

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

**Aus der Abteilung für Kardiologie, II. Medizinische Klinik der
Asklepios Klinik St. Georg**

Herz-, Gefäß- und Diabeteszentrum

Leitung: Prof. Dr. med. Karl-Heinz Kuck

**Katheterablation bei
Arrhythmogener Rechtsventrikulärer Kardiomyopathie/Dysplasie –
Stellenwert epikardialer und endokardialer Ablation**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg.

Vorgelegt von

Niklas Schenker, geb. in Neustadt am Rübenberge

Hamburg, 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 20.12.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Karl-Heinz Kuck

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Stefan Blankenberg

Meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	9
1.1 Überblick ARVC/D	9
1.1.1 Epidemiologie und Genetik	11
1.1.2 Pathophysiologie	13
1.1.3 Diagnostik, Screening und Risikobewertung	14
1.1.4 Prognose	19
1.1.5 Sport und ARVC/D	20
1.1.6 Therapie	21
1.2 Katheterablation	23
1.3 Ziel der Arbeit	25
2. Material & Methoden	26
2.1 Patientenkollektiv	26
2.2 Ethikkommission	26
2.3 Einschlusskriterien	27
2.4 Ausschlusskriterien	27
2.5 Elektrophysiologische Untersuchung	27
2.5.1 Elektroanatomisches Mapping	28
2.5.2 Endokardiale Katheterablation	29
2.5.3 Epikardiales Mapping & Katheterablation	30
2.5.4 Akute Endpunkte der Katheterablation	32
2.6 Definition von Studienendpunkten und Komplikationen	32
2.7 Nachbeobachtung	33
2.8 Genetik	33
2.9 Datenerhebung	34
2.10 Statistik	34
3. Ergebnisse	35
3.1 Patientenkollektiv	35
3.2 Elektrophysiologische Charakteristika und Prozedurparameter	38
3.3 Antiarrhythmische Medikamente	40
3.4 Komplikationen	40
3.5 Nachbeobachtung	41
3.5.1 Belastung unter VT vor und nach Indexprozedur	41
3.5.2 Langzeit-Ergebnisse	45
3.5.3 Prädiktoren für eine erfolgreiche Katheterablation	48

4. Diskussion	48
4.1 Evolution der Katheterablation bei der Behandlung der ARVC/D	49
4.2 Sicherheit und Effektivität der Katheterablation bei ARVC/D	51
4.2.1 Akuter Erfolg der Katheterablation	52
4.2.2 Endokardiale vs. epikardiale Katheterablation	52
4.2.3 Stellenwert der epikardialen Katheterablation	54
4.2.4 Komplikationen und Adhäsionen durch die Katheterablation	55
4.2.5 Prädiktoren für langfristig erfolgreiche Katheterablationen	56
4.2.6 Psychosoziale Belastung	56
4.3 Einordnung der Studienergebnisse	57
4.4 Limitationen	57
4.5 Fazit und Ausblick	58
5. Zusammenfassung	59
6. Conclusion	61
7. Literaturverzeichnis	63
8. Danksagung	78
9. Curriculum Vitae	79
10. Eidesstattliche Erklärung	80

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Epsilon-Welle in den Brustwandableitungen V1-V3. [ARVC/D-Register Hamburg]

Abbildung 2: Flowchart Pharmakotherapie. [Rigato et al. 2015]

Abbildung 3: Epikardiale Punktion des Perikards zur Durchführung von VT-Mapping und Ablation.

Abbildung 4: VT/VF-Episoden vor und nach Indexprozedur.

Abbildung 5: ICD-Interventionen vor und nach Indexprozedur (Flussdiagramm).

Abbildung 6: RAO-Projektion im CARTO® - System: Endokardiale Katheterablation.

Abbildung 7: LAO-Projektion im CARTO® - System: Endokardiale Katheterablation.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zu Langzeitüberlebensraten (bezogen auf den kombinierten Studienendpunkt) der gesamten Studienkohorte.

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Erreichen des kombinierten Endpunktes (Vergleich endokardial vs. epikardial & endo-/epikardial) nach Index-Ablation.

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich von endokardialer vs. epikardialer & endo-/epikardialer Ablation nach multiplen Katheterablationen.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ARVC/D Checkliste (Bildgebung). [Adaptiert von (Stand: 01.09.2017):

http://www.hopkinsmedicine.org/heart_vascular_institute/clinical_services/centers_excellence/arvd/_pdf/arvd_checklist_comparison.pdf ; Marcus et al. 2010]

Tabelle 2: ARVC/D Checkliste (Genetik). [Adaptiert von (Stand: 01.09.2017):

http://www.hopkinsmedicine.org/heart_vascular_institute/clinical_services/centers_excellence/arvd/_pdf/arvd_checklist_comparison.pdf; Marcus et al. 2010]

Tabelle 3: ARVC/D Checkliste (EKG). [Adaptiert von (Stand: 01.09.2017):

http://www.hopkinsmedicine.org/heart_vascular_institute/clinical_services/centers_excellence/arvd/_pdf/arvd_checklist_comparison.pdf; Marcus et al. 2010]

Tabelle 4: ARVC/D Checkliste (Histologie) [Adaptiert von (Stand: 01.09.2017):

http://www.hopkinsmedicine.org/heart_vascular_institute/clinical_services/centers_excellence/arvd/_pdf/arvd_checklist_comparison.pdf; Marcus et al. 2010]

Tabelle 5: Detaillierte Auflistung der diagnostischen Kriterien.

Tabelle 6: Klinische Charakteristika.

Tabelle 7: Elektrophysiologische Daten des Patientenkollektivs.

Abkürzungsverzeichnis

AAD	Antiarrhythmische Medikamente
ARVC/D	Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie/Dysplasie
ATP	Antitachykardes Pacing
AV	Atrioventrikulär
BMI	Body-Mass-Index
CF	Contact-Force
CPVT	Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie
CS	Koronarsinus
Cx43	Connexin 43
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DSC-2	Desmocollin 2
DSG-2	Desmoglein 2
DSP	Desmoplakin
EAM	Elektroanatomisches Mapping
EKG	Elektrokardiogramm
EF	Ejektionsfraktion
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
JUP	Desmoplakin
KI	Konfidenzintervall
LAVA	Lokale abnorme ventrikuläre Aktivität
LBBB	Linksschenkelblock
LV	Linker Ventrikel
MRT	Magnetresonanztomographie
Nav1.5	Spannungsabhängiger Natrium-Kanal
nsVT	Nicht-anhaltende Ventrikuläre Tachykardie
OR	Odds-Ratio
RBBB	Rechtsschenkelblock
PKP-2	Plakophilin 2
PPAR γ	Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor γ
RFA	Radiofrequenzablation

rTFC	Revidierte Task-Force-Kriterien
RV	Rechter Ventrikel
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
RVOT-VT	Rechtsventrikuläre-Ausflusstrakt-Tachykardie
Ryr2	Ryanodin-Rezeptor 2
SCD	Plötzlicher Herztod
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
TGF- β 3	Transforming growth factor β 3
TMEM43	Transmembranprotein 43
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TWA	T-Wellen-Alternans-Test
TWI	T-Wellen-Inversion
VA	Ventrikuläre Arrhythmien
VF	Kammerflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie

1. Einleitung

Die Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie/Dysplasie (ARVC/D) ist eine hereditäre Erkrankung, die zu einer fettig-fibrösen Infiltration des vorwiegend rechten Ventrikels führt und lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen hervorrufen kann. Die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD) verbessert die Prognose der Patienten, verursacht jedoch aufgrund des progressiven Charakters der Erkrankung häufige ICD-Schocks bei rezidivierenden ventrikulären Tachykardien (VT) oder Kammerflimmern (VF).

Der Erfolg der Katheterablation bei Patienten mit ARVC/D wird in diesem Rahmen kontrovers diskutiert, da bisherige Studienergebnisse hinsichtlich einer endokardialen oder epikardialen Herangehensweise nicht einheitlich ausfallen.

1.1 Überblick ARVC/D

Die Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie/Dysplasie (ARVC/D) ist eine erbliche Erkrankung, die vorwiegend den rechten Ventrikel betrifft und einen progressiven Verlauf zeigt (Te Riele *et al.*, 2015). Als Erster beschrieb Johannes Maria Lancisi 1740 eine Familie mit mehreren Fällen von dilatiertem Ventrikel, Palpitationen und plötzlichem Herztod (Lancisi, 1740). Es folgte zu Beginn des 20. Jahrhunderts die Schilderung eines Patienten, der während milder Anstrengung plötzlich verstarb und eine pergamentartige Ausdünnung des Herzmuskels aufwies (Segall, 1950; McGregor and Husain, 2015). In seiner heutigen Form wurde die ARVC/D 1982 erstmalig erwähnt (Marcus *et al.*, 1982). Die heute weithin als erste umfassende Studie der Erkrankung geltende Arbeit von Guy Fontaine und Frank Marcus beschrieb 24 Patienten mit gemeinsamen Merkmalen (Vergrößerung des rechten Ventrikels (RV), Ausdünnung der Herzwand) bei der Entstehung von kreisenden Tachykardien (Reentry-Tachykardien), Herzversagen und plötzlichem Herztod. Bereits damals wurde ein familiärer Hintergrund, und somit eine genetische Komponente der ARVC/D diskutiert. Als Entstehungsort von Dysplasie und Rhythmusstörungen wurde das „Triangle of Dysplasia“ (Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (RVOT), subtrikuspidale Region und rechtsventrikulärer Apex) beschrieben. Neue Erkenntnisse lassen mittlerweile darauf schließen, dass der RV Apex nur im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit diffuse Substrate aufweist. Ferner existieren möglicherweise auch Substrate an der posterolateralen Wand des linken Ventrikels. Dies entspräche einem verschobenen „Triangle of Dysplasia“ (Te Riele *et al.*, 2013). Die Reproduzierbarkeit dieser Daten in einer größeren Kohorte steht noch aus.

Seit 1994 zählt die ARVC/D zum Spektrum der nichtischämischen Kardiomyopathien, die durch die WHO klassifiziert worden sind (McKenna *et al.*, 1994; Asimaki *et al.*, 2015).

Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist durch einen zunehmenden Verlust der Herzfunktion gekennzeichnet und kann in 4 Stadien eingeteilt werden (Sen-Chowdhry *et al.* 2010; Brunckhorst *et al.* 2014). Nicht alle Patienten erreichen das Endstadium der Erkrankung. Die Einteilung gliedert sich wie folgt:

- 1) Asymptomatische Phase („concealed“): Patienten zeigen hier keinerlei Zeichen der Erkrankung. Trotzdem besteht ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod (SCD) durch ventrikuläre Arrhythmien (VA).
- 2) Symptomatische Phase (demaskiert): Patienten erfüllen die diagnostischen Kriterien (siehe Kapitel 1.1.3) für ARVC/D und präsentieren sich mit VT.
- 3) Rechtsventrikuläre Herzinsuffizienz: Patienten zeigen eine abnehmende Auswurfleistung des RV, sowie beginnende linksventrikuläre Symptome.
- 4) Endstadium: Patienten entwickeln ein biventrikuläres Pumpversagen.

Bei diesen Patienten kommt es im Krankheitsverlauf zu einer fettig-fibrösen Degeneration des Arbeitsmyokards (Philips *et al.*, 2012), die ihren Ausgang in der Regel subtrikuspidal hat. Hierdurch bilden sich aufgrund nachlassender Spannung des degenerierten Herzmuskelgewebes häufig aneurysmatische Aussackungen (Kaplan *et al.*, 2004). In der Folge stellen diese fibrös-fettigen Areale das Substrat für VT dar, die nicht selten zum plötzlichen Herztod (Sudden Cardiac Death; SCD) führen. Die histologischen Veränderungen der Degeneration sind spezifisch und charakteristisch und unterscheiden sich von anderen Kardiomyopathien.

Die ARVC/D ist einer der führenden Gründe für den SCD von Patienten im Alter unter 35 Jahren (Sen-Chowdhry *et al.*, 2010). In bis zu 23% aller Fälle ist der SCD sogar das Erstsymptom der Erkrankung (Thiene *et al.*, 1988; Chan *et al.*, 2015). Die strukturellen Veränderungen führen bei Fortschreiten der ARVC/D zu immer komplexeren Arrhythmien mit signifikant steigender Inzidenz (Thiene *et al.*, 1988; Corrado *et al.*, 1998; Philips *et al.*, 2015). Auch Veränderungen der Mikro- und Nanostruktur der Zell-Zell-Kontakte (siehe Kapitel 1.1.2) spielen eine pathophysiologische Rolle (Brunckhorst *et al.* 2014). Neben Arrhythmien ist auch die Entstehung von Thromben durch Wandbewegungsstörungen des

Myokards eine Folge der Erkrankung. So findet sich nach einer aktuellen Studie von Wu et al. bei 4,1% der ARVC/D-Patienten ein intrakardialer Thrombus (Wu *et al.*, 2014).

Die Implantation eines ICD bietet mit einer Risikoreduktion von 24% langanhaltenden Schutz vor hämodynamisch relevanten VT (Corrado et al. 2003). Da fibrös-fettige Infiltrate sowie Austrittsstellen für Reentry-Tachykardien nicht allein auf den rechten Ventrikel begrenzt sind, sondern bei Fortschreiten der Erkrankung, bzw. bestimmter genetischer Konstellation (z.B. eine gekoppelte Mutation) auch den linken Ventrikel (LV) betreffen können (Saguner et al. 2015), wurde die Terminologie der Erkrankung zuletzt auf Arrhythmogene Kardiomyopathie (ACM) erweitert (Ackerman *et al.*, 2011; Saguner *et al.*, 2013). Diese Nomenklatur wird momentan kontrovers diskutiert. Durch den Namen ACM wird nicht deutlich, welche Ursache den Arrhythmien zugrunde liegt. So führen beispielsweise Mutationen des Phospholambans bei der dilatativen Kardiomyopathie (DCM) zu einer Phänokopie des Krankheitsbildes. Die Genese der Krankheit und mögliche Therapien können sich jedoch unterscheiden (Van Der Zwaag *et al.*, 2012; Fontaine and Chen, 2014).

1.1.1 Epidemiologie und Genetik

Die Prävalenz der ARVC/D beträgt zwischen 1:200 (in bestimmten, zumeist isolierten Regionen der Welt (Lahtinen *et al.*, 2011)) und 1:5000 (Marcus *et al.*, 1982). Damit zählt die ARVC/D nicht mehr eindeutig zu den seltenen Erkrankungen, deren Grenze bei einer Prävalenz von 5:10000 liegt (Bundesministerium für Gesundheit 2016).

Die ARVC/D betrifft überwiegend männliche Patienten. Die Verteilung hat dabei ein Verhältnis von 2:1 (Saguner *et al.*, 2011). Erste Symptome entwickeln sich meist zwischen der zweiten und vierten Lebensdekade. Besonders häufig betrifft sie junge Athleten im Leistungs- und Ausdauersport (Basso *et al.* 2009; Saguner *et al.* 2011). Je nach Quelle ist bei ARVC/D-Patienten in bis zu 70% der Fälle eine pathogene Mutation nachweisbar. Die Mehrheit der betroffenen Familien zeigt eine autosomal dominante Vererbung mit inkompletter Penetranz von z.T. nur 20-30% (Sen-Chowdhry *et al.*, 2005).

Mit dem Carvajal-Syndrom (Desmoplakin-Mutation; Ecuador) und dem Naxos-Syndrom (Plakoglobin-Mutation; Griechenland) sind 2 rezessive Vererbungsformen bekannt, die zu kardiokutanen Erscheinungsbildern führen. Diese gehen mit wollenem Haar und palmoplantarer Keratodermie einher (McKoy *et al.*, 2000; Norgett *et al.*, 2000). Das Auftreten der Symptome an Haut und Haaren zeigt einen deutlichen Zusammenhang der ARVC/D mit Veränderungen der Zell-Zell-Kontakte, speziell der Desmosomen, da sich diese neben dem

Myokard vor allem in den Epithelzellen der Haut wiederfinden (Marcus *et al.*, 2013). Patienten mit Naxos-Syndrom und homozygoter Mutation haben eine schlechte Prognose (schwererer Verlauf) und eine frühe Entwicklung von Symptomen. Eine Mitbeteiligung des LV ist häufig. Die Penetranz beträgt zum Zeitpunkt der Adoleszenz 100% (Protonotarios *et al.*, 2001).

Der erste genetisch determinierte ARVC/D-Locus wurde 1994 entdeckt (Rampazzo *et al.*, 1994). Seitdem wurden mittels neuer Möglichkeiten der genetischen Diagnostik (Next-Generation-Sequencing: paralleles Auslesen sequenzierter DNA-Abschnitte) viele weitere Loci der relevanten Gene gefunden. Es konnten Mutationen auf insgesamt 5 desmosomalen (Plakoglobin (JUP), Desmoplakin (DSP), Plakophilin-2 (PKP-2), Desmoglein-2 (DSG-2), Desmocollin-2 (DSC-2)), sowie mehreren nicht-desmosomalen Genen (Ryanodin-Rezeptor-2 (RYR2), Transforming-Growth-Faktor- β 3 (TGF- β 3), Transmembranprotein 43 (TMEM43)) als Ursache der Erkrankung identifiziert werden (Sen-Chowdhry *et al.*, 2005; Fressart *et al.*, 2010). Trotz Nachweis dieser nicht-desmosomalen Mutationen gilt die ARVC/D als Erkrankung des Desmosoms (Norgett *et al.*, 2000; Rampazzo *et al.*, 2002; Gerull *et al.*, 2004; Pilichou *et al.*, 2006; Syrris *et al.*, 2006). Desmosomale Mutationen scheinen dabei auch zu einem klareren ARVC/D-Phänotyp zu führen als nicht-desmosomale Mutationen (Medeiros-Domingo *et al.*, 2016).

Es existiert eine geographisch unterschiedliche Prädominanz spezifischer Mutationen. So beträgt die Prävalenz für die PKP-2-Mutation in Finnland ca. 10% (Lahtinen *et al.*, 2011), während Daten aus den USA eine Prävalenz von bis zu 78% zeigen (Marcus *et al.*, 2013). Im nordeuropäischen und amerikanischen Raum herrscht die PKP-2 Mutation vor, in Italien ist jedoch das DSP-Gen (39%) am häufigsten vertreten (Rigato *et al.*, 2013).

Einige Patienten weisen einen komplexen genetischen Status mit doppelter Mutation relevanter Allele auf, die entweder gekoppelt ein Gen betreffen (compound heterozygosity) oder zwei verschiedene Gene einbeziehen (digenic heterozygosity). Phänotypisch ist dies von hoher Relevanz, da diese Patienten signifikant häufiger vom SCD betroffen sind (40% vs. 5,3%), sowie vermehrt das Endstadium der Erkrankung mit linksventrikulärem Herzversagen (60% vs. 19,3%) entwickeln (Fressart *et al.*, 2010).

1.1.2 Pathophysiologie

Der ARVC/D liegen hauptsächlich zwei pathophysiologische Prozesse zugrunde. Das Entstehen von fibrös-fettigen Infiltrationen und das Auftreten von symptomatischen Arrhythmien.

Zelluläre und molekulare Veränderungen auf Makro-, Mikro- und Nanostrukturebene werden hier als Auslöser vermutet. Je nach Krankheitsphase können sich die Gründe für das Entstehen der Rhythmusstörungen unterscheiden.

Strukturelle Anomalien wie Wandbewegungsstörungen und aneurysmatische Aussackungen sorgen für das Auftreten von Makro-Reentry-Tachykardien. Der Mechanismus ähnelt dem Prozess des Entstehens von Postinfarkt-Arrhythmien. Inhomogenes Wachstum von fibrösem und adipozytenreichem Gewebe bedingt hier eine langsame und ungleichmäßige Erregungsweiterleitung (Corrado *et al.*, 2011). Die progressive Natur der Erkrankung erklärt dabei auch das Entstehen multipler Reentry-Kreisläufe sowie das Auftreten von Rückfällen nach zunächst erfolgreichen Katheterbehandlungen. Das Risiko für ein Auftreten von Arrhythmien steigt proportional zum Ausmaß von Arealen mit Niederspannung im Ventrikel (Migliore *et al.* 2013).

Die Genese der Arrhythmien lässt sich auch auf Mikro- und Nanostrukturebene erklären. Die Mutation von desmosomalen Proteinen führt zu Neuordnung von Gap-Junctions und Adhärenzmolekülen entlang des Glanzstreifens. Eine Reduktion des Gap-Junction-Proteins Connexin43 (Cx43), eine verminderte Anzahl an Desmosomen, sowie ein erweiterter interzellulärer Spalt (Spannungstransfer über den Aufbau eines elektrischen Feldes) sind die unmittelbare Folge der desmosomalen Veränderungen (Saffitz 2005; Basso *et al.* 2006) und sorgen für die Verzögerung der Erregungsausbreitung und somit für die Begünstigung des Entstehens von Reentry-Tachykardien (Sperelakis, 2002; Tsumoto *et al.*, 2011).

Während es heute mit der Katheterablation bereits eine suffiziente Therapie der makrostrukturell bedingten VT gibt, fehlen Therapien zum Eingreifen auf Mikro- und Nanoebene (Brunckhorst *et al.* 2014). Aktuell wird jedoch an möglichen Modulatoren für den Eingriff auf diesen Ebenen geforscht. Kürzlich konnte am Zebrafischmodell (mit Mutation im JUP-Gen) eine komplette Suppression des ARVC/D-Phänotyps erreicht werden (Asimaki *et al.*, 2014).

1.1.3 Diagnostik, Screening und Risikobewertung

In einem ersten Konsensus-Statement einer Expertengruppe wurden 1994 diagnostische Kriterien festgelegt. Strukturelle, histologische, elektrokardiografische, arrhythmische und familiäre Aspekte wurden hierbei bewertet und in Major- und Minor-Kriterien unterteilt. Diese beruhten hauptsächlich auf empirischen Daten und Beschreibungen von Index-Patienten, was zu einer hohen Spezifität, aber einer geringen Sensitivität der diagnostischen Kriterien führte. Im Jahr 2010 erschien eine überarbeitete und an den aktuellen Wissensstand angepasste Version (Marcus *et al.*, 2010). Vor allem erweiterte Möglichkeiten der Bildgebung, zusätzliche Kriterien im Elektrokardiogramm (EKG), sowie neue Erkenntnisse der Genetik boten die Grundlage für diese Veränderungen (Marcus *et al.*, 2010; Corrado *et al.*, 2015).

So wird nun die ARVC/D in „definite“, „borderline“ und „possible“ eingeteilt. Eine definitive Diagnose ergibt sich aus dem Erfüllen von zwei Major-Kriterien, einem Major- und zwei Minor-Kriterien, oder 4 Minor-Kriterien aus verschiedenen Kategorien. Die Borderline-Diagnose ergibt sich aus einem Major- und einem Minor-Kriterium, oder 3 Minor-Kriterien aus verschiedenen Kategorien. Die Possible-Diagnose erhalten Patienten mit einem Major-Kriterium, oder zwei Minor-Kriterien aus verschiedenen Kategorien. Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die aktuellen Kriterien:

2010 Task Force Kriterien (Bildgebung)	
Major-Kriterien	Minor-Kriterien
<u>2D-Echo:</u> - Regionale RV-Akinesie, Dyskinesie oder Aneurysma - und einer der folgenden Punkte (end-diastolisch): - PLAX RVOT ≥ 32 mm (korrigiert PLAX/BSA ≥ 19 mm/m ²) - PSAX RVOT ≥ 36 mm (korrigiert PLAX/BSA ≥ 21 mm/m ²) - <i>oder</i> FAC $\leq 33\%$	<u>2D-Echo:</u> - Regionale RV-Akinesie, Dyskinesie oder Aneurysma - und einer der folgenden Punkte (end-diastolisch): - PLAX RVOT ≥ 29 und < 32 mm (korrigiert PLAX/BSA ≥ 16 und < 19 mm/m ²) - PSAX RVOT ≥ 32 und < 36 mm (korrigiert PLAX/BSA ≥ 18 und < 21 mm/m ²) - <i>oder</i> FAC $> 33\%$ und $\leq 40\%$
<u>MRT:</u> - Regionale RV Akinesie, Dyskinesie oder dyssynchrone RV-Kontraktion - und einer der folgenden Punkte: - Ratio: RV end-diastolisches Volumen zu BSA ≥ 110 mL/m ² (Mann) oder ≥ 100 mL/m ² (Frau) - <i>oder</i> RV Ejektionsfraktion $\leq 40\%$	<u>MRT:</u> - Regionale RV Akinesie, Dyskinesie oder dyssynchrone RV-Kontraktion - und einer der folgenden Punkte: - Ratio: RV end-diastolisches Volumen zu BSA ≥ 100 und < 110 mL/m ² (Mann) oder ≥ 90 und < 100 mL/m ² (Frau) - <i>oder</i> RV Ejektionsfraktion $> 40\%$ und $\leq 45\%$
<u>RV Angiographie:</u> - Regionale RV Akinesie, Dyskinesie oder Aneurysma	

Tabelle 1: ARVC/D Checkliste (Bildgebung). BSA=Körperoberfläche, PLAX=parasternaler Blick-lange Achse, PSAX=parasternaler Blick-kurze Achse, RVOT=rechtsventrikulärer Ausflusstrakt [Marcus et al. 2010]

Neben der Echokardiographie spielt heute vor allem die kardiale Magnetresonanztomografie (MRT) eine große Rolle in der Diagnostik (Te Riele *et al.*, 2015). Trotz guter Aufnahmen ist das CT kein Bestandteil der diagnostischen Kriterien (Corrado *et al.*, 2016). Da die Patienten häufig noch sehr jung sind, ist die hohe Belastung durch Röntgenstrahlen ein starkes Argument gegen dessen serienmäßige Verwendung.

Die Kriterien zur Beurteilung der familiären Belastung haben sich mit der Zeit deutlich verändert. Hat ein Proband Verwandte 1. Grades mit nachgewiesener ARVC/D, so erhält dieser, wie aus Tabelle 2 ersichtlich, automatisch den Status „possible“ ARVC/D (1 Major-Kriterium).

2010 Task Force Kriterien (Genetik)	
<u>Major-Kriterien</u>	<u>Minor-Kriterien</u>
ARVC/D bei einem Familienangehörigen 1. Grades diagnostiziert (nach TFC)	Krankheitsgeschichte (passend zur ARVC/D) bei einem Familienangehörigen 1. Grades, bei dem es nicht möglich ist eine Diagnose nach TFC zu stellen
ARVC/D bei einem Familienangehörigen 1. Grades durch histologischen Nachweis (nach Autopsie oder Operation) nachgewiesen	Vorzeitiger plötzlicher Tod (<35 Jahre) aufgrund einer vermuteten ARVC/D bei einem Familienangehörigen 1. Grades
Pathogene Mutation (assoziiert oder wahrscheinlich assoziiert mit ARVC/D) nachgewiesen	ARVC/D bei einem Familienangehörigen 2. Grades diagnostiziert (TFC oder histologischer Nachweis)

Tabelle 2: ARVC/D Checkliste (Genetik). TFC=Task Force Kriterien [Marcus et al. 2010]

Eine entscheidende Rolle bei der Diagnostik der ARVC/D spielt das EKG.

Im Verlauf der Erkrankung entwickeln sich die verschiedenen EKG-Parameter zu unterschiedlichen Zeitpunkten. So wird das markanteste Zeichen der ARVC/D, die Epsilon-Welle (meistens in Ableitung V1 auffindbar), häufig erst zu einem sehr späten Stadium manifest. Eine Epsilon-Welle ist als niedrig-amplitudiges Potential des ST-Segments definiert, welches sich zwischen QRS-Komplex und T-Welle befindet. Sie ist sehr spezifisch für die ARVC/D, ist jedoch nicht bei jedem Patienten auffindbar (Antoniades *et al.*, 2015). Als Ursache wird eine Überleitungsstörung im Bereich des RVOT durch die Bildung von Narben (elektroanatomische Überleitungsstörung) angenommen (Tanawuttiwat *et al.*, 2016).

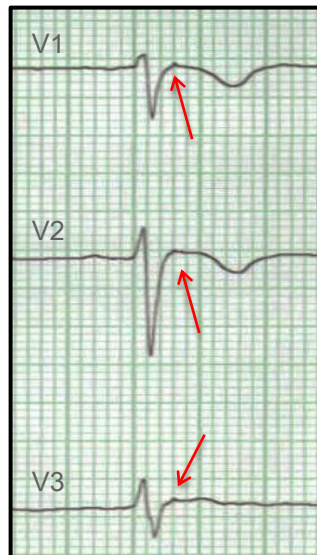


Abbildung 1: Epsilon-Welle in den Brustwandableitungen V1-V3 (rote Pfeile). [ARVC/D-Register Hamburg]

Im Allgemeinen finden sich EKG-Zeichen, mit Ausnahme der Epsilon-Welle, vor der strukturellen Umwandlung des Myokards (Jain *et al.*, 2009; Philips and Cheng, 2015). Einige der EKG-Parameter sind nicht nur diagnostisch wertvoll, sondern helfen auch bei der Risikoabschätzung für das Entwickeln unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse wie dem Auftreten von VT und plötzlichem Herztod. So gehen T-Wellen-Inversionen (TWI) mit einem 2-fach erhöhten Risiko für das Entwickeln von Arrhythmien oder einem SCD einher (Saguner *et al.*, 2014). Die Repolarisations-Parameter finden sich bei mehr als 50% der Patienten mit ARVC/D (Philips and Cheng, 2015).

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die relevanten EKG-Parameter:

2010 Task Force Kriterien (EKG)

Major-Kriterien	Minor-Kriterien
<u>Repolarisations-Störungen:</u> - TWI (V ₁ , V ₂ , V ₃ oder darüber hinaus) bei Patienten >14 Jahre in Abwesenheit eines kompletten RBBB	<u>Repolarisations-Störungen:</u> - TWI (V ₁ und V ₂ oder V ₄ , V ₅ , V ₆) bei Patienten > 14 Jahre in Abwesenheit eines kompletten RBBB - TWI (V ₁ -V ₄) bei Patienten > 14 Jahre mit komplettem RBBB
<u>Depolarisations-Störungen:</u> - Epsilon-Welle in rechts-präkordialen Ableitungen (V ₁ -V ₃)	<u>Depolarisations-Störungen:</u> - Spätpotentiale im SAECG in ≥ 1 der folgenden Parameter (in Abwesenheit einer QRS-Dauer ≥ 110 ms): - gefilterte QRS-Dauer ≥ 114 ms - terminale QRS-Dauer ($< 40\mu V$) ≥ 38 ms - Niedervoltage der letzten 40ms vom QRS $\leq 20\mu V$ - Terminale Aktivierungszeit (QRS) ≥ 55 ms gemessen vom Nadir der S-Zacke bis zum Ende des QRS (inkl. R') in V ₁ , V ₂ oder V ₃ und in Abwesenheit eines

<u>Arrhythmien:</u> - Nicht-anhaltende oder anhaltende VT mit superiorer (neg. QRS in Ableitungen II, III und aVF, pos. QRS in aVL) oder indet. Achse	kompletten RBBB <u>Arrhythmien:</u> - Nicht-anhaltende oder anhaltende VT mit inferiorer (pos. QRS in Ableitungen II, III und aVF, neg. QRS in aVL) oder unbekannter Achse - >500 VES in 24 Stunden (Holter-EKG)
--	---

Tabelle 3: ARVC/D Checkliste (EKG). RBBB=Rechtsschenkelblock, SAECG=Signalverstärktes EKG, TWI=T-Wellen-Inversion, VES=Ventrikuläre Extrasystolen, VT=Ventrikuläre Tachykardie [Marcus et al. 2010]

Auch die Histologie wurde mit den revidierten Task-Force-Kriterien (rTFC) entscheidend überarbeitet. So wurden klare Grenzwerte für den prozentualen Anteil von Kardiomyozyten in der Myokardbiopsie eingeführt und die Abgrenzung von Major- zu Minor-Kriterium möglich.

2010 Task Force Kriterien (Histologie)

<u>Major-Kriterien</u>	<u>Minor-Kriterien</u>
Residuelle Kardiomyozyten <60% nach morphometrischer Analyse (oder <50% bei Schätzung) mit fibrotischem Ersatz des Myokards an der freien Wand des RV in ≥ 1 Gewebsprobe (mit oder ohne fettigen Umbau des Myokards)	Residuelle Kardiomyozyten 60-75% nach morphometrischer Analyse (oder 50-60% bei Schätzung) mit fibrotischem Ersatz des Myokards an der freien Wand des RV in ≥ 1 Gewebsprobe (mit oder ohne fettigen Umbau des Myokards)

Tabelle 4: ARVC/D Checkliste (Histologie). [Marcus et al. 2010]

Da auch Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM) VT entwickeln können, Sportler oft vergrößerte Herzvolumina aufweisen und einige Arrhythmien anderer Erkrankungen denen der ARVC/D sehr ähneln, ist eine akkurate Diagnostik entscheidend. Nur so können korrekte therapeutische und prophylaktische Maßnahmen ergriffen werden. Zu den Differentialdiagnosen der ARVC/D gehören die idiopathische rechtsventrikuläre Ausflusstrakt-Tachykardie (RVOT-VT: benigne, nicht-familiär), Sarkoidose, Myokarditis (Verbindung zu ARVC/D umstritten - kann klinisches Bild der ARVC/D annehmen (Koch *et al.*, 2015)), DCM, die Chagas-Krankheit (Herzbefall), das Brugada-Syndrom (überlappende Symptome beschrieben (Kataoka *et al.*, 2016)), sowie rechtsventrikuläre Herzinfarkte (Ainsworth *et al.*, 2006; Mizia-Stec *et al.*, 2014; César *et al.*, 2015; Yalin *et al.*, 2015; Saberniak *et al.*, 2016). Ebenso können kongenitale Herzkrankheiten mit rechtsventrikulärer Überladung (Ebstein-Anomalie, Vorhofseptumdefekt, Uhl-Anomalie), sowie pulmonale Hypertonie einen verwandten Phänotyp annehmen (Quarta *et al.*, 2013). Auch die katecholaminerge polymorphe VT (CPVT) oder die Mahaim-AV-Reentry-Tachykardie können sich symptomatisch der ARVC/D ähneln, weisen allerdings keine strukturell verwandten Abnormitäten auf (Saguner et al. 2013).

Die kardiale Sarkoidose kann den Phänotyp der ARVC/D nahezu vollständig imitieren (César *et al.*, 2015). Postmortale Autopsien zeigten in einigen Studien eine hohe Inzidenz (15%) an Sarkoidose bei zuvor vermuteter ARVC/D. Signifikant unterschiedlich war hier nur das hohe Vorkommen an reduzierter Ejektionsfraktion (EF) des LV und die Häufung von atrioventrikulären (AV) Blockbildern bei kardialer Sarkoidose (Vasaiwala *et al.*, 2009; Vasaturo *et al.*, 2015).

Die Rolle genetischer Tests für Diagnostik und Screening ist Bestandteil kontroverser Diskussionen. Während das genetische Testen zur Diagnosestellung der rTFC implementiert wurde (siehe oben), gestaltet sich die Interpretation der Ergebnisse im Rahmen eines Screenings als ungleich schwerer. Etwa 16% normaler Kontrollen zeigen desmosomale Abnormitäten (Marcus and Abidov, 2012).

Bis zu 35% aller Verwandten 1. Grades entwickeln jedoch im Laufe der Beobachtung laut der oben zitierten Studie Symptome der ARVC/D. Ein Screening aller Verwandten ersten Grades ist somit essentiell und kann ggf. sogar auf die Verwandten 2. Grades ausgeweitet werden.

Ziel des Screenings ist die Diagnosesicherung und Risikobewertung bezüglich einer Entscheidung über die Implantation eines ICD zur Prävention des SCD. Der ICD ist die bisher einzige Behandlungsform, die suffizienten Schutz vor dem SCD gewährleistet. 50% der ARVC/D-Patienten mit ICD erhalten einer Studie zufolge innerhalb der ersten 12 Monate eine adäquate Intervention (Martin *et al.*, 2015). So kann eine Reduktion der kardial bedingten Mortalität um 24% erzielt werden. Allerdings variiert bei ICD-Trägern die Anzahl an inadäquaten Schocks (bei Sinustachykardien, Vorhoffarrhythmien, ICD-Dysfunktion) je nach Studie zwischen 10% und 25%. Dies entspricht einer Auftretens-Wahrscheinlichkeit ca. 3-5% pro Jahr (Te Riele *et al.*, 2015; Corrado *et al.*, 2015; Olde Nordkamp *et al.*, 2015).

Die Rate an ICD-bezogenen Komplikationen ist mit, je nach Studie, 14% bis 45% (Wichter *et al.*, 2005; Corrado *et al.*, 2010; Olde Nordkamp *et al.*, 2015) sehr hoch. Neben der daraus resultierenden Erhöhung der Mortalität (0,5%) ergibt sich auch eine hohe psychische Belastung der ICD-Träger (Olde Nordkamp *et al.*, 2015).

Verwandte haben im Vergleich zu Patienten eine ca. 10-fach geringere Wahrscheinlichkeit anhaltende VT zu entwickeln (Groeneweg *et al.*, 2015). Des Weiteren zeigte die prophylaktische Implantation eines ICD bei möglichen ARVC/D-Kandidaten ohne vorangegangene kardiologische Symptome (positive Familienanamnese, kein Phänotyp) in einer aktuellen Studie keinen Nutzen (Corrado *et al.*, 2010). Eine Entscheidung sollte daher interindividuell mit Bedacht getroffen werden.

Hilfreich ist eine allgemeine Risikoabschätzung für das Auftreten von Symptomen. Risikofaktoren für die Entwicklung von VT sind das männliche Geschlecht, komplexer genetischer Status (siehe Kapitel 1.1.1), rezessive Formen der Erkrankung (Naxos, Carvajal), Induzierbarkeit von VT bei Stimulation (Saguner *et al.* 2013; Saguner *et al.* 2014), Ausmaß der elektroanatomischen Narben (F. Migliore *et al.*, 2013), ausgeprägte T-Wellen-Inversionen, niedrige QRS-Amplitude und QRS-Aufspaltung (Saguner *et al.*, 2014; Corrado *et al.*, 2015). Je jünger die Patienten sind, desto höher ist ihr Risiko für das Auftreten ICD-würdiger Ereignisse. Die Odds-Ratio (OR) beträgt einer Studie von Corrado *et al.* zufolge 0,77 pro addierte 5 Jahre Lebensalter (Corrado *et al.*, 2003). Patienten mit vorangegangener Synkope zeigten ein 3-fach erhöhtes Risiko für ICD-Interventionen. Vorangegangener Herzstillstand (OR=79) und hämodynamisch nicht tolerierte VT (OR=14) sind derselben Studie zufolge weitere wichtige Risikoparameter (Corrado *et al.*, 2003).

1.1.4 Prognose

Obwohl für Patienten das Risiko für Arrhythmien und Herzinsuffizienz gegeben ist, kommt es bei der Mehrheit der Fälle zu einem milden Verlauf der Erkrankung. Einer Meta-Analyse von 2013 zufolge beträgt das jährliche Risiko für einen kardial bedingten Tod 0,9% (Schinkel, 2013).

Für die differenzierte Prognoseabschätzung muss jedoch zwischen zwei verschiedenen Szenarien unterschieden werden. Zum einen gibt es den Krankheitsverlauf bei Personen, die als Familienangehörige von Erkrankten identifiziert wurden, zum anderen den Verlauf von Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium und manifesten VT.

In einer Übersichtsstudie aus Italien entwickelten 9,6% initial nicht-betroffener Familienangehöriger von ARVC/D-Patienten im Laufe einer Nachbeobachtungsperiode von im Mittel 8,5 Jahren strukturelle Zeichen einer ARVC/D (Nava *et al.*, 2000). Einer aktuelleren Studie zufolge sind bis zu 35% der Verwandten 1. Grades im Laufe ihres Lebens betroffen, wobei Geschwister von Patienten mit ARVC/D das höchste Risiko einer Erkrankung haben (Te Riele *et al.*, 2015).

Patienten mit anhaltenden, hämodynamisch einschränkenden VT oder Synkopen (siehe Kapitel 1.1.3) zählen zur Hochrisikogruppe. Hier wird eine bis zu 79-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen SCD oder, falls vorhanden, ICD-Interventionen beschrieben (Corrado *et al.* 2003).

1.1.5 Sport und ARVC/D

Aktuellen Leitlinien zufolge wird kompetitiver Sport, sowie jegliche Art von Ausdauersport für Patienten mit definitiver ARVC/D nicht empfohlen (Klasse I Empfehlung, Evidenzlevel C). Lediglich die Ausübung von Sportarten der Klasse A1 nach der Bethesda-Konferenz (Sportarten niedriger Intensität wie z.B. Bowling, Golf oder Yoga) ist nach Expertenmeinung noch als unbedenklich einzustufen (Maron *et al.*, 2005, 2015).

Sportliche Aktivität führt zu einer verstärkten kardialen Kontraktilität und somit zu starken Scherkräften an den Zellen. Versuche mit transgenen Mäusen konnten zeigen, dass Ausdauertraining bei Mäusen mit PKP-2-, DSP-, sowie Plakoglobin-Mutation zu einer stärkeren Ausbildung des ARVC/D-Phänotyps führt (Kirchhof *et al.*, 2006; Cruz *et al.*, 2015; Martherus *et al.*, 2015).

Die Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf die Ausprägung und Progression der ARVC/D konnten auch in humanen Studien gezeigt werden. Sowohl dynamische als auch statische Sportarten (definiert durch die 36. Bethesda-Konferenz) scheinen Einfluss auf die Entwicklung der Erkrankung zu nehmen (Maron *et al.*, 2005; James *et al.*, 2013).

Corrado *et al.* konnten in einer großen Kohortenstudie zeigen, dass das Risiko für SCD bei Sportlern mit ARVC/D im Vergleich zu Nicht-Sportlern mit ARVC/D 5-fach erhöht ist (Corrado, Basso, *et al.*, 2003). Erste Herzrhythmusstörungen treten bei Athleten signifikant früher, häufiger und in geringeren Intervallen auf. Eine verfrühte Entwicklung von RV-Dysplasie, Wandbewegungsstörungen und Herzversagen bei Ausdauersportlern sind auffallend (James *et al.*, 2013; Saberniak *et al.*, 2014; Sawant *et al.*, 2014; D'Ascenzi *et al.*, 2015). Zudem haben Wettkampfsportler mit ARVC/D im Vergleich zu körperlich inaktiven Patienten eine 2-fach erhöhte Mortalität (Ruwald *et al.*, 2015). Dies lässt der Eingangsuntersuchung von potentiellen Kaderathleten eine immense Bedeutung zukommen.

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) empfiehlt neben der ausführlichen (Familien-) Anamnese die Auswertung eines 12-Kanal-EKGs, das zwar geringe Spezifität aufweist, jedoch entscheidende Hinweise auf positive Repolarisations- oder Depolarisationskriterien liefern kann (Maron *et al.*, 2007). Das EKG bietet zusätzlich die Möglichkeit eine Risikoabschätzung in Bezug auf das Entwickeln ARVC/D-bezogener Arrhythmien abzugeben (Saguner *et al.*, 2014).

1.1.6 Therapie

Die ARVC/D ist eine progressive erbliche Erkrankung, die nach heutigem Wissen nicht heilbar ist. Ziel einer Therapie ist die Reduktion der Mortalität, Prävention der Krankheitsprogression, Verhinderung einer progressiven Herzinsuffizienz, Linderung von Symptomen und somit Verbesserung der Lebensqualität (Rigato et al. 2015). Hierzu existieren verschiedene Therapieansätze, die oft jedoch nur eingeschränkte Evidenz aufweisen, da prospektive randomisierte Studien fehlen. Grund hierfür sind die geringe Krankheitsprävalenz und das heterogene Krankheitsbild (Corrado *et al.*, 2015).

Es existieren 4 zentrale Säulen der Therapie: Die Modifikation exogener Faktoren der Krankheitsprogredienz und der Einsatz von Medikamenten als nicht-invasive Maßnahmen, sowie die Radiofrequenzablation (RFA) und ICD-Implantation als invasive Therapieformen. Darüber hinaus bleibt nur noch die Herztransplantation als Ultima-Ratio.

Erster Ansatzpunkt ist ein Wandel des Lebensstils. Wie schon in Kapitel 1.1.4 beschrieben, wird empfohlen, dass Patienten mit ARVC/D jegliche Form von Wettkampf- oder Ausdauersport vermeiden. Familienangehörige ohne Phänotyp bedürfen einer individuellen Betreuung, und sollten vor sportlichen Aktivitäten kardiologisch untersucht werden (James *et al.*, 2013; Corrado *et al.*, 2015).

Ein Therapieregime mit antiarrhythmischen Medikamenten kann die Wahrscheinlichkeit für VT und ICD Schocks verringern. Hier konnte besonders bei Betablockern, Sotalol und Amiodaron ein positiver Effekt nachgewiesen werden (Wichter *et al.* 2005).

In einer der ersten Studien zur Effektivität der Pharmakotherapie zeigte Sotalol den größten Effekt während elektrophysiologischer Untersuchungen hinsichtlich induzierbarer VT (Wichter *et al.*, 1992). Sowohl Betablocker, als auch Sotalol führten jedoch in einer späteren Studie zu keiner Risikoreduktion für das Auftreten von VT oder ICD-Interventionen. In einer kleinen Kohorte dieser Studie war Amiodaron am wirksamsten, es konnte eine Reduktion von Arrhythmien um 75% gezeigt werden (Marcus *et al.*, 2009).

Bei Versagen eines einzelnen Antiarrhythmikums empfiehlt sich der Versuch einer Kombinationstherapie. Vor allem die Kombination von Sotalol mit Flecainid sowie von Amiodaron mit einem Betablocker haben in Studien positive Ergebnisse gezeigt (Wichter *et al.*, 1992; Ermakov *et al.*, 2014).

Corrado et al. empfehlen folgenden Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit einer ARVC/D (Rigato *et al.*, 2015b):

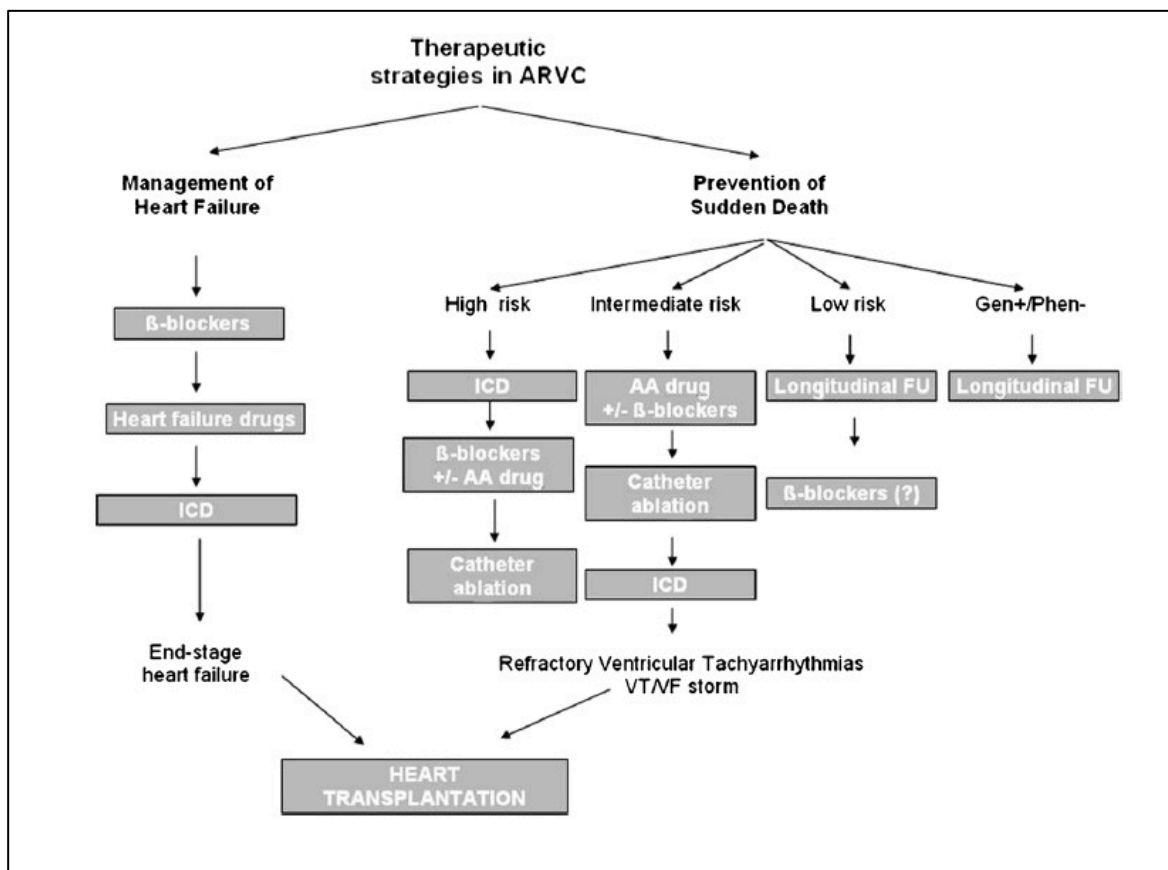


Abbildung 2: Flowchart Pharmakotherapie. ICD=implantierbarer Cardioverter-Defibrillator, VT=ventrikuläre Tachykardie, VF=ventrikuläre Fibrillation, FU=Kontrolluntersuchung, AA drug= Antiarrhythmische Medikamente [Rigato et al. 2015]

Die pharmakologische Behandlung einer beginnenden Herzinsuffizienz wird bei ARVC/D-Patienten leitliniengerecht durchgeführt.

Die Implantation eines ICD ist die wichtigste Form einer Prävention des plötzlichen Herztodes. Ziel ist das Verhindern des erstmaligen und rezidivierenden Auftretens lebensbedrohlicher Arrhythmien. Effektivität und Sicherheit wurden in vielen Studien belegt (Corrado *et al.*, 2003; Olde Nordkamp *et al.*, 2015; te Riele *et al.*, 2015; Corrado *et al.*, 2010; Corrado *et al.*, 2015). In Kapitel 1.1.3 sind Indikation, sowie Risikoabwägung für eine Implantation dargelegt.

Für Patienten, die sich in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden (nicht kontrollierbare, hämodynamisch kompromittierende VT; geringe EF), existiert die Option eines Herzersatzverfahrens, aufgrund des jungen Alters der Patienten also einer Herztransplantation (Corrado *et al.*, 2015; DePasquale *et al.*, 2016). Eine Studie aus dem Jahr 2013 belegt die erfolgreiche Operation bei 92% der Patienten. Trotz des jugendlichen Alters

des Patientenkollektivs zeigten sich häufig eine biventrikuläre Beteiligung der Erkrankung und Herzinsuffizienz im Endstadium (Tedford *et al.*, 2013).

Andere chirurgische Techniken wie die RV Cardiomyoplastie, RV Disartikulation oder chirurgische Denervation des Sympathikus spielen derzeit keine Rolle in der Therapie der ARVC/D (Corrado *et al.*, 2015).

Die Katheterablation ist schließlich eine invasive therapeutische Option, die laut Leitlinien (Klasse I Empfehlung) bei Patienten mit anhaltenden VT, häufigen adäquaten ICD-Interventionen, sowie bei auftretenden VT trotz maximaler AAD-Therapie empfohlen wird (Corrado *et al.*, 2015).

1.2 Katheterablation

Noch vor wenigen Jahren galt die Ablation als Therapieoption der letzten Wahl. Mangelnde Erfahrung und die komplexe Genese der ARVC/D ließen sie als wenig erfolgsversprechend erscheinen. Über die letzten Jahrzehnte wurden jedoch durch zunehmendes Wissen um die Erkrankung und die Technik der Ablation Fortschritte bei der Behandlung der ARVC/D mit diesem Verfahren erzielt (Tschabrunn, 2014).

Bereits 1987 konnte in einem ersten, groß angelegten Register die Effektivität der Katheterablation zur Behandlung von VA bei ARVC/D gezeigt werden. In dieser Multicenter-Studie von Scheinman *et al.* wurde von akuten Erfolgsraten zwischen 40% und 88% berichtet. RF-Ablationen wiesen dabei einen deutlichen Vorteil gegenüber Ablationen mit Gleichstrom (Fulguration) auf, da es hier zu signifikant weniger Verbrennungen und Gewebeschäden kam (Scheinman *et al.*, 1989). Seitdem hat sich die Katheterablation zu einer wichtigen Komponente der Behandlung von VT im Rahmen der ARVC/D entwickelt. In der Regel wird die Ablation nach einer frustranen medikamentösen Therapie in Betracht gezogen. Die Rolle der Ablation besteht bei diesem Patientenkollektiv jedoch nicht in Heilung der Patienten, sondern vielmehr in der Verbesserung der Lebensqualität durch eine Verringerung der Häufigkeit belastender Arrhythmien und konsekutiver ICD-Schocks (Brunckhorst *et al.*, 2014).

Zunächst wurden Ablationen nur über einen endokardialen Zugangsweg durchgeführt. Aufgrund der Problematik des progressiven Charakters der Erkrankung benötigt ein großer Teil der behandelten Patienten im Laufe der Zeit multiple Ablationen, da sie Rezidive von Rhythmusstörungen entwickeln (Basso *et al.*, 2009; Asimaki *et al.*, 2015; Thiene, 2015).

Wie bereits oben beschrieben breitet sich das umorganisierte, fettig-fibröse Gewebe bei der ARVC/D vom Epikard in Richtung der endokardialen Oberfläche aus (Tschabrunn, 2014). Da die strukturellen Umwandlungen des Myokards subepikardial beginnen (siehe Kapitel 1.1.3) wurde vermutet, dass Ablationen von epikardial erfolgsversprechender sind als rein endokardiale Ablationen. In einer aktuellen Studie konnte mit einer kombinierten endo-/epikardialen Ablation eine signifikante Reduktion der ICD-Interventionen 1 Jahr vor und nach Ablation von im Mittel 16,2 Episoden auf 0,4 Episoden gezeigt werden. Zusätzlich waren 70% der Patienten auch nach 2 Jahren noch frei von Arrhythmien (Philips *et al.*, 2015). Ein großes Problem der epikardialen Ablation ist jedoch die subxiphoidale, trockene Punktion in den epikardialen Raum und die damit verbundene relativ hohe Rate an schwerwiegenden Komplikationen von 8% bis 14% (Philips *et al.*, 2012; Sarkozy *et al.*, 2013; Tung und Shivkumar 2015). Diese liegen damit deutlich höher als bei rein endokardialen Prozeduren. Hier sind Raten von 0-5% beschrieben (Marchlinski, 2004; Santangeli *et al.*, 2015).

Vor allem Oberbauchorgane, linker Lungenflügel, linke A. mammaria interna, der rechte Ventrikel und Koronararterien können bei einem epikardialen Eingriff verletzt werden. Des Weiteren besteht das Risiko für perikardiale Verklebungen (Adhäsionen) im Anschluss an trockene epikardiale Punktionen. Diese führen bei erneuten Punktionsversuchen zu einem erschwerten Zugang (Tung and Shivkumar, 2015).

Patienten befinden sich zum Zeitpunkt von Ablationen häufig in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Endokardiale Veränderungen sind durch elektrophysiologische Untersuchungen nachweisbar, doch epikardiale und endokardiale Areale mit Niedervoltage unterscheiden sich häufig in ihrem Ausmaß, welches epikardial größer ausgeprägt ist als endokardial (Tschabrunn, 2014). Dies spiegelt sich in einem heute häufig angewandtem kombiniert endo- und epikardialen Ansatz wieder (Schmidt *et al.*, 2010; Bai *et al.*, 2011; Akdis *et al.*, 2016). Eine epikardiale Ablation wird dabei dann nötig, wenn eine endokardiale Ablation nicht erfolgreich ist (Tschabrunn, 2014).

Der rechte Ventrikel hat üblicherweise eine Wanddicke von weniger als 4mm (Burke *et al.*, 1998). Studien zeigten darüber hinaus deutlich geringere Wanddiameter bei Patienten mit ARVC/D. Moderne Ablationskatheter konnten einer aktuellen Studie zufolge bei optimaler Position und Anpressdruck eine Tiefe von bis zu 7-8mm erreichen, was in der Theorie eine transmurale Läsion gewährleisten sollte (Guerra *et al.*, 2013).

Passend zu dieser Untersuchung konnten jüngste Studien erfolgreiche endokardiale Ablationen bei Patienten mit ARVC/D zeigen, obwohl ein ausgedehntes epikardiales Substrat vorlag (Abrams *et al.* 2015; Santangeli *et al.* 2015; Müssigbrodt *et al.* 2016). Mit einer VT-

Freiheit von 81% über einen Nachverfolgungszeitraum von im Mittel 28,6 Monaten ohne antiarrhythmische Medikation und ohne relevante Komplikationen zeigte eine Arbeitsgruppe 2007, dass endokardiale Ablationen von arrhythmogenen Substraten bei ARVC/D sehr effektiv und sicher durchführbar sind. (Yao *et al.*, 2007). Marchlinski *et al.* konnten sogar 84% postinterventionelle Freiheit von VT über einen Zeitraum von im Mittel 27 Monaten erreichen, auch wurden in dieser Arbeit von keinen relevanten Komplikationen berichtet (Marchlinski, 2004).

Ein primär endokardialer Zugang mit der Option einer zusätzlichen epikardialen Ablation bei Nichterreichen des akuten Erfolges führte in einer aktuellen Arbeit von Santangeli zu einer Reduktion einer medikamentösen Therapie mit Amiodaron (Santangeli *et al.*, 2015).

Insgesamt ist die Ablation eine wichtige Therapieoption um den Leidensdruck von Patienten zu verringern. Philips *et al.* konnten kürzlich eine Reduktion der VT-Inzidenz um 50% post ablationem nachweisen (Philips *et al.*, 2012). Da eine elektrophysiologische Untersuchung (EPU) Aufschluss über die Diagnose, Ausbreitung und Prognose der Erkrankung geben kann, gleichzeitig aber auch die Möglichkeit einer frühen therapeutischen Ablation enthält, empfehlen viele Expertengruppen eine frühzeitige EPU (Brunckhorst *et al.* 2014).

1.3 Ziel der Arbeit

Die Katheterablation stellt bei der Therapie der ARVC/D eine wichtige Säule dar. Bislang herrscht Unklarheit darüber, ob ein epikardialer Ansatz bereits als Erstlinientherapie gewählt werden sollte. Der fibrös-fettige Umbau erfolgt von epikardial nach endokardial. Die Annahme der direkten Erfassung eines größeren arrhythmogenen Substrates bei epikardialem Zugang bedingte die Präferenz dieser Methode.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Effektivität und Sicherheit eines primär endokardialen Ansatzes zu untersuchen, sowie mögliche Prädiktoren für die Entwicklung von VA-Rezidiven zu identifizieren. Die Rationale hinter diesem Ansatz liegt einerseits in der Komplexität eines epikardialen Zugangs verbunden mit der höheren Komplikationsrate dieses Zugangswegs. Ferner ist bei einer progressiven Erkrankung davon auszugehen, dass Patienten mit einer ARVC/D im Laufe ihres Lebens multiple Ablationen benötigen werden und jede epikardiale Ablation das Risiko für perikardiale Adhäsionen ansteigen lässt. Ein in der Zukunft potentiell notwendiger epikardialer Zugangsweg könnte auf konventionellem Wege nicht mehr

möglich sein. In diesen Fällen müsste dann auf eine chirurgische Fensterung und Adhäsiolyse zurückgegriffen werden.

In dieser Arbeit wurde eine epikardiale Katheterablation nur durchgeführt, wenn von endokardial kein arrhythmogenes Substrat nachweisbar war, oder zum Ende einer endokardialen Ablationsprozedur die klinische VT weiterhin auslösbar blieb. Es soll gezeigt werden, dass ein primär endokardiales Vorgehen der epikardialen Variante bei geringerer Komplikationsrate nicht unterlegen ist.

2. Material & Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Februar 1998 bis August 2015 wurden insgesamt 47 ARVC/D-Patienten im EPU-Labor der Asklepios Klinik St. Georg elektrophysiologisch untersucht und für diese Studie retrospektiv rekrutiert. Gemäß Task Force Kriterien von 2010 lag bei diesen eine borderline (9/47, 19%) oder definitive (38/47, 81%) Diagnose vor.

Insgesamt wurden bei diesen 47 Personen 81 Ablationen (1,7 pro Patient) durchgeführt.

81% (n=38) der Patienten sind männlich und das Alter der Kohorte betrug zum Zeitpunkt der Indexablation 44 ± 16 Jahre (siehe Kapitel 3.1).

Alle Teilnehmer haben ihre schriftliche Einwilligung für die jeweilige Prozedur mindestens 24 Stunden vor Beginn der Katheterablation erteilt. Das schriftliche und telefonische Nachverfolgen der Patienten im Rahmen dieser Registerstudie geschah ebenfalls nach expliziter Zustimmung. Verblindung oder Randomisierung des Patientenkollektivs wurden nicht vorgenommen. Patientendaten wurden pseudonymisiert und lokal gespeichert. Nur primäre Investigatoren hatten Zugriff auf den Patientenschlüssel.

2.2 Ethikkommission

Neben der Untersuchung von Erfolg und Sicherheit der Katheterablation wurde im Rahmen dieser Arbeit ein umfangreiches Patientenregister angelegt. In diesem Register wurden alle bereits behandelten Patienten retrospektiv, und neue Patienten prospektiv eingeschlossen. Aus diesem Grund wurde vor Beginn der Studie ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg eingeholt.

2.3 Einschlusskriterien

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte aus der klinischen Routine und retrospektiv aus der Ablations- und Patientendatenbank der Asklepios Klinik St. Georg.

Patienten, die gemäß rTFC eine definitive oder borderline Diagnose erfüllen (siehe Kapitel 2.1.3) und an der Asklepios Klinik St. Georg eine RFA erhielten, wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen.

2.4 Ausschlusskriterien

Patienten mit einer Possible-Diagnose werden zwar vom ARVC/D-Register Hamburg erfasst, zur Verringerung von Verzerrung durch mögliche Fehldiagnosen aber nicht in die aktuelle Studie eingeschlossen. Lag eine ungenügende Menge an klinischen Daten für eine akkurate Diagnostik der ARVC/D gemäß rTFC vor, wurden die betroffenen Patienten aus der Studienkohorte ausgeschlossen. Das Mindestalter für die Aufnahme in das Patientenkollektiv der Studie betrug 18 Jahre.

Ausschlusskriterien für die Durchführung einer RFA waren frei bewegliche intrakardiale Thromben, das Vorliegen einer unbehandelten Gerinnungsstörung, sowie eine vorliegende Schwangerschaft.

2.5 Elektrophysiologische Untersuchung

In wachem Zustand wurde von jedem Patienten zunächst ein aktuelles 12-Kanal-EKG geschrieben um, falls in Ruhe vorhanden, die Morphologie möglicher VES zu analysieren. Jede Untersuchung fand in nüchternem Zustand und nach Absetzen der antiarrhythmischen Medikation statt, sofern dies keine hämodynamisch relevanten Arrhythmien verursachte. Eine bestehende Amiodaronmedikation wurde fortgeführt. Die Eingriffe wurden unter einer kontinuierlichen tiefen Analgo-Sedierung (Propofol i.v. (1-4mg/kg/h); Midazolam- und Fentanyl-Bolus bei Bedarf) durchgeführt. Während der Dauer der Untersuchung wurden die Vitalparameter (Sauerstoffsättigung, Blutdruck, Herzfrequenz) lückenlos überwacht (Tilz *et al.*, 2017). Bei hämodynamischer Kompromittierung wurde eine Intubationsnarkose durchgeführt.

Der venöse Zugang erfolgte via Seldinger-Technik über die rechte V. femoralis. Ein steuerbarer diagnostischer Katheter wurde unter Röntgenkontrolle in den Sinus Coronarius (CS), sowie ein weiterer diagnostischer Katheter in den RVA vorgeschoben.

Im Anschluss erfolgte eine elektrophysiologische Untersuchung nach einem hausinternen Standardprotokoll. Hier wurde mit bis zu drei Extrastimuli und zwei verschiedenen Basiszykluslängen vom RVA und RVOT stimuliert, um die klinische Tachykardie auszulösen. Bei Nicht-Auslösbarkeit wurde eine Tachykardieinduktion mittels sogenannter Burst-Stimuli (eine Reihe sehr kurz aufeinanderfolgender Stimuli) versucht. Wenn auch hierunter keine Tachykardie induzierbar war, wurde intravenös Isoprenalin verabreicht und alle Stimmulationsmanöver unter dieser Medikation wiederholt.

Jede induzierte Tachykardie wurde hinsichtlich der Morphologie und der Zykluslänge mit der vorhandenen Dokumentation der klinischen Tachykardie verglichen. Lag keine 12-Kanal-EKG Dokumentation der klinischen Tachykardie vor, wurden alleinig die Zykluslängen mit den intrakardialen Ausdrucken der ICD Abfrage verglichen. Alle induzierten Tachykardien, die sich von der klinischen Tachykardie unterschieden, wurden initial als nicht klinische VT kategorisiert, aber im Verlauf wie die klinische VT elektrophysiologisch behandelt.

2.5.1 Elektroanatomisches Mapping

Vor Beginn der eigentlichen Ablationsprozedur wurde bei allen Patienten eine dreidimensionale elektroanatomische Karte des rechten und, falls notwendig, des linken Ventrikels angefertigt (Gepstein *et al.*, 1997; Kottkamp *et al.*, 1997). Dies geschah mit Hilfe eines computergestützten, elektroanatomischen Mappingsystems (CARTO®, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA).

Die Technik des elektroanatomischen Mappings (EAM) kann eine hohe Durchleuchtungszeit mit Röntgenstrahlen im Vergleich zu früheren Methoden deutlich reduzieren (Gepstein and Evans, 1998; Willems *et al.*, 2000; Gurevitz *et al.*, 2005; Sonna, 2008). Im Unterschied zu anderen Methoden kann das Mapping im Sinusrhythmus erfolgen. Neue Studien zeigten zuletzt die Nicht-Unterlegenheit von elektroanatomischem Mapping im Vergleich zu anderen Mapping-Verfahren (Volkmer *et al.*, 2006; Makimoto *et al.*, 2015).

Durch das Abtasten einer ausreichenden Anzahl von Punkten kann über simultane Registrierung der elektrischen Signale eine elektroanatomische Rekonstruktion der Ventrikel erstellt werden. Farbkodiert wird dem Anwender aus diesen Daten ein sogenanntes „Aktivierungsmap“ (Zeitpunkt der am Katheter registrierten elektrischen Aktivität wird im

Bezug zum Oberflächen-EKG farblich kodiert dargestellt) oder „Volltagemap“ (die registrierte Spannung am Katheter wird farblich kodiert dargestellt), erstellt. Hierbei hat die Amplitude der Signale Relevanz, ebenso werden aber auch fraktionierte Potentiale oder sogenannte Spätpotentiale mit in die Analyse einbezogen. Der Grenzwert für abnormale Potentiale ist im Allgemeinen auf $<1,5\text{mV}$, für Narbenareale auf $<0,5\text{mV}$ (bipolar) definiert (Migliore *et al.*, 2013).

Auf diesem Wege kann die Erregungsausbreitung im Herzen im Sinusrhythmus sowie während der Tachykardie sehr gut nachvollzogen werden (Schmitt *et al.*, 2002; Sonna, 2008).

Der verwendete Katheter (kombinierter diagnostischer & therapeutischer Katheter) hat eine 3,5mm Spitze mit einem offenen Spülsystem (Navistar Thermocool™, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA). Das Spülsystem dient dem Schutz vor Überhitzung und Karbonisation des Katheters bei dem Versuch eine möglichst hohe Energieabgabe zu erzielen (Wieczorek, 2009). Zudem ist es möglich, mit gekühlten Kathetersystemen breitere und tiefere Läsionen zu setzen als bei ungekühlten Kathetern (Haines *et al.*, 1990; Nakagawa *et al.*, 1995).

2.5.2 Endokardiale Katheterablation

Ziel einer RFA ist die Elimination von arrhythmogenen Substraten. Dies geschieht durch Hochfrequenzstrom, der von der Katheterspitze in Richtung einer epikutan angelegten Indifferenzelektrode fließt. Die Dichte des elektrischen Stromfeldes ist durch die geringe Oberfläche der Katheterspitze in dessen Umgebung sehr groß, in der Nähe der großflächigen, epikutanen Elektrode jedoch sehr gering. Die erreichte Gewebstemperatur ist dabei umgekehrt proportional zur Distanz von ihrer Energiequelle (Haines and Watson, 1989). Eine relevante Erhitzung des Gewebes (durch in Schwingung versetzte Ionen) findet also nur in unmittelbarer Reichweite zum Ablationskatheter statt (Borggreffe *et al.* 1990; Mathew 2007).

Die Ablation erfolgt mittels Wechselstrom im Bereich von 300-750kHz, wobei Temperaturen zwischen 40°C und 100°C erreicht werden (Wieczorek, 2009). Bei Temperaturen über 80°C kommt es zur Gewebekoagulation.

Die endokardialen Ablationen wurden in St. Georg mit einem Radiofrequenz-Generator (Fa. Stockert, Freiburg, Deutschland) bei maximal 45 Watt und einer Temperatur von 43°C durchgeführt, um im (für den Patienten sicheren) Bereich zu abladieren (Mathew, 2007). Pro Ablationspunkt wurden maximal 120 Sekunden Hochfrequenzstrom abgegeben um eine

ausreichende Tiefe zu erreichen. Die Durchführung der endokardialen Ablation erfolgte direkt im Anschluss an das Mapping ohne Wechsel des Katheters, da es sich bei diesem um einen kombinierten Mapping- und Ablationskatheter handelt (siehe Kapitel 2.5.1). Zusätzlich wurde für die bessere Erreichbarkeit des Ventrikels mit einer langen Schleuse (SL1, St. Jude Medical Inc., St. Paul, MN, USA) gearbeitet.

2.5.3 Epikardiales Mapping & Katheterablation

Der Zugang zum Perikard erfolgte mit einer langen Hohlnadel (14G; Angiocath, Becton Dickinson, Sandy, UT, USA) kaudal und linkslateral des Xiphoids in den Larrey-Spalt (Trigonum sternocostale sinistrum). In einem flachen Winkel ($<30^\circ$ = anteriorer Zugang) zum Thorax unter Aspiration und fluoroskopischer Überwachung (Philips *et al.*, 2015) wurde die Nadel vorgeschoben (Tung and Shivkumar, 2015). Die Haut wurde zuvor rasiert, großflächig desinfiziert und mit Lidocain (1%) lokal betäubt. Wie von Krikorian und Kollegen beschrieben, wurde anschließend die Perikardpunktion durchgeführt (Krikorian and Hancock, 1978). Im Anschluss wurde Kontrastmittel injiziert um die korrekte Lage der Nadel zu kontrollieren und nach Punktion des Perikards ein Führungsdraht durch die Nadel eingebracht. Über diesen wurden schließlich eine lange Schleuse (8,5Fr; SL1, St. Jude Medical Inc., St. Paul, MN, USA) und der Mapping-/Ablationskatheter vorgeschoben (Navistar Thermocool™, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA). Auch diese Prozeduren erfolgten unter Fluoroskopie (Sosa *et al.*, 1996). Die folgende Abbildung zeigt den Ablauf einer epikardialen Ablation:

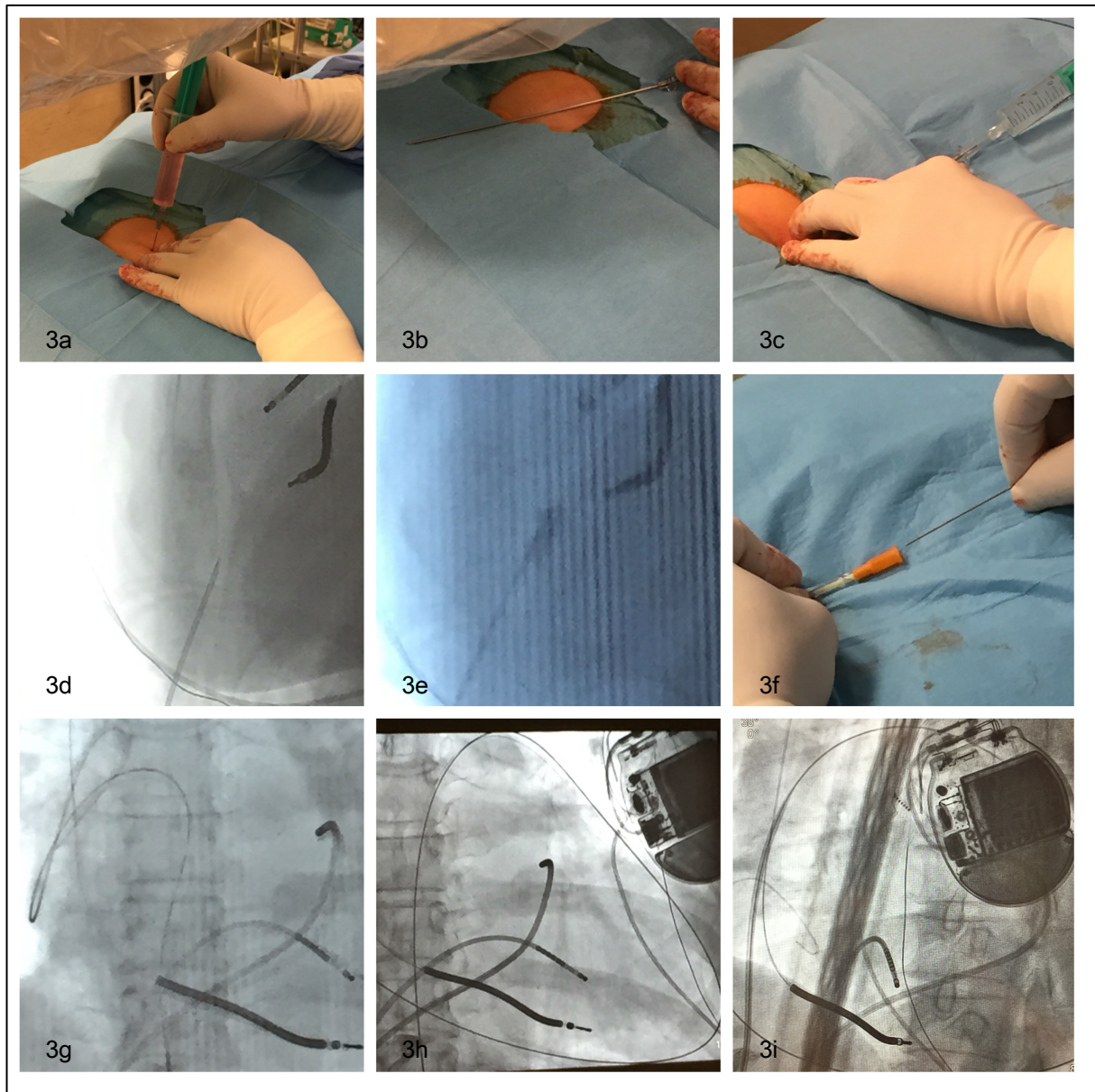


Abbildung 3: Epikardiale Punktion des Perikards zur Durchführung von VT-Mapping und Ablation. 3a: Lokale Betäubung. 3b: Präparation der Punktionsnadel. 3c: Subxiphoidale Punktion. 3d: Visualisierung der Punktionsnadel mittels Fluoroskopie in der LAO-90-Projektion. 3e: Kontrastmittelinjektion. 3f: Einführung des Führungsdrahtes. 3g: Vorschieben des Führungsdrahtes unter Fluoroskopie. 3h: Vollständig eingeführter Führungsdraht unter Fluoroskopie. 3i: Vorbringen der langen Schleuse unter Fluoroskopie.

Um Verletzungen des rechten Ventrikels, der Leber und des Magens zu minimieren wurde ein anteriorer Zugang in den Perikardbeutel gewählt. Wie allgemein üblich, waren die Grenzwerte im Unterschied zum endokardialen Mapping (siehe Kapitel 3.5.1) für Niedervoltage-Bereiche als $<1\text{mV}$ (bipolar) definiert (Narbenareale $<0,5\text{mV}$) um dem Einfluss von epikardialem Fett bzw. Koronararterien gerecht zu werden (Santangeli *et al.*, 2015). Das Mapping erfolgte anschließend analog zum endokardialen Mapping. Areale mit Niedervoltage, fraktionierten und späten Potentialen wurden in Punkt-zu-Punkt-Technik

markiert und eine elektroanatomische Landkarte erstellt (Bai *et al.*, 2011; Philips *et al.*, 2015; Santangeli *et al.*, 2015).

Die epikardiale Ablation erfolgte unter Berücksichtigung aller gesammelten Daten der VT und vorab angefertigten CARTO®-Maps. Zu jeder Zeit hatten die Läsionen einen Mindestabstand von 0,5-1cm zu koronaren Gefäßen (Santangeli *et al.*, 2015). Die verwendete elektrische Leistung betrug hier maximal 35W und wurde ebenfalls für bis zu 120 Sekunden angewendet. Benutzt wurde wie bei der endokardialen Prozedur ein offen umspülter Katheter mit einer 3,5mm Spitze (Navistar Thermocool™, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA).

Nach Ende der Prozedur wurde die Spülflüssigkeit des Ablationskatheters über die Schleuse aspiriert und im Anschluss prophylaktisch 250mg Methylprednisolon in den Perikardbeutel injiziert.

2.5.4 Akute Endpunkte der Katheterablation

Als akuter Ablationserfolg wurde die Nichtinduzierbarkeit von VT post ablationem gewertet. Konnten jedoch nach dem Eingriff anhaltende VT ausgelöst werden, die klinisch bisher nicht dokumentiert wurden (klinische Tachykardie weiterhin nicht induzierbar), so wurde dies als ein partieller Erfolg gewertet (Block *et al.*, 1998; Mathew, 2007; Santangeli *et al.*, 2015). Nach Abwarten einer mindestens dreißigminütigen Wartezeit und erneuter Stimulation ohne Auslösbarkeit einer anhaltenden VT wurden alle Schleusen und Katheter bis auf den Pigtailkatheter im Perikard (nach epikardialen Zugang) entfernt. Die Sedierung des Patienten wurde beendet und die Punktionsstellen für 12 Stunden mit einem Druckverband versehen. Für diese Zeit wurden die Patienten angehalten, das Bett nicht zu verlassen.

2.6 Definition von Studienendpunkten und Komplikationen

Der primäre kombinierte Studienendpunkt umfasste das Auftreten von anhaltenden VT/VF (inklusive jeglicher adäquater ICD-Schockauslösung, sowie ATP), Herztransplantation oder Tod während des Nachbeobachtungszeitraums nach der Index-Prozedur.

Der sekundäre Endpunkt bestand aus dem Auftreten anhaltender VT/VF (inklusive ICD-Interventionen), während des Nachbeobachtungszeitraums nach der letzten Katheterablation.

Eine schwere Komplikation wurde definiert als Transitorisch-Ischämische-Attacke (TIA), Schlaganfall, Perikardtamponade, Pneumo- / Hämatothorax, oder schwere Blutung

(resultierend in einen hämorrhagischen Schock oder mit der notwendigen Gabe von Blutprodukten), unmittelbar postprozedural (noch im selben Krankenhausaufenthalt auftretend).

Eine milde Komplikation wurde als femorales Hämatom, Perikarderguss ohne Intervention, oder Perikarditis definiert. Die zeitlichen Bestimmungen waren dieselben wie oben beschrieben.

2.7 Nachbeobachtung

Bei allen Patienten wurde direkt im Anschluss an die Katheterablation und am Folgetag der Ablation eine transthorakale Echokardiographie (TTE) zum Ausschluss eines relevanten Perikardergusses durchgeführt. Falls dieses negativ ausfiel, wurde der Pigtailkatheter aus dem Perikard entfernt.

Vor Entlassung wurde zusätzlich ein 12-Kanal-EKG und ein Holter-EKG (24h-EKG) veranlasst, um die Anzahl der Extrasystolen, bzw. die akute Freiheit von VT zu dokumentieren. Bei Patienten mit ICD wurde dieser zusätzlich nachkontrolliert.

Patienten mit rein endokardialer Ablation konnten die Klinik bereits am Folgetag der Untersuchung wieder verlassen. Patienten, die eine epikardiale Prozedur erhalten haben, wurden für 2-3 weitere Tage beobachtet und bei stabilem klinischen Verlauf anschließend entlassen. Allen Patienten wurde empfohlen innerhalb der ersten 10 Tage nach Verlassen der Klinik übermäßige körperliche Anstrengungen zu vermeiden.

Verlaufskontrollen (mit erneutem 12-Kanal-EKG, TTE und ICD Kontrolle) wurden in 3-6-Monats-Intervallen durchgeführt. Diese konnte wahlweise bei einem niedergelassenen Kardiologen oder in der kardiologischen Ambulanz der Asklepios Klinik St. Georg erfolgen.

2.8 Genetik

In telefonischen Interviews mit den Patienten wurde mit dem behandelnden Arzt die Möglichkeit angesprochen, sich einer freiwilligen, genetischen Testung zur Detektion einer mit ARVC/D assoziierten Genmutation zu unterziehen. Bei Interesse wurde eine Kostenabklärung mit zuständigen Kostenträgern vollzogen und Hilfestellung bei der Auswahl eines geeigneten humangenetischen Institutes oder einer humangenetischen Praxis zur weitergehenden Beratung Durchführung des Tests gegeben. Sofern möglich, wurde eine Untersuchung auf alle 5 relevanten desmosomalen (JUP, DSP, PKP-2, DSG-2, DSC-2), sowie

die drei bekannten nicht-desmosomalen (RYR2, TGF- β 3, TMEM43) Gene angeraten (siehe Kapitel 1.1.1). Ergebnisse der genetischen Untersuchungen wurden im Anschluss pseudonymisiert vom behandelnden Arzt in die elektronische Datenbank hinzugefügt.

2.9 Datenerhebung

Für das Erfassen aller Patientendaten wurde eine elektronische Datenbank mit Microsoft Excel® angelegt. Patientendaten wurden dazu pseudonymisiert. In der Datenbank sind Diagnosekategorien der ARVC/D, Informationen über die sportliche Aktivität der Patienten, weitere Patientencharakteristika, Daten über etwaige ICD-Abfragen, Daten von Holter-EKG, Ablationsprozeduren, Daten über die Medikation der Patienten, sowie deren aktueller Gesundheitszustand festgehalten. Zusätzlich wurden alle prozeduralen Daten der durchgeführten Prozeduren dokumentiert. Unter anderem wurden dort Zeitpunkt der Ablation, Prozedurdauer, Durchleuchtungszeit, Anzahl der Ablationspunkte, Anzahl der VT und deren Zykluslängen, sowie weitere Informationen über Ort und Ablauf der Ablationen zusammengetragen.

2.10 Statistik

Die beobachteten Parameter wurden auf eine Normalverteilung hin überprüft, und daraufhin als Mittelwert mit Standardabweichung, oder als Median (mit 1. bzw. 3. Quartil) angegeben. Kategoriale Variablen wurden mit absoluten Werten oder prozentual angeführt. Für den Vergleich von Patientencharakteristika wurde ein ungepaarter Student's t-Test oder ein Mann-Whitney U Test verwendet. Für die Auswertung und den Vergleich der anhaltenden VT/VF vor und nach Index-Ablation wurde der gepaarte Wilcoxon-Test bzw. gepaarte Student's t-Test angewandt. Der Log-Rank-Test wurde für die Analyse des Erreichens des kombinierten Endpunktes im Vergleich von endokardialer mit kombiniert endo-/epikardialer Ablation angewendet. Überlebensanalysen (in Bezug auf den kombinierten Studienendpunkt) wurden mit p-Wert und Hazard-Ratio (HR; 95% Konfidenzintervall (KI)) angegeben. Die kumulative Freiheit von VT während der Nachbeobachtungsperiode wurde mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens ermittelt und grafisch dargestellt.

Ein p-Wert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Alle Analysen wurden mit Hilfe des Computerprogramms R (Version 3.2.3) durchgeführt (mit freundlicher Unterstützung von Dr. Peter Wohlmuth).

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die Studienpopulation bestand aus insgesamt 47 Patienten, die eine oder mehrere Katheterablationen in unserem Zentrum erhalten haben.

Das Alter des Kollektivs betrug zum Zeitpunkt der Indexprozedur 44 ± 16 Jahre. Achtunddreißig (81%) der Patienten waren männlich. Eine definitive Diagnose nach rTFC wiesen 38 (81%) Patienten auf. Die verbliebenen 9 (19%) Patienten erfüllten die Kriterien für eine Borderline-Diagnose (basierend auf den Kriterien der ARVC/D Task-Force von 2010).

Die folgende Tabelle gibt eine detaillierte Übersicht über die Verteilung der diagnostischen Kriterien innerhalb der Patientenkohorte:

Charakteristikum	Anzahl der Patienten (n=47)
Strukturelles TFC	30 (64)
Major Kriterium	28 (60)
Minor Kriterium	2 (4)
Histologie/Pathologie TFC	nicht verfügbar
Major Kriterium	-
Minor Kriterium	-
Repolarisations-TFC	31 (66)
Major Kriterium	24 (51)
Minor Kriterium	7 (15)
Depolarisations-TFC	24 (51)
Major Kriterium	8 (17)
Minor Kriterium	16 (34)
Arrhythmie-TFC	46 (98)
Major Kriterium	34 (72)
Minor Kriterium	12 (26)
Familiäres TFC	9 (19)
Major Kriterium	8 (17)
Minor Kriterium	1 (2)

Die angegebenen Werte sind absolute Zahlen (Prozente).
Abkürzungen: TFC, Task Force Kriterium (2010 revidiert)

Tabelle 5: Detaillierte Auflistung der diagnostischen Kriterien.

Nahezu alle Patienten (46/47, 98%) stellten sich mit einem Major- oder Minor-Kriterium in der Arrhythmie-Klassifikation zur Ablation vor (siehe Tabelle 5). Dreißig Patienten (64%) wiesen zum Zeitpunkt der Ablation bereits strukturelle Veränderungen auf, die in der

Echokardiographie, dem MRT, oder einer Ventrikulographie im Rahmen der Ablation nachgewiesen werden konnten. Dies deutet auf ein Patientenkollektiv, dass sich mehrheitlich in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung zur Ablation vorgestellt hat. Eine Histologie lag bei keinem der Patienten vor.

Nur bei 8 (8/47, 17%) Patienten konnte eine Epsilon-Welle dokumentiert werden (Major Depolarisations-Kriterium).

Die Mehrheit der Patienten (19/32, 59%) beschrieb Palpitationen als Erstsymptom der Erkrankung. In 4 Fällen (4/47, 9%) überlebten Patienten einen plötzlichen Herztod.

Fünfunddreißig (35/47, 74%) Patienten der Kohorte hatten entweder zum Zeitpunkt der Indexprozedur einen ICD, oder bekamen diesen im Verlauf des stationären Aufenthaltes nach der Erstdiagnose implantiert.

Zwölf (12/47, 26%) Patienten erhielten zusammengefasst 20 endokardiale und eine epikardiale Ablation in auswärtigen Krankenhäusern bevor sie sich zur Indexprozedur vorstellten. Von den auswärtigen Prozeduren wurden 8 (8/20 Prozeduren, 40%) der endokardialen Prozeduren und eine (1/1 Prozedur, 100%) epikardiale Prozedur als akut erfolgreich beschrieben.

Eine genetische Testung konnte bei 11 (11/47, 23%) Patienten durchgeführt werden. Acht (8/11, 73%) der Testungen ergaben eine Mutation auf einem der desmosomalen Gene. Ein Patient wies mit Mutationen auf dem Plakophilin- (PKP-2) und Desmoplakin-Gen (DSP) eine „digenic heterozygosity“ auf (siehe Kapitel 1.1.1). Die genetischen Untersuchungen der verbliebenen 3 (3/11 Patienten mit genetischer Untersuchung, 27%) Patienten konnten keine Mutationen auf allen getesteten Genen nachweisen.

Fünf (5/47, 11%) Patienten hatten bei Erstuntersuchung in unserem Krankenhaus eine reduzierte linksventrikuläre Funktion ($EF \leq 55\%$).

Die Mehrheit der befragten Patienten (22/24 Patienten, siehe Tabelle 6, 92%) gab an, in ihrer Vergangenheit mindestens ein Jahr Ausdauersport betrieben zu haben (definiert als >50 Stunden starke körperliche Aktivität pro Jahr (Maron *et al.*, 2005)). Aus dieser Kohorte gab zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung kein Patient mehr an, aktiver Ausdauer- oder Wettkampfsportler zu sein. Die Nachverfolgung (insgesamt hoher Anteil ausländischer Patienten) war für diese Fragestellung aufgrund fehlender Rückläufer inkomplett.

Die weiteren klinischen Charakteristika sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Charakteristikum	Anzahl der Patienten (n=47)
Alter bei Indexablation (Jahre)	44 ± 16
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	40 ± 14
Männliches Geschlecht	38 (81)
Lebende Patienten (letztes Follow-Up)	43 (91)
rTFC Kriterien	
Definitiv	38 (81)
Borderline	9 (19)
Erstsymptome (n=32)	
SCD (überlebt)	4 (13)
Palpitationen	19 (59)
Synkope	6 (19)
Dyspnoe	2 (6)
Thoraxschmerzen	1 (3)
ICD	35 (74)
Primärprophylaxe	4 (11)
Sekundärprophylaxe	27 (77)
AAD bei Indexablation	44 (94)
> Betablocker	15 (34)
> Sotalol	14 (32)
> Amiodaron	5 (12)
> Flecainid	1 (2)
> Betablocker + Amiodaron	7 (16)
> Betablocker + Flecainid	1 (2)
> Andere Kombinationen	1 (2)
AAD bei letztem Follow-Up	42 (89)
> Betablocker	11 (26)
> Sotalol	9 (21)
> Amiodaron	4 (10)
> Flecainid	3 (7)
> Betablocker + Amiodaron	10 (24)
> Betablocker + Flecainid	4 (10)
> Andere Kombinationen	1 (2)
Mutationsstatus (n=11)	
Einfache desmosomale Mutation	7 (64)
PKP-2	6 (86)
DSG-2	1 (14)
Digene Heterozygotie (PKP-2/DSP)	1 (9)
Keine Mutation	3 (27)
Ausdauerathlet (>50h/a - hoher O2-Verbrauch)	22* (92)
Linksventrikuläre EF ≤ 55%	5 (11)
Reduzierte RV Funktion	13** (48)

Die angegebenen Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichungen und absolute Zahlen (Prozente).

Abkürzungen: AAD, Antiarrhythmische Medikamente; ICD, Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; rTFC, 2010 revidierte ARVC/D Task Force Kriterien; SCD, Plötzlicher Herztod.

*n=24; **n=27

Tabelle 6: Klinische Charakteristika.

3.2 Elektrophysiologische Charakteristika und Prozedurparameter

Insgesamt wurden 81 RFA-Prozeduren bei 47 Patienten durchgeführt ($1,7 \pm 0,9$ Prozeduren pro Patient, Range: 1-4 Prozeduren). Hiervon wurden 45 (45/81, 56%) Prozeduren von endokardial und 11 (11/81, 13%) Prozeduren von epikardial durchgeführt. Fünfundzwanzig (25/81, 31%) Katheterablationen erfolgten kombiniert endo- & epikardial.

Die mittlere Anzahl an induzierten VT pro Untersuchung betrug $2,0 \pm 1,0$, wobei in 25 Ablationsuntersuchungen (25/81, 31%) ≥ 3 VT prä ablationem induziert werden konnten. In 10 (10/81, 12%) Prozeduren bleiben alle Stimulationsversuche frustran, auch unter Gabe von Isoproterenol. Bei diesen Patienten zeigten sich ausschließlich ventrikuläre Extrasystolen, welche aber mit der klinischen VT oder dem Narbenareal korrelierten. Die meisten VT (64/81, 79%) konnten durch Administration von Extrastimuli ausgelöst werden. In seltenen Fällen konnte ein spontanes Eintreten der klinischen VT beobachtet werden.

Die mittlere Zykluslänge der induzierten VT betrug 353 ± 79 ms. Unter den 78 Prozeduren mit dokumentierten VT Morphologien zeigten 34 (34/78, 44%) multiple Morphologien (siehe oben, mittlere Anzahl an VT). Die Mehrheit der VT wiesen einen Linksschenkelblock mit superiorer Achse (negativer QRS-Komplex in Ableitungen II, III, aVF) auf. Eine rechtsschenkelblockartige Morphologie der VT konnte bei keinem Patienten gesehen werden. Dies ist in Zusammenschau mit den rechtsventrikulären Narbenarealen und dem Tachykardieursprung bei Patienten mit ARVC/D konsistent.

Bei VT mit endokardialen Ursprung waren die häufigsten kritischen Austrittspunkte (insgesamt Dokumentation von 95 verschiedenen VT in 81 Prozeduren) in der subtrikuspidalen Region (54/95, 57%) und dem RVOT (27/95, 28%; siehe auch Abbildung 6 und 7). Eine linksventrikuläre Beteiligung an arrhythmogenen Substraten fand sich sehr selten (1/95, 1%), wobei nicht bei jedem Patienten ein Mapping des linken Ventrikels erfolgt ist. Epikardiale Ursprünge der VT (hier Dokumentation von insgesamt 48 VT) waren ebenfalls am häufigsten in der subtrikuspidalen Region auffindbar (23/48, 48%). Es zeigte sich zudem eine, im Vergleich zu den endokardialen VT, höhere Rate an Substraten in der Region des RVOT (16/48, 33%). Ein linksventrikulärer epikardialer Ursprung wurde nur selten gefunden (2/48, 4%).

Hinsichtlich der allgemeinen Prozedurparameter zeigten sich bei rein von endokardial durchgeführten Prozeduren signifikant geringere Durchleuchtungszeiten ($p=0,005$) als bei kombinierten Prozeduren, bzw. Prozeduren mit epikardialer Beteiligung (siehe Tabelle 7).

Die komplette Behandlungsdauer, sowie das Dosisflächenprodukt tendierte bei endokardialen Prozeduren im Vergleich ebenfalls zu kürzeren Zeiten ($p=0,06$, bzw. $p=0,22$).

Ein kompletter akuter Erfolg konnte bei 65 Ablationen (65/81, 80%) erreicht und ein partiell akut erfolgreiches Ergebnis konnte in 13 Fällen (13/81, 16%) erzielt werden.

Drei Katheterablationen bei insgesamt 2 verschiedenen Patienten verliefen die Prozeduren frustan und die klinischen VA, sowie weitere nicht klinische VA waren noch postablationem induzierbar (siehe Tabelle 7).

Charakteristikum	Anzahl der Patienten (n=47)
Anzahl der induzierten VTs	(n=81 Ablationsprozeduren)
1	30 (37)
2	16 (20)
≥ 3	25 (31)
Nur PVCs	10 (12)
Zykluslänge der induzierten VTs (Millisekunden)	353 \pm 79
Induktionsmethode	
Extrastimulus	64 (79)
Isoprenalin \pm Burst-Stimulation	6 (7.5)
Spontan	6 (7.5)
Multiple Induktionsmethoden	5 (6)
VT Morphologie	
(n=78 dokumentierte Morphologien)	
LBBB superiore Achse	25 (32)
LBBB inferiore Achse	18 (23)
RBBB superiore Achse	0 (0)
RBBB inferiore Achse	0 (0)
Multiple Morphologien	34 (44)
Unbestimmbare Achse	1 (1)
Kritisches Areal für die endokardiale VT	
(n=95 dokumentierte Areale)	
Subtrikuspidal/basaler RV	54 (57)
RVOT	27 (28)
Inferiorer RV/Apex	13 (14)
LV	1 (1)
Kritisches Areal für die epikardiale VT	
(n=48 dokumentierte Areale)	
Subtrikuspidal/basaler RV	23 (48)
RVOT	16 (33)
Inferiorer RV/Apex	7 (15)
LV	2 (4)
Behandlungsdauer* (Minuten)	250 (195;345)[endo]; 300 (240;360)[kombiniert]
Bestrahlungszeit (Minuten)	13.5 (8;18)[endo]; 20.0 (12;29)[kombiniert]
Dosisflächenprodukt (cGy x cm ²)	1363 (770;4042)[endo]; 2533 (1373;5246)[kom.]
Akuter Erfolg	
Kompletter Erfolg	65 (80)

Partieller Erfolg	13 (16)
Kein Erfolg	3 (4)

Die angegebenen Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen, Median (1.;3. Perzentile) und absolute Zahlen (Prozente).
 Abkürzungen: PVC, Ventrikuläre Extrasystolen; LBBB, Linksschenkelblock; LV, Linker Ventrikel; RBBB, Rechtsschenkelblock; RV, Rechter Ventrikel; RVOT, Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; VT, Ventrikuläre Tachykardie.
 *definiert vom Zeitpunkt des peripheren venösen Zugangs bis zur Entfernung aller endovaskulären Schleusen

Tabelle 7: Elektrophysiologische Daten des Patientenkollektivs.

3.3 Antiarrhythmische Medikamente

Zum Zeitpunkt der Indexablation bekam nahezu jeder Patient AAD (44/47, 94%). Die Mehrheit nahm entweder Betablocker (15/44, 34%) oder Sotalol (14/44, 32%) ein. Amiodaron alleine (5/44, 12%) oder in Kombination mit Betablockern (7/44, 16%) wurde weniger häufig verwendet. Andere Kombinationen von AAD waren selten (2/44, 4%).

Die Verwendung von AAD hat sich zum Zeitpunkt des letzten Nachuntersuchungstermins nicht signifikant geändert ($p=0,49$). Zweiundvierzig Patienten (42/47, 89%) nahmen weiterhin eine antiarrhythmische Medikation ein. Die Einnahme von Betablockern war am häufigsten (11/44, 26%). Die Kombination von Betablockern mit Amiodaron wurde häufiger verschrieben (10/44, 24%) als vor der Indexprozedur.

3.4 Komplikationen

Im Verlauf von 81 Katheterablationen kam es zu einer (1/81, 1%) schweren und 9 (9/81, 11%) milden Komplikationen (siehe Kapitel 2.6).

Eine Perikardtamponade nach versuchter epikardialer Punktion wurde mittels Perikardiozentese behandelt. Eine chirurgische Maßnahme wurde nicht notwendig, Fünf (5/9, 56%) kleinere Komplikationen traten im Rahmen von endokardialen Prozeduren auf. Unter ihnen befanden sich ein Fall von milder Perikarditis, 2 Patienten mit nicht punktionswürdigen perikardialen Ergüssen und ein Patient mit Hämatom im Bereich des Zugangsweges in der Leiste.

Es kam bei 4 Patienten (4/28 Patienten mit epikardialer Punktion, 14%) zu perikardialen Verklebungen (Adhäsionen), die nach epikardialen Punktionen auftraten. Bei jedem der 4 Fälle wurde im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums eine weitere Untersuchung notwendig, jedoch konnte aufgrund der Adhäsionen und vorherigen epikardialen Ablation bei keinem dieser Patienten ein Zugang in den Perikardbeutel erreicht werden.

3.5 Nachbeobachtung

Zum Zeitpunkt des letzten Nachverfolgungszeitpunktes waren 43 Patienten (43/47, 91%) am Leben. Von den 4 verstorbenen Patienten starben zwei im Alter 45 und 80 Jahren an den Folgen einer dekompensierten Herzinsuffizienz, ein Patient entwickelte im Alter von 67 Jahren eine schwere Sepsis, an der er verstarb. Der letzte Todesfall (69 Jahre) blieb ungeklärt.

3.5.1 Belastung unter VT vor und nach Indexprozedur

Um die Effektivität der Katheterablation von Patienten mit wiederkehrenden VT/VF-Episoden zu analysieren wurden vor und nach Indexprozedur ICD-Auslesungen durchgeführt. In Abbildung 4 (siehe unten) ist die Anzahl von anhaltenden VT/VF-Episoden im Jahr vor und der Zeit nach Indexprozedur (Median 37,2 [2,5;78,8] Monate) von 28 Patienten mit kompletten ICD-Datensätzen dargestellt. Die mittlere Anzahl an VT/VF-Episoden vor der Katheterablation betrug $37,7 \pm 45,9$ (Median 23 [7;55]) Episoden. Nach der Prozedur belief sich die Anzahl auf $3,0 \pm 8,9$ (Median 0 [0;1]) Episoden ($p < 0,001$).

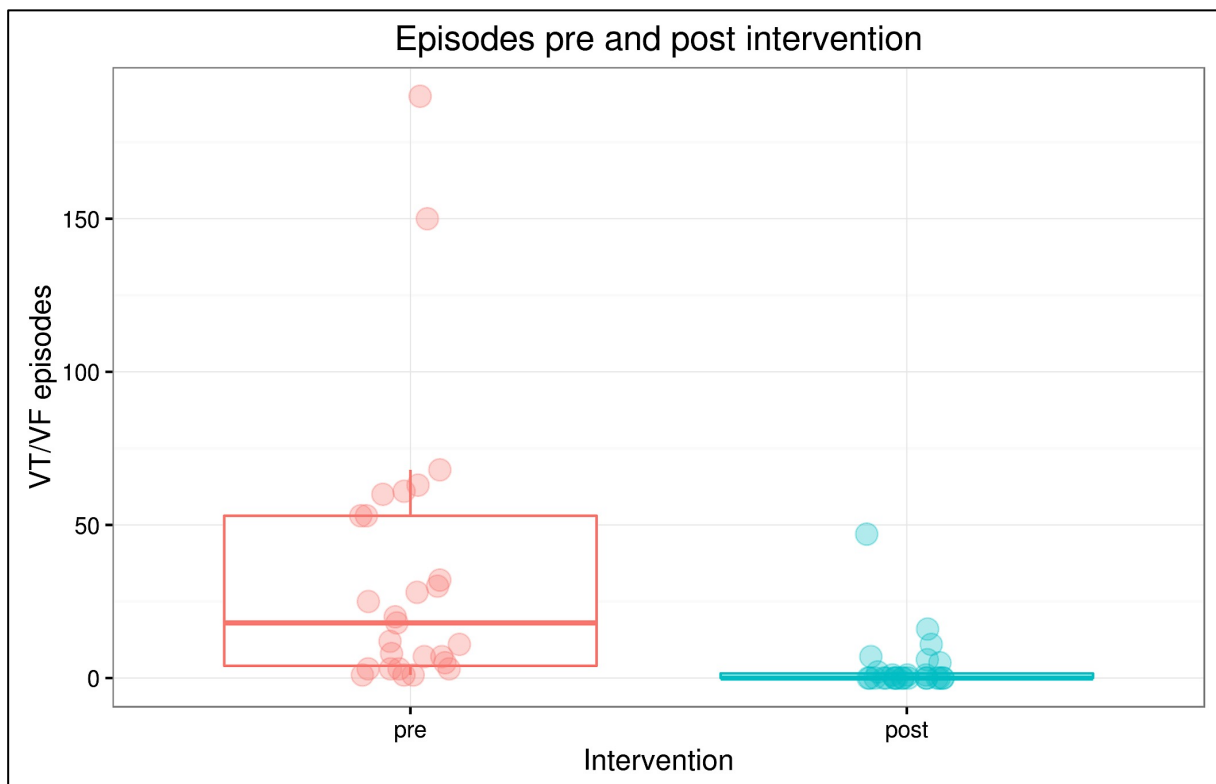


Abbildung 4: VT/VF-Episoden vor und nach Indexprozedur.

In Abbildung 5 (siehe unten) ist ein Flussdiagramm der 28 Patienten mit kompletten ICD-Datensätzen vor und nach Indexprozedur dargestellt. Die Mehrheit der Patienten (15/25, 60%) mit ICD-Schocks und/oder antitachykardem Pacing (ATP), also der Überstimulation einer VT, hatten keine weiteren ICD-Interventionen nach der Indexablation. Nur 7 Patienten (7/25, 28%) erlitten nach erfolgreicher Ablation in der Zeit bis zur letzten Nachuntersuchung erneute ICD-Schocks. Drei Patienten (3/25, 12%) zeigten lediglich ATP im Verlauf nach der Indexprozedur.

Von den 60% (15/25) der Patienten ohne wiederkehrende ICD-Interventionen bekam eine Mehrheit (8/15, 53%) zuvor eine rein endokardial geführte Ablation.

Patienten, die vor Indexprozedur lediglich ATP im Speicher ihres ICD hatten bekamen nach Indexablation in unserer Kohorte keine weitere ICD-Interventionen.

Des Weiteren kam es bei 3 Patienten (3/28, 11%) nach ihrer Indexprozedur zu einem elektrischen Sturm (multiple VA innerhalb kurzer Zeit, meist definiert als ≥ 3 VA-Episoden in 24 Stunden (Israel and Barold, 2007)).

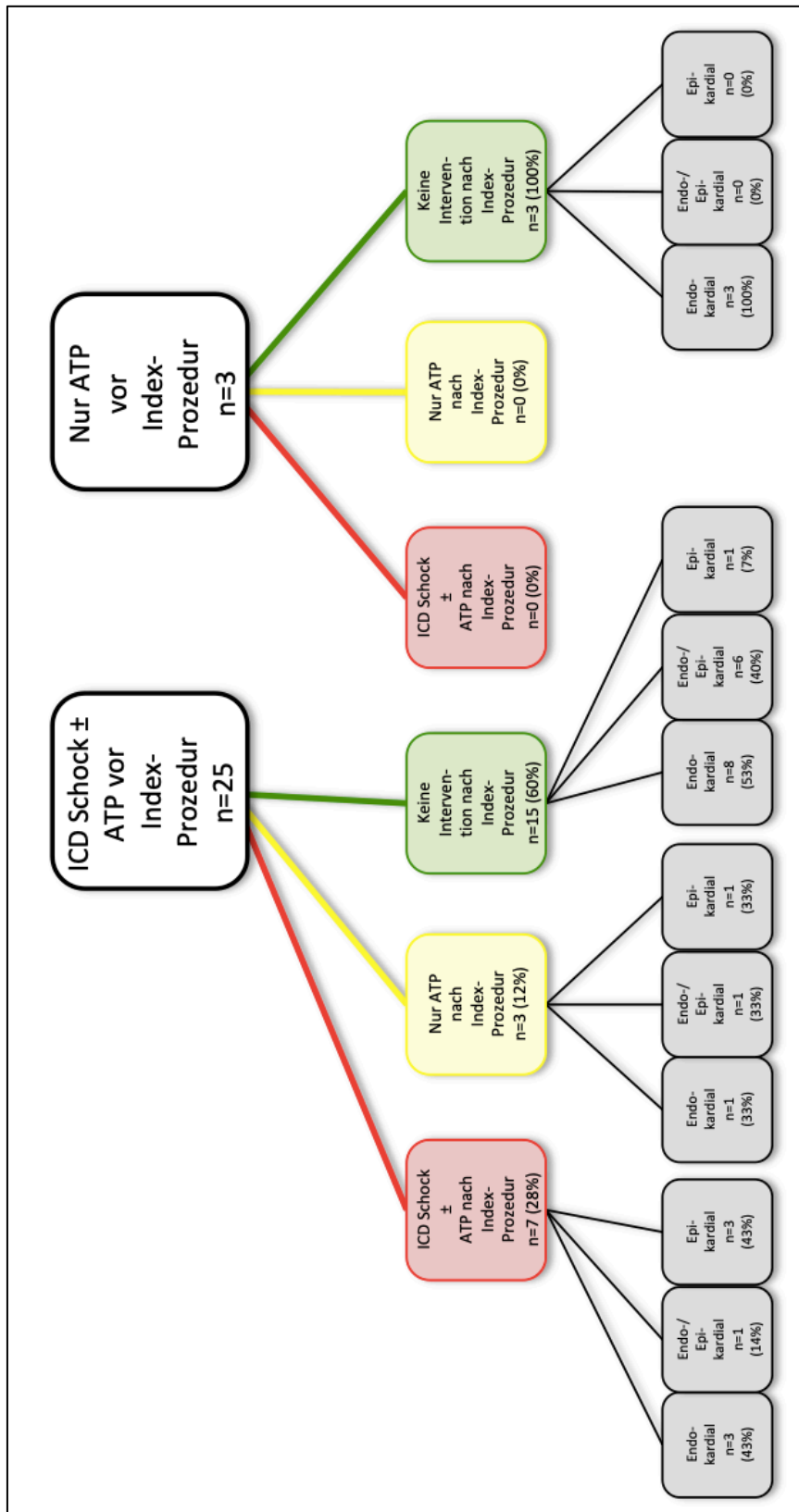


Abbildung 5: ICD-Interventionen vor und nach Indexprozedur (Flussdiagramm). Die farbigen Boxen illustrieren den Typ der ersten ICD-Intervention nach Indexprozedur. Die grauen Boxen in der untersten Zeile zeigen den Typ der Katheterablation, die als Indexprozedur durchgeführt wurde.

Ein typisches Substrat, welches während dieser Ablationsprozeduren behandelt wurde, ist in Abbildung 6 und 7 dargestellt. Es zeigt das Beispiel eines endokardialen EAM bei einem Patienten mit definitiver ARVC/D (mit nachgewiesener, digener Heterozygotie), der sich initial mit elektrischem Sturm präsentierte.

In Abbildung 6 sieht man den RV in einer RAO-Projektion (aus dem Englischen: right anterior oblique), Abbildung 7 stellt den RV in der LAO-Projektion (aus dem Englischen: left anterior oblique) dar.

Ein typisches Substrat konnte subtrikuspidal (linke Bildhälfte, grün-blaue Markierungen) und im Bereich des RVOT (rechte Bildhälfte, grün-blaue Markierungen) gefunden werden. Die endokardiale Ablation war erfolgreich und es kam bis zum letzten Follow-Up, 1 Jahr nach der Prozedur, zu keinen anhaltenden VT/VF-Episoden.

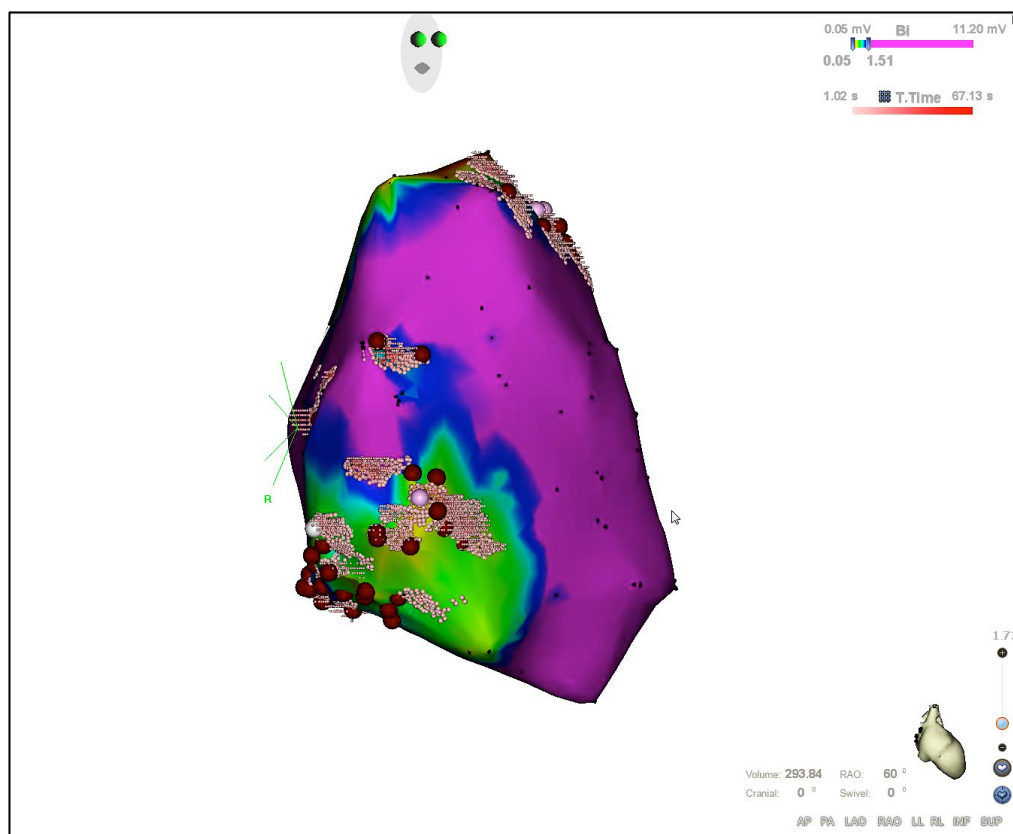


Abbildung 6: RAO-Projektion im CARTO® - System: Endokardiale Katheterablation von subtrikuspidal und im RVOT gelegenen Substrat. Normale Spannungen violett dargestellt, Niedervoltagen in grün-blaue.

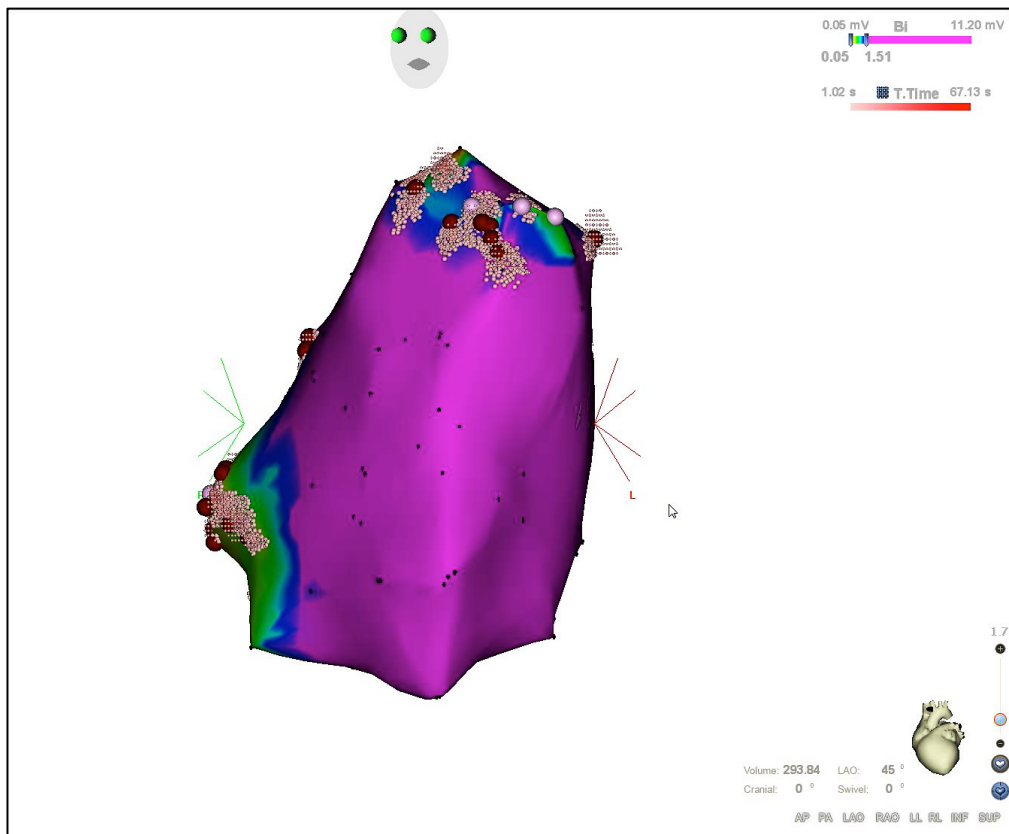


Abbildung 7: LAO-Projektion im CARTO® - System: Endokardiale Katheterablation von subtrikuspidal und im RVOT gelegenen Substrat. Normale Spannungen violett dargestellt, Niedervoltagen in grün-blau.

3.5.2 Langzeit-Ergebnisse

Vierzehn Patienten (14/47, 30%) der Studienkohorte erhielten lediglich eine Katheterablation bis zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung, während die Mehrheit (33/47, 70%) mehrere Prozeduren bekam ($1,7 \pm 0,9$, Range 1-4). Vier Patienten (4/47, 9%) erhielten je 4 Katheterablationen.

Während eines Nachbeobachtungszeitraums von im Median 50,8 [18,6;99,2] Monaten nach Indexprozedur waren 17 Patienten (36%) frei von anhaltenden VT/VF. Die mittlere Zeit von Indexablation bis zum kombinierten Studienendpunkt (ICD-Intervention (Schock oder ATP), erneute Katheterablation einer VT, Herztransplantation oder Tod während des Follow-Ups) betrug im Median 1,9 [0,2;11,3] Monate.

Während eines medianen Nachbeobachtungs-Zeitraumes von 15,5 [0,7;47,3] Monaten nach der letzten Katheterablation hatten insgesamt 39 Patienten (83%) keine weiteren anhaltenden VT. Acht Patienten (17%) bekamen wiederkehrende ICD-Interventionen, wobei 3 von ihnen (6%) ICD-Schocks erlitten. In Abbildung 8 sind die Langzeitüberlebensraten der gesamten Kohorte basierend auf dem kombinierten Studienendpunkt dargestellt.

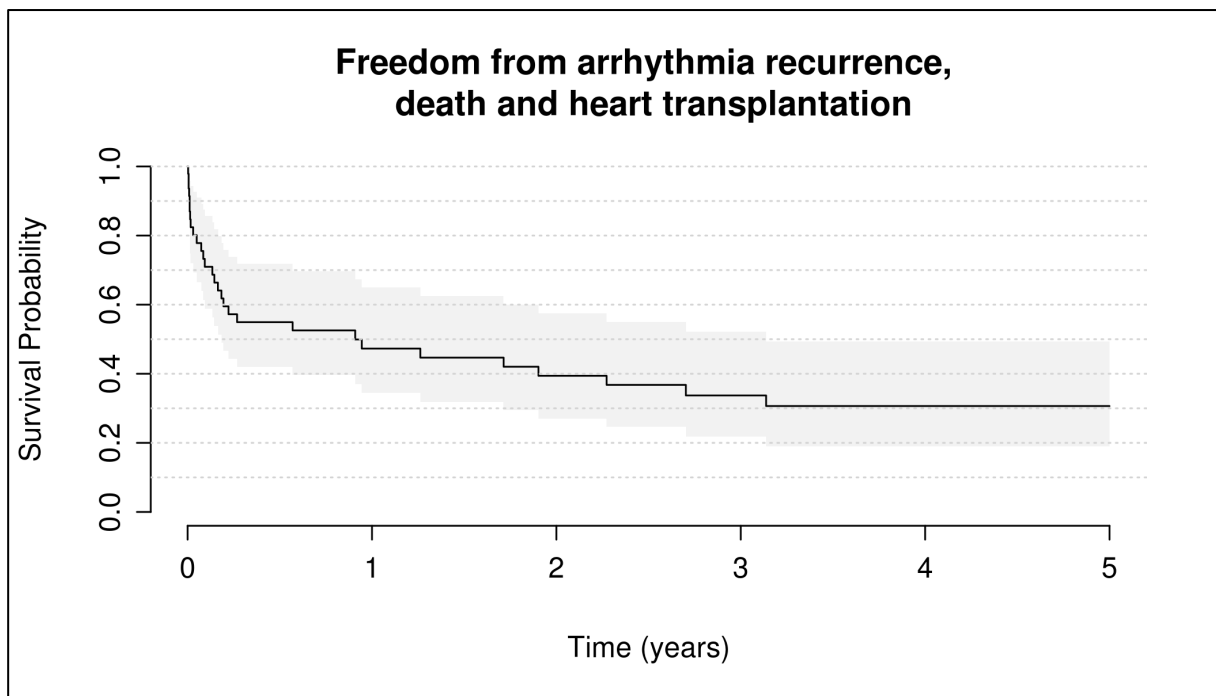


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zu Langzeitüberlebensraten (bezogen auf den kombinierten Studienendpunkt) der gesamten Studienkohorte.

Nach einer Prozedur und nach einem Jahr betrug die Freiheit vom kombinierten Studienendpunkt 47% (95% KI 34-65%) und 31% (95% KI 19-49%) zum Zeitpunkt von 5 Jahren

Nach multiplen Prozeduren betrug die Freiheit von anhaltenden VT/VF der gesamten Studienpopulation 63% (95% KI 52-75%) nach einem Jahr und 45% (95% KI 34-61%) nach 5 Jahren. Siebzehn Patienten (17/47, 36%) erhielten dabei rein endokardial geführte Prozeduren.

Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 9 zeigt die Zeit bis zum Erreichen des kombinierten Studienendpunkts nach der Indexprozedur, aufgeteilt in endokardiale Prozeduren oder epikardiale + kombiniert endo-/epikardiale Prozeduren. Obwohl ein Trend für eine längere Freiheit vom kombinierten Studienendpunkt bei kombiniert endo-/epikardialen Prozeduren im Vergleich zu rein endokardialen Ablationen erkennbar war, zeigte sich keine Signifikanz (Hazard Ratio (HR) kombiniert vs. endokardial: 0,556 (0,266;1,162); $p=0,119$). Die Freiheit vom kombinierten Studienendpunkt betrug bei den Patienten mit rein endokardialen Ablationen 36% (95% KI 22-61%) 1 Jahr nach der Indexprozedur, wohingegen die Patienten

der Gruppe mit kombiniert endo-/epikardialen Prozeduren zum gleichen Zeitpunkt eine Rate von 63% (95% KI 44-89%) aufwiesen.

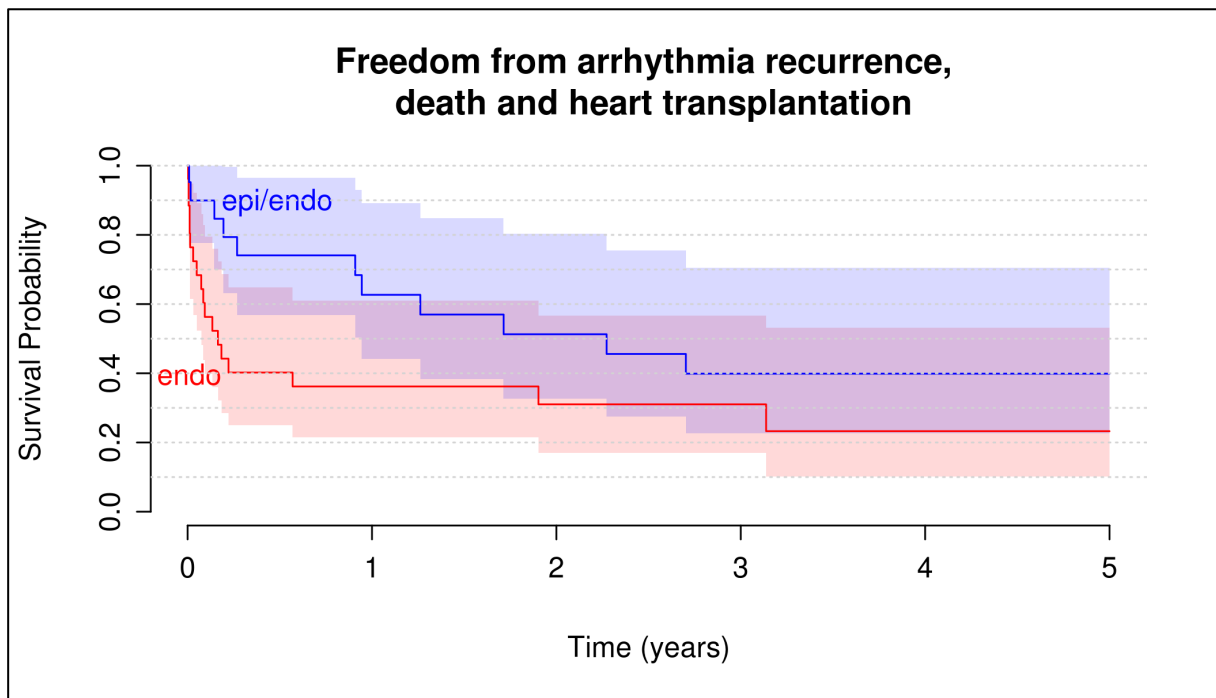


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Erreichen des kombinierten Endpunktes (Vergleich endokardial vs. epikardial & endo-/epikardial) nach Index-Ablation.

Dieser Trend bestätigte sich bei der Analyse des kombinierten Endpunkts nach multiplen Ablationen (Abbildung 10, siehe unten).

Mit 75% (95% KI 61-93%) Freiheit von anhaltenden VT/VF nach 1 Jahr, bzw. 54% (95% KI 37-77%) nach 5 Jahren waren die Ergebnisse der Gruppe mit kombiniertem Verfahren besser als die Resultate der Gruppe von Patienten mit rein endokardialen Prozeduren (53% (95% KI 39-71%) nach 1 Jahr; 39% (95% KI 24-63%) nach 5 Jahren) zum gleichen Zeitpunkt (HR kombiniert vs. endokardial: 0,572 (0,321;1,020); p=0,058).

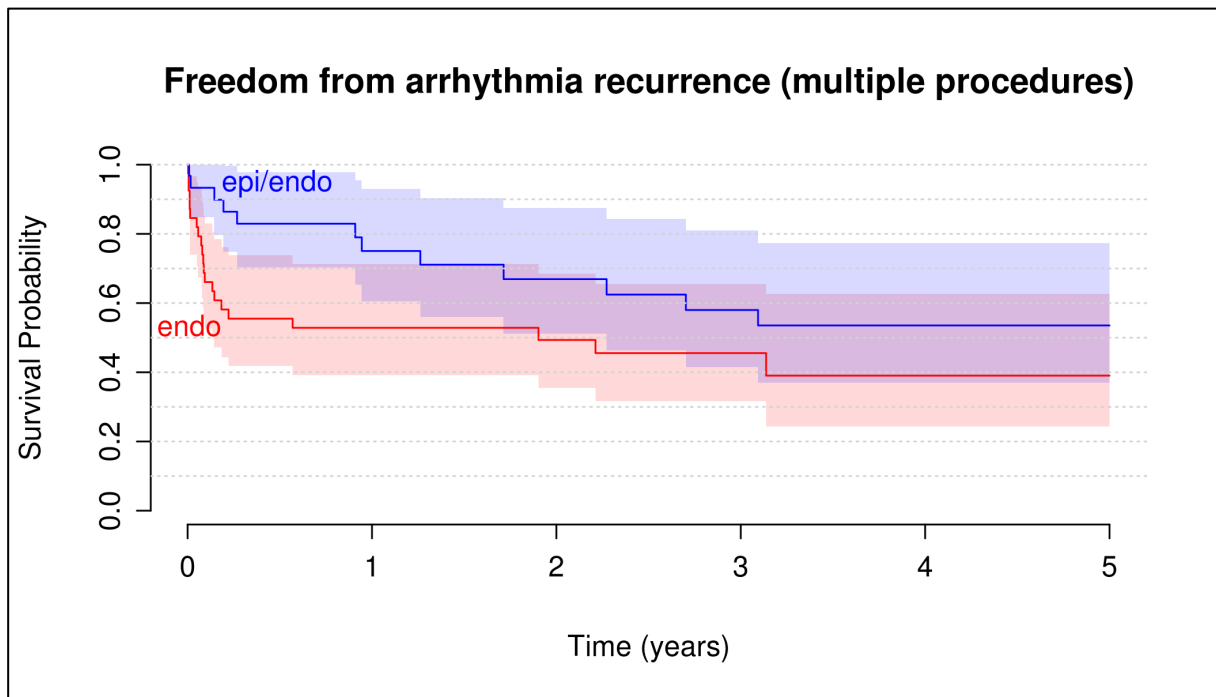


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich von endokardialer vs. epikardialer & endo-/epikardialer Ablation nach multiplen Katheterablationen.

3.5.3 Prädiktoren für eine langfristig erfolgreiche Katheterablation

Um mögliche Prädiktoren für das Erreichen des kombinierten Studienendpunktes nach Katheterablation von VT/VF bei Patienten mit ARVC/D zu identifizieren, wurden verschiedene Variablen in einer Varianzanalyse untersucht. Unter den Parametern Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), körperliche Aktivität (Ausdauersport), diagnostischer Score (nach rTFC), desmosomaler Mutationsstatus, Vorhandensein eines ICD und Art der Katheterablation konnte kein Prädiktor identifiziert werden. Die (nicht-korrigierten) p-Werte schwankten zwischen 0,12 (Art der Katheterablation) und 0,99 (Ausdauersport).

4. Diskussion

Im Zuge dieser Arbeit wurde ein umfassendes Patientenregister von ARVC/D-Patienten eines tertiären kardiologischen Versorgungszentrums angelegt. Die vorliegende Studie untersucht die Effektivität und Sicherheit der endokardialen und epikardialen Katheterablation. Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden Prozedurdaten analysiert, der akute und langfristige Erfolg der RFA ermittelt, sowie Komplikationsraten ausgewertet.

4.1 Evolution der Katheterablation bei der Behandlung der ARVC/D

Die Behandlung von Arrhythmien bei Patienten mit ARVC/D ist eine große Herausforderung. AAD haben oftmals nicht den gewünschten Effekt und eine Langzeitanwendung von erfolgsversprechenden Medikamenten wie Amiodaron führt über einen kumulativen Effekt häufig zu schwerwiegenden Nebenwirkungen (Wichter et al. 2005). In der Literatur finden sich Beschreibungen von (fatalen) Lungenfibrosen (1% pro Jahr), Schilddrüsenfunktionsstörungen (0,9-6% pro Jahr), hepatischer Toxizität (0,6% pro Jahr), sowie eine signifikante Verlängerung der QT-Zeit um 20-25% (Connolly, 1999) mit der Gefahr von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen. Eine Herztransplantation als einzige „heilende“ Therapieoption kommt jedoch für viele Patienten, wenn überhaupt, nur als Ultima Ratio in Frage (Santangeli *et al.*, 2015).

Seit Einführung der Katheterablation zur Behandlung von VT befindet sich diese Therapieform in stetigem Wandel (Scheinman et al. 1989; Tschabrunn 2014). Obwohl über die letzten 3 Jahrzehnte wissenschaftliche Erkenntnisse über die Pathogenese der ARVC/D wuchsen, blieb das Verständnis über die Mechanismen der Arrhythmien und deren zugrundeliegenden Substrate, und damit auch das Wissen über eine effektive Behandlung der daraus resultierenden Tachykardien, sehr lückenhaft (Tschabrunn, 2014).

Während die endokardiale Katheterablation bei anderen Herzrhythmusstörungen gute Erfolge erzielte (Therapie von Vorhofflattern (Scheinman et al. 1989), Vorhofflimmern (Haissaguerre *et al.*, 1994) oder auch AV-Knoten-Reentry-Tachykardien (Jackman *et al.*, 1992)), ließen sich diese Ergebnisse zunächst nicht auf Patienten mit ARVC/D übertragen. Eine mögliche elektrische Instabilität der VT bei ARVC/D und die damit verbundene erschwerte VT-Induktion sorgte vor Entwicklung von 3D-Mapping-Systemen für große Probleme und geringere Erfolgsaussichten. Ferner war bei periprozeduraler Nichtinduzierbarkeit der klinischen VT häufig keine adäquate Therapie durchführbar, da eine Visualisierung des arrhythmogenen Substrats nur eingeschränkt möglich war.

Seit der Verfügbarkeit von EAM kann nun eine dreidimensionale Darstellung der Ventrikel erfolgen, bei der gesundes und krankes Gewebe dargestellt und gut voneinander unterschieden werden kann. Eine Substratmodifikation mittels Hochfrequenzenergie ist so auch im Sinusrhythmus unter stabilen Arbeitsbedingungen und bei Nichtauslösbarkeit der VT möglich (Verma *et al.*, 2005; Tschabrunn 2014).

Allerdings ist eine einheitliche Beurteilung über die Effektivität der Katheterablation bei ARVC/D hinsichtlich der Ergebnisse vieler Arbeitsgruppen nur erschwert möglich, da mit

der Zeit unterschiedliche Strategien zur Demaskierung des zu abladierenden Areals angewandt wurden. Inhomogene Patientenkohorten, sowie unterschiedliche Endpunkte der Studien erschweren eine akkurate Analyse der Forschungsergebnisse zusätzlich. Häufig handelte es sich bei den Studien um Single-Center-Studien mit kleinen Patientenzahlen (Dalal *et al.*, 2007; Bai *et al.*, 2011; Philips *et al.*, 2012; Santangeli *et al.*, 2015), größere Studien über die Katheterablation bei Patienten mit ARVC/D sind bis heute eine Rarität.

Die Erforschung des Ursprungs der fibrös-fettigen Umwandlung des Myokards bei Patienten mit ARVC/D lenkte den Fokus neuer Therapieansätze auf das Subepikardium als möglichen Ausgangsort der Erkrankung (Corrado *et al.*, 1997). Diese neuen Erkenntnisse bahnten den Weg für epikardiale Ablationen bei diesem Patientenkollektiv.

Die erste Beschreibung einer epikardialen Punktion erfolgte durch die Arbeitsgruppe von Eduardo Sosa. Bei 3 Patienten mit Chagas-Krankheit und kardialen Symptomen wurden epikardial elektroanatomische Karten angelegt (Sosa *et al.*, 1996). Forschergruppen in den USA untersuchten daraufhin die epikardiale Ablation von VT bei Patienten mit ARVC/D (Philips *et al.*, 2012; Santangeli *et al.*, 2015).

Trotz der technisch und anatomisch bedingten, sehr hohen Komplikationsraten von bis zu 14% (Sarkozy *et al.*, 2013) bei epikardialen Prozeduren (siehe Kapitel 2.5.3) wurde die neue Methode schnell als erfolgsversprechender Fortschritt im Vergleich zur endokardialen RFA angesehen (Garcia *et al.*, 2009).

So führten eine siebzigprozentige Freiheit von VT nach 2 Jahren und akute Erfolgsraten von 97% dazu, dass negative Ereignisse (Akut-Komplikationen wie Blutung, Fehlpunktion, Verletzung umgebender Strukturen oder Vernarbungen im subxiphoidalen Punktionsgebiet) bei epikardialen Prozeduren im Rahmen einer Nutzen-Risiko-Bewertung in den Hintergrund traten (Philips *et al.*, 2015).

Dahingegen konnten schon frühe Untersuchungen, wie beispielsweise eine Studie aus dem Jahr 2004, die bei endokardialen Ablationen an 21 Patienten ein Wiederauftreten von VT von nur 16% (27 ± 22 Monate Nachverfolgung) bei fehlenden Komplikationen zeigte, gute Erfolge der endokardialen Katheterablation belegen (Marchlinski, 2004).

Bis heute existiert kein einheitlicher „Goldstandard“ bezüglich einer endokardialen oder epikardialen Herangehensweise bei der Katheterablation von Patienten mit ARVC/D. Santangeli *et al.* analysierten in diesem Zusammenhang ein Vorgehen, bei dem 62 Patienten zunächst endokardial abladiert wurden, bevor sie, nur wenn notwendig, eine adjuvante epikardiale Ablation erhielten. Über eine Nachverfolgungsdauer von mindestens

einem Jahr nach letzter Ablation betrug die Freiheit von anhaltenden VT 71%. Zusätzlich konnte der Einsatz von Amiodaron, als nebenwirkungsreiches Antiarrhythmikum, deutlich reduziert werden. Die Autoren schreiben, dass eine aggressive und umfangreiche endokardiale Substratmodifikation als Teil der gesamten Behandlungsstrategie zu empfehlen sei. Man erreiche zudem durch eine endokardiale Prozedur basale Abschnitte des RV besser (Santangeli *et al.*, 2015).

Im Unterschied zu diesen Ergebnissen zeigte eine frühere Studie nur einige Jahre zuvor eine Freiheit von anhaltenden VT von 15% nach endokardialer Ablation und 14-monatiger Nachverfolgung (Dalal *et al.*, 2007).

Die deutlich unterschiedlichen Erfolge haben potentiell viele Gründe, ein naheliegender wäre jedoch das Verwenden eines 3D-Mapping-Systems, da dieses vor allem in älteren Studien noch nicht flächendeckend zur Verfügung stand.

4.2 Sicherheit und Effektivität der Katheterablation bei ARVC/D

In einem Zeitraum von Februar 1998 bis August 2015 wurden in der Asklepios Klinik St. Georg bei 47 Patienten insgesamt 81 Katheterablationen nach anhaltenden VT/VF oder nach elektrischem Sturm durchgeführt (im Mittel $1,7 \pm 0,9$ Prozeduren pro Patient).

Das Patientenkollektiv setzte sich dabei größtenteils aus männlichen Patienten (81%) zusammen, die in der Tendenz vor Krankheitsbeginn häufig Ausdauersport betrieben haben (gemäß Bethesda-Konferenz mindestens 50 Stunden Sport mit hoher Intensität pro Jahr (Maron *et al.*, 2005)).

Die Ergebnisse der mit dieser Arbeit beschriebenen Daten sind in der Nähe von aktuellen Forschungsergebnissen wie von Santangeli *et al.* und Philips *et al.* anzusiedeln, die verbesserte Erfolgsraten der Katheterablation durch Verwenden des EAM erzielten.

Ein wichtiger Aspekt der vorliegenden Studie zeigte sich jedoch zusätzlich vor allem darin, dass niedrige langfristige Erfolgsraten nach einmaliger Ablation durch wiederholte Prozeduren deutlich verbessert werden konnten, selbst wenn Patienten dabei keine epikardiale Katheterablation erhielten, was bei mehr als einem Drittel der Studienkohorte der Fall war.

Es konnte dabei kein signifikanter Unterschied zwischen der rein endokardialen und einer kombiniert endo-/epikardialen Ablation (siehe Kapitel 3.5.2) nachgewiesen werden.

Ähnliche Ergebnisse wurden vor kurzem durch eine Studiengruppe des Herzzentrums Leipzig veröffentlicht, in der Patienten in der Indexprozedur lediglich endokardial ablatiert wurden

und nur bei fortbestehender Induzierbarkeit der klinischen VT eine adjuvante epikardiale Ablation erhielten. Die Ergebnisse wiesen dabei keinen Unterschied zwischen einer rein endokardialen (56,5%) und einer kombiniert endo-/epikardialen Prozedur (59,1%) in Bezug auf die Freiheit von anhaltenden VT (Nachverfolgungsperiode: 31 Monate) aus (Müssigbrodt *et al.*, 2016). Die Autoren haben in ihrer Studie den Erfolg nach der einmaligen Ablation untersucht, sodass keine Ergebnisse zur Rezidivfreiheit nach multiplen Ablationen vorliegen.

4.2.1 Akuter Erfolg der Katheterablation

Mit 78/81 (96%) akut, bzw. partiell erfolgreichen Ablationen (kurzfristige Ergebnisse) ist die Katheterablation eine effektive Maßnahme zur Behandlung von VT. Dieser akute Erfolg ist vergleichbar mit anderen Arbeitsgruppen, die nach endokardialer und, bzw. oder epikardialer Katheterablation zwischen 87% und 100% angeben (Schmidt *et al.*, 2010; Berruezo *et al.*, 2012; Philips *et al.*, 2015).

4.2.2 Endokardiale vs. epikardiale Katheterablation

Auch wenn, wie bereits in Kapitel 1.1.3 erläutert, die Umwandlung von Myokardzellen in fibrös-fettiges Gewebe von subepikardial beginnt, verdichteten sich zuletzt Hinweise darauf, dass eine endokardiale Prozedur der epikardialen im Hinblick auf die Substratmodifikation nicht unterlegen ist. Hier sorgen unter anderem neue Techniken, sowie modernere Katheter für erheblichen Fortschritt. Geringere Wanddiameter des RV bei Patienten mit ARVC/D, sowie neuere Katheter mit offenen Spülsystemen machen es bei gutem Gewebekontakt möglich transmurale Läsionen von endokardial zu produzieren (siehe Kapitel 1.2) (Burke *et al.*, 1998; Guerra *et al.*, 2013). Dies zeigte bereits eine Studie aus dem Jahr 2014, in der epikardiale Substrate (sogenannte lokale abnormale ventrikuläre Aktivitäten, kurz LAVA) bei mindestens 73% der Patienten mit ARVC/D nachweislich von endokardial ablatiert werden konnten und so eine epikardiale Prozedur häufig vermieden oder aufgeschoben werden konnte (Komatsu *et al.*, 2014).

Ein ausreichender Gewebekontakt ist heute mit der Messung der sogenannten „Contact Force“ (CF) (aus dem Englischen: Kontakt-Kraft) kontrollierbar. Die Untersuchung von Sacher *et al.* konnte zeigen, dass auf diesem Wege die Wahrscheinlichkeit für das Setzen von unzureichend tiefen Läsionen minimiert wird. Gab es ohne CF eine Wahrscheinlichkeit von

22% für das Produzieren von Läsionen mit unzureichender Tiefe, konnte diese Rate mit CF auf 2% gesenkt werden (Sacher *et al.*, 2013).

Zudem stellt das epikardiale Fett, welches auch bei gesunden Menschen zur natürlichen Anatomie des Herzens gehört, ein nicht unerhebliches Problem bei der Katheterablation von epikardial dar. So kann das Fett beim EAM häufig nicht von epikardialen Narbenarealen unterschieden werden, da auch hier eine Reduktion der zu messenden Spannung auftritt. Da Ablationen an Stellen mit Fettablagerungen von >10mm nicht erfolgreich, jedoch oft Substratareale unterhalb von epikardialem Fettgewebe zu finden sind, stellt dies eine Limitation der epikardialen Katheterablation dar (Desjardins *et al.*, 2010).

Die Langzeit-Daten der vorliegenden Studie mit einem Nachverfolgungs-Zeitraum von im Median 50,8 [18,6;99,2] Monaten bestätigen zunächst die Ergebnisse aus vorherigen Studien. Der kombiniert endo- und epikardiale bzw. rein epikardiale Ansatz ist nach einer einzigen Prozedur effektiver als eine rein endokardiale Ablation. Ein Jahr nach der Indexprozedur ergab sich ein Unterschied in Bezug auf die Freiheit vom kombinierten Studienendpunkt von 27% (63% vs. 36%). Dieser Unterschied war statistisch aber nicht signifikant ($p=0,119$). Von den Patienten mit rein endokardialer Indexprozedur waren zum selben Zeitpunkt 36% frei von jeglichen anhaltenden VT oder VF (siehe Kaplan-Meier-Kurve, Abbildung 9).

Die ARVC/D gehört jedoch zu den progressiven Kardiomyopathien (Saguner *et al.*, 2011; Asimaki *et al.*, 2015; Zorzi *et al.*, 2016). Diese Erkenntnis findet bei den meisten Untersuchungen zur Effektivität von VT-Katheterablation bei ARVC/D keine größere Beachtung.

In der vorliegenden Arbeit erhielten 70% der Patienten mehrere Katheterablationen, wohingegen sich nur 30% einer einzigen Prozedur unterzogen haben.

Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 10 zeigt ein Jahr nach der letzten von multiplen Katheterablationen wesentlich höhere Werte von 75% (kombiniert endo-/epikardiale Ablationen) bzw. 53% (rein endokardiale Ablationen) in Bezug auf die Freiheit vom kombinierten Studienendpunkt.

Dies ist ein wichtiger Aspekt hinsichtlich des potentiellen interventionellen Vorgehens bei ARVC/D-Patienten. Wurde zuletzt eine möglichst frühe epikardiale Ablation favorisiert (Garcia *et al.*, 2009; Sacher *et al.*, 2010; Philips *et al.*, 2012, 2015), untermauern die Daten dieser Arbeit eine schrittweise Vorgehensweise, die bei den Patienten für eine lange Freiheit von anhaltenden VT sorgen kann.

Der dargestellte Erfolg der endokardialen Katheterablation wird durch eine Studie der Arbeitsgruppe um Calkins et al. bestätigt, die elektroanatomische Korrelate für die Epsilon-Welle untersucht hat. Das Vorhandensein der Epsilon-Welle im 12-Kanal-EKG bei Patienten mit ARVC/D (in der zitierten Studie von Santangeli et. al bei 29% der Patienten), korreliert der Studie zufolge mit endokardialer Vernarbung (Tanawuttiwat *et al.*, 2016). Der EKG-Marker gibt demzufolge Anhalt für ein transmurales Fortschreiten der Erkrankung. Dieser prädiktive Hinweis könnte Effektivität und Indikation für einen endokardialen Zugang in Zukunft bestimmen.

Obwohl sich mehrere Studien bereits für eine kombinierte endo- und epikardiale Katheterablation ausgesprochen haben (Berruezo *et al.*, 2012; Santangeli *et al.*, 2015; Müssigbrodt *et al.*, 2016), wurde eine gute Effektivität nach multiplen Ablationsprozeduren noch nicht gezeigt. Diese ist jedoch aufgrund der progressiven Natur der Erkrankung in der Mehrzahl der Fälle notwendig.

Auch Katheterablationen mit epikardialer Beteiligung können ein erneutes Auftreten von VT häufig nicht verhindern. Dies ist bei Patienten mit ARVC/D im Verlauf ihrer Erkrankung von großer Bedeutung. Eine aktuelle Studie konnte zeigen, dass häufig eine Kombination aus Progression der Erkrankung und inkompletter vorangegangener Ablation das Auftreten von Reentry-Tachykardien begünstigt (Berte *et al.*, 2015).

Das durch diese Studie dargestellte Verfahren des schrittweisen Vorgehens bei Patienten mit ARVC/D kann dafür sorgen, sich bei der langfristigen Behandlung von Rhythmusstörungen nicht schon frühzeitig wichtiger Therapieoptionen zu berauben. Die Herangehensweise impliziert, dass alle Patienten zunächst eine endokardiale Ablation erhalten. Nur im Fall eines nicht erreichten akuten Erfolges oder bei Fehlen eines endokardialen Substrates wird eine epikardiale Ablation durchgeführt. Komplikationsraten können so auf einem Minimum gehalten werden, da schwere Zwischenfälle bei epikardialen Prozeduren wesentlich häufiger auftreten als bei endokardialen Prozeduren. Ein möglicher epikardialer Zugang wäre zudem bei früherer epikardialer Prozedur aufgrund von Adhäsionen gegebenenfalls nicht mehr durchführbar (siehe unten).

4.2.3 Stellenwert der epikardialen Katheterablation

Auch wenn es einzelne Fälle wie die oben beschriebene erfolgreiche einmalige, endokardiale Ablation bei elektrischem Sturm mit langfristiger Freiheit von anhaltenden VT/VF gibt (siehe

Kapitel 3.5.1), kann eine epikardiale Substratmodifikation in therapierefraktären Fällen nötig werden. Studien zeigten häufig ein größeres Narbenareal und Gebiete mit schwer von endokardial erreichbaren Regionen (Garcia *et al.*, 2009).

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass es in Bezug auf multiple Ablationen in dem hier analysierten Kollektiv jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen rein endokardialen Ablationen oder dem Vorgehen mit epikardialer Beteiligung gibt.

Die Langzeit-Ergebnisse von endokardialer vs. epikardialer plus kombiniert endo-/epikardialer Ablation verdeutlichen die Wertigkeit einer epikardialen Ablation. Die hohen Komplikationsraten zeigen jedoch, dass eine Abwägung zwischen der endokardialen und epikardialen Prozedur, sowie eine Entscheidung über den Zeitpunkt der epikardialen Prozedur sorgfältig getroffen werden sollte.

4.2.4 Komplikationen und Adhäsionen durch die Katheterablation

Die Komplikationsraten von je nach Studie 8% bis 14% (Philips *et al.*, 2012; Sarkozy *et al.*, 2013; Tung and Shivkumar, 2015) konnten auch in dieser Studie (insgesamt 12% Komplikationen) bestätigt werden, wobei es nur zu einer schweren Komplikation (1%) nach epikardialer Punktion kam. Perikardiale Verklebungen (Adhäsionen) nach epikardialer Punktion traten in dieser Studie bei insgesamt 9% (4/47) der Patienten (14% aller epikardialen Ablationen, 4/28) auf. Diese Zahl ist jedoch vermutlich unterschätzt, da nicht alle Patienten mit epikardialer Prozedur eine erneute Ablation in unserem Zentrum erhalten haben. Die perikardialen Verklebungen sorgen dafür, dass erneute epikardiale Ablationen unmöglich werden oder auf eine herzchirurgische, invasive perikardiale Fensterung für den epikardialen Zugang zurückgegriffen werden muss. Diese Eingriffe werden mit einer Mortalitätsrate von 7,7% beschrieben (Langdon *et al.*, 2016).

Da sich die Krankheit bei der Mehrheit der Patienten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr manifestiert (Basso *et al.*, 2009), benötigen ARVC/D-Patienten potentiell mehrere Katheterprozeduren im Laufe ihres Lebens. Die frühe Entstehung von perikardialen Adhäsionen könnte sich also im Verlauf als nachteilig erweisen, da bei einem erneuten Eingriff mit vermehrten Risiken gerechnet werden muss. In einer Studie von Schmidt *et al.* wurde zudem gezeigt, dass 31% der ARVC/D-Patienten mit epikardialer Ablation eine

erneute epikardiale Ablation benötigen (Schmidt *et al.*, 2010). Hier ergibt sich in Kombination mit perikardialen Adhäsionen eine deutliche Problematik.

4.2.5 Prädiktoren für langfristig erfolgreiche Katheterablationen

Eine Varianzanalyse konnte in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Parameter für die Prädiktion eines langfristigen Ablationserfolges identifizieren. Der in verschiedenen Studien herausgearbeitete Prädiktor der sportlichen Aktivität (Ruwald *et al.*, 2015) hatte in unserer Studie ebenfalls keinen Einfluss auf das Resultat nach Katheterablation. Dies kann jedoch durch die Tatsache begründet sein, dass nahezu alle Patienten, die vollständige Angaben über ihre körperliche Aktivität gemacht hatten, diese nach der Indexprozedur einstellten. Es zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied in Richtung kürzerer Freiheit vom kombinierten Studienendpunkt nach Katheterablation bei Vorliegen einer genetischen Mutation im Vergleich zu Patienten ohne Testung, bzw. mit negativem genetischen Testergebnis. Genetische Untersuchungen lagen aus verschiedenen Gründen nur bei einer sehr kleinen Zahl von Patienten vor: Einige Patienten haben die Untersuchung abgelehnt, bei anderen wurden die Kosten nicht von der Krankenkasse übernommen.

Der in der Literatur beschriebene negative Effekt einer digenen Mutation für das Auftreten vom plötzlichen Herztod durch arrhythmische Ereignisse konnte bei nur einem Fall von digener Heterozygotie nicht gezeigt werden. Hier wären weitere Studien mit größeren Kohorten wünschenswert, da etwaige Ergebnisse auch die Bedeutung der genetischen Untersuchung bei Patienten mit ARVC/D untermauern würden.

Eine aktuelle chinesische Studie fand einen Prädiktor für das Wiederauftreten von VT/VF im akuten prozeduralem Erfolg unabhängig von der Art der Prozedur (Wei *et al.*, 2017). Da auch in dieser Studie kleine Fallzahlen vorliegen, wäre eine Bestätigung in größerer Kohorte interessant.

4.2.6 Psychosoziale Belastung

Die körperliche und mentale Belastung von ARVC/D-Patienten durch VT/VF, bzw. elektrischem Sturm ist ein wichtiges Kriterium für eine interventionelle Therapie, um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Psychosoziale Folgen wie generelle Angststörungen und spezifische, krankheitsbezogenen Ängste im Hinblick auf das Tragen

eines ICD und dessen mögliche Interventionen, können erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten haben (James *et al.*, 2012).

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass durch die Katheterablation die Anzahl der wiederkehrenden anhaltenden VT/VF-Episoden signifikant reduziert wird (siehe Abbildung 4). Die Häufigkeit des Auftretens von ICD-Schocks, bzw. ATP in der Zeit nach der Prozedur zeigte sich deutlich verringert. Die Verbesserung der Lebensqualität stellt einen wichtigen Aspekt der Katheterablation bei ARVC/D, aber auch generell bei der Behandlung von ventrikulären Tachykardien dar (siehe Kapitel 1.1.6) und sollte nicht unterschätzt werden. Eine genaue Analyse hinsichtlich der psychosozialen Belastung war nicht Ziel der vorliegenden Studie und ist in dieser Arbeit nicht systematisch erfasst worden.

4.3 Einordnung der Studienergebnisse

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Katheterablation nach wie vor nicht als kuratives therapeutisches Mittel bei der Behandlung der ARVC/D angesehen werden kann. Eine komplette Beseitigung der VT scheint momentan durch die interventionelle Katheterablation noch nicht möglich. Es konnte zudem keine Reduktion der Verwendung von AAD erreicht werden. Auch nach multiplen Prozeduren wurden nahezu gleich viele Medikamente eingenommen. Eine Reduktion der Verwendung des nebenwirkungsreichen Medikaments Amiodaron konnte im Gegensatz zur Studie von Santangeli *et al.* nicht gezeigt werden (Santangeli *et al.*, 2015).

Mit dem Ansatz einer endokardialen Katheterablation und einer, nur bei zwingender Notwendigkeit durchgeführten zusätzlichen epikardialen Katheterablation, wurde jedoch eine signifikante Reduktion der Häufigkeit von VT, sowie eine langfristige Freiheit von anhaltenden VT/VF bei einem niedrigeren Komplikationsprofil erreicht.

4.4 Limitationen

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Single-Center-Studie, in die Patienten über einen Zeitraum von 17 Jahren eingeschlossen wurden. Hier begründet sich eine wesentliche Limitation der Arbeit. Über einen solch langen Zeitraum unterlagen mit der Zeit sowohl die technische Ausstattung der EPU-Labore als auch die Mapping- und Ablationskatheter selbst einem stetigen Fortschritt. Mit den, erst in den letzten Jahren

eingeführten, offen umspülten Kathetern, sowie unterstützenden System wie der CF, ist in jüngerer Zeit ein effektiveres und sicheres Arbeiten möglich geworden (siehe Kapitel 4.2.2).

Außerdem leiteten über die Jahre verschiedene Kardiologen die Ablationsprozeduren, sodass trotz der einheitlichen Arbeitsweise im EPU-Labor unterschiedliche Arbeitstechniken (mit einer sogenannten Inter-Operator-Variabilität) zum Tragen gekommen sind.

Die ARVC/D mit seiner Prävalenz von 1:1000 bis 1:5000 (siehe Kapitel 1.1.1) macht es zudem schwierig, hohe Patientenzahlen in einer Single-Center-Studie zu generieren. Eine Studie mit größerem Patientenkollektiv wäre nötig, um die erbrachten Ergebnisse zu erhärten und Prädiktoren herausarbeiten zu können. Auch für die genetische Untersuchung wären größere Fallzahlen wünschenswert. Eine vollständige Analyse mit Hilfe eines Vergleichs rein negativ getesteter und positiv getesteter Patienten (bei Vorliegen von genetischen Testergebnissen aller Patienten) könnte interessante Ergebnisse zutage bringen. Dies war in dieser Studie nicht möglich (siehe Kapitel 4.2.5).

Die Mehrheit der Patienten präsentierte sich außerdem mit einem endokardialen Substrat, welches für ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung spricht und somit eine Generalisierbarkeit der Studienergebnisse einschränkt.

Eine letzte Limitation stellt das retrospektive Studiendesign dar. Aufgrund der nicht einheitlich erhobenen diagnostischen Parameter durch zuweisende Zentren und Ärzte waren Daten zum Teil nur begrenzt miteinander vergleichbar. Ein prospektives Studiendesign ist hier vorteilhaft um einheitliche und vergleichbare Datensätze zu erhalten.

4.5 Fazit und Ausblick

Die Katheterablation ist eine sichere und effektive Therapieoption für ARVC/D-Patienten mit wiederkehrenden anhaltenden VT/VF, bei denen eine alleinige medikamentöse Therapie keine ausreichende Kontrolle der arrhythmischen Ereignisse erreicht hat.

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass die Katheterablation mit einem geringen Risikoprofil eine gute Therapieoption darstellt. Kein Patient starb im direkten Zusammenhang mit der Prozedur.

Über einen Zeitraum von im Median mehr als 4 Jahren nach Indexprozedur wurden die Patienten nachverfolgt. Endokardiale und epikardiale Zugänge für die Ablation, bzw. die Kombination aus beiden, zeigten nach Indexprozedur in einer Kaplan-Meier-Analyse eine lange Rezidivfreiheit von anhaltenden VT/VF nach multiplen Katheterablationen. Die Belastung unter anhaltenden VT/VF, bzw. rezidivierenden ICD-Interventionen konnte durch

eine Reduktion der Häufigkeit von VT, bzw. Reduktion der Anzahl von ICD-Schocks signifikant vermindert werden.

Es zeigte sich ein Trend dahingehend, dass die endokardiale Prozedur bei mehrfacher Durchführung Prozeduren mit epikardialer Beteiligung nicht unterlegen ist, allerdings ein wesentlich günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweist. Mit einem stufenweisen Vorgehen, welches durch ein bedachteres Einsetzen einer invasiven epikardialen Ablation gekennzeichnet ist, wäre die Möglichkeit geschaffen der progressiven Natur der Erkrankung angemessen zu begegnen und sich epikardiale Interventionen für mögliche Notfälle oder Therapieversager vorzubehalten.

Neue Generationen von Mapping- und Ablationskathetern, bzw. technische Möglichkeiten wie das EAM oder die Ablation mittels CF-Technik machen Hoffnung, dass sich hier in Zukunft noch bessere Erfolge erzielen lassen.

Weitere Studien, bestenfalls mit noch größerem Patientenkollektiv, sind notwendig um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu bestätigen und mögliche Prädiktoren für eine langfristig erfolgreiche Katheterablation zu bestimmen. Eine Untersuchung des Einflusses genetischer Mutationen auf das Ergebnis der Katheterablation könnte zudem Erkenntnisse über die Bedeutung der Genetik für die Therapie der Erkrankung erbringen. Diese würden es vereinfachen, flächendeckend genetische Untersuchungen durchzuführen und könnten helfen, weitere Mutationen zu entdecken und die Pathogenese der Erkrankung vollständig zu entschlüsseln. Da die Erkrankung eine geringe Prävalenz aufweist wären hier auch Multi-Center-Studien denkbar, um nach Absprache einer einheitlichen Herangehensweise große Zahlen von Patienten zu analysieren.

5. Zusammenfassung

Die ARVC/D ist eine hereditäre Kardiomyopathie, die zu einer fibrös-fettigen Infiltration des vorwiegend rechtsventrikulären Myokards führt und mit VT und VF einhergeht (Basso et al. 2009; Saguner et al. 2013). Die Implantation eines ICD ist die einzige therapeutische Option, die zu einer Reduktion der Mortalität führt (Corrado *et al.*, 2003; Corrado *et al.*, 2010). Patienten leiden dabei jedoch häufig unter einer hohen Belastung durch ICD-Interventionen und haben eine reduzierte Lebensqualität (James *et al.*, 2012; Schinkel, 2013).

Die Katheterablation von VT/VF konnte zeigen, dass sie die Anzahl von ICD-Schocks bei Patienten mit ARVC/D verringern kann (Verma *et al.*, 2005; Dalal *et al.*, 2007).

Der pathologische Prozess der fibrös-fettigen Umwandlung des Myokards beginnt in subepikardialen Schichten und schreitet mit der Zeit in Richtung Endokard fort (Thiene *et al.*, 2000; Te Riele *et al.*, 2013; Naneix *et al.*, 2015). Aus diesem Grund lag der wissenschaftliche Fokus trotz hohen Risikos für schwere Komplikationen zuletzt auf einer frühzeitigen epikardialen Ablation (Garcia *et al.*, 2009; Bai *et al.*, 2011; Berruezo *et al.*, 2012; Philips *et al.*, 2012, 2015; Sarkozy *et al.*, 2013; Tung and Shivkumar, 2015). Jedoch beträgt die Dicke des RV normalerweise weniger als 4mm und ist bei Patienten mit ARVC/D oft noch wesentlich dünner (Burke *et al.*, 1998). Theoretisch sollte es mit modernen Ablationskathetern möglich sein, von endokardial transmurale Läsionen zu generieren (Guerra *et al.*, 2013).

In einem Zeitraum von 1998 bis 2015 wurden bei einer Studienpopulation von 47 Patienten insgesamt 81 RFA-Prozeduren durchgeführt und in Hinsicht auf Sicherheit und Effektivität analysiert. Mit einer signifikanten Reduktion der anhaltenden VT nach Katheterablation und einer damit verbundenen Verbesserung der Lebensqualität der Patienten konnte die Effektivität der Katheterablation gezeigt werden. Insgesamt kam es nur zu einer geringen Anzahl an prozedurbezogenen Komplikationen.

Ein Jahr nach Indexprozedur hatte die Mehrheit der Patienten nach großteils multiplen Prozeduren eine Freiheit von anhaltenden VT/VF, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit rein endokardialer Ablation oder Ablationsverfahren mit epikardialer Beteiligung festgestellt werden konnte.

Multiple Ablationsprozeduren zeigten gute langfristige Erfolgsraten. In Anbetracht der progressiven Natur der ARVC/D wird eine sequentielle Herangehensweise an die Katheterablation (beginnend mit endokardialen Prozeduren) empfohlen. Auf diese Weise kann der invasivere, epikardiale Zugang vermieden oder aufgeschoben werden. Da eine epikardiale Ablation das Risiko von perikardialen Verklebungen mit sich bringt, können alle Therapieoptionen für den Verlauf der Erkrankung offen gehalten und das Risiko für schwere Komplikationen minimiert werden.

Die Erkenntnisse dieser Arbeit verdeutlichen auch, dass die Katheterablation nach wie vor nicht als kurative Therapie der ARVC/D angesehen werden kann.

6. Conclusion

ARVC/D is a hereditary cardiomyopathy leading to a fibro-fatty infiltration of predominately the right ventricular myocardium and causing potentially lethal arrhythmias such as VT and VF.

To date, the implantation of an ICD is the only therapeutic option available reducing mortality. Often patients with implanted defibrillators suffer from a high amount of interventions (adequate or inadequate) that lead to a significant psychological burden often reducing the quality of life.

Catheter ablation of recurrent VT/VF episodes is known to reduce the amount of ICD-shocks in patients with ARVC/D.

The pathological process of myocardial fibro-fatty metamorphosis usually starts in subepicardial layers advancing towards the endocardium in time. Due to this fact, scientific focus laid on an early epicardial ablation approach lately.

The thickness of the RV wall usually does not exceed 4mm and is even thinner in patients with ARVC/D. Novel ablation catheters enable the operators to create transmural lesions.

During the years 1998 to 2015 there were 81 RFA-procedures performed in 47 patients with diagnosed ARVC/D. These procedures were analyzed in regard to safety and efficacy.

With a significant reduction of sustained VT after catheter ablation and an adjacent improvement of the quality of life, the catheter ablation in patients with ARVC/D proved to be efficient. There were only a small number of procedure-related complications.

One year after the index procedure the majority of patients were free from sustained VT/VF (most of the patients receiving several ablation procedures). There was no significant difference between patients receiving endocardial ablation only and patients receiving combined endo-/epicardial or epicardial procedures.

Multiple ablation procedures lead to satisfactory long-term rates concerning the freedom of sustained VT/VF.

Taking into account the progressive nature of the disease, a sequential approach towards catheter ablation in these patients is recommended, beginning with an endocardial ablation only if feasible.

By doing so, a more invasive, epicardial approach can be delayed or avoided. To avoid the risk of producing pericardial adhesions too early, a sequential approach gives the opportunity

to potentially perform an epicardial procedure later during the course of the disease and minimizes the risk of major complications.

The results of this study also illustrate that catheter ablation can still not be seen as a curative treatment option for patients with ARVC/D.

7. Literaturverzeichnis

- Abrams, D. J. *et al.* (2015) 'Images in Cardiovascular Medicine Evolution of Electrocardiographic and Structural Features Over 3 Decades in Arrhythmogenic Cardiomyopathy', pp. 2233–2235. doi: 10.1038/ng1461.2.
- Ackerman, M. J. *et al.* (2011) 'HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies', *Europace*, 13(8), pp. 1077–1109. doi: 10.1093/europace/eur245.
- Ainsworth, C. D. *et al.* (2006) 'Differentiating arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from right ventricular outflow tract ventricular tachycardia using multilead QRS duration and axis', *Heart Rhythm*, 3(4), pp. 416–423. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.12.024.
- Akdis, D. *et al.* (2016) 'Successful epicardial ablation of ventricular tachycardia in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy', *International Journal of Cardiology*. Elsevier Ireland Ltd, 211, pp. 22–24. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.119.
- Antoniades, L. *et al.* (2015) 'Clinical Significance of Epsilon Waves in Arrhythmogenic Cardiomyopathy'. doi: 10.1111/jce.12755.This.
- Asimaki, A. *et al.* (2014) 'Identification of a new modulator of the intercalated disc in a zebrafish model of arrhythmogenic cardiomyopathy.', *Science translational medicine*, 6(240), p. 240ra74. doi: 10.1126/scitranslmed.3008008.
- Asimaki, A., Kleber, A. G. and Saffitz, J. E. (2015) 'Pathogenesis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy', *Canadian Journal of Cardiology*. doi: 10.1016/j.cjca.2015.04.012.
- Bai, R. *et al.* (2011) 'Ablation of ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Arrhythmia-free survival after endo-epicardial substrate based mapping and ablation of ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dy', *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 4(4), pp. 478–485. doi: 10.1161/CIRCEP.111.963066.
- Basso, C. *et al.* (2006) 'Ultrastructural evidence of intercalated disc remodelling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: An electron microscopy investigation on endomyocardial biopsies', *European Heart Journal*, 27(15), pp. 1847–1854. doi: 10.1093/eurheartj/ehl095.
- Basso, C. *et al.* (2009) 'Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy', *The Lancet*. Elsevier Ltd, 373(9671), pp. 1289–1300. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60256-7.
- Berruezo, A. *et al.* (2012) 'Combined endocardial and epicardial catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia incorporating scar dechanneling technique',

Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology, 5(1), pp. 111–121. doi: 10.1161/CIRCEP.110.960740.

Berte, A. B. *et al.* (2015) ‘VT Recurrence after Ablation : Incomplete Ablation or Disease Progression ? A Multicentric European Study .’, pp. 1–29. doi: 10.1111/jce.12858.This.

Block, M. *et al.* (1998) ‘RICHTLINIEN FÜR DIE DURCHFÜHRUNG UNTERSUCHUNGEN der „, Kommission für klinische Kardiologie “ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- , Herz , - und Kreislaufforschung Vorbemerkungen’, pp. 1–30.

Borggrefe, M, Hindricks, Haverkamp, W, Breithardt, G. (1990) ‘Catheter Ablation Using Radiofrequency Energy’, *Clin. Cardiology*, 131, pp. 127–131.

Brunckhorst, Corinna, Duru, Firat, Saguner, A. M. (2014) *Current Concepts in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia*. 1st Editio. Edited by J. A. Camm. Cardiotext Publishing LLC.

Burke, A. P. *et al.* (1998) ‘Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium: are they different diseases?’, *Circulation*, 97(16), pp. 1571–1580. doi: 10.1161/01.CIR.97.16.1571.

César, W. *et al.* (2015) ‘Cardiac sarcoidosis with severe involvement of the right ventricle : a case report’.

Chan, C.-S. *et al.* (2015) ‘Early repolarization of surface ECG predicts fatal ventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and symptomatic ventricular arrhythmias’, *International Journal of Cardiology*. Elsevier Ireland Ltd, 197, pp. 300–305. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.007.

Connolly, S. J. (1999) ‘Evidence based analysis of amiodarone efficacy and safety’, *Circulation*, 100, pp. 2025–2034.

Corrado, D. *et al.* (1997) ‘Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study.’, *Journal of the American College of Cardiology*, 30(6), pp. 1512–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9362410>.

Corrado, D. *et al.* (1998) ‘Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes.’, *The New England journal of medicine*, 339(6), pp. 364–369. doi: 10.1056/NEJM199808063390602.

Corrado, D., Basso, C., *et al.* (2003) ‘Does sports activity enhance the risk of sudden cardiac death?’, *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*, (4), pp. 228–33. doi: 10.2459/01.JCM.0000219313.89633.45.

Corrado, D., Leoni, L., Link, M. S., Della Bella, P., Gaita, F., Curnis, A., Salerno, J. U.,

- Igdbashian, D., Raviele, A., Disertori, M., Zanolto, G., Verlato, R., Vergara, G., Delise, P., Turrini, P., Basso, C., Naccarella, F., Maddalena, F., Estes, N. A. M., *et al.* (2003) 'Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy for Prevention of Sudden Death in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia', *Circulation*, 108(25), pp. 3084–3091. doi: 10.1161/01.CIR.0000103130.33451.D2.
- Corrado, D., Leoni, L., Link, M. S., Della Bella, P., Gaita, F., Curnis, A., Salerno, J. U., Igdbashian, D., Raviele, A., Disertori, M., Zanolto, G., Verlato, R., Vergara, G., Delise, P., Turrini, P., Basso, C., Naccarella, F., Maddalena, F., Estes, N. a M., *et al.* (2003) 'Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy for Prevention of Sudden Death in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia', *Circulation*, 108, pp. 3084–3091. doi: 10.1161/01.CIR.0000103130.33451.D2.
- Corrado, D., Calkins, H., Link, Mark S., *et al.* (2010) 'Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia', *Circulation*, 122(12), pp. 1144–1152. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913871.
- Corrado, D., Calkins, H., Link, Mark S, *et al.* (2010) 'Prophylactic Implantable Defibrillator in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy /', pp. 1144–1153. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913871.
- Corrado, D. *et al.* (2011) 'Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia.', *Heart (British Cardiac Society)*, 97(7), pp. 530–539. doi: 10.1136/hrt.2010.193276.
- Corrado, D. *et al.* (2015) 'Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement', *European Heart Journal*, p. ehv162. doi: 10.1093/eurheartj/ehv162.
- Corrado, D. *et al.* (2016) 'Response to Letter Regarding Article, "Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement"', pp. 437–439. doi: 10.1161/CIRCEP.111.964635.4.
- Cruz, F. M. *et al.* (2015) 'Exercise Triggers ARVC Phenotype in Mice Expressing a Disease-Causing Mutated Version of Human Plakophilin-2.', *Journal of the American College of Cardiology*, 65(14), pp. 1438–50. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.045.
- D'Ascenzi, F. *et al.* (2015) 'Right ventricular remodelling induced by exercise training in competitive athletes', *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. doi: 10.1093/ehjci/jev155.
- Dalal, D. *et al.* (2007) 'Long-Term Efficacy of Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia

in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy', *Journal of the American College of Cardiology*, 50(5), pp. 432–440. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.049.

DePasquale, E. C. *et al.* (2016) 'Survival after Heart Transplantation in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy', *Journal of Cardiac Failure*. Elsevier Inc. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.04.020.

Desjardins, B., Morady, F. and Bogun, F. (2010) 'Effect of epicardial fat on electroanatomical mapping and epicardial catheter ablation', *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Inc., 56(16), pp. 1320–1327. doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.054.

Ermakov, S. *et al.* (2014) 'Combination Drug Therapy for Patients with Intractable Ventricular Tachycardia Associated with Right Ventricular Cardiomyopathy', *Pacing and Clinical Electrophysiology*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 37(1), pp. 90–94. doi: 10.1111/pace.12250.

Fontaine, G. and Chen, H. (2014) 'Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia Back in Force', pp. 1735–1739. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.03.001.

Fressart, V. *et al.* (2010) 'Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice.', *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. The Oxford University Press, 12(6), pp. 861–8. doi: 10.1093/europace/euq104.

Garcia, F. C. *et al.* (2009) 'Epicardial substrate and outcome with epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia', *Circulation*, 120(5), pp. 366–375. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.834903.

Gepstein, L. and Evans, S. J. (1998) 'Electroanatomical Mapping of the Heart: Basic Concepts and Implications for the Treatment of Cardiac Arrhythmias', 21(June).

Gepstein, L., Hayam, G. and Ben-Haim, S. A. (1997) 'A Novel Method for Nonfluoroscopic Catheter-Based Electroanatomical Mapping of the Heart: In Vitro and In Vivo Accuracy Results', *Circulation*, 95(6), pp. 1611–1622. doi: 10.1161/01.CIR.95.6.1611.

Gerull, B. *et al.* (2004) 'Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.', *Nature genetics*, 36(11), pp. 1162–1164. doi: 10.1038/ng1461.

Gesundheit, B. für (2016) *Seltene Erkrankungen*. Available at: <http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html> (Accessed: 28 January 2016).

Groeneweg, J. A. *et al.* (2015) 'of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia / Cardiomyopathy Patients and Family Members'. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.001003.

Guerra, J. M. *et al.* (2013) 'Effects of Open-Irrigated Radiofrequency Ablation Catheter Design on Lesion Formation and Complications: In Vitro Comparison of 6 Different Devices', *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, pp. 1157–1162. doi: 10.1111/jce.12175.

Gurevitz, O. T. *et al.* (2005) 'Use of advanced mapping systems to guide ablation in complex cases: Experience with noncontact mapping and electroanatomic mapping systems', *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, 28(4), pp. 316–323. doi: 10.1111/j.1540-8159.2005.09477.x.

Haines, D. E. and Watson, D. D. (1989) 'Tissue heating during radiofrequency catheter ablation: a thermodynamic model and observations in isolated perfused and superfused canine right ventricular free wall.', *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, 12(6), pp. 962–976. doi: 10.1111/j.1540-8159.1989.tb05034.x.

Haines, D. E., Watson, D. D. and Verow, A. F. (1990) 'Electrode radius predicts lesion radius during radiofrequency energy heating. Validation of a proposed thermodynamic model.', *Circulation Research*, 67(1), pp. 124–129. doi: 10.1161/01.RES.67.1.124.

Haissaguerre, M. *et al.* (1994) 'Successful Catheter Ablation of Atrial Fibrillation', *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 5, pp. 1045–1052.

Israel, C. W. and Serge Barold, S. (2007) 'Electrical storm in patients with an implanted defibrillator: A matter of definition', *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 12(4), pp. 375–382. doi: 10.1111/j.1542-474X.2007.00187.x.

Jackman, W. M. *et al.* (1992) 'Treatment of Supraventricular Tachycardia Due to Atrioventricular Nodal Reentry by Radiofrequency Catheter Ablation of Slow-Pathway Conduction', *The New England Journal of Medicine*, 325(9), pp. 606–612.

Jain, Rahul *et al.* (2009) 'Electrocardiographic Features of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia', *Circulation*, 46(2), pp. 220–231. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.10.025.The.

James, C. A. *et al.* (2012) 'General and disease-specific psychosocial adjustment in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy with implantable cardioverter defibrillators: A large cohort study', *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 5(1), pp. 18–24. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.960898.

James, C. A. *et al.* (2013) 'Exercise Increases Age-Related Penetrance and Arrhythmic Risk in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy–Associated Desmosomal Mutation Carriers', *Journal of the American College of Cardiology*, 62(14), pp. 1290–1297.

doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.033.

Kaplan, S. R. *et al.* (2004) 'Structural and molecular pathology of the heart in Carvajal syndrome', *Cardiovascular Pathology*, 13(1), pp. 26–32. doi: 10.1016/S1054-8807(03)00107-8.

Kataoka, S. *et al.* (2016) 'An overlap of Brugada syndrome and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia', *Journal of Arrhythmia*. Elsevier, 32(1), pp. 70–73. doi: 10.1016/j.joa.2015.10.007.

Kirchhof, P. *et al.* (2006) 'Age- and Training-Dependent Development of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Heterozygous Plakoglobin-Deficient Mice', *Circulation*, 114(17), pp. 1799–1806. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624502.

Koch, J. *et al.* (2015) 'Cardiac magnetic resonance imaging reveals extensive biventricular fibrosis and inflammation challenging the diagnosis of ARVC', *Clinical Research in Cardiology*. Springer Berlin Heidelberg, pp. 700–703. doi: 10.1007/s00392-015-0849-9.

Komatsu, Y. *et al.* (2014) 'Endocardial ablation to eliminate epicardial arrhythmia substrate in scar-related ventricular tachycardia', *Journal of the American College of Cardiology*, 63(14), pp. 1416–1426. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.087.

Kottkamp, H. *et al.* (1997) 'Three-dimensional electromagnetic catheter technology: electroanatomical mapping of the right atrium and ablation of ectopic atrial tachycardia', *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 8(12), pp. 1332–1337.

Krikorian, J. G. and Hancock, E. W. (1978) 'Pericardiocentesis', *American Journal of Medicine*, 85(November).

Lahtinen, A. M. *et al.* (2011) 'Population-prevalent desmosomal mutations predisposing to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy', *Heart Rhythm*. Elsevier Inc., 8(8), pp. 1214–1221. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.03.015.

Lancisi, J. M. (1740) *De motu cordis et aneurysmatibus*. Lugduni Batavorum: Apud Philippum Bonk, et Antonium Gerardum Steenman. Available at: <https://archive.org/details/johannismariaela1740lanc> (Accessed: 8 January 2016).

Langdon, S. E., Seery, K. and Kulik, A. (2016) 'Contemporary outcomes after pericardial window surgery: impact of operative technique', *Journal of Cardiothoracic Surgery*. Journal of Cardiothoracic Surgery, 11(1), p. 73. doi: 10.1186/s13019-016-0466-3.

Makimoto, H. *et al.* (2015) 'Clinical Impact of Mapping Strategies for Treatment of Ventricular Tachycardias in Patients with Structural Heart Disease', *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 00(May), p. n/a-n/a. doi: 10.1111/pace.12601.

Marchlinski, F. E. (2004) 'Electroanatomic Substrate and Outcome of Catheter Ablative

Therapy for Ventricular Tachycardia in Setting of Right Ventricular Cardiomyopathy', *Circulation*, 110(16), pp. 2293–2298. doi: 10.1161/01.CIR.0000145154.02436.90.

Marcus, F. I. *et al.* (1982) 'Right ventricular dysplasia: A report of 24 adult cases', *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 4(1), pp. 97–111. doi: 10.1111/j.1542-474X.1999.tb00372.x.

Marcus, F. I. *et al.* (2010) 'Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/Dysplasia: Proposed modification of the task force criteria', *Circulation*, 121(13), pp. 1533–1541. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827.

Marcus, F. I. and Abidov, A. (2012) 'Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy 2012: Diagnostic challenges and treatment', *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 23(10), pp. 1149–1153. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02412.x.

Marcus, F. I., Edson, S. and Towbin, J. a. (2013) 'Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A practical guide for physicians', *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Inc., 61(19), pp. 1945–1948. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.073.

Marcus, G. M. *et al.* (2009) 'Efficacy of Antiarrhythmic Drugs in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy', *Jac. American College of Cardiology Foundation*, 54(7), pp. 609–615. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.052.

Maron, B. J. *et al.* (2005) '36th Bethesda Conference - Eligibility Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities', *Journal of the American College of Cardiology*, 45(8), p. 1312. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.002.

Maron, B. J. *et al.* (2007) 'Recommendations and Considerations Related to Preparticipation Screening for Cardiovascular Abnormalities in Competitive Athletes: 2007 Update', *Circulation*. Lippincott Williams & Wilkins, 115(12), pp. 1643–1655. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181423.

Maron, B. J. *et al.* (2015) 'Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis', *Journal of the American College of Cardiology*, c. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.035.

Martherus, R. *et al.* (2015) 'Effects of endurance exercise in arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy: accelerated cardiac remodeling in desmoplakin transgenic mice is associated with perturbed 3 Wnt/ β -catenin signaling.' doi: 10.1152/ajpheart.00295.2015.

Martin, A. *et al.* (2015) 'High Arrhythmic Burden but Low Mortality during Long-term Follow-up in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy', *Heart, Lung and Circulation*. Australian and New Zealand Society of Cardiac and Thoracic Surgeons

- (ANZSCTS) and the Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ), pp. 1–7. doi: 10.1016/j.hlc.2015.08.019.
- Mathew, S. (2007) ‘Kurative Therapie von Herzrhythmusstörungen : erste Erfahrungen mit dem Magnetischen Navigationssystem Niobe™’.
- McGregor, S. M. and Husain, A. N. (2015) ‘A Brief Review and Update of the Clinicopathologic Diagnosis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy’, *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 139(9), pp. 1181–1186. doi: 10.5858/arpa.2014-0114-RS.
- McKenna, W. J. *et al.* (1994) ‘Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society’, *British heart journal*, 71(3), pp. 215–218. doi: 10.1136/hrt.71.3.215.
- McKoy, G. *et al.* (2000) ‘Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease).’, *Lancet*, 355(9221), pp. 2119–2124. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02379-5.
- Medeiros-Domingo, A. *et al.* (2016) ‘Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: implications of next-generation sequencing in appropriate diagnosis’, *Europace*, p. euw098. doi: 10.1093/europace/euw098.
- Migliore, Federico *et al.* (2013) ‘Prognostic value of endocardial voltage mapping in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia’, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 6(1), pp. 167–176. doi: 10.1161/CIRCEP.111.974881.
- Migliore, F. *et al.* (2013) ‘Prognostic Value of Endocardial Voltage Mapping in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia’, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 6(1), pp. 167–176. doi: 10.1161/CIRCEP.111.974881.
- Mizia-Stec, K. *et al.* (2014) ‘Fulminant variant of Loeffler disease mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the course of enterobiasis’, *European Heart Journal*, 35(46), pp. 3266–3266. doi: 10.1093/eurheartj/ehu387.
- Müssigbrodt, A. *et al.* (2016a) ‘Should all Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia / Cardiomyopathy undergo Epicardial Catheter Ablation?’, *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, pp. 1–16. doi: 10.1007/s10840-016-0209-3.
- Müssigbrodt, A. *et al.* (2016b) ‘Should all Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia / Cardiomyopathy undergo Epicardial Catheter Ablation?’, pp. 1–16.
- Nakagawa, H. *et al.* (1995) ‘Comparison of In Vivo Tissue Temperature Profile and Lesion

- Geometry for Radiofrequency Ablation With a Saline-Irrigated Electrode Versus Temperature Control in a Canine Thigh Muscle Preparation’, *Circulation*. Lippincott Williams & Wilkins, 91(8), pp. 2264–2273. doi: 10.1161/01.CIR.91.8.2264.
- Naneix, A. L. *et al.* (2015) ‘Sudden adult death: An autopsy series of 534 cases with gender and control comparison’, *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 32, pp. 10–15. doi: 10.1016/j.jflm.2015.02.005.
- Nava, a *et al.* (2000) ‘Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.’, *Journal of the American College of Cardiology*, 36(7), pp. 2226–2233. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00997-9.
- Norgett, E. E. *et al.* (2000) ‘Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma.’, *Human molecular genetics*, 9(18), pp. 2761–2766. doi: 10.1093/hmg/9.18.2761.
- Olde Nordkamp, L. R. a. *et al.* (2015) ‘Implantable Cardioverter-Defibrillator Harm in Young Patients with Inherited Arrhythmia Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Inappropriate Shocks and Complications’, *Heart Rhythm*. Elsevier. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.010.
- Philips, B. *et al.* (2012) ‘Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy’, *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 5(3), pp. 499–505. doi: 10.1161/CIRCEP.111.968677.
- Philips, B. *et al.* (2015) ‘Outcomes and ventricular tachycardia recurrence characteristics after epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy’, *Heart Rhythm*. Elsevier, 12(4), pp. 716–725. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.12.018.
- Philips, B. and Cheng, A. (2015) ‘2015 Update on the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy’, *Current Opinion in Cardiology*, p. 1. doi: 10.1097/HCO.0000000000000240.
- Pilichou, K. *et al.* (2006) ‘Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy’, *Circulation*, 113(9), pp. 1171–1179. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583674.
- Protonotarios, N. *et al.* (2001) ‘Genotype-phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Naxos Disease) caused by a deletion in plakoglobin’, *Journal of the American College of Cardiology*, 38(5), pp. 1477–1484. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01568-6.

- Quarta, G. *et al.* (2013) 'Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy mimics: role of cardiovascular magnetic resonance.', *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 15, p. 16. doi: 10.1186/1532-429X-15-16.
- Rampazzo, A. *et al.* (1994) 'The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24.', *Human molecular genetics*, 3(6), pp. 959–62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7951245> (Accessed: 6 September 2015).
- Rampazzo, A. *et al.* (2002) 'Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.', *American journal of human genetics*, 71(5), pp. 1200–1206. doi: 10.1086/344208.
- te Riele, a. S. J. M. *et al.* (2015) 'Noninvasive Multimodality Imaging in ARVD/C', 8(5). doi: 10.1016/j.jcmg.2015.02.007.
- te Riele, A. S. J. M. *et al.* (2015) 'Approach to family screening in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy', *European Heart Journal*, p. ehv387. doi: 10.1093/eurheartj/ehv387.
- Te Riele, A. S. J. M. *et al.* (2013) 'Mutation-Positive Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: The Triangle of Dysplasia Displaced', *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 24(12), pp. 1311–1320. doi: 10.1111/jce.12222.
- Rigato, I. *et al.* (2013) 'Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy', *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 6(6), pp. 533–542. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000288.
- Rigato, I. *et al.* (2015a) 'Pharmacotherapy and Other Therapeutic Modalities for Managing Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy', *Cardiovascular Drugs and Therapy*, pp. 171–177. doi: 10.1007/s10557-015-6583-8.
- Rigato, I. *et al.* (2015b) 'Pharmacotherapy and Other Therapeutic Modalities for Managing Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy', *Cardiovascular Drugs and Therapy*. doi: 10.1007/s10557-015-6583-8.
- Ruwald, a.-C. *et al.* (2015) 'Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopath', *European Heart Journal*, pp. 1–10. doi: 10.1093/eurheartj/ehv110.
- Saberniak, J. *et al.* (2014) 'Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family

members.’, *European journal of heart failure*, 16(12), pp. 1337–44. doi: 10.1002/ejhf.181.

Saberniak, J. *et al.* (2016) ‘Comparison of patients with early-phase arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and right ventricular outflow tract ventricular tachycardia’, *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, p. jew014. doi: 10.1093/ehjci/jew014.

Sacher, F. *et al.* (2010) ‘Epicardial Ventricular Tachycardia Ablation. A Multicenter Safety Study’, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Inc., 55(21), pp. 2366–2372. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.084.

Sacher, F. *et al.* (2013) ‘Endocardial Versus Epicardial Ventricular Radiofrequency Ablation: Utility of In Vivo Contact Force Assessment’, *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, pp. 144–151. doi: 10.1161/CIRCEP.11.

Saffitz, J. E. (2005) ‘Dependence of electrical coupling on mechanical coupling in cardiac myocytes: Insights gained from cardiomyopathies caused by defects in cell-cell connections’, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1047, pp. 336–344. doi: 10.1196/annals.1341.030.

Saguner, Ardan M., Buchmann, Beate, Wyler, Daniel, Manka, Robert, Gotschy, Alexander, Medeiros-Domingo, Argelia, Brunckhorst, Corinna, Duru, Firat, Mayer, K. A. (2015) ‘Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy’, *Circulation*, 23(3), p. 293. doi: 10.1016/j.wem.2012.05.013.

Saguner, A., Brunckhorst, C. B. and Duru, F. (2011) ‘Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie/Kardiomyopathie’, 14(11), pp. 303–314. Available at: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00059-005-2733-2>.

Saguner, A. M. *et al.* (2013) ‘Usefulness of inducible ventricular tachycardia to predict long-term adverse outcomes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.’, *The American journal of cardiology*. Elsevier Inc., 111(2), pp. 250–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.025.

Saguner, A. M. *et al.* (2014) ‘Usefulness of electrocardiographic parameters for risk prediction in arrhythmogenic right ventricular dysplasia’, *American Journal of Cardiology*. Elsevier Inc., 113(10), pp. 1728–1734. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.02.031.

Saguner, A. M., Duru, F. and Brunckhorst, C. B. (2013) ‘Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A challenging disease of the intercalated disc’, *Circulation*, 128(12), pp. 1381–1386. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001009.

Santangeli, P. *et al.* (2015) ‘Long-Term Outcome with Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy.’, *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003562.

Sarkozy, A. *et al.* (2013) ‘Epicardial ablation of ventricular tachycardia in ischemic heart

- disease.’, *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 6(6), pp. 1115–22. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000467.
- Sawant, a. C. *et al.* (2014) ‘Exercise has a Disproportionate Role in the Pathogenesis of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy in Patients Without Desmosomal Mutations’, *Journal of the American Heart Association*, 3(6), pp. e001471–e001471. doi: 10.1161/JAHA.114.001471.
- Scheinman, Melvin M., Newman, David, Evans, G. T. (1989) ‘Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias’, *Curr Probl Cardiol* 14(3), 14(C), pp. 117–164.
- Schinkel, A. F. L. (2013) ‘Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications.’, *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 6(3), pp. 562–8. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000392.
- Schmidt, B. *et al.* (2010) ‘Catheter ablation for ventricular tachycardia after failed endocardial ablation: Epicardial substrate or inappropriate endocardial ablation?’, *Heart Rhythm*. Elsevier Inc., 7(12), pp. 1746–1752. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.08.010.
- Schmitt, C., Zrenner, B. and Schömig, A. (2002) ‘Behandlung von Herzrhythmusstörungen’, 99.
- Segall, H. (1950) ‘Parchment heart (Osler).’, *American heart journal*, 40(6), pp. 948–50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14789737> (Accessed: 8 January 2016).
- Sen-Chowdhry, S. *et al.* (2010) ‘Arrhythmogenic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment.’, *Annual review of medicine*, 61, pp. 233–253. doi: 10.1146/annurev.med.052208.130419.
- Sen-Chowdhry, S., Syrris, P. and McKenna, W. J. (2005) ‘Genetics of right ventricular cardiomyopathy’, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 16(8), pp. 927–935. doi: 10.1111/j.1540-8167.2005.40842.x.
- Sen-Chowdhry, S., Syrris, P. and McKenna, W. J. (2007) ‘Role of Genetic Analysis in the Management of Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy’, *Journal of the American College of Cardiology*, 50(19), pp. 1813–1821. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.008.
- Sonna, J. (2008) ‘Vergleich zweier dreidimensionaler Navigationssysteme (Carto ® versus NavX ®) bei der zirkumferentiellen Pulmonalvenenablation zur Behandlung von Vorhofflimmern unter Einbeziehung einer 3D-Rekonstruktion des linken Vorhofs aus den CT-Daten’.
- Sosa, E. *et al.* (1996) ‘A new technique to perform epicardial mapping in the

electrophysiology laboratory.', *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 7(6), pp. 531–536. doi: 10.1111/j.1540-8167.1996.tb00559.x.

Sperelakis, N. (2002) 'An electric field mechanism for transmission of excitation between myocardial cells', *Circulation Research*, 91(11), pp. 985–987. doi: 10.1161/01.RES.0000045656.34731.6D.

Syrris, P. *et al.* (2006) 'Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2.', *American journal of human genetics*, 79(5), pp. 978–984. doi: 10.1086/509122.

Tanawuttiwat, T. *et al.* (2016) 'Electroanatomic Correlates of Depolarization Abnormalities in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia / Cardiomyopathy', *JACC*: doi: 10.1111/jce.12925.This.

Tedford, R. J. *et al.* (2013) 'Cardiac transplantation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia', 59(3), pp. 289–290. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.051.Cardiac.

Thiene, G *et al.* (1988) 'Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people.', *The New England journal of medicine*, 318(3), pp. 129–33. doi: 10.1056/NEJM198801213180301.

Thiene, Gaetano *et al.* (1988) 'Right Ventricular Cardiomyopathy and Sudden Death in Young People', *New England Journal of Medicine*, 318(3), pp. 129–133. doi: 10.1056/NEJM198801213180301.

Thiene, G. *et al.* (2000) 'Pathology and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.', *Herz*, 25(3), pp. 210–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10904840> (Accessed: 19 July 2016).

Thiene, G. (2015) 'The research venture in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a paradigm of translational medicine', *European Heart Journal*, 36(14), pp. 837–848. doi: 10.1093/eurheartj/ehu493.

Tilz, R. R. *et al.* (2017) 'Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Kardioanalgesiedierung', *Der Kardiologe*, 11(5), pp. 369–382. doi: 10.1007/s12181-017-0179-4.

Tschabrunn, C. M. (2014) 'Ventricular tachycardia mapping and ablation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Lessons Learned', *World Journal of Cardiology*, 6(9), p. 959. doi: 10.4330/wjc.v6.i9.959.

Tsumoto, K. *et al.* (2011) 'Roles of subcellular Na⁺ channel distributions in the mechanism of cardiac conduction', *Biophysical Journal*. Biophysical Society, 100(3), pp. 554–563. doi: 10.1016/j.bpj.2010.12.3716.

- Tung, R. and Shivkumar, K. (2015) 'Epicardial ablation of ventricular tachycardia', (2), pp. 129–134.
- Vasaiwala, S. C. *et al.* (2009) 'Prospective study of cardiac sarcoid mimicking arrhythmogenic right ventricular dysplasia', *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 20(5), pp. 473–476. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01351.x.
- Vasaturo, S. *et al.* (2015) 'Right Ventricular Cardiomyopathy Meeting the Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia Revised Criteria? Don't Forget Sarcoidosis!', 16(3), pp. 668–672.
- Verma, A., Kilicaslan, Fethi, Schweikert, Robert A, Natale, A. (2005) 'Short- and Long-Term Success of Substrate-Based Mapping and Ablation of Ventricular Tachycardia in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia', *Circulation*, 111(24), pp. 3209–3216. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510503.
- Volkmer, M. *et al.* (2006) 'Substrate mapping vs. tachycardia mapping using CARTO in patients with coronary artery disease and ventricular tachycardia: Impact on outcome of catheter ablation', *Europace*, 8(11), pp. 968–976. doi: 10.1093/europace/eul109.
- Wei, W. *et al.* (2017) 'Long-Term Outcomes of Radio-Frequency Catheter Ablation on Ventricular Tachycardias Due to Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Single Center Experience', *Plos One*, 12(1), p. e0169863. doi: 10.1371/journal.pone.0169863.
- Wichter, T. *et al.* (1992) 'Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia', *Circulation*, 86(1), pp. 29–37. doi: 10.1161/01.CIR.86.1.29.
- Wichter, T. and Paul, Matthias, Eckhard, Lars, Gerdes, Petra, Kirchhof, Paulus, Böcker, Dirk, Breithardt, G. (2005) 'Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and', *Herz*, (2), pp. 91–101. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001119.
- Wieczorek, M. (2009) *Kursbuch für Kardiologische Elektrophysiologie*. Edited by R. Höltgen and T. M. Helms. Thieme.
- Willems, S. *et al.* (2000) 'Catheter ablation of atrial flutter guided by electroanatomic mapping (CARTO): a randomized comparison to the conventional approach.', *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 11(11), pp. 1223–30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11083243>.
- Wu, L. *et al.* (2014) 'Intracardiac Thrombosis in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy', *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, (April), p. n/a-n/a. doi: 10.1111/jce.12501.
- Yalin, K. *et al.* (2015) 'Usefulness of T-Wave Alternans to Distinguish Right Ventricular

Cardiomyopathy From Idiopathic Right Ventricular Outflow Tract Tachycardia', 0(0), pp. 1–4.

Yao, Y. *et al.* (2007) 'Radiofrequency ablation of the ventricular tachycardia with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using non-contact mapping.', *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*, 30(4), pp. 526–533. doi: 10.1111/j.1540-8159.2007.00703.x.

Zorzi, A. *et al.* (2016) 'Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Risk Stratification and Indications for Defibrillator Therapy', *Current Cardiology Reports*. *Current Cardiology Reports*, 18(6), p. 57. doi: 10.1007/s11886-016-0734-9.

Van Der Zwaag, P. A. *et al.* (2012) 'Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy', *European Journal of Heart Failure*, 14(11), pp. 1199–1207. doi: 10.1093/eurjhf/hfs119.

8. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Personen bedanken, die das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglicht und mich dabei unterstützt haben.

Zunächst gilt mein Dank Prof. Dr. med. Karl-Heinz Kuck für das freundliche Überlassen des Themas dieser Dissertation.

Ganz besonders möchte ich mich bei Dr. med. Shibu Mathew und PD Dr. med. Ardan M. Saguner für die hervorragende, ausdauernde und lehrreiche Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit bedanken. Es blieb keine Frage unbeantwortet, und das zu jeder Tageszeit. Ohne eure Hilfe wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Ich danke weiterhin Dr. Peter Wohlmuth für die Unterstützung bei der Durchführung einiger statistischer Analysen.

Zum Schluss danke ich meinen Eltern und engen Freunden, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen. Eure Hilfe und Geduld trugen zu nicht unerheblichem Anteil am Gelingen dieser Arbeit bei.

9. Curriculum Vitae

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

10. Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel (hierzu zählen auch Internetquellen) nicht benutzt, und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

.....
(Niklas Schenker)