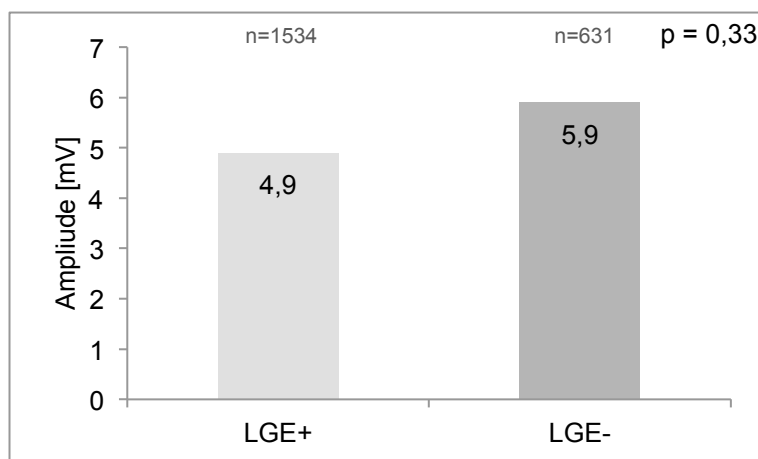


**Abb. 17: Die Anzahl positiver Spitzen ist bei der LGE-Gruppe erhöht.** Obige Abbildung zeigt einen Gruppenvergleich der durchschnittlichen Anzahl positiver Spitzen je Elektrogramm. Bei Vorliegen eines LGE finden sich mehr positive Spitzen je Elektrogramm. Der Unterschied zwischen den Gruppen von  $2,4 \pm 0,4$  positiven Spitzen bei vorhandenem LGE (LGE+, n=1534, helle Säule) gegenüber  $2,0 \pm 0,2$  ohne LGE (LGE-, n=631, dunkle Säule) ist signifikant, ( $p \leq 0,05^*$ ). LGE, Late Gadolinium Enhancement; LGE+, LGE vorhanden; LGE-, LGE nicht vorhanden.

### 3.3.1.5 Maximale bipolare Amplitude

Der Betrag der maximal gemessenen bipolaren Amplitude ist ein Hinweis darauf, ob das jeweils registrierte Elektrogramm eher vitalem oder eher narbig verändertem Myokard zuzuordnen ist. Je kleiner die Amplitude desto eher liegt an der Stelle, an der das Elektrogramm registriert wurde, eine myokardiale Schädigung vor.

Beim Vergleich der maximal gemessenen bipolaren Amplitude zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen:  $4,9 \pm 2,2$  (LGE+) vs.  $5,9 \pm 1,5$  (LGE-) ( $p=0,33$ , Abb. 18).



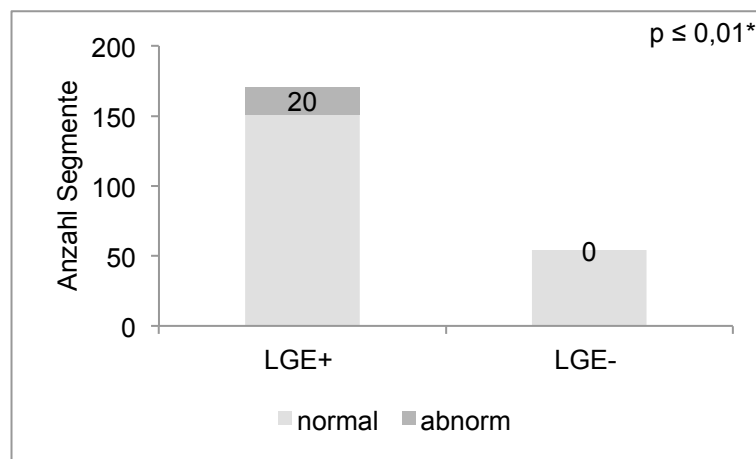
**Abb. 18: Die maximale bipolare Amplitude unterscheidet sich nicht signifikant.** Obige Grafik zeigt einen Gruppenvergleich der durchschnittlich gemessenen, maximalen bipolaren Amplitude. Es findet sich kein signifikanter Unterschied. Die maximale Amplitude bei Vorliegen eines LGE beträgt  $4,9 \pm 2,2$  mV (LGE+,  $n=1534$ , helle Säule) gegenüber  $5,9 \pm 1,5$  mV bei Fehlen eines LGE (LGE-,  $n=631$ , dunkle Säule), ( $p=0,33$ ). LGE, Late Gadolinium Enhancement. LGE+, LGE vorhanden; LGE-, LGE nicht vorhanden; mV, Millivolt.

### 3.3.2 Elektroanatomisch auffällige Segmente

Als elektroanatomisch auffällig bzw. abnorm wurden solche Segmente definiert, in denen  $\geq 4$  oder  $\geq 50\%$  der erfassten Elektrogramme einen Fraktionierungskoeffizienten von  $>1$  aufweisen (2.1.7.2).

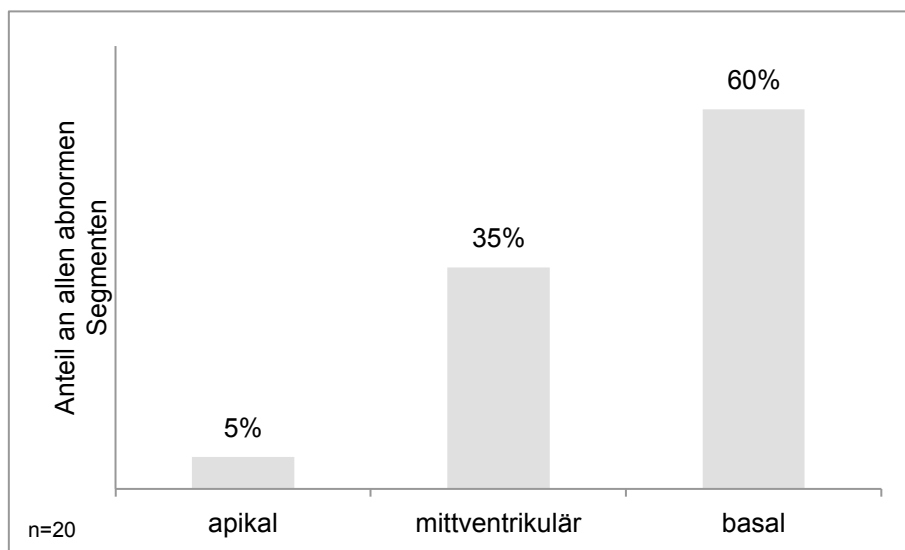
Wie beschrieben (2.1.6) wurde jedes registrierte Elektrogramm einzeln einem Segment zugewiesen. Es ergaben sich so 225 auswertbare Segmente. Der zu erwartende Wert von 234 Segmenten (26 Patienten mit je 9 Segmenten) wurde nicht erreicht, da nicht in jedem Segment auch ein Elektrogramm aufgezeichnet wurde. Bei sieben Patienten wurden nicht alle Segmente im Mapping erfasst. Im Einzelnen sind dies (Nummer des fehlenden Segments in Klammern hinter der jeweiligen Patientennummer): I02L (4), I07L (9), I09L (5), I10L (9), I12L (8), I16L (4) und I20L (3). Bei Patient I17L wurden zwei Segmente (3 und 6) nicht erfasst.

Nach den oben genannten Kriterien konnten 20 (8,9%) aller 225 erfassten Segmente als abnorm eingestuft werden. Dabei entfielen alle auf die Gruppe mit LGE (11,7%, 20/171 Segmente sind abnorm). Dementsprechend wiesen also 13/20 (65%; Tab. 4, S. 47) der LGE positiven Patienten fibroseverdächtige Segmente im Sinne von abnormen endokardialen Elektrogrammeigenschaften auf. Im Mittel konnten bei Patienten mit LGE  $1 \pm 1,05$  Segmente als abnorm klassifiziert werden. Bei fehlendem LGE hingegen fand sich bei keinem Patienten ein abnormes Segment bezüglich der im elektroanatomischen Mapping erhobenen Elektrogrammeigenschaften. Dieser Gruppenunterschied erwies sich als statistisch signifikant ( $p \leq 0,01^*$ , Abb. 19).



**Abb. 19: Abnorme Segmente im elektroanatomischen Mapping entfallen sämtlich auf die LGE-Gruppe.** Die Grafik zeigt einen Überblick der elektrophysiologisch charakterisierten Segmente. Insgesamt konnten für die Analyse  $n=225$  Segmente herangezogen werden. Davon erfüllen 20 (8,9%) der Segmente (dunkler Anteil der linken Säule) die Kriterien für Abnormalität. Diese entfallen allesamt auf die Gruppe mit LGE (LGE+, linke Säule). In der Gruppe ohne LGE findet sich kein als abnorm klassifiziertes Segment (LGE-, rechte Säule). Dieser Unterschied erweist sich als signifikant ( $p \leq 0,01^*$ ). LGE, Late Gadolinium Enhancement; LGE+, LGE vorhanden; LGE-, LGE nicht vorhanden.

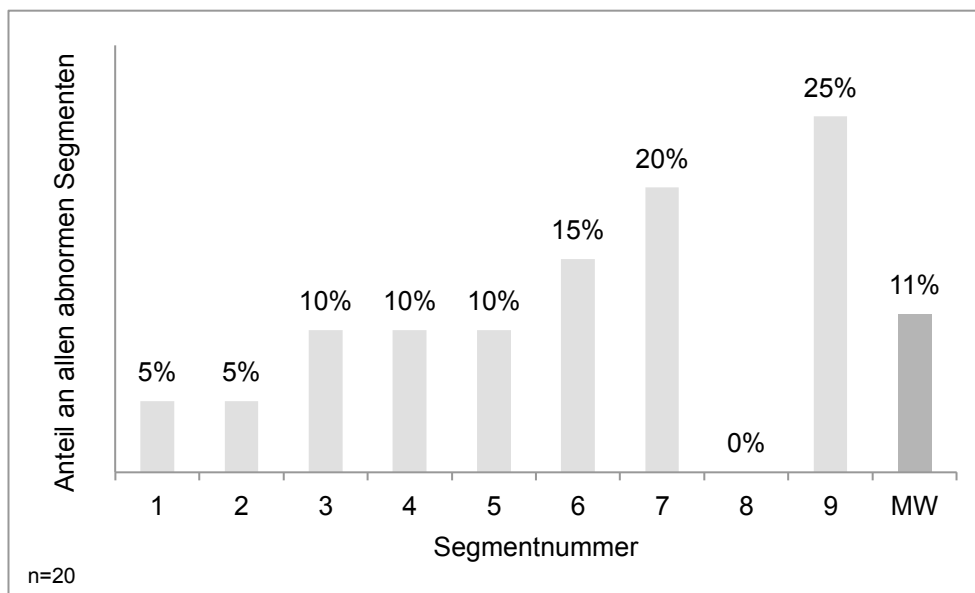
Bei der Verteilung der als abnorm klassifizierten Segmente fand sich eine Häufung basal (Abb. 20). Insgesamt gesehen lagen 12/20 (60%) aller als abnorm eingestuft Segmente im basalen Ventrikelabschnitt. Dabei lagen 5/20 (25%) basal septal (Segment 9), 4/20 (20%) basal lateral (Segment 7) und 3/20 (15%) basal anterior. Gar nicht betroffen hingegen war der basal inferiore Ventrikelabschnitt (Segment 8). Eine detaillierte Aufschlüsselung der Verteilung abnormer Segmente zeigen Tab. 3 und Abb. 21, S. 46.



**Abb. 20: Elektroanatomisch abnorme Segmente liegen gehäuft im basalen Ventrikel.** Obige Grafik gibt wieder, wie sich die n=20 elektrophysiologisch als abnorm klassifizierten Segmente über den Ventrikel verteilen. Es zeigt sich eine deutliche Häufung im basalen Ventrikel (60%, rechte Säule). Auf den apikalen Ventrikelabschnitt entfallen nur 5% aller abnormen Segmente (linke Säule), auf den mittventrikulären 35% (mittlere Säule).

Tab. 3: Verteilung abnormer Segmente im elektroanatomischen Mapping

Segment	Segment Nr.	absolute Häufigkeit (n=20)	relative Häufigkeit (n=20)
Apikal	1	1	5%
Mittventrikulär anterior	2	1	5%
Mittventrikulär lateral	3	2	10%
Mittventrikulär inferior	4	2	10%
Mittventrikulär septal	5	2	10%
Basal anterior	6	3	15%
Basal lateral	7	4	20%
Basal inferior	8	0	0%
Basal septal	9	5	25%



**Abb. 21: Verteilung abnormer Segmente im elektroanatomischen Mapping nach Segmenten.** Obige Grafik zeigt die Verteilung der 20 elektrophysiologisch als abnorm klassifizierten Segmente. Überdurchschnittlich häufig (MW=11%) wurden die Segmente 6,7 und 9 als abnorm klassifiziert, welche sämtlich dem basalen Ventrikelabschnitt zugehörig sind. MW, Mittelwert.

### 3.3.3 Zusammenschau der untersuchten Elektrogrammcharakteristika

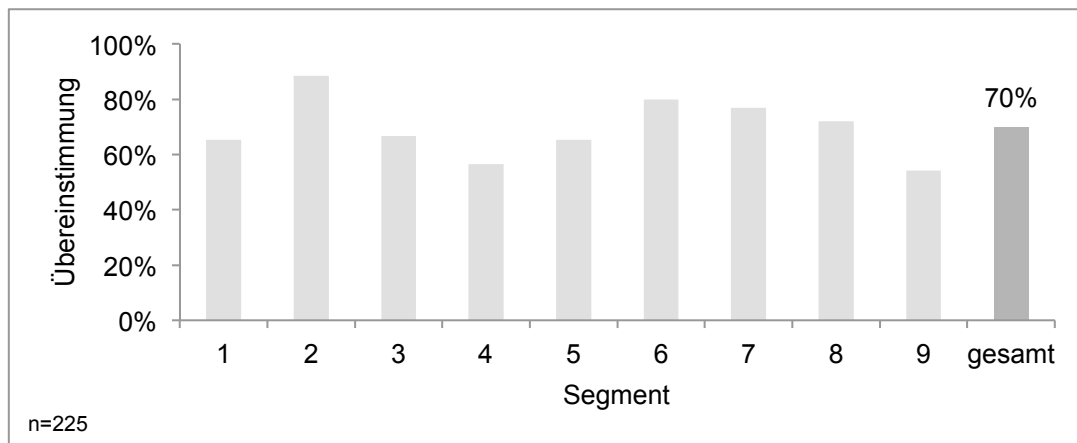
Ein signifikanter Unterschied ergab sich im Hinblick auf die Häufigkeit von abnormen Elektrogrammen (zur Definition vgl. 2.1.7.1): Bei Patienten mit LGE fanden sich abnorme Elektrogramme in  $11,5 \pm 7,6\%$  aller Mappingpunkte, bei Patienten ohne LGE lediglich in  $4,0 \pm 1,7\%$  ( $p \leq 0,01^*$ ). Ebenso erbrachte die detaillierte Analyse der registrierten Elektrogramme eine signifikant höhere Potenzialdauer in der LGE positiven Gruppe ( $23,3 \pm 9,2$  ms vs.  $19,0 \pm 3,3$  ms,  $p \leq 0,05$ ). Die Komplexität der registrierten Potenziale im Sinne der Anzahl positiver Flexionen je Elektrogramm war bei Vorliegen eines LGE signifikant höher ( $2,4 \pm 0,4$  vs.  $2,0 \pm 0,2$ ,  $p \leq 0,05^*$ ). Während sich bei Vorliegen eines LGE bei 65% der Patienten ein abnormes Segment nachweisen lässt, wurde bei fehlendem LGE bei keinem Patient ein abnormes Segment registriert ( $p \leq 0,01^*$ ). Die Auswertung der maximalen bipolaren Amplitude mit  $4,9 \pm 2,2$  mV in der LGE positiven Gruppe gegenüber  $5,9 \pm 1,5$  mV in der LGE negativen ( $p = 0,33$ ) zeigte ebenso wie die Auswertung nach Nulldurchgängen ( $2,0 \pm 0,3$  vs.  $1,9 \pm 0,2$ ,  $p = 0,32$ ) keinen signifikanten Unterschied. Einen Überblick gibt die nachstehende Tab. 4.

**Tab. 4: Charakterisierung des elektroanatomischen Mappings.** LGE, Late Gadolinium Enhancement.

Charakteristikum	gesamt (n=26)	LGE+ (n=20)	LGE- (n=6)	Signifi- kanz
Anzahl Mappingpunkte je Patient	$83 \pm 39$	$77 \pm 40$	$105 \pm 24$	$p = 0,12$
Max. bipolare Amplitude [mV]	$5,1 \pm 2,1$	$4,9 \pm 2,2$	$5,9 \pm 1,5$	$p = 0,33$
Anzahl Nulldurchgänge	$2,0 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,2$	$p = 0,32$
Potenzialdauer [ms]	$22,3 \pm 4,8$	$23,3 \pm 9,2$	$19,0 \pm 3,3$	$p \leq 0,05^*$
Positive Flexionen	$2,3 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,2$	$p \leq 0,05^*$
Abnorme Elektrogramme [%]	$9,7 \pm 7,4$	$11,5 \pm 7,6$	$4,0 \pm 1,7$	$p \leq 0,01^*$
Pat. mit abnormen Segmenten [%]	46,2	65,0	0,0	$p \leq 0,01^*$

### 3.4 Übereinstimmung elektroanatomisches Mapping und Magnetresonanztomographie

Die Auswertung erfolgte hier im Sinne eines Testvergleichs, wobei der eine Test dem Kardio-MRT und der andere der Analyse der endokardialen Elektrogramme entspricht. Als positives Testergebnis galt jeweils das Vorliegen eines LGE im Segment bzw. Abnormität des Segments im Sinne der oben genannten Definition (vgl. 2.1.7.2). Ein negativer Test meint dementsprechend das Fehlen eines LGE bzw. abnormer Elektrogrammcharakteristika im bewerteten Segment. Als eine Übereinstimmung wurde gewertet, wenn im jeweiligen Segment beide Tests dasselbe Ergebnis (positiv oder negativ) erbrachten. In 157/225 (70%, Abb. 22) der analysierten Segmente zeigte sich eine derartige Korrelation zwischen dem Auftreten eines LGE im Kardio-MRT und dem von Elektrogrammabnormalitäten. Die entsprechende Fleiss Kappa Statistik belegte das Vorliegen einer mäßigen bis guten Übereinstimmung ( $\kappa=0,4$ ).

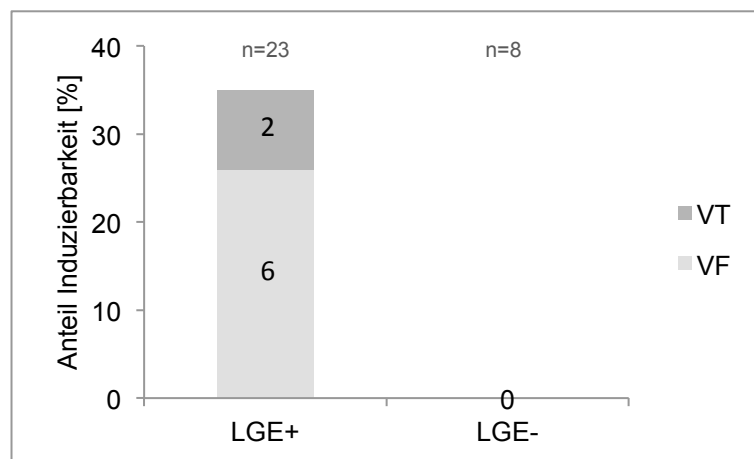


**Abb. 22: Die Übereinstimmung zwischen elektroanatomischem Mapping und Magnetresonanztomographie liegt im Mittel bei 70%.** In obiger Grafik ist für jedes der Segmente 1-9 der prozentuale Anteil der Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der Kardio-MRT und der Auswertung des elektroanatomischen Mappings aufgetragen. Insgesamt ergibt sich eine mittlere Übereinstimmung von 70% (dunkle Säule).



### 3.5 Programmierte Ventrikelstimulation

Bei allen Patienten wurde eine programmierte Kammerstimulation mit bis zu drei Extrastimuli durchgeführt. Bei 8/23 (35%) Patienten der LGE Gruppe waren eine anhaltende VT (2/23 bzw. 9%) oder eine instabile VT mit nachfolgendem Kammerflimmern (6/23 bzw. 26%) induzierbar. Dahingegen trat bei keinem Patienten (0/8) mit fehlendem LGE eine anhaltende VT, die eine Kardioversion oder Defibrillation erfordert hätte, auf (Abb. 23).

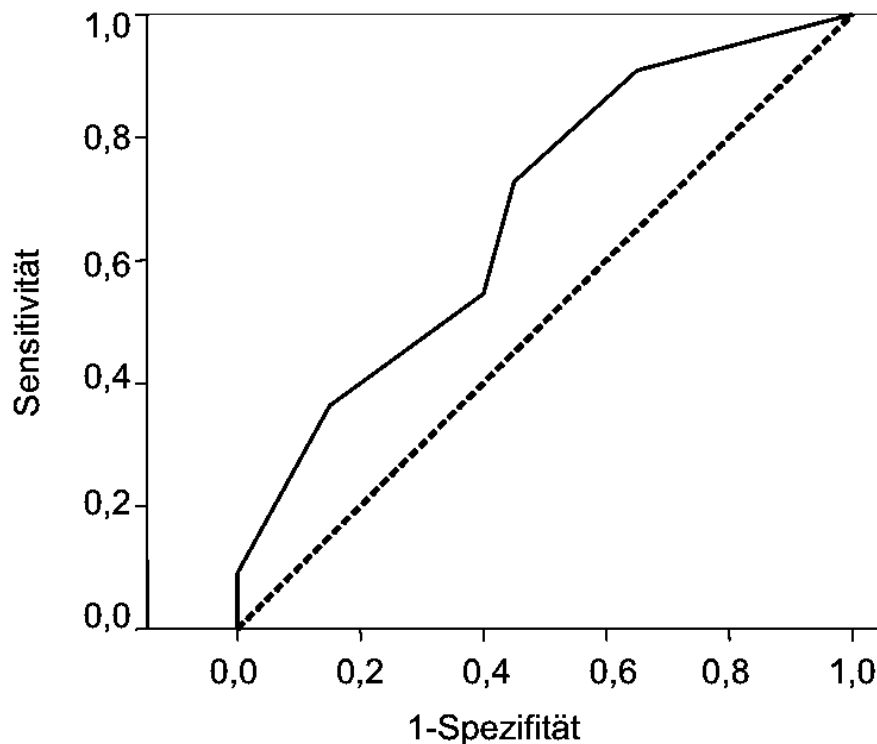


**Abb. 23: Ventrikuläre Tachykardien sind nur in der LGE-Gruppe induzierbar.** Obige Abbildung vergleicht die Gruppen hinsichtlich der Möglichkeit, mittels programmierter Kammerstimulation mindestens eine anhaltende VT zu induzieren. Bei positivem LGE (LGE+, n=23) war bei 8/23 (35%) Patienten eine VT induzierbar (gesamte linke Säule), bei 2/23 (9%) eine anhaltende VT (dunkler Anteil der linken Säule) und bei 6/23 (26%) Kammerflimmern (heller Anteil der linken Säule). Bei Fehlen eines LGE (LGE-, n=8) traten keine anhaltenden VT oder gar VF auf (rechte Säule). LGE, Late Gadolinium Enhancement; VT, ventrikuläre Tachykardie; VF, Kammerflimmern.

Demnach sagt das Vorliegen eines LGE die Induzierbarkeit anhaltender VTs bzw. von VF mit einem positiven prädiktiven Wert von 30,3% und einem negativen prädiktiven Wert von 100% vorher (Spezifität 33,3%, Sensitivität 100%).

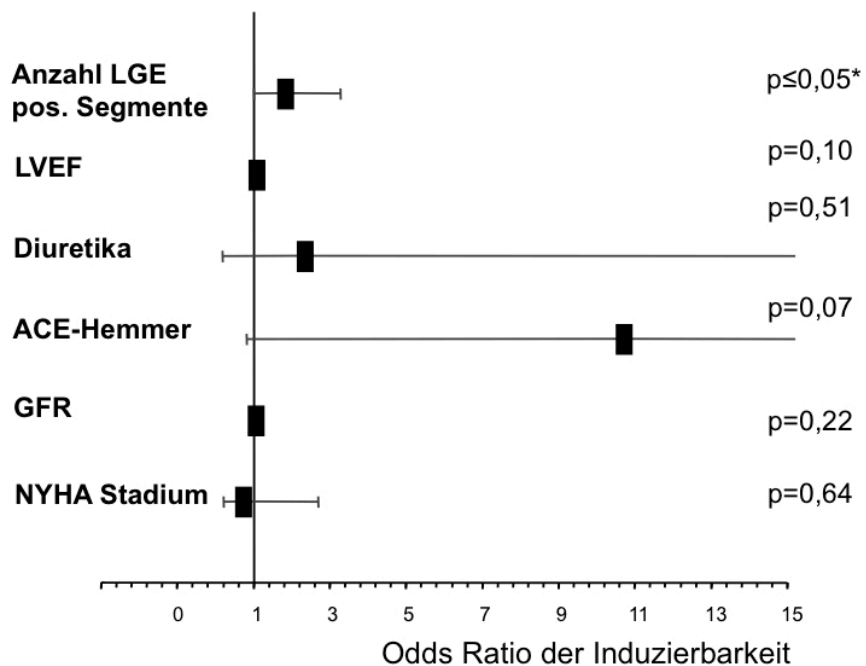
Berücksichtigt man nicht nur das Vorliegen eines LGE als solches, sondern auch die Anzahl LGE positiver Segmente, zeigt sich die mittels kontrastverstärkter Kardio-MRT bestimmte Anzahl LGE positiver Segmente als diagnostischer Test mit hoher Trennschärfe zur Abschätzung der Induzierbarkeit ventri-

kulärer Tachykardien bei Patienten mit NICM. Die entsprechende Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurve zeigt Abb. 24.



**Abb. 24: ROC Kurve: Die Anzahl LGE positiver Segmente ist ein Prädiktor für die Induzierbarkeit von VTs.** In obiger Abbildung ist die Richtig-Positiv-Rate (Sensitivität, y-Achse) gegenüber der Falsch-Positiv-Rate (1-Spezifität, x-Achse) aufgetragen. Die Kurve (durchgezogene Linie) unterscheidet sich dabei signifikant von der Diagonalen (gepunktete Linie). Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,68. Somit ist die Anzahl LGE positiver Segmente ein Test mit hoher Trennschärfe zur Abschätzung der Induzierbarkeit ventrikulärer Tachykardien bei vorliegender nicht-ischämischer Kardiomyopathie unter programmierter Ventrikelstimulation. ROC, Receiver Operating Characteristic; LGE, Late Gadolinium Enhancement; VTs, ventrikuläre Tachykardien. Nach [88].

Darüber hinaus wurde eine univariate Analyse durchgeführt, um die Tauglichkeit verschiedener Faktoren als Instrument zur Risikostratifizierung bei NICM beurteilen zu können. Untersucht wurden dabei folgende Faktoren: Anzahl LGE positiver Segmente, NYHA Stadium, GFR, LVEF und ACE-Hemmer. Es zeigte sich, dass die Anzahl LGE positiver Segmente einen unabhängigen Risikofaktor für die Induzierbarkeit ventrikulärer Tachykardien darstellt ( $p \leq 0,05^*$ , Abb. 25). Für alle anderen getesteten Parameter hingegen ergab sich keine Signifikanz.



**Abb. 25: LGE positive Segmente sind ein unabhängiger Risikofaktor für die Induzierbarkeit ventrikulärer Tachykardien.** Zur Abschätzung einer Korrelation wurde die Odds Ratio im Hinblick auf die Induzierbarkeit von VTs für verschiedene Faktoren in einer univariaten Analyse bestimmt. Die obige Abbildung gibt einen Überblick über die getesteten Parameter und deren zugehörige Odds Ratio. Die Anzahl LGE positiver Segmente erweist sich als unabhängiger Risikofaktor für die Induzierbarkeit von VTs ( $p \leq 0,05^*$ ). Für alle anderen untersuchten Parameter hingegen ergibt sich keine statistische Signifikanz. LGE, Late Gadolinium Enhancement; pos., positiv; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; ACE, Angiotensin konvertierendes Enzym; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; NYHA Stadium, New York Heart Association funktionelles Stadium; VTs, ventrikuläre Tachykardien. Nach [88].

## 4 Diskussion

Bei nicht-ischämischen Kardiomyopathien besteht ein hohes Risiko einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Dieser ist gar in 40% der Fälle todesursächlich bei Patienten mit NICM [3]. Zwar ist es möglich durch den Einsatz eines ICD die Letalität bedingt durch einen plötzlichen Herztod bei NICM zu mindern [34], jedoch ist eine Risikostratifizierung derzeit schwierig. Daher ist die Indikationsstellung für den Einsatz eines ICD Gegenstand reger Diskussion. Bisher wird vor allem die linksventrikuläre Ejektionsfraktion herangezogen, um das Risiko für ein Ereignis im Sinne eines PHT abzuschätzen [45]. Es gibt jedoch Anhalt dafür, dass die LVEF weder sensitiv noch spezifisch genug für die Beurteilung des Risikos für einen PHT ist [48]. Letztlich resultiert daraus zum einen eine Übertherapie mit ICDs. Hier sind das Risiko eines derartigen Eingriffs und auch die Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten (inadäquate Schockabgaben) von entscheidender Bedeutung [46,47]. Nicht zuletzt spielen auch die enormen Kosten aus gesundheitsökonomischer Sicht eine Rolle. Zum anderen ergibt sich eine Unterversorgung für Risikopatienten, die aufgrund einer hohen LVEF nicht erfasst werden. Es ist daher erstrebenswert, weitere Parameter ausfindig zu machen, die es ermöglichen, das individuelle Risiko eines Patienten mit NICM für höhergradige Rhythmusstörungen zu beurteilen.

Bisher existiert keine Studie zur elektroanatomischen Charakterisierung von LGE-Phänomenen in einem Studienkollektiv von Patienten mit nicht-ischämischer kongestiver Herzinsuffizienz, einer LVEF <50% und bisher nicht aufgetretenen spontanen ventrikulären Tachykardien. Die Ergebnisse aus der vorliegenden Studie legen nahe, dass das Vorhandensein eines LGE im Kardio-MRT Patienten mit einer nicht-ischämischen kongestiven Herzinsuffizienz, die ein hohes Risiko für einen PHT haben, identifizieren kann. Damit könnte diese spezielle MRT-Untersuchungsmethode ein ebensolches Werkzeug zur Risikostratifizierung bei NICM darstellen. Es zeigte sich, dass LGE Phänomene auch mit Abnormitäten in endokardial abgeleiteten Elektrogrammen einherge-

hen. Zudem ließen sich bei Patienten ohne LGE durch eine programmierte Kammerstimulation, im Gegensatz zu Patienten, bei denen ein LGE nachgewiesen werden konnte, keine anhaltenden ventrikulären Tachykardien induzieren. Das Fehlen eines LGE im Kardio-MRT schließt gemäß vorliegender Daten demnach die Induzierbarkeit höhergradiger Rhythmusstörungen mit hoher Spezifität aus.

#### **4.1 Late Gadolinium Enhancement in der Magnetresonanztomographie**

Es ist bekannt, dass mittels kontrastverstärkter, kardialer Magnetresonanztomographie Narbengebiete im Myokard sichtbar gemacht werden können [60]. Typischerweise ist dabei ein LGE bei NICM durch ein intramurales, intramyokardiales oder subepikardiales Verteilungsmuster charakterisiert [52]. In Übereinstimmung damit fand sich auch beim vorliegenden Patientenkollektiv eine entsprechende Verteilung der LGE Muster. Hier lag bei 23/31 (74%) der Patienten mit NICM ein LGE vor. Dabei war dessen Verteilungsmuster (Pattern) in 91% intramyokardial und in jeweils 4% subendokardial und epimyokardial. Bezogen auf das gesamte Kollektiv (LGE+ und LGE-) lag also bei 68% ein LGE mit intramyokardialem Pattern vor. Das hier gefundene Verteilungsmuster und die Häufigkeit der detektierten LGE sind vergleichbar mit anderen Studienkollektiven [72,93]. Während Patienten mit ICM in 85-100% der Fälle [66-69] ein subendokardiales bis transmurales und damit Ischämie-typisches LGE zeigen, findet sich bei Patienten mit NICM das typische LGE nur in 12-67% der Fälle [65,67,70-72]. Bei genauerer Betrachtung der Verteilung der registrierten LGE über den linken Ventrikel zeigte sich im vorliegenden Kollektiv eine Häufung basal. In Übereinstimmung damit fanden sich auch die nach den Elektrogrammcharakteristika als abnorm klassifizierten Segmente vor allem basal. Im vorliegenden Untersuchungskollektiv fand sich kein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich der LVEF. Lehrke et al. [35] hingegen fanden in einem Kol-

lektiv von 184 DCM Patienten die LVEF bei vorliegendem LGE signifikant vermindert (31% vs. 44%).

## 4.2 Elektroanatomisches Voltage Mapping

Bei NICM gibt es Hinweise dafür, dass Rhythmusstörungen und deren Entstehung in engem Zusammenhang mit Auffälligkeiten im elektroanatomischen Mapping stehen [21,49]. Der Ursprungsort von VT erwies sich in einer Studie mit 19 NICM Patienten bei Hsia und Kollegen [49] als übereinstimmend mit Low Voltage Arealen im elektroanatomischen Mapping. Hier wurde nun nicht nur nach elektroanatomischen Auffälligkeiten gesucht, sondern zudem die Korrelation mit LGE Phänomenen untersucht. Die Analyse der Elektrogrammcharakteristika zeigte dabei signifikante Unterschiede hinsichtlich des Vorliegens eines LGE. Bei vorliegendem LGE fanden sich in der detaillierten Signalanalyse signifikant mehr abnorme Elektrogramme im elektroanatomischen Voltage Mapping. Signifikant höher fanden sich auch die durchschnittlich gemessene Potenzialdauer und die Signalkomplexität im Sinne der Anzahl der positiven Flexionen. Kein signifikanter Unterschied fand sich hingegen bei der Auswertung der maximalen bipolaren Amplitude, ebenso wenig im Hinblick auf die Zahl der Nulldurchgänge. Zumindest im Tiermodell konnten Psaltis et al. [94] bei vorliegender NICM dennoch einen signifikanten Gruppenunterschied in der durchschnittlichen bipolaren Amplitude bei Vorhandensein bzw. Fehlen eines LGE nachweisen. In der LGE positiven Gruppe lag dort die bipolare Amplitude bei  $2,8 \pm 0,6$  mV gegenüber  $3,9 \pm 0,4$  mV ohne LGE ( $p \leq 0,01$ ).

Letztlich implizieren die vorliegenden Ergebnisse jedoch, dass das Vorhandensein eines LGE tatsächlich auch als Hinweis für eine funktionelle Fibrose gelten kann. Schlussendlich könnten also spät kontrastmittelanreichernde Regionen einen Ursprungsort für ventrikuläre Tachykardien darstellen.

Die nach den Elektrogrammcharakteristika als abnorm klassifizierten Segmente lagen im vorliegenden Kollektiv vor allem basal. Ähnliches beobachteten Hsia et al. [49]. In deren Kollektiv lagen bei allen Patienten (19/19) Elektrogrammab-

normitäten im basalen Abschnitt des linken Ventrikels vor und 50/57 der registrierten VT hatten ihren Ursprung ebenso linksventrikulär basal. Auch in einer Studie von Cano und Kollegen waren endokardiale Elektrogrammabnormitäten im basalen linken Ventrikel besonders häufig zu finden [91]. Im Tiermodell fanden letztlich auch Psaltis und Kollegen bei Schafen mit NICM eine Häufung der Fibrosemerkmale im basalen Ventrikelabschnitt [94].

#### Definition komplex fraktionierter Elektrogramme

Der durchschnittliche Anteil komplex fraktionierter Elektrogramme lag insgesamt bei 9,7%, in der Gruppe mit LGE bei 11,5% und in der ohne LGE bei 4,0%. Somit ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied ( $p \leq 0,01^*$ ). Durch strenge Definition der Grenzwerte ließ sich also eine hohe Trennschärfe erzielen. Die hier verwendeten Grenzwerte sind aufgrund der Ergebnisse früherer Studien zusammengestellt. So fanden Zeppenfeld et al. [92] bei gesundem Myokard 95% der registrierten Elektrogramme mit einer Amplitude  $\geq 1,0$  mV, einer Dauer von  $\leq 28$  ms und  $\leq 4$  Flexionen. Bei Postinfarktpatienten ergab sich jedoch bei nur 44% der Elektrogramme eine Amplitude  $< 1,0$  mV. Mehr als die Hälfte dieser Elektrogramme hatte zusätzlich eine Potenzialdauer  $> 40$  ms oder aber mehr als vier Flexionen. Obgleich in anderen Studien lediglich die maximale bipolare Amplitude als Charakteristikum für ein abnormes Elektrogramm herangezogen wurde – Hsia und Kollegen verwendeten einen cut-off Wert von 1,8 mV [49], Marchlinski et al. von 1,5 mV [90] – scheint eine ähnlich komplexe Betrachtung wie bei Zeppenfeld sinniger. Zumal vor allem die Messung der bipolaren Amplitude nicht immer sicher reproduzierbar ist, da diese vom Anpressdruck des Mappingkatheters und dessen Winkel zum Endokard abhängig ist. Außerdem wurde insbesondere über die Beziehung zwischen Low Voltage Elektrogrammen und einer erhöhten Potenzialdauer berichtet [91].

#### Definition abnormer Segmente

Die Genese der NICM im Untersuchungskollektiv ist heterogen. Daraus resultiert letztlich auch eine diffuse Verteilung der Fibrosierung über den Ventrikel. So finden sich gemäß der festgelegten Kriterien als abnorm einzustufende

Elektrogramme auch in verschiedenen Segmenten des Ventrikels und nicht nur punktuell wie etwa nach Myokardinfarkt. Somit kann also ein Segment nicht komplett als abnorm eingestuft werden, wenn nur ein einziges oder sehr wenige der darin registrierten Elektrogramme fraktioniert sind. Der von uns hier gewählte Cut-Off Wert von mindestens vier abnormen Potenzialen bzw. mindestens 50% je Segment, wenn weniger als vier Elektrogramme im betrachteten Segment registriert wurden, zeichnete sich bei der Auswertung durch eine hohe Trennschärfe aus. Es wurden bei Patienten ohne LGE keine abnormen Segmente registriert. Jedoch ist dieser Cut-Off Wert empirisch gewählt, es bestehen hier in der Literatur keine Vergleichswerte. Letztlich sind daher größere Studienkollektive notwendig, um die Wertigkeit dieses Parameters zu bestätigen.

### **4.3 Korrelation Late Gadolinium Enhancement und elektroanatomisches Mapping**

Bei Patienten mit NICM ist bisher wenig über die tatsächliche Bedeutung von mittels LGE Bildgebung nachgewiesenen Narbenarealen hinsichtlich einer Arrhythmogenese bekannt. Allerdings wird berichtet, dass ein LGE ein Indikator für das Auftreten von VTs oder eines PHT sein kann. Die Fibrosierung stellt auch einen Prädiktor im Hinblick auf die Gesamtsterblichkeit und die Hospitalisierungsrate bei NICM dar [3,29]. Eine direkte elektrophysiologische Charakterisierung von LGE Arealen steht allerdings bei diesem Patientenkollektiv bisher aus. Beim vorliegenden Kollektiv fand sich nun eine gute Korrelation zwischen dem Auftreten eines LGE und dem von abnormen endokardialen Elektrogrammen. In 70% der analysierten Segmente des linken Ventrikels zeigte sich eine Übereinstimmung der Ergebnisse der endokardialen Elektrogrammfraktionierung und des Kardio-MRT. Die entsprechende Fleiss Kappa Statistik erbrachte eine mäßige bis gute Übereinstimmung ( $\kappa=0,4$ ). Ein LGE repräsentiert demnach nicht nur morphologische Narbenareale, sondern ist aufgrund der Korrelation zu Elektrogrammabnormitäten auch aus elektrophysiologischer Sicht relevant.



Ähnlich wie bei der vorliegenden Population fanden auch Santangeli und Kollegen [95] in einem Kollektiv von 31 Patienten mit Tachykardien rechtsventrikulären Ursprungs eine signifikante örtliche Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines LGE und Fibrosearealen im Mapping. Die entsprechenden  $\kappa$ -Werte zur Übereinstimmung geben sie je nach Ventrikelabschnitt zwischen 0,4 (inferior) und 1,0 (freie Wand) an und liegen damit in einem ähnlichen Bereich wie beim hier vorliegenden Kollektiv. Auch bestand dort ein positiver Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines LGE und dem Ausmaß von Elektrogrammalterationen.

#### **4.4 Programmierete Ventrikelstimulation**

Beim vorliegenden Kollektiv fand sich eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines LGE und der Induzierbarkeit von ventrikulären Tachykardien mittels programmierter Kammerstimulation. Dies stützt die Vermutung, dass spät kontrastmittelanreichernde Regionen einen Ursprungsort für ventrikuläre Tachykardien darstellen. Das Fehlen eines LGE bei vorliegender NICM schließt gemäß den vorliegenden Daten demnach die Induzierbarkeit von VT mit hoher Spezifität aus. Einen ähnlichen Zusammenhang zwischen dem Nachweis eines LGE und der erhöhten Induzierbarkeit ventrikulärer Tachykardien erkannten auch Nazarian und Kollegen [24]. Sie fanden bei Patienten mit NICM und einer mittels Kardio-MRT nachgewiesenen Myokardnarbe mit Ausdehnung über 26-75% der Myokarddicke eine höhere Induzierbarkeit von VT bei programmierter rechtsventrikulärer Stimulation. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit implizieren, dass das Vorhandensein eines LGE an NICM leidende Patienten mit einem Risiko für einen plötzlichen Herztod identifizieren und so auch ein Hilfsmittel zur Risikostratifizierung bei ebendiesem Patientenkollektiv darstellen kann.

In einer prospektiven Studie mit NICM Patienten zeigten Iles et al. [93], dass bei Vorliegen eines LGE signifikant mehr Schockabgaben durch einen ICD notwendig waren. Bei fehlendem LGE war das Ansprechen des ICD nicht nötig. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit in der Hinsicht, dass bei LGE negativen Patienten keine therapiebedürftigen VT induziert wer-

den konnten. Es lässt sich also vermuten, dass das Fehlen eines LGE auf ein geringeres Risiko für einen PHT hinweist. Allerdings wurde auch bei Patienten ohne LGE die Notwendigkeit von Schockabgaben durch einen ICD beobachtet [3], so dass obige Vermutung nicht als absolut betrachtet werden kann.

Dennoch könnte die Durchführung einer programmierten Kammerstimulation bei Patienten mit NICM und gleichzeitig vorliegendem LGE durchaus zusätzliche Informationen hinsichtlich des individuellen Risikoprofils liefern. Der Nutzen einer PVS allein zur Risikostratifizierung ist, wie bereits erläutert, umstritten. Das wird auch dadurch deutlich, dass bis dato gemäß Leitlinien eine PVS bei NICM nicht zwingend erforderlich ist [96]. Bei Grimm und Kollegen bspw. erwies sich in der Vergangenheit eine PVS bei NICM als nicht sinnvoll zur Einschätzung des individuellen Risikos für einen PHT [97,98]. Chen et al. [82] berichten von einer höheren Rate an PHT trotz fehlender Induzierbarkeit von VT oder VF bei Patienten mit DCM. Auf der anderen Seite bietet die DEFINITE Studie Anhalt dafür, dass die PVS sehr wohl ein Instrument zur Risikostratifizierung bei NICM darstellen kann [83]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen schließlich auch Rolf et al. in einem Kollektiv von 160 Patienten mit DCM [50]. Letztlich ist aber die Studienlage hinsichtlich des Nutzens einer PVS allein zur Risikostratifizierung bei Patienten mit NICM gegenwärtig noch unzureichend, da große, randomisierte Studien fehlen.

Darüber hinaus wurde anhand der gesammelten Daten eine univariate Analyse durchgeführt, um die Tauglichkeit verschiedener Faktoren als Instrument zur Risikostratifizierung bei NICM beurteilen zu können. Bei den hier erhobenen Daten zeigte sich die Anzahl LGE positiver Segmente als unabhängiger Prädiktor für die Induzierbarkeit ventrikulärer Tachykardien. Für die anderen untersuchten Faktoren (NYHA Stadium, GFR, LVEF, ACE-Hemmer) ergab sich in dieser Hinsicht keine statistische Signifikanz. Insbesondere die LVEF erwies sich auch in der vorliegenden Untersuchung nicht als unabhängiger Prädiktor. Dies unterstreicht, dass dieser Wert tatsächlich nicht optimal zur Risikostratifizierung geeignet scheint, wie auch bspw. Tönnis et. al betonen [30]. Hier kann nun die Kombination von Befunden aus einer stattgehabten LGE Bildgebung und denen aus einer PVS möglicherweise, wie die in der vorliegenden Studie

erhobenen Daten zeigen, einen Beitrag dazu leisten, das individuelle Risiko für einen PHT bzw. die Notwendigkeit für den Einsatz eines ICD besser abschätzen zu können. Sicherlich sind allerdings größere, multizentrische Studien erstrebenswert, um diesen Sachverhalt weiter zu klären und den prädiktiven Wert einer Induzierbarkeit von VT in Zusammenhang mit dem Vorhandensein eines LGE im Hinblick auf eine Risikostratifizierung für das Auftreten eines PHT abschließend beurteilen zu können.

#### **4.5 Limitationen**

Das untersuchte Studienkollektiv ist mit 31 Patienten relativ klein, wobei hier 23 Patienten mit LGE mit lediglich 8 Patienten ohne LGE verglichen werden konnten. Wünschenswert ist eine Verifizierung mittels breit angelegter klinischer Studien. Die Diagnose einer NICM wurde in der vorliegenden Studie durch die Zusammenschau klinischer Befunde, insbesondere Echokardiographie, Koronangiographie und Kardio-MRT gestellt. Eine Diagnosesicherung durch die histopathologische Aufarbeitung einer Endomyokardbiopsie ist gemäß der gültigen Leitlinien [99] nur bei entsprechender klinischer Indikationsstellung durchzuführen. Die vorliegende Studienpopulation ist heterogen bezüglich der Genese der NICM. Der für die Elektrophysiologie relevante Unterschied bleibt daher zu untersuchen. Dies beeinträchtigt die Relevanz der Ergebnisse für den einzelnen Patienten. Schwierig ist auch die Festlegung des Beginns einer NICM, da klinische hierfür Parameter fehlen. Die große Spannweite für die Werte der LVEF und auch die unterschiedlichen NYHA Klassen zeigen, dass sich die eingeschlossenen Patienten in unterschiedlichen Stadien der Herzinsuffizienz befinden. Hier könnte durchaus ein bisher unbekannter Parameter einen Einfluss auf die Charakteristik der abgeleiteten Elektrogramme haben. So ist bei Postinfarktpatienten schon länger bekannt, dass die Morphologie der Elektrogramme kein absoluter Parameter ist, sondern Veränderungen unterliegt. Die Potenzialdauer im Infarktbereich registrierter Potenziale steigt im zeitlichen Verlauf an [100]. Ähnliche Effekte könnten auch bei NICM vorliegen.

Die Untersuchung einer Kontrollgruppe war im Rahmen der Studie nicht möglich. Es wurde demnach nicht eruiert, inwieweit sich die als pathologisch bzw. abnorm eingestufteten Elektrogrammcharakteristika elektroanatomisch auch in Ventrikeln gesunder Individuen nachweisen lassen. Eine invasive elektrophysiologische Untersuchung an Gesunden mit dem Risiko aller potenziellen Komplikationen schien jedoch nicht zuletzt auch aus ethischer Sicht nicht vertretbar. Allerdings zeigen frühere Studien an Postinfarktpatienten in gesunden Ventrikeln der Kontrollgruppe keine Potenzialdauer  $>40$  ms, die für das Vorliegen komplex fraktionierter Elektrogramme hinweisend wäre [92]. Daher erscheint eine Kontrollgruppe nicht zwingend nötig.

Eine Limitation bei der Erstellung der elektroanatomischen Voltage Mappings ist die teils relativ geringe Anzahl registrierter Elektrogramme, so dass die Möglichkeit besteht, einige komplex fraktionierte Potenziale gar nicht erfasst zu haben. Dies ist ggf. ein Grund dafür, dass sich hier je Patient mittels Kardio-MRT mehr Segmente abnorm fanden als aufgrund der Elektrogrammeigenschaften. Zu beachten ist allerdings, dass eine höhere Anzahl an Mappingpunkten stark zu Lasten der Untersuchungsdauer geht.

Die endokardial akquirierten Elektrogramme werden in ihrem Erscheinungsbild durch verschiedene Faktoren verändert. Dazu gehören elektrische Störfelder, der Interelektrodenabstand, die Elektrodengröße, der Anpressdruck des Katheters sowie der Winkel zwischen Katheterspitze und Ausbreitungsrichtung der Aktivierungsfront [101]. Trotz allen technischen Fortschritts können Bewegungsartefakte oder aber Artefakte durch die Signalfilterung auftreten, welche die Interpretation der Elektrogramme erschweren. Im klinischen Alltag werden, wie auch in der vorliegenden Studie geschehen, bipolare Ableitungen gegenüber unipolaren bevorzugt, da erstere weniger anfällig z.B. für externe elektrische Störfelder sind [101]. Die Konfiguration des Mappingkatheters (Interelektrodenabstand, Elektrodengröße) variierte in der vorliegenden Studie nicht. Keiner der eingeschlossenen Patienten stand unter antiarrhythmischer Therapie mit Amiodaron, welches die Elektrogrammmorphologie ebenfalls beeinflussen

kann [102]. Im Hinblick auf die maximale bipolare Amplitude fand sich nur ein Trend als Gruppenunterschied. Dies kann darin begründet sein, dass dieser Wert vor allem vom Anpressdruck des Katheters während der Potenzialregistrierung und dem Winkel zwischen Elektrodenbipol und der Ausbreitungsrichtung der Aktivierungsfront abhängt [102]. Das Pacing während der Untersuchung stellt einen Faktor dar, der ggf. die Elektrogrammcharakteristika beeinflussen kann. Es wurde jedoch gezeigt, dass dadurch keine abnormen Elektrogramme im linken Ventrikel generiert werden. Die Verteilungen abnormer Elektrogramme in Voltage Maps, die im Sinusrhythmus und unter rechtsventrikulärem Pacing aufgezeichnet wurden, unterscheiden sich kaum [49].

Auffallend war die Häufung abnormer Segmente im basalen Ventrikelbereich. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen aus den Kardio-MRT Untersuchungen. Ähnliches wurde zwar auch schon bei früheren Kollektiven beobachtet, könnte aber auch in Zusammenhang mit dem retrograden transaortalen Zugangsweg stehen. In diesem Bereich ist die Stabilisierung des Katheters und das Sicherstellen des Wandkontakts während des Mappingvorgangs besonders schwierig, unter anderem auch deshalb, weil der Katheter mit dem Mitralklappenapparat interagiert [95,103]. Daher könnten gerade in diesem Areal fehlerhafte Elektrogramme registriert worden sein, die fälschlicherweise als fraktioniert und damit fibrosetypisch betrachtet werden könnten. Limitierend bei der manuellen Auswertung der registrierten Elektrogramme ist die Tatsache, dass es bei niedrigamplitudigen Elektrogrammen erschwert ist, zwischen Störsignalen und dem tatsächlichen Potenzial zu unterscheiden. Potenziale von hoher Dauer besitzen eine hohe Anzahl an positiven Spitzen, was die manuelle Auszählung erschwert.

Nicht-ischämische Kardiomyopathien und die assoziierte Klinik sind progredient. Zu einem späteren Zeitpunkt könnten Areale, die zwar jetzt schon im Kardio-MRT oder aufgrund der Elektrogrammeigenschaften auffällig, aber eben zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht arrhythmogen waren, Ursprungsorte für eine VT darstellen. Inwieweit daher eine Reevaluation nach einem gewis-

sen Zeitraum Sinn ergibt und vor allem wie groß der Zeitabstand gewählt sein müsste, bleibt zu untersuchen.

In der vorliegenden Studie fanden standardisierte, klinische MRT-Sequenzen mit Lang- und Kurzachsendarstellung Verwendung. Bei diesem Verfahren kann eine Fibrosierung technisch bedingt nicht bzw. nicht exakt quantitativ volumetrisch erfasst werden. Ebenso könnten aus diesem Grunde möglicherweise kleinere Fibroseareale übersehen worden sein. Bei Patienten mit Tachykardien rechtsventrikulären Ursprungs zeigt sich die Kardio-MRT als nicht sehr verlässlich zum Ausschluss abnormer Myokardareale. Daher empfehlen Santangeli et al. [95] zusätzlich eine Bewertung mittels elektrophysiologischer Charakterisierung und/oder Endomyokardbiopsie. Allerdings konnten z.B. Wu et al. [3] in ihrer Studie mit 65 NICM Patienten zeigen, dass nicht das Volumen, sondern vor allem das Vorhandensein einer Fibrose einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt. Ebenso wenig hatte das Pattern des LGE dort einen signifikanten Einfluss auf die Prognose. Auch in einem Kollektiv von 177 Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie fand sich lediglich das Vorhandensein, nicht aber das Ausmaß eines LGE als prognostisch relevant [104].

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, inwieweit ein Late Gadolinium Enhancement (LGE), das mittels kontrastverstärkter kardialer Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) detektiert werden konnte, bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie (NICM) ein arrhythmogenes Substrat darstellt. Dazu wurde bei 31 Patienten (30 Männer, 1 Frau) mit einem Durchschnittsalter von 58 Jahren mit NICM, einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)  $\leq 50\%$  und bisher nicht aufgetretenen spontanen ventrikulären Tachykardien eine kontrastverstärkte MRT Untersuchung zum Nachweis bzw. Ausschluss eines LGE durchgeführt. Mittels programmierter rechtsventrikulärer Stimulation wurden alle Patienten auf Induzierbarkeit einer anhaltenden ventrikulären Tachykardie untersucht. Zusätzlich wurde bei 26 der 31 Patienten ein elektroanatomisches Mapping des linken Ventrikels zur genauen Charakterisierung der elektrophysiologischen Begebenheiten erstellt. Für die Signalanalyse ergaben sich so 2165 ( $83 \pm 39$  je Patient) lokale Elektrogramme, die einzeln hinsichtlich Ihrer Signalkomplexität (maximale bipolare Amplitude, Anzahl der Nulldurchgänge, Anzahl positiver Flexionen und Potenzialdauer) ausgewertet wurden.

Bei 23/31 (72%) der Patienten konnte ein LGE in der kontrastverstärkten Kardio-MRT detektiert werden. Gemäß dieser Ergebnisse wurde das Studienkollektiv in zwei Vergleichsgruppen geteilt. Die LVEF lag bei  $34 \pm 14\%$  in der LGE positiven Gruppe ( $n=23$ ) gegenüber  $35 \pm 10\%$  in der LGE negativen ( $n=8$ ). Bei vorliegendem LGE fanden sich in der detaillierten Signalanalyse signifikant mehr abnorme Elektrogramme ( $11,5 \pm 7,6\%$  vs.  $4,0 \pm 1,7\%$ ,  $p \leq 0,01^*$ ) im elektroanatomischen Voltage Mapping als Hinweis für eine funktionelle Fibrose. Signifikant höher fanden sich auch die Potenzialdauer ( $23,3 \pm 9,2$  ms vs.  $19,0 \pm 3,3$  ms,  $p \leq 0,05^*$ ) und die Signalkomplexität im Sinne der Anzahl der positiven Flexionen ( $2,4 \pm 0,4$  vs.  $2,0 \pm 0,2$ ,  $p \leq 0,05^*$ ). Lediglich ein Trend fand sich bei der Auswertung der maximalen bipolaren Amplitude mit  $4,9 \pm 2,2$  mV in der LGE positiven Grup-

pe gegenüber  $5,9 \pm 1,5$  mV in der LGE negativen ( $p=0,33$ ). In einem 9-Segment Modell des linken Ventrikels korrelierte die Lokalisation eines LGE im Kardio-MRT mit abnormen endokardialen Elektrogrammen in 157/225 (70%) aller analysierten Segmente.

Während der Anteil an Patienten mit elektroanatomisch abnormen Segmenten bei der LGE positiven Gruppe bei 65% lag, fand sich bei fehlendem LGE kein Patient mit einem abnormen Segment ( $p \leq 0,01^*$ ).

Die Ergebnisse der programmierten rechtsventrikulären Stimulation erbrachten eine erhöhte Vulnerabilität für die Induktion anhaltender ventrikulärer Tachykardien oder von Kammerflimmern bei Vorliegen eines LGE (Sensitivität 100%, Spezifität 33,3%). Die Anzahl LGE positiver Segmente erwies sich als unabhängiger Risikofaktor und als Prädiktor für die Induzierbarkeit ventrikulärer Tachykardien.

Insgesamt fand sich also ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines Late Gadolinium Enhancement in der kontrastverstärkten kardialen Magnetresonanztomographie und abnormen Arealen im elektroanatomischen Voltage Mapping sowie eine Assoziation mit erhöhter Induzierbarkeit ventrikulärer Tachykardien bei Vorliegen eines LGE.



## 6 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Reentrykreislauf, schematische Darstellung. ....	8
Abb. 2: Late Enhancement Bildgebung .....	14
Abb. 3: Verteilungsmuster (Pattern) eines LGE.....	15
Abb. 4: Funktionsprinzip NavX. ....	17
Abb. 5: Charakterisierung der Studienkohorte.....	22
Abb. 6: Induzierte VT unter programmierter Kammerstimulation. ....	26
Abb. 7: Beispiel elektroanatomisches Mapping des NavX-Systems. ....	26
Abb. 8: Elektrogrammanalyse, schematische Darstellung. ....	28
Abb. 9: 9-Segment Modell des linken Ventrikels. ....	29
Abb. 10: Übersicht über die Baseline Charakteristika im Gruppenvergleich. ....	34
Abb. 11: Häufigkeit eines Late Gadolinium Enhancement in der Studienpopulation.....	35
Abb. 12: Verteilung des Late Gadolinium Enhancement über den Ventrikel. ....	36
Abb. 13: Das Verteilungsmuster des Late Gadolinium Enhancement ist überwiegend intramyokardial. ....	37
Abb. 14: Der Anteil an komplex fraktionierten Elektrogrammen ist bei der LGE-Gruppe erhöht. ....	39
Abb. 15: Die Potenzialdauer ist bei der LGE-Gruppe erhöht. ....	40
Abb. 16: Bei der Anzahl der Nulldurchgänge besteht kein signifikanter Unterschied. ....	41
Abb. 17: Die Anzahl positiver Spitzen ist bei der LGE-Gruppe erhöht. ....	42
Abb. 18: Die maximale bipolare Amplitude unterscheidet sich nicht signifikant. ....	43
Abb. 19: Abnorme Segmente im elektroanatomischen Mapping entfallen sämtlich auf die LGE-Gruppe. ....	44
Abb. 20: Elektroanatomisch abnorme Segmente liegen gehäuft im basalen Ventrikel. ....	45
Abb. 21: Verteilung abnormer Segmente im elektroanatomischen Mapping nach Segmenten. ....	46
Abb. 22: Die Übereinstimmung zwischen elektroanatomischem Mapping und Magnetresonanztomographie liegt im Mittel bei 70%.....	48
Abb. 23: Ventrikuläre Tachykardien sind nur in der LGE-Gruppe induzierbar.....	49
Abb. 24: ROC Kurve: Die Anzahl LGE positiver Segmente ist ein Prädiktor für die Induzierbarkeit von VTs.....	50
Abb. 25: LGE positive Segmente sind ein unabhängiger Risikofaktor für die Induzierbarkeit ventrikulärer Tachykardien. ....	51

## 7 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Charakteristik des untersuchten Kollektivs.....	33
Tab. 2: Häufigkeit und Verteilung eines Late Gadolinium Enhancement in der Studienpopulation. ....	36
Tab. 3: Verteilung abnormer Segmente im elektroanatomischen Mapping.....	46
Tab. 4: Charakterisierung des elektroanatomischen Mappings. ....	47

## 8 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CFE	komplex fraktioniertes Elektrogramm
DCM	dilatative Kardiomyopathie
EKG	Elektrokardiogramm
ggf.	gegebenenfalls
ICD	implantierbarer Kardioverter Defibrillator
ICM	ischämische Kardiomyopathie
Kardio-MRT	kardiale(s) Magnetresonanztomographie/-tomogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
LAO	left anterior oblique
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LGE-	Late Gadolinium Enhancement liegt nicht vor
LGE+	Late Gadolinium Enhancement liegt vor
LV	linker Ventrikel
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie/Magnetresonanztomogramm
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
NICM	nicht-ischämische Kardiomyopathie
ns	nicht signifikant

nsVT	nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PHT	plötzlicher Herztod
PVS	programmierte Ventrikelstimulation
RAO	right anterior oblique
ROC	receiver operating characteristic
Tab.	Tabelle
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VF	Kammerflimmern
vgl.	vergleiche
vs.	versus
VT	ventrikuläre Tachykardie
VTs	ventrikuläre Tachykardien
z.B.	zum Beispiel

## 9 Literaturverzeichnis

1. Girschbach, F.F., *Kann das Substrat ventrikulärer Tachykardien im Sinusrhythmus identifiziert werden? Die nicht-ischämische Kardiomyopathie als Herausforderung für eine Katheterablation*, 2011, Universität Tübingen, Dissertationsschrift, p. 42.
2. Maron, B.J., et al., *Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention*. *Circulation*, 2006. **113**(14): p. 1807-16.
3. Wu, K.C., et al., *Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **51**(25): p. 2414-21.
4. Hamilton, R.M. and E.R. Azevedo, *Sudden cardiac death in dilated cardiomyopathies*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009. **32 Suppl 2**: p. S32-40.
5. Richardson, P., et al., *Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies*. *Circulation*, 1996. **93**(5): p. 841-2.
6. Assomull, R.G., D.J. Pennell, and S.K. Prasad, *Cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of heart failure*. *Heart*, 2007. **93**(8): p. 985-92.
7. Taylor, M.R., E. Carniel, and L. Mestroni, *Cardiomyopathy, familial dilated*. *Orphanet J Rare Dis*, 2006. **1**: p. 27.
8. Mann, D.L. and M.R. Bristow, *Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond*. *Circulation*, 2005. **111**(21): p. 2837-49.
9. Becker, R., et al., *Role of nonsustained ventricular tachycardia and programmed ventricular stimulation for risk stratification in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. *Basic Res Cardiol*, 2003. **98**(4): p. 259-66.

10. Huang, S.K., J.V. Messer, and P. Denes, *Significance of ventricular tachycardia in idiopathic dilated cardiomyopathy: observations in 35 patients*. Am J Cardiol, 1983. **51**(3): p. 507-12.
11. Meinertz, T., et al., *Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 1984. **53**(7): p. 902-7.
12. Boriani, G., et al., *Characteristics of ventricular tachyarrhythmias occurring in ischemic versus nonischemic patients implanted with a biventricular cardioverter-defibrillator for primary or secondary prevention of sudden death*. Am Heart J, 2006. **152**(3): p. 527 e1-11.
13. Streitner, F., et al., *Comparison of ventricular tachyarrhythmia characteristics in patients with idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy and defibrillators implanted for primary prevention*. Clin Cardiol, 2011. **34**(10): p. 604-9.
14. von Olshausen, K., et al., *Ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy*. Br Heart J, 1984. **51**(2): p. 195-201.
15. Ellen Hoffmann and G. Steinbeck, *Interventionelle kardiale Elektrophysiologie*, E. Hoffmann, Editor 1999, Springer: Berlin. p. 7-12.
16. Pogwizd, S.M., et al., *Reentrant and focal mechanisms underlying ventricular tachycardia in the human heart*. Circulation, 1992. **86**(6): p. 1872-87.
17. Sweeney, M.O., *Antitachycardia pacing for ventricular tachycardia using implantable cardioverter defibrillators*. Pacing Clin Electrophysiol, 2004. **27**(9): p. 1292-305.
18. Brunckhorst, C. and E. Delacretaz, *Kammertachykardien - Ätiologie, Mechanismen, Therapie*. Therapeutische Umschau, 2004. **61**(4): p. 257-264.
19. Hsia, H.H. and F.E. Marchlinski, *Electrophysiology studies in patients with dilated cardiomyopathies*. Card Electrophysiol Rev, 2002. **6**(4): p. 472-81.
20. Delacretaz, E., et al., *Mapping and radiofrequency catheter ablation of the three types of sustained monomorphic ventricular tachycardia in nonischemic heart disease*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2000. **11**(1): p. 11-7.
21. Soejima, K., et al., *Endocardial and epicardial radiofrequency ablation of ventricular tachycardia associated with dilated cardiomyopathy: the importance of low-voltage scars*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(10): p. 1834-42.

22. Roberts, W.C., R.J. Siegel, and B.M. McManus, *Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients*. Am J Cardiol, 1987. **60**(16): p. 1340-55.
23. Anderson, K.P., et al., *Myocardial electrical propagation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. J Clin Invest, 1993. **92**(1): p. 122-40.
24. Nazarian, S., et al., *Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy*. Circulation, 2005. **112**(18): p. 2821-5.
25. Wu, T.J., et al., *Characteristics of wave fronts during ventricular fibrillation in human hearts with dilated cardiomyopathy: role of increased fibrosis in the generation of reentry*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(1): p. 187-96.
26. Yokokawa, M., et al., *The characteristics and distribution of the scar tissue predict ventricular tachycardia in patients with advanced heart failure*. Pacing Clin Electrophysiol, 2009. **32**(3): p. 314-22.
27. Zipes, D.P. and H.J. Wellens, *Sudden cardiac death*. Circulation, 1998. **98**(21): p. 2334-51.
28. Steinhaus, D.A., et al., *Characteristics of sudden arrhythmic death in a diverse, urban community*. Am Heart J, 2012. **163**(1): p. 125-31.
29. Assomull, R.G., et al., *Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(10): p. 1977-85.
30. Tonnis, T. and K.H. Kuck, *[Limitations and possibilities of noninvasive risk stratification for sudden cardiac death]*. Herz, 2009. **34**(7): p. 506-16.
31. Pogwizd, S.M., J.P. McKenzie, and M.E. Cain, *Mechanisms underlying spontaneous and induced ventricular arrhythmias in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. Circulation, 1998. **98**(22): p. 2404-14.
32. Fishman, G.I., et al., *Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop*. Circulation, 2010. **122**(22): p. 2335-48.
33. Stevenson, W.G., et al., *Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction*. Circulation, 1993. **88**(6): p. 2953-61.
34. Kadish, A., et al., *Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy*. N Engl J Med, 2004. **350**(21): p. 2151-8.
35. Lehrke, S., et al., *Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium*

- enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. Heart, 2011. 97(9): p. 727-32.*
36. Coughlin, S.S., et al., *Predictors of mortality from idiopathic dilated cardiomyopathy in 356,222 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol, 1994. 139(2): p. 166-72.*
37. Maisel, A.S., et al., *Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. J Am Coll Cardiol, 2003. 41(11): p. 2010-7.*
38. Maeda, K., et al., *High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol, 2000. 36(5): p. 1587-93.*
39. Berger, R., et al., *B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. Circulation, 2002. 105(20): p. 2392-7.*
40. Sato, Y., et al., *Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. Circulation, 2001. 103(3): p. 369-74.*
41. Wang, T.J., *Significance of circulating troponins in heart failure: if these walls could talk. Circulation, 2007. 116(11): p. 1217-20.*
42. Sarko, J. and C.V. Pollack, Jr., *Cardiac troponins. J Emerg Med, 2002. 23(1): p. 57-65.*
43. Setsuta, K., et al., *Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol, 1999. 84(5): p. 608-11, A9.*
44. Horwich, T.B., et al., *Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. Circulation, 2003. 108(7): p. 833-8.*
45. Dickstein, K., et al., *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail, 2008. 10(10): p. 933-89.*
46. Nanthakumar, K., et al., *Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled*



- analysis of 10 primary prevention trials.* J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(11): p. 2166-72.
47. Epstein, A.E., et al., *ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons.* Circulation, 2008. **117**(21): p. e350-408.
48. Zuern, C.S., P. Barthel, and A. Bauer, *Heart rate turbulence as risk-predictor after myocardial infarction.* Front Physiol, 2011. **2**: p. 99.
49. Hsia, H.H., D.J. Callans, and F.E. Marchlinski, *Characterization of endocardial electrophysiological substrate in patients with nonischemic cardiomyopathy and monomorphic ventricular tachycardia.* Circulation, 2003. **108**(6): p. 704-10.
50. Rolf, S., et al., *Induction of ventricular fibrillation rather than ventricular tachycardia predicts tachyarrhythmia recurrences in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and implantable cardioverter defibrillator for secondary prophylaxis.* Europace, 2009. **11**(3): p. 289-296.
51. Daubert, J.P., et al., *Ventricular Arrhythmia Inducibility Predicts Subsequent ICD Activation in Nonischemic Cardiomyopathy Patients: A DEFINITE Substudy.* Pacing and Clinical Electrophysiology, 2009. **32**(6): p. 755-761.
52. Hombach, V., et al., *[The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of patients with heart failure].* Herz, 2011. **36**(2): p. 84-93.
53. Mahrholdt, H., et al., *Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology.* Circulation, 2004. **109**(10): p. 1250-8.
54. To, A.C. and M.Y. Desai, *Role of cardiac magnetic resonance imaging in assessing ischemic and nonischemic cardiomyopathies.* Expert Rev Cardiovasc Ther, 2012. **10**(2): p. 223-33.
55. Roes, S.D., et al., *Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator.* Circ Cardiovasc Imaging, 2009. **2**(3): p. 183-90.

56. Schmidt, A., et al., *Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction*. *Circulation*, 2007. **115**(15): p. 2006-14.
57. Park, S., et al., *Delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging is useful in predicting functional recovery of nonischemic left ventricular systolic dysfunction*. *J Card Fail*, 2006. **12**(2): p. 93-9.
58. Cho, J.R., et al., *Delayed enhancement magnetic resonance imaging is a significant prognostic factor in patients with non-ischemic cardiomyopathy*. *Circ J*, 2010. **74**(3): p. 476-83.
59. Kono, A.K., et al., *Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging: is it associated with a higher incidence of nonsustained ventricular tachycardia in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy?* *Jpn J Radiol*, 2010. **28**(5): p. 355-61.
60. Ricciardi, M.J., et al., *Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation*. *Circulation*, 2001. **103**(23): p. 2780-3.
61. Zhen, Z. and J. Xie, *Development of manganese-based nanoparticles as contrast probes for magnetic resonance imaging*. *Theranostics*, 2012. **2**(1): p. 45-54.
62. Kim, R.J., et al., *Relationship of elevated <sup>23</sup>Na magnetic resonance image intensity to infarct size after acute reperfused myocardial infarction*. *Circulation*, 1999. **100**(2): p. 185-92.
63. Mahrholdt, H., et al., *Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies*. *Eur Heart J*, 2005. **26**(15): p. 1461-74.
64. Pennell, D., *Cardiovascular magnetic resonance*. *Heart*, 2001. **85**(5): p. 581-9.
65. McCrohon, J.A., et al., *Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance*. *Circulation*, 2003. **108**(1): p. 54-9.
66. Casolo, G., et al., *Identification of the ischemic etiology of heart failure by cardiovascular magnetic resonance imaging: diagnostic accuracy of late gadolinium enhancement*. *Am Heart J*, 2006. **151**(1): p. 101-8.
67. Bello, D., et al., *Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy*. *Circulation*, 2003. **108**(16): p. 1945-53.

68. Valle-Munoz, A., et al., *Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance identifies coronary artery disease as the aetiology of left ventricular dysfunction in acute new-onset congestive heart failure.* Eur J Echocardiogr, 2009. **10**(8): p. 968-74.
69. Wu, E., et al., *Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction.* Lancet, 2001. **357**(9249): p. 21-8.
70. Hombach, V., et al., *Electrocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging parameters as predictors of a worse outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.* Eur Heart J, 2009. **30**(16): p. 2011-8.
71. Soriano, C.J., et al., *Late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance identifies patients with standardized definition of ischemic cardiomyopathy: a single centre experience.* Int J Cardiol, 2007. **116**(2): p. 167-73.
72. Zimmermann, O., et al., *Myocardial biopsy findings and gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in dilated cardiomyopathy.* Eur J Heart Fail, 2006. **8**(2): p. 162-6.
73. Earley, M.J., et al., *Radiofrequency ablation of arrhythmias guided by non-fluoroscopic catheter location: a prospective randomized trial.* Eur Heart J, 2006. **27**(10): p. 1223-9.
74. Eckardt, L. and G. Breithardt, *Catheter ablation of ventricular tachycardia. From indication to three-dimensional mapping technology.* Herz, 2009. **34**(3): p. 187-96.
75. Gepstein, L., G. Hayam, and S.A. 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.
76. Wittkamp, F.H., et al., *Reduction of radiation exposure in the cardiac electrophysiology laboratory.* Pacing Clin Electrophysiol, 2000. **23**(11 Pt 1): p. 1638-44.
77. Wittkamp, F.H., et al., *Accuracy of the LocaLisa system in catheter ablation procedures.* J Electrocardiol, 1999. **32 Suppl**: p. 7-12.
78. Wittkamp, F.H., et al., *LocaLisa: new technique for real-time 3-dimensional localization of regular intracardiac electrodes.* Circulation, 1999. **99**(10): p. 1312-7.
79. Estner, H.L., et al., *Electrical isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation: reduction of fluoroscopy exposure and procedure duration by the use of a non-fluoroscopic navigation system (NavX).* Europace, 2006. **8**(8): p. 583-7.

80. Krum, D., et al., *Catheter location, tracking, cardiac chamber geometry creation, and ablation using cutaneous patches*. J Interv Card Electrophysiol, 2005. **12**(1): p. 17-22.
81. Wieczorek, M., *Kursbuch kardiologische Elektrophysiologie, in schnell verstehen - sicher umsetzen; 4 Tabellen*; 2009, Thieme: Stuttgart [u.a.]. p. 213-14.
82. Chen, X., et al., *Role of programmed ventricular stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and documented sustained ventricular tachyarrhythmias: inducibility and prognostic value in 102 patients*. Eur Heart J, 1994. **15**(1): p. 76-82.
83. Daubert, J.P., et al., *Ventricular arrhythmia inducibility predicts subsequent ICD activation in nonischemic cardiomyopathy patients: a DEFINITE substudy*. Pacing Clin Electrophysiol, 2009. **32**(6): p. 755-61.
84. Zipes, D.P., et al., *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death--executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society*. Eur Heart J, 2006. **27**(17): p. 2099-140.
85. Parade, U., et al., *[Risk stratification in non ischemic cardiomyopathy: a case report--Case 5/2010]*. Dtsch Med Wochenschr, 2010. **135**(22): p. 1122.
86. AHA, *AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart*. Circulation, 1994. **90**(1): p. 644-5.
87. Doesch, C., et al., *Risk stratification by adenosine stress cardiac magnetic resonance in patients with coronary artery stenoses of intermediate angiographic severity*. JACC Cardiovasc Imaging, 2009. **2**(4): p. 424-33.
88. Seizer, P., et al., *Electrophysiological characterization of scars detected by contrast enhanced magnetic resonance imaging in patients with non-ischemic cardiomyopathy*. Int J Cardiol, 2013. **167**(3): p. 1070-2.
89. Cerqueira, M.D., *Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart: A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association*. Circulation, 2002. **105**(4): p. 539-542.

90. Marchlinski, F.E., et al., *Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy*. *Circulation*, 2000. **101**(11): p. 1288-96.
91. Cano, O., et al., *Electroanatomic substrate and ablation outcome for suspected epicardial ventricular tachycardia in left ventricular nonischemic cardiomyopathy*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(9): p. 799-808.
92. Zeppenfeld, K., et al., *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.
93. Iles, L., et al., *Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **57**(7): p. 821-8.
94. Psaltis, P.J., et al., *Assessment of myocardial fibrosis by endoventricular electromechanical mapping in experimental nonischemic cardiomyopathy*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2011. **27**(1): p. 25-37.
95. Santangeli, P., et al., *Imaging of scar in patients with ventricular arrhythmias of right ventricular origin: cardiac magnetic resonance versus electroanatomic mapping*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011. **22**(12): p. 1359-66.
96. Plummer, C., *Implantable cardioverter defibrillator therapy for non-ischaemic cardiomyopathy. What is the role of programmed electrical stimulation?* *Europace*, 2009. **11**(3): p. 273-275.
97. Grimm, W., et al., *Programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk prediction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia*. *J Am Coll Cardiol*, 1998. **32**(3): p. 739-45.
98. Russo, A.M., et al., *Occurrence of implantable defibrillator events in patients with syncope and nonischemic dilated cardiomyopathy*. *Am J Cardiol*, 2001. **88**(12): p. 1444-6, A9.
99. Cooper, L.T., et al., *The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J*, 2007. **28**(24): p. 3076-93.
100. Bogun, F., et al., *Electrogram characteristics in postinfarction ventricular tachycardia: effect of infarct age*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **46**(4): p. 667-74.

101. de Bakker, J.M. and F.H. Wittkamp, *The pathophysiologic basis of fractionated and complex electrograms and the impact of recording techniques on their detection and interpretation*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010. **3**(2): p. 204-13.
102. Girrbaach, F.F., *Kann das Substrat ventrikulärer Tachykardien im Sinusrhythmus identifiziert werden? Die nicht-ischämische Kardiomyopathie als Herausforderung für eine Katheterablation*, 2011, Universität Tübingen, Dissertationsschrift, p. 82-85.
103. Codreanu, A., et al., *Electroanatomic characterization of post-infarct scars comparison with 3-dimensional myocardial scar reconstruction based on magnetic resonance imaging*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(10): p. 839-42.
104. Adabag, A.S., et al., *Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(14): p. 1369-74.

## 10 Veröffentlichungen

In Zusammenhang mit dieser Dissertation entstandene Veröffentlichungen:

### Publikation

Seizer, P., Zuern, C.S., Maier, J., Kerst, G., Weig, H.-J., Gansser, L., Kramer, U., May, A. E., Parade, U., Bigalke, B., Bauer, A., Gawaz, M., Geisler, T., Schreieck, J.: „Electrophysiological characterization of scars detected by contrast enhanced magnetic resonance imaging in patients with non-ischemic cardiomyopathy.“ *Int J Cardiol*, 2013. **167**(3): p. 1070-2.

### Zitierbare Abstracts

Seizer, P.; Gansser, L., Parade, U.; Weretka, S., Kerst G., Weig, H.-J., May, A., Gawaz, M., Schreieck, J.: „Elektrische Charakterisierung der Arrhythmogenität von Narbenarealen in der kontrastverstärkten kardialen MRT“  
*Clin Res Cardiol* 100, Suppl 2, Oktober 2011 PP146

Seizer, P.; Gansser, L.; Maier, J.; Weretka, S.; Kerst, G.; Gramlich, M.; Weig, H.-J.; Parade, U.; May, A.; Gawaz, M.; Schreieck, J.: „Elektrophysiologische Charakterisierung von Narbenarealen in der kontrastverstärkten MRT bei nichtischämischer Kardiomyopathie“  
*Clin Res Cardiol* 101, Suppl 1, April 2012 506

## 11 Danksagung

Dank gilt allen Personen, die diese Dissertation ermöglicht haben.

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. med. Peter Seizer, dem Betreuer meiner Arbeit. Durch seine fachliche und menschliche Unterstützung sowie seine konstruktive Kritik leistete er einen wichtigen Anteil zum Gelingen dieser Dissertation.

Besonderer Dank gilt auch Herrn PD Dr. med. Jürgen Schreieck für die Initiierung und die Überlassung des Themas sowie die fortwährende, produktive Diskussionsbereitschaft im Entstehungsprozess.

Herrn Prof. Dr. med. Meinrad Gawaz gilt Dank für die Annahme als Doktoranden in seiner Abteilung.

Beim gesamten Team der Elektrophysiologie Tübingen bedanke ich mich für die freundliche Unterstützung und Hilfsbereitschaft.

Bei Frau Lisa Ganßer, die zeitgleich ihre Dissertation anfertigte, bedanke ich mich ganz herzlich für ihr stets offenes Ohr bei Fragen, ihre Austauschbereitschaft, die produktive Zusammenarbeit und ganz besonders auch für die langjährige Freundschaft

Ebenso bedanke ich mich bei meinem Freund und Kommilitonen Tobias Lehnertz für seine fortwährende moralische Unterstützung.

Nicht zuletzt danke ich auch meiner Mutter und meinen beiden Schwestern für die seelische und moralische Unterstützung während der Anfertigung meiner Arbeit und während meines gesamten Ausbildungswegs.