

**Die Bedeutung
des myokardialen Late Gadolinium Enhancements
in der Magnetresonanztomographie
für das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien
bei Patienten
mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie**

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

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

**vorgelegt von
Ganßer, Lisa Mareike**

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Schrieck

2. Berichterstatter: Professor Dr. V. Kühkamp

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Die nicht-ischämischen Kardiomyopathien	1
1.1.1 Symptome, Verlauf und Folgen der nicht-ischämischen Kardiomyopathien	2
1.2 Verfahren zur Diagnostik und Risikostratifizierung bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie	7
1.2.1 Die Echokardiographie	7
1.2.2 Die Koronarangiographie und die Endomyokardbiopsie	8
1.2.3 Das Oberflächen-Elektrokardiogramm	8
1.2.4 Die kardiale Magnetresonanztomographie	9
1.3 Eigene Fragestellung und Ziele der Studie	12
2 Material und Methoden	14
2.1 Das Studiendesign	14
2.2 Das Studienkollektiv	14
2.2.1 Die Einteilung der Ventrikel in Segmente	17
2.3 Die Untersuchungen	18
2.3.1 Die transthorakale Echokardiographie	18
2.3.2 Die Koronarangiographie	18
2.3.3 Die kardiale Magnetresonanztomographie	19
2.3.4 Das 12-Kanal Langzeit-Elektrokardiogramm	20
2.4 Statistische Analyse	22
3 Ergebnisse	23
3.1 Patientencharakteristik	23
3.2 Befunde der Magnetresonanztomographie	26
3.2.1 Late Gadolinium Enhancement - Häufigkeit	26
3.2.2 Late Gadolinium Enhancement - Lokalisation und Verteilung	26
3.2.3 Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Late Gadolinium Enhancement	29
3.3 Befunde des 12-Kanal Langzeit-Elektrokardiogramm	34

3.3.1	Häufigkeit von Arrhythmien	34
3.3.2	Lokalisation des Ursprungsortes	36
3.3.3	QRS-Dauer	37
3.3.4	Herzfrequenz	39
3.4	Vergleich der Befunde der MRT und des Langzeit-EKG	40
3.4.1	Auftretenshäufigkeit von Arrhythmien bei LGE+ und LGE- Patienten	40
3.4.2	Übereinstimmung der Lokalisationen	42
4	Diskussion	44
4.1	Die Befunde der kardialen Magnetresonanztomographie	44
4.2	Die Analyse der Elektrokardiogramme	45
4.3	Korrelation der Befunde der Magnetresonanztomographie und der Elektrokardiogramme	46
4.3.1	Late Gadolinium Enhancement als Ursprungsort von Arrhythmien.....	49
4.4	Konsequenzen & Ausblick.....	50
4.5	Limitationen der Studie	50
5	Zusammenfassung	52
6	Verzeichnisse	53
6.1	Abbildungsverzeichnis	53
6.2	Tabellenverzeichnis	54
6.3	Literaturverzeichnis	55
7	Danksagung	63
8	Veröffentlichungen	64
8.1	Publikationen	64
8.2	Zitierbare Abstracts	64
8.3	Poster	65
9	Lebenslauf	66

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHA	American Heart Association
bzw.	beziehungsweise
CM	Kardiomyopathie
DCM	dilatative Kardiomyopathie
EKG	Elektrokardiogramm
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunden
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HF	Herzfrequenz
HRST	Herzrhythmusstörung
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
Kardio-MRT	kardiale Magnetresonanztomographie
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LGE+	Late Gadolinium Enhancement vorhanden
LGE-	Late Gadolinium Enhancement nicht vorhanden
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVNC	Linksventrikuläre Non-Compaction Kardiomyopathie
LZ-EKG	Langzeit-Elektrokardiogramm
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
NICM	Nicht-ischämische Kardiomyopathie
ns	nicht signifikant
nsVT	nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie
NYHA	New York Heart Association (Klassifikation der Schwere einer Herzinsuffizienz)
PHT	Plötzlicher Herztod
PM	Pacemaker (Herzschrittmacher)
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
s.	Sekunde

SD	Standardabweichung
sVT	anhaltende ventrikuläre Tachykardie
Tab.	Tabelle
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TWA	T-Wellen-Alternans
VES	Ventrikuläre Extrasystole
vgl.	vergleiche
vs.	versus
VT	Ventrikuläre Tachykardie
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Die nicht-ischämischen Kardiomyopathien

Die Kardiomyopathien (CM) werden von der American Heart Association (AHA) definiert als „heterogene Gruppe von Erkrankungen des Myokards, welche mit mechanischer und/oder elektrischer Dysfunktion einhergehen und meist zu einer Dilatation oder Hypertrophie des Ventrikels führen“ [1]. Dabei unterscheidet die AHA primäre Kardiomyopathien, welche direkt das Myokard betreffen, von sekundären Kardiomyopathien, die Teil einer Systemerkrankung sind.

Die primären Kardiomyopathien zählen allesamt zu den nicht-ischämischen Kardiomyopathien. Ihnen liegt per definitionem keine ischämische Genese wie beispielsweise ein Myokardinfarkt zu Grunde [1]. Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist die morphologisch häufigste Form der primären CM [2, 3]. Sie ist charakterisiert durch eine Dilatation der Ventrikel und führt damit zu einer eingeschränkten Kontraktionsfähigkeit mit verminderter Auswurfleistung [1, 4]. Die Ätiologie der DCM ist variabel. Häufig tritt sie idiopathisch auf, sie kann aber auch eine infektiöse Ursache haben oder im Rahmen einer Immunreaktion vorkommen. In 20-48% der Fälle tritt sie familiär gehäuft auf [4, 5].

Mit einer Inzidenz von 5-8/100.000 Einwohner und einer jährlichen Letalität von 11-13% stellt die DCM ein bedeutendes gesundheitliches Problem bei Erwachsenen dar [5, 6].

Tabelle 1 Einteilung der primäre Kardiomyopathien nach Ätiologie. Einteilung der primären Kardiomyopathien laut American Heart Association (AHA) nach der Ätiologie. Unterschieden wird nach genetischer, nicht-genetischer und erworbener Ursache [1]. HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie; ARVD = Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie; LVNC = Linksventrikuläre Non-Compaction Kardiomyopathie; DCM = Dilatative Kardiomyopathie, RCM = Restriktive Kardiomyopathie.

Ätiologie	Beispiele
Genetisch	HCM, ARVD, LVNC, Überleitungsstörungen, Ionenkanalstörungen
Nicht-genetisch	DCM, RCM
erworben	Inflammatorisch (Myokarditis), Stress-induziert (Tako-Tsubo), Tachykardie-induziert

Von den primären Kardiomyopathien werden die sekundären Formen abgegrenzt. Diese werden von Systemerkrankungen verursacht, welche sich unter anderem am Myokard manifestieren [1]. Beispiele hierfür sind die hypertensive Herzerkrankung und die durch Erkrankungen der Koronarien verursachten ischämischen Kardiomyopathien. Aber auch infiltrative Erkrankungen wie die Amyloidose oder endokrinologische wie der Diabetes mellitus zählen zu den Ursachen der sekundären Formen [1, 5, 7].

1.1.1 Symptome, Verlauf und Folgen der nicht-ischämischen Kardiomyopathien

Bei den nicht-ischämischen Kardiomyopathien kommt es durch einen Verlust der muskulären Zellmasse mit vermehrter myokardialer Fibrosierung zu einer progredienten Herzinsuffizienz. Die NICM ist die Ursache für die Herzschwäche bei rund einem Drittel aller Patienten mit Herzinsuffizienz [1, 8].

Die Patienten leiden unter entsprechenden klinischen Symptomen wie Dyspnoe, Müdigkeit und Ödeme bzw. Ergüssen. Durch eine Dilatation der Ventrikel kann es zu einer relativen Insuffizienz des Klappenapparates kommen [1, 4, 5, 7, 9].

Die ventrikulären Arrhythmien

Bei Patienten mit NICM kommt es gehäuft zum Auftreten von ventrikulären Tachykardien. Bei DCM-Patienten etwa liegt der Anteil der Patienten, bei welchen nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien (nsVT) im Rahmen von Studien aufgezeichnet werden konnten, bei 33-60% [10-15].

Bei diesen Herzrhythmusstörungen unterscheidet man pathophysiologisch zwei auslösende Mechanismen [16, 17]:

- Störung der Impulsbildung
durch abnorme, fokale Automatie
- Störung der Erregungsausbreitung
mit dem Resultat einer Reentryarrhythmie

Eine fokale Automatie tritt typischerweise in der Nähe der Grenzzonen von infarziertem oder narbig verändertem Gewebe auf. Durch eine Minderperfusion mit lokaler Ischämie der Myokardzellen kommt es zu einer Hemmung der Natrium-/Kalium-ATPase. Dadurch akkumuliert Kalium extrazellulär sowie Kalzium intrazellulär und es resultiert eine inhomogene Reizleitungsverzögerung sowie eine Instabilität des Ruhemembranpotentials [17-19]. Infolge dessen kann es zu einer spontanen Depolarisation mit Arrhythmien kommen, welche sich durch eine frühe Erregungsbildung mit einer zentrifugalen Erregungsausbreitung auszeichnen [20].

Elektrokardiographisch stellen sich diese als monomorphe, ventrikuläre Tachykardien dar. Meist handelt es sich dabei um nicht-anhaltende VT (nsVT), definiert als Tachykardie, die innerhalb von 30s spontan terminiert.

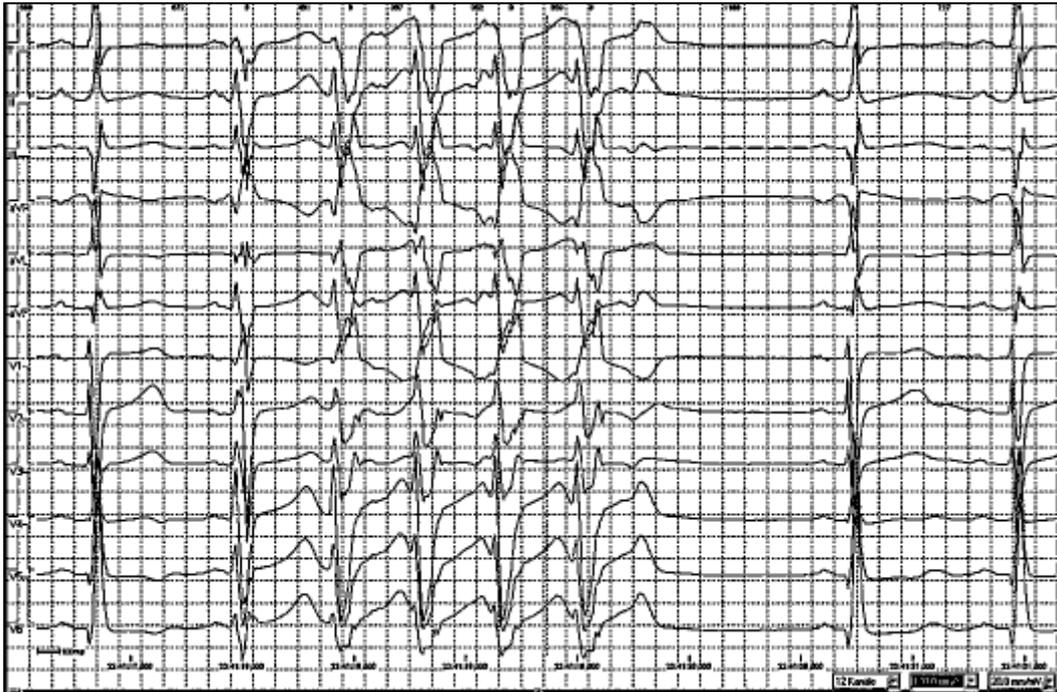


Abb. 1 EKG Aufzeichnung einer nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardie im 12-Kanal LZ-EKG eines Studienpatienten. Die nsVT trat spontan auf und terminierte von selbst nach 5 Schlägen, Zykluslängen: 461-367-352-359-1188 ms. LZ-EKG = Langzeit-Elektrokardiogramm; nsVT= nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie; ms = Millisekunden.

Die Reentryarrhythmien werden ebenfalls durch Bedingungen begünstigt, die im fibrosierten Gewebe vorliegen. Zum einen erfolgt im Narbengewebe die Erregungsausbreitung verlangsamt, zum anderen liegt teilweise ein unidirektionaler Leitungsblock vor [21, 22]. Dadurch können Myokardzellen erregt werden, welche ihre absolute Refraktärzeit bereits überwunden haben und es kommt zu einer kreisenden Erregung, einem sog. narbenassoziierten Reentry-Kreislauf (siehe Abb. 1). Dieser ist stabiler als die durch fokale Automatie ausgelöste Arrhythmie und führt daher öfter zu einer anhaltenden VT (VT > 30s.) [22-24].

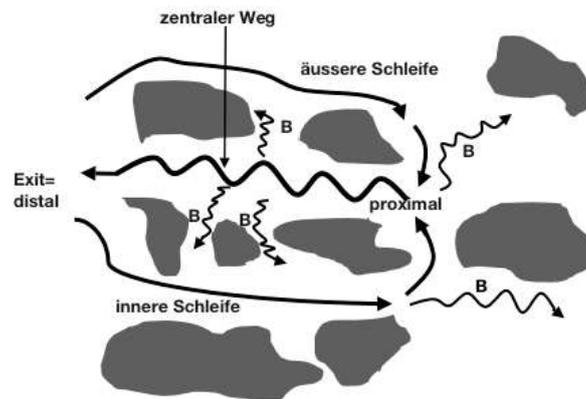


Abb. 2 Pathomechanismus einer Reentrytachykardie [23]. In Narbengewebe herrscht eine verlangsamte Erregungsausbreitung. Die Erregung breitet sich über einen zentralen Weg aus. Erreicht sie am distalen Exitpunkt gesundes Myokardgewebe, dessen Zellen die absolute Refraktärzeit schon überwunden haben, werden diese wieder erregt. Der Erregungskreis kann sich über eine Schleife entlang des Narbengewebes ausbreiten und am proximalen Eintrittspunkt schließen und somit zum Reentry führen. Sogenannte Bystanderareale (B) haben ebenfalls eine verzögerte Erregungsleitung im Narbengewebe, stehen allerdings nicht in weiterem Bezug zum Reentry-Kreislauf.

Unabhängig vom Entstehungsmechanismus der Arrhythmie haben Patienten mit einer Kardiomyopathie ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Ereignisse und den damit einhergehenden plötzlichen Herztod (PHT). Dieser ist definiert als „*unerwarteter Tod aufgrund kardialer Ursache, der innerhalb einer Stunde nach dem Auftreten erster Symptome eintritt*“. Als Ursache liegen die ventrikulären Arrhythmien und das Pumpversagen etwa zu gleichen Teilen zu Grunde. Dabei steigt das Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden, mit dem Stadium der Herzinsuffizienz an.

Trotz der Einführung der Aldosteronantagonisten und der CRT-ICD-Systeme ist die Mortalität weiterhin hoch, die 10-Jahres-Überlebensrate der NICM liegt bei ca. 60% [1, 5, 7, 8, 25-28].

Um die Mortalität der NICM zu senken bedarf es eindeutiger Prädiktoren für solche lebensbedrohenden Ereignisse.

Die meisten Studien über Prädiktoren für den PHT beziehen sich aber auf Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie.

Bei Patienten nach Myokardinfarkt gibt es verschiedene Prädiktoren bzw. prädiktive Tests für sogenannte „major arrhythmic events“, welche für die Risikostratifizierung und die Indikation zur ICD-Implantation von Nutzen sein können [29-31]:

- Spontane ventrikuläre Arrhythmien
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)
- Late Gadolinium Enhancement (LGE) im Kardio-MRT
- Herzfrequenzvariabilität
- T-Wellen-Alternans
- Elektrophysiologische Untersuchungen

Roes et al. kamen zu der Ansicht, dass bei Patienten mit vorangegangenem Infarkt der stärkste Prädiktor für ventrikuläre Arrhythmien die Heterogenität des infarzierten Gewebes im kontrastverstärkten MRT ist. Diese Patienten profitieren zumeist von einer ICD-Therapie [32].

Es gibt bisher kaum Daten über die Aussagekraft der Prädiktoren und die konkreten Handlungsansätze zur Vermeidung eines PHT bei Patienten mit NICM. 10% der an einem PHT verstorbenen Patienten litten jedoch unter einer NICM [26, 33].

1.2 Verfahren zur Diagnostik und Risikostratifizierung bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie

Die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren sind als unabhängige Prädiktoren für die Mortalität auch bei Patienten mit DCM etabliert [34, 35]:

- Anzahl der gerauchten Zigaretten
- arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- männliches Geschlecht
- Lebensalter
- NYHA-Klasse

Des Weiteren stehen apparativ erhobene Parameter zur Risikostratifizierung zur Diskussion.

1.2.1 Die Echokardiographie

Die Echokardiographie mit Dopplersonographie stellt das Standardverfahren zum Nachweis einer gestörten Morphologie und Funktion der Herzens dar. Außerdem lässt sich hierbei die Septumdicke, u.a. als Maß für die muskuläre Hypertrophie, bestimmen. Auch lassen sich Vitien erfassen und quantifizieren.

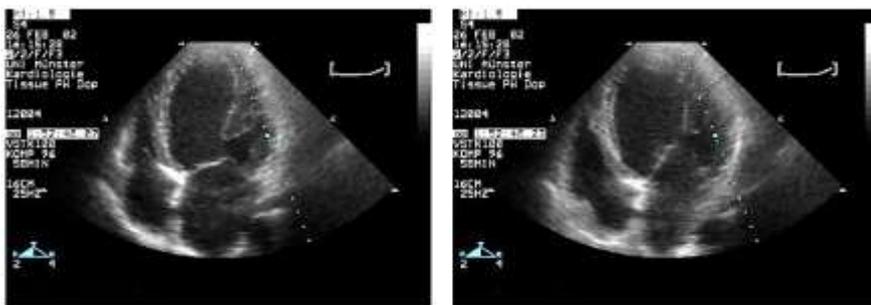


Abb. 3 Echokardiographie eines Patienten mit hochgradig eingeschränkter Ventrikel-funktion [36]. Vier-Kammerblick von apikal; links Systole, rechts Diastole. Deutlich vergrößerter linker Ventrikel.

Als Prädiktoren für ein schlechtes Outcome konnten bei der Echokardiographie vor allem eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und ein erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) identifiziert werden [35, 37, 38]. Jedoch ist die exakte Quantifizierung wichtiger Parameter in der Echokardiographie limitiert. Die Messungen des Volumens und der EF sind in der Echokardiographie oft nur relativ ungenau bestimmbar [39]. Außerdem kommt es bei adipösen Patienten zu erschwerten Schallbedingungen und damit zu Problemen bei der Beurteilung [37]. Überdies konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden, dass es eine direkte Verbindung zwischen einer eingeschränkten EF und dem Mechanismus, welcher VT auslöst, gibt [40].

1.2.2 Die Koronarangiographie und die Endomyokardbiopsie

Die Koronarangiographie dient dem Ausschluss einer relevanten Koronararterienstenose und damit einer ischämischen Genese der Kardiomyopathie. Außerdem können mittels Herzkatheter unter anderem die LVEF, der LVEDP sowie die Gradienten über den Klappen bestimmt werden. Die invasive Untersuchung dient außerdem auch der Gewinnung von Myokardbiopsien. Die Histologie der Endomyokardbiopsie bei Patienten mit Kardiomyopathie ist sehr unterschiedlich und vor allem auch von der Genese abhängig. Bisher gibt es keine klare Evidenz, ob Patienten mit Myokarditis oder DCM biopsiert werden sollten und in welchem Maße die Befunde relevant für das Risiko einer lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung sind [41-44].

1.2.3 Das Oberflächenelektrokardiogramm

Wie bereits oben beschrieben (Die ventrikulären Arrhythmien) leiden Patienten mit NICM oft an ventrikulären Arrhythmien, welche zum PHT führen können. Studien konnten das Vorkommen ventrikulärer Arrhythmien als Risikofaktoren für einen PHT belegen. Allerdings scheint hier die Sensitivität nicht besonders hoch, so dass teilweise Patienten mit hohem Risiko übersehen werden [45, 46]. Amiya et al. konnten zeigen, dass eine verlängerte QRS-Dauer bei Patienten mit DCM ein Hochrisikofaktor für myokardiales Remodeling und Ereignisse wie kardial bedingten Tod oder Hospitalisation wegen Verschlechterung einer Herzinsuffizienz zu sein scheint [38].

Ein weiterer Versuch zur Risikostratifizierung ist das T-Wellen-Alternans. Es kann als Prädiktor für das Risiko arrhythmischer Ereignisse dienen [47, 48].

Risikofaktoren für den PHT im EKG:

- ventrikuläre Arrhythmien (VES, nsVT) im Holter-EKG
- verlängerte QRS-Dauer
- positiver T-Wellen-Alternans Test

1.2.4 Die kardiale Magnetresonanztomographie

Die kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) ist ein dreidimensionales Verfahren und generiert Schnittbilder mit Hilfe von elektromagnetischen Feldern im Radiofrequenzbereich. Es ist aufgrund seines hohen Weichteilkontrasts das Verfahren der ersten Wahl um die anatomischen Strukturen des Myokards zu untersuchen, kardiale Volumina zu berechnen und dynamische Prozesse wie die LV-Funktion beurteilen zu können [37, 49, 50]. Mit Hilfe der Schlagvolumina und der Herzfrequenz kann eine relativ genaue Berechnung der Ejektionsfraktionen und des Herzminutenvolumens erfolgen [37, 50]. Außerdem können Fragestellungen, welche die myokardiale Perfusion, die Vitalität des Myokards sowie Narbengewebe betreffen, mittels Kardio-MRT beantwortet werden [37]. Eine MRT-gesteuerte Biopsie ermöglicht ein besseres Ergebnis durch präzisere Auswahl des zu biopsierenden Areals. Ein weitere Vorteil liegt in der guten Reproduzierbarkeit der Bilder [37, 42, 51].

Allerdings gibt es auch bei der MRT Grenzen. So können Patienten mit metallischen Implantaten, wie auch mit den meisten Schrittmacher-/ICD-Systemen, nicht untersucht werden. Für Patienten mit massiver Klaustrophobie ist das MRT aufgrund seiner räumliche Enge ebenfalls ungeeignet. Zudem ist für viele Untersuchungen die Gabe eines intravenösen Kontrastmittels erforderlich, hier gilt es auch Kontraindikationen wie eine eingeschränkte Nierenfunktion oder Allergien zu beachten [37].

Die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie

Als Kontrastmittel (KM) wird in der MRT meist Gadolinium verwendet. Gadolinium verkürzt auf Grund seiner paramagnetischen Eigenschaften die Relaxationszeit umgebender Protonen und damit kommt es zu einem verstärkten Kontrast [52]. Es werden Gadoliniumchelate verwendet, die sich auf Grund ihrer inertten Eigenschaften im Extrazellularraum anreichern [50]. In gesundem Myokard ist das Verteilungsvolumen für Gadolinium auf Grund der physiologisch hohen Zelldichte und dem damit einhergehenden geringen Extrazellularraum klein [53]. Wenn es zum Zelluntergang im Rahmen einer myokardialen Schädigung kommt, geht die Zellmembranintegrität verloren und das Kontrastmittel diffundiert in den vormaligen Intrazellularraum. Außerdem kommt es zum interstitiellen Ödem, welches ebenso das Verteilungsvolumen erhöht. Auch beim Ersatz von Kardiomyozyten durch Narbengewebe wird das Interstitium vergrößert und es kann sich vermehrt KM anreichern [49, 54, 55]. Die gesteigerte Anreicherung in Verbindung mit einer verzögerten Auswaschkinetik hat zur Folge, dass 10-15 Minuten nach KM-Gabe die späte Signalanhebung in Form eines „Late Gadolinium Enhancements“ erfasst wird.

Die Kardio-MRT mit Kontrastmittel stellt Narbenareale bzw. myokardiale Fibrose also als stark Kontrastmittel anreichernde, hyperintense Bezirke dar [8, 56-58].

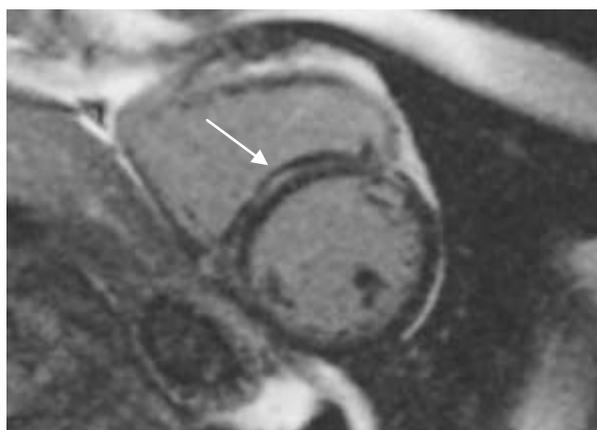


Abb. 4 Kardio-MRT mit septalem LGE eines Patienten mit DCM aus der Studie. Darstellung in der kurzen Achse; intramurale Kontrastmittelanreicherung (LGE) im Septum (Pfeil). DCM = dilatative Kardiomyopathie, LGE = Late Gadolinium Enhancement.

Das LGE kann auch eine Aussage über die Genese der Narbe machen [37, 50]. Eine ischämische Schädigung im Rahmen einer Koronarstenose verläuft im Perfusionsareal einer Koronarie immer vom Endokard Richtung Epikard („Wavefront-Expansion“). Ein Ischämie-typisches LGE muss also immer in einem typischen koronaren Versorgungsgebiet gelegen sein und das Subendokard einschließen, eventuell verläuft es auch transmural. Die Prävalenz eines LGE in Studien bei Patienten mit ICM und Herzinsuffizienz liegt bei 80-100% [59-62].

LGE im Rahmen einer NICM verlaufen eher intramyokardial, z.B. als intramyokardiale Striae („midwall-fibrosis“) oder treten epikardial auf. Sie stellen sich teilweise fleckförmig dar („patchy pattern“) oder betreffen den Ventrikel global. Bei Patienten mit nicht-ischämischer CM werden LGE Studien zu Folge in 12-69% der Fälle gefunden [37, 55, 60, 63-67].

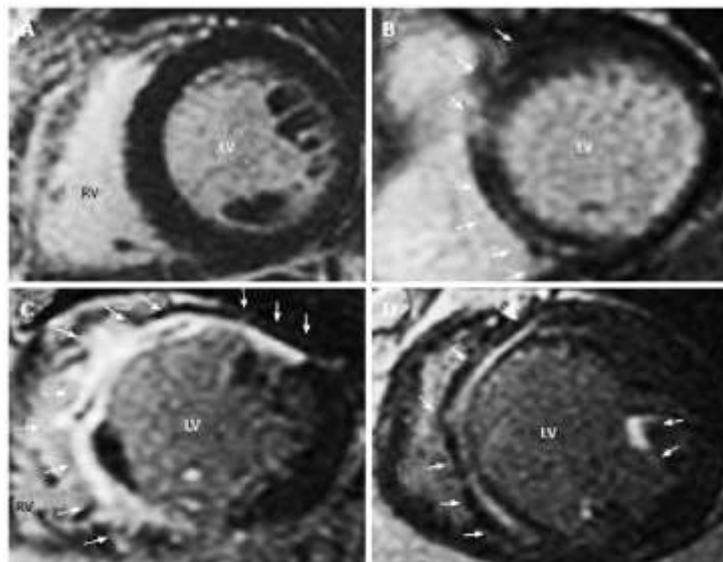


Abb. 5 Unterschiedliche Verteilungsmuster des LGE bei NICM [68]. Die Pfeile markieren die LGE Befunde.

A: Kein LGE, B: lokalisiertes intramyokardiales LGE des anterioren und inferioren Septums, C: ausgedehntes LGE septal, lateral und inferior, D: ausgedehntes intramyokardiales LGE im anterioren und inferioren Septum und am Ansatz des Papillarmuskels. LGE = Late Gadolinium Enhancement.

Prognostische Aussage des Late Gadolinium Enhancement

Das Vorhandensein eines im MRT ermittelten LGE bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie stellte sich in Studien als unabhängiger Prädiktor für ein ungünstiges kardiales Outcome und zukünftige Ereignisse wie das Auftreten nichtanhaltender VT, Rehospitalisierung, oder Tod heraus [8, 69-71]. Dabei herrscht eine Beziehung zwischen der Ausdehnung des LGE in der Cardio-MRT und der Wahrscheinlichkeit für eine Verschlechterung der Kontraktilität sowie für das Auftreten nicht-anhaltender und anhaltender VT. Eine große Narbe ist also ein ungünstiger Faktor [60, 72]. Das Fehlen eines LGE ist laut Park et. al. ein sensitiver Prädiktor für die Verbesserung der LV-Funktion [30, 71]. Nach Aussage von Nazarian et al. kann die Beurteilung der Narbenverteilung Patienten herausfiltern, die besonders vulnerabel für Arrhythmien sind. Laut ihrer Studie ist ein Narbenbereich, der 26-75% der transmuralen Dicke umfasst, ein unabhängiger Voraussagefaktor für induzierbare VT [73]. Yokokawa et al. zeigten, dass bei allen DCM-Patienten ihrer Studienpopulation, welche dokumentierte VT hatten, eine Narbe in der Cardio-MRT detektiert werden konnte. Dabei sahen sie Übereinstimmungen von nicht-transmuralen Narbenarealen mit dem Ursprungsort der spontanen VT in der EKG-Analyse [56]. Auch laut Wu und Weiss stellt das fibrotische Areal ein Substrat für lebensbedrohliche Arrhythmien wie die Reentry-Kammertachykardie dar [8].

1.3 Eigene Fragestellung und Ziele der Studie

Mit einer passenden Indikationsstellung und der Durchführung invasiver Therapien könnten viele Patienten vor einem plötzlichen Herztod geschützt werden. Als Therapieoptionen bieten sich zum Beispiel die Versorgung mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator oder eine Ablation arrhythmogener Areale mittels elektrophysiologischer Untersuchung an.

Andererseits können bei einer individuellen Entscheidung anhand von Surrogatparametern auch die Patienten mit einer guten Prognose herausgefiltert werden, welche nicht von einem invasiven Eingriff profitieren würden. Somit könnte diesen Patienten beispielsweise die Implantation und das Leben mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator oder die invasive elektrophysio-

logische Untersuchung erspart werden. Dies stellt zum einen für die Patienten eine Reduktion der körperlichen und psychischen Belastung dar. Zum anderen ermöglicht eine gezieltere Selektion der Patienten eine effizientere Patientenversorgung, auch in zeitlicher und finanzieller Hinsicht.

Um die Therapie optimal auf den Patienten abzustimmen ist es notwendig, das Risiko eines jeden Patienten für potenziell tödliche Herzrhythmusstörung zu kennen. Studien haben gezeigt, dass das Vorhandensein eines Late-Gadolinium Enhancements ein guter Prädiktor für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen zu sein scheint. Inwieweit dieses LGE ein Surrogatparameter für das Risiko des plötzlichen Herztodes sein kann oder eventuell das Substrat für die im EKG aufgezeichneten lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen darstellt, ist jedoch völlig unklar.

Geklärt werden soll nun also, in wie weit ein Late-Gadolinium Enhancement Befund mit dem Auftreten und dem Ursprungsort von Herzrhythmusstörungen korreliert.

- Haben Patienten mit Late Gadolinium Enhancement (LGE) signifikant häufiger ventrikuläre Arrhythmien?
- Haben diese Arrhythmien überzufällig häufig ihren Ursprungsort in den LGE positiven Arealen?

Hierzu sollen die Patienten auf das Vorhandensein und ggf. die Lokalisation eines Late-Gadolinium Enhancement mittels der kardialen Magnetresonanztomographie untersucht werden. Die Rhythmusereignisse des 12-Kanal EKG sollen ihrem Ursprungsort zugeordnet werden und dieser mit der Lage des LGE in der Magnetresonanztomographie verglichen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Das Studiendesign

Geplant wurde eine prospektive Studie mit insgesamt 40 Patienten. Die Daten zu Diagnose und Therapie wurden aus dem Krankenhausinformationssystem i.s.h.med (Siemens Medical Solutions GSD GmbH, Berlin) der Medizinischen Klinik Tübingen übernommen.

Die Patienten wurden für alle Untersuchungen aufgeklärt und ihr informiertes Einverständnis liegt vor. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen genehmigt (Ethiknummer 95/2009BO1).

2.2 Das Studienkollektiv

In die Studie wurden 40 Patienten mit nicht-ischämischen Kardiomyopathie eingeschlossen.

Die Patienten wurden aus unterschiedlichen Gründen in die Abteilung für Herz- und Kreislauferkrankungen der Medizinischen Universitätsklinik aufgenommen. Darunter waren Herzinsuffizienzsymptome wie Dyspnoe in Ruhe oder bei Belastung wie auch Ödeme. Einige Patienten beklagten Palpitationen. Manche Patienten wurden aus anderen Kliniken zur elektrophysiologischen Untersuchung oder zur Myokardbiopsie im Rahmen der diagnostischen Abklärung oder zur Verlaufsbeurteilung zugewiesen.

Die Diagnose einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie wurde in der Zusammenschau des klinischen Bildes sowie der Befunde aus Koronarangiographie, Echokardiographie und Kardio-MRT gestellt.

Insgesamt wurden 89 Patienten gescreent und über die Studie aufgeklärt.
Gemäß den folgenden Kriterien wurden 40 Patienten eingeschlossen:

Einschlusskriterien

- Linksventrikuläre Funktion $\leq 50\%$ und/oder linksventrikulärer enddiastolischer Diameter ≥ 55 mm
- Nicht-ischämische Genese der Herzinsuffizienz
- Alter: ≥ 18 Jahre, ≤ 75 Jahre

Ausschlusskriterien

- hypertrophe Kardiomyopathie
- restriktive Kardiomyopathie
- primär arrhythmogene Kardiomyopathien (ARVC, LVNC)
- Speichererkrankungen
- Ventrikelthrombus
- Z.n. Mitralklappen- oder Aortenklappenersatz
- Kontraindikationen für das Kardio-MRT:
 - vorbestehend implantierter ICD/Schrittmacher (PM)
 - Kunstklappenprothese
 - Niereninsuffizienz mit Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl

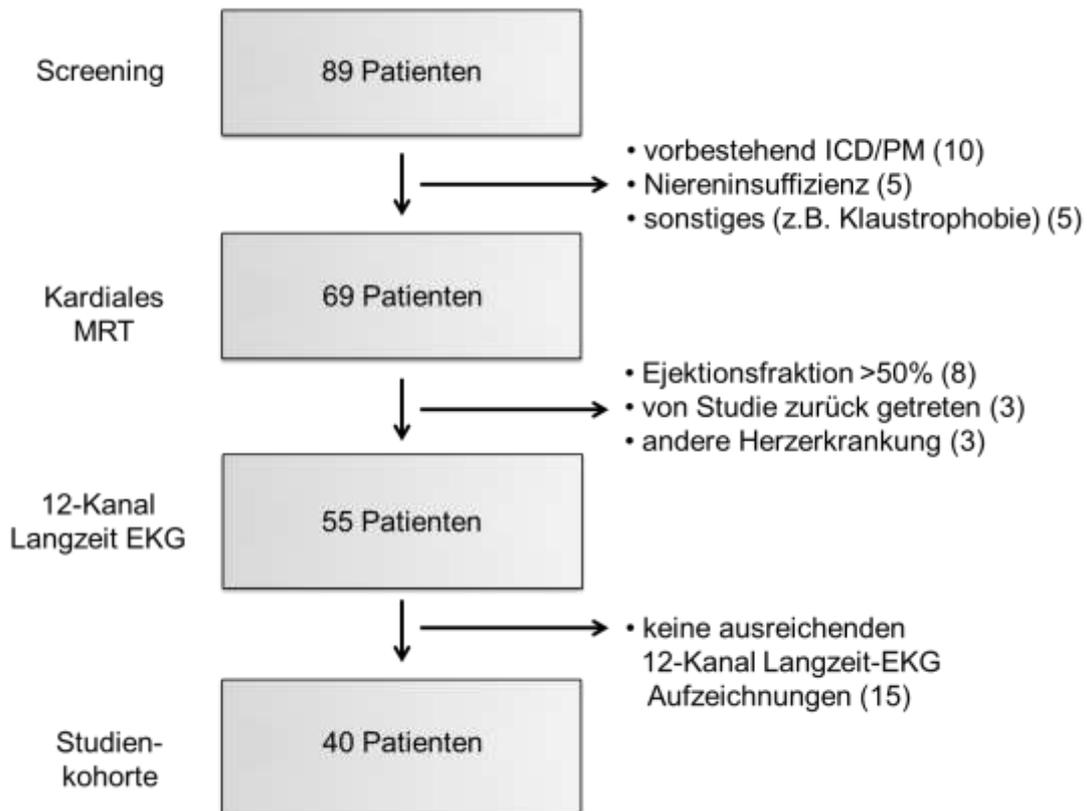


Abb. 6 Herleitung der Studienkohorte. Insgesamt wurden 89 Patienten gescreent, davon erhielten 63 bei fehlenden Kontraindikationen eine Kardio-MRT. Nach Ausschluss von Patienten an Hand des MRT-Befundes wurde ein 12-Kanal-LZ EKG durchgeführt. Teilweise erschienen die Patienten nicht zum EKG, der Erfassungszeitraum war zu kurz gewesen (<18 h) oder die Aufzeichnungen enthielten zu viele Artefakte. Bei 40 Patienten konnte ein vollständiges, auswertbares EKG erfasst werden, diese wurden in die Studie eingeschlossen. ICD = Implantierbarer Cardioverter Defibrillator; PM = Pace Maker (Herzschrittmacher); MRT = Magnetresonanztomographie; LZ-EKG = Langzeit-Elektrokardiogramm.

Der Einschluss erfolgte zwischen Januar 2009 und September 2011 (33 Monate). Als Einschlussdatum wurde das Datum der Koronarangiographie und somit der Klassifikation der Kardiomyopathie als „nicht-ischämisch“ festgelegt.

2.2.1 Die Einteilung der Ventrikel in Segmente

Zur Zuordnung des LGE bzw. des Ursprungsorts der Arrhythmien wurde der linke Ventrikel in neun Segmente unterteilt. Dieses Modell (Abb. 7) wurde für die Studie erstellt und ist eine vereinfachte Version des von der AHA vorgeschlagenen 17-Segmentmodells [74]. Ein 17-Segmentmodell wäre für die Zuordnung der Arrhythmien zu ihrem Ursprung an Hand der Oberflächen-EKG-Analyse zu differenziert gewesen. Bei diesem 9-Segmentmodell wurden im basalen sowie im mittventrikulärem Abschnitt jeweils vier Segmente unterschieden. Der Herzspitze (apikal) wurde nur ein Segment zugeordnet um Ungenauigkeiten zu vermeiden.

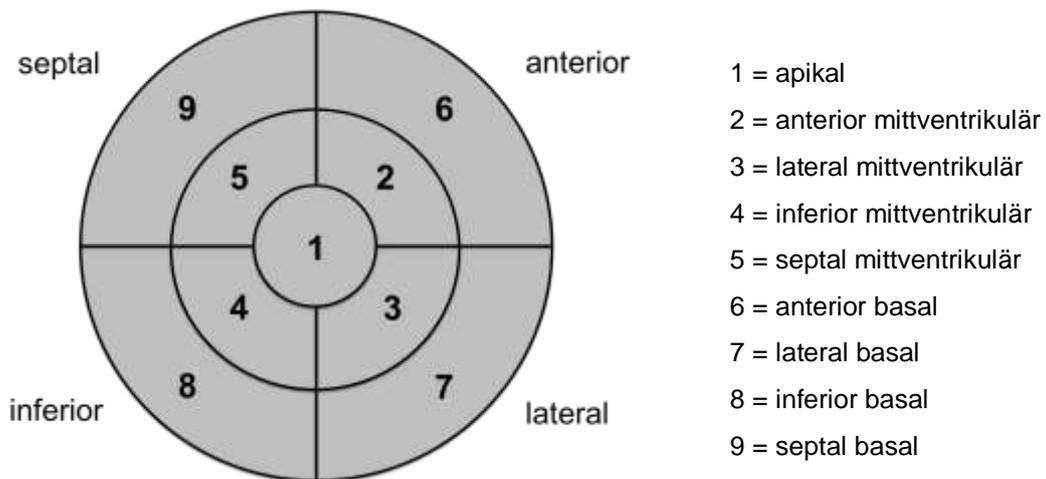


Abb. 7 Einteilung des linken Ventrikels

2.3 Die Untersuchungen

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten:

- detaillierte Anamnese
- körperliche Untersuchung
- Routinelaboruntersuchung
- transthorakale Echokardiographie
- invasive Koronarangiographie
- 12-Kanal Oberflächen-Langzeit-EKG
- 1,5-Tesla Kardio-Magnetresonanztomographie

Die Indikationen zu den jeweiligen Untersuchungen ergaben sich aus dem Beschwerden der Patienten sowie aus den Befunden der anderen Untersuchungen. Zudem wurden die Patienten je nach Ausmaß der Herzinsuffizienz nach NYHA-Stadium klassifiziert [75].

16 der Patienten erhielten zusätzlich eine elektrophysiologische Untersuchung mit Mapping des linken Ventrikels. Diese Patienten waren auch Teil einer erweiterten invasiven Studie, über die hier nicht berichtet wird [76]

2.3.1 Die transthorakale Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie wurde mittels des Geräts Vivid I7 (General Electrics Company, Fairfield, Connecticut, USA) durchgeführt.

Sie diente der Erhebung der Septumdicke und damit dem Ausschluss einer hypertrophen Kardiomyopathie.

2.3.2 Die Koronarangiographie

Eine ischämische Genese der Beschwerden im Sinne einer Koronarstenose wurde durch eine invasive Herzkatheteruntersuchung mit Erhebung des Koronarstatus (Koronarangiographie) ausgeschlossen. Dabei wurde eine nicht-ischämische Genese angenommen, wenn keine Koronarstenosen bzw. keine Koronarstenosen $\geq 50\%$ zu diagnostizieren waren.

Die Koronarangiographie fand entweder in der Tübinger Kardiologie statt oder war bereits zeitnah in den zuweisenden Kliniken durchgeführt worden.

2.3.3 Die kardiale Magnetresonanztomographie

Zur Diagnosesicherung und zur Klassifikation der Kardiomyopathie erhielten alle Patienten eine kardiale MRT-Untersuchung. Diese wurde EKG-getriggert mit 1,5 Tesla Magnetomen (Siemens Medical Systems, Deutschland) mit folgenden Spezifikationen durchgeführt: Gradientenstärke 40 mT/m, maximale Anstiegsgeschwindigkeit (slew rate) 200 mT/m/s. In der CINE-Sequenz wurden Zwei- und Vierkammerdarstellung, Kurzachsen- sowie Ausflußtrakttaufnahmen der Ventrikel akquiriert. Die Schichtdicke der axialen Schicht betrug sechs Millimeter.

Aus den erhobenen Parametern wurde der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) errechnet.

Als Kontrastmittel wurde das gadoliniumhaltige Kontrastmittels Gadobutrol (Gadovist, Bayer Healthcare, Germany) (0,15 mmol/kg/Körpergewicht) benutzt. Die Late Enhancement Bildgebung wurde 10-15 min nach der i.v. Applikation von Gadobutrol enddiastolisch mittels einer Inversion Recovery-Pulssequenz unter Anpassung der Inversionszeit in der Kurz- und Langachse durchgeführt.

Diese Spätaufnahmen wurde analysiert auf:

- Vorhandensein eines LGE
- Lokalisation des LGE im 9-Segmentmodell

Es wurden immer drei der 6 mm-Schichten zusammengefasst, um den Ventrikel in neun Segmente einteilen zu können (vgl. Abb. 7). Ein LGE galt als Vorhanden, wenn es in zwei orthogonalen Ebenen nachweisbar war.

2.3.4 Das 12-Kanal Langzeit-Elektrokardiogramm

Bei jedem Patienten wurde ein Oberflächen-EKG mittels eines 12-Kanal-Holters von Getemed (Getemed, Medizin- und Informationstechnik AG, Teltow) aufgezeichnet. Die minimale Aufzeichnungsdauer um ein aussagekräftiges EKG zu erhalten musste 18 Stunden betragen. Falls die Aufzeichnungsdauer <24 Stunden betrug, wurde die Anzahl der HRST auf 24 Stunden hochgerechnet. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm CardioDay (Getemed, Medizin- und Informationstechnik AG, Teltow).

Auswertung der Elektrokardiogramme nach folgenden Kriterien:

- Auftreten von Arrhythmien:
 - Anzahl ventrikulärer Extrasystolen (VES)
 - Anzahl Couplets
 - Anzahl ventrikulären Tachykardien (VT)
- Zuordnung des Ursprungs der höchstgradigen Arrhythmie
- Dauer des QRS-Intervalls
 - bei Sinusrhythmus
 - der höchstgradigen HRST
- minimale und maximale Herzfrequenz

Auftreten von Arrhythmien

Es wurde folgende Klassifizierung angewandt:

Tabelle 2 Klassifikation von Arrhythmien. VES= ventrikuläre Extrasystole, Couplet= zwei aufeinanderfolgende Extrasystolen, VT= ventrikuläre Tachykardie.

Anzahl VES	Bezeichnung	Klassifikation
1	VES	1
2	Couplet	2
≥ 3	VT	3

Die Anzahl der VES wurde nach folgendem Schema klassifiziert:

Tabelle 3 Klassifizierung der VES Anzahl/h. Die Zuordnung der Klasse erfolgte anhand der Anzahl der VES eines Patienten. Bei keiner VES wurde die Klasse 0 zugeordnet, bei weniger als 30 VES/h Klasse 1, zwischen 30 und 60 VES/h Klasse 2, zwischen 60 und 120 VES/h Klasse 3 und bei über 120 VES/h Klasse 4. VES = ventrikuläre Extrasystole; h = Stunde.

Anzahl VES	Klasse
0	0
<30/h	1
≥30/h, <60/h	2
≥60/h, <120/h	3
≥120/h	4

Zuordnung des Ursprungsorts der Arrhythmien

Die jeweils höchstgradige Rhythmusstörung wurde ihrem möglichen Ursprungsort in den Ventrikeln zugeordnet [77]. Diese Zuordnung wurde verblindet von zwei Kardiologen vorgenommen.

Dauer des QRS-Intervalls

Bei jedem Patienten wurde sowohl die Dauer des QRS-Intervalls während des Sinusrhythmus als auch die Dauer des breitesten QRS-Intervalls während der höchstgradigen HRST ermittelt.

Herzfrequenz

Es wurde die minimale und maximale Herzfrequenz während der Langzeit-EKG Aufzeichnung bestimmt.

2.4 Statistische Analyse

Bei den erhobenen Daten werden die kontinuierlichen Variablen als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt, die kategorischen Variablen als Anzahl oder Prozentzahl angegeben. Getestet wurden die Unterschiede der kontinuierlichen Variablen zwischen den Gruppen mit dem Student's T-Test für parametrische Daten bzw. dem Mann-Whitney-U-Test für nicht parametrische Daten.

Bei den Kardio-MRT-Untersuchungen wurden die Ergebnisse als binäre Variablen (Test positiv bzw. negativ) angesehen und die Differenzen der Gruppen mit einem Fishers Exact-Test geprüft. Dabei wurde eine Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Die Übereinstimmung der Lokalisation des LGE in der MRT und der Zuordnung des Ursprungs der Arrhythmien im EKG wurde mittels eines Testvergleichs bewertet. Dabei wurde der Test als positiv gewertet, wenn im entsprechenden Segment ein LGE vorhanden bzw. ein Ursprungsort einer VT zugeordnet wurde. Eine Übereinstimmung wurde angenommen, wenn in einem Segment entweder beide Testergebnisse positiv oder negativ waren. Dabei wurden Kappa-Werte von $< 0,4$ als schlechte, Werte von $0,4-0,75$ als mäßige und Werte von $> 0,75$ als hervorragende Übereinstimmung auf Grundlage einer Fleiss-Klassifizierung gewertet. Bei den Analysen wurde das Programm SSPS (Software Version 19, Chicago, Illinois) verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

Von den eingeschlossenen Patienten waren 36 (90%) Männer und 4 (10%) Frauen. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des Einschlusses lag bei 53,8 \pm 11,7 Jahren. Der jüngste Patient war 30 und der älteste 75 Jahre alt (Tabelle 4).

Tabelle 4 Alter und Geschlechterverteilung in der Studienkohorte

Parameter	Mittelwert	Standardabweichung	Range
Alter (Jahre)	53,8	\pm 11,71	30-75
Männlich (%)	90		

Das NYHA-Stadium lag im Mittel bei 2,5 (Tabelle 5). Die meisten Patienten (n = 16) waren der Klasse III zuzuordnen, 14 Patienten wurden der Klasse II zugeteilt. Sechs Patienten wurden NYHA I und vier Patienten NYHA IV klassifiziert (Abb. 8).

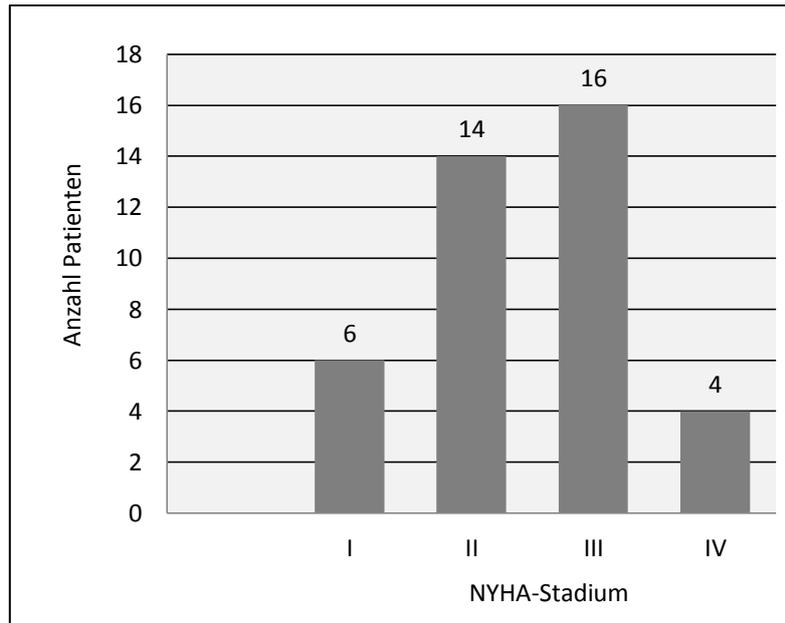


Abb. 8 Häufigkeit der einzelnen NYHA-Stadien in der Studienpopulation. Das NYHA-Stadium wurde anhand der Klinik der Patienten ermittelt. 40% Patienten hatten ein NYHA-Stadium III (16 Patienten), 14 Patienten konnten der Klasse II (35%), 6 Patienten der Klasse I (15%) und 4 Patienten dem NYHA-Stadium IV (10%), Mittelwert 2,45. Gesamt 40 Patienten. NYHA = Score der New York Heart Association zur Einschätzung der Schwere einer Herzinsuffizienz.

Die Studienpatienten hatten MR-tomographisch durchschnittlich eine LVEF von $30,8 \pm 11,4\%$ und einen mittleren LVEDD von $61,2 \pm 10,7$ mm (Tabelle 5).

Tabelle 5 Kardiale Parameter der Patienten. Die NYHA Klasse wurde anhand der Klinik der Patienten ermittelt. Die LVEF und die LVEDD wurden mittels Kardio-MRT analysiert. Die Messung der QRS-Dauer sowie der Herzfrequenzen erfolgte mittels 12-Kanal-LZ EKG. NYHA = New York Heart Association; LVEF = linksventrikuläre Funktion; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; Kardio-MRT = kardiale Magnetresonanztomographie; LZ-EKG = Langzeit-Elektrokardiogramm; mm = Millimeter.

kardiale Parameter	Mittelwert \pm Standardabweichung
NYHA-Klasse	2,5 \pm 0,9
LVEF (%)	30,8 \pm 11,4
LVEDD (mm)	67,2 \pm 10,7

Die Medikamentenangaben beziehen sich auf den Entlasstag aus dem stationären Aufenthalt. Alle Patienten erhielten eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie. Die meisten Patienten nehmen einen β -Blocker (98%, 39/40 Patienten). Viele erhalten einen ACE-Hemmer (90%). Ein Schleifendiuretikum wird bei 45% der Patienten eingesetzt, 28% erhalten ein Thiaziddiuretikum. Einige Patienten sind mit einem Aldosteronantagonisten (37%) und/oder einem AT1-Rezeptorblocker (15%) versorgt. 25% der Patienten stehen unter Antikoagulation. 13% der Patienten erhalten Antiarrhythmika (Betablocker ausgenommen) wie z.B. Amiodaron (Tabelle 6).

Tabelle 6 Medikamentöse Therapie am Entlasstag

Medikament	Anzahl Patienten	Prozent der Patienten
ACE-Hemmer	36	90%
AT1-Rezeptorantagonist	6	15%
β-Blocker	39	98%
Calciumantagonist	1	3%
Diuretikum	26	65%
Aldosteronantagonist	34	37%
Antiarrhythmikum	5	13%
Statin/Triglyceridsenker	13	33%
Antikoagulation	10	25%

3.2 Befunde der Magnetresonanztomographie

Die Patienten wurden entsprechend der Befunde aus der Kardio-MRT Untersuchung in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe, die mindestens ein Late Gadolinium Enhancement aufwies (LGE positiv/LGE+) und die andere Gruppe, bei welcher kein LGE in der MRT detektiert werden konnte (LGE negativ/LGE-).

3.2.1 Late Gadolinium Enhancement - Häufigkeit

Bei der Kardio-MRT Untersuchung fand man bei 25 Patienten (62,5%) ein LGE, 15 Patienten (37,5%) wiesen dagegen keine späte Kontrastmittelanreicherung auf (Abb. 9).

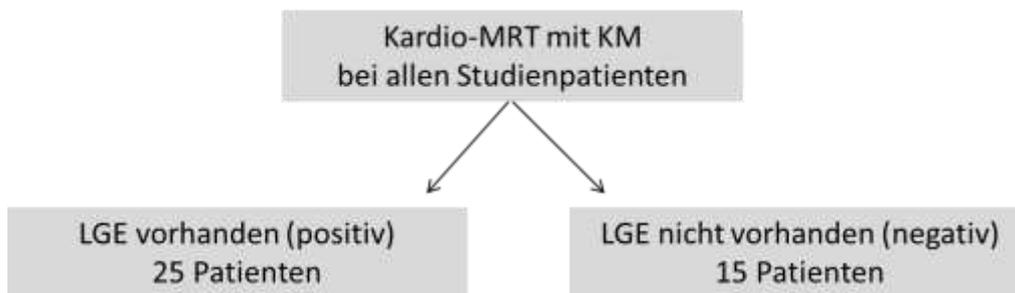


Abb. 9 Anzahl der Patienten mit LGE bzw. ohne LGE. 25 von 40 Patienten (62,5%) hatten ein LGE, während bei 15 von 40 Patienten (37,5%) kein LGE in der MRT nachgewiesen werden konnte. LGE = Late Gadolinium Enhancement, MRT = Magnetresonanztomographie, KM = Kontrastmittel.

3.2.2 Late Gadolinium Enhancement - Lokalisation und Verteilung

Die erfassten späten Kontrastmittelanreicherungen wurden gemäß dem 9-Segmentenmodell den Segmenten des linken Ventrikels zugeordnet. Die meisten Patienten zeigten LGE-Areale in gleich mehreren Segmenten. Durchschnittlich waren bei den LGE-positiven Patienten $3,6 \pm 1,9$ Segmente betroffen.

Das LGE kam in der Studienpopulation insgesamt in jedem Segment vor. Allerdings gab es Segmente, die deutlich häufiger von einer späten Kontrastmittelanreicherung betroffen waren als andere. Am häufigsten war das basale Septum, Segment 9, betroffen. Es zeigte bei 22/25 Patienten ein LGE. Das entspricht 88% aller LGE positiven Patienten. Auch Segment 1 und 5 zeigten mit

jeweils 13 (52%) bzw. 16 (64%) mal überdurchschnittlich häufig ein LGE. Der Mittelwert lag bei 40%. Am seltensten war im basal lateralen Segment 7 sowie im mittventrikulär anterioren Segment 2 (je 5 Patienten (20%)) eine späte Kontrastmittelanreicherung zu finden (vgl. Abb. 10).

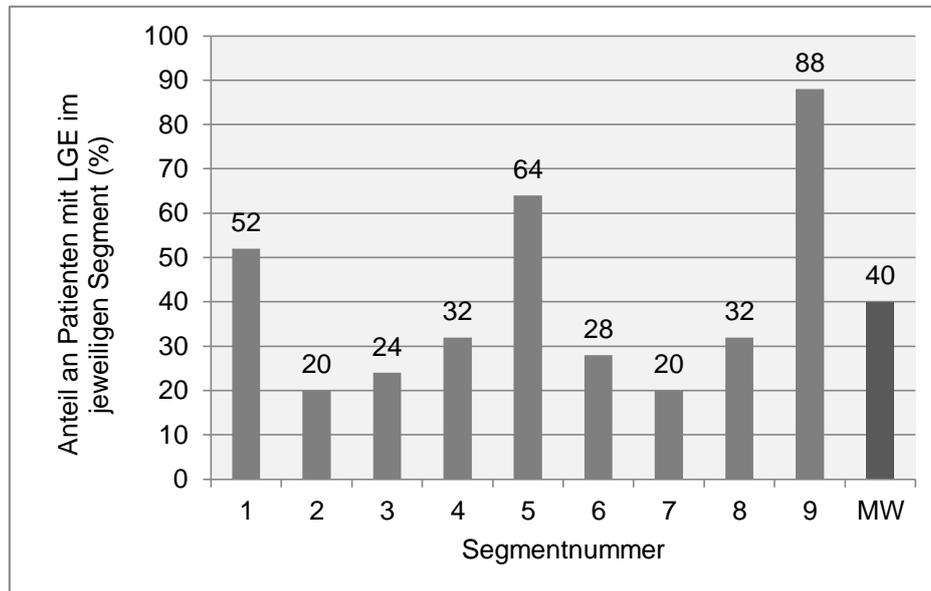


Abb. 10 Anteil an Patienten mit LGE im jeweiligen Segment an allen Patienten mit LGE. Prozentualer Anteil der Patienten mit LGE im jeweiligen Segment an allen Patienten mit LGE (n=25). Die Segmente 1, 5 und 9 waren überdurchschnittlich häufig betroffen. Segment 9 war das am häufigsten betroffene Segment, 88% der LGE positiven Patienten wiesen ein LGE in diesem Segment auf. Am seltensten waren Segment 2 und 7 betroffen, sie waren nur bei je 5 (20%) Patienten von einem LGE betroffen. Der Mittelwert (MW) lag bei 40%. LGE = Late Gadolinium Enhancement; MW = Mittelwert.

Ordnet man die LGE-Befunde den Ventrikelabschnitten apikal, mittventrikulär und basal zu, so zeigt sich eine leichte Häufung der späten Kontrastmittelanreicherung in den basalen Abschnitten. So lagen 47% aller LGE positiven Segmente in basalen Ventrikelabschnitten, 39% in mittventrikulären und nur 14% im apikalen Teil des linken Ventrikels (vgl. Abb. 11).

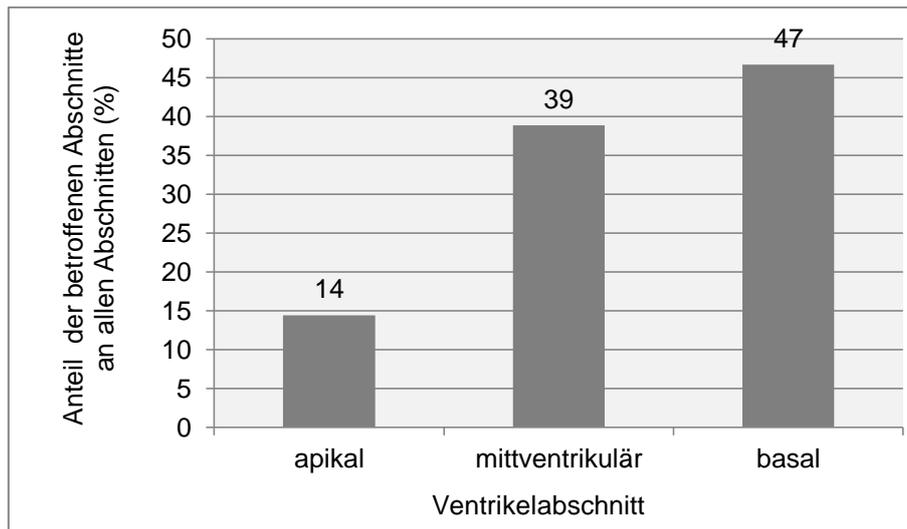


Abb. 11 Verteilung LGE positiver Segmente nach Ventrikelabschnitten. Angaben in %. Es zeigt sich eine leichte Häufung basal (47%). LGE = Late Gadolinium Enhancement.

Gruppiert man die Segmente nach der Lage in der transversalen Ebene, so findet sich mit 42% eine deutliche Häufung betroffener Segmente in den septal gelegenen Ventrikelabschnitten. Alle anderen Abschnitte sind in unserem Kollektiv deutlich seltener betroffen (zwischen 12 und 18%) (vgl. Abb. 12).

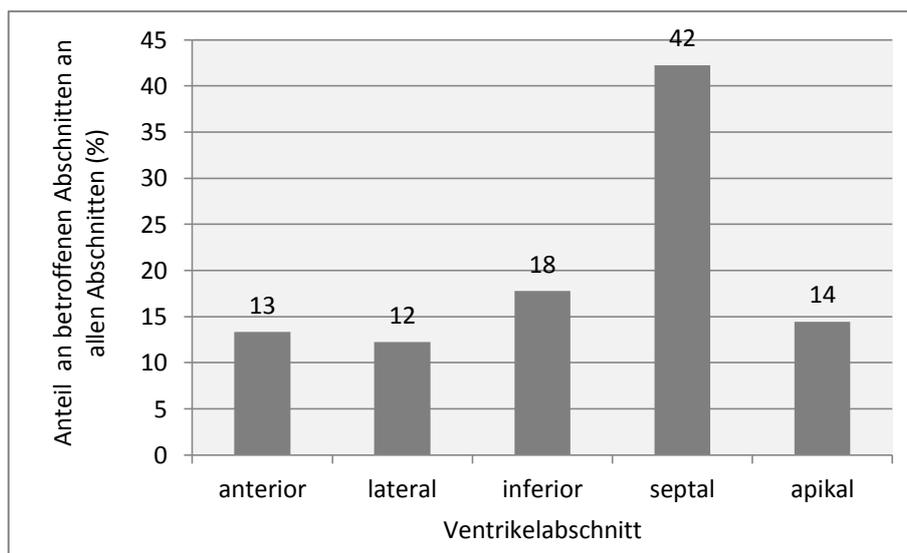


Abb. 12 Verteilung LGE positiver Segmente nach Ventrikelabschnitten. Es zeigt sich mit 42,23% eine deutliche Häufung in den septalen Ventrikelabschnitten. LGE = Late Gadolinium Enhancement.

3.2.3 Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Late Gadolinium Enhancement

Beide Gruppen (LGE+ und LGE-) wiesen ein vergleichbares Durchschnittsalter (55 vs. 52 Jahre) auf, auch war die Geschlechterverteilung ähnlich (96% vs. 80% männlich) (vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7 Alter und Geschlecht der Studienteilnehmer nach LGE+/LGE-. Das Alter der Patienten in den beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander. In der Gruppe der LGE-positiven waren 96% der Patienten männlich, in der LGE-negativen Gruppe waren es 80%. LGE = Late Gadolinium Enhancement; SD = Standardabweichung.

Parameter	LGE +			LGE -		
	Mittelwert	SD	Range	Mittelwert	SD	Range
Alter (Jahre)	55	±12,5	31-75	52	±10,5	30-73
Männlich (%)	96			80		

Hinsichtlich des NYHA-Stadiums und den linksventrikulären Funktionsparametern ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (vgl. Tabelle 8).

Der Mittelwert der NYHA-Klasse lag für die LGE-positiven Patienten bei 2,4 ±0,8; bei den LGE-negativen bei 2,5 ±1,0 (Tabelle 8).

Die meisten der LGE+ Patienten waren den Klassen 2 und 3 zuzuordnen (je 40%). Auch in der LGE-Gruppe war Klasse 3 mit 40% aller Patienten die häufigste, nur 26,7% der Patienten ohne LGE waren Gruppe 2 zuordenbar. Der Klasse 1 wurden 12% der LGE positiven und 20% der LGE negativen zugeteilt. Der Klasse 4 gehörten 8% der LGE positiven und 13,3% der LGE negativen an (Abb. 13).

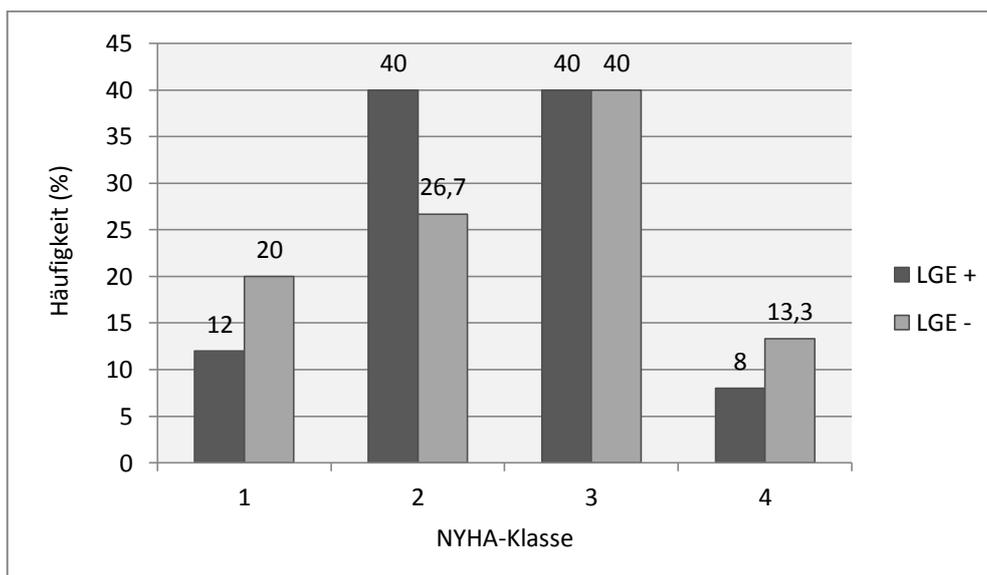


Abb. 13 Verteilung der NYHA Klassen nach LGE+/LGE-. Die Einteilung in die einzelnen Klassen erfolgte klinisch. Im Mittelwert unterschieden sich die beiden Gruppen kaum voneinander (2,4 vs. 2,5). Angaben in %. LGE+ Gruppe 25 Patienten, LGE- Gruppe 15 Patienten. NYHA = Einteilung der New York Heart Association nach der Schwere der Herzinsuffizienz; LGE = Late Gadolinium Enhancement.

Tabelle 8 Linksventrikuläre Parameter nach LGE+/LGE-Gruppe. Die NYHA-Klasse war in beiden Gruppen nahezu gleich (2,44 vs. 2,47). Die mittels MRT bestimmte EF und LVEDD unterschieden sich nicht signifikant (28,5% vs. 34,6% bzw. 66,6 mm vs. 68,4 mm). LGE+ Gruppe 25 Patienten, LGE- Gruppe 15 Patienten. LGE = Late Gadolinium Enhancement; S. = Signifikanz; NYHA = New York Heart Association; MRT = Magnetresonanztomographie; EF = Ejektionsfraktion, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; MW=Mittelwert; vs. = versus; SD = Standardabweichung; mm= Millimeter, ns = nicht signifikant.

Parameter	LGE+		LGE-		Signifikanz
	MW ±SD	Range	MW ±SD	Range	
NYHA	2,4 ±0,8	1-4	2,5 ±1,0	1-4	ns
LVEF (%)	28,5 ±11,5	14-50	34,6 ±10,5	17-50	ns
LVEDD (mm)	66,6 ±8,7	50-82	68,4 ±14,5	53-98	ns

Bei der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) wiesen Patienten mit einem LGE einen Wert von 28,5% \pm 11,5% auf. Patienten ohne LGE hatten durchschnittlich eine EF von 34,6% \pm 10,5% (Abb. 14, Tabelle 8). Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,1$)

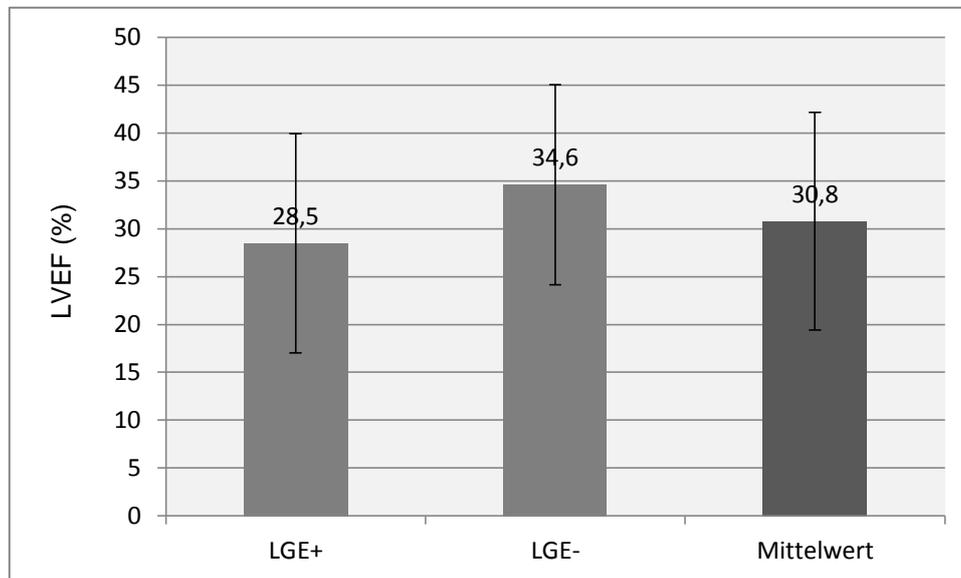


Abb. 14 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach LGE+/LGE-. Ermittlung mittels MRT. Patienten mit einem LGE wiesen mit einer EF von 28,5% \pm 11,5% eine nicht signifikant schlechtere LVEF als Patienten ohne LGE mit einer EF von 34,6% \pm 10,5% auf. Der Mittelwert betrug 30,8%. LGE+ Gruppe 25 Patienten, LGE- Gruppe 15 Patienten. LGE = Late Gadolinium Enhancement; EF = Ejektionsfraktion.

Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser der beiden Gruppen unterschied sich kaum voneinander. Die LGE positive Gruppe hatte einen LVEDD von $66,6 \pm 8,7$ mm, die LGE negative wies einen LVEDD von $68,4 \pm 14,5$ mm auf (Tabelle 8).

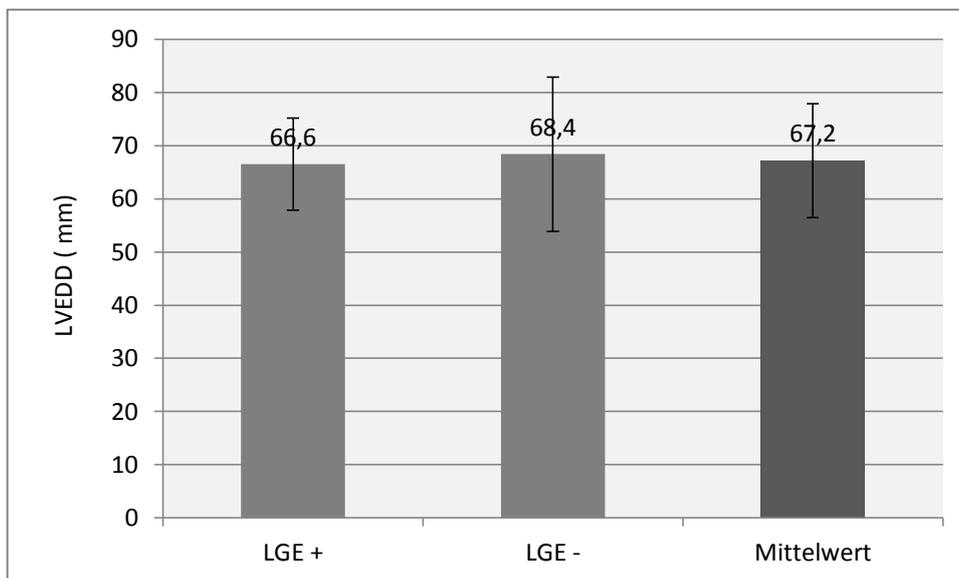


Abb. 15 Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser bei LGE+/LGE-. Messung im MRT. Die beiden Gruppen unterschieden sich kaum hinsichtlich des LVEDD ($66,6 \pm 8,7$ mm vs. $68,4 \pm 14,5$ mm). LGE+ Gruppe 25 Patienten, LGE- Gruppe 15 Patienten. LGE = Late Gadolinium Enhancement; MRT = Magnetresonanztomographie; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; mm = Millimeter; vs. = versus.

Auch hinsichtlich der Medikamenteneinnahme unterschieden sich die beiden Patientengruppen nicht signifikant (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9 Medikamente der Studienpatienten am Entlasstag nach LGE+/LGE-. Die Angaben wurden aus den Entlassbriefen der Patienten entnommen. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. LGE+ Gruppe 25 Patienten, LGE- Gruppe 15 Patienten. LGE = Late Gadolinium Enhancement. ns = nicht signifikant.

	LGE+	LGE-	Signifikanz
Medikament	in %	in %	
ACE-Hemmer	92	87	ns
AT1-Rezeptorantagonist	16	13,3	ns
β-Blocker	100	93,3	ns
Schleifendiuretika	72	53,3	ns
Aldosteronantagonist	96	67	ns
Antiarrhythmika	16	6,7	ns
Statine/Triglyceridsenker	36	26,7	ns
Antikoagulation	32	13,3	ns

3.3 Befunde des 12-Kanal Langzeit-Elektrokardiogramm

3.3.1 Häufigkeit von Arrhythmien

Bei 39 der Patienten waren Rhythmusstörungen festzustellen. Bei einem Patienten waren keinerlei arrhythmische Ereignisse aufgezeichnet worden. Bei den anderen Patienten boten sich folgende Rhythmusstörungen:

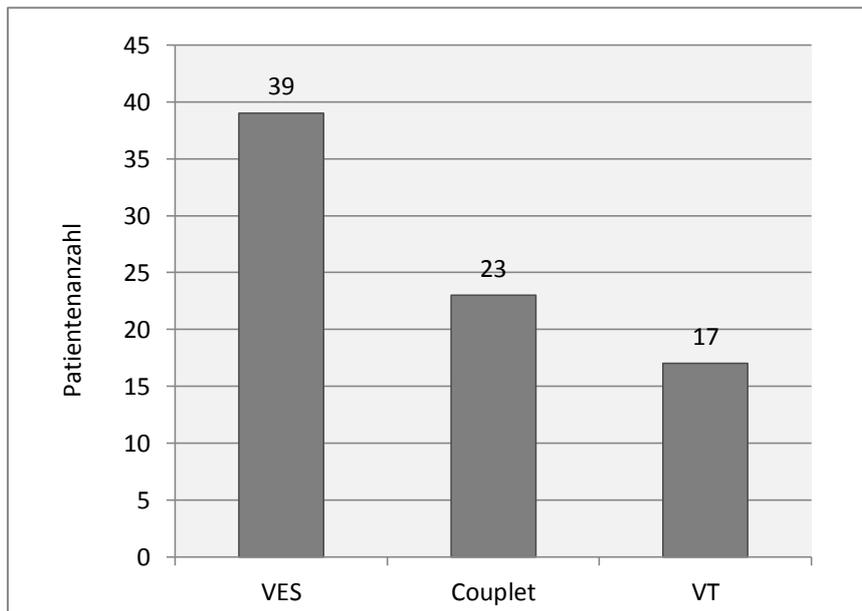


Abb. 16 Häufigkeit der Arrhythmien in der Studienpopulation. Die einzelnen HRST wurden im 12-Kanal Langzeit-EKG über 24 h bestimmt. 39 Patienten zeigten VES, 23 hatten Couplets und 17 Patienten zeigten mindestens eine Episode einer VT. Insgesamt 40 Patienten. HRST = Herzrhythmusstörung, h = Stunden; VES = ventrikuläre Extrasystole; ventrikuläre Tachykardie.

Die aufgezeichneten VT gingen über 3 bis maximal 9 Schläge und terminierten allesamt spontan.

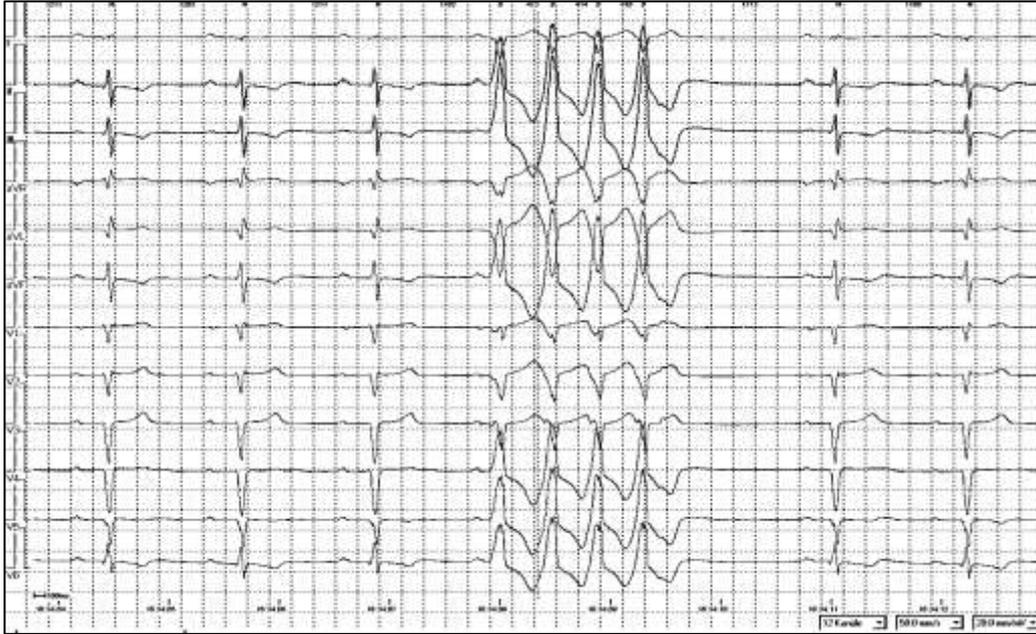


Abb. 17 Nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie (nsVT) im 12-Kanal EKG eines Studienpatienten. Die nsVT trat spontan auf und terminierte von selbst nach 4 Schlägen. Zykluslängen: 473-414-410-1773 ms. nsVT = nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie, ms = Millisekunden.

Die Häufigkeit des Auftretens von VES war sehr unterschiedlich. Ein Patient hatte keine VES (Klasse 0), bei dem Patienten mit den meisten VES waren ca. 40.000 VES, als Bigeminus vorliegend, registriert worden (Klasse 4).

Tabelle 10 Häufigkeit der VES in Klassen eingeteilt. Insgesamt 39 Patienten, die VES im Langzeit EKG boten. VES = ventrikuläre Herzrhythmusstörung, h = Stunde, EKG = Elektrokardiogramm.

Anzahl VES	Klasse	Anzahl Patienten
0	0	1
<30/h	1	31
≥30/h, <60/h	2	0
≥60/h, <120/h	3	2
≥120/h	4	6

3.3.2 Lokalisation des Ursprungsortes

Die Analyse des Ursprungsortes der VT bzw. der höchstgradigen HRST der einzelnen Patienten ergab folgende Verteilung (Abb. 18). Das Segment 2 war am häufigsten betroffen, es war bei 23% aller Patienten mit HRST der Ursprung einer solchen. Am seltensten war Segment 6 Ursprung einer HRST, es war bei nur einem Patienten der Ausgangspunkt.

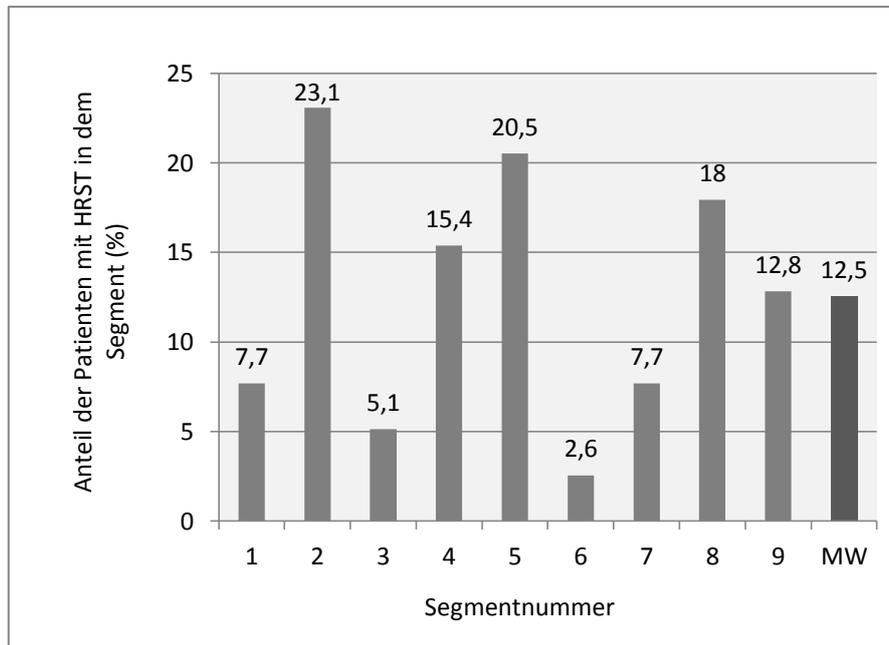


Abb. 18 Anteil an Patienten mit HRST im jeweiligen Segment an allen Patienten mit HRST. Segment 2 (Mittventrikulär anterior) war bei 23,1% (9/39) der Patienten Ursprung von HRST, auch Segment 5 (mittventrikulär septal) war bei 20,5% (8/39) der Patienten oft betroffen. Die Segmente 2, 4, 5, 8 und 9 waren überdurchschnittlich häufig betroffen. Der Mittelwert lag bei 12,5% aller Patienten. Am seltensten kamen die HRST aus Segment 6 (basal anterior), hier konnte nur bei einem Patienten (2,6% aller Patienten mit HRST) eine HRST aus diesem Segment detektiert werden. Insgesamt 39 Patienten mit HRST. HRST = Herzrhythmusstörungen; MW = Mittelwert.

Wenn man die Segmente nach der Lage im Ventrikel ordnet, so war der mittventrikuläre Abschnitt besonders oft Ausgangspunkt von HRST; 56,8% aller HRST stammten aus diesem Bereich.

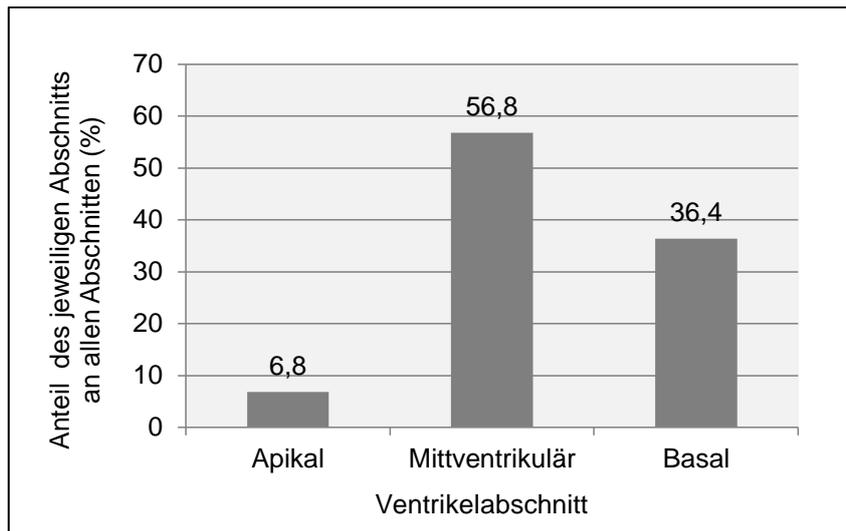


Abb. 19 Verteilung der Ursprungssegmente nach Ventrikelabschnitten. Angegeben ist der jeweilige Anteil an allen betroffenen Segmenten. Es zeigt sich eine deutliche Häufung mittventrikulär (56,8%). Insgesamt 39 Patienten mit ventrikulären Arrhythmien.

3.3.3 QRS-Dauer

Die mittlere QRS-Dauer während des Sinusrhythmus betrug $0,11 \pm 0,03$ s. Die minimale Dauer lag bei 0,08 s, die maximale bei 0,19 s. Die QRS-Dauer während der jeweiligen höchstgradigen HRST wurde anhand des breitesten Komplexes bestimmt. Sie lag zwischen 0,13 s und 0,52 s, im Mittel bei $0,19 \pm 0,07$ s. Die minimale Dauer betrug 0,13 s, die maximale 0,52 s (Abb. 20).

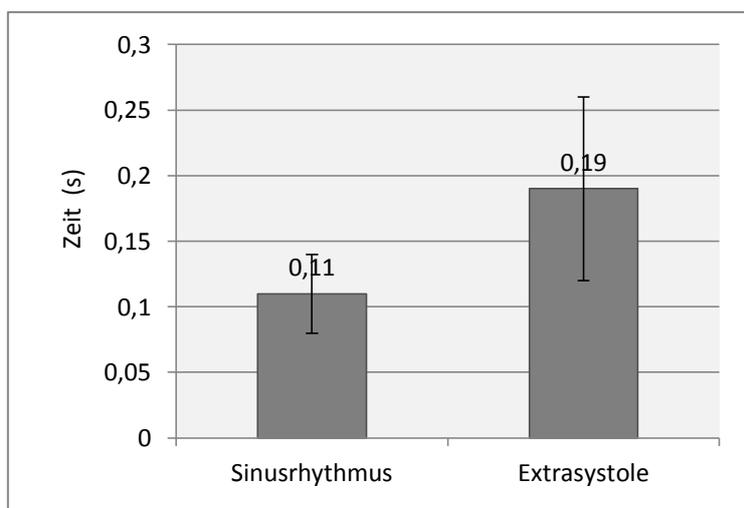


Abb. 20 QRS-Dauer (MW) während Sinusrhythmus und der HRST. Die durchschnittliche Dauer während des Sinusrhythmus betrug $0,11 \pm 0,03$ s, während des breitesten Komplexes bei der höchstgradigen Arrhythmie durchschnittlich $0,19 \pm 0,07$ s. s = Sekunde.

QRS-Dauer bei LGE +/-

Patienten mit LGE unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der QRS-Dauer von den Patienten ohne LGE. Die LGE positiven Patienten hatten während des Sinusrhythmus einen Mittelwert der QRS-Dauer von $0,12 \pm 0,03$ s, die LGE negativen von $0,11 \pm 0,03$ s. Die QRS-Dauer des jeweils breitesten Komplexes während der höchstgradigen Arrhythmie hatte bei den LGE positiven eine Dauer von $0,19 \pm 0,06$ s, bei den LGE negativen dauerte er durchschnittlich $0,20 \pm 0,09$ s (Abb. 21). Die Unterschiede sind nicht signifikant.

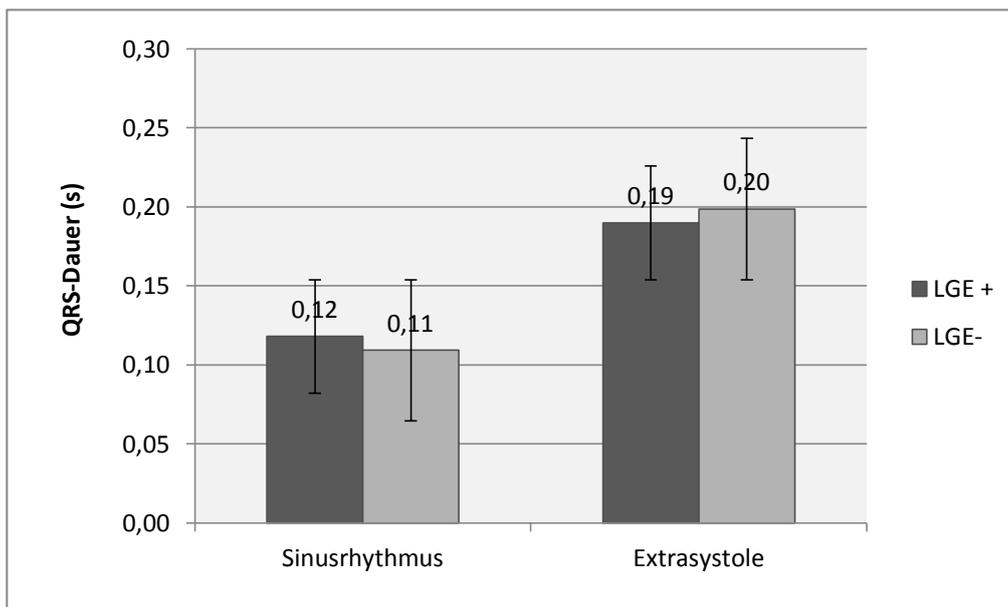


Abb. 21 Die QRS-Dauer während des Sinusrhythmus und der HRST nach LGE+/LGE-
. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich kaum hinsichtlich der QRS-Dauer, sowohl während des Sinusrhythmus (0,12 s bzw. 0,11 s) als auch während der HRST (0,19 s bzw. 0,20 s). Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p > 0,05$). LGE+ Gruppe 25 Patienten, LGE- Gruppe 15 Patienten. HRST = Herzrhythmusstörung; LGE = Late Gadolinium Enhancement.

3.3.4 Herzfrequenz

Die minimale Herzfrequenz (HF) lag im Schnitt bei 59 ± 12 bpm, die maximale HF betrug im Mittel 120 ± 32 bpm.

Zwischen der LGE+ und der LGE- Gruppe gab es keinen signifikanten Unterschied. Die maximale Herzfrequenz der LGE positiven war mit durchschnittlich 123 ± 48 bpm höher als die der LGE negativen Patienten mit 114 ± 25 bpm. Die minimale Herzfrequenz lag im Mittel bei 59 ± 12 bpm (LGE positive) bzw. bei 59 ± 13 bpm (LGE negative).

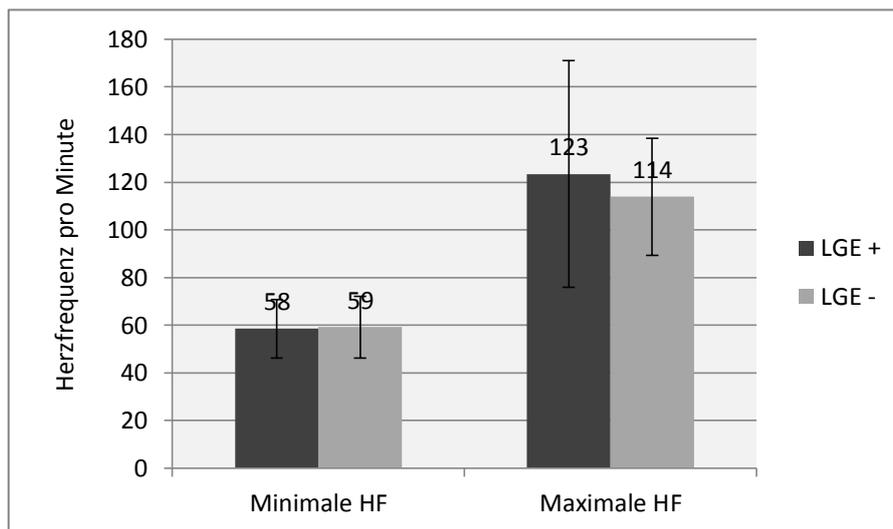


Abb. 22 Herzfrequenzen der LGE+ und LGE- Patienten. Die Aufzeichnung ging über 24 Stunden und ermittelt wurde für jeden Patienten die minimale und maximale Herzfrequenz. Die minimale HF betrug im Mittel 59 ± 12 bpm, die maximale lag im Durchschnitt bei 120 ± 32 bpm. Die minimale HF der LGE+ Patienten lag durchschnittlich bei 59 ± 12 bpm, die maximale bei 123 ± 48 bpm. Bei den LGE- Patienten lag die durchschnittliche minimale HF gering über der der LGE+ Patienten, bei 59 ± 13 bpm, die maximale unter dem Mittelwert der LGE+ Patienten bei 114 ± 25 bpm. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p > 0,05$). LGE+ Gruppe 25 Patienten, LGE- Gruppe 15 Patienten. HF = Herzfrequenz; bpm = beats per minute; LGE = Late Gadolinium Enhancement.

3.4 Vergleich der Befunde der MRT und des Langzeit-EKG

Die MRT und das EKG wurden meist innerhalb kurzer Zeit durchgeführt. Im Schnitt lag die Latenzzeit bei $1,2 \pm 3,1$ Monaten (Range 0-16 Monate).

3.4.1 Auftretenshäufigkeit von Arrhythmien bei LGE+ und LGE- Patienten

48% der Patienten mit LGE hatten mindestens eine Episode mit VT, 60% zeigten Couplets. Alle LGE+ Patienten, bis auf einen, hatten VES. Bei den LGE negativen Patienten hatten nur 33% der Patienten eine Episode VT. 47% hatten Couplets, jeder Patient wies mindestens eine VES auf. Die Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit der VT waren nicht signifikant (vgl. Abb. 23).

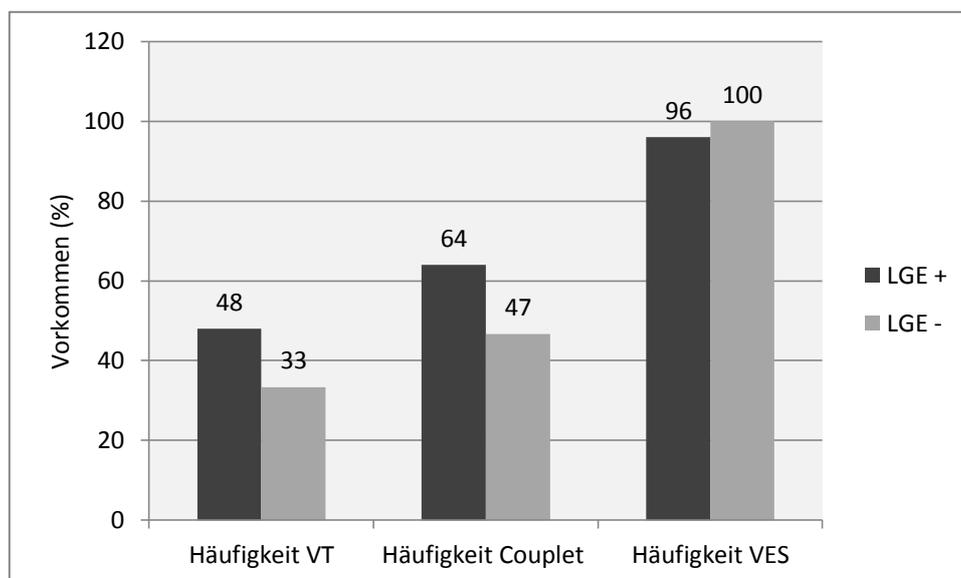


Abb. 23 Vorkommen der einzelnen Klassen von Arrhythmien im 12-Kanal Langzeit-EKG. Bei den LGE+ Patienten hatten 48% der Patienten VT, 64% zeigten Couplets. Ein LGE+ Patient hatte überhaupt keine HRST, daher werden bei den VES nur 96% erreicht. Die LGE- Patienten haben zu 33% VT-Episoden, 47% zeigten Couplets und 100% der Patienten hatte mindestens eine Extrasystole (VES). Die Unterschiede zwischen der LGE positiven und negativen Gruppe sind nicht signifikant. LGE+ Gruppe 25 Patienten, LGE- Gruppe 15 Patienten. LGE = Late Gadolinium Enhancement; VT = ventrikuläre Tachykardie; HRST = Herzrhythmusstörung; VES = ventrikuläre Extrasystole.

Ventrikuläre Tachykardien bei LGE+/- Patienten

Patienten mit LGE zeigten, wenn sie VT hatten, häufiger Episoden (durchschnittlich 1,4) als Patienten ohne LGE, die unter VT leiden (max. 1 Episode pro Patient) (Tabelle 11).

Tabelle 11 Analyse der VT-Häufigkeit bei LGE+/LGE-. In der LGE positiven Gruppe zeigten 12 von insgesamt 25 LGE positiven Patienten mindestens eine Episode einer VT, das sind 48%. Insgesamt traten in dieser Gruppe 17 Episoden auf, was durchschnittlich 1,4 Episoden pro Patient mit VT (n=12) ergibt. Bei den LGE negativen hatten 5 von insgesamt 15 Patienten einer VT-Episode, dies entspricht 33% aller LGE negativen Patienten. In dieser Gruppe hatte jedoch jeder Patient maximal eine VT. Patienten mit LGE und VT hatten im Schnitt also 1,42 VT Episoden, während die LGE negative Patienten mit VT nur maximal eine Episode einer VT in 24 Stunden hatten. Die LGE positiven Patienten hatten also, wenn sie VT zeigten, 42% mehr Episoden als die LGE negativen mit VT-Episoden. LGE = Late Gadolinium Enhancement; VT = ventrikuläre Tachykardie.

	LGE +	LGE -
Anzahl der Patienten mit VT	12	5
Anteil der Patienten mit VT	48%	33%
VT Episoden insgesamt	17	5
VT Episoden pro VT positivem Patient	1,4	1

Einzelne ventrikuläre Extrasystolen bei LGE+/- Patienten

Die Anzahl der aufgezeichneten einzelnen Extrasystolen (VES) wurde wie in 2.3.5 beschrieben in Klassen eingeteilt. Die meisten Patienten waren der Klasse 1 (< 30/h) zugeteilt. 80% der LGE positiven und 73% der LGE negativen Gruppe fanden sich in dieser Klasse wieder. In der höchsten Klasse 4 ($\geq 120/h$) waren dagegen 8% der LGE positiven und 27% der LGE negativen Patienten einzuordnen. Keiner der Unterschiede war signifikant (Abb. 24).

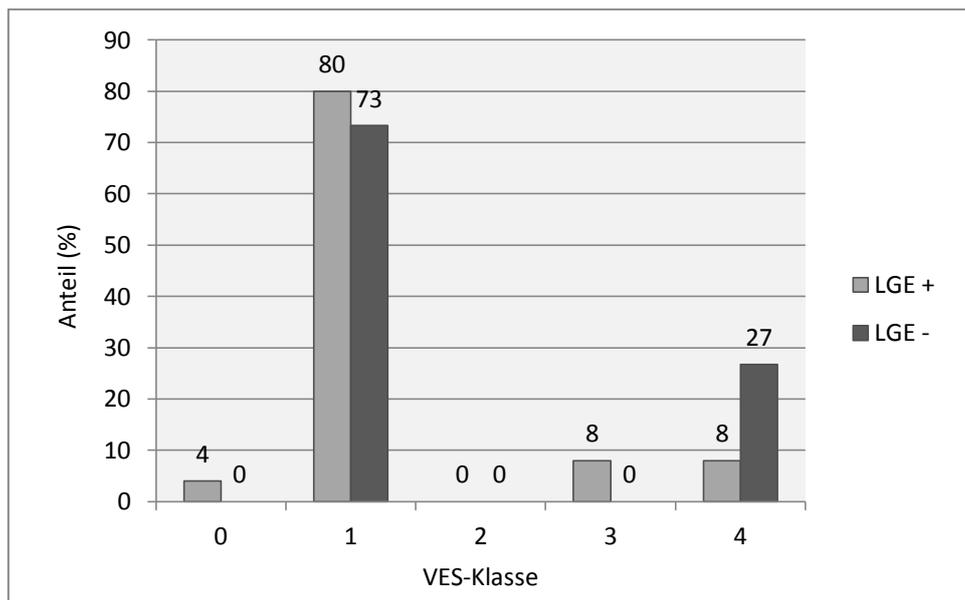


Abb. 24 Prozentualer Anteil der VES-Klassen bei LGE+ und LGE- Patienten. ($\leq 30/h$ Klasse 1, $>30/h, \leq 60/h$ Klasse 2, $>60/h, \leq 120/h$ Klasse 3, $>120/h$ Klasse 4). Es zeigt sich, dass LGE- Patienten in unserer Studie insgesamt eine höhere Anzahl an VES hatten als die LGE+ Patienten. Die Unterschiede waren nicht signifikant. LGE+ Gruppe 25 Patienten, LGE- Gruppe 15 Patienten. LGE = Late Gadolinium Enhancement; VES = ventrikuläre Extrasystole.

3.4.2 Übereinstimmung der Lokalisationen

Bei 24 der 25 LGE positiven Patienten wurden Herzrhythmusstörungen festgestellt. Die Auswertung der Übereinstimmung wurde mittels eines Testvergleichs durchgeführt. Dabei stellten die Kardio-MRT und das EKG je einen Test dar. Das Vorliegen eines LGE bzw. die Zuordnung des Segments als Ursprungsort einer Arrhythmie galt als positives Testergebnis. Bei Fehlen eines LGE bzw. keiner Zuordnung eines Arrhythmieursprungs im analysierten Segment war der Test negativ. Wenn im jeweiligen Segment beide Tests das gleiche Resultat (entweder beide positiv oder beide negativ) ergaben, wurde dies als eine Übereinstimmung gewertet. In 129/225 Segmenten (Abb. 25) wurde eine Kongruenz der Ergebnisse in den jeweiligen Segmenten gefunden, damit beträgt das percent of overall agreement (Po) 57,3%

Daraus ergibt sich ein Kappa-Wert von 0,227. Dies wird nach der Fleiss-Klassifizierung als eine schlechte Übereinstimmung gewertet.

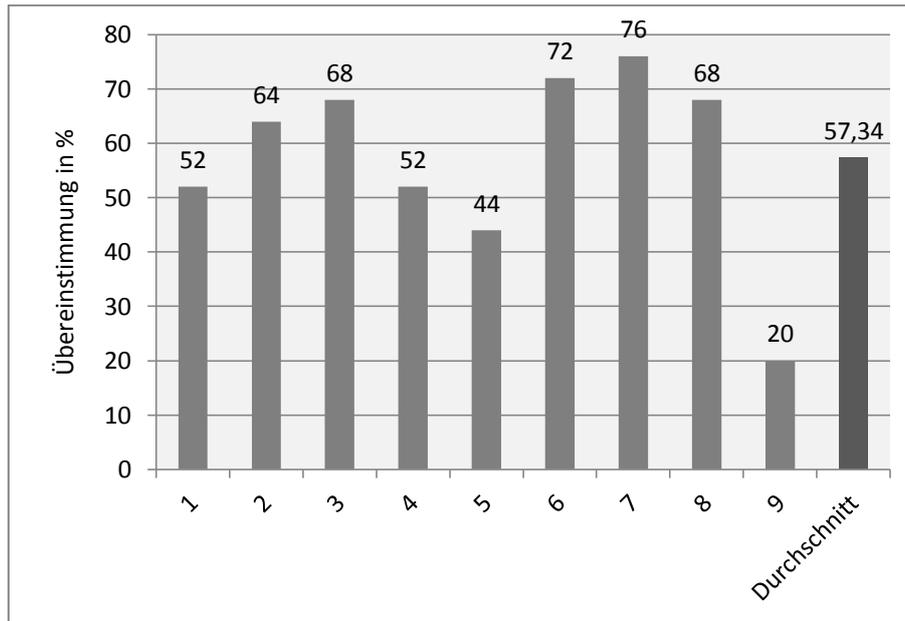


Abb. 25 Übereinstimmung der Kardio-MRT- und der EKG-Befunde. Für jedes Segment 1-9 ist der prozentuale Anteil der Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der Kardio-MRT und der Auswertung des EKG aufgetragen. Durchschnittlich ergibt sich eine Kongruenz von 57,34% (129/225 Segmenten). Kardio-MRT = kardiale Magnetresonanztomographie.

4 Diskussion

4.1 Die Befunde der kardialen Magnetresonanztomographie

In den letzten Jahren wurde in mehreren Studien gezeigt, dass man mittels kontrastverstärkter kardialer MRT Narbenareale im Myokard nachweisen kann [8, 54, 56, 58]. In der vorliegenden Studie fand man bei 25/40 Patienten (62,5%) ein LGE (LGE+), 15/40 Patienten (37,5%) wiesen dagegen keine späte Kontrastmittelanreicherung (LGE-) (Abb. 9) in der Kardio-MRT auf. In der Literatur werden LGE-Befunde bei 12-69% der Patienten mit DCM bzw. nicht-ischämischer Kardiomyopathie beschrieben [37, 43, 60, 64]. Die Ergebnisse dieser Studie stärken also die Vermutung, dass nicht alle Patienten mit NICM ein LGE aufweisen.

Die beiden Gruppen (LGE+/LGE-) unterscheiden sich weder im Durchschnittsalter, der Geschlechterverteilung, der NYHA-Klasse oder den Medikamenteneinnahmen signifikant voneinander (vgl. Tabelle 7, Tabelle 8). Auch in Bezug auf die linksventrikuläre Funktion zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit und der ohne LGE. Die LVEF der LGE+ Patienten lag bei 28,5% während die der LGE- Patienten durchschnittlich 34,6% betrug. Studien mit vergleichbaren Kollektiven und größerer Patientenzahl konnten ähnliche Ergebnisse zeigen. Assomull, Prasad et. al. fanden bei 101 DCM-Patienten eine durchschnittliche LVEF von 31% (Patienten mit LGE) vs. 38% (Patienten ohne LGE). Dies war ein signifikanter Unterschied. Bei Wu, Weiss et al. zeigten die 65 Studienpatienten mit NICM durchschnittliche eine LVEF von 22% (Patienten mit LGE) vs. 26% (Patienten ohne LGE). Cho, Park et al. stellten bei ihren 79 Patienten mit NICM eine durchschnittliche LVEF von 15% (Patienten mit LGE) vs. 28% (Patienten ohne LGE) fest [8, 69, 71].

Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass ein LGE zu einer schlechteren linksventrikulären Funktion führen könnte. Diese ist wiederum mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert [35].

Die meisten Patienten zeigten späte Kontrastmittelanreicherungen in gleich mehreren Segmenten. Die Lokalisation des LGE zeigte eine Häufung im basalen Septum des linken Ventrikels (Segment 9, Abb. 10). Dort konnte bei 88% der LGE positiven Patienten ein LGE detektiert werden. Weitere häufig betroffene Segmente waren das Segment 5 (mittventrikulär septal) und das Segment 1 (apikal) (vgl. Abb. 10). Nach Ventrikelabschnitten war der basale Abschnitt am häufigsten betroffen (vgl. Abb. 11). In Bezug auf die transversale Ebene fand sich eine deutliche Häufung in den septalen Abschnitten des Ventrikels (vgl. Abb. 12). Es kann somit vermutet werden, dass bei Patienten mit NICM im Falle einer Narbenbildung das basale Septum besonders häufig betroffen ist.

In der Literatur werden ähnliche Ergebnisse beschrieben. So findet sich in Studien mit DCM-Patienten eine Häufung des LGE im basalen Ventrikel [72, 78]. Die Lokalisation scheint aber tatsächlich vom Subtyp der NICM abzuhängen. So fand man bei Patienten einer Studie mit hypertropher Kardiomyopathie gehäuft ein septales LGE sowie ein LGE der hypertrophierten Areale [37, 79, 80]. Bei Myokarditis tritt Studien zu Folge ein LGE gehäuft in den lateralen Segmenten des linken Ventrikels auf [81, 82]. Die Studien mit DCM-Patienten bekräftigen also die hier gefundene Häufung eines basalen LGE. Die Lage des LGE scheint aber auch vom Kollektiv und seiner zu Grunde liegenden Erkrankung abhängen.

4.2 Die Analyse der Elektrokardiogramme

Von den 40 Patienten wurde bei 44% (n=17) mindestens eine Episode einer nsVT aufgezeichnet. 39 Patienten wiesen einzelne VES auf, 23 zeigten Coup-lets.

In der Literatur findet man für Patienten mit DCM bzw. nicht-ischämische Kardiomyopathie eine VT-Auftretenshäufigkeit zwischen 33 und 60% [10-15]. Die hier ermittelten Ergebnisse werden also durch die bisher publizierten Studien bekräftigt.

Die aufgezeichneten ventrikulären Tachykardien in unserer Studie waren alle monomorph und terminierten alle spontan nach maximal neun Schlägen. Es

handelt sich also um kurze, nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien. Diesen instabilen Arrhythmien liegt am ehesten eine fokale Automatie zu Grunde. Reentrytachykardien zeigen charakteristischerweise länger andauernde tachykardische Episoden, da diese stabiler sind. Laut Literatur sind Reentrytachykardien bei Patienten mit NICM häufiger [17]. In dieser Studie konnten möglicherweise auf Grund des kurzen Beobachtungszeitraumes von 24 Stunden keine Reentrytachykardien aufgezeichnet werden.

Als Ausgangssegment der Arrhythmien zeigte sich eine Häufung mittventrikulär, 56,8% aller als Ursprungsort klassifizierten Segmente lagen in diesem Abschnitt. Betrachtet man nur die VT, so kommen bei je 29,4% aller Patienten mit VT diese aus Segment 2 (mittventrikulär anterior) und aus Segment 4 (mittventrikulär inferior). Damit sind die mittventrikulären Segmente häufig betroffen, die basalen hingegen kaum. Dies lässt vermuten, dass die mittventrikulären Abschnitte häufiger der Ursprungsort für ventrikuläre Arrhythmien sind. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu anderen Publikationen. In einer Studie mit NICM-Patienten von Hsia, Callans et. al kamen 88% aller insgesamt registrierten VT (50 von 57) aus basalen Abschnitten des linken Ventrikels [83]. Allerdings handelt es sich in dieser Studie um induzierte VT. Der Unterschied zu den Ergebnissen unserer Studie mit einer Häufung des Ursprungsorts in den mittventrikulären Segmenten könnte zum einen dieser Tatsache geschuldet sein. Zum anderen bezog sich die Studie von Hsia, Callans et. al. generell auf Patienten mit NICM und nicht nur auf den Subtyp der DCM.

Patienten mit LGE unterscheiden sich in unserem Kollektiv hinsichtlich der QRS-Dauer (Abb. 21) und der minimalen sowie maximalen Herzfrequenz nicht signifikant von Patienten ohne LGE in der MRT (Abb. 22).

4.3 Korrelation der Befunde der Magnetresonanztomographie und der Elektrokardiogramme

Bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie konnte bereits gezeigt werden, dass ein LGE mit einem erhöhten Auftreten von spontanen und induzierbaren ventrikulären Arrhythmien assoziiert ist. Damit scheint eine solche späte Kon-

trastmittelanreicherung mit einem gesteigerten Risiko für einen kardial bedingten Tod einherzugehen [8, 29, 32, 69, 84, 85].

Bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie ist weniger bekannt über die Bedeutung von Narbenarealen, welche sich als Late Gadolinium Enhancement demarkieren. Es gibt allerdings auch hier Hinweise, dass ein LGE mit dem gehäuftem Auftreten von VT oder einer verschlechterten Prognose assoziiert sein könnte [60]. In der vorliegenden Studie hatten 48% der LGE-positiven Patienten mindestens eine Episode einer nsVT, von den LGE-negativen Patienten zeigten nur 33% eine nsVT im 24-Stunden Langzeit-EKG. Die LGE-positiven Patienten, welche eine VT hatten, hatten 42% mehr Episoden mit ventrikulären Tachykardien als Patienten ohne LGE (Tabelle 11). In dieser Studie hatten Patienten mit einem in der MRT identifizierten Narbenareal also häufiger VT als Patienten ohne LGE. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. In der Literatur jedoch werden die höheren Inzidenzen an VT bei LGE-positiven Patienten bestätigt. In einer Studie von Yokokawa, Tada et. al. fand sich eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein und der Ausdehnung eines LGE mit dem Auftreten spontaner VT bei DCM-Patienten. Diese war jedoch nicht signifikant. Die Studie schloss auch nur 29 Patienten mit DCM ein [72]. Andere Studien mit größeren Patientenzahlen verwendeten kardiale Ereignisse als Endpunkt und nicht die Registrierung spontaner VT. Dennoch zeigen sie die Assoziation eines LGE mit einem schlechteren kardialen Outcome. Dieses ist möglicherweise auf Rhythmusereignisse zurückzuführen. In einer Studie von Wu, Weiss et. al. mit insgesamt 65 Patienten hatten 44% der Patienten mit LGE Ereignisse wie eine Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder einen kardial bedingten Tod. 15% der Patienten mit LGE hatten eine adäquate Schockabgabe ihres ICD als Korrelat einer stattgehabten lebensbedrohlichen Arrhythmie. Nur 8% der Patienten ohne ICD hatten einen adäquaten Schock erlitten, keiner wurde rehospitalisiert oder starb einen kardial bedingten Tod im Beobachtungszeitraum [8]. Das erhöhte Auftreten arrhythmischer Ereignisse wird auch durch Assomull, Prasad et. al. bestätigt. In ihrer Studie mit 101 DCM Patienten hatten 4,5% der Patienten mit LGE eine anhaltende Tachykardie mit nachfolgender Hospitalisierung erlitten. Demgegenüber wurde bei keinem der Patienten ohne LGE ein

solches Ereignis registriert [69]. Cho, Park et. al analysierten 79 NICM-Patienten. Sie registrierten bei 31% der Patienten mit LGE kardiale Ereignisse. Bei den LGE-negativen Patienten waren es nur 2,7% [71]. Die erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit von kardialen Ereignissen und spontanen VT könnte bedeuten, dass die Patienten auch ein höheres Risiko für einen PHT haben [46].

Der exakte Mechanismus der Pathogenese der ventrikulären Arrhythmien und deren Assoziation mit dem LGE sind noch unklar. Zu diskutieren gilt, dass die fibrotischen Veränderungen, detektiert durch ein LGE, zu einer schlechteren Funktion des linken Ventrikels führen könnten. In unserer Studie konnten wir nur einen nicht signifikanten Unterschied bzgl. der LVEF zeigen. Dies könnte an einer zu geringen Fallzahl liegen. Assomull, Prasad et. fanden in einer Studie mit 101 DCM Patienten einen signifikanten Unterschied der LVEF bei Patienten mit vs. ohne LGE [69]. Eine schlechtere Pumpfunktion würde wiederum mit einem erhöhten Risiko für arrhythmische Ereignisse wie VT und damit einen kardial bedingten Tod einhergehen [40, 86]. Dies bekräftigt die Indikationsstellung für einen ICD an Hand des Schweregrades der LVEF. Allerdings zeigte in unserer Studie auch ein Drittel der LGE-negativen Patienten VT-Episoden.

Es könnte sein, dass die Fibrosierung im Rahmen einer NICM das Myokard vulnerabler für bösartige Arrhythmien macht und ein LGE, wie auch die LVEF, somit einen Surrogatparameter für das Risiko eines plötzlichen Herztodes darstellt. Möglicherweise handelt es sich jedoch bei der späten Kontrastmittelanreicherung um den tatsächlichen Ursprung von Arrhythmien und damit das Substrat für eine fokale Automatie und somit für lebensbedrohliche Arrhythmien. Dieser Mechanismus könnte die Tatsache erklären, dass Patienten mit LGE eine schlechtere Prognose aufweisen als Patienten ohne LGE [60]. Wenn die Signalalteration in der MRT nicht nur ein Surrogatparameter zur ICD-Indikation sein sollte, sondern darüber hinaus das tatsächliche Substrat für die lebensbedrohlichen HRST ist, hätte das eine ungemein große diagnostische, prognostische und therapeutische Bedeutung.

4.3.1 Late Gadolinium Enhancement als Ursprungsort von Arrhythmien

Bei 25 Patienten der Studie lag ein LGE vor, davon zeigten 24 Patienten ventrikuläre Arrhythmien im 24-Stunden Langzeit-EKG. In der Fleiss' Kappa Analyse der Übereinstimmung des MRT-Befundes mit der EKG-Analyse jedes einzelnen Segments zeigte sich eine Übereinstimmung von insgesamt 57,34% (Abb. 25). Bei einigen Patienten konnte die HRST also dem Segment zugeordnet werden, welches auch von einem LGE betroffen ist. Möglicherweise wurde hier das LGE-Areal als das Substrat eben genau dieser Arrhythmie identifiziert. Es handelt sich dabei allerdings nur um geringe Übereinstimmung. Ein nicht zu verachtender Teil der VT stammt aus anderen Bereichen des Myokards. Die schlechte Übereinstimmung könnte der Tatsache geschuldet sein, dass wir nur kurze, nicht-anhaltende VT, die wahrscheinlich durch eine fokale Automatie entstanden sind, registrieren konnten. Möglicherweise würden die Befunde des Ursprungs der HRST mit der Lage des LGE bei ventrikulären Reentrytachykardien korrelieren. Diese waren jedoch in unserem Kollektiv nicht beobachtbar, was möglicherweise an einer zu kurzen Beobachtungsdauer liegt.

Yokokawa, Tada et. al. untersuchten 18 DCM-Patienten mit anhaltenden VT. Es zeigte sich, dass bei 78% der Patienten am VT-Ursprungsort mittels MRT ein nicht-transmurales Narbengewebe nachgewiesen werden konnte. Dies lässt vermuten, dass das Vorhandensein und die Lokalisation eines LGE den Ursprungsort von anhaltenden VT vorhersagen könnte [56]. Bei DCM Patienten mit transmuralen Narben gelang ihnen diese Korrelation allerdings nur in 6% der Fälle [56]. Dieser Befund weist darauf hin, dass es wichtig ist, die Beschaffenheit bzw. Lage der Narbe innerhalb der Myokardwand zu bestimmen. Dieser Aspekt sollte also in folgenden Studien beachtet werden. Möglicherweise erklärt auch die fehlende morphologische Unterteilung der Narben in unsere Studie den geringen Übereinstimmungswert der LGE-Lokalisation mit dem VT-Ursprung im EKG.

Auch die Tatsache, dass meist mehrere Segmente gleichzeitig von einem LGE betroffen sind, lässt daran zweifeln, ob ein LGE ein spezifischer Parameter sein kann, um Hinweise auf die Lokalisation des Ursprungs einer Herzrhythmusstörung zu geben.

4.4 Konsequenzen & Ausblick

In dieser Studie sollte geklärt werden, in wieweit das Vorhandensein eines LGE mit dem Auftreten von HRST assoziiert ist. Weiterhin sollte geprüft werden, ob eventuell sogar der Ursprungsort dieser HRST dem Areal eines LGE zuzuordnen ist und es sich somit um das Substrat handeln könnte. Die Ergebnisse der Studie weisen zum einen darauf hin, dass NICM Patienten mit einem LGE ein erhöhtes Risiko für spontane, ventrikuläre, höhergradige Arrhythmien haben. Diese gehen mit einem schlechteren Outcome einher. Zum anderen lassen sie die Vermutung zu, dass das LGE möglicherweise nicht nur das morphologische Narbenareal darstellt, sondern auch elektrophysiologisch relevant sein könnte. Dies hat große therapeutische Konsequenz, zum Beispiel in Hinblick auf eine ICD-Implantation. Die präoperative Narbenidentifizierung und -lokalisierung vor einer ICD-Implantation ist durchaus sinnvoll um eine effektiveres Platzieren für die Sonden planen zu können. Denkbar wäre auch die Ablation des arrhythmogenen Areals mittels eines Herzkatheters. Zu Bedenken gilt aber, dass der myokardiale Umbau ein dynamischer Prozess ist, der eine zeitnahe und regelmäßige Reevaluation erfordert.

Um die vorliegenden Ergebnisse zu verifizieren und die Vermutung einer Korrelation der LGE-Areale im Zusammenhang mit den ventrikulären Arrhythmien zu bestätigen sind weitere Studien mit einem größeren Kollektiv und genauere Klassifizierung der Narben nötig.

4.5 Limitationen der Studie

Das Kollektiv der Studie umfasste 40 Patienten mit NICM und ist damit relativ klein. Auch der genaue Beginn der Erkrankung kann oft nicht erfasst bzw. rekonstruiert werden.

Laut einer Studie von Ricciardi ist das kontrastmittelverstärkte MRT das sensitivste Verfahren, um auch kleine fibrotische Bezirke darzustellen, die anderen Verfahren entgehen [58]. Bei der Kardio-MRT-Untersuchung unserer Studie wurden die klinischen Standardsequenzen mit Lang- und Kurzachsenschnitten verwendet, bei denen keine exakte volumetrische Analyse der Fibrose möglich

ist. So kann es aufgrund der technischen Gegebenheiten der Sequenzen vorkommen, dass kleine fibrotische Areale übersehen werden.

Allerdings haben vorherige Studien auch gezeigt, dass beim LGE vor allem das Vorhandensein und weniger das Ausmaß prognostisch relevant ist [8].

Das 12-Kanal Langzeit-EKG wurde über höchstens 24 Stunden aufgezeichnet. Dabei ist fraglich, ob diese Zeit ausreicht, eine repräsentative Anzahl von HRST aufzuzeichnen und auszuwerten. Patienten mit selten auftretenden VT werden übersehen. Möglicherweise ist auch die kurze Ableitungsdauer der Grund, dass keine anhaltenden ventrikulären Tachykardien im Sinne von Reentrytachykardien registriert werden konnten.

Bei der Zuordnung der Morphologie der HRST gibt es auch Limitationen. So sind vor allem apikale Lokalisationen schwer zu bestimmen. Da das apikale Segment relativ groß gewählt wurde, ist eine falsche Zuordnung wenig wahrscheinlich. Allerdings ist vorstellbar, dass eine saubere Trennung der Zuordnung zwischen Segment 1 zu 2 oder 3 nicht sicher möglich war, wenn ein überdrehter Linkslagetyp vorlag.

Aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums waren außerdem keine Follow-up Untersuchungen und damit keine Reevaluierung der Krankheitsverläufe möglich. Somit konnten auch keine kardialen Ereignisse, Rehospitalisierungen oder ICD-Schockabgaben registriert werden, welche eine prognostische Relevanz hätten.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie, welche in der kardialen Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) ein Late Gadolinium Enhancement zeigen (LGE), häufiger von ventrikulären Arrhythmien betroffen sind, als Patienten ohne LGE und ob diese Arrhythmien ihren Ursprung im Areal des LGE haben.

Dazu wurden 40 Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie in die Studie eingeschlossen. Bei allen wurde eine kardiale MRT sowie ein 24-Stunden Oberflächen-Langzeit-EKG durchgeführt.

Bei 25 Patienten (62,5%) wurde in der Magnetresonanztomographie eine späte Kontrastmittelanreicherung gefunden und deren Lage bestimmt. Das jeweilige EKG wurde hinsichtlich des Auftretens von Rhythmusstörungen analysiert. 48% der Patienten mit LGE hatten mindestens eine Episode einer nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardie, hingegen waren nur 33,3% der Patienten ohne LGE von einer solchen hochgradigen Herzrhythmusstörung betroffen. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Anhaltende Rhythmusstörungen, die einen narbenabhängigen Reentrymechanismus vermuten lassen, kamen im Beobachtungszeitraum nicht vor.

Bei Patienten mit einer Rhythmusstörung wurde der Ursprungsort der jeweils höchstgradigen Arrhythmie bestimmt. Hinsichtlich der Befunde aus der Segmentanalyse der MRT und des EKG ergab sich aber keine signifikante Übereinstimmung gemäß der Fleiss Kappa-Analyse zwischen dem Ursprungsort der Arrhythmie und der Lokalisation des LGE. Weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven sind notwendig, um die Relevanz des LGE als Arrhythmiesubstrat zu klären.

6 Verzeichnisse

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 EKG Aufzeichnung einer nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardie	4
Abb. 2 Pathomechanismus einer Reentrytachykardie [23].....	5
Abb. 3 Echokardiographie eines Patienten mit hochgradig eingeschränkter Ventrikel- funktion [36].....	7
Abb. 4 Kardio-MRT mit septalem LGE eines Patienten mit DCM aus der Studie.....	10
Abb. 5 Unterschiedliche Verteilungsmuster des LGE bei NICM [68].	11
Abb. 6 Herleitung der Studienkohorte.....	16
Abb. 7 Einteilung des linken Ventrikels	17
Abb. 8 Häufigkeit der einzelnen NYHA-Stadien in der Studienpopulation.	24
Abb. 9 Anzahl der Patienten mit LGE bzw. ohne LGE.....	26
Abb. 10 Anteil an Patienten mit LGE im jeweiligen Segment an allen Patienten mit LGE.....	27
Abb. 11 Verteilung LGE positiver Segmente nach Ventrikelabschnitten.	28
Abb. 12 Verteilung LGE positiver Segmente nach Ventrikelabschnitten.	28
Abb. 13 Verteilung der NYHA Klassen nach LGE+/LGE-.	30
Abb. 14 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach LGE+/LGE-.	31
Abb. 15 Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser bei LGE+/LGE-.	32
Abb. 16 Häufigkeit der Arrhythmien in der Studienpopulation.....	34
Abb. 17 Nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie (nsVT) im 12-Kanal EKG.....	35
Abb. 18 Anteil an Patienten mit HRST im jeweiligen Segment an allen Patienten mit HRST.	36
Abb. 19 Verteilung der Ursprungssegmente nach Ventrikelabschnitten.	37
Abb. 20 QRS-Dauer (MW) während Sinusrhythmus und der HRST.	37
Abb. 21 Die QRS-Dauer während des Sinusrhythmus und der HRST nach LGE+/LGE-	38
Abb. 22 Herzfrequenzen der LGE+ und LGE- Patienten.....	39
Abb. 23 Vorkommen der einzelnen Klassen von Arrhythmien im 12-Kanal Langzeit- EKG.	40
Abb. 24 Prozentualer Anteil der VES-Klassen bei LGE+ und LGE- Patienten.....	42

Abb. 25 Übereinstimmung der Kardio-MRT- und der EKG-Befunde.....43

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung der primäre Kardiomyopathien nach Ätiologie.....2

Tabelle 2 Klassifikation von Arrhythmien.20

Tabelle 3 Klassifizierung der VES Anzahl/h.21

Tabelle 4 Alter und Geschlechterverteilung in der Studienkohorte.....23

Tabelle 5 Kardiale Parameter der Patienten.....24

Tabelle 6 Medikamentöse Therapie am Entlasstag25

Tabelle 7 Alter und Geschlecht der Studienteilnehmer nach LGE+/LGE-.29

Tabelle 8 Linksventrikuläre Parameter nach LGE+/LGE-Gruppe.....30

Tabelle 9 Medikamente der Studienpatienten am Entlasstag nach LGE+/LGE-.33

Tabelle 10 Häufigkeit der VES in Klassen eingeteilt.35

Tabelle 11 Analyse der VT-Häufigkeit bei LGE+/LGE-.....41

6.3 Literaturverzeichnis

1. Maron, B.J., et al., *Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention*. *Circulation*, 2006. 113(14): p. 1807-16.
2. Hamilton, R.M. and E.R. Azevedo, *Sudden cardiac death in dilated cardiomyopathies*. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, 2009. 32 Suppl 2: p. S32-40.
3. Sandstede J, K.K., Kivelitz D, et al., *Klinischer Einsatz von MRT und CT in der Herzdiagnostik*. *Dtsch Arztebl*, 2002. 99: p. 1892–1897.
4. Richardson, P., et al., *Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies*. *Circulation*, 1996. 93(5): p. 841-2.
5. Taylor, M.R., E. Carniel, and L. Mestroni, *Cardiomyopathy, familial dilated*. *Orphanet journal of rare diseases*, 2006. 1: p. 27.
6. Manfred Thelen, R.E., Karl-Friedrich Kreitner, Jörg Barkhausen, *Bildgebende Kardiodiagnostik: Cardiac Imaging mit MRT, CT und anderen Verfahren*. 1 ed, ed. R.E. Manfred Thelen, Karl-Friedrich Kreitner, Jörg Barkhausen 2007: Thieme, Stuttgart. 301.
7. Sysi-Aho, M., et al., *Serum lipidomics meets cardiac magnetic resonance imaging: profiling of subjects at risk of dilated cardiomyopathy*. *PLoS one*, 2011. 6(1): p. e15744.
8. Wu, K.C., et al., *Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008. 51(25): p. 2414-21.
9. Dickstein, K., et al., *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*. *European heart journal*, 2008. 29(19): p. 2388-442.
10. Huang, S.K., J.V. Messer, and P. Denes, *Significance of ventricular tachycardia in idiopathic dilated cardiomyopathy: Observations in 35 patients*. *The American journal of cardiology*, 1983. 51(3): p. 507-512.

11. Meinertz, T., et al., *Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy*. The American journal of cardiology, 1984. 53(7): p. 902-907.
12. von Olshausen, K., et al., *Ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy*. British heart journal, 1984. 51(2): p. 195-201.
13. Boriani, G., et al., *Characteristics of ventricular tachyarrhythmias occurring in ischemic versus nonischemic patients implanted with a biventricular cardioverter-defibrillator for primary or secondary prevention of sudden death*. American heart journal, 2006. 152(3): p. 527.e1-527.e11.
14. Streitner, F., et al., *Comparison of Ventricular Tachyarrhythmia Characteristics in Patients With Idiopathic Dilated or Ischemic Cardiomyopathy and Defibrillators Implanted for Primary Prevention*. Clinical Cardiology, 2011. 34(10): p. 604-609.
15. Becker, R., et al., *Role of nonsustained ventricular tachycardia and programmed ventricular stimulation for risk stratification in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. Basic Res Cardiol, 2003. 98(4): p. 259-66.
16. Hsia, H.H. and F.E. Marchlinski, *Characterization of the electroanatomic substrate for monomorphic ventricular tachycardia in patients with nonischemic cardiomyopathy*. Pacing Clin Electrophysiol, 2002. 25(7): p. 1114-27.
17. Delacretaz, E., et al., *Mapping and Radiofrequency Catheter Ablation of the Three Types of Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardia in Nonischemic Heart Disease*. Journal of cardiovascular electrophysiology, 2000. 11(1): p. 11-17.
18. Hoffmann, E., Steinbeck G., *Zelluläre elektrophysiologische Grundlagen der Arrhythmogenese*. Interventionelle kardiale Elektrophysiologie. , 2002. Springer, Berlin: p. Seite 8.
19. Brunckhorst, C., Duru F., Scharf, Ch., Schalcher, Ch., R. Candinas, *Übersichtsartikel Ventrikuläre Tachykardien*. Praxis, 2001. 24; 90: p. 1073.
20. Markowitz, S.M. and B.B. Lerman, *Mechanisms of focal ventricular tachycardia in humans*. Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society, 2009. 6(8, Supplement): p. S81-S85.
21. Hsia, H.H. and F.E. Marchlinski, *Electrophysiology studies in patients with dilated cardiomyopathies*. Cardiac electrophysiology review, 2002. 6(4): p. 472-81.
22. Sweeney, M.O., *Antitachycardia pacing for ventricular tachycardia using implantable cardioverter defibrillators*. Pacing Clin Electrophysiol, 2004. 27(9): p. 1292-305.

23. Brunckhorst, C. and E. Delacretaz, *Kammertachykardien - Ätiologie, Mechanismen, Therapie*. Therapeutische Umschau, 2004. 61(4): p. 257-264.
24. Michael O. Sweeney, C.R., Cardiac Arrhythmia Service, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts and *Antitachycardia Pacing for Ventricular Tachycardia: Termination of Reentrant VT by a Pacing Stimulus*. Pacing Clin Electrophysiol., 2004. 27(9).
25. Fishman, G.I., et al., *Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop*. Circulation, 2010. 122(22): p. 2335-48.
26. Zipes, D.P. and H.J. Wellens, *Sudden cardiac death*. Circulation, 1998. 98(21): p. 2334-51.
27. Stevenson, W.G., et al., *Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction*. Circulation, 1993. 88(6): p. 2953-61.
28. Towbin, J.A. and N.E. Bowles, *The failing heart*. Nature, 2002. 415(6868): p. 227-33.
29. Boye, P., et al., *Prediction of Life-Threatening Arrhythmic Events in Patients With Chronic Myocardial Infarction by Contrast-Enhanced CMR*. JACC. Cardiovascular imaging, 2011. 4(8): p. 871-9.
30. Park, S., et al., *Delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging is useful in predicting functional recovery of nonischemic left ventricular systolic dysfunction*. Journal of cardiac failure, 2006. 12(2): p. 93-9.
31. Bailey, J.J., et al., *Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction*. Journal of the American College of Cardiology, 2001. 38(7): p. 1902-11.
32. Roes, S.D., et al., *Infarct Tissue Heterogeneity Assessed With Contrast-Enhanced MRI Predicts Spontaneous Ventricular Arrhythmia in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Implantable Cardioverter-Defibrillator / CLINICAL PERSPECTIVE*. Circulation: Cardiovascular Imaging, 2009. 2(3): p. 183-190.
33. Pogwizd, S.M., J.P. McKenzie, and M.E. Cain, *Mechanisms underlying spontaneous and induced ventricular arrhythmias in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. Circulation, 1998. 98(22): p. 2404-14.
34. Coughlin, S.S., et al., *Predictors of Mortality from Idiopathic Dilated Cardiomyopathy in 356,222 Men Screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial*. American Journal of Epidemiology, 1994. 139(2): p. 166-172.
35. Miura, K., et al., *Prognosis and prognostic factors in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Japan*. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society, 2008. 72(3): p. 343-8.

36. Gunia, S., *Retrospektive Analyse der Arrhythmieereignisse und der Mortalitätsdaten von Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie und einem implantierten Kardioverter/Defibrillator*. Medizinische Dissertation, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, 2004.
37. Hombach, V., et al., *Die Rolle der Kardio-MRT bei Diagnose und Prognosebeurteilung der Herzinsuffizienz*. Herz, 2011. 36(2): p. 84-93.
38. Amiya, E., et al., *Prolonged QRS duration and severity of mitral regurgitation are unfavorable prognostic markers of heart failure in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy*. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society, 2006. 70(1): p. 57-62.
39. Bellenger, N.G., et al., *Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. Are they interchangeable?* European heart journal, 2000. 21(16): p. 1387-1396.
40. Buxton, A.E., et al., *Left ventricular ejection fraction for sudden death risk stratification and guiding implantable cardioverter-defibrillators implantation*. Journal of cardiovascular pharmacology, 2010. 55(5): p. 450-5.
41. Pauschinger, M., et al., *Inflammation, ECG changes and pericardial effusion: whom to biopsy in suspected myocarditis?* Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society, 2006. 95(11): p. 569-83.
42. Magnani, J.W. and G.W. Dec, *Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment*. Circulation, 2006. 113(6): p. 876-90.
43. Zimmermann, O., et al., *Myocardial biopsy findings and gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in dilated cardiomyopathy*. European journal of heart failure : journal of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology, 2006. 8(2): p. 162-6.
44. Cooper, L.T., et al., *The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease A Scientific Statement From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. Journal of the American College of Cardiology, 2007. 50(19): p. 1914-1931.
45. Tonnis, T. and K.H. Kuck, *[Limitations and possibilities of noninvasive risk stratification for sudden cardiac death]*. Herz, 2009. 34(7): p. 506-16.

46. Goldberger, J.J., et al., *American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. A scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention*. Journal of the American College of Cardiology, 2008. 52(14): p. 1179-99.
47. Salerno-Uriarte, J.A., et al., *Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA Study*. Journal of the American College of Cardiology, 2007. 50(19): p. 1896-904.
48. Baravelli, M., et al., *Combined prognostic value of peak O(2) uptake and microvolt level T-wave alternans in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. International journal of cardiology, 2007. 121(1): p. 23-9.
49. Pennell, D., *Cardiovascular magnetic resonance*. Heart, 2001. 85(5): p. 581-589.
50. Assomull, R.G., D.J. Pennell, and S.K. Prasad, *Cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of heart failure*. Heart, 2007. 93(8): p. 985-92.
51. Bellenger, N.G., et al., *Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance*. Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, 2000. 2(4): p. 271-8.
52. Zhen, Z. and J. Xie, *Development of manganese-based nanoparticles as contrast probes for magnetic resonance imaging*. Theranostics, 2012. 2(1): p. 45-54.
53. Kim, R.J., et al., *Relationship of elevated ²³Na magnetic resonance image intensity to infarct size after acute reperfused myocardial infarction*. Circulation, 1999. 100(2): p. 185-92.
54. Hombach, V., et al., *[The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of patients with heart failure]*. Herz, 2011. 36(2): p. 84-93.
55. Mahrholdt, H., Wagner, A., Judd, R. M., Sechtem, U., Kim, R. J., *Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies*. Eur Heart J, 2005. 26(15): p. 1461-74.
56. Yokokawa, M., et al., *Nontransmural scar detected by magnetic resonance imaging and origin of ventricular tachycardia in structural heart disease*. Pacing and clinical electrophysiology : PACE, 2009. 32 Suppl 1: p. S52-6.

57. Assomull, R.G., et al., *The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries*. *European heart journal*, 2007. 28(10): p. 1242-9.
58. Ricciardi, M.J., et al., *Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation*. *Circulation*, 2001. 103(23): p. 2780-3.
59. Casolo, G., et al., *Identification of the ischemic etiology of heart failure by cardiovascular magnetic resonance imaging: diagnostic accuracy of late gadolinium enhancement*. *Am Heart J*, 2006. 151(1): p. 101-8.
60. Bello, D., et al., *Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy*. *Circulation*, 2003. 108(16): p. 1945-53.
61. Valle-Munoz, A., et al., *Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance identifies coronary artery disease as the aetiology of left ventricular dysfunction in acute new-onset congestive heart failure*. *Eur J Echocardiogr*, 2009. 10(8): p. 968-74.
62. Wu, E., et al., *Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction*. *Lancet*, 2001. 357(9249): p. 21-8.
63. Hombach, V., et al., *Electrocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging parameters as predictors of a worse outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. *Eur Heart J*, 2009. 30(16): p. 2011-8.
64. McCrohon, J.A., et al., *Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance*. *Circulation*, 2003. 108(1): p. 54-9.
65. Soriano, C.J., et al., *Late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance identifies patients with standardized definition of ischemic cardiomyopathy: a single centre experience*. *Int J Cardiol*, 2007. 116(2): p. 167-73.
66. Zimmermann, O., et al., *Myocardial biopsy findings and gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in dilated cardiomyopathy*. *Eur J Heart Fail*, 2006. 8(2): p. 162-6.
67. Satoh, H.M.S., Kenichiro Suwa, Takeji Saitoh, Mamoru Nobuhara, Masao Saotome, Tsuyoshi Urushida, Hideki Katoh and Hideharu Hayashi., *Distribution of late gadolinium enhancement in various types of cardiomyopathies: Significance in differential diagnosis, clinical features and prognosis*. *World J Cardiol*, 2014. 6: p. 585–601.
68. Machii, M., et al., *Distribution of late gadolinium enhancement in end-stage hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy: Differential diagnosis and prediction of cardiac outcome*. *Magnetic resonance imaging*, 2014. 32(2): p. 118-124.

69. Assomull, R.G., et al., *Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy*. Journal of the American College of Cardiology, 2006. 48(10): p. 1977-85.
70. Kono, A.K., et al., *Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging: is it associated with a higher incidence of nonsustained ventricular tachycardia in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy?* Japanese journal of radiology, 2010. 28(5): p. 355-61.
71. Cho, J.R., et al., *Delayed enhancement magnetic resonance imaging is a significant prognostic factor in patients with non-ischemic cardiomyopathy*. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society, 2010. 74(3): p. 476-83.
72. Yokokawa, M., et al., *The characteristics and distribution of the scar tissue predict ventricular tachycardia in patients with advanced heart failure*. Pacing and clinical electrophysiology : PACE, 2009. 32(3): p. 314-22.
73. Nazarian, S., et al., *Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy*. Circulation, 2005. 112(18): p. 2821-5.
74. Cerqueira, M.D., *Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart: A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association*. Circulation, 2002. 105(4): p. 539-542.
75. Raphael, C., et al., *Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure*. Heart, 2007. 93(4): p. 476-482.
76. Seizer, P., et al., *Electrophysiological characterization of scars detected by contrast enhanced magnetic resonance imaging in patients with non-ischemic cardiomyopathy*. International journal of cardiology, 2012.
77. Wellens, H.J., *Ventricular tachycardia: diagnosis of broad QRS complex tachycardia*. Heart, 2001. 86(5): p. 579-585.
78. Senthilkumar A, M.M., Shenoy C, et al., *Identifying the etiology: a systematic approach using delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance*. Heart Failure Clin 2009. 5: p. 349–367.
79. Moon JC, R.E., Sheppard MN et al., *the histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(12): p. 2260–2264.
80. Choudhury L, M.H., Wagner A et al., *Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2002. 40: p. 2156–2164.
81. Marholdt H, G.C., Wagner A et al., *Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology*. Circulation, 2004. 109: p. 1250-1258.

82. Marholdt H, W.A., Deluigi CC et al *Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis*. *Circulation*, 2006. 114: p. 1581-1590.
83. Hsia, H.H., D.J. Callans, and F.E. Marchlinski, *Characterization of Endocardial Electrophysiological Substrate in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy and Monomorphic Ventricular Tachycardia*. *Circulation*, 2003. 108(6): p. 704-710.
84. Wijnmaalen, A.P., et al., *Head-to-head comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging and electroanatomical voltage mapping to assess post-infarct scar characteristics in patients with ventricular tachycardias: real-time image integration and reversed registration*. *European heart journal*, 2011. 32(1): p. 104-114.
85. Schmidt, A., et al., *Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction*. *Circulation*, 2007. 115(15): p. 2006-14.
86. Bardy, G.H., et al., *Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure*. *The New England journal of medicine*, 2005. 352(3): p. 225-37.

7 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen herzlich bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Jürgen Schreieck für die freundliche Überlassung dieses Themas. Ich möchte mich bei ihm für die fachliche Beratung, die Unterstützung und die anregende Kritik bedanken.

Besonderer Dank gilt auch meinem Betreuer Herrn Dr. med. Peter Seizer. Er hat mir bei der Durchführung der Studie und der Erstellung der Arbeit jederzeit kompetent und hilfreich zur Seite gestanden. Für seine Motivation, die Förderung und die konstruktiven Kritik bin ich ihm sehr dankbar.

Herrn Prof. Dr. med. Meinrad Gawaz danke ich für die Annahme als Doktorandin in seiner Abteilung und die Schaffung der Voraussetzungen, welche diese Arbeit ermöglicht haben.

Für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung während der Anfertigung dieser Dissertation und der Freundschaft seit dem Studium danke ich meinem Mitdoktoranden Johannes Maier.

Bei meinen Eltern möchte ich mich herzlich für die Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit und meines gesamten Ausbildungsweges bedanken. Sie haben mir dieses großartige Studium ermöglicht.

8 Veröffentlichungen

In Zusammenhang mit dieser Dissertation entstandene Veröffentlichungen:

8.1 Publikationen

Seizer, P., Zuern, C. S., Maier, J., Kerst, G., Weig, H.-J., Gansser, L., Kramer, U., May, A. E., Parade, U., Bigalke, B., Bauer, A., Gawaz, M., Geisler, T., Schrieck, J.: "Electrophysiological characterization of scars detected by contrast enhanced magnetic resonance imaging in patients with non-ischemic cardiomyopathy."

International journal of cardiology, 167(3); 2013 Aug 10; P 1070-2.

8.2 Zitierbare Abstracts

Seizer, P.; Gansser, L., Maier, J., Weretka, S., Kerst, G. Gramlich, M., Weig, H.-J., Parade, U., May, A., Gawaz, M., Schrieck, J.: „Elektrische Charakterisierung von Narbenarealen in der Kontrast-verstärkten MRT bei nichtischämischer Kardiomyopathie“

Clinical Research in Cardiology 101, Suppl 1, April 2012, P 506

Seizer, P.; Gansser, L., Parade, U.; Weretka, S., Kerst G., Weig, H.-J., May, A., Gawaz, M., Schrieck, J.: „Elektrische Charakterisierung der Arrhythmogenität von Narbenarealen in der Kontrast-verstärkten kardialen MRT“

Clinical Research in Cardiology 100, Suppl 2, Oktober 2011, P 146

8.3 Poster

P. Seizer, L. Gansser, U. Parade, S. Weretka, G. Kerst, H.-J. Weig, A. May, M. Gawaz, J. Schreieck (Tübingen, Stuttgart): „Elektrische Charakterisierung der Arrhythmogenität von Narbenarealen in der Kontrast-verstärkten kardialen MRT“

Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2011 in Düsseldorf

1. Preis Hugo-von-Ziemssen-Posterpreis, 06.10.2011

P. Seizer, L. Gansser, U. Parade, H.-J. Weig, G. Kerst, S. Weretka, H. Marholdt, M. Gawaz, U. Sechtem, J. Schreieck (Tübingen, Stuttgart): „Elektrophysiologische Charakterisierung der Arrhythmogenität von Narbenarealen in der kontrastverstärkten MRT“

77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2011 in Mannheim, 28.04.2011

9 Lebenslauf

Name Lisa Mareike Ganßer

Geburtsdatum 16.06.1987

Geburtsort Heilbronn-Neckargartach

Schulische Ausbildung

1994-1998 Gerhart-Hauptmann Schule Heilbronn

1998-2007 Mönchseegymnasium Heilbronn

Juni 2007 Abitur

Studium

seit WS 2007/2008 Studium der Humanmedizin an der
Eberhard-Karls Universität Tübingen

26.08.2009 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

seit 01.01.2010 Doktorandin in der Medizinischen
Universitätsklinik Tübingen,
Abteilung Innere Medizin III

8/2012-07/2013 Praktisches Jahr am
Robert-Bosch Krankenhaus Stuttgart

15.11.2013 Approbation als Ärztin

seit 01.01.2014 Assistenzärztin SLK-Kliniken Heilbronn