

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen**

Abteilung Innere Medizin III

Schwerpunkt: Kardiologie und Kreislauferkrankungen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz

**Kann das Substrat ventrikulärer Tachykardien im
Sinusrhythmus identifiziert werden?**

**Die nicht-ischämische Kardiomyopathie als
Herausforderung für eine Katheterablation**

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

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

**vorgelegt von
Felix Frederic Girrbach
aus
Wiesbaden**

2011

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. J. Schreieck
2. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Aebert

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	6
1.1. Bedeutung ventrikulärer Tachykardien (VT) bei der dilatativen Kardiomyopathie	6
1.2 Pathophysiologie ventrikulärer Tachykardien	7
1.3 Behandlung ventrikulärer Tachykardien	10
1.3.1 Medikamentöse Langzeittherapie	10
1.3.2 Langzeittherapie mit implantierten Defibrillatoren (ICD)	11
1.3.3 Kombinierte Langzeittherapie (Hybridtherapie)	14
1.3.4 Elektrophysiologisch geleitete antitachykarde Chirurgie	15
1.3.5 Katheterablation	16
1.3.6 Lösungsansatz für die Probleme der Katheterablation bei der dilatativen Kardiomyopathie – Identifizierung des arrhythmogenen Substrates im Sinusrhythmus	18
1.4 Arbeitshypothese und konkrete Fragestellung der Studie	19
2. Methoden	21
2.1 Allgemeine Methoden	21
2.1.1 Elektroanatomisches 3D- Mapping	21
2.1.2 Pace-Mapping	25
2.1.3 Radiofrequenzablationstechnik	27
2.2 Spezifische Methodik	33
2.2.1 Studiendesign	33
2.2.2 Postinterventionelle Analyse der lokalen Elektrogramme	40
2.3 Statistik	47
3. Ergebnisse	48
3.1 Mapping- und Ablationsdaten	48
3.2 Arrhythmogene Areale und Kontrollareale	50
3.3 Charakterisierung intrakardialer Elektrogramme	50
3.3.1 Potentialdauer	51
3.3.2 Bipolare Amplitude	54
3.3.3 Anzahl der Nulldurchgänge	57

3.3.4	Positive Spitzen	60
3.3.5	Fraktionierung	62
3.3.6	Isolierte Potentialanteile	65
3.4	Zusammenstellung der untersuchten Elektrogrammcharakteristika	66
3.5	Korrelation von Potentialdauer und Anzahl der positiven Spitzen	67
3.6	Follow-up	68
4.	Diskussion	69
4.1	Vor- und Nachteile des CARTO®-Mappingsystems	70
4.2	Definition der komplexen fraktionierten Potentiale	71
4.3	Korrelation zwischen Potentialdauer und Anzahl der positiven Spitzen	72
4.4	Fraktionierung	73
4.5	Welche Elektrogrammkriterien können das arrhythmogene Areal identifizieren?	73
4.6	Isolierte Potentialanteile	77
4.7	Ablationstechnik	78
4.8	Klinisches Outcome und Indikation zur Katheterablation	79
5.	Limitationen der Studie	82
6.	Schlussfolgerungen	86
7.	Zusammenfassung	87
8.	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	89
8.1	Verzeichnis der Abbildungen	89
8.2	Verzeichnis der Tabellen	91
9.	Literaturverzeichnis	92
10.	Abkürzungsverzeichnis	101
11.	Danksagung	103
12.	Lebenslauf	104

1. Einleitung

1.1. Bedeutung ventrikulärer Tachykardien (VT) bei der dilatativen Kardiomyopathie

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) stellt zusammen mit der hypertrophen Kardiomyopathie zweithäufigste Ursache des plötzlichen Herztodes dar, von dem in der westlichen Welt mehr als jeder 1000. Einwohner pro Jahr betroffen ist (in den USA entspricht dies 500 000 Patienten pro Jahr) [83,73].

Schätzte man in den 80er Jahren die 1-Jahres-Mortalität der DCM noch auf 30%, so konnte das Gesamtüberleben durch verbesserte Therapieformen und frühere Diagnose des Krankheitsbildes deutlich gesenkt werden. Einen wesentlichen Teil scheint dazu die verbesserte Herzinsuffizienztherapie mit den kardioprotektiv wirksamen ACE-Inhibitoren beizutragen. Bei einer derzeitigen 1-Jahres-Mortalität von 5 bis 15 % [6] sind 30 - 40 % der Todesfälle bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie auf den plötzlichen Herztod zurückzuführen. Dabei zeigten sich in den meisten Fällen ursächlich ventrikuläre Tachyarrhythmien, aber auch Bradyarrhythmien und elektromechanische Dissoziation werden beobachtet [70,67].

Die Häufigkeit ventrikulärer Tachyarrhythmien bei Patienten mit ischämischer sowie nicht-ischämischer Kardiomyopathie wurde kürzlich im italienischen InSync Register untersucht. Die Studie schloss 421 Patienten ein, davon litten 129 an einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie. Im durchschnittlichen Follow-up Zeitraum von 19 ± 11 Monaten traten bei 110 Patienten (26,1 %) schockpflichtige Ereignisse auf. Bei den Patienten mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie betrug die Inzidenz schockpflichtiger ventrikulärer Episoden in einem Jahr 35,7 % und lag damit höher als bei den Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie [11].

Die Inzidenz ventrikulärer Arrhythmien ist bei diesem Patientenkollektiv hoch [39]. Dabei präsentieren sich die Arrhythmien am ehesten in Form von ventrikulären Extrasystolen und nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien [47]. Der Anteil der Patienten, bei denen nichtanhaltende ventrikuläre

Tachykardien (NSVT) registriert werden können, liegt in Studien zwischen 42 % und 60% [80, 8, 55, 33,47, 32].

Die Prävalenz nicht anhaltender Kammertachykardien nimmt mit zunehmender Einschränkung der myokardialen Funktion zu. Sie wird in den NYHA-Stadien I und II mit 15-20% angegeben, bei Patienten im NYHA-Stadium III oder IV liegt die Prävalenz bei 50-70% [29]. Die prognostische Bedeutung von NSVTs für den plötzlichen Herztod ist jedoch bei dilatativer Kardiomyopathie fraglich [26, 43].

1.2 Pathophysiologie ventrikulärer Tachykardien

Ursache von Rhythmusstörungen können strukturelle Veränderungen, sowohl auf makroskopischer als auch auf mikroskopischer Ebene des Myokards (Fibrose, Narbe), funktionelle Veränderungen oder Veränderungen der elektrischen Eigenschaften der Einzelzelle und der Kopplung der Zellen untereinander sein.

Rhythmusstörungen des Herzens liegen aber grundsätzlich zwei wesentliche Mechanismen zu Grunde: Störungen der Impulsbildung und Störungen der Erregungsausbreitung [29].

Formen der abnormen Impulsbildung sind gesteigerte Automatie, abnorme Automatie oder getriggerte Aktivität auf dem Boden einer Nachdepolarisation eines obligat vorangehenden Aktionspotentials [29,76].

Liegt eine gestörte Erregungsausbreitung in den Ventrikeln vor, ermöglicht dies die Entstehung einer gefährlichen Kreiserregung (Reentry). Ein Reentry kann dabei anatomischen Bahnen folgen oder funktionell determiniert sein [29,13].

Unter normalen Umständen schützt die Länge des Aktionspotentials der Myokardzellen in Verbindung mit der schnellen Erregungsausbreitung vor einer erneuten Aktivierung von Myokardzellen im selben Zyklus. Narbengewebe und Fibrosierung führen zu strukturell fixierter Verzögerung der Erregungsausbreitung. Inhomogene Erregungsrückbildung und durch inkomplette Repolarisation verlangsamte elektrische Leitung resultieren in einer funktionellen Erregungsausbreitungsvariabilität. In diesen pathologischen

Situationen kann eine Aktivierungswelle bereits Myokard antreffen, das die absolute Refraktärphase überwunden hat und somit wieder erregt werden kann. Ein solcher Mechanismus kann zur Entstehung kreisender Erregungen (Reentry) führen.

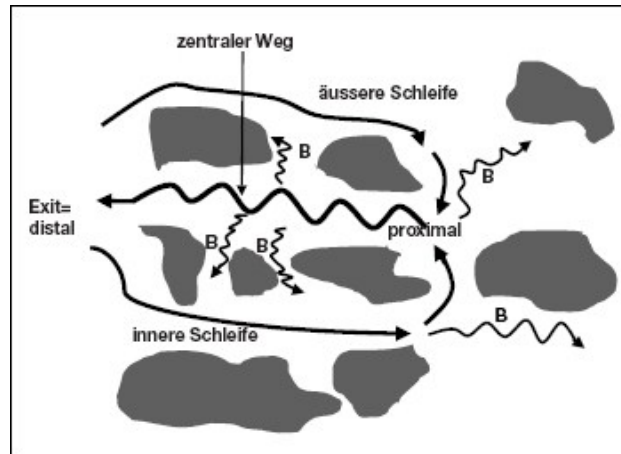
Langsame Kammertachykardien mit einer Frequenz von weniger als 120 Schlägen pro Minute werden gewöhnlich gut toleriert. Tachykardien mit einer höheren Frequenz können zu Synkopen oder durch Generation in Kammerflimmern zum Tode führen. Die Toleranz gegenüber ventrikulären Tachykardien ist bei herzgesunden Patienten jedoch höher einzustufen als bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. Hier wird die Tolerabilität durch die (häufig erheblich eingeschränkte) linksventrikuläre Funktion bestimmt.

Entstehungsmechanismen anhaltender ventrikulärer Tachykardien bei der dilatativen Kardiomyopathie (DCM)

Im Gegensatz zur ischämischen Kardiomyopathie ist das elektrophysiologische Substrat ventrikulärer Arrhythmien bei der dilatativen Kardiomyopathie vergleichsweise wenig verstanden. Es existieren mehrere potentielle Mechanismen, die zu anhaltenden Rhythmusstörungen führen können: Reentry-Kreisläufe mit Einbeziehung des His-Bündels, des Reizleitungssystems der Ventrikel und des septalen Myokards (bundle branch reentry, BBR) werden in 19% der Patienten beobachtet, in 27% sind fokale Automatien Ursache von VTs.

Der mit 62% am häufigsten beobachtete Mechanismus ist jedoch ein Reentry - mechanismus, der mit verzögerter Leitung in myokardialem Narbengewebe assoziiert ist [31, 63]. Dieser Mechanismus ist vergleichbar mit dem bei VTs mit Reentrykreisläufen durch Narben, die infolge einer koronaren Herzerkrankung entstanden sind. Dichtes, unerregbares Narbengewebe bildet in diesem Falle eine Leitungsbarriere. Dazwischen liegende Areale mit vitalem Myokardgewebe können einen schmalen Korridor bilden, der potentielle Grundlage für ein Reentry ist [60, Abb. 1]. Nach Durchlaufen des Korridors breitet sich die Erregung schnell über die Ventrikel aus. Die Wellenfront kann nun entweder entlang des Randgebietes der Narbe (äußere Schleife) oder durch einen

weiteren Pfad innerhalb des Narbenareals (innere Schleife) zum proximalen Eingang des Korridors wandern. Kleinere Pfade innerhalb der Narbe, die mit Verzögerung aktiviert werden, aber nicht zum Erregungskreislauf beitragen, werden Bystander genannt („B“ in Abb. 1)



[Abb. 1] Reentry durch ein Narbengebiet, typisch für Postinfarktpatienten. Die Erregung läuft primär durch einen zentralen Weg und breitet sich entlang der Narbengrenzen aus. Kleinere Wege mit verzögerter Aktivierung ohne Bezug zum Reentrykreislauf sind Bystanderareale (B). Der distale Exitpunkt bezeichnet den Punkt, an dem die Erregungsfront aus dem Narbengebiet austritt. Über eine äussere Schleife am Rand der Narbe oder über eine innere Schleife durch das Narbengewebe schließt sich der Kreislauf zum proximalen Eintrittspunkt. Das übrige (gesunde) Myokard wird erregt, wenn zum Zeitpunkt des Austritts aus dem distalen Exitpunkt wieder Myokardzellen angetroffen werden, die sich nicht in der absoluten Refraktärphase befinden. Der Austritt aus dem Exitpunkt entspricht auch dem Beginn des QRS-Komplexes im EKG. Aus [13].

Histopathologisch ist das Myokard bei der DCM durch ungleichmäßige Fibrose und unregelmäßige Anordnung der Muskelfasern gekennzeichnet. Es finden sich gleichzeitig atrophe und hypertrophierte Muskelfasern nebeneinander. In Herzen mit schwer gestörter Erregungsausbreitung finden sich prominente Stränge endokardialer Fibrose und dichtes Narbengewebe sowie Zerreißung endokardialer und epikardialer Muskelfasern. Dabei haben nur ca. 14% der Patienten mit DCM in der Autopsie makroskopisch sichtbare Narben [57]. Eine Korrelation zwischen dem Grad der myokardialen Fibrose und abnormer Leitung wurde von Anderson et al. beschrieben [2]. Dies lässt sich mit oben genannter Theorie der Entstehung ventrikulärer Rhythmusstörungen vereinbaren.

Strukturell determinierte Leitungsverzögerungen sind folglich bei der DCM im Gegensatz zur ischämischen Kardiomyopathie (ICM) eher durch diffuse Fibrose als durch zusammenhängende Narben verursacht.

Daneben scheinen aber auch Mechanismen, die nicht auf einen Reentry zurückzuführen sind, für die Entstehung ventrikulärer Tachykardien eine Rolle zu spielen. So gibt es Hinweise, dass sich bei Patienten im Endstadium der Kardiomyopathie späte und frühe Nachdepolarisationen in der elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) induzieren lassen [75].

Eine andere mögliche Form der Arrhythmogenese bei der dilatativen Kardiomyopathie sind Veränderungen der Zell-zu-Zell-Kontakte mit konsekutiv verminderter Leitungsgeschwindigkeit in den Ventrikeln. Hier werden insbesondere abnorme Anordnung und verminderte Phosphorylierung des wichtigsten Gap-junction-Proteins Connexin 43 diskutiert [1].

1.3 Behandlung ventrikulärer Tachykardien

Die Lebenserwartung kardiologischer Risikopatienten hat sich aufgrund einer effektiveren Bandbreite der pharmakologischen Therapie der Herzinsuffizienz einerseits und durch verbesserte interventionelle Therapieoptionen von Herzrhythmusstörungen andererseits wesentlich verbessert. Die Implantation eines Cardioverter-Defibrillators (ICD-Therapie) sowie die pharmakologische Therapie sind letztendlich jedoch nur als palliative Therapien zu bewerten, die Katheterablation kann daneben prinzipiell auch einen kurativen Ansatz bieten.

Im Folgenden sollen die verschiedenen, teilweise ineinander greifenden Optionen der Langzeittherapie diskutiert werden. Die Akuttherapie ventrikulärer Tachykardien ist in den aktuellen ACLS-Leitlinien in der Version von 2005 [35] ausführlich beschrieben und soll aus diesem Grund nicht Gegenstand der folgenden Ausführungen sein.

1.3.1 Medikamentöse Langzeittherapie

Die pharmakologische Langzeittherapie und Rezidivprophylaxe alleine haben sich als ineffektiv erwiesen. Im Wesentlichen kommen Betablocker und

Antiarrhythmika der Klassen I und III zum Einsatz. Nicht zu unterschätzen sind dabei die zum Teil beträchtlichen extrakardialen Nebenwirkungen einer Langzeittherapie, vor allem bezüglich Amiodaron, sowie die proarrhythmischen Effekte der Antiarrhythmika, insbesondere der Klasse I. Amiodaron-induzierte Hypo- und Hyperthyreose sowie Linsentrübungen als häufigste Nebenwirkungen begrenzen in vielen Fällen den Einsatz von Amiodaron als Langzeittherapie. Das dem Amiodaron ähnliche, neue Dronedaron soll bei vergleichbarer Wirkung weniger Nebenwirkungen besitzen und könnte in den nächsten Jahren eine bessere Alternative zu Amiodaron darstellen [38]. Eine alleinige medikamentöse Therapie lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachykardien ist nicht zu empfehlen und nur in Kombination mit einer ICD-Implantation zur Sekundärprävention gängige Praxis.

Bei der Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes hat sich Amiodaron ebenfalls nicht effektiv erwiesen, im Gegensatz zum ICD [7]. Der Einsatz von Amiodaron und einem ICD ist allerdings als gleichwertig anzusehen, wenn bei Patienten nicht anhaltende, asymptotische VTs vorherrschen. Bei Hochrisikopatienten (Stadium NYHA III) sind sowohl Amiodaron als auch ein ICD einer reinen Herzinsuffizienztherapie signifikant überlegen [69,37].

1.3.2 Langzeittherapie mit implantierten Defibrillatoren (ICD)

Einsatz zur Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes

Die drei großen, zwischen 1986 und 1997 durchgeführten Studien CASH, AVID und CIDS [42, 72, 18] konnten zeigen, dass die Implantation eines ICDs zur Sekundärprävention nach Herzstillstand oder symptomatischen ventrikulären Rhythmusstörungen sowohl signifikant das Gesamtüberleben verbessern als auch die Wahrscheinlichkeit senken kann, am plötzlichen Herztod aufgrund von ventrikulären Arrhythmien zu versterben. Das relative Todesrisiko konnte durch einen ICD insgesamt um 28% gesenkt werden. Obwohl in AVID wegen des frühzeitigen Abbruchs der Effekt des ICD wohl überschätzt wurde, zeigte sich in einer Metaanalyse [19] ein signifikant positiver Effekt der ICD-Therapie, welche in 6 Jahren Follow-up das Überleben um durchschnittlich 4 Monate verlängerte.

Besonders Patienten mit niedriger linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF \leq 35%) profitieren dabei von einer ICD-Implantation.

In der Metaanalyse zeigte sich außerdem, dass nach jeweils drei Jahren der ICD sich im Vergleich zu Amiodaron nicht mehr wesentlich auf das Gesamtüberleben auswirkt, was eventuell darauf zurückzuführen ist, dass dann andere Todesursachen als arrhythmiebedingte Ursachen eine größere Rolle spielen.

Obwohl in den drei Studien der Anteil an Patienten, die an einer dilatativen Kardiomyopathie litten, mit 11-15% relativ gering war, lässt sich auch hier auf einen positiven Effekt des ICDs schließen. Vor allem jüngeren Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie und wenigen Komorbiditäten, bei denen nicht arrhythmiebedingte Todesursachen noch eine geringe Rolle spielen, kann der ICD das Überleben deutlich verlängern. Der implantierte Cardioverter-Defibrillator ist mittlerweile Standardtherapie bei der Sekundärprophylaxe des plötzlichen Herztodes bei der dilatativen Kardiomyopathie. Nach den aktuellen Leitlinien ist die Implantation eines ICDs neben der Gabe von ACE-Inhibitoren und Betablockern eine Empfehlung der Klasse I [21].

Primärprävention des plötzlichen Herztodes

In Kombination mit einer pharmakologischen Therapie kann der ICD auch in der Primärprävention die arrhythmiebedingte Mortalität signifikant senken und verbessert zudem das Gesamtüberleben [37].

Bei Patienten, bei denen eine ICD-Implantation zur Primärprophylaxe erwogen wird, erfolgt zunächst eine Risikostratifizierung zur Abschätzung des Risikos für einen plötzlichen Herztod. Nichtinvasive Verfahren wurden in der MACAS-Studie, bisher eine der größten Studien zur Risikostratifizierung, bei 343 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie untersucht. Dabei hat sich lediglich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als ein signifikanter unabhängiger Prädiktor hinsichtlich transplantatfreiem Überleben und des Auftretens lebensbedrohlicher Arrhythmien erwiesen. Eine Reduktion der LVEF um 10% ging mit einem 4,5-fach erhöhtem Risiko für lebensbedrohliche

Rhythmusstörungen einher [26]. Dieses Ergebnis passt auch zu den Beobachtungen in CASH, AVID und CIDS.

In der 2002 publizierte CAT-Studie wurde die Effektivität einer primärprophylaktischen ICD-Implantation bei neu aufgetretener (≤ 9 Monate) nicht-ischämischer DCM, einer EF $\leq 30\%$ und ohne bisher dokumentierte ventrikuläre Arrhythmien untersucht. Da jedoch die 1-Jahres-Mortalität bei nur 5,6% Prozent lag, ist die Studie frühzeitig beendet worden und die Implantation eines ICDs zur Primärprävention des plötzlichen Herztodes gegenwärtig in diesem Patientenkollektiv nicht empfohlen, kann aber erwogen werden [21, 6]. Eine prophylaktische ICD-Implantation bei Patienten mit DCM und einer Ejektionsfraktion $< 30\%$ sowie dokumentierten NSVTs im Holter-Monitoring führten auch Grimm et al. [25] zwischen 1993 und 2000 durch. 37 % der Patienten mit primärprophylaktischer ICD-Implantation hatten im Follow-up Zeitraum von 35 ± 20 Monaten adäquate Schockabgaben und hatten damit die gleichen Schockraten wie Patienten, bei denen eine sekundärprophylaktische Implantation erfolgte. Die LVEF war jedoch in der primärprophylaktischen Gruppe signifikant schlechter. Zudem wurde auch eine hohe Rate an inadäquaten Schockabgaben beobachtet.

Lebensqualität bei ICD-Therapie

Schockabgaben durch den ICD sind schmerzhaft und werden von den Patienten als äußerst unangenehm wahrgenommen, wenn es durch die Tachykardie nicht zu einer Synkope gekommen ist. Die ICD-Therapie stößt deshalb an ihre Grenzen, wenn bei komplexem arrhythmogenen Substrat trotz begleitender medikamentöser Therapie häufige schockpflichtige Tachykardieepisoden auftreten. Obwohl oft lebensrettend, führen diese einerseits zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität, einhergehend mit einer geringeren Akzeptanz der ICD-Therapie, sowie zu häufigen Aggregatwechseln. Ein weiterer unangenehmer Nebeneffekt des ICDs stellen sogenannte Phantom-Schocks dar, über die in neuester Zeit berichtet wurde. Hier handelt es sich um subjektiv durch den Patienten wahrgenommene

Schockabgaben, die jedoch nicht mit einer tatsächlichen Stromabgabe durch den ICD einhergehen [36].

Darüber hinaus können mehrere rezidivierende Schockabgaben schmerzbedingt akut zu einem Kreislauf aus sympathoadrenerger Aktivierung und dadurch neuerliche Induktion einer ventrikulären, schockpflichtigen Tachykardie führen (Elektrischer Sturm).

1.3.3 Kombinierte Langzeittherapie (Hybridtherapie)

Durchaus sinnvoll ist die Kombination einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie mit einem ICD. So können die Anzahl der Schockabgaben durch den ICD durch Antiarrhythmika verringert werden. Die Unterdrückung von Tachykardien supraventrikulären Ursprungs, welche teilweise vom ICD fälschlicherweise als VTs fehlinterpretiert werden und nach frustrierten Überstimulationsversuchen schließlich zu Schockabgaben führen, ist ein weiterer Vorteil der kombinierten Therapie [71]. Zudem wird durch eine Erhöhung der Zykluslänge vorhandener VTs eine antitachykarde Stimulation durch den ICD ermöglicht.

Die Verlangsamung der Zykluslänge birgt aber auch Nachteile. So kann dies dazu führen, dass die zuvor durch den ICD richtig erkannte VT unter die Detektionsgrenze fällt und somit nicht durch den ICD therapiert wird, obwohl möglicherweise eine hämodynamische Beeinträchtigung stattfindet. Somit wird eine Anpassung der Detektionsgrenze nötig, welche wiederum das Risiko von inadäquaten Schockabgaben erhöht.

Bezüglich der Wahl des Medikaments konnte die im Jahre 2006 publizierte OPTIC-Studie zeigen, dass eine Kombination aus Amiodaron und Betablocker eine effektivere Reduktion der Schockabgaben durch den ICD bewirkte als eine Therapie mit Sotalol oder einem reinen Betablocker [17].

Trotz des deutlichen Effekts der bisher genannten Therapien auf die Mortalität kann die Implantation zwar den plötzlichen Herztod zunächst verhindern, ist aber letztendlich keine Therapie, die die Ursache der rezidivierenden

Tachykardien bekämpft. Gerade bei der DCM als progrediente Erkrankung muss damit gerechnet werden, dass immer komplexere Krankheitsstadien erlebt werden, in denen häufige therapiebedürftige Hochfrequenzepisoden das Bild prägen und somit die Zahl der schockpflichtigen Episoden steigt. Eine Herztransplantation bietet zwar langfristige Freiheit von Arrhythmien, durch die begrenzte Zahl an Organspendern kann diese Therapieform aber nicht jedem Erkrankten rechtzeitig zur Verfügung gestellt werden. Erstrebenswert ist deswegen die Entwicklung von Therapiealternativen, die neben der Herztransplantation einen kausalen und damit prinzipiell kurativen Ansatz bieten und zumindest die Anzahl der Hochfrequenzepisoden weiter reduzieren können.

1.3.4 Elektrophysiologisch geleitete antitachykarde Chirurgie

Die antitachykarde Chirurgie spielte vor Einführung der ICD-Therapie in mehreren Zentren eine große Rolle. Sie bot für Patienten mit rezidivierenden therapierefraktären Tachykardien ein Verfahren, das sich durch gute Langzeit-Effektivitätsraten auszeichnete. Diese beruht vermutlich auf der Tatsache, dass durch großzügige Resektions- oder Ablationsverfahren das Substrat für weitere potentielle Kreisläufe eliminiert wird [29]. Eine hohe Operationsletalität von 7-20% in den frühen Berichten konnte zwar durch eine strenge Auswahl der Patienten auf rund 8% gesenkt werden, steht jedoch immer noch in Kontrast zu den niedrigen Letalitätsraten bei der kathetergestützten Ablation, weswegen sich das Verfahren in der Breite nicht durchsetzen konnte. Deshalb ist diese Therapie nur eine Option für Patienten, die ein makroskopisch gut abgrenzbares Substrat ihrer Rhythmusstörung besitzen, das großzügig reseziert werden kann, ohne die Restfunktion des Ventrikels untolerierbar zu beeinträchtigen. Für die DCM ist die antitachykarde Chirurgie daher keine geeignete Therapie.

1.3.5 Katheterablation

Klinische Bedeutung

In der Sekundärprävention nimmt die Katheterablation bei ventrikulären Tachykardien allgemein einen immer größer werdenden Stellenwert ein. Die Implantation eines ICDs in Kombination mit einer notwendigen medikamentösen antiarrhythmischen Langzeittherapie können zwar die Zahl der Episoden reduzieren, ein großer Teil der Patienten hat jedoch weiterhin häufige Episoden mit adäquaten ICD-Therapien, welche die Lebensqualität der Betroffenen deutlich einschränken. Die Katheterablation kann hier eine Möglichkeit bieten, die Zahl der Schockabgaben weiter zu reduzieren und damit eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen. Die Anzahl der Tachykardieepisodes kann durch die Katheterablation auch bei der NICM signifikant gesenkt werden, wie Soejima et al. 2004 zeigen konnten [63].

Therapie der Wahl ist die Katheterablation bei therapierefraktären und anderweitig nicht beherrschbaren, sogenannten „incessant“ VTs sowie bei VTs mit langen Zykluslängen, die vom ICD schlecht diskriminiert werden können und entweder unterdetektiert werden oder zu inadäquaten Schockabgaben führen.

Nach den aktuellen Leitlinien der ACC, AHA und ESC ist die Katheterablation eine empfohlene zusätzliche Therapie zur ICD-Implantation bei Patienten, die aufgrund anhaltender, medikamentös nicht beherrschbarer Tachykardien multiple ICD Schocks erfahren (Klasse I, Evidenzlevel C) [21, 84].

Entwicklung der Katheterablation

Die abladierende Wirkung des Gleichstroms wurde bereits 1979 von Vedel et al. entdeckt [74]. Während einer Routine-EPU, bei der durch Kontakt mit einer Defibrillationselektrode bei einer externen Kardioversion Strom durch einen im Bereich des HIS-Bündels liegenden Katheter floss, trat ein anhaltender AV-Block dritten Grades auf. Die Gleichstromablation wurde in den folgenden Jahren weiterentwickelt und fand später auch bei ventrikulären Tachykardien Anwendung. Schwerwiegende Komplikationen wie z.B. Barotraumen im

Zusammenhang mit der Energieabgabe veranlassten eine Suche nach anderen Energieformen zur sicheren Katheterablation [62].

Nachdem die Radiofrequenz-Katheterablation 1986 als Behandlung für das Wolff-Parkinson-White-Syndrom eingeführt wurde [10], und sich hier als sehr erfolgreich erwies, wurde sie kontinuierlich weiterentwickelt und auch zur Therapie anderer rhythmologischer Krankheitsbilder angewendet. Ein Meilenstein stellte die Entwicklung dreidimensionaler Mapping-Systeme dar, die es erlauben, elektrophysiologische Information in anatomischen Rekonstruktionen des Ventrikels darzustellen und das Ablationsverfahren damit deutlich vereinfachen. Dies ermöglichte eine Verbreitung der Katheterablation auch außerhalb spezialisierter Zentren. Durch die Entwicklung gekühlter Ablationskatheter gegen Ende der 90er Jahre wurde zudem die Sicherheit der Intervention deutlich erhöht sowie eine höhere Energieabgabe über den Katheter und damit eine höhere Eindringtiefe in das Myokard ermöglicht. Dennoch blieb die VT-Ablation ein risikoreiches Verfahren, wenn eine klassische Ablationsstrategie gewählt wurde. Eine im Jahre 2000 veröffentlichte multizentrische Studie zur Ablation ventrikulärer Tachykardien mittels gekühltem Katheter führt eine Komplikationsrate unter 146 Patienten mit 8% an, darunter 2,7% Todesfälle. Häufigste Komplikationen waren cerebrovaskuläre Insulte bzw. TIA, Herzbeuteltamponade und kompletter AV-Block [3,14].

Die Möglichkeiten der Katheterablation wurden in den letzten Jahren durch die Entwicklung einer substratorientierten Ablationsstrategie deutlich erweitert. Substratorientierte Verfahren ermöglichten es zunehmend, auch nicht tolerierte VTs und komplexe Arrhythmien bei Postinfarktpatienten zu abladieren [60, 61]. Gute Erfahrungen bei der Ablation von VTs bei Postinfarktpatienten im chronischen Stadium führten dazu, dass schließlich Mitte der 90er Jahre die gleichen Mapping-Kriterien auf Patienten mit NICM und bis dahin therapierefraktären rezidivierenden VTs übertragen wurden [41, 20]. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Katheterablation jedoch nur als eine Therapieoption für ein hochselektionierte Patientengruppe mit NICM in Betracht gezogen [41].

Die Katheterablation ventrikulärer Tachykardien bei NICM befindet sich – verglichen mit den Erfahrungen bei Postinfarktpatienten – daher noch in einem

relativ frühen Entwicklungsstadium. Mangelnde Induzierbarkeit der VT in der EPU, häufig fehlende Dokumentation der klinischen VT, mangelnde hämodynamische Tolerabilität aufgrund ohnehin oft schon stark reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion und ein diffuses arrhythmogenes Substrat erschweren die effektive Ablation [61]. Obwohl durch die Einführung neuer Mappingsysteme und Katheterlokalisierungstechniken um die Jahrtausendwende die Ablation komplexer Tachykardien wie bei der NICM deutlich vereinfacht wurde, stellt sie nach wie vor für den Elektrophysiologen eine Herausforderung dar.

1.3.6 Lösungsansatz für die Probleme der Katheterablation bei der dilatativen Kardiomyopathie – Identifizierung des arrhythmogenen Substrates im Sinusrhythmus

Die Entwicklung von alternativen Techniken zur sicheren Identifizierung des arrhythmogenen Areals im Sinusrhythmus würde die oben genannten Limitationen der bisherigen Ablationstechnik lösen und wäre daher wünschenswert.

Es ist schon länger bekannt, dass fraktionierte Elektrogramme Hinweise auf arrhythmogene Areale geben können.

Bereits 1989 beschrieb die Arbeitsgruppe von Stevenson et al. [64] einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von fraktionierten Elektrogrammen und langsamer myokardialer Leitungsgeschwindigkeit. Auch in der Rhythmuschirurgie ventrikulärer Tachykardien wurde schon früh eine Orientierung an fraktionierten Elektrogrammen im Sinusrhythmus diskutiert, wenn keine stabile Tachykardie induzierbar war [12].

Zur Katheterablation von Vorhofflimmern hat sich die Identifizierung des arrhythmogenen Substrates anhand der Fraktionierung von Elektrogrammen bereits durchgesetzt und Einzug in die klinische Praxis gefunden.

So haben Nademanee et al. bereits 2004 [49] bei 115 von 121 Patienten eine erfolgreiche Ablation von Vorhofflimmern durchgeführt, bei der sie sich an komplexen fraktionierten Elektrogrammen orientierten. Zwei Jahre später zeigte sich in einer Studie von de Groot et al. [27], dass fraktionierte Elektrogramme

vor allem im Bereich des Ursprunges von fokalen atrialen Tachykardien registriert werden können.

Die Arbeitsgruppe von Schilling et al. [58] wiesen 1998 in einer Noncontact-Mapping Studie einen Zusammenhang zwischen fraktionierten Elektrogrammen und erfolgreichen Katheterablationsstellen bei ventrikulären Tachykardien zurück. In einer neueren Studie von Zeppenfeld et al. [81] konnten entsprechend arrhythmogene Gebiete anhand fraktionierter Elektrogramme identifiziert werden. Bei beiden Studien handelte es sich allerdings um Patienten, die an ventrikulären Tachykardien aufgrund eines zuvor stattgehabten Myokardinfarktes litten. Ebenso konnten im Tiermodell Potentiale mit niedriger Amplitude und einer Dauer ≥ 50 ms Hinweise auf Infarktfolgen liefern [78]. Arenal et al. [5] führten schließlich erfolgreiche Ablationen durch, indem sie sich an isolierten, verzögerten endokardialen Potentialen orientierten. Zu beachten ist allerdings, dass die Definition von fraktionierten Elektrogrammen in den Studien nicht einheitlich gewählt wurde und die Studienpopulationen fast ausschließlich aus Postinfarktpatienten bestanden, weniger aus Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie.

1.4 Arbeitshypothese und konkrete Fragestellung der Studie

Aus den Ergebnissen bisheriger Studien lässt sich also ableiten, dass erheblich fraktionierte endokardiale, bipolare Elektrogramme mit niedriger Amplitude myokardiales Narbengewebe charakterisieren und bei der Ablation ventrikulärer Tachykardien avisiert werden. Diese Studien konzentrieren sich jedoch hauptsächlich auf die Behandlung ventrikulärer Tachykardien bei Postinfarktpatienten.

Fraktionierte Potentiale könnten sich jedoch auch dazu eignen, bei der dilatativen Kardiomyopathie eine Ablation zu ermöglichen, die sich an Potentialkriterien im Sinusrhythmus orientiert.

In der vorliegenden Arbeit wird daher untersucht, ob bestimmte Kriterien der im Sinusrhythmus endokardial mittels Katheter abgeleiteten Elektrogramme auch

bei der dilatativen Kardiomyopathie eine Identifizierung arrhythmogener Areale erlauben.

Die bei der elektrophysiologischen Untersuchung des linken Ventrikels im Sinusrhythmus und/ oder während ventrikulärem Pacing aquirierten Elektrogramme sollen durch die Parameter bipolare Amplitude, Elektrogrammdauer, Anzahl der positiven Spitzen und Anzahl der Nulldurchgänge charakterisiert werden. Analysiert und differenziert werden soll die Komplexität der Elektrogramme zwischen Arealen mit und ohne Ursprung klinisch relevanter VTs.

2. Methoden

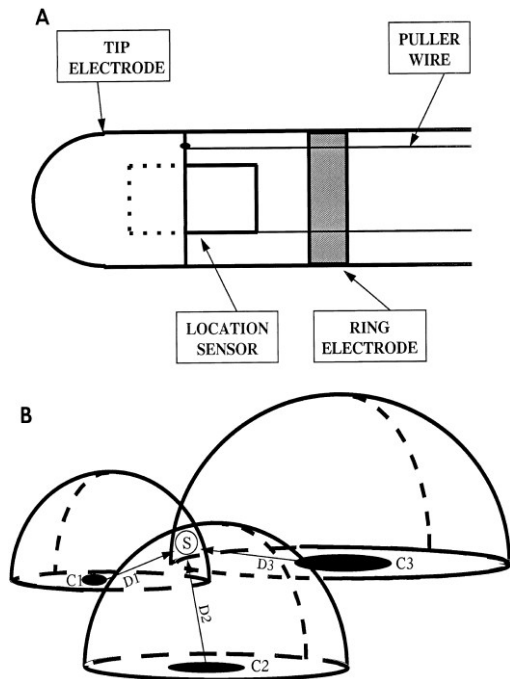
2.1 Allgemeine Methoden

2.1.1 Elektroanatomisches 3D- Mapping

Das elektroanatomische Mapping mit dem CARTO® - System (Biosense Webster, Diamond Bar, Kalifornien, USA) erlaubt aufgrund elektromagnetischer Prinzipien eine genaue Lokalisation des Ablationskatheters sowie eine dreidimensionale Rekonstruktion der untersuchten Herzhöhle verbunden mit lokal abgeleiteten Elektrogrammen (unipolar oder bipolar).

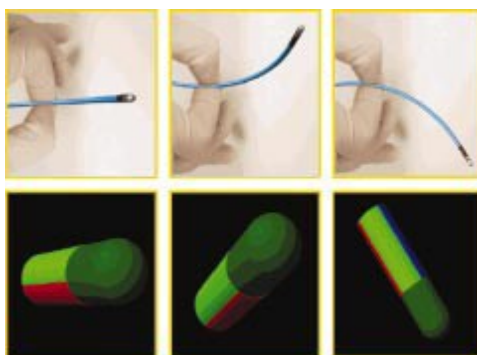
Das CARTO® Mappingsystem besteht aus 3 Elektromagneten (C1, C2, C3), welche in dreieckförmiger Anordnung unter dem Untersuchungstisch befestigt sind, und an denen durch anliegende Wechselspannung 3 magnetische Wechselfelder entstehen, sowie einem passiven Sensor in der Katheterspitze des Mapping- und Ablationskatheters proximal der Ablationselektrode. Außerdem ist eine Prozessoreinheit mit einem Monitor notwendig.

Wird der passive Sensor, der aus drei orthogonal zueinander angebrachten Spulen besteht, in die magnetischen Wechselfelder eingebracht, so wird eine messbare Spannung induziert. Nun kann mit Hilfe mathematischer Algorithmen die Entfernung der Katheterspitze von den drei Elektromagneten D1, D2, D3 berechnet werden [Abb.2]. Dabei ist die Übereinstimmung der errechneten mit der tatsächlichen Katheterposition am genauesten, wenn sich der Katheter im Zentrum der Magnetfelder befindet. Die drei Elektromagneten, welche sich im „Locator Pad“ befinden, sollten deswegen in Brusthöhe unter dem Patienten angebracht werden. Bewegungs- und Atmungsartefakte werden ausgeschlossen, indem jede Position des Ablationskatheters bezüglich der Koordinaten eines während der ganzen EPU in fester Position liegenden Referenzkatheters bestimmt wird. Dabei liegt die Abweichung von errechneter und tatsächlicher Katheterposition unter 1 mm (in vitro $0,42 \pm 0,05$ mm, in vivo $0,73 \pm 0,03$ mm) [24].



[Abb. 2] Elektroanatomisches Mapping. (A) Katheterspitze eines Mapping- und Ablationskatheters mit Spitzen- und Ringelektroden sowie eingebautem Sensor. (B) Schema der drei im Location Pad zusammengefassten Elektromagneten C1, C2, C3. Der Sensor aus (A) misst die Stärke jedes Feldes, woraus sich die Abstände D1, D2, D3 zu den Elektromagneten bestimmen lassen. So kann der Sensor S und damit die Position des Katheters im Raum bestimmt werden. Aus [24].

So können Informationen über Lage des Katheters im Raum und Rotation der Katheterspitze in Echtzeit auf dem Bildschirm dargestellt werden. Information über die Rotation des Katheters wird dem Untersucher über die spezielle Einfärbung des Symbols, das die Katheterspitze darstellt, angezeigt. Vier Streifen in den Farben rot, grün, gelb und blau lassen den Untersucher erkennen, ob er die Spitze im oder gegen den Uhrzeigersinn dreht. [Abb. 3]

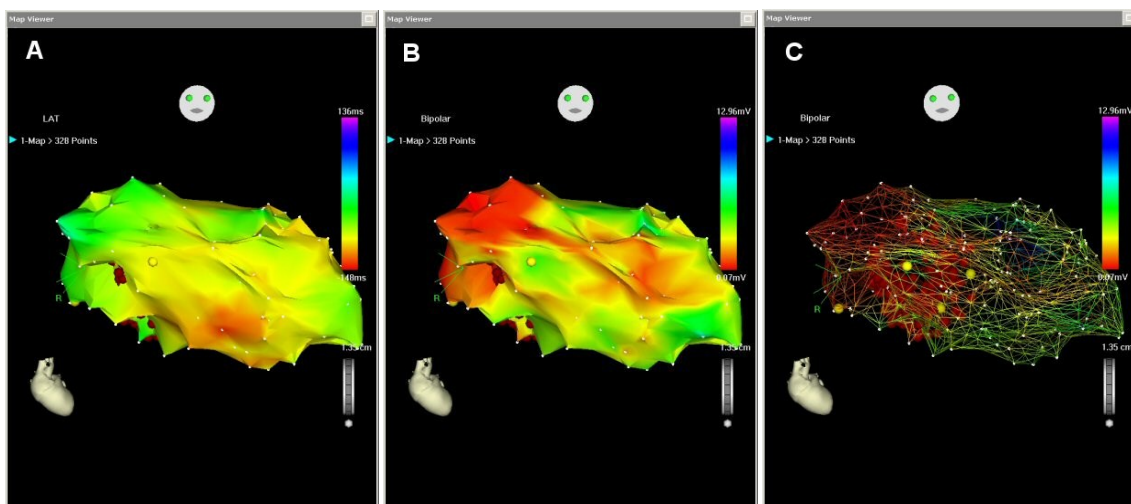


[Abb. 3] Beispiel für die Orientierung der Katheterspitze im Raum (obere Bildzeile) und zugehöriges Symbol in der CARTO® Map (untere Bildzeile). Der rote, grüne, blaue und gelbe Streifen proximal der braun eingefärbten Katheterspitze verdeutlichen dem Untersucher die Rotation des Katheters. Aus [22].

Das CARTO® - System erlaubt damit eine Katheternavigation ohne Röntgendurchleuchtung. Um zu Beginn der Untersuchung anatomische Strukturen zu markieren, die als Referenzen für die spätere anatomische

Rekonstruktion des Kavums dienen, ist eine Durchleuchtung jedoch weiterhin notwendig.

Die anatomische Punkt-zu-Punkt-Rekonstruktion erfolgt anhand der aquirierten Punkte. Momentane Katheterposition am Endokard und zugehörige elektrophysiologische Daten werden simultan aquiriert. Dabei hängt die Genauigkeit der Rekonstruktion von der Anzahl der erfassten Punkte sowie von dem Abstand der einzelnen Punkte zueinander ab. Eine hohe Anzahl von Mapping-Punkten erhöht die Genauigkeit der Rekonstruktion, geht aber zu Lasten der Untersuchungszeit. Ein geübter Untersucher registriert dabei 10 – 15 Punkte pro Minute. Je nach Fragestellung muss hier eine Abwägung getroffen werden. Eventuell wird nur eine Region der Herzkammer, die sogenannte „region of interest“ mit einer hohen Auflösung gemappt, um die Untersuchungszeit für den Patienten nicht unzumutbar lange werden zu lassen. Dies ist zum Beispiel sinnvoll, wenn der Ursprung einer monomorphen ventrikulären Tachykardie schon im Oberflächen-EKG relativ genau zugeordnet werden kann.



[Abb. 4] Verschiedene Darstellungen einer elektroanatomischen Karte des linken Ventrikels mit CARTO®. A: Aktivations-Mapping. Rot zeigt Myokard, das früh aktiviert wird. Blau und violett sind Areale eingefärbt, die später aktiviert werden. B: Bipolares Spannungsmap der selben Studie. Gut zu erkennen ist die basale Infarkt Narbe, die rot dargestellt ist und einem Niederspannungsareal $< 1,5$ mV entspricht. Blau und violett entspricht hier großen Spannungsamplituden C: Bipolares Spannungsmap als Mesh-Map. Die Mesh-Map erlaubt eine bessere Visualisation des Herzkammerinneren und lässt das gesamte Myokard des Ventrikels beurteilen. Für die vorliegende Studie wurde deshalb vor allem diese Darstellung verwendet. Die Färbung ist hier analog des bipolaren Spannungsmaps in B.

Zudem ist es möglich, während der Untersuchung die Aktivierungssequenz der untersuchten Herzhöhle farbcodiert darzustellen [Abb. 4A]. Rot entspricht dabei einer frühen Aktivierung, dunkelblau bis violett der spätesten Aktivierung. Die Räume zwischen den einzelnen Punkten werden durch Interpolation der gesammelten Werte ausgefüllt. Das lokal aufgenommene Elektrogramm wird in Bezug auf ein Referenzsignal gesetzt und daraus der Zeitpunkt der lokalen Aktivierung bestimmt. Als Referenzsignal kann grundsätzlich jedes aufgenommene Signal der entsprechenden Herzhöhle dienen. Bei VTs wird häufig jedoch eine Ableitung des Oberflächen-EKG als Referenz verwendet, weil diese Referenz stabiler als ein intrakardial liegender Katheter ist. Diese automatische Bestimmung kann während oder nach der EPU manuell korrigiert werden.

In der Propagation Map kann die elektrische Aktivierung des Myokards farblich mit einem roten Streifen, der über das komplett blau eingefärbte Myokard läuft, dynamisch dargestellt werden.

Zusätzlich können die gesammelten Daten in einer Voltage-Map (Spannungs-Map) visualisiert werden, welche die einzelnen Spannungsamplituden der lokalen Elektrogramme farblich im dreidimensionalen Modell anzeigt [Abb.4B]. Hier kann zwischen unipolarer oder bipolarer Amplitude gewählt werden. Rot entspricht einer kleinen Amplitude, grün, blau und violett markieren Areale mit höherer Amplitude. So kann Narbengewebe, das sich durch niedrige Spannungsamplituden auszeichnet, von gesundem Myokard differenziert werden. Marchlinski et al. [46] definierten in einer Studie sowohl bei ischämischer als auch bei nicht ischämischer Kardiomyopathie Narbengewebe durch eine bipolare Elektrogrammamplitude von $<0,5$ mV. Umgeben war das dichte Narbengewebe regelmäßig von einer „border zone“ mit Signalamplituden zwischen 0,5 mV und 1,5 mV. Diese Definition ist heute allgemein anerkannt und findet bevorzugt Verwendung bei der substratorientierten Ablation ventrikulärer Tachykardien auf dem Boden einer Infarktnarbe.

Activation Map und Voltage Map können jeweils auch als Mesh-Map Darstellung visualisiert werden. Die Mesh-Map erlaubt einen Einblick in die untersuchte Herzhöhle und lässt die Identifikation anatomischer Beziehungen

zu [Abb. 4C]. Aus diesem Grund wurde zur postprozeduralen Analyse in dieser Studie die Mesh-Map Darstellung herangezogen.

Jede Karte kann frei in alle Richtungen gedreht werden und nach Belieben vergrößert werden.

2.1.2 Pace-Mapping

Beim Pace Mapping wird an verschiedenen Orten des Ventrikels stimuliert und die Morphologie der resultierenden P-Welle (bei Arrhythmien atrialen Ursprungs) beziehungsweise des resultierenden QRS-Komplexes (bei Arrhythmien ventrikulären Ursprungs) im 12-Kanal-EKG verglichen. Dabei korreliert die Anzahl der übereinstimmenden Ableitungen mit der Entfernung zum Ursprungsort der Arrhythmie. Nur selten wird es möglich sein, eine Übereinstimmung aller 12 Ableitungen zu erhalten. Daher wird im Allgemeinen eine Übereinstimmung in ≥ 11 Ableitungen als ausreichend akzeptiert, und ist ein guter Prädiktor für ein positives Ablationsergebnis [60, Abb. 5].

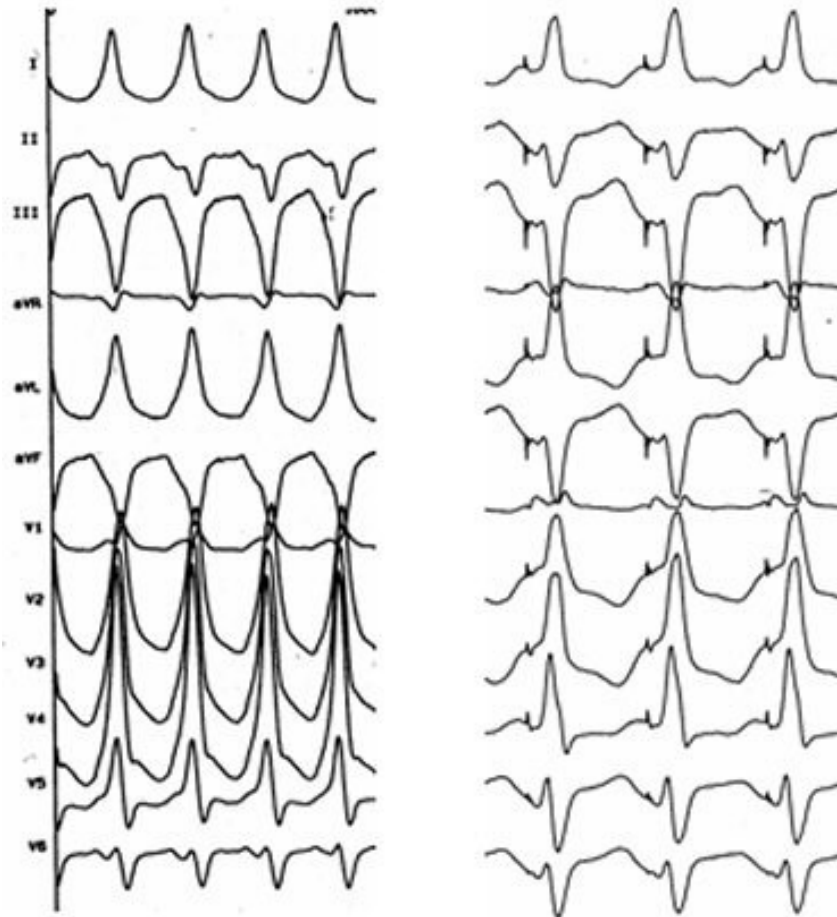
Unter Zuhilfenahme des BARD®-Systems kann das 12-Kanal-Oberflächen-EKG in Echtzeit registriert und aufgezeichnet werden. Darüber hinaus ist ein automatischer Vergleich der QRS-Komplexe der Tachykardie und des aktuellen Pace-Maps möglich. Der Grad der Deckungsgleichheit wird für jede Ableitung als Prozentzahl angegeben [Abb. 6].

Limitationen des Pace-Mappings sind falsch negative sowie falsch positive Resultate, weswegen das Pace Mapping kritisch interpretiert werden sollte [60, 45, 81].

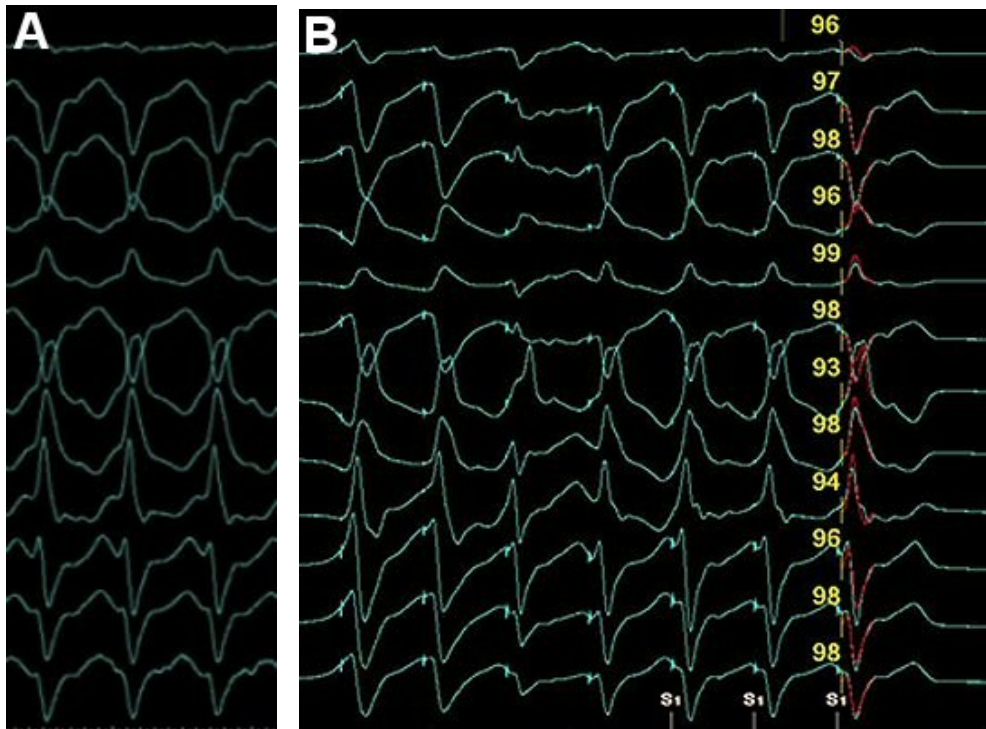
In dieser Arbeit diente das Pace-Mapping dazu, orientierend das arrhythmogene Areal aufzusuchen.

Klinische VT

Bestes Pace-Map



[Abb. 5] Dokumentierte, anhaltende monomorphe ventrikuläre Tachykardie und bestes Pace-Map eines Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. Im linken Bildteil die im Oberflächen-EKG dokumentierte ventrikuläre Tachykardie mit Rechtsschenkelblock und überdrehtem Linkstyp. Im rechten Bildteil das zugehörige beste Pace-Map. Stimuliert wurde mit einer langsameren Zykluslänge als die klinische VT. Pace-Map und dokumentierte ventrikuläre Tachykardie stimmen in 11 von 12 Ableitungen überein (keine Übereinstimmung in V5). Das Setzen von Ablationspunkten an dieser Stelle resultierte in einer erfolgreichen Ablation der Tachykardie.



[Abb. 6] Pace-Mapping mit dem BARD®-System. A: spontane anhaltende ventrikuläre Tachykardie eines Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. B: bestes zugehöriges Pace-Map. Die gelben Zahlen geben den Grad der Deckungsgleichheit in der jeweiligen Ableitung in Prozentwerten an. In diesem Fall beträgt die Deckungsgleichheit mindestens 93%, im Mittel 97%.

2.1.3 Radiofrequenzablationstechnik

Radiofrequenztherapie ist die am häufigsten eingesetzte katheterbasierte Behandlung kardialer Arrhythmien. Die Frequenzen des abgegebenen Wechselstroms liegen dabei zwischen 300 und 1000 kHz [48, 53]. Bei Frequenzen unterhalb dieses Bereiches würde durch die Stimulation von Zellen Schmerzen sowie Muskelkontraktionen bis hin zu Kammerflimmern bei der Ablation ausgelöst werden. Die Abgabe des Radiofrequenzstromes erfolgt über die distale Elektrode im Ablationskatheter, welche in der Regel zwischen 4 und 10 mm lang ist und einen Durchmesser analog des Katheters von 2,2 mm (7 French) hat (siehe Abb. 2 Kap 2.1.1).

Die Stromabgabe kann unipolar oder bipolar erfolgen. Meistens wird der unipolare Modus gewählt, bei dem der Strom die höchste Dichte am Übergang Katheterspitze – Gewebe hat. Der Strom fließt weiter durch den Körper zu einer großen Gelelektrode, die an der Körperoberfläche am Rücken des Patienten in Brusthöhe angebracht ist. Die Größe der Gelelektrode sollte zwischen 100 und 250 cm² betragen [53]. Größe und Beschaffenheit der Gelelektrode verhindern an der Austrittsstelle eine lokale Erhitzung des Gewebes, was mit Schmerzen und Verbrennungen einhergehen würde. Die applizierten Energien betragen für die Ablation in den Ventrikeln zwischen 30 Watt und 50 Watt über eine Dauer von 50 – 60 Sekunden [48, 53]. Über einen Temperatursensor an der Katheterspitze wird die Temperatur kontrolliert und sollte bei einem Ablationskatheter mit einer 4 mm- Spitzenelektrode unter 60- 65°C gehalten werden, da bei höheren Temperaturen die Gefahr von Komplikationen steigt. Die gesetzten Läsionen haben bei einem Standardablationskatheter mit Temperaturkontrolle einen Durchmesser von circa 11 mm bei einer Tiefe von circa 6 mm. Da dies oft unzureichend ist, finden heute fast ausschließlich größere Spitzenelektroden (8 mm Large-tip Katheter) oder gekühlte Systeme Anwendung, mit denen eine größere Gewebeläsion erzielt werden kann, die circa 10 mm in die Tiefe reichen und einen Durchmesser von circa 14 mm haben [50].

Das Myokard an der Ablationsstelle wird durch zwei Hauptmechanismen geschädigt: zum Einen durch den direkten Effekt des Stroms und zum Anderen indirekt durch den thermischen Effekt, für den eine Gewebetemperatur von mindestens 50°C nötig ist. Durch die hohen Frequenzen des Wechselstromes werden Ionen im vitalen Gewebe bewegt. Elektromagnetische Energie wird folglich in mechanische Energie umgewandelt, was mit Wärmeproduktion verbunden ist (Ohmsche Erwärmung oder Widerstandserwärmung). Der Radiofrequenzenergie, welche die Katheterspitze mit einer hohen Dichte verlässt, tritt beim Übergang auf das Gewebe ein hoher Widerstand entgegen, was zu Wärmeproduktion führt. Tiefere Gewebeschichten werden durch Wärmekonvektion erreicht. Da Myokardgewebe ein schlechter Wärmeleiter ist, muss die Energie über einen längeren Zeitraum appliziert werden, damit

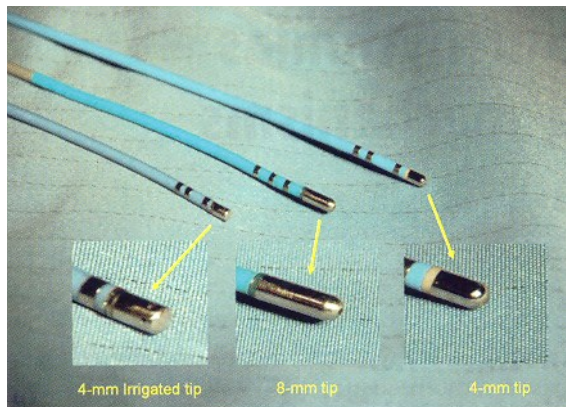
ausreichend tiefe Läsionen gesetzt werden. Dieser Prozess hält auch nach der Unterbrechung der Energieabgabe an, wodurch die primär gesetzte Läsion noch weiter an Größe zunimmt.

Den Myokardzellen wird durch die Erhitzung Wasser entzogen, was in einer Desikkation der betroffenen Zellen resultiert [30]. Histologisch entsteht an der Ablationsstelle eine Koagulationsnekrose, die von einer diskreten Grenzzone umgeben ist. Inflammatorische Prozesse, die sich hier abspielen, führen additiv zu einer sekundären Größenzunahme. Umbauprozesse und Heilungsprozesse in dieser Zone könnten eine Erklärung sein, warum primär erfolgreich abladierte Rhythmusstörungen nach einigen Tagen oder Wochen wieder auftreten [28, 34]. Umgekehrt wird dadurch auch klar, dass primär nicht erfolgreiche Ablationen sich nach einigen Tagen doch als erfolgreich erweisen können.

Beeinflusst wird die Wirkung der Radiofrequenzenergie durch multiple Faktoren. Der Anpressdruck der Spitzenelektrode und damit die Qualität des Gewebekontakts, die Dauer der Energieapplikation, die Dichte des Stromes, und histologische Kriterien des Gewebes spielen eine entscheidende Rolle. Wird das zu abladierende Myokard sehr gut durchblutet oder befindet sich in unmittelbarer Nähe ein Gefäß, so wird die produzierte Wärme schnell durch das Blut abgeleitet [53].

Die Energieabgabe wird jedoch durch ihre Nebeneffekte limitiert. Steigt die Temperatur an der Katheterspitze auf Werte nahe oder über 100°C, resultiert dies in Denaturierung von Plasmaproteinen, Koagelbildung an der Katheterspitze bis hin zur Karbonisierung der zellulären Bestandteile des Blutes oder des anliegenden Gewebes. Koagel an der Katheterspitze fungieren als Isolator und machen eine weitere Energieabgabe schwierig bis unmöglich. Abgeschwemmte Thromben können zu zerebralen Insulten oder einer Lungenembolie führen. Der Untersucher bemerkt eine Thrombenbildung an der Katheterspitze durch einen plötzlichen Impedanzanstieg im Gegensatz zu einem kontinuierlichen Anstieg bei regelrechter Ablation. Infolge eines exzessiven Temperaturanstiegs im Myokard kann es zu einer Verkochung des Gewebes mit Dampfbildung und nachfolgender Ruptur des Gewebes kommen,

was unter Umständen hörbar ist. Dieses Popping-Phänomen spielt sich vor allem endokardial ab und bleibt in dickwandigen Arealen ohne ernsthafte Folgen. Wird jedoch in dünnwandigen Arealen, etwa den Vorhöfen oder dem rechten Ventrikel ablatiert, kann Popping zu einer Perforation der Herzwand mit nachfolgender Perikardtamponade führen.



[Abb. 7] Zusammenschau der verschiedenen Ablationskatheter. Links: 4-mm gekühlte Spitzenelektrode mit offenem System. Zu erkennen sind hier auch die Löcher, durch die die Kühlflüssigkeit austritt. Mitte: 8-mm Large-tip-Katheter. Rechts: 4-mm Large-tip-Katheter. Aus [53].

Large-Tip-Katheter

Die Verwendung von Large-Tip Kathetern erhöht die Effektivität der Radiofrequenzablation bezüglich Eindringtiefe und Durchmesser. Die größere Kontaktfläche mit zirkulierendem Blut resultiert in einer besseren Kühlung des Katheters durch dieses, wodurch höhere Energieabgaben ermöglicht werden [56]. Weiterhin ist die Größe der Läsion direkt proportional zu der Größe der Spannungsquelle (die hier der Elektroden Spitze entspricht).

Eine vergrößerte Spitzenelektrode birgt aber auch Nachteile. So wird die Elektrode ungleichmäßig erhitzt. Entfernt vom Temperatursensor kann die Elektrode lokal überhitzen, ohne dass dies sich am Sensor bemerkbar macht (sogenannter Edge-Effekt). Lokale Überhitzung der Elektrode führt zu oben genannten Problemen und Komplikationen. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, die maximale Temperatur am Sensor verglichen mit einem Standardablationskatheter zu reduzieren und beispielsweise auf 55°C zu limitieren. Da - wie oben besprochen - Mapping- und Ablationskatheter bei der Verwendung von dreidimensionalen Mappingsystemen wie in der vorliegenden

Studie übereinstimmen, geht eine größere Spitzenelektrode und damit größere Kontaktfläche mit dem Endokard zu Lasten der Auflösung bei der Elektrogrammregistrierung. Dies führt zu einer verminderten Qualität des Mappings und zu einer schlechteren Identifikation potentieller Ablationsziele. Geringere Flexibilität und Mobilität des dickeren Katheters können je nach Präferenz des Elektrophysiologen oder situationsabhängig Vor- und Nachteil sein. Weitere Probleme präsentieren sich bei der Ablation in der pädiatrischen Kardiologie, wo große Katheter bei kleinen Kindern keine Anwendung finden können. Ebenso steigt die Gefahr einer Perforation, wenn mit großen Kathetern in empfindliche Strukturen wie die Koronarsinus navigiert werden soll.

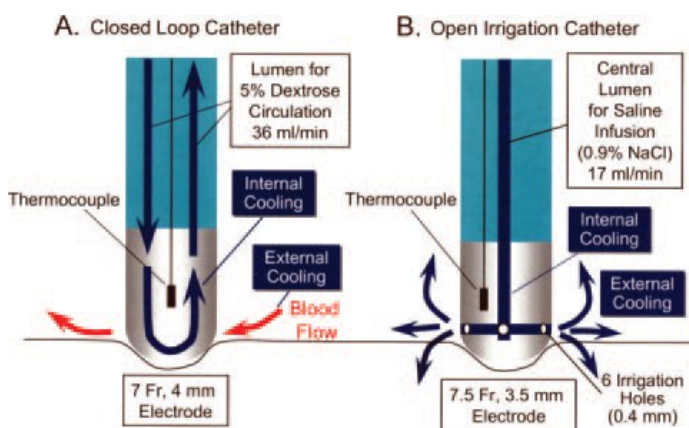
Gekühlte Ablationskatheter

Gekühlte Katheter finden heute am häufigsten Anwendung. Sie sind nicht auf die passive Kühlung durch den Blutstrom angewiesen, sondern werden aktiv durch Natriumchloridlösung oder Dextroselösung gekühlt. Vor allem bei niedrigem Blutfluss, etwa bei hochgradig eingeschränkter Ventrikelfunktion, macht sich dieser Vorteil deutlich bemerkbar. So kann die Elektrodengröße reduziert werden, ohne die Gefahr einer schnellen Überhitzung mit den oben genannten Problemen einzugehen.

Nakagawa et al [51] konnten 1998 in einer experimentellen Studie nachweisen, dass durch gekühlte Katheter mit kleineren Elektroden mehr Radiofrequenzenergie übertragen werden kann, was höhere Gewebetemperatur und größere Läsionen zur Folge hat. Die Abmessungen der gesetzten Läsionen waren dabei weniger abhängig von der passiven Kühlung durch zirkulierendes Blutvolumen und der Orientierung der Katheterspitze (parallel oder orthogonal zum Gewebe). Zudem zeigte sich ein signifikant besseres Ergebnis mit der kleinen 2 mm Elektrode als mit der 5 mm Elektrode bezüglich Eindringtiefe und Durchmesser der Ablationsnarben.

Zur Kühlung der Ablationselektrode existieren zwei verschiedene Systeme [Abb. 8]. Beim geschlossenen System zirkuliert gekühlte 5% Dextroselösung im Katheter selbst, wobei die Kanäle die Katheterspitze mit einbeziehen.

Handelt es sich um ein offenes System, verlässt 0,9% Natriumchloridlösung über multiple kleine Löcher die Katheterspitze und wird dem Patientenkreislauf infundiert. Dabei ist die Durchflussrate einstellbar. Bei exzessiven Ablationssitzungen mit einem offen gekühlten Katheter wäre je nach Durchflussrate eine Volumenbelastung des Patienten durch die zugeführte Natriumchloridlösung denkbar, weswegen gerade bei Patienten mit myokardialer oder renaler Insuffizienz dieser mögliche unerwünschte Nebeneffekt bedacht werden sollte.



[Abb. 8] Schematische Darstellung der beiden Formen gekühlter Ablationskatheter. A: geschlossenes System. Die Elektrode wird durch kontinuierlich zirkulierende Dextroselösung gekühlt. B: offenes System. Natriumchloridlösung verlässt die Katheterspitze über 6 Löcher in der Katheterspitze. Dadurch wird simultan eine interne und externe Kühlung der Spitze erreicht. Aus [79].

Nachteil des gekühlten Ablationskatheters ist, dass aus der Temperaturmessung mittels eines Sensors in der Katheterspitze nicht mehr so präzise auf die Temperatur im Myokard geschlossen werden kann. Die im Katheter gemessene Temperatur liegt deutlich unter der Gewebetemperatur. So kann es auch hier zum oben beschriebenen Popping-Phänomen kommen. Dies wird besonders bei kleinen Elektroden beobachtet [51]. Durch die größere Eindringtiefe können akzidentiell wichtige intramyokardiale Strukturen, wie zum Beispiel Koronararterien beschädigt werden [53].

In einer 2006 publizierten experimentellen Studie [79] schnitt das offen gekühlte System im direkten Vergleich mit dem geschlossenen System bezüglich Inzidenz von Thrombenformation an der Katheterspitze besser ab. Hinsichtlich der Eindringtiefe und Durchmesser der Läsionen im Myokard zeigte sich jedoch kein deutlicher Unterschied.

2.2 Spezifische Methodik

2.2.1 Studiendesign

Patientencharakteristika

11 Patienten (8 männlich, 3 weiblich) wurden im Zeitraum von Februar 2005 bis März 2008 in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Lebensalter betrug 61 ± 11 Jahre (min 40 Jahre, max 76 Jahre), die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag bei 31 ± 11 %.

Die Indikation zur Ablation wurde aufgrund medikamentös nicht beherrschbarer ventrikulärer Tachykardien gestellt. 6 von 11 (55%) der Patienten hatten eine Dauermedikation mit Amiodaron. Alle Patienten gaben für die Untersuchung nach Aufklärung ihr informiertes Einverständnis.

Patient	Alter (J)	Geschl.	LVEF %	ICD seit (Jahre)	Antiarrhythmika
1	68	m	40	15	BB
2	51	m	33	5	Sotalol
3	59	m	24	5	Amiodaron, Sotalol
4	65	m	20	5	BB
5	40	w	50	2	BB
6	75	m	36	< 1	Amiodaron, BB
7	71	w	27	2	Amiodaron, BB
8	53	m	45	4	Amiodaron, BB, Sotalol
9	56	w	66	kein ICD	Amiodaron, BB
10	57	m	27	6	Amiodaron, BB
11	76	m	10	5	BB

[Tab. 1] Patientencharakteristika. Bei Patient 9 wurde kein ICD implantiert, bei Patient 6 erfolgte die Implantation des Defibrillators < 1 Jahr. Geschl. = Geschlecht, m = männlich, w = weiblich, BB= Betablocker

Einschlusskriterien:

- Patient mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie
- Therapierefraktäre Episoden von monomorphen ventrikulären Tachykardien
- Wiederholt notwendige ICD-Schockabgaben durch VTs oder gehäufte klinisch symptomatische VT-Episoden
- Dokumentierte spontane ventrikuläre Tachykardie im 12-Kanal-EKG, im 12-Kanal-Holter, oder mittels programmierter Stimulation über den ICD oder mittels programmierter Kammerstimulation in der EPU vor Ablation induzierte VT
- Ursprung der Tachykardie aus dem linken Ventrikel

Ausschlusskriterien:

- Linksventrikulärer Thrombus
- Erhabene Plaques in der Aorta (TEE bei Patienten > 60 Jahre mit Multigefäßerkrankungen)
- Aortenstenose (> I°), Aortenklappenersatz, operationspflichtiges Aortenklappenvitium
- Zusätzliche symptomatische koronare Herzerkrankung
- Ursprung der Tachykardie im Bereich der Mitral- oder Aortenklappe
- Rechtsventrikulärer Ursprung der Tachykardie
- Bundle-Branch-Reentry Tachykardie
- Kontraindikation gegen Antikoagulation

Klinische Vorbereitung der EPU

Alle Patienten erhielten eine Aktualisierung des Koronarstatus in unserer Klinik, falls dies nicht bereits durch externe Kliniken zeitnah erfolgt war. Im Rahmen der Koronarangiographie erfolgte außerdem eine linksventrikuläre Angiographie zur Quantifizierung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Der

Ausschluss linksventrikulärer Thromben und manifester Klappenvitien erfolgte mittels transthorakaler Echokardiographie. Plaques des Aortenbogens und der Aorta ascendens wurden bei Patienten > 60 Jahre und vorliegender Mehrgefäßerkrankung per transösophagealer Echokardiographie ausgeschlossen. Dies war nötig, damit der Mapping- und Ablationskatheter transaortal in den linken Ventrikel positioniert werden konnte. Im Falle erheblicher Plaques im Aortenbogen wurde keine transaortale Katheterprozedur durchgeführt.

Die Diagnose dilatative Kardiomyopathie wurde anhand des klinischen Bildes und der Untersuchungsergebnisse der linksventrikulären Angiographie sowie der transthorakalen Echokardiographie gestellt.

Mindestens eine dokumentierte klinische VT war weitere Voraussetzung für den Einschluss in die Studie, da das arrhythmogene Areal mittels Pace-Mapping aufgesucht werden sollte, wozu die VT mit einer 12-Kanal-EKG-Ableitung aufgezeichnet sein muss (s. auch Kap. 2.1.2).

Die antitachykarde Funktion des implantierten ICDs wurden vor Beginn der Untersuchung für den Untersuchungszeitraum deaktiviert.

Im Falle einer Dauerantikoagulation mit Cumarinderivaten wurde die INR zuvor auf einen Wert > 1,8 eingestellt.

Elektrophysiologische Untersuchung

Vor Durchführung des linksventrikulären Mappings wurde eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt. Induzierbare VTs wurden nach 30 Sekunden oder bei hämodynamischer Relevanz sofort überstimuliert. Falls dies nicht erfolgreich war, erfolgte eine externe Kardioversion bzw. Defibrillation bei Induktion von Kammerflimmern.

Stimuliert wurde mit zwei verschiedenen Basiszykluslängen (400, 600 ms) mit jeweils bis zu drei vorzeitigen Extrastimuli.

Mapping und Ablationsstrategie

Mittels Pace-Mapping wurde das arrhythmogene Areal der klinischen VT aufgesucht. Bei einer Übereinstimmung in ≥ 11 Ableitungen oder einer mit Hilfe des BARD®-Systems errechneten Übereinstimmung von $> 90\%$ in ≥ 11 Ableitungen wurde das Areal als Ursprung der ventrikulären Tachykardie angesehen. Dies war unter Zuhilfenahme eines präinterventionellen 12-Kanal-Holter-EKGs bei allen Patienten möglich. Zudem erfolgte ein linksventrikuläres Spannungsmapping im Sinusrhythmus mit dem CARTO®- System. Das Mapping wurde in der Umgebung des besten Pace-Maps mit höherer Auflösung durchgeführt. Punkte, die offensichtlich keinen guten endokardialen Kontakt aufwiesen, wurden manuell gelöscht. Anschließend erfolgte im Bereich des arrhythmogenen Areals eine substratorientierte Ablation mit dem Ziel, fraktionierte und verzögerte lokale Elektrogramme mit einer Spannungsamplitude $< 1,5$ mV in bis zu 1 cm Umkreis um die deckungsgleiche Pace-Mapping-Position zu abladien. Es wurden so lange RF-Stromabgaben durchgeführt, bis die fraktionierten Potentiale entweder deutlich abstumpften oder verschwanden. Eine primär erfolgreiche Ablation wurde angenommen, wenn die klinische VT am Ende der Untersuchung mit den beiden Basiszykluslängen 400 ms und 600 ms mit bis zu drei vorzeitigen Extrastimuli nicht mehr induzierbar war. Bestand primär keine Induzierbarkeit der VT, so wurde nur potentialorientiert abladiert.

Definition der klinischen VT

Als klinische VT wurden ventrikuläre Tachykardien bezeichnet, die entweder spontan auftraten oder im Verlauf der elektrophysiologischen Untersuchung leicht induzierbar waren.

Leichte Induzierbarkeit bedeutete in diesem Fall, dass nicht mehr als zwei vorzeitige Extrastimuli notwendig waren, um die VT zum Anlaufen zu bringen.

Die Ablation konzentrierte sich auf die klinischen VTs, da vorrangiges Ziel sein sollte, den Leidensdruck des Patienten, der durch Auftreten der klinischen VT

entstand, zu reduzieren. Es wurde angenommen, dass eine Ablation sämtlicher, mit aggressiven Stimulationsprotokollen induzierbarer VTs eine exzessive Untersuchungsdauer und erhöhte Risiken für den Patienten ohne wesentlichen klinischen Vorteil zur Folge gehabt hätte.

Detailliertes Vorgehen bei der Ablation

Zunächst wurde der gekühlte Mapping- und Ablationskatheter (7,5 F, 3,5-mm-tip, 2-mm Interelektrodenabstand des distalen Bipols, Flussrate 2 ml/min bei Mapping bzw. 18ml/min bei Ablation, ThermoCool Navistar®, Biosense Webster) über die rechte Arteria femoralis in Seldinger-Technik eingeführt und im linken Ventrikel transaortal unter Röntgendurchleuchtung positioniert. Zur elektrophysiologischen Untersuchung wurde zusätzlich ein quadripolarer Stimulationskatheter über eine 6F-Schleuse in der rechten Vena femoralis inseriert und transvenös im rechtsventrikulären Apex (RVA) positioniert. Mittels einer zusätzlichen atrialen Elektrode wurde ein supraventrikulärer Ursprung der Tachykardien ausgeschlossen.

Alle Patienten erhielten kontinuierlich Heparin intravenös. Die Laufrate wurde so angepasst, dass sich die ACT in dem Zielfenster von 200 - 250 s bewegte. Außerdem erfolgte ein kardiovaskuläres Monitoring mittels Pulsoxymetrie, 12-Kanal-EKG und invasiver arterieller Blutdruckmessung (A. femoralis). Bei grenzwertigen Sauerstoffsättigungswerten wurde Sauerstoff mittels einer Nasenbrille appliziert.

Vor der Ablation anlaufende VTs wurden sofort überstimuliert und gegebenenfalls kardiovertiert. Bei Patienten mit spontan anlaufenden VTs wurde die komplette Untersuchung unter Analgosedierung mit Fentanyl und Midazolam durchgeführt. Bei allen anderen Patienten erfolgte die Gabe bei Bedarf.

Anschließend wurde ein Pace-Mapping in der Umgebung des anhand des Oberflächen-EKGs grob abschätzbaren Ursprungsortes der klinischen Tachykardie durchgeführt. Dieses wurde im Anschluss durch ein elektroanatomisches Mapping des Ventrikels mit dem CARTO®-System

ergänzt. Um die beste Pace-Mapping Position wurde in einem Umkreis von ca. 1 cm eine substratorientierte Ablation durchgeführt. RF-Stromabgaben erfolgten so lange, bis verzögerte oder fraktionierte Potentiale nicht mehr vorhanden oder zumindest deutlich abgestumpft waren. Die Ablation erfolgte temperaturkontrolliert mit einer oberen Temperaturgrenze von 43°C, die gelieferte Energie wurde auf 40 W begrenzt. Resultierte dies nicht in dem gewünschten Ergebnis, wurde eine Erhöhung auf 45 W bei gleicher Maximaltemperatur vorgenommen. Dies war bei einem Patienten nötig. Bei zwei Patienten wurde zusätzlich aufgrund situativer Gegebenheiten und der besseren Navigierbarkeit ein 8-mm-Large-tip Katheter (NaviStar® , BioSense Webster, max. Temperatur 55°C, 80 W) verwendet.

Danach erfolgte ein Induktionsversuch der klinischen VT. War die VT weiterhin induzierbar, wurde zunächst die Ablation intensiviert (Wiederholung, ggf. höhere Energieabgaben) bevor das Ablationsareal ausgeweitet wurde.

Anschließend wurde ein weiterer Induktionsversuch vorgenommen (400, 600 ms Basiszykluslänge mit bis zu drei vorzeitigen Extrastimuli).

Bei sehr instabiler hämodynamischer Situation wurde auf die initiale und / oder abschließende programmierte Stimulation verzichtet oder zumindest das Stimulationsprotokoll nicht bis zu sehr aggressiven Stimulationsmanövern durchgeführt.

Abschließend erfolgte der Ausschluss eines Perikardergusses per transthorakaler Echokardiographie.

Die lokal registrierten Elektrogramme, Katheterpositionen und die erstellte CARTO®-Map wurden auf einem Computermonitor angezeigt. Die kompletten Studien wurden auf der Festplatte des CARTO®-Systems sowie als Backup für eine spätere Datenanalyse auf einer CD-Rom gespeichert.

Nachbehandlung der Patienten nach der Ablation

Alle Patienten wurden postinterventionell 24 Stunden auf der Intensivstation überwacht und PTT-wirksam heparinisiert. In diesem Falle wurde auf ASS, ggf. zusätzlich Clopidogrel ausgewichen.

Bei hochgradig eingeschränkter LV-Funktion wurde eine dreimonatige postinterventionelle Thromboembolieprophylaxe mit einem Vitamin-K-Antagonisten eingeleitet. Ziel war ein INR von 2,0 - 3,0. Bei weniger eingeschränkter LV-Funktion wurde eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100 mg / die für ebenfalls 3 Monate durchgeführt

Die medikamentöse Therapie der Grunderkrankung wurde optimiert. Eine Herzinsuffizienztherapie erfolgte, soweit möglich, mit ACE-Hemmern, Betablockern und AT₁-Blockern. Eine Kalium- und Magnesiumsubstitution erfolgte falls indiziert. In einem Fall wurde Amiodaron abgesetzt, in einem weiteren Fall wurde die antiarrhythmische Therapie mit einem Betablocker durch Sotalol ersetzt. Bei den anderen Patienten wurde die antiarrhythmische Dauermedikation fortgeführt mit dem Ziel, mögliche durch die Dauermedikation wirksam unterdrückte Formen bereits bestehender ventrikulärer Tachykardien weiterhin wirksam zu kontrollieren.

Eine eventuell vorher bestandene Marcumartherapie wurde nach Absetzen von Heparin weitergeführt.

ICD-Programmierung

Die untere Grenze des Therapiefensters wurde so gesetzt, dass sie 30 ms unter der Zykluslänge der langsamsten dokumentierten oder in der EPU induzierten ventrikulären Tachykardie lag. Die unterste Interventionsgrenze wurde bei allen Patienten auf eine Frequenz von mindestens 160/Minute gesetzt. Für Tachykardien mit einer Frequenz unter 180/Minute wurden SVT-Diskriminierungsalgorithmen aktiviert.

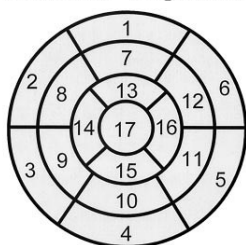
Als primäre und sekundäre Therapieform wurde die Überstimulation aktiviert, wenn die entsprechenden Frequenzen zumindest kurzfristig hämodynamisch tolerierbar waren. Falls primäre Burst-Stimulationen nicht erfolgreich waren, sollten zunächst aggressivere Überstimulationsmanöver (Ramp/Scan) erfolgen bevor als tertiäre Therapie mit Ausnahme sehr langsamer asymptomatischer VT-Formen auch die ICD-Schocktherapie zum Einsatz kam.

2.2.2 Postinterventionelle Analyse der lokalen Elektrogramme

Postinterventionell wurde die Spannungsmap in CARTO® offline geladen und analysiert. Zur Darstellung der elektroanatomischen Rekonstruktion des Ventrikels wurde die farbcodierte Darstellung der bipolaren Spannungsamplitude (Voltage-Map) gewählt (siehe auch Abb. 12). Zur besseren Orientierung in der Kammer wurde für die Analyse zusätzlich die reine 3D-Punkt-Darstellung (Mesh-Map) herangezogen.

Zunächst erfolgte die Einteilung des linken Ventrikels analog der standardisierten Einteilung nach der Definition des Cardiac Imaging Committee der American Heart Association. Nach dieser 2002 veröffentlichten Publikation [16] erfolgt die Einteilung des linken Ventrikels in 17 Segmente [Abb. 9]. Um eine reproduzierbare, auf alle Patienten übertragbare, genaue Definition des arrhythmogenen Areals zu erhalten, wurde diese Einteilung auf die CARTO®-Map übertragen. Die Einteilung der Map in die einzelnen Segmente wurde anhand eines Papierausdruckes der Mesh-Map in RAO-Projektion unter Zuhilfenahme der LAO-Ansicht der selben Karte auf dem Computermonitor vorgenommen.

Left Ventricular Segmentation



- | | | |
|------------------------|-----------------------|---------------------|
| 1. basal anterior | 7. mid anterior | 13. apical anterior |
| 2. basal anteroseptal | 8. mid anteroseptal | 14. apical septal |
| 3. basal inferoseptal | 9. mid inferoseptal | 15. apical inferior |
| 4. basal inferior | 10. mid inferior | 16. apical lateral |
| 5. basal inferolateral | 11. mid inferolateral | 17. apex |
| 6. basal anterolateral | 12. mid anterolateral | |

[Abb. 9] Einteilung des linken Ventrikels gemäß dem Cardiac Imaging Committee der AHA. Segmente 1-6 bezeichnen das basale Drittel, Segmente 7-12 den mittleren Teil. Der apikale Teil wird in 4 Segmente (13-16) eingeteilt. Den Apex des linken Ventrikels bildet Segment 17. Aus [16].

Anschließend erfolgte eine detaillierte Analyse aller lokal registrierten Elektrogramme, bei denen zum Zeitpunkt der Aufnahme ein Sinusrhythmus und/ oder ventrikuläres Pacing vorlag. Die bipolaren Elektrogramme wurden in

der Map 1/2- Registrierung, also per Potentialdifferenz zwischen dem distalen Ringelektrodenpaar des Katheters bei 30 Hz bis 500 Hz gefiltert analysiert.

Die Analyse der Elektrogramme wurde anhand folgender Kriterien durchgeführt:

- **Maximale bipolare Amplitude** sowie **maximale unipolare Amplitude** der Potentiale wurden automatisch gemessen und manuell verifiziert (Abb. 10).
- Die **Anzahl der Nulldurchgänge**, also der Schnittpunkte mit der isoelektrischen Linie, wurden jeweils gezählt und registriert (Abb. 11 C).
- Ebenso wurde die **Anzahl der positiven und negativen Flektionen** jedes Elektrogramms manuell gezählt (Abb. 11 A, B).
- Als **Potentialdauer** wurde die Zeit zwischen der ersten und der letzten positiven oder negativen scharfen Spitze definiert und gemessen (Abb. 10).
- Die lokalen Elektrogramme wurden zusätzlich auf das Vorhandensein **diastolischer Potentiale** überprüft und gegebenenfalls deren zeitlicher Abstand zum Hauptpotential bestimmt (Abb. 11 D).

Stumpfe Elektrogrammkomponenten mit oder ohne Trennung von scharfen Komponenten am Beginn oder Ende des Potentials wurden als ferne elektrische Aktivität angesehen und bei der Analyse der Potentiale nicht berücksichtigt. Auch Punkte in unmittelbarer Nähe zur Mitralklappe blieben unberücksichtigt, da sie einen fraktionierten Anteil besitzen, aber kein myokardiales Narbengewebe darstellen. Nach dem Setzen von Ablationspunkten gingen nur noch weitergehend aquirierte Elektrogramme in die Bewertung ein, wenn sie entfernt ($> 1,5$ cm) von den Ablationsstellen registriert wurden.

Um eine Vergleichbarkeit zu erhalten, wurden die Darstellungen einheitlich bezüglich Y- und X-Achsenkonfiguration gewählt (Y-Achse: bipolare Amplitude, 1,5 mV/cm; X-Achse 200 - 400 mm/s). Als Beginn des Elektrogramms wurde die erste scharfe positive oder negative Flektion definiert, als Ende die letzte

scharfe positive oder negative Flektion [Abb. 10]. Diese Methode erfolgte analog einer 2005 publizierten Studie von Zeppenfeld et al. [81].

Als komplexe fraktionierte Potentiale wurden Potentiale mit niedriger Amplitude ($< 1,5 \text{ mV}$) bezeichnet, die eine Potentialdauer $\geq 40 \text{ ms}$ und/oder ≥ 5 positive oder negative Flektionen aufwiesen (Grenzwertdefinitionen). Diese Werte wurden orientierend an bereits veröffentlichten Studien gewählt [78, 81].

Die genannten Charakteristika zur Beurteilung eines intrakardialen Elektrogramms wurden unter der Verwendung der festgesetzten Grenzwerte als Maß für den Grad der Komplexität eines Elektrogramms zu einem normierten Koeffizienten zusammengefasst:

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

A = bipolare Amplitude [mV] , P = Potentialdauer [ms], S = Anzahl der positiven Spitzen

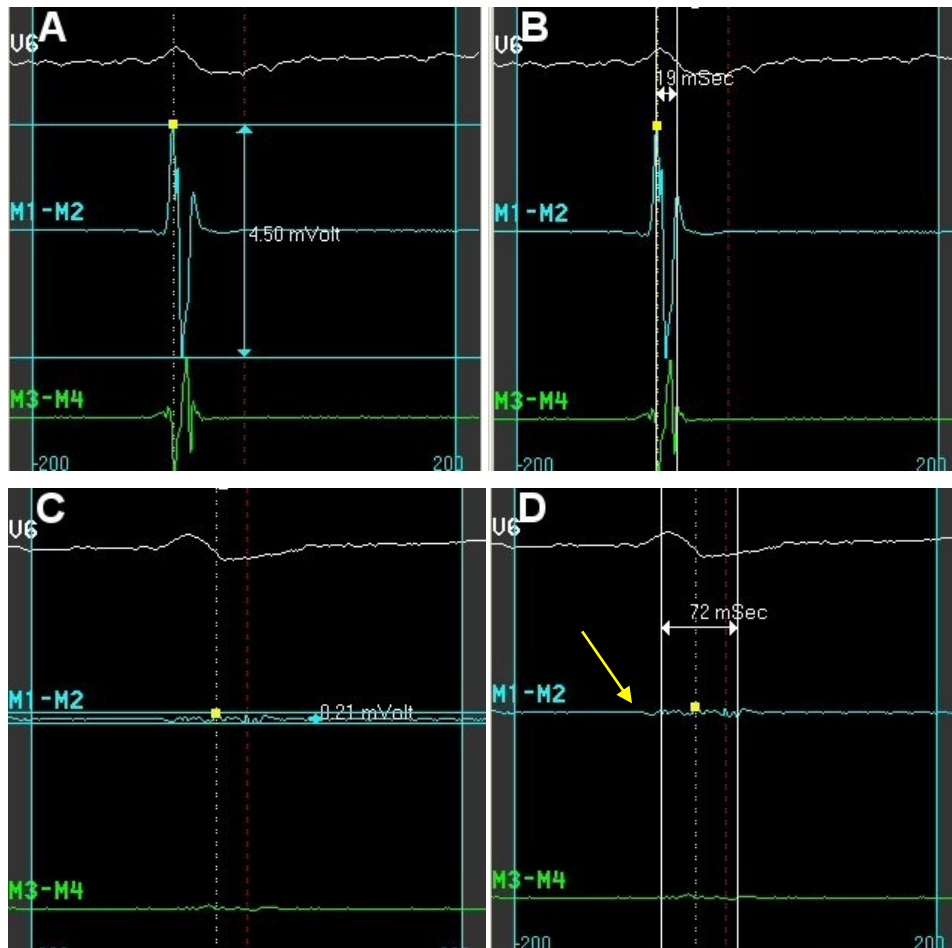
Ein großer Koeffizient steht für Potentiale, die eine niedrige Amplitude bei langer Potentialdauer und vielen positiven Spitzen besitzen. Dies entspricht fraktionierten Potentialen, die krankes Myokard kennzeichnen. Potentiale mit hoher bipolarer Amplitude, kurzer Potentialdauer und wenigen (positiven) Flektionen kennzeichnen gesundes Myokard und weisen einen niedrigeren Koeffizienten auf. Für ein Potential mit den oben genannten Grenzwerten ergibt sich der Wert 1. Werte größer als 1 sind ein Indikator für ein fraktioniertes Potential, Werte kleiner als 1 für „gesunde“ Potentiale.

Anschließend erfolgte eine Definition des arrhythmogenen Areals anhand der oben genannten 17 Sektoren. Das arrhythmogene Areal konnte dabei aus einem oder mehreren zusammenhängenden Sektoren bestehen. Wurde ein Sektor als arrhythmogen definiert, so wurden alle in diesem Sektor registrierten Punkte als zum arrhythmogenen Areal gehörig bezeichnet. Sektoren entfernt von den als arrhythmogen definierten Arealen wurden als Kontrollareale definiert, d.h. Kontrollareale grenzen nicht direkt an arrhythmogene Areale und

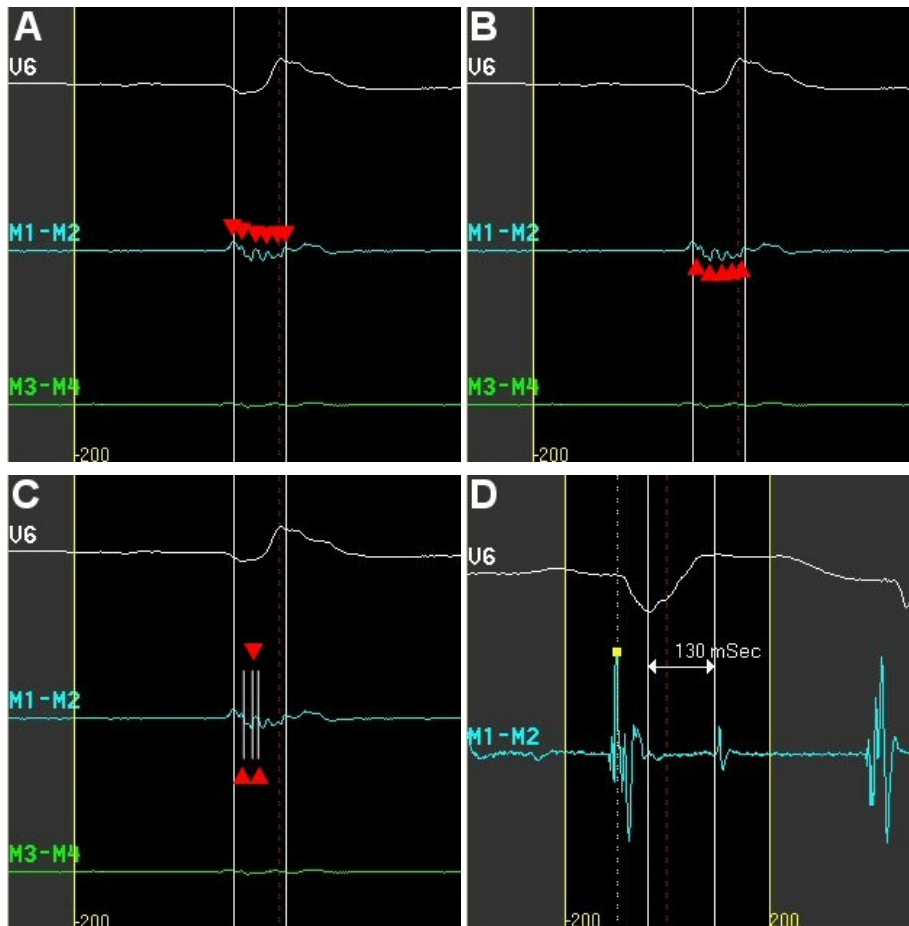
müssen von diesen klar abgesetzt sein. Diese Kontrollareale konnten wiederum einem oder mehreren Sektoren entsprechen.

Als „restliche Potentiale“ wurden alle registrierten Potentiale des linken Ventrikels bei einem Patienten bezeichnet, die nicht als zu einem arrhythmogenen Areal gehörig bestimmt wurden. Dies sind somit alle Punkte aus Kontrollarealen sowie Punkte, die weder Kontrollarealen noch arrhythmogenen Arealen zugeordnet wurden.

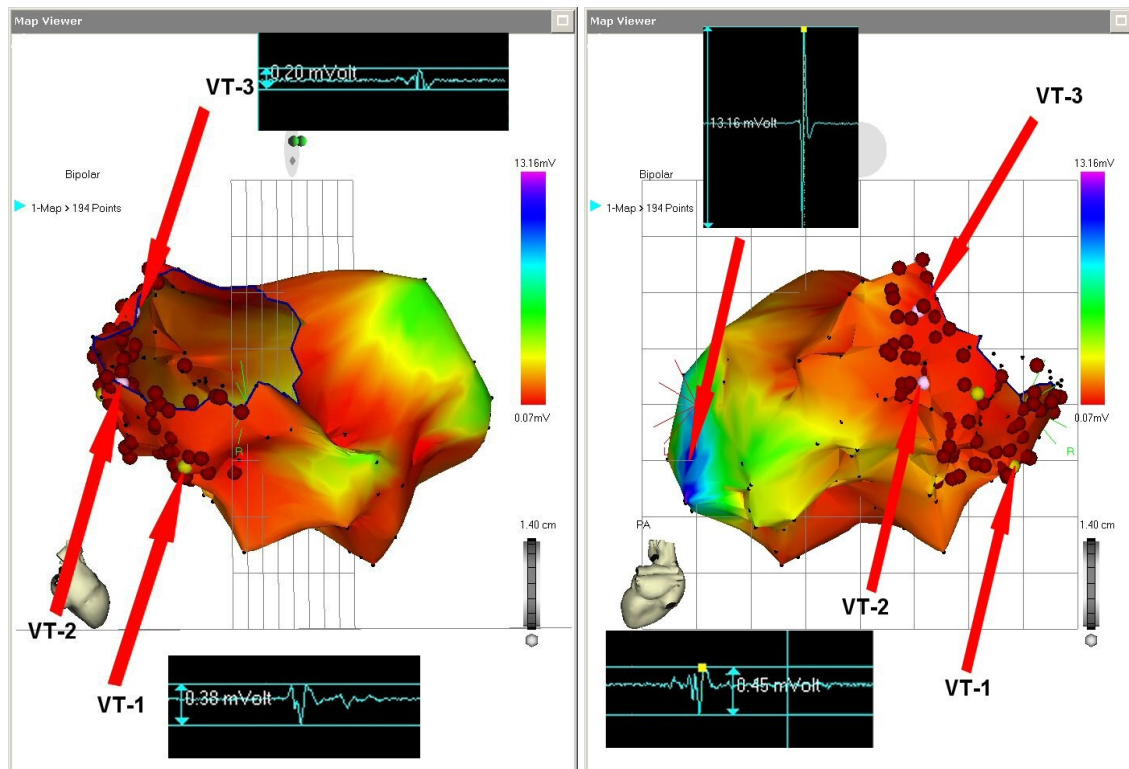
Als diastolische Potentiale wurden Ausschläge bezeichnet, die von dem mit dem QRS-Komplex synchronen Hauptpotential durch eine isoelektrische Strecke abgesetzt sind und in die diastolische Phase des Herzzyklus fallen. Der Abstand zum Hauptpotential wurde durch Messen der Strecke zwischen letzter scharfer Flektion des Hauptpotentials und erster scharfer Flektion des isolierten Potentialanteils bestimmt (Abb. 11 D).



[Abb. 10] Beispiel der Messungen von Potentialdauer und bipolarer Amplitude anhand eines scharfen Potentials (A,B) und eines fraktionierten Narbenpotentials (C,D). A: Die automatisch gemessene und manuell verifizierte bipolare Amplitude beträgt 4,5 mV. B: Die Potentialdauer gemessen von erster scharfer bis zu letzter scharfer Flektion beträgt 19 ms. Damit weist das Potential auf gesundes Myokard hin. C: stark fraktioniertes, niedrigamplitudiges Narbenpotential mit maximaler bipolarer Amplitude von 0,21 mV. D: Die gemessene Potentialdauer beträgt in diesem Fall 72 ms. Gemessen wird wiederum von erster scharfer Spitze bis zu der letzten scharfen Spitze. Alle Abbildungen: Abgerundete Potentialanteile (gelber Pfeil) wurden als ferne elektrische Aktivität angesehen und bei der Messung nicht berücksichtigt. Positive und negative Spitzen sowie Schnittpunkte mit der isoelektrischen Linie wurden manuell ausgezählt. In diesem Beispiel beträgt die Konfiguration zur besseren Übersichtlichkeit 200 mm/s.



[Abb. 11] Beispiel der Messungen von positiven Spitzen (A), negativen Spitzen (B), Nulldurchgängen (C) und isolierten Potentialanteilen (D). A: Intrakardiales Elektrogramm mit 7 positiven Spitzen (rote Dreiecke). B: Das gleiche Elektrogramm besitzt 6 negative Spitzen (rote Dreiecke) sowie 4 Nulldurchgänge (C, rote Dreiecke und weiße Linien). D: Isoliertes Potential mit einer zeitlichen Verzögerung von 130 ms.



[Abb. 12] Bipolares Spannungsmap eines Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und 3 klinischen VTs (VT-1, VT-2, VT-3). Linker Bildteil: RAO-Ansicht des Ventrikels mit typischen fraktionierten Potentialen, die im Bereich von VT-1 und VT-3 registriert werden konnten. Rechter Bildteil: PA-Ansicht des Ventrikels mit einem fraktionierten Potential, das bei VT-2 registriert werden konnte, sowie einem typischen scharfen Potential in einer Zone entfernt der Ablationsstellen. Gelber Punkt: HIS-Bündel. Alle drei klinischen VTs befinden sich in einer Zone mit niedrigen bipolaren Amplituden. Eine potentialorientierte Ablation in diesen Gebieten (rote Punkte) führte zu einer erfolgreichen Ablation aller drei klinischen VTs. Das Niedrigspannungsareal nimmt hier einen Großteil des linken Ventrikels ein und eignet sich nicht zur Identifikation des arrhythmogenen Areals. Eine Zone mit höheren Amplituden befindet sich im Bereich des linksventrikulären Apex (blau).

Follow-Up:

6 von 11 Patienten stellten sich in regelmäßigen Abständen (nach 1,3,6 Monaten und dann weiter halbjährlich) in der ICD-Ambulanz der medizinischen Universitätsklinik Tübingen vor. Die antiarrhythmische Medikation wurde wie oben beschrieben fortgeführt. Alle Ereignisaufzeichnungen des ICDs wurden ausgelesen, archiviert und bewertet im Sinne adäquater und inadäquater Therapieabgaben. Nach erfolgten gehäuften Therapieabgaben fanden zusätzliche Vorstellungen statt. Bei 5 von den 11 Patienten der Studie erfolgte die weitere Betreuung und ein externes Follow-up durch einen heimatortnahen,

niedergelassenen Kardiologen. Informationen über den weiteren Verlauf und das Vorhandensein von Rezidiven wurden in diesem Fall telefonisch von den niedergelassenen Kardiologen gewonnen.

2.3 Statistik

Es wurde eine explorative Datenanalyse durchgeführt. Alle Werte sind, soweit nicht anders beschrieben, in Absolutwert \pm Standardabweichung angegeben. Ebenso sind Prozentangaben angegeben, falls sie zu einer besseren Veranschaulichung der Ergebnisse dienen. Die statistische Analyse erfolgte mit SAS JMP 7.02 und Microsoft Excel 2003 für Windows.

Bei normalverteilten Werten wurde Student's t-Test durchgeführt. Bei nicht normalverteilten Werten erfolgte die statistische Analyse mit Hilfe nonparametrischer Tests (Wilcoxon-Test). Eine Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen, eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,1$ als Trend akzeptiert. Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen Anzahl der positiven Spitzen und der Potentialdauer wurde der Pearson'sche Korrelationskoeffizient berechnet.

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 840 lokale Elektrogramme bei 11 Patienten registriert, pro Patient durchschnittlich 76 ± 50 Elektrogramme mit einem Maximum von 189 und einem Minimum von 16 Punkten. 21 ± 15 Punkte lagen jeweils im definierten arrhythmogenen Areal.

Bei allen Patienten konnten komplexe fraktionierte Potentiale registriert werden, die Anzahl pro Patient lag bei 18 ± 13 . Der Anteil an komplexen fraktionierten Potentialen betrug damit im Mittel $27 \% \pm 19 \%$ aller registrierten Potentiale (siehe auch Tab. 2).

7 (63 %) der Patienten hatten mehr als eine klinische VT, die bei der Ablation angegangen wurde.

Die durchschnittliche Untersuchungsdauer betrug 253 ± 113 min, die durchschnittliche Durchleuchtungszeit war $19,2 \pm 13,5$ min bei einer mittleren abgegebenen Röntgendosis von 1314 ± 1984 cGy/cm². Zur Ablation der Tachykardien waren 84 ± 51 RF-Stromapplikationen pro Patient nötig.

3.1 Mapping- und Ablationsdaten

Die Anzahl der klinischen VTs bei den 11 Patienten lag zwischen 1 und 4, die Zykluslänge der abladierten VTs zwischen 250 und 455 ms. In 7 von 11 Fällen wurden die klinischen VTs toleriert. Bei 6 von 11 Patienten (55%) konnten alle klinischen VTs primär erfolgreich abladiert werden und waren bei der abschließenden Stimulation nicht mehr induzierbar.

Pat. Nr.	Anzahl VTs	Anzahl VTs ablatiert	VTs induzierbar	CL der abl. VT(s)	VT toleriert	Mapping -Punkte	Ablationspunkte	Anteil CFPs %
1	1	1	N	295-315	Y	117	41	14
2	3*	2**	Y	350, 300	N	65	44	38
3	1	1	Y	250	Y	66	105	12
4	3	3***	1	312	Y	63	75	22
5	3	1	Y	Couplets	Y	16	21	63
6	1	0 [†]	Y	440-455	Y	189	84	16
7	4	3	Y	300,360,370	N	107	186	36
8	3	0 [†]	2 spont, 1 Y	-	N	96	156	14
9	2	2	spont	328, 440	Y	21	76	14
10	1	1	Y	455	Y	28	33	7
11	1	1	Y	320	Y	72	99	56
						∑ 840	∑ 920	Ø 27

[Tab. 2] Mapping- und Ablationsdaten. VT= ventrikuläre Tachykardie, Y = ja, N = nein, CL = Zykluslänge, CFPs = komplex fraktionierte Potentiale, spont = spontanes Auftreten der VT während der EPU

* davon 2 klinische VTs

** Eine klinische VT primär nicht erfolgreich ablatiert

*** klinische VT-Formen, von denen nur eine induzierbar war

† primär erfolgloser Ablationsversuch bei V.a. epikardialen Fokus

3.2 Arrhythmogene Areale und Kontrollareale

Arrhythmogene Areale sowie Kontrollareale wurden bei den einzelnen Patienten wie folgt bestimmt (zur Segmenteinteilung siehe Kap. 2.2.2):

Patient	arrhythmogenes Areal (Segmente)	Kontrollareal (Segmente)
1	17	1-6
2	1,6,13	3
3	10	13-17
4	4,5,6	13-16
5	3,4	restliche Punkte
6	17	6,8
7	5,6,11,12	restliche Punkte
8	4,5	17
9	6,7	17
10	10	restliche Punkte
11	3,4	13-17

[Tab. 3] Einteilung der arrhythmogenen Areale und der Kontrollareale bei den einzelnen Patienten der Studie. (Segmenteinteilung des linken Ventrikels gemäß dem Cardiac Imaging Committee der AHA).

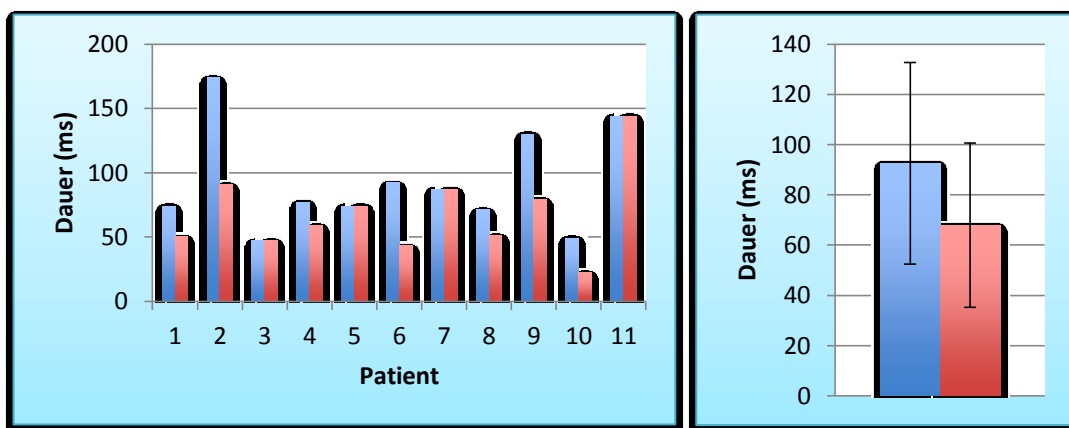
3.3 Charakterisierung intrakardialer Elektrogramme

Alle registrierten Elektrogramme wurden pro Patient nach den Kriterien Elektrogrammdauer, bipolare Amplitude, Anzahl der Nulldurchgänge, Anzahl der positiven Spitzen, Fraktionierung und isolierte Elektrogrammanteile analysiert und arrhythmogene Areale mit nicht arrhythmogenen Kontrollarealen sowie dem gesamten restlichen Ventrikel verglichen. Eine zusammenfassende Darstellung findet sich in Kapitel 3.4.

3.3.1 Potentialdauer

Die Dauer des jeweils längsten gemessenen Potentials im gesamten Ventrikel betrug $92,6 \pm 40,1$ ms (min 47 ms, max. 174 ms). Bei 4 der 11 Patienten befand sich das Potential mit der längsten Dauer im arrhythmogenen Areal. In der arrhythmogenen Zone betrug die Dauer des längsten Potentials durchschnittlich $74,6 \pm 22,3$ % der längsten im gesamten Ventrikel gemessenen Potentialdauer. Die längste gemessene Potentialdauer korrelierte nicht mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

Bei 8 der 11 Patienten war die mittlere Potentialdauer in arrhythmogenen Arealen höher als die mittlere Elektrogrammdauer im restlichen Ventrikel. 4 der 11 Patienten zeigten hier einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$), bei Patient 9 bestand hierfür ein Trend.



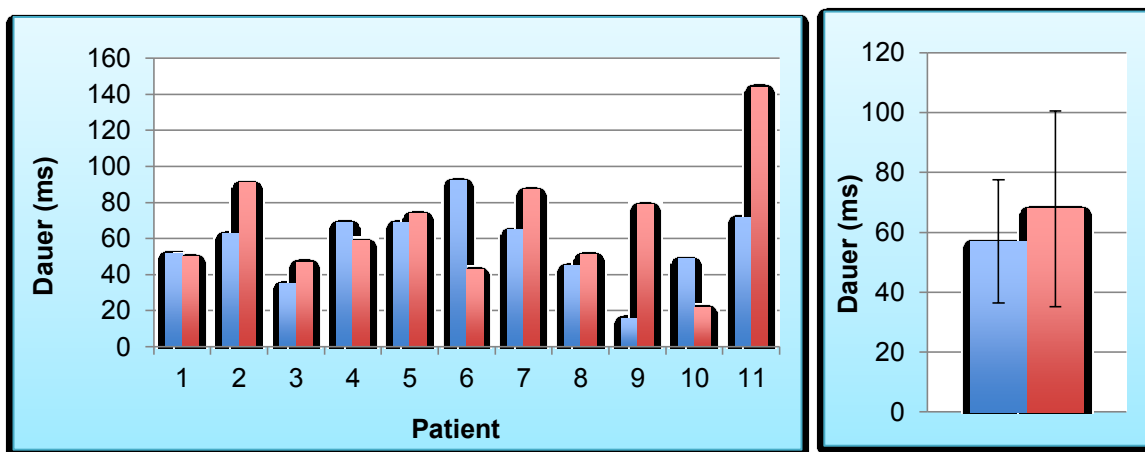
[Abb. 13] Längste im gesamten Ventrikel registrierte Potentialdauer (blau) im Vergleich zur längsten Potentialdauer im arrhythmogenen Areal (rot). Linke Bildhälfte: Bei den Patienten 3, 5, 7, 11 lag das längste Potential im arrhythmogenen Areal und somit im Bereich des besten VT-Pace-Maps. Rechte Bildhälfte: Die Dauer des längsten Potentials in der arrhythmogenen Zone (rote Säule) erreichte durchschnittlich $74,61 \pm 22,3\%$ der längsten Potentialdauer im gesamten Ventrikel (blaue Säule). Die längste Potentialdauer betrug im Mittel $92,6 \pm 40,1$ ms.

Vergleich mit definierten Kontrollarealen

Wird die längste Potentialdauer in arrhythmogenen Arealen mit der längsten Potentialdauer in Kontrollarealen verglichen, so liegt bei 7 von 11 Patienten das Potential mit der längsten Dauer im arrhythmogenen Gebiet (vgl. Abb. 14). Die durchschnittliche Potentialdauer in arrhythmogenen Arealen war mit $67,9 \pm$

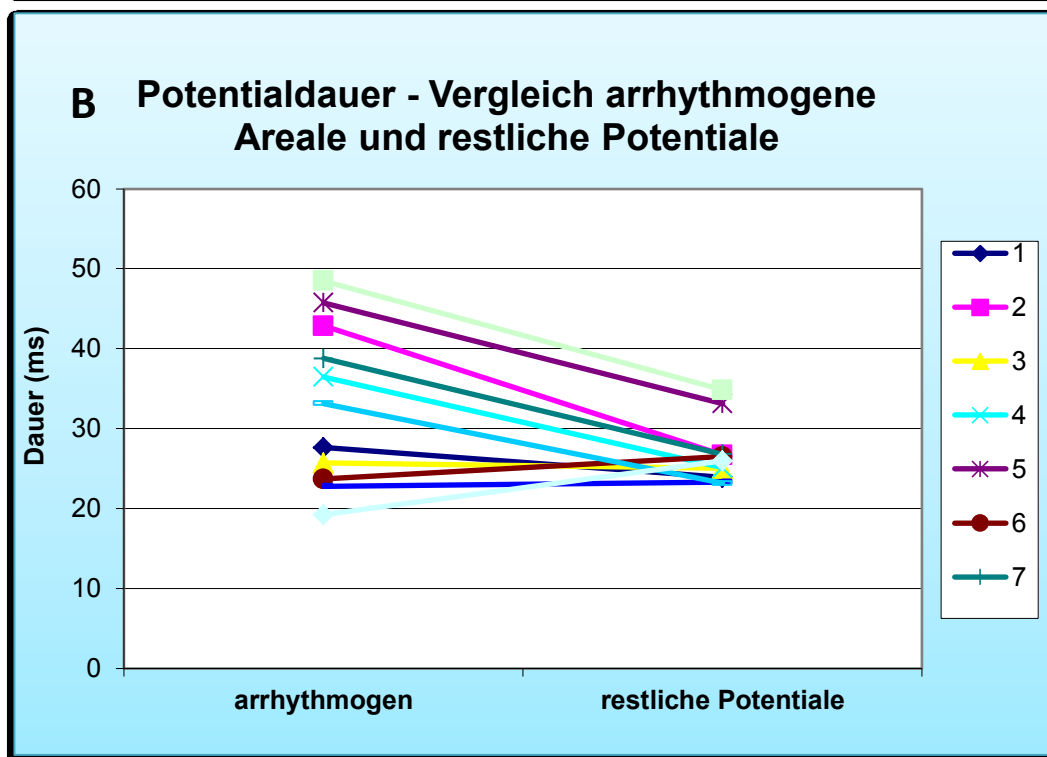
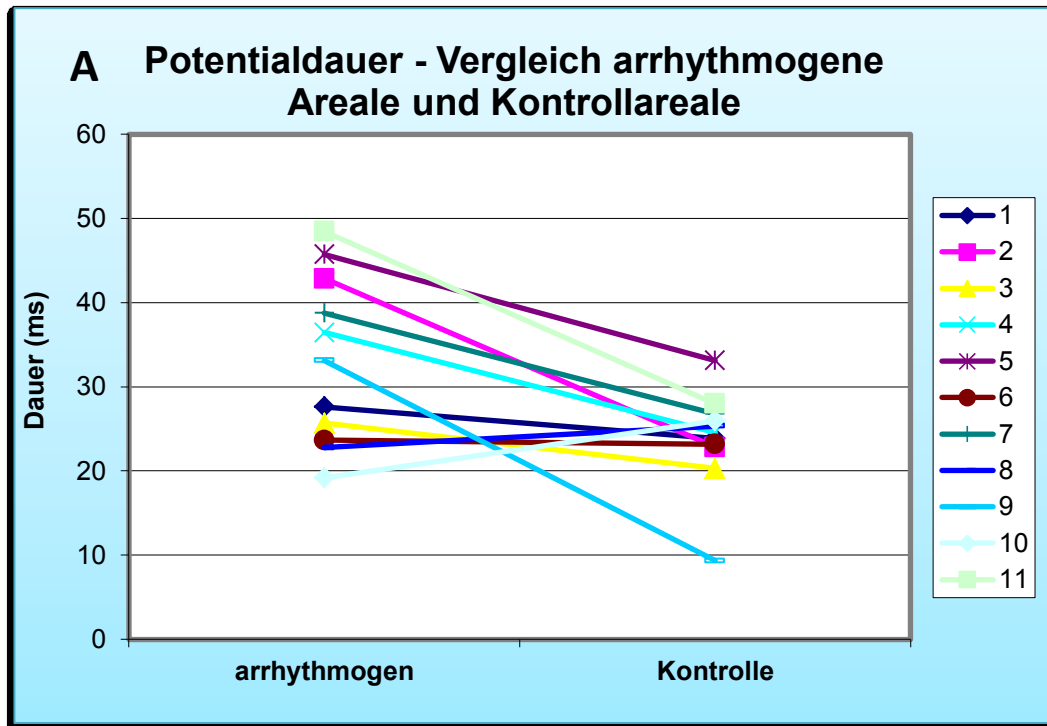
32,71 ms allerdings nicht signifikant länger als in den Kontrollarealen ($57 \pm 20,6$ ms, $p = 0,1656$), (Abb. 14). Die maximale Potentialdauer erstreckte sich in den arrhythmogenen Arealen von 22 – 144 ms, in den Kontrollarealen von 16 - 92 ms (95%-Konfidenzintervall arrhythmogen: 45,9 ms – 89,9 ms; 95% Konfidenzintervall Kontrolle: 43,2 ms – 70,8 ms).

Bildet man eine Subgruppenanalyse mit den Patienten, bei denen die längste Potentialdauer das arrhythmogene Areal charakterisiert (Patienten 3,5,7,11), so zeigt sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen arrhythmogenen Arealen und Kontrollarealen. Hier erstreckt sich die maximale Elektrogrammbreite in arrhythmogenen Gebieten zwischen 47 und 144 ms und in Kontrollarealen zwischen 16 und 72 ms (Mittelwerte arrhythmogen: $81,9 \pm 32,2$ ms; Kontrolle: $52,1 \pm 20,9$ ms; $p = 0,0193$)



[Abb. 14] Linker Bildteil: Längste Potentialdauer in arrhythmogenen Arealen (rot) und in Kontrollarealen (blau). Bei den Patienten 9 und 11 zeigen sich deutliche Differenzen, bei den Patienten 1, 4, 6, 10 ist das längste Potential im arrhythmogenen Areal jedoch kleiner als im Kontrollareal. Rechter Bildteil: Mittelwerte der längsten Potentiale in arrhythmogenen Arealen (rot) und in Kontrollarealen (blau). Der Unterschied ist nicht signifikant.

Ebenfalls bei 4 der 11 Patienten (2,4,7,11) besteht ein signifikanter Unterschied bei den mittleren Potentialdauern in arrhythmogenen Arealen und Kontrollarealen (Abb. 15 A). Hier handelt es sich um die gleichen Patienten, die im Vergleich von den Potentialen in arrhythmogenen Arealen zu den Potentialen des restlichen Ventrikels auch einen signifikanten Unterschied zeigten (Abb. 15 B). Ein Trend zu längeren Potentialdauern ($p < 0,1$) im Vergleich zu den Kontrollarealen zeigte sich zusätzlich bei den Patienten 3 und 9.



[Abb. 15] Mittlere Potentialdauer in arrhythmogenen Arealen im Vergleich zu Kontrollarealen (oben, A) und zu allen anderen Potentialen (unten, B). Die Nummern 1-11 bezeichnen die Patienten. Auf die Darstellung der einzelnen Standardabweichungen wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Bei 9 der 11 Patienten ist die mittlere Potentialdauer im arrhythmogenen Areal höher als in den Kontrollarealen. Im Vergleich zu Potentialen des gesamten restlichen Ventrikels ist bei 8 der 11 Patienten die mittlere Potentialdauer im arrhythmogenen Areal höher. Die Unterschiede sind in beiden Fällen bei den Patienten 2, 4, 7 und 11 signifikant ($p < 0,05$).

Patient	arrhythmogen		Kontrolle		p-Wert ¹	restl. Potentiale		p- Wert ²
	Mittelwert	Std	Mittelwert	Std		Mittelwert	Std	
1	27,61	±11,36	23,89	±10,75	0,107	23,89	±10,75	0,107
2	42,85	±19,33	22,83	±15,51	0,005	26,70	±25,90	< 0,001
3	25,70	±9,35	20,31	±7,27	0,082	25,02	±9,56	0,971
4	36,47	±13,01	24,59	±13,94	0,004	25,09	±14,49	0,002
5	45,75	±17,51	33,13	±20,73	0,226	33,13	±20,73	0,226
6	23,67	±15,25	23,19	±17,24	0,820	26,49	±15,99	0,641
7	38,78	±18,62	26,78	±12,52	< 0,001	26,78	±12,52	< 0,001
8	22,78	±12,61	25,33	±15,05	0,648	23,33	±15,05	0,888
9	33,13	±24,11	9,33	±5,77	0,081	23,15	±33,34	0,095
10	19,20	±2,17	25,96	±9,48	0,118	25,96	±9,48	0,118
11	48,47	±27,31	28,00	±19,98	0,010	34,82	±19,06	0,034

[Tab. 4] Mittlere Potentialdauer in arrhythmogenen Arealen, Kontrollarealen und im restlichen Ventrikel in ms ± Standardabweichung. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich von arrhythmogenen Arealen zu Kontrollarealen (p-Wert¹) bzw. arrhythmogenen Arealen zu den Potentialen des gesamten restlichen Ventrikels (p-Wert²). Std: Standardabweichung

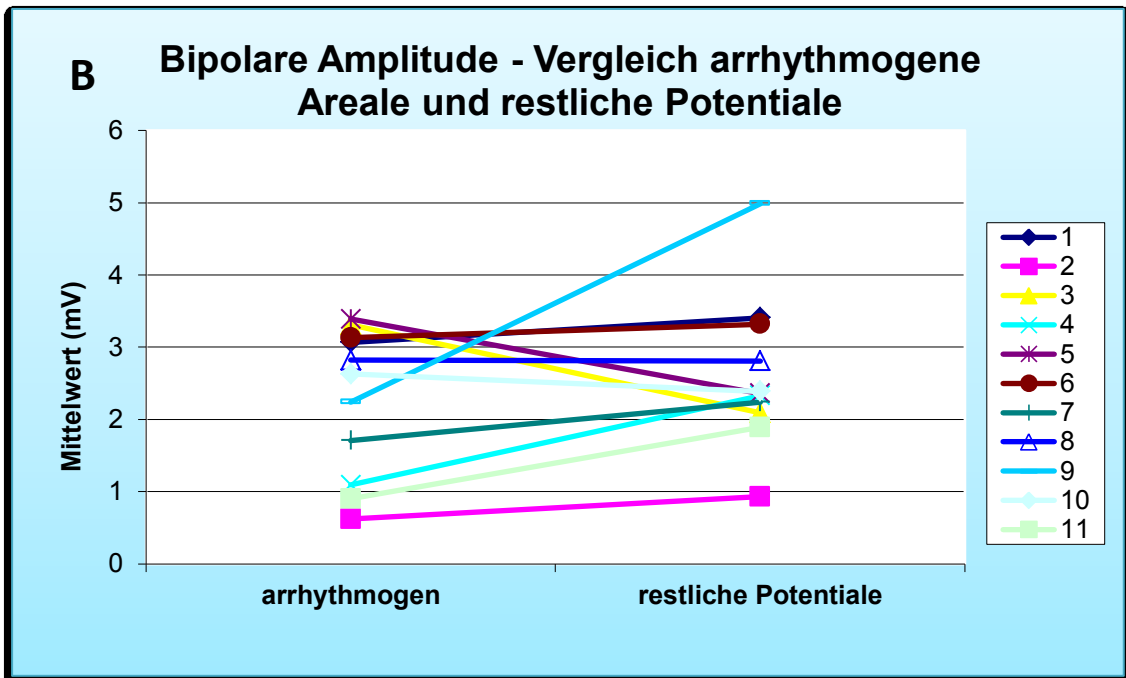
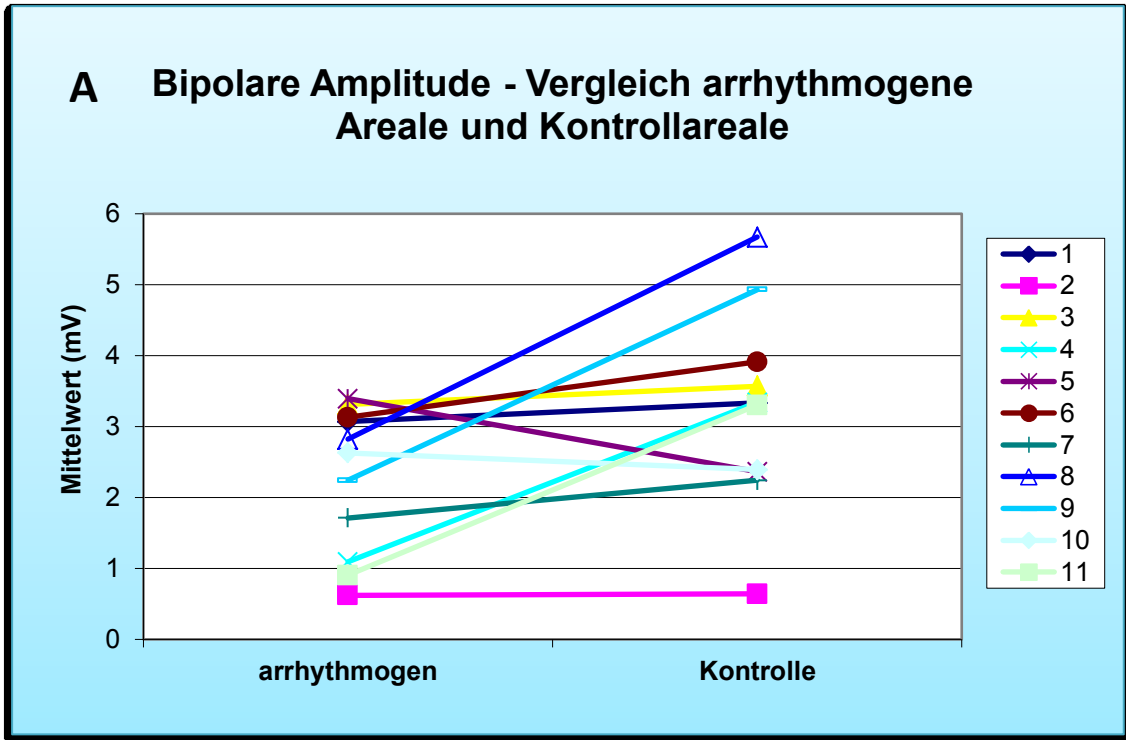
3.3.2 Bipolare Amplitude

Die Mittelwerte der maximalen bipolaren Amplituden wurden im arrhythmogenen Areal im Vergleich zu den Mittelwerten der Potentiale des gesamten restlichen Ventrikels und im Vergleich zu den Mittelwerten in Kontrollarealen analysiert (Abb. 16, Tab. 5).

Beim Vergleich mit allen restlichen Potentialen des Ventrikels zeigte sich bei 7 von 11 Patienten ein niedrigerer Mittelwert der bipolaren Amplituden in den arrhythmogenen Arealen (Abb. 16 B). Es ergab sich jedoch nur bei den Patienten 3 und 11 ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) und bei den Patienten 2 und 4 ein Trend zu niedrigeren Werten ($p < 0,1$) bei arrhythmogenen Potentialen im Vergleich zu den restlichen Potentialen. Die mittlere bipolare Amplitude betrug in den arrhythmogenen Arealen $2,08 \pm 1,92$

mV im Vergleich zu $2,75 \pm 2,47$ mV bei den Potentialen des restlichen Ventrikels.

Im Vergleich zu den Kontrollarealen war die bipolare Amplitude im Mittel bei 9 der 11 Patienten im arrhythmogenen Areal kleiner (Abb. 16 A). Die mittlere bipolare Amplitude betrug in den Kontrollarealen $2,93 \pm 2,9$ mV (siehe auch Tab. 5 und Abb. 16). Bei den Patienten 4, 8 und 11 sind die Potentiale im arrhythmogenen Areal signifikant niedriger als im Kontrollareal ($p < 0,05$).



[Abb. 16] Bipolare Amplituden (Mittelwerte, y-Achse) der arrhythmogenen Areale im Vergleich zu den Punkten in den Kontrollarealen (oben, A) und zu allen anderen Punkten (unten, B). Die Nummern 1 – 11 bezeichnen die Patienten. Obere Bildhälfte: Nur bei Patient 5 und 10 sind die Mittelwerte der bipolaren Amplituden in arrhythmogenen Arealen größer als in Kontrollarealen. Die Differenzen der Mittelwerte sind bei Patient 4, 8 und 11 signifikant. Untere Bildhälfte: Bei 7 von 11 Patienten sind die Mittelwerte der bipolaren Amplituden in arrhythmogenen Arealen kleiner als im restlichen Ventrikel. Die Unterschiede sind jedoch nur bei Patient 3 und 11 signifikant. Auf die Darstellung der Standardabweichungen wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

Patient	arrhythmogen		Kontrolle		p-Wert ¹	restl. Potentiale		p- Wert ²
	Mittelwert	Std	Mittelwert	Std		Mittelwert	Std	
1	3,07	±1,52	3,33	±2,18	0,867	3,41	±1,94	0,867
2	0,62	±0,56	0,64	±0,48	0,742	0,93	±0,67	0,085
3	3,31	±2,20	3,57	±3,34	0,884	2,09	±2,15	0,015
4	1,09	±0,99	3,34	±4,13	0,042	2,33	±2,83	0,057
5	3,39	±1,10	2,36	±1,26	0,270	2,36	±1,26	0,270
6	3,13	±2,54	3,91	±4,66	0,885	3,32	±2,51	0,617
7	1,71	±2,01	2,24	±1,98	0,101	2,24	±1,98	0,101
8	2,82	±2,21	5,67	±2,77	0,004	2,81	±3,31	0,240
9	2,24	±2,11	4,93	±2,67	0,475	4,99	±4,04	0,365
10	2,63	±0,53	2,39	±1,09	0,764	2,39	±1,09	0,764
11	0,90	±0,77	3,30	±2,55	< 0,001	1,89	±1,95	< 0,001

[Tab. 5] Durchschnittliche bipolare Amplituden der Potentiale in arrhythmogenen Arealen, Kontrollarealen und im gesamten restlichen Ventrikel in mV ± Standardabweichung. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich von arrhythmogenen Arealen und Kontrollarealen (p-Wert¹) und den Vergleich von arrhythmogenen Arealen und dem gesamten restlichen Ventrikel (p- Wert²). Std: Standardabweichung

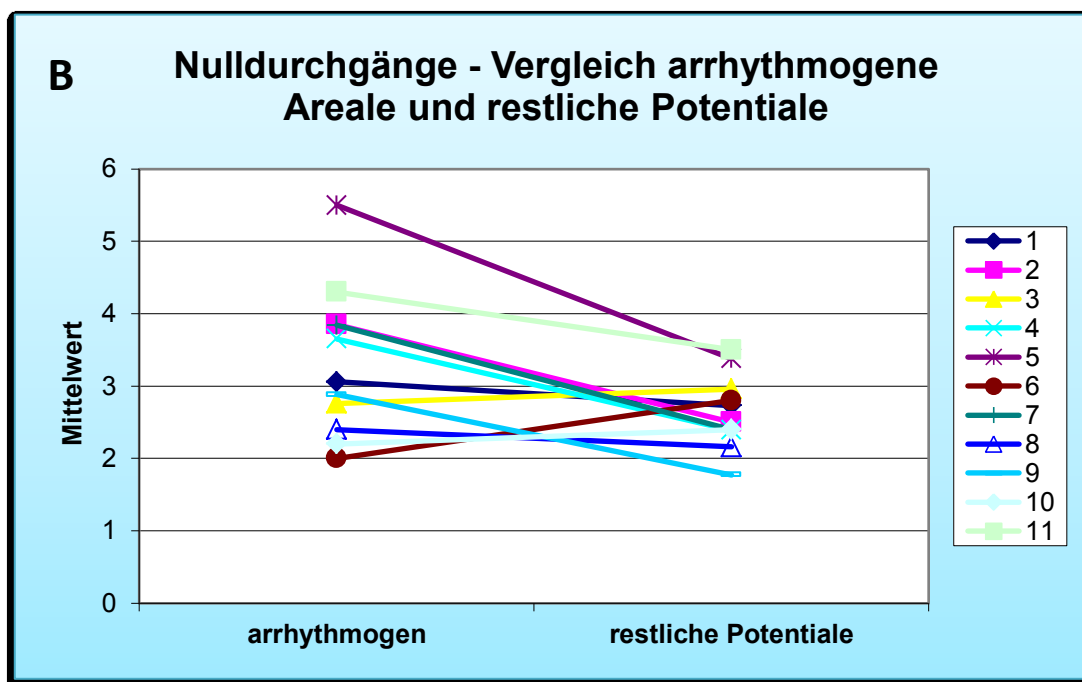
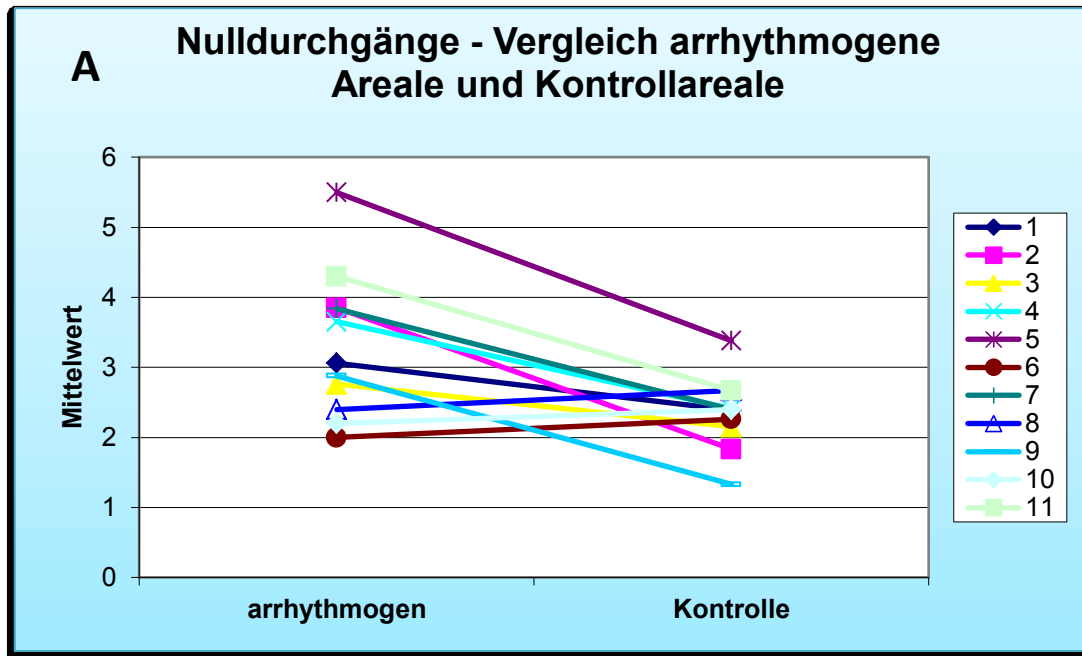
3.3.3 Anzahl der Nulldurchgänge

Analog der bipolaren Amplitude wurden die Mittelwerte der Anzahl der Nulldurchgänge in den arrhythmogenen Arealen mit den Mittelwerten in Kontrollarealen und im restlichen Ventrikel verglichen (Abb 17, Tab. 6).

Bei 8 der 11 Patienten zeigten sich im arrhythmogenen Areal im Mittel mehr Nulldurchgänge als im übrigen Ventrikel (Abb. 17 B). Ein signifikanter Unterschied besteht bei den Patienten 2, 4 und 7.

Ebenso waren bei 8 von 11 Patienten im Mittel mehr Nulldurchgänge im arrhythmogenen Areal als im Kontrollareal zu beobachten (Abb. 17 A). Hier war die Anzahl der Nulldurchgänge in arrhythmogenen Arealen bei den Patienten 2, 4, 7 und 11 signifikant höher als in den Kontrollarealen. Ein Trend zu mehr Nulldurchgängen ($p < 0,1$) besteht zudem bei Patient 1.

Die Patienten 6 und 10 zeigten in beiden Fällen weniger Nulldurchgänge im arrhythmogenen Areal. Bei Patient 8 war der Mittelwert der Nulldurchgänge im arrhythmogenen Areal niedriger als im Vergleich zum Kontrollarealen, jedoch höher im Vergleich zu den restlichen Gebieten des linken Ventrikels. Patient 3 zeigte im Mittel mehr Nulldurchgänge im arrhythmogenen Areal bezogen auf das Kontrollareal, jedoch weniger bezogen auf die Potentiale des gesamten restlichen Ventrikels.



[Abb. 17] Analyse der Mittelwerte der Nulldurchgänge (y-Achse) in arrhythmogenen Arealen im Vergleich zu Kontrollarealen (obere Bildhälfte, A) und zum restlichen Ventrikel (untere Bildhälfte, B). Die Nummern 1 – 11 bezeichnen die einzelnen Patienten. Auf die Darstellung der einzelnen Standardabweichungen wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Obere Bildhälfte: Bei 8 von 11 Patienten haben die Potentiale im arrhythmogenen Areal im Mittel mehr Nulldurchgänge als im Kontrollareal. Ein signifikanter Unterschied besteht bei den Patienten 2, 4, 7 und 11. Bei Patient 1 besteht ein Trend ($p < 0,1$) Untere Bildhälfte: Bei 8 von 11 Patienten haben die Potentiale im arrhythmogenen Areal im Mittel mehr Nulldurchgänge als im restlichen Ventrikel. Auch hier besteht ein signifikanter Unterschied bei den Patienten 2, 4 und 7.

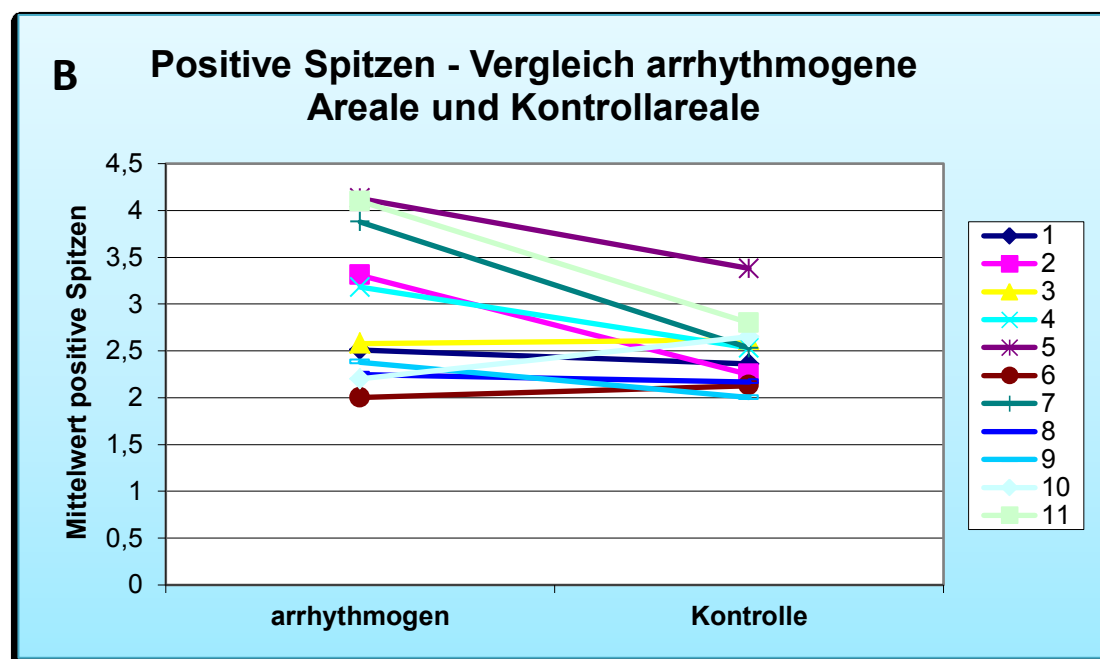
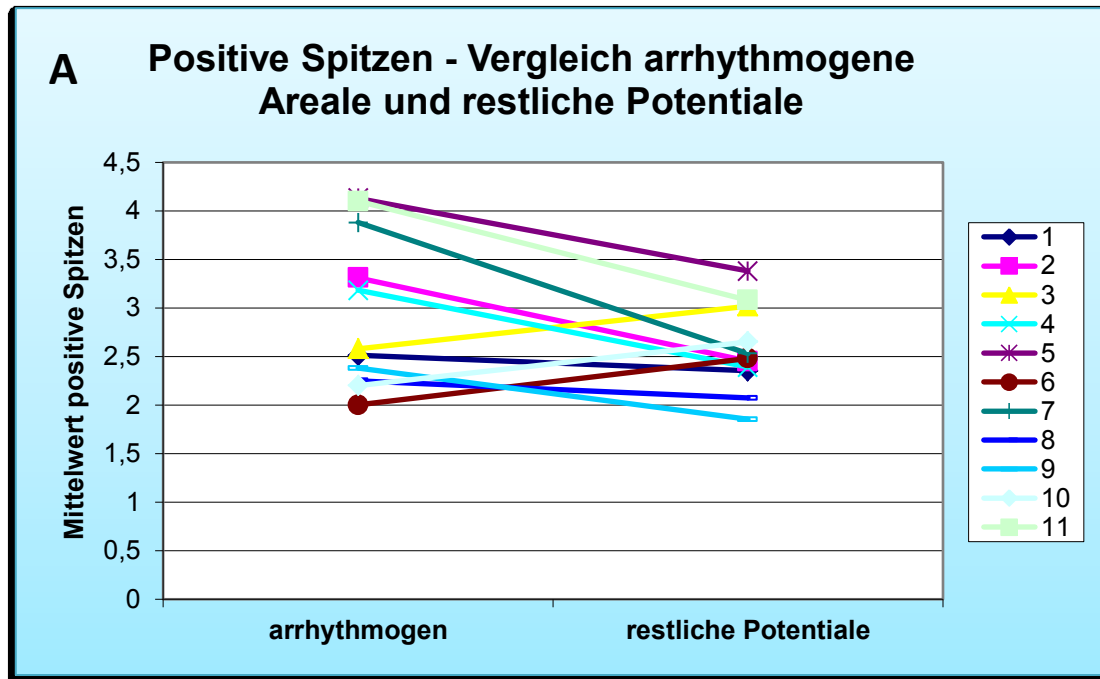
Patient	arrhythmogen		Kontrolle		p-Wert ¹	restl. Potentiale		p- Wert ²
	Mittelwert	Std	Mittelwert	Std		Mittelwert	Std	
1	3,06	±1,57	2,39	±1,07	0,074	2,73	±1,28	0,380
2	3,85	±1,41	1,83	±0,94	< 0,001	2,50	±1,66	< 0,001
3	2,76	±1,35	2,15	±0,55	0,107	2,96	±1,40	0,742
4	3,65	±2,06	2,41	±1,23	0,030	2,39	±1,48	0,008
5	5,50	±2,73	3,38	±2,26	0,153	3,38	±2,26	0,153
6	2,00	±1,10	2,26	±1,15	0,880	2,80	±1,44	0,235
7	3,84	±1,95	2,40	±1,18	< 0,001	2,40	±1,18	< 0,001
8	2,40	±1,37	2,67	±1,21	0,520	2,16	±1,48	0,223
9	2,88	±2,10	1,33	±0,58	0,282	1,77	±1,42	0,169
10	2,20	±1,10	2,40	±0,95	0,561	2,40	±0,95	0,561
11	4,30	±2,67	2,67	±1,50	0,041	3,50	±2,00	0,256

[Tab. 6] Mittelwerte der Nulldurchgänge in arrhythmogenen Arealen, Kontrollarealen und im gesamten restlichen Ventrikel ± Standardabweichung. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich von arrhythmogenen Arealen und Kontrollarealen (p-Wert¹) sowie auf den Vergleich von arrhythmogenen Arealen und dem jeweils restlichen Ventrikel (p-Wert²). Std: Standardabweichung

3.3.4 Positive Spitzen

Die Mittelwerte der positiven Spitzen waren bei 8 von 11 Patienten im arrhythmogenen Areal höher als die Mittelwerte der positiven Spitzen aller anderen Potentiale des linken Ventrikels (Abb. 18 A). Bei den gleichen Patienten hatten die Potentiale im arrhythmogenen Gebiet ebenso eine höhere Anzahl positiver Spitzen als im Kontrollgebiet (Abb. 18 B). Bei den Patienten Nr. 3, 6 und 10 haben hier die Potentiale in den arrhythmogenen Arealen im Mittel weniger positive Spitzen als alle anderen Potentiale sowie im Vergleich mit ausgewählten Kontrollarealen (Tab 7, Abb.18)

Signifikant war der Unterschied zwischen arrhythmogenen Arealen und Potentialen des restlichen Ventrikels bei den Patienten 2, 7, 8 und 11. Bei den Patienten 2, 7 und 11 zeigte sich ebenfalls eine signifikante Differenz im Vergleich zu den Kontrollarealen.



[Abb. 18] Durchschnittliche Anzahl positiver Spitzen (Y-Achse) in arrhythmogenen Arealen im Vergleich zu den restlichen Potentialen (obere Bildhälfte, A) und Kontrollarealen (untere Bildhälfte, B). Die Nummern 1 bis 11 bezeichnen die jeweiligen Patienten. Obere Bildhälfte: Bei 8 von 11 Patienten ist die durchschnittliche Anzahl positiver Spitzen in arrhythmogenen Arealen höher als die durchschnittliche Anzahl der positiven Spitzen aller anderen Potentiale. Untere Bildhälfte: Bei den gleichen acht Patienten ist die durchschnittliche Anzahl positiver Spitzen in arrhythmogenen Arealen höher als in Kontrollarealen. In beiden Fällen ist der Unterschied signifikant bei den Patienten 2, 7 und 11. Bei Patient 8 besteht nur im Vergleich zu den Potentialen des restlichen Ventrikels eine Signifikanz für einen höheren Wert. Auf die Darstellung der Standardabweichungen wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

Patient	arrhythmogen		Kontrolle		p-Wert ¹	restl. Potentiale		p- Wert ²
	Mittelwert	Std	Mittelwert	Std		Mittelwert	Std	
1	2,51	±1,15	2,36	±0,83	0,729	2,35	±0,97	0,606
2	3,31	±1,29	2,25	±0,96	0,014	2,45	±1,67	0,005
3	2,58	±1,12	2,62	±0,65	0,565	3,02	±1,33	0,151
4	3,18	±1,67	2,53	±1,46	0,184	2,39	±1,36	0,057
5	4,13	±1,73	3,38	±1,77	0,334	3,38	±1,77	0,334
6	2,00	±0,00	2,13	±1,15	0,794	2,48	±1,16	0,327
7	3,88	±1,60	2,53	±1,16	< 0,001	2,53	±1,16	<0,001
8	2,25	±0,95	2,17	±0,98	0,986	2,07	±1,12	0,046
9	2,38	±1,30	2,00	±1,00	0,751	1,85	±1,21	0,334
10	2,20	±0,45	2,65	±0,88	0,259	2,65	±0,88	0,259
11	4,10	±2,14	2,80	±1,97	0,035	3,08	±1,98	0,040

[Tab. 7] Mittelwerte der Anzahl der positiven Spitzen in arrhythmogenen Arealen, Kontrollarealen und dem gesamten restlichen Ventrikel ± Standardabweichung. Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich von arrhythmogenen Arealen und Kontrollarealen (p-Wert¹) und den Vergleich von arrhythmogenen Arealen und dem jeweils gesamten restlichen Ventrikel (p-Wert²). Std: Standardabweichung

3.3.5 Fraktionierung

Die wichtigsten Größen zur Bestimmung der Fraktionierung eines Potentials können als Maß für die Komplexität der Elektrogramme zu einem normierten Koeffizienten zusammengefasst werden, der die festgesetzten Grenzwerte für fraktionierte Potentiale (vgl. 2.2.2) berücksichtigt:

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

A = bipolare Amplitude [mV] , P = Potentialdauer [ms], S = Anzahl der positiven Spitzen

Für ein Potential mit den oben genannten Grenzwerten ergibt sich der Wert 1. Werte größer als 1 sind ein Indikator für ein fraktioniertes Potential, Werte kleiner als 1 für „gesunde“ Potentiale.

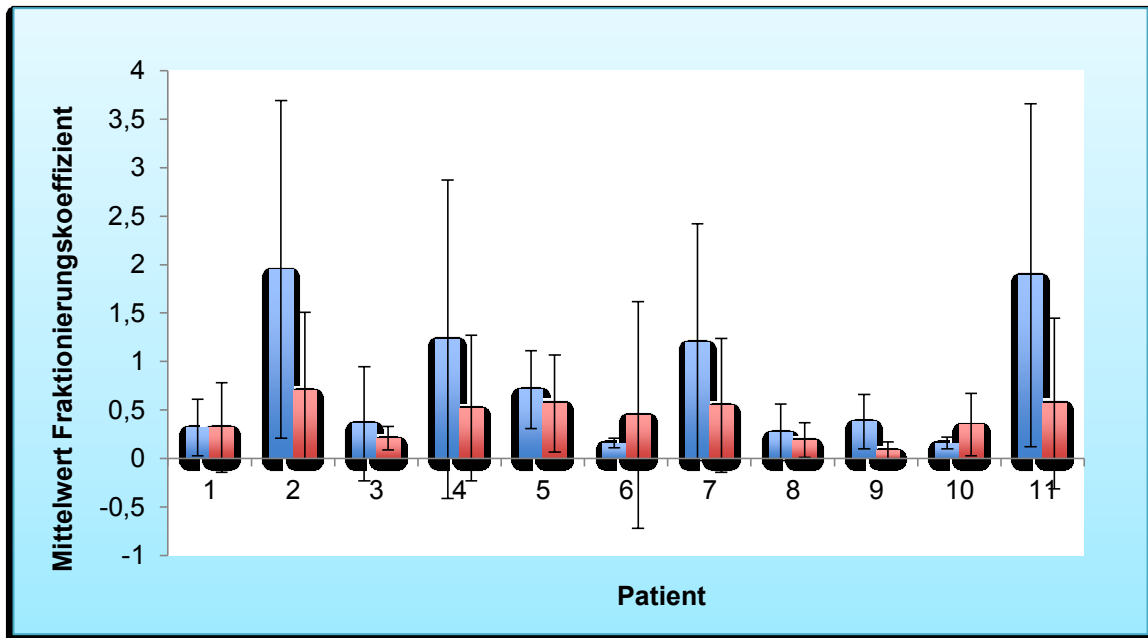
Vergleich mit definierten Kontrollarealen

Bei 7 von 11 Patienten lag das Potential mit dem höchsten Koeffizienten im arrhythmogenen Areal (Patienten 2,3,4,7,8,9,11), bei den anderen Patienten im Kontrollareal (siehe Tab. 8)

Patient	arrhythmogen	Kontrolle
1	1,18	2,18
2	5,10	2,81
3	2,60	0,54
4	6,76	2,83
5	1,09	1,58
6	0,21	6,28
7	5,65	3,15
8	1,30	0,52
9	0,82	0,18
10	0,26	1,41
11	6,64	3,15

[Tab. 8] Maximale Werte des Fraktionierungskoeffizienten in arrhythmogenen Arealen und Kontrollarealen. Bei Patient 2,3,4,7,8,9,11 liegt das fraktionierteste Potential im arrhythmogenen Areal, bei den Patienten 1,5,6,10 im Kontrollgebiet.

Die Mittelwerte des oben genannten Koeffizienten waren in den arrhythmogenen Arealen bei 8 von 11 Patienten höher als in den Kontrollarealen. (Siehe Abb. 19, Tab 9). Der Unterschied war bei den Patienten 2,4,7 und 11 signifikant ($p < 0,05$).



[Abb. 19] Mittelwerte des Koeffizienten in arrhythmogenen Arealen (blau) und Kontrollarealen (rot). Bei 8 von 11 Patienten ist der Mittelwert im arrhythmogenen Areal tendentiell größer (und damit die Potentiale fraktionierter) als im Kontrollareal. Der Unterschied ist bei den Patienten 2, 4, 7, 11 signifikant. Siehe auch Tab. [9]

Patient	arrhythmogen		Kontrolle		p- Wert
	Mittelwert	Std	Mittelwert	Std	
1	0,32	± 0,29	0,32	± 0,46	0,316
2	1,95	± 1,74	0,70	± 0,81	0,023
3	0,36	± 0,59	0,21	± 0,12	0,586
4	1,23	± 1,64	0,52	± 0,75	0,024
5	0,71	± 0,40	0,57	± 0,50	0,270
6	0,16	± 0,05	0,45	± 1,17	1,000
7	1,20	± 1,22	0,55	± 0,69	< 0,001
8	0,27	± 0,29	0,19	± 0,18	0,695
9	0,38	± 0,28	0,08	± 0,09	0,126
10	0,16	± 0,06	0,35	± 0,32	0,076
11	1,89	± 1,77	0,57	± 0,88	0,001

[Tab. 9] Mittelwerte des Fraktionierungskoeffizienten ± Standardabweichung in arrhythmogenen Arealen und Kontrollarealen. Std: Standardabweichung

Der mittlere Fraktionierungsquotient in arrhythmogenen Arealen korrelierte nicht mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion ($r = 0,42$).

3.3.6 Isolierte Potentialanteile

Bei 10 von 11 Patienten fanden sich Potentiale mit isolierten, diastolischen Potentialanteilen. Eine Ausnahme bildete Patient 9, bei dem keine isolierte Potentialanteile gefunden wurden. Bei den Patienten 3 und 10 konnten Elektrogramme mit isolierten Anteilen registriert werden, diese Elektrogramme lagen aber weder in arrhythmogenen Arealen noch in Kontrollarealen.

Bei 7 der 11 Patienten lagen Potentiale mit diastolischem Anteil im arrhythmogenen Areal. In den Kontrollarealen ließen sich bei 6 von 11 Patienten diastolische Potentiale nachweisen.

Es zeigte sich kein Unterschied zwischen dem Auftreten von isolierten Potentialen in arrhythmogenen Arealen und in Kontrollarealen bei Berücksichtigung der Häufigkeit sowie des mittleren zeitlichen Abstandes zum systolischen Potentialanteil.

Patient	Anteil arrhythmogen (Prozent)	mittlerer Abstand arrhythmogen (ms)	Anteil Kontrolle (Prozent)	mittlerer Abstand Kontrolle (ms)
1	16,1	239 ± 85	14,3	263 ± 112
2	11,5	300 ± 17	16,7	245 ± 111
3	0	-	0	-
4	11,8	75 ± 70	0	-
5	12,5	193 ± 0	37,5	133 ± 60
6	0	-	6,5	323 ± 196
7	6	273 ± 70	10,3	266 ± 131
8	5	102 ± 76	0	-
9	0	-	0	-
10	0	-	0	-
11	12,9	199 ± 61	13,3	163 ± 95

[Tab. 10] Isolierte diastolische Potentialanteile in arrhythmogenen Arealen und in Kontrollarealen. Spalte 2 gibt den prozentualen Anteil von Elektrogrammen mit isolierten Potentialen in arrhythmogenen Arealen, Spalte 4 in Kontrollarealen an. Spalte 3 und 5 geben jeweils den mittleren zeitlichen Abstand (ms) des isolierten Potentials zum systolischen Potential an. Bei den Patienten 3, 9 und 10 wurden weder in arrhythmogenen Arealen noch in Kontrollarealen isolierte Potentialanteile registriert.

3.4 Zusammenstellung der untersuchten Elektrogrammcharakteristika

In diesem Abschnitt werden die untersuchten Elektrogrammcharakteristika für die einzelnen Patienten tabellarisch zusammengestellt.

Vergleich zwischen arrhythmogenen Arealen und den definierten Kontrollarealen

Bei den Patienten 2, 4, 7 und 11 ist eine deutliche Abgrenzung des arrhythmogenen Areals mit den aufgeführten Elektrogrammcharakteristika möglich. Hier zeigen jeweils mehr als die Hälfte der Elektrogrammcharakteristika einen signifikanten Unterschied zwischen arrhythmogenen Arealen und Kontrollarealen (Tab. 11). Bei weiteren 5 Patienten besteht bei der Mehrzahl der untersuchten Charakteristika mindestens ein Trend. Das arrhythmogene Areal kann bei den Patienten 6 und 10 mit Hilfe der aufgeführten Elektrogrammcharakteristika nicht identifiziert werden.

Patient Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
mittlere Potentialdauer	+	++	+	++	+	+	++	-	+	-	++
bipolare Amplitude	+	+	+	++	-	+	+	++	+	-	++
Nulldurchgänge	+	++	+	+	+	-	++	-	+	-	++
positive Spitzen	+	++	-	+	+	-	++	+	+	-	++
Fraktionierung	-	++	+	++	+	-	++	+	+	-	++

[Tab. 11] Synopsis der untersuchten Elektrogrammcharakteristika und deren Fähigkeit zur Identifizierung des arrhythmogenen Areals gegenüber Kontrollarealen.

++ = Differenzierung möglich, signifikanter Unterschied

+ = Differenzierung möglich, Trend

- = kein Unterschied zwischen arrhythmogenem Areal und Kontrollareal oder Identifizierung des arrhythmogenen Areals mit diesem Wert nicht möglich

Vergleich zwischen arrhythmogenen Arealen und restlichem Ventrikel

Ebenso kann bei den Patienten 2, 4, 7 und 11 das arrhythmogene Areal mit Hilfe der aufgeführten Elektrogrammcharakteristika gegenüber dem restlichen Ventrikel abgegrenzt werden. Mindestens die Hälfte der untersuchten Elektrogrammcharakteristika zeigt hier einen signifikanten Unterschied (Tab. 12).

Die Patienten 1, 5, 8, und 9 zeigen bei der Mehrzahl der Elektrogrammcharakteristika mindestens einen Trend.

Bei den Patienten 3, 6, 10 kann das arrhythmogene Areal unter Zuhilfenahme der aufgeführten Elektrogrammcharakteristika nicht vom restlichen Ventrikel differenziert werden.

Patient Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
mittlere Potentialdauer	+	++	+	++	+	-	++	-	+	-	++
bipolare Amplitude	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	++
Nulldurchgänge	+	++	-	++	+	-	++	+	+	-	+
positive Spitzen	+	++	-	+	+	-	++	++	+	-	++

[Tab. 12] Synopsis der untersuchten Elektrogrammcharakteristika und deren Fähigkeit zur Identifizierung des arrhythmogenen Areals gegenüber dem restlichen Ventrikel.

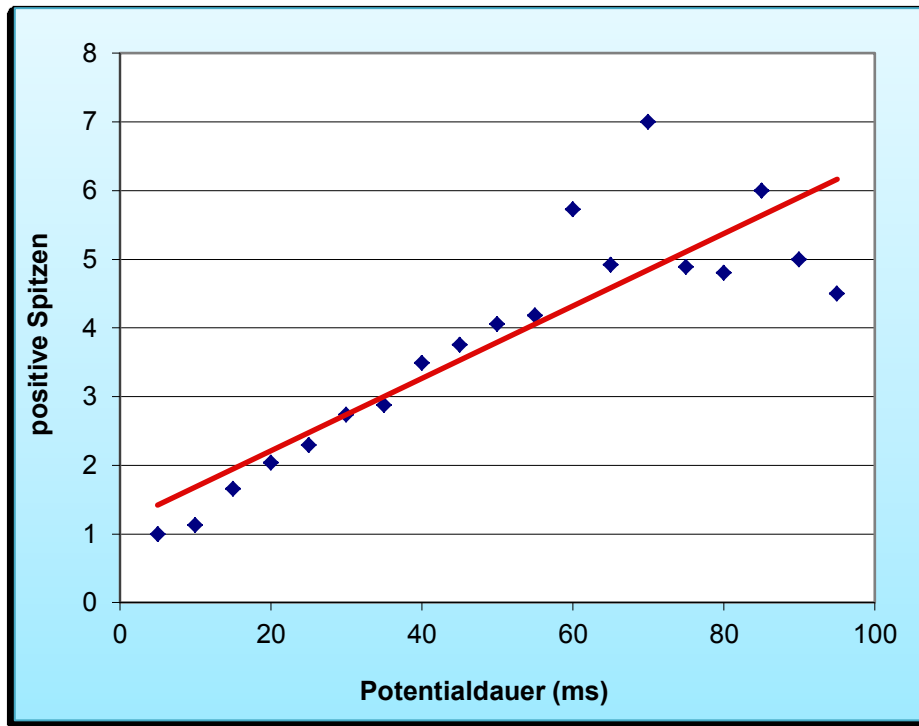
++ = Differenzierung möglich, signifikanter Unterschied

+ = Differenzierung möglich, nichtsignifikanter Unterschied

- = kein Unterschied zwischen arrhythmogenen Arealen und restlichem Ventrikel oder Identifizierung des arrhythmogenen Areals mit diesem Wert nicht möglich.

3.5 Korrelation von Potentialdauer und Anzahl der positiven Spitzen

Betrachtet man die mittlere Anzahl von positiven Spitzen in Intervallen von je 5 ms Potentialdauer über alle registrierten Elektrogramme, so ergibt sich eine starke Korrelation von Potentialdauer und Anzahl der positiven Spitzen. Diese Korrelation betrug $r = 0,88$ mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,0001$. Analysiert man nur Potentiale mit einer Potentialdauer bis 60 ms (entsprechend 94,9 % der registrierten Elektrogramme), so beträgt die Korrelation $r = 0,98$ bei gleicher Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,0001$.



[Abb. 20] Korrelation von Potentialdauer (x-Achse, in Schritten von 5 ms) und mittlerer Anzahl der positiven Spitzen. Die Korrelation der Potentialdauer gemessen von der ersten bis zur letzten scharfen Flexion und der mittleren Anzahl der manuell ausgezählten positiven Spitzen betrug $r = 0,87$ ($p < 0,0001$). Bis zu einer Potentialdauer von 60 ms betrug die Korrelation $r = 0,98$ ($p < 0,0001$).

3.6 Follow-up

6 der 11 Patienten stellten sich in regelmäßigen Abständen in unserer ICD-Ambulanz routinemäßig zur Kontrolluntersuchung vor.

Bei allen Patienten konnte eine Reduktion der schockpflichtigen Ereignisse erreicht werden. 6 von 11 (55%) Patienten blieben im durchschnittlichen Follow-up Zeitraum von 16 ± 10 Monaten ohne schockpflichtige Episoden.

5 Patienten erhielten weitere Schockabgaben durch den ICD. Bei einem Patienten erfolgte 1 Woche und 4 Monate nach der Ablationssitzung erneute Rescue-Ablationen bei elektrischem Sturm. Bei zwei Patienten war 8 bzw. 18 Monate nach Ablation eine Herztransplantation aufgrund zunehmend eingeschränkter LV-Funktion notwendig.

6 Patienten blieben im Follow-up Zeitraum > 6 Monate ohne schockpflichtige Episoden.

4. Diskussion

Die Katheterablation ventrikulärer Tachykardien wird bei Postinfarktpatienten seit Jahren erfolgreich eingesetzt. Auch über erfolgreiche Ablationen monomorpher ventrikulärer Tachykardien bei dilatativer Kardiomyopathie wurde bereits berichtet [40, 44]. In diesen bisher publizierten Fallstudien erfolgte jedoch eine Identifikation des Ablationsziels mit konventionellen Methoden wie Pace-Mapping, Activation-Mapping und Entrainment-Mapping trotz hämodynamisch schlechter Ausgangssituation (LVEF 20% und 25%).

Eine Bewegung von konventionellen Mappingtechniken hin zu substratorientierten Verfahren fand in den letzten Jahren vor allem bei der Ablation von VTs auf dem Boden einer ischämischen Kardiomyopathie statt. Substratorientierte Verfahren ermöglichen es, auch hämodynamisch nicht tolerierte VTs ohne Auslösen der Tachykardie zu abladieren. Dagegen bieten konventionelle Verfahren keine Möglichkeit, kritische Areale im Sinusrhythmus zu identifizieren. In einer Studie von Volkmer et al. [77] konnte allerdings gezeigt werden, dass der primäre Ablationserfolg sowie der Langzeitablationserfolg nicht davon abhängig sind, ob ein Mapping im Sinusrhythmus erfolgte oder ein konventionelles VT-Mappingverfahren angewandt wurde. Es muss also keine Induktion der VT zur Identifikation des kritischen Areals erfolgen, um ein besseres Ablationsergebnis zu erzielen. Besonders bei hämodynamisch nicht tolerierten VTs ist dies vorteilhaft. Ebenso wird dadurch eine Ablation von lebensbedrohlichen VTs im elektrischen Sturm möglich [59].

Marchlinski et al. [46] wählten lineare Ablationsstrategien, um Tachykardien zu abladieren, die mit konventionellen Mappingverfahren nicht zugänglich waren. Es scheint jedoch zweifelhaft, ob ausgedehnte lineare Läsionen bei diffusem arrhythmogenen Substrat wie in der vorliegenden Studie gerechtfertigt sind. Diese stellen einen erheblichen Eingriff in die Elektrophysiologie des linken Ventrikels dar und werden dem diffusen Substrat ohne klar begrenzte transmurale Narbengebiete nicht gerecht. Die Orientierung an lokal verzögerten, niedrigamplitudigen Elektrogrammen ermöglicht es, kleinere

arrhythmogene Areale als Ursprung ventrikulärer Tachykardien gezielt zu abladieren.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass bestimmte endokardiale Potentialkriterien im Sinusrhythmus beziehungsweise während ventrikulärem Pacing es erlauben, bei einem Teil der Patienten das arrhythmogene Areal einer vorliegenden ventrikulären Tachykardie zu charakterisieren. Damit ist es in diesen Fällen eine Möglichkeit, die Ablation ventrikulärer Tachykardien bei idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie im Sinusrhythmus zu lenken. Die Ursprungsorte der VTs lagen bei 10 der 11 Patienten in Arealen, die erheblich fraktionierte Potentiale aufwiesen. Nur ein Patient wies im arrhythmogenen Areal keine fraktionierten Potentiale auf. Hier war die Anzahl der akquirierten Punkte im arrhythmogenen Areal sehr gering. Diese Befunde sind ähnlich den Befunden in Narbengebieten bei Postinfarktpatienten. Ventrikuläre Gebiete mit arrhythmogenem Potential für monomorphe, anhaltende ventrikuläre Tachykardien scheinen also unabhängig von der Grunderkrankung ähnliche elektrophysiologische Kriterien aufzuweisen. Diese Studie ist die bisher größte uns bekannte Studie zur rein substratorientierten Ablation ventrikulärer Tachykardien, die ausschließlich Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie untersucht. Somit besteht bei der Ablation von VTs bei der dilatativen Kardiomyopathie allgemein wenig klinische Erfahrung.

Die Prozedurdauer lag verglichen mit den Untersuchungsdauern, die in anderen Studien berichtet wurden, mit 253 ± 113 min im unteren Bereich [4, 5, 14, 23, 46]. Ebenso lag die durchschnittliche Durchleuchtungszeit mit $19,2 \pm 13,5$ min unter den durchschnittlichen Röntgenzeiten in den vorgenannten Studien.

4.1 Vor- und Nachteile des CARTO®-Mappingsystems

Die hohe örtliche Genauigkeit des Systems und die Möglichkeit der Lokalisation der Katheterspitze relativ zu den registrierten Mappingpunkten in Echtzeit erleichtert die Ablation auch komplizierter und multipler Arrhythmien anhand

eines definierten Substrats. Zusätzlich kann die Röntgendurchleuchtungszeit im Vergleich zu früheren Techniken deutlich reduziert werden, da die Position des Ablationskatheters mit elektromagnetischen Feldern bestimmt wird. Der Katheter kann außerdem mit einer hohen Genauigkeit zu Punkten navigiert werden, welche zuvor einmal registriert wurden. Somit kann nach der Erstellung der elektroanatomischen Karte die folgende Intervention geplant werden. Bipolare Spannungsmaps („Voltage-Maps“) sind essentiell, wenn ein substratorientiertes Ablationsverfahren gewählt wird, weil sie die Darstellung von Narbenarealen an Hand von Niederspannungsarealen aufzeigen. Dadurch wird eine substratorientierte Ablationsstrategie erst möglich, ohne vitales Gewebe zu schädigen. Dies ermöglicht eine Ablation von Rhythmusstörungen, die zuvor mit den konventionellen Verfahren nicht therapierbar waren. Ein weiterer Vorteil ist, dass für die Ablation nur ein Katheter benötigt wird.

Trotzdem ist das Verfahren der sequentiellen Punkt-zu-Punkt-Aufnahme zur Erstellung einer Karte der Herzhöhle sehr zeitaufwändig, insbesondere wenn in einer Sitzung multiple Tachykardieformen angegangen werden sollen. Häufig sind jedoch gerade bei der NICM mehrere Formen ventrikulärer Tachykardien anzutreffen.

Das kürzlich eingeführte CARTOMerge® Modul erlaubt eine Verbindung von dreidimensionalen Rekonstruktionen aus CT oder MRT-Studien mit Aktivierungs- oder Spannungsmaps. So soll die Anzahl der benötigten Mapping-Punkte reduziert werden, was sich wiederum positiv auf die Untersuchungsdauer auswirkt.

4.2 Definition der komplexen fraktionierten Potentiale

Der Anteil der komplexen fraktionierten Potentiale betrug im Mittel 27% aller registrierten Potentiale. Die relativ streng gewählte Definition von Zeppenfeld et al. [81] sowie in unserer Arbeit hat sich somit als guter Cut-off-Wert bewährt. In der Studie von Zeppenfeld et al. lag der Anteil an Elektrogrammen mit einer Amplitude < 1 mV und einer Dauer > 40 ms bei 20 % der registrierten Elektrogramme und damit in einem ähnlichen Bereich. Wenn die Tachykardie

während der elektrophysiologischen Untersuchung oft spontan anläuft, können nur wenige Schläge im Sinusrhythmus registriert werden.

Auch in diesen Fällen, in denen nur wenige Punkte gemappt werden (können), hat sich diese Definition mit einem resultierenden Anteil fraktionierter Potentiale von maximal 62% bewährt.

4.3 Korrelation zwischen Potentialdauer und Anzahl der positiven Spitzen

In der oben erwähnten Studie von Zeppenfeld et al. [81] wurde bereits über eine gute positive Korrelation zwischen Potentialdauer und Anzahl der positiven Spitzen bei Postinfarktpatienten berichtet. In dieser Studie konnte nun ebenfalls eine gute Korrelation in den intrakardialen Elektrogrammen bei dilatativer Kardiomyopathie gezeigt werden. Dieser Zusammenhang ist noch deutlicher, wenn ausschließlich Potentiale bis zu einer Dauer von 60 ms betrachtet werden (entsprechend 94,9% der Elektrogramme). Potentiale mit langer Potentialdauer besitzen auch eine hohe Anzahl positiver Spitzen bei niedriger Amplitude. Damit wird die manuelle Auszählung der positiven Spitzen bei längeren Potentialdauern deutlich erschwert, wenn eine konsistente Auswertung der Elektrogramme gefordert ist. Eine weitere Limitation ist, dass bei niedrigamplitudigen Elektrogrammen schlechter zwischen zufällig auftretenden Störsignalen und dem tatsächlich abgeleiteten Potential differenziert werden kann.

Die deutliche Korrelation bis zu einer Potentialdauer von 60 ms, die nach dieser Grenze nur wenig abzusinken scheint, würde es nicht rechtfertigen, ab diesem Wert zur Analyse der positiven Spitzen die Potentiale mit einer höheren Vergrößerung darzustellen, beachtet man, dass bei anderer Konfiguration der Zeitachse zuvor scharfe Spitzen abgerundet erscheinen können und eventuell bei der Analyse nicht mehr mitgezählt werden.

4.4 Fraktionierung

Fraktionierte Potentiale werden durch die Merkmale Potentialdauer, Anzahl der positiven Spitzen und Amplitudengröße charakterisiert. Der in Abschnitt 2.2.2 dargestellte Fraktionierungskoeffizient vereinigt diese drei Kriterien, um die Fraktionierung eines Potentials quantitativ zu beurteilen. Daneben dieser Koeffizient eine Möglichkeit, objektive interindividuelle Vergleiche zu ziehen. Bei 8 von 11 Patienten ist zu erkennen, dass die durchschnittliche Fraktionierung der Potentiale gemessen mit dem oben genannten Koeffizienten in arrhythmogenen Arealen höher ist als in den Kontrollarealen. Besonders bei den Patienten 2,4,7,9,11 ist hier eine deutliche Differenz zu erkennen. Es zeigte sich jedoch keine Korrelation zwischen mittlerer Fraktionierung der Potentiale des linken Ventrikels und der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Das Krankheitsstadium scheint sich also nicht direkt in dem Grad der Fraktionierung der registrierten Potentiale widerzuspiegeln.

Auch die Bestimmung des jeweils maximalen Wertes für den oben genannten Fraktionierungskoeffizienten scheint hilfreich bei der Identifikation des arrhythmogenen Areals zu sein. Jedoch ist dies nicht für alle Patienten zutreffend.

4.5 Welche Elektrogrammkriterien können das arrhythmogene Areal identifizieren?

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Kriterien daraufhin untersucht, ob sie im Sinusrhythmus und / oder während ventrikulärem Pacing eine Identifikation des arrhythmogenen Areals erlauben.

Alle untersuchten Charakteristika erlauben es bei einem jeweils kleineren Teil der Patienten, das arrhythmogene Areal zu identifizieren, d.h. es bestehen signifikante Unterschiede zwischen arrhythmogenem Areal und Kontrollareal bzw. dem restlichen Ventrikel. Am besten scheinen hier die mittlere Potentialdauer (Elektrogrammbreite) und die mittlere Fraktionierung zwischen arrhythmogenen Arealen und nicht arrhythmogenen Arealen zu differenzieren. Die mittlere Potentialdauer konnte bei 4 der 11 Patienten das arrhythmogene

Areal sowohl gegenüber Kontrollarealen als auch gegenüber dem restlichen Ventrikel signifikant abgrenzen. Alle anderen Charakteristika erlauben es zwar ebenso bei 3-4 der Patienten das arrhythmogene Areal zu identifizieren, jedoch zeigen jeweils unterschiedliche Patienten signifikante Unterschiede bei den Vergleichen von arrhythmogenen Arealen zu Kontrollarealen und von arrhythmogenen Arealen zum restlichen Ventrikel.

Werden auch nichtsignifikante Unterschiede von arrhythmogenen Arealen zu nicht arrhythmogenen Arealen akzeptiert, so können alle untersuchten Charakteristika bei 8-9 von 11 Patienten das arrhythmogene Areal identifizieren.

Immerhin war es bei einem Großteil der Patienten (7 von 11) möglich, das arrhythmogene Areal durch das längste gemessene Potential vom Kontrollareal abzugrenzen.

Ein einzelnes Kriterium zur Identifikation des arrhythmogenen Areals scheint also nicht ausreichend. Werden alle Charakteristika gleichzeitig zur Beurteilung herangezogen, so kann bei 9 der 11 Patienten das arrhythmogene Areal abgegrenzt werden. Der vorgestellte Fraktionierungskoeffizient könnte hier eine Möglichkeit bieten, mehrere Charakteristika durch eine Zahl zu beschreiben. Bei den Patienten 6 und 10 scheint jedoch auch eine zusammenfassende Betrachtung mehrerer Charakteristika nicht zu genügen. Bei Patient 10 bestand eine gute Induzierbarkeit der klinischen VT, die primär erfolgreich abladiert werden konnte. Die klinische VT von Patient 6 konnte dagegen nicht abladiert werden. Ein epikardialer Fokus der VT kann nicht ausgeschlossen werden und würde die fehlende Abgrenzbarkeit des arrhythmogenen Areals erklären.

Die Patienten 2, 4, 7, 11 zeigen hinsichtlich der untersuchten Potentialwerte auffällig häufig signifikante Unterschiede zwischen arrhythmogenen Arealen und Kontrollarealen. Gleichfalls kann bei diesen 4 Patienten das arrhythmogene Areal mit den untersuchten Elektrogrammcharakteristika gegenüber dem restlichen Ventrikel abgegrenzt werden. Hier lassen sich jedoch keine Gemeinsamkeiten bezüglich Anzahl der VTs, linksventrikulärer Ejektionsfraktion oder Anzahl der aquirierten Punkte finden. Ebenso

unterschieden sich die 4 Patienten hinsichtlich kurz- und langfristigem Ablationsergebnis. Bei den Patienten 2, 4 und 11 konnte durch die Ablation eine deutliche Reduktion der Schockabgaben erreicht werden. Patient 7 erlitt 4 Monate nach der Ablation einen elektrischen Sturm. Aufgrund der progredienten Grunderkrankung lässt jedoch ein Auftreten weiterer tachykarder Ereignisse erklären.

Bei den Patienten 1, 3, 5, 8 und 9 lässt sich das arrhythmogene Areal ebenfalls durch eine zusammenfassende Betrachtung der Elektrogrammkriterien abgrenzen.

Insgesamt zeichneten sich bei der Untersuchung einzelner Potentialcharakteristika jeweils bei einem größeren Teil der Patienten Tendenzen bezüglich der Charakterisierung des arrhythmogenen Areals ab. Es konnte jedoch nur bei einem Teil der Patienten ein signifikanter Unterschied zwischen arrhythmogenem Areal und Kontrollareal bzw. Potentialen des restlichen Ventrikels festgestellt werden. Dies mag an der teilweise sehr niedrigen Anzahl registrierter Punkte liegen. Aufgrund der teilweise sehr bedrohlichen Situation einzelner Patienten war es jedoch nicht immer möglich, eine detaillierte elektroanatomische Karte des linken Ventrikels zu erstellen.

Eine weitere Erklärung könnte in dem hier speziell untersuchten Krankheitsbild der dilatativen Kardiomyopathie liegen, der sehr heterogene Ursachen zu Grunde liegen können. Die DCM kann häufig ein Mischbild verschiedenster Krankheitsentitäten darstellen. Neben der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie sind dies zum Beispiel hypertensive Herzerkrankung, Tachykardiekardiomyopathie, alkoholtoxische Kardiomyopathie und Post-Myokarditis-Kardiomyopathie. Die sehr diffuse, über den ganzen Ventrikel ausgeprägte Vernarbung und Fibrosierung myokardialen Gewebes scheint sich in der ebenfalls diffusen Verbreitung von Potentialen, die eine gestörte Erregungsausbreitung charakterisieren, widerzuspiegeln. Diese pathologischen Potentiale treten also auch in Kontrollarealen entfernt des arrhythmogenen Areals auf. Ebenso lagen auch normale Potentiale in den als arrhythmogen identifizierten Arealen. Eine scharfe Abgrenzung pathologisch veränderten

Gewebes zu gesundem Myokard, wie etwa bei einer alten Infarkt Narbe, scheint mit den bisherigen Möglichkeiten der interventionellen Elektrophysiologie bei diesem Krankheitsbild nicht möglich.

Zu diskutieren ist an dieser Stelle auch, ob die Aufteilung des Ventrikels in 17 Segmente eine ausreichende Auflösung bietet. Gerade bei der beschriebenen diffusen Fibrosierung müsste das arrhythmogene Gebiet genauer eingegrenzt werden, um eventuell einen signifikanten Unterschied zu erhalten. Dies muss jedoch dann ebenfalls mit einer höheren Punktedichte einhergehen, um statistische Aussagen tätigen zu können. Noncontact-Mapping stellt hier ein alternatives Mappingverfahren dar, eine größere Anzahl von lokalen Elektrogrammen in relativ kurzer Zeit zu registrieren. Der Einsatz dieses Verfahrens ist jedoch in dieser Patientenpopulation ebenfalls limitiert. So bedeutet auch hier der Einsatz und die Positionierung des Katheters einen nicht unerheblichen Zeitaufwand und ein erhöhtes Interventionsrisiko. Die limitierte Aussagekraft des Non-Contact-Mapping für die Analyse der wichtigen, sehr niedrigamplitudigen Elektrogramme begründet ebenfalls dessen schlechte Eignung für die Identifizierung arrhythmogener Areale im Sinusrhythmus anhand der o.g. Elektrogrammkriterien.

Eine Erhöhung der Punktedichte bei konventioneller Punkt-zu-Punkt-Registrierung wie in dieser Studie beschrieben geht zu Lasten der Untersuchungsdauer. Bei stark eingeschränkter Hämodynamik, etwa bei elektrischem Sturm, ist jedoch eine erhöhte Untersuchungsdauer nur schwer zu tolerieren.

Die beschriebenen Tendenzen hinsichtlich der Potentialcharakteristika können jedoch als unterstützende Hilfen bei der Identifizierung des arrhythmogenen Areals dienen und in Kombination mit anderen Mapping-Verfahren eine genauere und sicherere Lokalisierung des arrhythmogenen Areals bieten. Eventuell könnte durch eine farbcodierte Visualisierung der Fraktionierung in CARTO ® eine genauere Abgrenzung des arrhythmogenen Areals erreicht werden.

4.6 Isolierte Potentialanteile

Die Bedeutung isolierter Potentialanteile bei der Identifizierung abnormer elektrischer Leitung wurde bereits beschrieben. Das Auftreten mittdiastolischer Potentiale wird als Hinweis gesehen, dass die Katheterspitze sich in der Zone langsamer Erregungsleitung befindet. Bemerkenswert ist, dass in der vorliegenden Studie nicht bei allen Patienten isolierte Potentialanteile registriert werden konnten. Es konnte ebenso bei den Patienten, bei denen diastolische Potentiale nachgewiesen werden konnten, keine Häufung dieser Potentialanteile im Gebiet um das beste Pace-Map gefunden werden. Dies spricht für eine differente Morphologie des Reentrykreises bei dilatativer Kardiomyopathie im Gegensatz zum Reentrykreis in Infarkt Narben. Reentrykreise, die sehr klein in Relation zur Katheterspitze sind, könnten eine Erklärung für dieses Phänomen sein. Dafür spricht auch, dass nur ca. 14% der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie in der Autopsie makroskopisch sichtbare Narben haben [57]. Nach dieser Theorie wäre es deutlich schwerer, den Ablationskatheter direkt im Reentrykreis zu positionieren.

Bei den Patienten 1, 2, 5, 6, 7, 11 wiesen die diastolischen Potentiale Verzögerungen von 200-300 ms zum Hauptpotential auf. Diastolischen Potentialen können jedoch neben Leitungsverzögerungen auch andere Mechanismen zu Grunde liegen. In diesem Fall sind unspezifische Nachdepolarisationen, die auch während der Ablation auftreten können, als wahrscheinlichster Mechanismus anzusehen.

Einige der diastolischen Potentiale wiesen jedoch keine typische Morphologie auf und wurden zeitgleich mit dem Ende der T-Welle im Oberflächen-EKG registriert. Diese Potentiale gingen ebenfalls in die Analyse mit ein, obwohl sie retrospektiv eher als unspezifische elektrische Aktivität aufzufassen sind. Dafür spricht auch deren Auftreten im Sinusrhythmus. Eine abschließende Aussage zur Signifikanz diastolischer Potentialanteile kann aus diesem Grund nicht getroffen werden.

4.7 Ablationstechnik

In unserer Studie wurde das kritische Areal durch Pace-Mapping aufgesucht. Im Abstand von ca. 1 cm um das beste Pace-Map wurden Ablationsläsionen gesetzt bis lokale fraktionierte Elektrogramme deutlich abgerundet waren oder ihr fraktioniertes Erscheinen verloren hatten. Die Grenze von 1 cm um das beste Pace-Map wurde festgelegt, um große Ablationsläsionen zu vermeiden und eine iatrogene Schädigung des Myokards möglichst gering zu halten. Aus den gleichen Gründen wurde nur in Niederspannungsarealen mit bipolaren Amplituden $< 1,5$ mV ablatiert. Die Tatsache, dass ein solches Vorgehen für eine erfolgreiche Ablation ausreicht, spricht dafür, dass sich das VT-Substrat auch bei der NICM häufig in Narbenarealen verbirgt.

Trotzdem wurden in unserer Studie durchschnittlich 84 ± 51 Ablationsläsionen pro Patient benötigt, um ein klinisch zufriedenstellendes Ergebnis zu erhalten. Calkins et al. [14] berichteten in ihrer Studie, dass bei 146 Patienten durchschnittlich 12 ± 10 Ablationsläsionen für eine VT-Ablation nötig waren, was sich in der sonographischen Kontrolle nicht auf die Ventrikelfunktion auswirkte (LVEF $31 \pm 13\%$ vs. $30 \pm 13\%$). Bei der größeren Anzahl an RF-Stromabgaben in unserer Studie muss jedoch zumindest mit einer leichten Einschränkung der Ventrikelfunktion gerechnet werden. In der vorliegenden Studie wurde jedoch eine Ablation nur an Stellen durchgeführt, an denen niedrigamplitudige, verzögerte Potentiale registriert wurden. An Stellen mit scharfen, nicht fraktionierten Potentialen erfolgten keine RF-Stromabgaben. Somit wurde vitales Myokard soweit möglich geschont. Die Minderung der Ejektionsfraktion ist daher eher gering einzuschätzen.

Marchlinski et al. [46] konnten in ihrer Studie ebenfalls keine Beeinträchtigung der linksventrikulären Ejektionsfraktion feststellen, nachdem sie zur Kontrolle instabiler Tachykardien lineare Ablationen gesetzt hatten.

Ein möglicher Grund für die primär nicht erfolgreichen Ablationen könnte die Unspezifität des Pace-Mappings sein. Trotz hoher Übereinstimmungswerte mit der klinisch dokumentierten Tachykardie und dem lokalen Nachweis fraktionierter Elektrogramme wurde möglicherweise das kritische Areal in

diesen Fällen nicht exakt identifiziert. Das Pace-Map könnte in diesem Fall falsch positiv ausgefallen sein.

4.8 Klinisches Outcome und Indikation zur Katheterablation

Die Katheterablation stellte bei allen Patienten letztlich aufgrund des klinischen Bildes ein palliatives Verfahren dar. Bei allen Patienten konnte eine Reduktion der Schockabgaben durch den ICD erreicht werden. Zwei Patienten blieben sogar über einen längeren Zeitraum von mehreren Monaten ohne Schockabgaben. Der Leidensdruck durch häufige ICD-Schockabgaben konnte also durch die Katheterablation deutlich gesenkt werden einhergehend mit einer verbesserten Lebensqualität [15], wenn diese auch nicht objektiv anhand von Fragebögen ermittelt wurde. Das primäre Ziel der Reduktion ventrikulärer Ereignisse wurde damit bei fast allen Patienten erreicht und ist ein starkes Argument für die weitere Verbreitung der Katheterablation ventrikulärer Tachykardien bei nichtischämischer Kardiomyopathie.

Sicherlich kann die Katheterablation jedoch nicht das Fortschreiten der Grunderkrankung dilatative Kardiomyopathie aufhalten. Allein diese Tatsache führt dazu, dass letztendlich bei allen Patienten dieser Studienpopulation eine fortschreitende Herzinsuffizienz besteht, die nach einer gewissen Zeit einen limitierenden Faktor darstellt und schließlich im finalen Stadium eine Herztransplantation nötig macht. Durch die Katheterablation auftretender rhythmologischer Ereignisse kann zumindest der Zeitpunkt bis zu einer notwendigen Herztransplantation hinausgezögert werden und eine längere Lebensdauer des ICD-Aggregates erreicht werden, was eine geringere Frequenz an Batteriewechseln impliziert.

Klinische Endpunkte der Studie waren Schockabgaben durch den ICD sowie Hospitalisation aufgrund ventrikulärer Tachykardien, nicht das Auftreten jeglicher VT-Episoden. Es kann deswegen keine Aussage darüber gemacht werden, ob die Patienten im Verlauf nicht schockpflichtige Episoden hatten. Primäres Ziel der Ablationssitzung war es jedoch nicht, eine Freiheit von sämtlichen ventrikulären Tachykardien zu erreichen, was aufgrund der

vorliegenden Grunderkrankung nicht realisierbar erscheint. Um sämtliche Tachykardien zu abladieren wären ausgedehnte Stromapplikationen erforderlich, was die ohnehin eingeschränkte ventrikuläre Funktion weiter kompromittieren würde. Ebenso wären lange Untersuchungszeiten nötig, die für den Patienten eine zusätzliche Belastung darstellen würde. Eine Beschränkung auf schockpflichtige Tachykardieformen erscheint deswegen sinnvoll. Allerdings wird dieses Vorgehen dazu beigetragen haben, dass im weiteren Verlauf weitere schockpflichtige Episoden auftraten und meistens keine vollständige Freiheit von ICD-Schockabgaben erreicht werden konnte.

Von den Patienten, die primär nicht erfolgreich abladiert wurden, hatten 4 von 5 (80%) mehr als eine klinische VT. Damit wurden 67 % der Patienten mit mehr als einer klinischen VT primär nicht erfolgreich abladiert. Die Anzahl der klinischen Tachykardien scheint also weiterhin die korrekte Identifikation des Tachykardieursprungs zu erschweren, was wiederum negativen Einfluss auf das Ablationsergebnis hat. Von den Patienten, die sich mit lediglich einer klinischen VT-Form präsentierten, konnten 80% primär erfolgreich abladiert werden. Beste Aussichten auf ein positives Ablationsergebnis scheinen also Patienten mit lediglich einer klinischen Tachykardie zu haben.

Die Katheterablation wird wegen des interventionellen Risikos gemeinhin als Therapie der letzten Wahl angesehen und kommt erst zum Einsatz, wenn unter einer medikamentösen Therapie häufige ICD-Schockabgaben auftreten. Das bessere Ablationsergebnis bei Patienten mit nur einer monomorphen Tachykardie lässt jedoch eine weitere Indikationsstellung und frühere Anwendung der Katheterablation bereits bei Vorhandensein einer hämodynamisch wirksamen Tachykardie diskutieren. In dieser Studie wurden bei keinem Patienten mit nur einer Tachykardieform eine lebensbedrohliche Komplikation beobachtet. Dies spricht, verbunden mit dem besseren Outcome, zusätzlich für eine großzügigere Indikationsstellung zur Katheterablation von VTs auf Grundlage einer dilatativen Kardiomyopathie. In einer kürzlich publizierten Studie zur Sicherheit der VT-Ablation bei Postinfarktpatienten lag die interventionelle Mortalität von 231 Patienten bei 3% [68]. Ebenso berichteten Calkins et al. über eine Mortalität von 2,7 % und ein Auftreten von

schweren Komplikationen von 8 % [14]. Damit sind die Gefahren einer Katheterablation nicht zu unterschätzen. Die Risiken können durch Verwendung von gekühlten Ablationskathetern, durch eine sorgfältige präinterventionelle Erhebung des kardiovaskulären Status, durch ein gutes periinterventionelles Gerinnungsmanagement sowie durch sofortige Überstimulation auftretender Tachykardien möglichst gering gehalten werden. Die häufigsten Komplikationen sind zerebrovaskuläre Ischämien sowie Perikardtamponaden [14, 68]. Embolische Komplikationen können jedoch durch den Untersucher in der Regel früh entdeckt werden. Durch eine zeitnahe Lysetherapie im Therapiefenster kann in dieser Situation ein gutes Langzeitergebnis erwartet werden.

Ein frühes Eingreifen beim Auftreten von ventrikulären Episoden scheint auch daher gerechtfertigt, dass häufige Hochfrequenzepisoden das Myokard weiter beeinträchtigen. Eine frühe effektive Suppression ventrikulärer Tachykardien könnte die Progression der Grunderkrankung zumindest verlangsamen und weitere rhythmogene Schädigungen des Myokards vermeiden helfen. Eine Überprüfung dieser Hypothese steht jedoch noch aus.

5. Limitationen der Studie

Auf die Morphologie der endokardial abgeleiteten Elektrogramme wirken verschiedene Größen ein.

Zum einen kann das Potential artifiziell durch unzureichenden Katheterkontakt am Endokard sowie durch äußere Einflüsse wie z.B. störende elektrische Felder fraktioniert erscheinen. Dieser Tatsache wurde in dieser Studie dadurch begegnet, dass als Grundlage bei der Messung der Fraktionierung das bipolare Elektrogramm verwendet wurde, welches weniger empfindlich für äußere Störeinflüsse ist als das unipolare Elektrogramm. Bei der bipolaren Ableitung hängt die Morphologie des Elektrogramms außerdem von dem Interelektrodenabstand ab, der in dieser Studie allerdings nicht variierte. Unabhängig davon stellt die Elektrodengröße eine die Morphologie beeinflussende Größe dar.

Ebenso könnten die antiarrhythmische Dauermedikation die endokardialen Potentiale beeinflussen. 55% der Patienten nahmen zum Zeitpunkt der elektrophysiologischen Untersuchung bereits über eine längere Zeit Amiodaron ein. Amiodaroneinnahme könnte ein Störfaktor bei der Interpretation der lokalen Elektrogramme darstellen.

Einen weiteren Eingriff in die Elektrophyysiologie des Ventrikels stellt das ventrikuläre Pacing dar. Potentiale verhalten sich unterschiedlich, je nachdem ob sie im Sinusrhythmus oder bei ventrikulärer Stimulation abgeleitet werden. Bei dieser Studie wurden beide Situationen berücksichtigt. Eine reine Registrierung der Potentiale im Sinusrhythmus wäre wünschenswert, ließ sich jedoch in dieser Population nicht verwirklichen.

Bogun et al. [9] entdeckten, dass die Dauer der Elektrogramme bei Postinfarktpatienten mit dem Infarktalter korreliert. Je weiter der Infarkt zurücklag, desto länger dauerten die lokal abgeleiteten Elektrogramme. Überträgt man diese Tatsache hypothetisch auf die dilatative Kardiomyopathie, so müsste die Elektrogrammbreite abhängig davon sein, wie lange bereits pathologische Umbauprozesse in einem bestimmten Areal auftreten. Dies ließe

sich jedoch ohne aufwändige Methoden nur schwer validieren. Der Beginn einer NICM ist schleichend und lässt sich klinisch in der Regel nicht definieren. Ob die Elektrogrammbreite im arrhythmogenen Areal mit der Dauer seit dem ersten Auftreten einer bestimmten monomorphen ventrikulären Tachykardie korreliert, wäre am ehesten in einer klinischen Studie untersuchbar, ist aber durch den Einsatz von Antiarrhythmika beeinträchtigt.

Deutlichste Limitation der Studie ist die mit 11 Patienten relativ kleine Studienpopulation. Folglich sind die Ergebnisse dieser Studie als Tendenzen zu werten, die in einer größeren Studie über einen längeren Zeitraum verifiziert werden sollten.

Die Diagnose der dilatativen Kardiomyopathie wurde in dieser Studie bei allen Patienten aufgrund der klinischen Symptomatik, des sonographischen Bildes und des Bildes bei der linksventrikulären Angiographie gestellt. Es erfolgte jedoch keine definitive Diagnosesicherung durch endomyokardiale Biopsie mit Nachweis der typischen Histologie. Letztendlich könnte das klinische Bild bei einzelnen Patienten auch ein Mischbild aus verschiedenen Kardiomyopathien darstellen, etwa ein Mischbild aus ischämischer und dilatativer Kardiomyopathie. Der für die Elektrophysiologie relevante Unterschied bleibt zu untersuchen.

Zusätzliche Limitation ist die teilweise nur sehr geringe Anzahl an registrierten Punkten. Punkte mit einer höheren Elektrogrammdauer, einer größeren Anzahl an positiven Flektionen oder Nulldurchgängen sowie einer kleineren bipolaren Amplitude könnten dadurch eventuell nicht entdeckt worden sein.

Außerdem könnte die antiarrhythmische Medikation Effekte auf die Elektrophysiologie des Ventrikels ausgeübt haben und einen Confounder darstellen. Alle Patienten waren antiarrhythmisch vorbehandelt, die Medikation war jedoch in der Studienpopulation nicht einheitlich.

Ebenso befanden sich die Patienten in unterschiedlichen Krankheitsstadien. Die linksventrikulärer Ejektionsfraktion erstreckte sich im ungünstigsten Fall von 10% bis zu 66 % im günstigsten Fall. Obwohl die Fraktionierung der Elektrogramme nicht mit dem Krankheitsstadium korrelierte, könnte das

Krankheitsstadium einen bisher unbekanntem Einfluss auf die lokal abgeleiteten Elektrogramme haben, ähnlich dem des Infarktalters bei Postinfarktpatienten [9].

Bei einem Teil der Patienten konnte aufgrund der kritischen hämodynamischen Situation keine abschließende Kontrollstimulation erfolgen, um den primären Ablationserfolg zu kontrollieren. Hier wurde die Ablation als primär erfolgreich gewertet, wenn kein Frührezidiv der abladierten Tachykardie auftrat. Vor Entlassung aus unserer Klinik wurde eine erneute Abfrage des ICDs durchgeführt. War auch hier die abladierte Tachykardie nicht mehr aufgetreten, wurde die Ablation als primär erfolgreich gewertet. Letztlich kann jedoch in diesen Fällen keine Aussage darüber gemacht werden, ob die klinische VT direkt nach Ablation noch induzierbar war. Die Rolle einer abschließenden Kontrollstimulation bezogen auf das weitere klinische Outcome ist unklar.

Weiter existiert in dieser Studie keine Kontrollgruppe mit elektroanatomisch gesunden Ventrikeln. Es wurde also nicht untersucht, ob die oben genannten „pathologischen“ Potentialkriterien ausschließlich bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie auftreten oder auch in Ventrikeln gesunder Patienten prolongierte, niedrigamplitudige Potentiale registriert werden können. Da jedoch in einer ähnlichen Studie mit Postinfarktpatienten eine Kontrollgruppe mit elektroanatomisch gesunden Ventrikeln eingeschlossen wurde [81], wurde in der vorliegenden Studie bewusst auf eine Kontrollgruppe verzichtet und die Cutoff-Werte für pathologische Potentiale aus dieser Gruppe übernommen. In dieser Studie von Zeppenfeld et al. wurde in der Kontrollgruppe bei keinem Patienten eine Potentialdauer > 40 ms registriert. Eine erneute Überprüfung dieser Umstände erschien in Abwägung mit den potentiellen Komplikationen einer kathetergestützten elektrophysiologischen Untersuchung, wenn auch selten, nicht vertretbar.

Die Identifikation von arrhythmogenen Arealen wird limitiert durch die Progredienz der Grunderkrankung und das im weiteren Krankheitsverlauf spontane Auftreten neuer ventrikulärer Arrhythmien. Es kann keine Aussage gemacht werden, ob in der EPU registrierte, nicht arrhythmogene Niederspannungsareale zu einem späteren Zeitpunkt Ursprungsorte von

ventrikulären Tachykardien darstellen. Dies bedingt ebenfalls eine fehlende Reproduzierbarkeit der Induzierbarkeit von VTs zu einem bestimmten Zeitpunkt. Die Untersuchungen in dieser Studie beziehen sich ausschließlich auf Patienten mit monomorphen ventrikulären Tachykardien. Es kann keine Aussage darüber gemacht werden, ob die gleichen Kriterien bei polymorphen ventrikulären Tachykardien anwendbar sind.

6. Schlussfolgerungen

- Die Katheterablation stellt auch bei der dilatativen Kardiomyopathie ein effektives Verfahren dar, die Frequenz von Schockabgaben durch den ICD zu vermindern.
- Die Katheterablation ist bei Patienten, die an einer dilatativen Kardiomyopathie leiden, kein kuratives Verfahren und kann nicht als alleiniges Therapieverfahren zur Behandlung auftretender Rhythmusstörungen eingesetzt werden. Eine zusätzliche pharmakologische sowie nichtpharmakologische Therapie (ICD-Implantation) ist notwendig.
- Charakteristisch veränderte Potentiale treten bei der Erkrankung dilatative Kardiomyopathie nicht nur im arrhythmogenen Areal auf und sind somit nicht spezifisch für arrhythmogene Gebiete.
- Bei einem Teil der Patienten können Potentialkriterien wie bipolare Amplitude, Potentialdauer, Anzahl der positiven Spitzen und Nulldurchgänge zusammen mit einer konventionellen Mapping-Methode die Ablation monomorpher ventrikulärer Tachykardien leiten.
- Der durchschnittliche Fraktionierungskoeffizient der Potentiale im Sinusrhythmus könnte eine Möglichkeit darstellen, arrhythmogene Areale zu identifizieren.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob komplexe fraktionierte Elektrogramme bei der elektrophysiologischen Untersuchung im Sinusrythmus und / oder ventrikulärem Pacing Hinweise auf die kritische Zone ventrikulärer Tachykardien bei der Grunderkrankung dilatative Kardiomyopathie geben können.

11 Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie (NICM) im Alter von 61 ± 11 Jahren (8 m, 3 w) wurden aufgrund medikamentös nicht beherrschbaren rezidivierenden ventrikulären Tachykardien (VT) einer elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) unterzogen. 55 % der Patienten erhielten zum Untersuchungszeitpunkt eine Dauermedikation mit Amiodaron.

Bei allen Patienten konnte anhand eines Deckungsgleichen Pace-Maps der Ursprungsort der ventrikulären Tachykardien identifiziert werden. Im Anschluss wurde eine substratorientierte Ablation durchgeführt mit dem Ziel lokal verzögerte, fraktionierte Potentiale zu abladieren.

Im Anschluss an die EPU wurden alle registrierten Potentiale (insgesamt 840) analysiert. Die Potentiale wurden hinsichtlich Anzahl der positiven Spitzen, Anzahl der Nulldurchgänge, bipolarer Amplitude und Potentialdauer charakterisiert. Im Vergleich zu definierten Kontrollarealen lag bei 7 von 11 Patienten das längste Potential im arrhythmogenen Areal.

Die durchschnittliche Fraktionierung der Potentiale konnte bei 8 von 11 Patienten das arrhythmogene Areal vom Kontrollareal unterscheiden. Der Unterschied war jedoch nur bei 4 der 11 Patienten signifikant.

Die anderen Potentialcharakteristika lieferten bei einem Großteil der Patienten jeweils Hinweise, jedoch keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Kontrollarealen wie im Vergleich zum restlichen linken Ventrikel.

Es zeigte sich eine gute Korrelation zwischen Potentialdauer und Anzahl der positiven Spitzen ($r = 0,88$, $p < 0,0001$).

In der Nachverfolgung konnte bei allen 11 Patienten eine Reduktion der schockpflichtigen Ereignisse erfolgen. Die besten Ergebnisse konnten bei

Patienten erreicht werden, die lediglich eine ventrikuläre Tachykardieform aufwiesen.

Erheblich verbreiterte und fraktionierte Elektrogramme in Niederspannungsarealen scheinen nicht nur für Postinfarktpatienten typisch, sondern ermöglichen es auch bei einem Teil der Patienten mit NICM, das arrhythmogene Areal zu charakterisieren. Diese Tatsache kann eine wichtige Unterstützung bei Mapping und Ablation nicht tolerierter ventrikulärer Tachykardien darstellen. Fraktionierte, niedrigamplitudige Elektrogramme sind sensitiv, jedoch nicht spezifisch für das arrhythmogene Areal, sodass sich die Ablation ventrikulärer Tachykardien bei NICM nicht generell und ausschließlich an Potentialkriterien orientieren kann.

8. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

8.1 Verzeichnis der Abbildungen

		Seite
Abb. 1	Reentry durch ein Narbengebiet	9
Abb. 2	Elektroanatomisches Mapping	22
Abb. 3	Beispiel für die Orientierung der Katheterspitze im Raum und zugehöriges Symbol in der CARTO® Map	22
Abb. 4	Verschiedene Darstellungen einer elektroanatomischen Karte des linken Ventrikels mit CARTO®.	23
Abb. 5	Dokumentierte, anhaltende monomorphe ventrikuläre Tachykardie und bestes Pace-Map eines Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie	26
Abb. 6	Pace-Mapping mit dem BARD®-System	27
Abb. 7	Zusammenschau der verschiedenen Ablationskatheter	30
Abb. 8	Schematische Darstellung der beiden Formen gekühlter Ablationskatheter	32
Abb. 9	Einteilung des linken Ventrikels gemäß dem Cardiac Imaging Committee der AHA	40
Abb. 10	Beispiel der Messungen von Potentialdauer und bipolarer Amplitude anhand eines scharfen Potentials und eines fraktionierten Narbenpotentials	44
Abb. 11	Beispiel der Messungen von positiven Spitzen, negativen Spitzen, Nulldurchgängen und isolierten Potentialanteilen.	45
Abb. 12	Bipolares Spannungsmap eines Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und 3 klinischen VTs	46
Abb. 13	Längste im gesamten Ventrikel gemessene Potentialdauer im Vergleich zur längsten Potentialdauer im arrhythmogenen Areal	51

Abb. 14	Längste gemessene Potentialdauer im arrhythmogenen Areal und in Kontrollarealen	52
Abb. 15	Mittlere Potentialdauer im arrhythmogenen Areal verglichen mit Kontrollarealen und allen anderen Punkten	53
Abb. 16	Bipolare Amplituden der arrhythmogenen Areale im Vergleich zu allen anderen Punkten und zu den Punkten in Kontrollarealen	56
Abb. 17	Analyse der Mittelwerte der Nulldurchgänge in arrhythmogenen Arealen im Vergleich zum restlichen Ventrikel und zu Kontrollarealen	59
Abb. 18	Durchschnittliche Anzahl positiver Spitzen in arrhythmogenen Arealen im Vergleich zu den restlichen Potentialen und Kontrollarealen	61
Abb. 19	Mittelwerte des Fraktionierungskoeffizienten in arrhythmogenen Arealen und Kontrollarealen	64
Abb. 20	Korrelation von Potentialdauer und mittlerer Anzahl der positiven Spitzen	68

8.2 Verzeichnis der Tabellen

		Seite
Tab. 1	Patientencharakteristika	33
Tab. 2	Mapping- und Ablationsdaten	49
Tab. 3	Einteilung der arrhythmogenen Areale und der Kontrollareale bei den einzelnen Patienten der Studie	50
Tab. 4	Mittlere Potentialdauer in arrhythmogenen Arealen, Kontrollarealen und im gesamten restlichen Ventrikel	54
Tab. 5	Durchschnittliche bipolare Amplituden der Potentiale in arrhythmogenen Arealen, Kontrollarealen und im gesamten restlichen Ventrikel	57
Tab. 6	Mittelwerte der Nulldurchgänge in arrhythmogenen Arealen, Kontrollarealen und im gesamten restlichen Ventrikel	60
Tab. 7	Mittelwerte der Anzahl der positiven Spitzen in arrhythmogenen Arealen, Kontrollarealen und dem gesamten restlichen Ventrikel	62
Tab. 8	Maximale Werte des Fraktionierungskoeffizienten in arrhythmogenen Arealen und Kontrollarealen	63
Tab. 9	Mittelwerte des Fraktionierungsquotienten in arrhythmogenen Arealen und Kontrollarealen	64
Tab. 10	Isolierte diastolische Potentialanteile in arrhythmogenen Arealen und in Kontrollarealen	65
Tab. 11	Synopsis der untersuchten Elektrogrammcharakteristika und deren Fähigkeit zur Identifizierung des arrhythmogenen Areals gegenüber Kontrollarealen	66
Tab. 12	Synopsis der untersuchten Elektrogrammcharakteristika und deren Fähigkeit zur Identifizierung des arrhythmogenen Areals gegenüber dem restlichen Ventrikel.	67

9. Literaturverzeichnis

- [1] Akar FG, Spragg DD, Tunin RS, Kass DA, Tomaselli GF. *Mechanisms underlying conduction slowing and arrhythmogenesis in nonischemic dilated cardiomyopathy*. Circ Res. 2004 Oct 1;95(7):717-25.
- [2] Anderson KP, Walker R, Urie P, Ershier PR, Lux RL, Karwande SV. *Myocardial electrical propagation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. J Clin Invest 1993;92:122-40.
- [3] Angkeow P, Calkins HG. *Complications Associated with Radiofrequency Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias*. Cardiol Rev 2001;9(3):121-30.
- [4] Antz M, Berodt K, Bänsch D, Ernst S, Chun KRJ, Satomi K, Schmidt B, Boczor S, Ouyang F, Kuck KH. *Catheter-ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease: influence of the endocardial substrate size on clinical outcome*. Clin Res Cardiol 2008;97:110-117.
- [5] Arenal A, Glez-Torrecilla E, Ortiz M, Villacastín J, Fdez-Portales J, Sousa E, del Castillo S, de Isla LP, Jimenez J, Almendral J. *Ablation of electrograms with an isolated, delayed component as treatment of unmappable monomorphic ventricular tachycardias in patients with structural heart disease*. J Am Coll Cardiol 2003;41:81-92.
- [6] Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl KH, Block M, Gietzen F, Berger J, Kuck KH, for the CAT Investigators. *Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: The Cardiomyopathy Trial (CAT)*. Circulation 2002;105:1453-1458.
- [7] Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH, for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. *Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure*. N Engl J Med 2005; 352: 225-237.
- [8] Becker R, Haass M, Ick D, Krueger C, Bauer A, Senges-Becker JC, Voss F, Hilbel T, Niroomand F, Katus HA, Schoels W. *Role of nonsustained ventricular tachycardia and programmed ventricular stimulation for risk stratification in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. Basic Res Cardiol. 2003 Jul;98(4):259-66. Abstract.

- [9] Bogun F, Krishnan S, Siddiqui M, Good E, Marine JE, Schuger C, Oral H, Chugh A, Pelosi F, Morady F. *Electrogram Characteristics on Postinfarction Ventricular Tachycardia – Effect of Infarct Age*. J Am Coll Cardiol 2005;46:667-74.
- [10] Borggrefe M, Budde T, Podczek A, Breithardt G. *High frequency alternating current ablation of an accessory pathway in human*. J Am Coll Cardiol. 1987;10:576-582. Abstract.
- [11] Boriani G, Gasparini M, Lunati M, Santini M, Landolina M, Vincenti A, Curnis A, Bocchiardo M, Padeletti L, Biffi M, Allaria L, Denaro A, on behalf of the InSync ICD Italian Registry Investigators. *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):e1-11, 527.
- [12] Bourke JP, Campbell RWF, Renzulli A, McComb JM, Cowan JC, Guzman F, Hilton CJ. *Surgery for ventricular tachyarrhythmias based on fragmentation mapping in sinus rhythm alone*. Eur J Cardio-thorac Surg 1989;3:401-407.
- [13] Brunckhorst C, Delacretaz E. *Kammertachykardien – Ätiologie, Mechanismen, Therapie*. Ther Umsch 2004;61:257-264.
- [14] Calkins H, Epstein A, Packer D, Arria AM, Hummel J, Gilligan DM, Trusso J, Carlson M, Luceri R, Kopelmann H, Wilber D, Wharton JM, Stevenson W, for the Cooled RF Multi Center Investigators Group. *Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy: Results of a prospective multicenter study*. J Am Coll Cardiol 2000;35:1905-14.
- [15] Carroll DL, Hamilton GA. *Quality of life in implanted cardioverter defibrillator recipients : the impact of a device shock*. Heart Lung 2005;34(3):169-78.
- [16] Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. *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;105:539-542.
- [17] Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, Thorpe K, Champagne J, Talajic M, Coutu B, Gronefeld GC, Hohnloser S, for the optimal pharmacological therapy in cardioverter defibrillator patients (OPTIC) investigators. *Comparison of β -blockers, Amiodarone plus β -blockers, or Sotalol for prevention of shocks from implantable*

- cardioverter defibrillators. The OPTIC study: A randomized trial. JAMA* 2006;295:165-171.
- [18] Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Shledon R, Mitchell LB, Green M, Klein G, O'Brien B. *Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): A randomized trial of the implantable defibrillator against amiodarone.* *Circulation* 2000;101:1297-302.
- [19] Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS, on behalf of the investigators of the AVID, CASH and CIDS studies. *Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials.* *Eur Heart J* 2000;21:2071-2078.
- [20] Delacretaz E, Stevenson WG, Ellison KE, Maisel WH, Friedman PL. *Mapping and radiofrequency catheter ablation of the three types of sustained ventricular tachycardia in nonischemic heart disease.* *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000 Jan;11(1):11-7. Abstract.
- [21] Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, 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.* *Circulation* 2008;117:350-408.
- [22] Friedman PA. *Novel mapping techniques for cardiac electrophysiology.* *Heart* 2002;8;575-82.
- [23] Fukuzuwa K, Yoshida A, Kubo S, Takano T, Kiuchi K, Kanda G, Takami K, Kumagai H, Torii S, Takami M, Yokoyama M, Hirata KI. *Endocardial Substrate Mapping for Monomorphic Ventricular Tachycardia Ablation in Ischemic and Non-Ischemic Cardiomyopathy.* *Kobe J Med Sci* 2008;54:E122-E135.
- [24] Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA. *A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results.* *Circulation* 1997;95:1611-1622.
- [25] Grimm W, Hoffmann J, Müller HH, Maisch B. *Implantable Defibrillator Event Rates in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy, Nonsustained Ventricular Tachycardia on Holter and a Left Ventricular Ejection Fraction Below 30 %.* *J Am Coll Cardiol* 2002;39:780-7.
- [26] Grimm W, Christ M, Bach J, Müller HH, Maisch B, *Noninvasive Arrhythmia Risk Stratification in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Results of the Marburg Cardiomyopathy Study.* *Circulation* 2003;108:2883-2891.

- [27] De Groot NMS, Schalij MJ. *Fragmented, long-duration, low-amplitude electrograms characterize the origin of focal atrial tachycardia*. J Cardiovasc Electrophysiol 2006;17:1086-92.
- [28] Grubman E, Pavri BB, Lyle S, Reynolds C, Denofrio D, Kocovic DZ. *Histopathologic effects of radiofrequency catheter ablation in previously infarcted human myocardium*. J Cardiovasc Electrophysiol 1999;10(3):336-42.
- [29] Haverkamp W. *Therapie tachykarder Rhythmusstörungen: Ventrikuläre Tachykardien*. In *Moderne Herzrhythmustherapie*. 2003, Thieme Verlag: Stuttgart, New York. p. 228-241.
- [30] Hoffmann E. *Biophysikalische Grundlagen der Radiofrequenzkatheterablation*. In *Interventionelle kardiale Elektrophysiologie*. Hoffmann E, Steinbeck G (Hrsg.). 1999, Springer. Berlin, Heidelberg. p. 87-132.
- [31] Hoffmann E, Steinbeck G. *Zelluläre elektrophysiologische Grundlagen der Arrhythmogenese*. In *Interventionelle kardiale Elektrophysiologie*. 2002, Springer: Berlin. p. 7-12.
- [32] Huang J, Xie CY, Kong XQ, Long MZ, Qiang MX, Ma WZ, Wang JL. *Prevalence of arrhythmias in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. Chin Med J (Engl.) 1994 Mar;107(3):176-80.
- [33] Huang SK, Messer JV, Denes P. *Significance of ventricular tachycardia in idiopathic dilated cardiomyopathy: observations in 35 patients*. Am J Cardiol. 1983 Feb;51(3):507-12. Abstract.
- [34] Huang SK, Graham AR, Wharton K. *Radiofrequency catheter ablation of the left and right ventricles: anatomic and electrophysiologic observations*. Pacing Clin Electrophysiol 1988;11:449-59.
- [35] International Liaison Committee on Resuscitation. *2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 4: Advanced life support*. Resuscitation 2005 Nov-Dec;67(2-3):213-47.
- [36] Juan EA, Pollack M. *Phantom shocks in patients with an implantable cardioverter defibrillator*. J Emerg Med 2008; DOI: 10.1016/j.jemermed.2007.09.036
- [37] Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes M, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH, for the Defibrillators in Non-ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators, *Prophylactic Defibrillator*

- Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy.* N Engl J Med 2004;350:2151-8.
- [38] Kathofer S, Thomas D, Karle CA. *The novel antiarrhythmic drug dronedarone: comparison with amiodarone.* Cardiovasc Drug Rev 2005;23(3):217-30.
- [39] Kjekshus J. *Arrhythmias and mortality in congestive heart failure.* Am J Cardiol. 1990;65:421-481.
- [40] Kolettis TM, Naka KK, Katsouras CS. *Radiofrequency Catheter Ablation for Electrical Storm in a Patient with Dilated Cardiomyopathy.* Hell J Cardiol 2005;46: 366-369.
- [41] Kottkamp H, Hindricks G, Chen X, Brunn J, Willems S, Haverkamp W, Block M, Breithardt G, Borggrefe M. *Radiofrequency catheter ablation of sustained ventricular tachycardia in idiopathic dilated cardiomyopathy.* Circulation 1995;92:1159-68.
- [42] Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R for the CASH investigators. *Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest.* Circulation 2000;102:748-54.
- [43] Larsen L, Markham J, Haffajee CI. *Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy: role of ventricular arrhythmias.* Pacin Clin Electrophysiol. 1993 May;16(5 Pt 1):1051-9. Abstract.
- [44] Lepillier A, Paziaud O, Lascault G, Copie X, Piot O. *Prise en charge d'une tachycardie ventriculaire récidivante sur cardiopathie non ischémique chez un patient implanté d'un défibrillateur.* Annales de Cardiologie et d'Angéiologie (2008), doi :10.1016/j.ancard.2008.05.021.
- [45] Lin D, Hsia HH, Gerstenfeld EP, Dixit S, Callans DJ, Nayak H, Russo A, Marchlinski FE. *Idiopathic fascicular left ventricular tachycardia: linear ablation lesion strategy for noninducible or nonsustained tachycardia.* Heart Rhythm 2005;2;934-939.
- [46] Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E. *Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy.* Circulation 2000;101;1288-1296.
- [47] Meinertz T, Hofmann T, Kasper W, Treese N, Bechtold H, Stienen U, Pop T, Leitner ER, Andresen D, Meyer J. *Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy.* Am J Cardiol. 1984 Mar 15;53(7):902-7.

- [48] Morady F. *Radio-frequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias*. N Engl J Med. 1999 Feb 18;340(7):534-44.
- [49] Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vassavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. *A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate*. J Am Coll Cardiol 2004;43:2044-53.
- [50] Nakagawa H, Yamanashi WS, Pitha JV, Arruda M, Wang X, Ohtomo K, Beckman KJ, McClelland JH, Lazzara R, Jackman WM. *Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation*. Circulation 1995;91:2264-73.
- [51] Nakagawa H, Wittkampf FH, Yamanashi WS, Pitha JV, Imai S, Campbell B, Arruda M, Lazzara R, Jackman WM. *Inverse relationship between electrode size and lesion size during radiofrequency ablation with active electrode cooling*. Circulation 1998;98:458-465.
- [52] Ndrepepa G. *Three-dimensional electroanatomic mapping systems*. In *Catheter ablation of cardiac arrhythmias: A practical approach*. Schmitt C, Deisenhofer I, Zrenner B, Editors. 2006, Steinkopff. Darmstadt. p.55-76.
- [53] Ndrepepa G, Estner H. *Ablation of cardiac arrhythmias – energy sources and mechanisms of lesion formation*. In *Catheter ablation of cardiac arrhythmias: A practical approach*. Schmitt C, Deisenhofer I, Zrenner B, Editors. 2006, Steinkopff. Darmstadt. p.35-53.
- [54] Nimmermann P. *Elektroanatomisches Mapping der sinuatrialen Aktivierung mit dem CARTO™-System*. In *Interventionelle kardielle Elektrophysiologie*. Hoffmann E, Steinbeck G (Hrsg.) 1999, Springer. Berlin, New York. p 233-8.
- [55] von Olshausen K, Schäfer A, Mehmel HC, Schwarz F, Senges J, Kübler W. *Ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy*. Br Heart J. 1984 Feb;51(2):195-201. Abstract.
- [56] Ohtomo K, Yamanashi WS, Tondo C, Antz M, Bussey J, Pitha JV, Arruda M, Nakagawa H, Wittkampf FHM, Lazzara R, Jackman W. *Why a Large Tip Electrode Makes a Deeper Radiofrequency Lesion: Effects of Increase in Electrode Cooling and Electrode-Tissue Interface Area*. J Cardiovasc Electrophysiol 1998;9:47-54.
- [57] Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. *Idiopathic dilated cardiomyopathy. Analysis of 152 necropsy patients*. Am J Cardiol 1987;60:1340-1355.

- [58] Schilling RJ, Davies DW, Peters NS. *Characteristics of sinus rhythm electrograms at sites of ablation of ventricular tachycardia relative to all other sites: a noncontact mapping study of the entire left ventricle*. J Cardiovasc Electrophysiol 1998;9:921-933.
- [59] Schreieck J, Zrenner B, Deisenhofer I, Schmitt C. *Rescue Ablation of electrical storm in patients with ischemic cardiomyopathy: A potential-guided ablation approach by modifying substrate of intractable, unmappable ventricular tachycardias*. Heart Rhythm 2005;2:10-14.
- [60] Schreieck J, Hessling G, Pustowitz A, Schmitt C. *Ventricular tachycardia*. In *Catheter ablation of cardiac arrhythmias: A practical approach*. Schmitt C, Deisenhofer I, Zrenner B, Editors. 2006, Steinkopff. Darmstadt. p. 183-210.
- [61] Schreieck, J: *Substratorientierte Katheterablation ventrikulärer Tachykardien bei struktureller Herzerkrankung*. München, Technische Universität, Habil-Schr., 2007.
- [62] Shenasa M, Willems S, Chen X, Fromer M, Borggrefe M. *Transcatheter ablation of cardiac tissue: advantages and disadvantages of different ablative techniques*. Herz 1992 Jun;17(3):137-42.
- [63] Soejima K, Stevenson WG, Sapp JL, Selwyn AP, Couper G, Epstein LM. *Endocardial and epicardial radiofrequency ablation of ventricular tachycardia associated with dilated cardiomyopathy. The importance of low-voltage scars*. J Am Coll Cardiol 2004;43:1834-42.
- [64] Stevenson WG, Weiss JN, Wiener I, Rivitz SM, Nademanee K, Klitzner T, Yeatman L, Josephson M, Wohlgeleit D. *Fractionated endocardial electrograms are associated with slow conduction in humans: evidence from pace-mapping*. J Am Coll Cardiol 1989;13:369-76.
- [65] Stevenson WG, Sager P, Nademanee K, Hassan H, Middlekauff HR, Saxon LA, Wiener I. *Identifying sites for catheter ablation of ventricular tachycardia*. Herz 1992;17:158-170.
- [66] Stevenson WG, Sager PT, Natterson PD, Saxon LA, Middlekauff HR, Wiener I. *Relation of pace mapping QRS configuration and conduction delay to ventricular tachycardia reentry circuits in human infarct scars*. J Am Coll Cardiol 1995;26:481-488.
- [67] Stevenson WG, Sweeney MO. *Arrhythmias and sudden death in heart failure*. Jp Circ J. 1997;61:727-740.
- [68] Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, Jackman WM, Marchlinski FE, Talbert T, Gonzalez MD, Worley SJ, Daoud EG, Hwang C, Schuger C,

- Bump TE, Jazayeri M, Tomassoni GF, Kopelman HA, Soejima K, Nakagawa H, for the Multicenter Thermocool VT Ablation Trial Investigators. *Irrigated Radiofrequency Catheter Ablation Guided by Electroanatomic Mapping for Recurrent Ventricular Tachycardia After Myocardial Infarction. The Multicenter Thermocool Ventricular Tachycardia Ablation Trial*. *Circulation* 2008 Dec 8. [Epub ahead of print].
- [69] Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, Bitar C, Morady F, for the AMIOVIRT Investigators. *Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator : randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia – AMIOVIRT*. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707-12.
- [70] Tamburro P, Wilber D. *Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy*. *Am Heart J*. 1992 Oct;124(4):1035-45. Abstract.
- [71] Tanner H, Hindricks G, Kottkamp H. *Häufige ventrikuläre Tachykardie: Antiarrhythmika oder Ablation?* *Herz* 2005;30:613-8.
- [72] The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias*. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83.
- [73] Turakhia M, Tseng ZH. *Sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and therapy*. *Curr Probl Cardiol*. 2007 Sep;32(9):501-46. Abstract.
- [74] Vedel J, Frank R, Fontaine G, Fournial JF, Grosogoeat Y. *Permanent intra-hisian atrioventricular block induced during right intraventricular exploration*. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1979 Jan;72(1):107-12.
- [75] Vermeulen JT, McGuire MA, Opthof T, Coronel R, De Bakker JMT, Klopping C, Janse MJ. *Triggered activity and automaticity in ventricular trabeculae of failing human and rabbit hearts*. *Cardiovasc Res*. 1994;28:1547-1554.
- [76] Vermeulen JT. *Mechanisms of arrhythmias in heart failure*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:208-221.
- [77] Volkmer M, Ouyang F, Deger F, Ernst S, Goya M, Bänsch D, Berodt K, Kuck KH, Antz M. *Substrate Mapping vs. Tachycardia mapping using CARTO in patients with coronary artery disease and ventricular tachycardia: impact on outcome of catheter ablation*. *Europace* 2006;8:968-976.

- [78] Wroblewski D, Houghtaling C, Josephson ME, Ruskin JN, Reddy VY. *Use of electrogram characteristics during sinus rhythm to delineate the endocardial scar in a porcine model of healed myocardial infarction.* J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14:524-529.
- [79] Yokoyama K, Nakagawa H, Wittkampf FHM, Pitha JV, Lazzara R, Jackman WM. *Comparison of electrode cooling between internal and open irrigation in radiofrequency ablation lesion depth and incidence of thrombus and steam pop.* Circulation 2006;113:11-19.
- [80] Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Moretti M, Driussi M, Aleksova A, Chersevani D, Sabbadini G, Sinagra G. *Prognostic role of non-sustained ventricular tachycardia in a large cohort of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.* Ital Heart J. 2005 Sep;6(9):721-7. Abstract.
- [81] Zeppenfeld K, Kiès P, Wijffels MCEF, Bootsma M, van Erven L, Schalij M. *Identification of successful catheter ablation sites in patients with ventricular tachycardia based on electrogram characteristics during sinus rhythm.* Heart Rhythm 2005;2:940-950.
- [82] Zeppenfeld K, Stevenson W. *Ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease.* PACE 2008;31:358-374.
- [83] Zipes DP, Wellens HJ. *Sudden cardiac death.* Circulation 1998;98(21):2334-51.
- [84] Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, et al. *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: 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.* J Am Coll Cardiol 2006;48:e24-e346.

10. Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACLS	Advanced Cardiac Life Support
ACT	Activated clotting time. Maß für die Verlängerung der plasmatischen Blutgerinnung durch Heparin.
AHA	American Heart Association
ASS	Acetyl-Salicyl-Säure
BBR	Bundle Branch Reentry
CL	Cycle-length [ms], Bezeichnung für die Zykluslänge einer VT
CT	Computertomographie
DCM	dilatative Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	elektrophysiologische Untersuchung
ESC	European Society of Cardiology
F	French. Maß für den Außendurchmesser eines Katheters oder von Kanülen. 1 French entspricht 1 Charrière und damit einem Durchmesser von 1/3 Millimeter.
Hz	Hertz, Einheit für die Frequenz. Ein Hertz entspricht 1 Schwingung pro Sekunde.
ICD	Implantierter Cardioverter Defibrillator
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
INR	International Normalized Ratio
LAO	Left anterior oblique: Bezeichnung für eine Projektion in 45° linksschräger Darstellung. Diese Projektion stellt eine gute senkrechte Aufsicht auf die Mitralklappenebene dar.
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	männlich
MRT	Magnetresonanztomographie

Ms	Millisekunden
mV	Millivolt
n.s.	nicht signifikant
NICM	nicht-ischämische Kardiomyopathie
NSVT	nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie
NYHA	New York Heart Association
QRS	Ausschläge im Elektrokardiogramm, die die Erregung der beiden Ventrikel abbilden
RAO	Right anterior oblique: Bezeichnung für eine Projektion in 45° rechtsschräger Darstellung. Diese Projektion stellt die Längsachse des Herzens in Röntgendurchleuchtung dar.
RVA	rechtsventrikulärer Apex
SVT	supraventrikuläre Tachykardie
TIA	transitorische ischämische Attacke
VES	ventrikuläre Extrasystole
VT	ventrikuläre Tachykardie
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel

11. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Meinrad Gawaz danke ich für die Annahme als Doktoranden in seiner Abteilung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Jürgen Schreieck für die Überlassung des Themas, die anregende Kritik sowie die gute Betreuung mit stets offenem Ohr bei Problemen und Fragen.

Dem gesamten Team der Elektrophysiologie der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen möchte ich für die freundliche Unterstützung und Hilfsbereitschaft danken.

Frau Claudia Bihler (Klinikbibliothek Schnarrenberg Tübingen) und Frau Sybille Weiss (Universitätsbibliothek Tübingen) danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Organisation und Beschaffung zahlreicher Artikel aus Fachzeitschriften.

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mich stets mit großem Engagement auf meinem bisherigen Ausbildungsweg begleitet und gefördert haben und mir dieses höchst interessante und wunderbare Studium ermöglicht haben.

12. Lebenslauf

Name Felix Frederic Girrbach
Geburtstag /-ort 23.11.1984 in Wiesbaden

Schulbildung

1991-1995 Grundschule Scheuern
1995-2003 Albert-Schweitzer-Gymnasium Gernsbach
Juni 2003 Abitur

Zivildienst

2003-2004 DRK Kreisverband Rastatt e.V., Rettungsdienst
Ausbildung zum Rettungssanitäter

Studium

seit WS 2004/05 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-
Universität Tübingen
17.11.2010 Ärztliche Prüfung (2. Abschnitt)