

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie

Prof. Dr. med. Christian Meyer

## **Outcomes in patients with dual antegrade conduction in the atrioventricular node**

**– insights from a multicentre observational study**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Jens Hartmann  
aus München

Hamburg, den 16.01.2020

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 17.03.2020**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Christian Meyer**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Alexander Schwoerer**

# 1 Inhaltsverzeichnis

1 Inhaltsverzeichnis.....	1
2 Outcomes in patients with dual antegrade conduction in the AV node – insights from a multicentre observational study (Originalartikel).....	2
2.1 Letter of Acceptance .....	2
2.2 Artikel in Originalversion der Publikation.....	3
2.2.1 Titelseite.....	3
2.2.2 Abstract.....	4
2.2.3 Introduction.....	5
2.2.4 Methods .....	5
2.2.5 Results.....	7
2.2.6 Discussion.....	9
2.2.7 Conclusion .....	11
2.2.8 References.....	12
2.2.9 Tables.....	15
2.2.10 Figures and Figure Legends.....	17
3 Darstellung der Publikation.....	21
3.1 Abstract .....	21
3.2 Einleitung.....	22
3.3 Material und Methoden.....	23
3.3.1 Elektrophysiologische Untersuchung und Ablation.....	24
3.3.2 Follow-Up.....	25
3.3.3 Statistik .....	25
3.4 Ergebnisse .....	25
3.4.1 Patient_innencharakteristika .....	25
3.4.2 Diagnose, Fehldiagnose und Elektrophysiologische Untersuchung .....	25
3.4.3 Follow-Up.....	26
3.5 Diskussion.....	27
3.6 Schlussfolgerung.....	29
3.7 Literaturverzeichnis .....	30
4 Zusammenfassung.....	33
4.1 Zusammenfassung in englischer Sprache .....	33
4.2 Zusammenfassung in deutscher Sprache.....	33
5 Erklärung des Eigenanteils.....	34
6 Danksagung.....	35
7 Lebenslauf .....	36
8 Eidesstattliche Versicherung .....	37

## **2 Outcomes in patients with dual antegrade conduction in the AV node – insights from a multicentre observational study (Originalartikel)**

### **2.1 Letter of Acceptance**

Ref.: Ms. No. CRCD-D-19-00756R2

Outcomes in patients with dual antegrade conduction in the atrioventricular node – insights from a multicentre observational study

Clinical Research in Cardiology – in press

Dear Prof. Dr. Meyer,

I am pleased to tell you that your work has now been accepted for publication in Clinical Research in Cardiology.

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards

Michael Böhm

Editor-in-Chief

Clinical Research in Cardiology

## 2.2 Artikel in Originalversion der Publikation

### 2.2.1 Titelseite

#### **Outcomes in patients with dual antegrade conduction in the atrioventricular node**

**– insights from a multicentre observational study**

**Running title: Outcomes in patients with DAVNNT**

Jens Hartmann, MD<sup>1\*</sup>, Christiane Jungen, MD<sup>2,8\*</sup>, Sebastian Stec, MD<sup>3,4</sup>, Niklas Klatt, MD<sup>2,8</sup>,  
Stephan Willems, MD<sup>1,8</sup>, Hisaki Makimoto, MD<sup>5</sup>, Daniel Steven, MD<sup>6</sup>, Helmut Pürerfellner, MD<sup>7</sup>,  
Martin Martinek, MD<sup>7, 7</sup> and Christian Meyer, MD<sup>2,8</sup>

<sup>1</sup> Department of Cardiology, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg, Germany

<sup>2</sup> Department of Cardiology – Electrophysiology, University Hospital Hamburg, University Heart Centre Hamburg, Germany

<sup>3</sup> Department of Cardiology – Podkarpackie Centre for Cardiovascular Intervention, G.V.M. Carint, Sanok, Poland

<sup>4</sup> Chair of Electroradiology, Faculty of Medicine, University of Rzeszow, Rzeszow, Poland and Elmedica, EP-Network, Kielce, Poland

<sup>5</sup> Department of Cardiology, Pulmonology and Vascular Medicine, Medical Faculty, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany

<sup>6</sup> Department of Cardiology – Electrophysiology, University Hospital Cologne, German

<sup>7</sup> Department of Cardiology, Ordensklinikum Linz Elisabethinen, Austria. Academic Teaching Hospital, Linz

<sup>8</sup> DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Hamburg/Kiel/Lübeck, Berlin, Germany

\* Both authors contributed equally

Address for correspondence:

Christian Meyer, M.D.

University Hospital Hamburg, University Heart Centre

Department of Cardiology – Electrophysiology

Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Germany

Phone: +49 40 7410 54120; Fax: +49 40 7410 54125

E-mail: chr.meyer@uke.de

### 2.2.2 Abstract

**BACKGROUND:** Supraventricular tachycardias induced by dual antegrade conduction via the atrioventricular (AV) node are rare but often misdiagnosed with severe consequences for the affected patients. As long-term follow-up in these patients was not available so far, this study investigates outcomes in patients with dual antegrade conduction in the AV node.

**METHODS AND RESULTS:** In this multicentre observational study, patients from six European centres were studied. Catheter ablation was performed in 17 patients ( $52\pm 16$  years) with dual antegrade conduction via both AV nodal pathways between 2012 and 2018. Patients with the final diagnosis of a manifest dual AV nodal non-re-entrant tachycardia had a mean delay of the correct diagnosis of over 1 year (range 2-31 months). Two patients received prescription of non-indicated oral anticoagulation, two further patients suffered from inappropriate shocks of an implantable cardioverter defibrillator. In 12 patients a co-existence of dual antegrade and re-entry conduction in the AV node was present. Mean fast pathway conduction time was  $138\pm 61$  ms and mean slow pathway conduction time was  $593\pm 134$  ms. Successful radiofrequency catheter ablation was performed in all patients. Post-procedurally oral anticoagulation was discontinued, without detection of cerebrovascular events or atrial fibrillation during a long-term follow-up of median 17 months (range 6-72 months).

**CONCLUSION:** This first multicentre study investigating patients with supraventricular tachycardia and dual antegrade conduction in the AV node demonstrates that catheter ablation is safe and effective while long-term patient outcome is good. Autonomic tone dependent changes in ante- vs. retrograde conduction via slow- and/or fast pathway can challenge the diagnosis and therapy in some patients.

**Keywords:** AVNRT, ablation, atrial fibrillation, DAVNNT, double fire, slow pathway

### **2.2.3 Introduction**

The atrioventricular (AV) nodal area can consist of two areas that have different conduction characteristics, namely the fast - and the slow pathway. This dual physiology is the basis for AV nodal re-entrant tachycardias (AVNRTs), which are the predominant form of supraventricular tachycardias comprising about 56% of affected patients [1-3]. Catheter ablation of AVNRT is proposed as first-line therapy with high success (>90%) and relatively low complication rates (<5%) [2, 4-6]. A functional dissociation of the AV node is the prerequisite for an AVNRT and is present in up to 35% of the general population [7]. Besides the AVNRT re-entry mechanism, the rarely diagnosed entity of dual antegrade conduction via both pathways is now becoming well known in consequence of numerous case reports [8-10]. This dual AV nodal non-re-entrant tachycardia (DAVNNT), which is also known as double ventricular response, one to two tachycardia or simply 'double fire', has been first reported in 1975 [8, 9]. Since then, besides case reports only one small single-centre experience including 5 patients [10] (all together less than 80 patients) [8, 9, 11, 12] have been described. The suspected diagnosis can be made by a 12-lead electrocardiogram (ECG), in which a P wave is followed by two interpolated QRS complexes (Figure 1) [8, 9]. This diagnostic tool has been proposed as gold-standard [8], but the correct diagnosis may be complicated by its heterogeneous appearance leading to several differential diagnosis consisting of atrial fibrillation (AF), sporadic junctional extrasystoles, parasystoles, ventricular tachycardia or AVNRT with retrograde 1:2 conduction block [8, 9]. The rarity and possible mimicking of other, more common arrhythmias has led to initial misdiagnoses in about 70% of all published cases [8] and to an underestimation of this 'chameleon of the AV node' [8-10, 13]. Furthermore, patients treated for misdiagnosed AF by oral anticoagulation or non-indicated implantations of implantable cardioverter defibrillators (ICDs) – even with the appearance of inadequate shocks – emphasize the relevance of a better understanding and implementation of this phenomenon in daily clinical routine [8-10]. Catheter ablation of the slow pathway seems to be acutely as effective and safe as in patients with AVNRT, but data on long-term patient outcome is not reported [8-10]. Therefore, we report the first multicentre study investigating patients with supraventricular tachycardia and dual antegrade conduction in the AV node.

### **2.2.4 Methods**

#### **2.2.4.1 Study design and patient population**

In this international multicentre observational study, we investigated all subsequent patients with dual antegrade conduction in the AV node resulting in DAVNNT from six European

centres between January 2012 and August 2018. Patient data processing was conducted with approval from the local ethics committee and in accordance with current legislation.

Diagnosis of dual antegrade conduction was obtained by (1) clinical symptoms comprising of palpitations and/or tachycardia, (2) a 12-lead ECG and/or Holter-ECG consistent with dual antegrade conduction in the AV node, and (3) verification of dual antegrade conduction in the AV node during an electrophysiological study [8-10]. Electrophysiological studies and patient data were assessed via a standardised questionnaire. The initial (mis-)diagnosed arrhythmia, the time to correct diagnosis, inappropriate therapies as well as medical treatment were assessed besides patient history and characteristics.

Since tachycardia-induced cardiomyopathy, defined as a newly reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) without other cardiac abnormalities that normalized after ablation (LVEF <50% with improvement to >50% or LVEF 50–55% with improvement >10%), has been reported in patients with dual antegrade conduction, the data was also investigated for patients with this suspected diagnosis [8, 14, 15].

#### **2.2.4.2 Electrophysiological study and ablation**

The electrophysiological studies were performed in accordance with the current guidelines following established standards [2, 16, 17]. The time intervals during dual antegrade conduction, especially the intervals between the beginning of the atrial activation and the corresponding activation of the His-Purkinje-System, resembling the atrial activation and fast pathway conduction time (AH<sub>1</sub>) and the atrial activation and slow pathway conduction time (AH<sub>2</sub>) were assessed. The typical conduction pattern of a dual ventricular response to one atrial activation (as seen as an AH<sub>1</sub>V<sub>1</sub>H<sub>2</sub>V<sub>2</sub>-sequence in the intracardial electrograms during an electrophysiological study; atrial signal (A), HIS-signal (H), ventricular signal (V)), and also a dual ventricular response to the first atrial activation followed by an AV nodal echo beat (A<sub>1</sub>H<sub>1</sub>V<sub>1</sub>H<sub>2</sub>V<sub>2</sub>A<sub>2</sub>-sequence in the intracardial electrograms), were defined as verification of the diagnosis of dual antegrade conduction in the AV node [8-10]. After verification of diagnosis, patients were treated with catheter-based ablation via application of radiofrequency impulses to the right atrial posteroseptal area, attempting to achieve slow pathway modulation or ablation [8, 18, 19]. Ablation has been performed with 4 mm tip catheters (Biotronik AlCath Blue TC G Full Circle; Osypka Cerablate Easy Classic Curve, 60 mm; Biosense Webster ThermoCool surround flow D-curve). In some cases a 63 cm sheath was additionally used to facilitate reachability and stability of the slow pathway region, while an F-curve catheter may be another useful alternative for optimal and stable catheter positioning.



Ablation energy ranged from 20 to 40 Watt in all but one case, in which a maximum energy of 50 Watt has been applied. During the ablation in the slow pathway region typical occurrence of junctional beats or an accelerated junctional rhythm could be observed. Whereas ablation of the slow pathway was defined as elimination of slow pathway conduction, modulation was assumed as an ablation until conduction differences in the slow pathway occur with persistent dual AV nodal physiology, defined by the presence of an AH-jump (>50 ms) or a single AV nodal echo beat [18, 19]. Acute procedure related major adverse events were defined as death of any cause, post-procedure haemorrhage requiring blood transfusion, sepsis, aspiration, cardiac surgery, stroke, pulmonary embolism, cardiogenic shock, pericardial effusion, indication for pacemaker implantation, or major groin complications requiring surgical intervention. Minor adverse events were defined as post-procedure haemorrhage not requiring transfusion, post-procedural transient AV block without indication for pacemaker implantation, and minor groin complications not requiring vascular intervention.

#### **2.2.4.3 Follow-Up**

All patients were assessed with a 12-lead ECG and/or 24h Holter monitoring during a follow-up outpatient visit. Besides clinical symptoms, recurrences of supraventricular tachycardias and the occurrence of cerebrovascular events were assessed [20].

#### **2.2.4.4 Statistical analyses**

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel and Graphpad Prism 6.0 (Graphpad Inc., La Jolla, California, USA). Continuous variables are reported as mean and standard deviation (SD) or median and range. Categorical variables are presented as counts or percentages.

### **2.2.5 Results**

#### **2.2.5.1 Patient characteristics**

Patient characteristics are presented in Table 1. Seventeen patients (ten male) were diagnosed with dual antegrade conduction in the AV node. Patients' age ranged from ten to 80 years with a mean age of  $52 \pm 16$  years with mean LVEF of  $52 \pm 12\%$ . In five patients a coronary artery disease was present.

### **2.2.5.2 Diagnosis, Misdiagnosis and Electrophysiological study**

Twelve of the 17 patients showed a typical 12-lead ECG of continuous dual antegrade conduction with P waves followed by two QRS complexes on admission. In the remaining five patients with suspected supraventricular tachycardia, the dual antegrade conduction was diagnosed during an electrophysiological study with observation of 1:2 conduction following programmed stimulation, induction or ablation of an AVNRT with an A<sub>1</sub>H<sub>1</sub>V<sub>1</sub>H<sub>2</sub>V<sub>2</sub>A<sub>2</sub> sequence (Figure 2). The arrhythmia was sustained in at least two of the patients. Nine out of twelve patients (75%) with a typical DAVNNT in the 12-lead ECG were primarily misdiagnosed. The average time between initial symptoms and correct diagnosis was 13 ± 11 months (range 2-31 months). The misdiagnoses consisted of AF (n=3), atrial tachycardia (n=3), ventricular tachycardia (n=2) and supraventricular extrasystoles (n=1) or junctional extrasystoles (n=1) and led to non-indicated or delayed treatments in five patients. Both patients with the misdiagnosis of ventricular tachycardia had a history of coronary artery disease and ischemic cardiomyopathy with a persistent reduced systolic left ventricular function (LVEF 30% and 45%). These patients suffered from inadequate ICD shocks due to dual antegrade conduction or AVNRT. Misdiagnosis of AF resulted in subscription of oral anticoagulation and beta-receptor blocker therapy in two patients. Misdiagnosis of atrial tachycardia led to medical treatment with flecainide and propafenone as well as an electrophysiological study without obtaining the correct diagnosis in a further case. In this patient correct diagnosis and treatment with ablation could finally be obtained in a second electrophysiological study, which was then performed in one of the participating centres of the present study.

In one patient dual antegrade conduction was coincidentally observed during ablation of symptomatic drug-refractory AF, which was not directly treated due to absent clinical symptoms. Two years later the patient was still free of AF when a first supraventricular tachycardia occurred and was diagnosed as AVNRT, which was then treated successfully by slow pathway modulation.

One patient with initially reduced LVEF of 39%, which normalized after successful slow-pathway ablation, and no evidence indicating structural heart disease was diagnosed with an tachycardia-induced cardiomyopathy. During the electrophysiological study a recurrent change of conduction via solely the fast-pathway, the slow-pathway or dual ventricular response was observed and modulated by application of orciprenaline but not by atropine (Figure 3).

In twelve out of 17 patients an AVNRT (mean cycle length  $378 \pm 67$  ms) could be induced by programmed stimulation with or without additive pharmacological provocation. Retrograde conduction could be demonstrated in six patients under baseline conditions or after administration of atropine or orciprenaline. Mean fast pathway conduction time was  $138 \pm 61$  ms, mean slow pathway conduction time was  $593 \pm 134$  ms resulting in a mean conduction difference of  $449 \pm 113$  ms (Table 2). In five patients with a diagnosis of DAVNNT during the electrophysiological study an AVNRT was induced by programmed stimulation or occurred spontaneously.

Despite the common initial misdiagnosis, the final correct diagnosis could be obtained by an electrophysiological study in all patients with concurrent safe and efficient slow-pathway modulation or ablation. All procedures were acutely successful and no major or minor adverse events occurred. Post-procedurally oral anticoagulation could be discontinued.

### **2.2.5.3 Follow-up**

During long-term follow-up of median 17 months (range 6 – 72 months, 18% with 24h Holter monitoring) all patients reported symptom improvement. In one patient a recurrence of an enduring dual antegrade conduction occurred. In this patient slow pathway ablation was primarily successful with short-term recurrence. Since about two months after the ablation, symptoms spontaneously disappeared and there have been no arrhythmias documented in the patient's ICD for more than five years afterwards, so that no second electrophysiological study has been performed. In the remaining 16 of 17 patients no supraventricular tachycardia including AF was observed. One patient with a known dilated cardiomyopathy suffered from appropriate ICD-shocks. Cerebrovascular events or AF were not observed in any of the patients during long-term follow-up.

### **2.2.6 Discussion**

To our knowledge, this is the first multicentre study in patients with dual antegrade conduction in the AV node. It covers about one fifth of the so far reported cases [8-11, 21-26]. We demonstrate that (1) catheter ablation in patients with dual antegrade conduction is safe, effective, and results in good patient outcome during long-term follow-up and that (2) a co-existence of dual antegrade conduction in the AV node and AVNRT is more common than previously thought. The latter appears to be related to changes in ante- vs. retrograde conduction via slow- and/or fast pathway depending on autonomic tone, which can challenge the diagnosis and therapy in some patients.

In patients with supraventricular tachycardias related with dual antegrade conduction via the AV node misdiagnoses are common (approx. 70%) and the average time to the final diagnosis is often longer than 1 year [8-10]. This may be explained by the challenging differential diagnosis, clinically asymptomatic patients or a lack of knowledge of its existence [9, 27]. Dual antegrade conduction can mimic a variety of other arrhythmias, e.g. AF, which is the most common misdiagnosis having repetitively resulted in non-indicated oral anticoagulation [8, 9]. Misdiagnosis as VT can also have severe consequences, e.g. inadequate ICD-shocks by insufficient discrimination of the ICD-systems [28-31]. Inadequate indication for ICD implantation might be even more important. Tachycardia-induced cardiomyopathy due to DAVNNT has been described as indication for ICD implantation for primary [32] and secondary prevention [33]. The final diagnosis can in most cases be relatively easily suspected by a 12-lead ECG and can finally be confirmed during an electrophysiological study. Due to the high number of misdiagnoses or asymptomatic patients, parameters as sustained, non-sustained or the arrhythmia burden have not been reported yet.

Considering a general underestimation combined with frequent misdiagnosis, mistreatment, and delay of correct diagnosis, we assume that this 'chameleon of the AV node' is of greater clinical relevance than previously thought. This is supported by a previous single-centre experience, in which we performed catheter ablation in 3 out of 231 patients with supraventricular tachycardia due to dual antegrade conduction via the AV node. Addressing dual antegrade conduction in future international guidelines might be helpful to standardize diagnostic criteria and establish a universally accepted name like DAVNNT [2, 8, 9, 16, 17].

Until now, there have only been rare reports of a co-existence of dual antegrade conduction and AVNRT [8-10, 34, 35]. It has been hypothesized that some of the prerequisites for a DAVNNT, such as missing or poor VA conduction, missing or poor retrograde slow pathway conduction and/or a large difference in conduction velocities between the slow and fast pathway, make an AVNRT unlikely [9]. By contrast, we here observed a relatively high amount of patients with a co-existence of dual antegrade conduction and AVNRT (71% patients). This coincidence of dual antegrade conduction and AVNRT can be explained by the relatively high incidence of retrograde conduction as well as the great velocity difference of the slow and fast pathway. Besides this, the influence of the autonomic nervous system on the conduction system, which leads to different conduction properties at different times, may be causative [9, 35]. Depending on this initial evidence one might speculate that the occurrence of this supraventricular tachycardia seems to depend on beta-adrenergic stimulation, as rapid

changes in ante-/retrograde conduction as well as changes of conduction via the slow and fast pathway have been observed. This impact can be used as a diagnostic tool for the detection of dual antegrade conduction by pharmacological modulation of the autonomic nervous system via stimulation of beta-adrenergic receptors or blockade of muscarinic receptors [8].

Almost all patients with DAVNNT have been treated with slow pathway modulation or ablation [6, 8]. These case reports and two small single-centre experiences including three [13] and five patients [10] respectively, indicate high procedural success rates. Most of these patients were treated with radiofrequency ablation, only two patients underwent cryo-ablation [8, 9]. In one of the latter a second procedure with radiofrequency ablation was necessary due to DAVNNT recurrence [8]. Overall, in only four patients a recurrence could be observed [8, 9, 21] and no major adverse events have been reported so far, especially no permanent AV block requiring a pacemaker implantation [8, 9, 21]. These numbers are similar to the reported success rate (>95%) and adverse events (overall <5%, risk for permanent AV block <1%) of slow pathway ablation/modulation for AVNRT [4, 8]. Although successful long-term treatment with antiarrhythmic medication has been reported in one patient with DAVNNT, ablation therapy of the slow pathway should be considered as standard therapy in symptomatic patients [8, 9]. Co-occurrence of dual antegrade conduction and other arrhythmias including AF is not well defined. Here, no AF or cerebrovascular events were observed in the long-term follow-up [36].

### **2.2.7 Conclusion**

This first multicentre study investigating patients with supraventricular tachycardia and dual antegrade conduction in the AV node demonstrates that catheter ablation is safe and effective while long-term patient outcome is good. It supports previous case reports demonstrating that this supraventricular tachycardia, induced by dual antegrade conduction in the AV node, mimics other more common arrhythmias and is often overlooked. Changes in ante- vs. retrograde conduction via slow- and/or fast pathway depending on autonomic tone impact its clinical presentation and can challenge the diagnosis and therapy of this ‘chameleon of the AV node’, that is not yet represented in current international guidelines.

Conflict of interest: none

## 2.2.8 References

1. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, Wang X, Friday KJ, Roman CA, *et al.* (1992) Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. *N Engl J Med* 327:313-318.
2. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, *et al.* (2016) 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 133:e506-574.
3. Lee KW, Badhwar N, Scheinman MM (2008) Supraventricular tachycardia--part I. *Curr Probl Cardiol* 33:467-546.
4. Nakagawa H, Jackman WM (2007) Catheter ablation of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 116:2465-2478.
5. Eckhardt LL, Leal M, Hollis Z, Tanega J, Alberte C (2012) Cryoablation for AVNRT: importance of ablation endpoint criteria. *J Cardiovasc Electrophysiol* 23:729-734.
6. Reents T, Jilek C, Schuster P, Nolker G, Koch-Buttner K, Ammar-Busch S, *et al.* (2017) Multicenter, randomized comparison between magnetically navigated and manually guided radiofrequency ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia (the MagMa-AVNRT-trial). *Clin Res Cardiol* 106:947-952.
7. Mani BC, Pavri BB (2014) Dual atrioventricular nodal pathways physiology: a review of relevant anatomy, electrophysiology, and electrocardiographic manifestations. *Indian Pacing Electrophysiol J* 14:12-25.
8. Peiker C, Pott C, Eckardt L, Kelm M, Shin DI, Willems S, *et al.* (2016) Dual atrioventricular nodal non-re-entrant tachycardia. *Europace* 18:332-339.
9. Wang NC (2011) Dual atrioventricular nodal nonreentrant tachycardia: a systematic review. *Pacing Clin Electrophysiol* 34:1671-1681.
10. Pott C, Wegner FK, Bogeholz N, Frommeyer G, Dechering DG, Zellerhoff S, *et al.* (2014) A patient series of dual atrioventricular nodal nonreentrant tachycardia (DAVNNT) - an often overlooked diagnosis? *Int J Cardiol* 172:e9-e11.
11. Fadahunsi OO, Elsokkari I, AbdelWahab A (2019) Irregular Narrow Complex Tachycardia. *Circulation* 139:1848-1850.
12. Naksuk N, Schleifer JW, Deshmukh AJ, Madhavan M (2017) Irregular Narrow Complex Tachycardia in a 29-Year-Old Woman. *Circulation* 136:1070-1072.
13. Kirmanoglou K, Peiker C, Clasen L, Shin DI, Kelm M, Meyer C (2014) [Dual AV nodal nonreentry tachycardia (DAVNNT): unrecognized differential diagnosis with far-reaching consequences]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 25:109-115.

14. Martin CA, Lambiase PD (2017) Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. *Heart* 103:1543-1552.
15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, *et al.* (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 18:891-975.
16. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, *et al.* (2003) ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 42:1493-1531.
17. Willems S, Eckardt L, Hoffmann E, Klemm H, Pitschner HF, Reithmann C, *et al.* (2007) [Guideline invasive electrophysiological diagnostics]. *Clin Res Cardiol* 96:634-651.
18. Gianfranchi L, Brignole M, Delise P, Menozzi C, Paparella N, Themistoclakis S, *et al.* (1999) Modification of antegrade slow pathway is not crucial for successful catheter ablation of common atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 22:263-267.
19. Posan E, Gula LJ, Skanes AC, Krahn AD, Yee R, Petrellis B, *et al.* (2006) Characteristics of slow pathway conduction after successful AVNRT ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17:847-851.
20. Brachmann J, Lewalter T, Kuck KH, Andresen D, Willems S, Spitzer SG, *et al.* (2017) Long-term symptom improvement and patient satisfaction following catheter ablation of supraventricular tachycardia: insights from the German ablation registry. *Eur Heart J* 38:1317-1326.
21. Zhao YT, Wang L, Yi Z (2016) Tachycardia-Induced Cardiomyopathy in a 43-Year-Old Man. *Circulation* 134:1198-1201.
22. Adusumalli S, Gluer R, Lee A, Denman R (2017) Double fire tachycardia induced cardiomyopathy: first ever reported case in Australia. *Intern Med J* 47:468-470.
23. Zhang M, Wang Y, Chen D, Li H, Zhang Z (2018) An uncommon case of dual ventricular response in dual atrioventricular nodal non-reentrant tachycardia: A case report. *Medicine (Baltimore)* 97:e10938.
24. Yadav N, Shenthur J, Banavalikar B (2018) A narrow QRS irregular tachycardia: What is the mechanism? *J Cardiovasc Electrophysiol* 29:925-928.

25. Rivner H, Healy C, Mitrani RD (2017) Successful treatment of tachycardia-induced cardiomyopathy secondary to dual atrioventricular nodal nonreentrant tachycardia using cryoablation. *HeartRhythm Case Rep* 3:63-68.
26. Celikyurt U, Gawaz M, Schreieck J, Seizer P (2015) Double Ventricular Responses Leading to Reversible Cardiomyopathy as Late Complication after Slow-Pathway Ablation. *Case Rep Cardiol* 2015:326576.
27. McCabe JM, Johnson CJ, Marcus GM (2009) Internal medicine physicians' perceptions regarding rate versus rhythm control for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 103:535-539.
28. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, *et al.* (2008) Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 359:1009-1017.
29. Karnik AA, Hematpour K, Bhatt AG, Mazzini MJ (2014) Dual AV Nodal Nonreentrant Tachycardia Resulting in Inappropriate ICD Therapy in a Patient with Cardiac Sarcoidosis. *Indian Pacing Electrophysiol J* 14:44-48.
30. Kleemann T, Strauss M, Kouraki K, Werner N, Zahn R (2019) Prognostic relevance of new onset arrhythmia and ICD shocks in primary prophylactic ICD patients. *Clin Res Cardiol.*
31. Willy K, Reinke F, Bogeholz N, Kobe J, Eckardt L, Frommeyer G (2019) Performance of the entirely subcutaneous ICD in borderline indications. *Clin Res Cardiol.*
32. Wang NC, Shah H, Jain SK, Saba S (2013) Dual atrioventricular nodal nonreentrant tachycardia with alternating 1:1 and 1:2 AV conduction: mechanistic hypotheses and total suppression using right atrial pacing. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 18:199-203.
33. Josephson ME (2010) Tachycardia-Mediated Cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin* 2:191-196.
34. Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ (1989) Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol* 14:1139-1148.
35. Kertesz NJ, Fogel RI, Prystowsky EN (2005) Mechanism of induction of atrioventricular node reentry by simultaneous anterograde conduction over the fast and slow pathways. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16:251-255.
36. Sauer WH, Alonso C, Zado E, Cooper JM, Lin D, Dixit S, *et al.* (2006) Atrioventricular nodal reentrant tachycardia in patients referred for atrial fibrillation ablation: response to ablation that incorporates slow-pathway modification. *Circulation* 114:191-195.



## 2.2.9 Tables

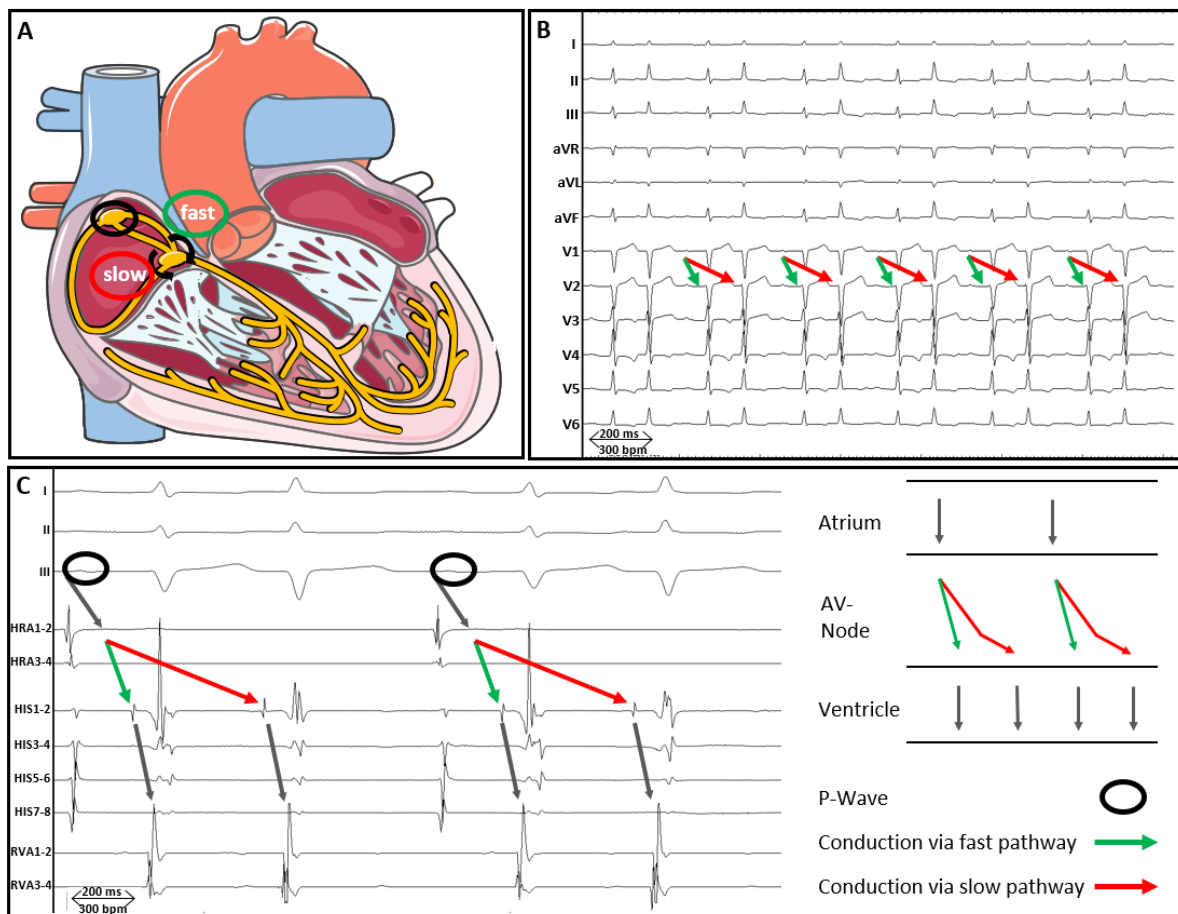
**Table 1.** Baseline patient characteristics

Patients (n)	17
Sex (male), n (%)	10 (59)
Age (years), mean $\pm$ SD	52 $\pm$ 16
Left ventricular ejection fraction (%), mean $\pm$ SD	52 $\pm$ 12
Coronary artery disease, n (%)	5 (29)
Hyperlipidemia, n (%)	6 (35)
Diabetes mellitus, n (%)	1 (6)
Stroke/Transitory ischemic attack, n (%)	2 (12)
Hypertension, n (%)	6 (35)
Chronic obstructive pulmonary disease	0
Sleep apnea	0
History of smoking, n (%)	3 (18)

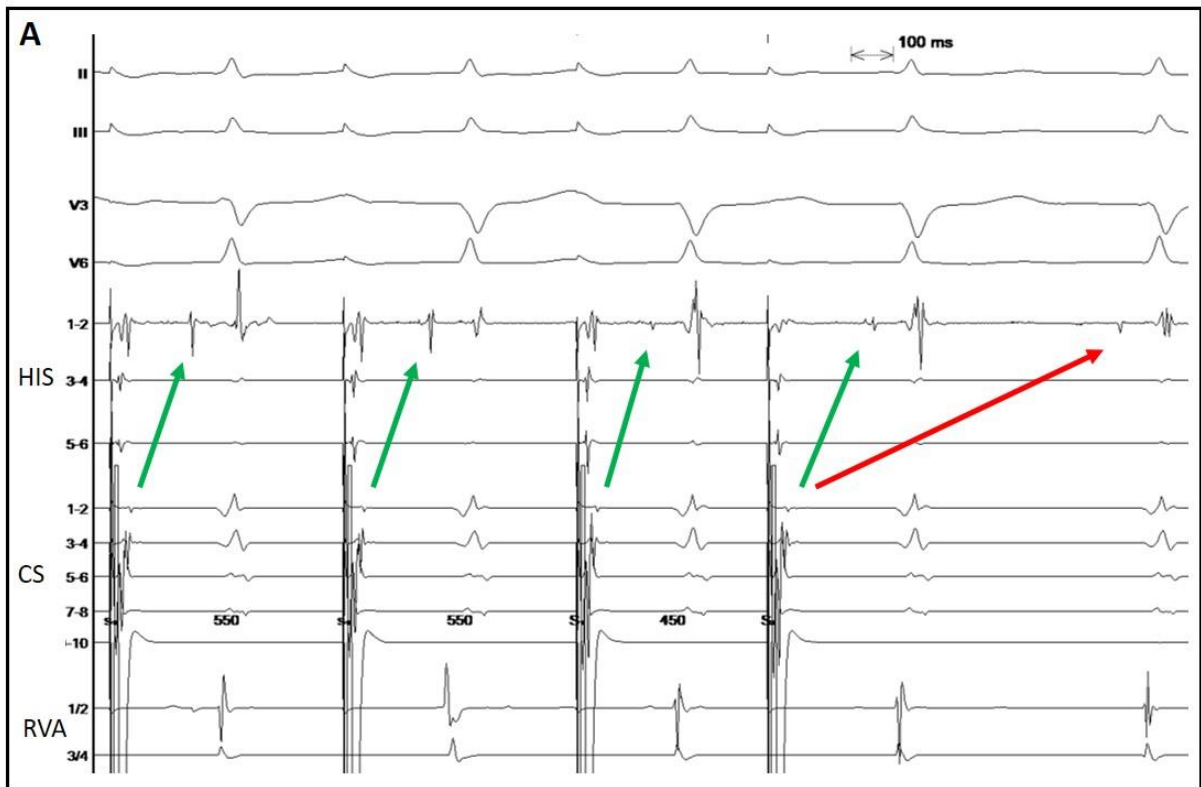
**Table 2.** Electrophysiological parameters of all patients with dual antegrade conduction in the atrioventricular (AV) node

<b>Patients #</b>	<b>Age</b> [years]	<b>Sex</b>	<b>Retrograde</b> <b>conduction</b>	<b>AH1</b> [ms]	<b>AH2</b> [ms]	<b>H1H2</b> [ms]	<b>AVNRT</b>
<b>1</b>	42	F	No	110	615	505	Yes
<b>2</b>	80	M	Yes	108	464	356	Yes
<b>3</b>	55	M	n.a.	139	431	292	Yes
<b>4</b>	50	F	Yes	278	770	494	Yes
<b>5</b>	45	M	No	238	692	454	Yes
<b>6</b>	41	M	No	102	392	290	Yes
<b>7</b>	61	F	No	112	482	370	Yes
<b>8</b>	54	M	No	222	650	428	No
<b>9</b>	71	F	No	70	474	404	No
<b>10</b>	62	M	Yes	n.a.	n.a.	n.a.	No
<b>11</b>	56	M	Yes	142	570	428	Yes
<b>12</b>	69	M	Yes	n.a.	n.a.	362	Yes
<b>13</b>	42	M	No	104	656	552	Yes
<b>14</b>	10	F	Yes	120	740	620	Yes
<b>15</b>	56	F	No	120	820	700	No
<b>16</b>	31	M	No	140	660	520	No
<b>17</b>	55	F	No	70	480	410	Yes
<b>Mean ± SD</b>	52 ± 16			138 ± 61	593 ± 134	449 ± 113	
AVNRT: atrioventricular nodal re-entry tachycardia A: atrial activation, F: female, H1: first His signal, H2: second His signal, M: male.							

## 2.2.10 Figures and Figure Legends



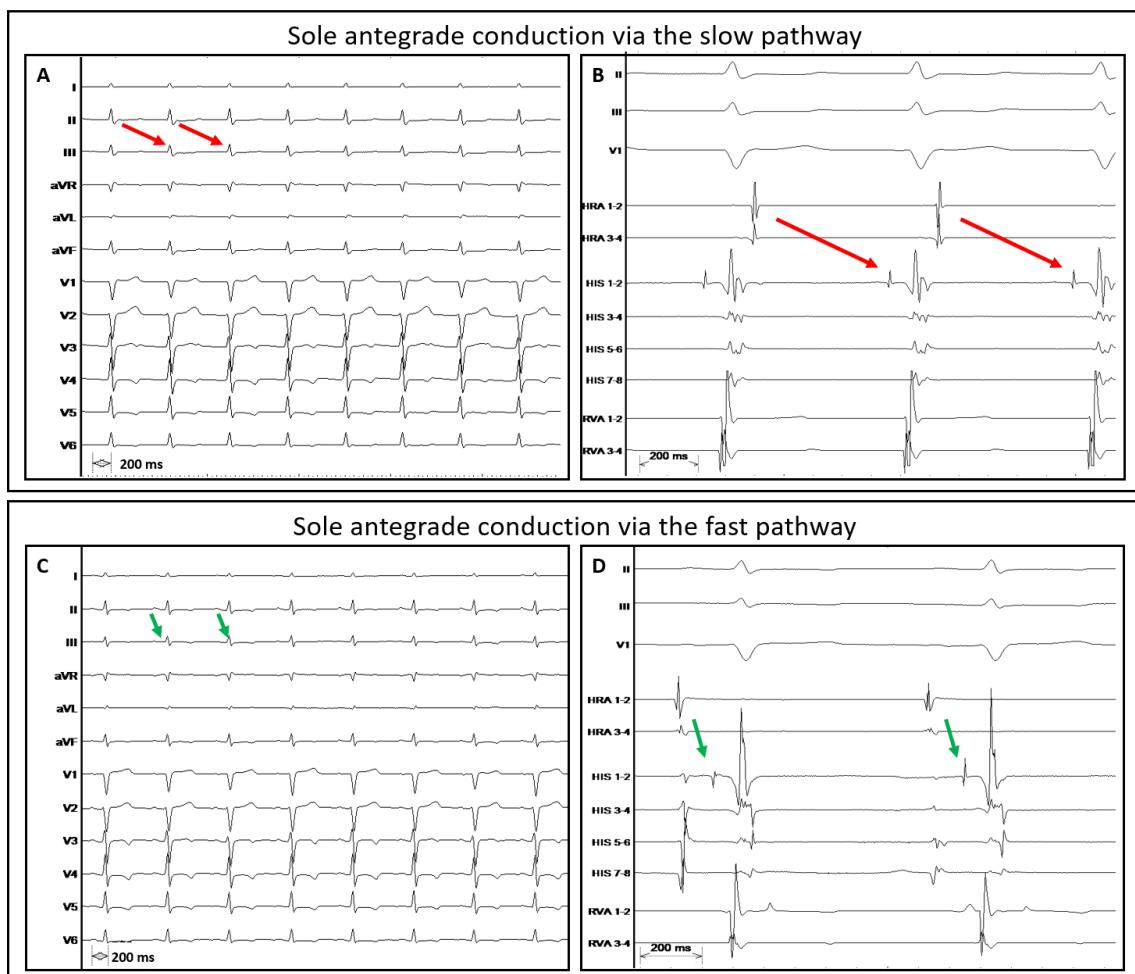
**Figure 1: Schematic and anatomical depiction of a dual antegrade conduction in the AV node.** **A)** The schematic drawing of the conduction system (yellow) of the heart depicts the dual AV nodal physiology, which is a prerequisite for dual antegrade conduction in the AV node. The green marker highlights conduction via the fast pathway, the red marker illustrates conduction via the slow pathway. **B)** A 12-lead electrocardiogram of a dual AV nodal non-reentrant tachycardia (DAVNNT) is presented. Note the single P wave followed by two QRS complexes. **C)** An exemplary tracing of intracardiac electrograms during an electrophysiological study of a patient with DAVNNT is depicted. Catheters have been placed at the high right atrium (HRA), the His bundle (HIS) and the right ventricular apex (RVA). One atrial signal is followed by two ventricular responses as seen in the HRA, HIS and RVA catheters.



**Figure 2: Induction of double ventricular response and AVNRT in the same patient.**

Intracardiac electrograms with catheters placed at the His bundle (HIS), the coronary sinus (CS) and the right ventricular apex (RVA) are presented. The green marker highlights conduction via the fast pathway, the red marker illustrates conduction via the slow pathway.

Under baseline conditions, VA-dissociation, a functional dissociation of conduction within the AV node and spontaneous dual antegrade conduction in the AV node could be demonstrated. After administration of orciprenaline VA-conduction was present with a retrograde Wenckebach cycle length of 320 ms. Subsequently, double ventricular response and a typical AVNRT were inducible by programmed atrial stimulation. Diagnosis of typical AVNRT was confirmed by ventricular overdrive pacing with an AH-response, short septal VA-interval and negative preceding manoeuvre. **A)** At baseline conditions programmed atrial stimulation via a proximal CS electrode (S1: 550 ms, S2: 450 ms) results in a double ventricular response with an  $A_1H_1V_1H_2V_2$  sequence. **B)** After administration of orciprenaline programmed atrial stimulation (S1: 510 ms, S2: 440 ms) induces an AVNRT with an  $A_1H_1V_1H_2V_2A_2$ -sequence.



**Figure 3: Modulation of the autonomic nervous system induces intermittent conduction via either the slow or the fast pathway or dual antegrade conduction. The red arrows**

indicate the slow pathway conduction. The green arrows indicate the fast pathway conduction. **A & C)** shows a 12 lead ECG and **B & D)** the corresponding intracardiac electrograms - from three bipolar catheters placed in the high right atrium (HRA), the right ventricular apex (RVA) and the His-bundle (HIS). **A/B)** In a patient with DAVNNT and tachycardia-induced cardiomyopathy a period of sole antegrade conduction via the slow pathway is presented. **C/D)** After intravenous administration of orciprenaline, sole fast-pathway conduction occurred. The latter was not induced by administration of atropine. Shortly afterwards a continuous change of dual antegrade conduction, sole slow-pathway and sole fast pathway conduction was observed. Note the great difference of the conduction times of the slow and fast pathway, which is thought to be a prerequisite in patients with dual antegrade conduction.

## 3 Darstellung der Publikation

### 3.1 Abstract

**Hintergrund:** Supraventrikuläre Tachykardien basierend auf dualer antegrader Leitung des Atrioventrikularknotens (AV-Knoten) sind selten und werden häufig fehldiagnostiziert, was teils schwere Folgen für die betroffenen Patient\_innen hat. Aufgrund fehlender Langzeitdaten ist es Ziel dieser Studie, das Outcome von Patient\_innen mit dualer antegrader Leitung zu untersuchen.

**Methoden und Ergebnisse:** In dieser multizentrischen Beobachtungsstudie wurden Patient\_innen aus sechs europäischen Zentren eingeschlossen. Zwischen Januar 2012 und August 2018 wurden 17 Patient\_innen ( $52 \pm 16$  Jahre) mit dualer antegrader Leitung im AV-Knoten durch eine Katheterablation behandelt. Patient\_innen mit der gesicherten Diagnose einer klinisch manifesten AV-Knoten Nicht-Reentrytachykardie wurden im Mittel mit mehr als einjähriger (zwei bis 31 Monate) Verzögerung korrekt diagnostiziert. Zwei Patient\_innen wurden mit einer nicht indizierten oralen Antikoagulation bei Fehldiagnose von Vorhofflimmern behandelt, zwei weitere Patient\_innen erlitten inadäquate Schockabgaben durch implantierte Defibrillatoren (ICD). Bei zwölf von 17 Patient\_innen war eine Ko-Existenz von dualer antegrader Leitung sowie Reentry im AV Knoten nachweisbar. Die mittlere Überleitungszeit des *fast pathway* betrug  $138 \pm 61$ ms, die mittlere Überleitungszeit des *slow pathway*  $593 \pm 134$ ms. Alle Patient\_innen konnten erfolgreich mittels Radiofrequenzstrom-Ablation behandelt werden. Postprozedural konnte die orale Antikoagulation abgesetzt werden, in einer Nachbeobachtungszeit von im Mittel 17 Monaten (sechs bis 72 Monate) konnten weder zerebrovaskuläre Ereignisse noch Vorhofflimmern detektiert werden.

**Schlussfolgerung:** In dieser ersten multizentrischen Studie von Patient\_innen mit supraventrikulären Tachykardien und dualer antegrader Leitung im AV Knoten konnte gezeigt werden, dass die Katheterablation eine sichere und effektive Therapie mit gutem Langzeit Outcome darstellt. Veränderungen des autonomen Tonus mit konsekutiver Varianz in ante- wie retrograder Leitung via *slow-* und/oder *fast pathway* können Diagnose und Therapie einzelner Patient\_innen erschweren.

### 3.2 Einleitung

Der Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) kann eine funktionelle Längsdissoziation mit konsekutiv unterschiedlichen, sogenannten dualen Leitungseigenschaften aufweisen. Der schnell leitende Anteil wird dabei *fast pathway*, der langsam leitende Anteil *slow pathway* genannt. Diese dualen Leitungseigenschaften sind Voraussetzung für die mit etwa 56% am häufigsten auftretende supraventrikuläre Tachykardie im Erwachsenenalter, die AV-Knoten-Reentrytachykardie (AVNRT) (Jackman et al. 1992, Page et al. 2016, Lee et al. 2008). Mit der Katheterablation ist für diese Arrhythmie heutzutage eine kurative Therapie mit hoher Erfolgs- (>90%) bei vergleichsweise niedriger Komplikationsrate (<5%) verfügbar (Page et al. 2016, Nakagawa et al. 2007, Eckhardt et al. 2012, Reents et al. 2017). Eine funktionelle Längsdissoziation des AV-Knotens ist in bis zu 35% der allgemeinen Bevölkerung nachweisbar, neben dem oben genannten Reentry-Mechanismus mit konsekutiver AVNRT ist sie auch Grundlage für eine vergleichsweise seltene Entität, die duale antegrade Leitung über beide *pathways* (Mani et al. 2014, Peiker et al. 2016, Wang et al. 2011, Pott et al. 2014). Die duale AV-Knoten Nicht-Reentrytachykardie (DAVNNT), auch bekannt als *'double ventricular response'*, *'one to two tachycardia'* oder einfach *'double fire'* wurde erstmalig 1975 beschrieben (Peiker et al. 2016, Wang et al. 2011). Bisher sind weltweit weniger als 80 Fälle publiziert und das lediglich in kleinen Fallserien oder Fallberichten (Peiker et al. 2016, Wang et al. 2011, Pott et al. 2014, Fadahunsi et al. 2019, Naksuk et al. 2017). Als Gold Standard zur Diagnose einer dualen antegraden Leitung im AV-Knoten gilt bisher das 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) mit dem typischen Bild einer P Welle gefolgt von zwei QRS Komplexen (Peiker et al. 2016, Wang et al. 2011). Aufgrund des teils sehr heterogenen Erscheinungsbildes ist eine korrekte Diagnose mittels 12-Kanal EKG allein häufig deutlich erschwert (Peiker et al. 2016). Die breite Differentialdiagnose des EKG-Bildes zu anderen Arrhythmien wie Vorhofflimmern, junctionalen Extrasystolen, supraventrikulären Extrasystolen, AVNRTs mit retrogradem 1:2 Leitungsblock sowie ventrikulären Tachykardien mag für die hohe Zahl an primär fehldiagnostizierten Patient\_innen in etwa 70% der bisher bekannten Fälle verantwortlich sein und legt eine hohe Dunkelziffer dieses *'Chamäleons des AV-Knotens'* nahe (Peiker et al. 2016, Wang et al. 2011, Pott et al. 2014, Kirmanoglou et al. 2014). Die Fehlbehandlung von Patient\_innen, welche nur beispielhaft die nicht indizierte Implantation von implantierbaren Defibrillatoren (ICD) mit teils konsekutiv inadäquaten Schockabgaben sowie die Behandlung mit oralen Antikoagulantien bei Fehldiagnose von Vorhofflimmern umfassen, unterstreicht die Relevanz für ein besseres



Verständnis sowie die Etablierung der DAVNNT in die tägliche klinische Routine (Peiker et al. 2016, Wang et al. 2011, Pott et al. 2014).

Die hohe Zahl an Fehlinterpretationen beziehungsweise falschen oder auch späten Diagnosen der DAVNNT sind von hoher klinischer Bedeutung für die betroffenen Patient\_innen (Peiker et al. 2016, Wang et al. 2011 Pott et al 2014, Kirmanoglou et al. 2014). Die häufigste Fehldiagnose ist Vorhofflimmern, was in vielen Fällen fälschlicherweise zu einer medikamentösen Therapie mit oralen Antikoagulantien führte, welche zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern eingesetzt werden und mit einem entsprechenden Blutungsrisiko einhergehen (Peiker et al. 2016, Wang et al. 2011). In weiteren Fällen kam es durch die DAVNNT zu inadäquaten Schockabgaben von ICD-Systemen, in deren Algorithmus die DAVNNT nicht ausreichend von einer ventrikulären Tachykardie diskriminiert werden konnte. In einem weiteren Fall einer DAVNNT im Speicher eines ICD-Aggregates erfolgte die Fehldiagnose einer ventrikulären Tachykardie mit konsekutiver Aufnahme einer antiarrhythmischen Therapie mit Amiodaron und den inherenten möglichen Nebenwirkungen (Peiker et al. 2015). Bei korrekter Diagnose dagegen erscheint eine Behandlung mittels Katheterablation als sicher und effektiv, seit 1994 wurden alle Patient\_innen mit einer DAVNNT mit einer Katheterablation behandelt (Peiker et al. 2016). Hinsichtlich der geringen Fallzahlen ist die Erfolgsrate letztlich allerdings nicht mit Sicherheit zu quantifizieren, erscheint aber vergleichbar mit der Behandlung von AVNRTs mit Erfolgsraten von über 95% und einem Risiko für höhergradige AV-Blockierungen von unter 1% (Peiker et al. 2016, Wang et al. 2011). Hinsichtlich der teils schwerwiegenden Folgen einer Fehldiagnose mit konsekutiv fehlerhafter Behandlung trotz an sich guter Behandlungsmöglichkeit bei korrekter Diagnosestellung wird die Wichtigkeit der Differentialdiagnose einer DAVNNT sowie ein besseres Verständnis für diese verdeutlicht und stellt die Rationale für diese erste multizentrische Studie dieser Patient\_innen dar.

### **3.3 Material und Methoden**

In dieser internationalen multizentrischen Beobachtungsstudie haben wir alle Patient\_innen mit dualer antegrader Leitung im AV-Knoten zwischen Januar 2012 und August 2018 aus insgesamt sechs europäischen Zentren untersucht. Ausgeschlossen wurden Patienten deren Krankengeschichte/Verlauf bereits veröffentlicht wurden. Die Verarbeitung der Patient\_innendaten erfolgte mit Genehmigung der lokalen Ethikkommission und in Einklang mit der aktuellen Rechtsprechung. Die Diagnose der dualen antegraden Leitung im AV-

Knoten wurde anhand der (1) klinischen Symptome wie Palpitationen oder Tachykardien, (2) eines 12-Kanal-EKGs und/oder Holter-EKGs vereinbar mit dualer antegrader Leitung im AV-Knoten sowie (3) Verifizierung dieser in einer elektrophysiologischen Untersuchung gestellt (Peiker et al 2016, Wang et al. 2011, Pott et al. 2014). Patient\_innendaten sowie die Daten der elektrophysiologischen Untersuchungen wurde mittels standardisiertem Fragebogen erfasst, wobei neben Patient\_innenhistorie und spezifischen Charakteristika insbesondere die initiale (Fehl-)Diagnose, die Zeit bis zur korrekten Diagnose, inadäquate Therapien und die bestehende medikamentöse Therapie erfasst wurden. Aufgrund der Assoziation von Patient\_innen mit dualer antegrader Leitung im AV-Knoten mit einer Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie erfolgte auch eine Untersuchung der Daten diesbezüglich (Peiker et al. 2016, Martin et al. 2017, Ponikowski et al. 2016).

### **3.3.1 Elektrophysiologische Untersuchung und Ablation**

Die elektrophysiologischen Untersuchungen und Ablationsbehandlungen erfolgten entsprechend aktueller Leitlinien und etablierter Standards (Page et al. 2016, Blomstrom-Lundqvist et al. 2003, Willems et al. 2007). Die Zeitintervalle der dualen antegraden Leitung, insbesondere die Intervalle vom Beginn der atrialen Aktivierung bis zur korrespondierenden Aktivität des His-Purkinje-Systems wurden erfasst, entsprechend der Leitungszeit der atrialen Aktivität und des *fast* (AH<sub>1</sub>) sowie des *slow* (AH<sub>2</sub>) *pathway*. Die typische Sequenz der intrakardialen Signale (AH<sub>1</sub>V<sub>1</sub>H<sub>2</sub>V<sub>2</sub>; atriales Signal (A), HIS-Signal (H), ventrikuläres Signal (V)) einer dualen ventrikulären Antwort auf eine atriale Aktivität sowie eine duale ventrikuläre Antwort auf eine atriales Signal mit folgendem Echoschlag (A<sub>1</sub>H<sub>1</sub>V<sub>1</sub>H<sub>2</sub>V<sub>2</sub>A<sub>2</sub>-Sequenz in den intrakardialen Elektrogrammen) wurden als Verifizierung der Diagnose einer dualen antegraden Leitung im AV-Knoten definiert (Peiker et al. 2016, Wang et al. 2011, Pott et al. 2014). Nach Diagnosestellung wurden alle Patient\_innen mit Radiofrequenzstromablation im Bereich des posteroseptalen rechten Vorhofes behandelt mit dem Ziel einer Slow-Pathway-Modulation beziehungsweise -Ablation (Peiker et al. 2016, Gianfranchi et al. 1999, Posa et al. 2006). Die Ablation erfolgte mit 4mm Tip Kathetern (Biotronik AlCath Blue TC G Full Circle; Osypka Cerablate Easy Classic Curve, 60 mm; Biosense Webster ThermoCool surround flow D-Curve), bis auf einen Fall (50 Watt) mit einer Ablationsenergie im Bereich von 20 bis 40 Watt. Unter Hochfrequenzstromabgabe konnten die typischerweise auftretenden junktionalen Schläge oder ein akzelerierter junktionaler Rhythmus beobachtet werden. Entsprechend der etablierten Standards wurde eine Slow-Pathway-Ablation als vollständige Eliminierung der *slow pathway* Leitung definiert, als Modulation galt eine Ablation bis zur Änderung der Leitungseigenschaften mit lediglich

weiterem Nachweis einzelner Echoschläge sowie eines AH-Jumps (>50ms) (Gianfranchi et al. 1999, Posa et al. 2006). Als akute Prozedur-assoziierte *major adverse events* wurden Tod jeglicher Ursache, postprozedurale Blutung mit notwendiger Bluttransfusion, Sepsis, Aspiration, Notwendigkeit einer herzchirurgischen Intervention, Schlaganfall, Pulmonalarterienembolie, kardiogener Schock, Perikarderguss/-tamponade, Notwendigkeit der Schrittmacherimplantation oder Leistenkomplikationen mit konsekutiv notwendiger chirurgischer Intervention definiert. Als *minor adverse events* galten Blutungskomplikationen ohne Transfusionsindikation, vorübergehender AV-Block ohne Schrittmacherindikation und Leistenkomplikationen ohne Interventionsbedarf.

### **3.3.2 Follow-Up**

Alle Patient\_innen erhielten bei einem ambulanten Kontrolltermin entweder ein 12-Kanal EKG und/oder ein Holter-EKG. Neben den klinischen Symptomen als Hinweis auf ein Rezidiv einer supraventrikulären Tachykardie wurden auch zerebrovaskuläre Ereignisse erfasst (Brachmann et al. 2017).

### **3.3.3 Statistik**

Die statistische Analyse erfolgte mittels Microsoft Excel und Graphpad Prism 6.0 (Graphpad Inc., La Jolla, California, USA).

## **3.4 Ergebnisse**

### **3.4.1 Patient\_innencharakteristika**

Insgesamt 17 Patient\_innen wurden mit dualer antegrader Leitung im AV-Knoten diagnostiziert, wovon zehn männlich waren. Das Patient\_innenalter betrug im Mittel  $52 \pm 16$ , die jüngste Patientin war zehn Jahre alt, der älteste Patient 80 Jahre. Die mittlere LVEF betrug  $52 \pm 12\%$ , bei fünf Patient\_innen war eine Koronare Herzerkrankung vorhanden.

### **3.4.2 Diagnose, Fehldiagnose und Elektrophysiologische Untersuchung**

12 der 17 Patient\_innen hatten bei Aufnahme ein typisches 12-Kanal EKG mit kontinuierlicher dualer antegrader Leitung. Bei den übrigen fünf Patient\_innen mit Verdachtsdiagnose einer supraventrikulären Tachykardie wurde die Diagnose während der elektrophysiologischen Untersuchung verifiziert (1:2 Leitung unter programmierter atrialer Stimulation, Induktion einer AVNRT mit einer A<sub>1</sub>H<sub>1</sub>V<sub>1</sub>H<sub>2</sub>V<sub>2</sub>A<sub>2</sub> Sequenz. Neun der zwölf DAVNNT-Patient\_innen (75%) wurden primär fehldiagnostiziert. Im Mittel erfolgte die korrekte Diagnose nach  $13 \pm 11$  Monaten (2 bis 31 Monate). Die häufigsten Fehldiagnosen waren Vorhofflimmern (n=3), atriale Tachykardien (n=3), ventrikuläre Tachykardien (n=2)

und supraventrikuläre Extrasystolen (n=1) oder junctionale Extrasystolen (n=1). Bei fünf Patient\_innen führte dies zu einer Fehlbehandlung oder verzögerter korrekter Behandlung. Beide Patienten mit der Fehldiagnose einer ventrikulären Tachykardie hatten eine strukturelle Herzerkrankung (Ischämische Kardiomyopathie, LVEF 30% und 45%). In beiden Fällen erfolgte eine inadäquate ICD Schockabgabe aufgrund dualer antegrader Leitung. Aufgrund der Fehldiagnose des Vorhofflimmerns erfolgte bei zwei Patient\_innen die Aufnahme einer oralen Antikoagulation sowie eine Beta-Blockertherapie. Die Fehldiagnosen der atrialen Tachykardien führten zu medikamentöser Therapie mit Flecainid sowie Propafenon, sowie einer elektrophysiologischen Untersuchung, in der die korrekte Diagnose nicht gestellt werden konnte. Die korrekte Diagnose konnte letztlich erst in einem an dieser Studie teilnehmenden Zentrum in einer weiteren elektrophysiologischen Untersuchung gesichert werden. In einem weiteren Fall erfolgte bei klinisch im Vordergrund stehendem Vorhofflimmern zunächst eine Pulmonalvenenisolation mit lediglich Nachweis einer dualen antegraden Leitung während der Pulmonalvenenisolation. Bei im Verlauf klinischem Auftreten einer AVNRT erfolgte schließlich im Verlauf die Slow-Pathway-Modulation. Bei einem Patienten konnte eine Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie diagnostiziert werden, die zunächst reduzierte LVEF von 39% normalisierte sich nach Ablationsbehandlung innerhalb weniger Wochen. Erwähnenswert ist bei diesem Patienten die Beobachtung ständig wechselnder Leitungen über den *fast* und *slow pathway* mit Wechsel zwischen alleiniger *slow pathway* Leitung, alleiniger *fast pathway* Leitung sowie dualer antegrader Leitung. Während nach Administration von Orciprenalin vorübergehend lediglich *fast pathway* Leitung auftrat, hatte Atropin keinen Effekt. Bei zwölf von 17 Patient\_innen bestand eine Ko-Existenz von dualer antegrader Leitung und AVNRTs (mittlere Zykluslänge von  $378 \pm 67$  ms), lediglich bei sechs Patient\_innen war eine retrograde Leitung nachweisbar. Die Leitungszeiten des *slow* und *fast pathway* divergierten deutlich (mittlere *fast pathway* Leitungszeit  $138 \pm 61$  ms, mittlere *slow pathway* Leitungszeit  $593 \pm 134$  ms, mittlere Differenz  $449 \pm 113$  ms). Trotz der häufigen Fehldiagnosen konnte die korrekte Diagnose bei allen Patient\_innen durch eine elektrophysiologische Untersuchung gestellt werden, und anschließend sicher und akut erfolgreich mittels Radiofrequenzstromablation behandelt werden.

### **3.4.3 Follow-Up**

Nach einem Follow-Up von 17 Monaten (sechs bis 72 Monate, 18% mit 24h Holter) war eine symptomatische Verbesserung bei allen Patient\_innen nachweisbar. Bei 16 von 17 Patient\_innen war kein Rezidiv einer supraventrikulären Tachykardie mehr nachweisbar. In

einem Fall kam es zu einem Frührezidiv mit spontaner Remission und im Verlauf seit über fünf Jahren bestehender Rezidivfreiheit.

### 3.5 Diskussion

Unseres Wissens handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um die erste multizentrische Studie, die Patient\_innen mit dualer antegrader Leitung im AV-Knoten untersucht hat. Die 17 untersuchten Patient\_innen entsprechen etwa einem Fünftel aller bisher publizierten Fälle weltweit (Peiker et al. 2016, Wang et al. 2011, Pott et al. 2014, Zhao et al. 2016, Adusumalli et al. 2017, Zhang et al. 2018, Yadav et al. 2018, Rivner et al. 2017, Celikyurt et al. 2015). Wir konnten zeigen, dass (1) die Katheterablation in diesem Patient\_innenkollektiv sicher, effektiv sowie mit einem gutem Langzeit-Verlauf assoziiert ist. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass (2) die Ko-Existenz von dualer antegrader Leitung und AVNRTs häufiger ist als zuvor angenommen. Diese Ko-Existenz scheint auf unterschiedliche Leitungseigenschaften des *slow* und *fast pathway* aufgrund von Änderungen des autonomen Tonus zurückzuführen zu sein.

Mehr als zwei Drittel (etwa 70%) der Patient\_innen mit dualer antegrader Leitung werden primär falsch diagnostiziert, konsekutiv erfolgt die korrekte Diagnose deutlich verspätet, häufig sogar erst nach mehr als einem Jahr (Peiker et al. 2016, Wang et al. 2011, Pott et al. 2014). Die häufigen Fehldiagnosen sind am ehesten durch die schwierige Differentialdiagnose, klinisch oligo- oder asymptomatische Patient\_innen aber auch die fehlende Kenntnis der Diagnose an sich zu erklären (Wang et al. 2011, McCabe et al. 2009). Das diverse Erscheinungsbild und die teilweise ausgesprochene Ähnlichkeit zu anderen Arrhythmien führt in der weiteren Folge zu schweren Fehlbehandlungen, so z.B. bei der häufigsten Fehldiagnose Vorhofflimmern zu der Behandlung mit nicht indizierter oraler Antikoagulation (Peiker et al. 2016, Wang et al. 2014). Nicht minder relevant ist die Verwechslung mit einer ventrikulären Tachykardie, welche aufgrund fehlender adäquater Algorithmen hinsichtlich dualer antegrader Leitung im AV-Knoten zu inadäquaten ICD-Schockabgaben als auch zu nicht indizierter Implantation eines ICD-Aggregates selbst geführt hat (Poole et al. 2009, Karnik et al. 2014, Kleemann et al. 2019, Willy et al. 2019, Wang et al. 2014). Trotz der gehäuften Fehldiagnosen, bei Verdachtsdiagnose einer dualen antegraden Leitung im 12 Kanal EKG kann diese mittels elektrophysiologischer Untersuchung bestätigt und direkt behandelt werden. Aufgrund der häufigen Fehldiagnosen, -behandlungen und/oder der zumeist verzögerten Diagnose gehen wir von einer größeren klinischen Relevanz dieses

‘*Chamäleons*’ des AV-Knotens aus, als bisher gedacht. Einzelne Studien legen nahe, dass eine hohe Dunkelziffer von Patient\_innen mit dualer antegrader Leitung existiert, so konnte z.B. in einer Untersuchung von Patient\_innen mit supraventrikulären Tachykardien, in drei von 231 Fällen eine duale antegrade Leitung als Arrhythmie-mechanismus identifiziert werden (Kirmanoglou et al. 2014). Um in Zukunft weitere Fehldiagnosen und -behandlungen zu vermeiden erscheint es sinnvoll diese vermutlich unterschätzte Entität mit standardisierten Diagnosekriterien in internationalen Leitlinien zu adressieren und einen universal akzeptierten Namen wie DAVNNT zu etablieren (Page et al. 2016, Peiker et al. 2016, Wang et al. 2011, Blomstrom-Lundqvist et al. 2003, Willems et al. 2007).

Bisher gab es nur wenige Fallberichte, in denen eine Ko-Existenz von dualer antegrader Leitung und AVNRTs gezeigt werden konnte (Peiker et al. 2016, Wang et al. 2011, Pott et al. 2014, Appel et al. 1989, Kertesz et al. 2005). Einige der Voraussetzungen für eine DAVNNT wie die fehlende oder schlechte retrograde (ventrikulo-atriale) Leitung, fehlende oder schlechte retrograde *slow pathway* Leitung und/oder eine große Differenz der Leitungseigenschaften des *slow* und *fast pathway* machen eine AVNRT unwahrscheinlich (Wang et al. 2011). Wir konnten allerdings eine vergleichsweise hohe Zahl an Patient\_innen mit dieser Ko-Existenz von dualer antegrader Leitung und AVNRTs (71% der Patient\_innen) nachweisen. Mögliche Erklärungen hierfür wären, dass einerseits bei einem hohen Anteil dieser Patient\_innen retrograde Leitung nachgewiesen werden konnte, zudem ist davon auszugehen, dass das autonome Nervensystem, der autonome Tonus, zu unterschiedlichen Leitungseigenschaften an unterschiedlichen Zeitpunkten führt (Wang et al. 2011, Appel et al. 1989). Daher kann man spekulieren, dass beta-adrenerge Stimulation sowie Änderungen der ante- wie retrograden Leitungseigenschaften zu verschiedenen Zeitpunkten das Auftreten einer AVNRT oder DAVNNT ermöglichen beziehungsweise begünstigen. Denkbar wäre daher in Zukunft, die pharmakologische Beeinflussung des autonomen Nervensystems wie die Stimulation beta-adrenerger Rezeptoren oder auch die Blockade muskarinerg Rezeptoren als zusätzliches diagnostische Tool einzusetzen (Peiker et al. 2016).

Nahezu alle Patient\_innen mit einer DAVNNT sind bisher mit einer Slow-Pathway-Modulation oder -Ablation behandelt worden (Peiker et al. 2016, Wang et al. 2011). Die Erfolgsrate der Katheterablation erscheint hoch, auch wenn bezüglich des Langzeiterfolges lediglich Fallberichte und zwei kleine Single-Center Studien vorliegen (Pott et al. 2014, Kirmanoglou et al. 2014). In den meisten Fällen erfolgte die Ablationsbehandlung mittels Radiofrequenzstrom, lediglich in zwei Fällen erfolgte eine Cryo-Ablation (Peiker et al. 2016,

Pott et al. 2014). In einem der beiden Cryo-Ablation Fälle erfolgte eine Re-Ablation mittels Radiofrequenzstrom aufgrund eines Rezidivs der DAVNNT (Peiker et al. 2016). Insgesamt, unser Patient\_innenkollektiv eingeschlossen, kam es nach Ablationsbehandlung bei lediglich vier Patient\_innen zu einem Rezidiv der dualen antegraden Leitung im AV-Knoten (Peiker et al. 2016, Wang et al. 2014, Zhao et al. 2016). Relevante Komplikationen wurden bisher nicht beobachtet, insbesondere kein permanenter AV Block mit konsekutiv notwendiger Schrittmacherimplantation (Peiker et al. 2016, Wang et al. 2014, Zhao et al. 2016). Die Erfolgsrate der Katheterablation bei Patient\_innen mit dualer antegrader Leitung im AV-Knoten ist somit vergleichbar mit denen von Patient\_innen mit AVNRTs mit Erfolgsraten von über 95% und niedrigem Komplikationsrisiko von unter 5% insgesamt und bezüglich eines permanenten AV-Blockes unter 1% (Nakagawa et al. 2007, Peiker et al. 2014). Es liegt wenig Erfahrung bezüglich der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie der DAVNNT vor, in einem Fall konnte eine DAVNNT hierdurch langfristig erfolgreich behandelt werden (Peiker et al. 2016, Wang et al. 2014). Daher kann bei symptomatischen Patient\_innen die katheterinterventionelle Behandlung als Standardtherapie erachtet werden (Peiker et al. 2016, Wang et al. 2014). Die Ko-Inzidenz von dualer antegrader Leitung und anderen Arrhythmien ist bisher unklar, in dem hier präsentierten Patient\_innenkollektiv kam es im Langzeitverlauf weder zum Auftreten von Vorhofflimmern noch zu zerebrovaskulären Ereignissen (Sauer et al. 2016).

### **3.6 Schlussfolgerung**

Diese erste multizentrische Studie von Patient\_innen mit supraventrikulären Tachykardien und dualer antegrader Leitung im AV-Knoten zeigt, dass die Katheterablation eine sichere und effektive Therapieoption darstellt und mit einem guten Outcome der Patient\_innen im Langzeit-Follow Up assoziiert ist. Entsprechend zuvor publizierter Fallberichte und Fallserien konnte zudem gezeigt werden, dass duale antegrade Leitung im AV-Knoten anderen, häufiger auftretenden Arrhythmien elektrokardiographisch ähnelt und häufig übersehen oder fehldiagnostiziert wird. Veränderungen der ante- wie retrograden Leitungseigenschaften, insbesondere des *slow* und *fast pathways*, durch den autonomen Tonus beeinflusst die klinische Präsentation der dualen antegraden Leitung und kann die Diagnose und Therapie dieses 'Chamäleons des AV-Knotens' erschweren.

### 3.7 Literaturverzeichnis

1. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, Wang X, Friday KJ, Roman CA, *et al.* (1992) Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. *N Engl J Med* 327:313-318.
2. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, *et al.* (2016) 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 133:e506-574.
3. Lee KW, Badhwar N, Scheinman MM (2008) Supraventricular tachycardia--part I. *Curr Probl Cardiol* 33:467-546.
4. Nakagawa H, Jackman WM (2007) Catheter ablation of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 116:2465-2478.
5. Eckhardt LL, Leal M, Hollis Z, Tanega J, Alberte C (2012) Cryoablation for AVNRT: importance of ablation endpoint criteria. *J Cardiovasc Electrophysiol* 23:729-734.
6. Reents T, Jilek C, Schuster P, Nolker G, Koch-Buttner K, Ammar-Busch S, *et al.* (2017) Multicenter, randomized comparison between magnetically navigated and manually guided radiofrequency ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia (the MagMa-AVNRT-trial). *Clin Res Cardiol* 106:947-952.
7. Mani BC, Pavri BB (2014) Dual atrioventricular nodal pathways physiology: a review of relevant anatomy, electrophysiology, and electrocardiographic manifestations. *Indian Pacing Electrophysiol J* 14:12-25.
8. Peiker C, Pott C, Eckardt L, Kelm M, Shin DI, Willems S, *et al.* (2016) Dual atrioventricular nodal non-re-entrant tachycardia. *Europace* 18:332-339.
9. Wang NC (2011) Dual atrioventricular nodal nonreentrant tachycardia: a systematic review. *Pacing Clin Electrophysiol* 34:1671-1681.
10. Pott C, Wegner FK, Bogeholz N, Frommeyer G, Dechering DG, Zellerhoff S, *et al.* (2014) A patient series of dual atrioventricular nodal nonreentrant tachycardia (DAVNNT) - an often overlooked diagnosis? *Int J Cardiol* 172:e9-e11.
11. Fadahunsi OO, Elsokkari I, AbdelWahab A (2019) Irregular Narrow Complex Tachycardia. *Circulation* 139:1848-1850.
12. Naksuk N, Schleifer JW, Deshmukh AJ, Madhavan M (2017) Irregular Narrow Complex Tachycardia in a 29-Year-Old Woman. *Circulation* 136:1070-1072.
13. Kirmanoglou K, Peiker C, Clasen L, Shin DI, Kelm M, Meyer C (2014) [Dual AV nodal nonreentry tachycardia (DAVNNT): unrecognized differential diagnosis with far-reaching consequences]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 25:109-115.



14. Martin CA, Lambiase PD (2017) Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. *Heart* 103:1543-1552.
15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, *et al.* (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 18:891-975.
16. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, *et al.* (2003) ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 42:1493-1531.
17. Willems S, Eckardt L, Hoffmann E, Klemm H, Pitschner HF, Reithmann C, *et al.* (2007) [Guideline invasive electrophysiological diagnostics]. *Clin Res Cardiol* 96:634-651.
18. Gianfranchi L, Brignole M, Delise P, Menozzi C, Paparella N, Themistoclakis S, *et al.* (1999) Modification of antegrade slow pathway is not crucial for successful catheter ablation of common atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 22:263-267.
19. Posan E, Gula LJ, Skanes AC, Krahn AD, Yee R, Petrellis B, *et al.* (2006) Characteristics of slow pathway conduction after successful AVNRT ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17:847-851.
20. Brachmann J, Lewalter T, Kuck KH, Andresen D, Willems S, Spitzer SG, *et al.* (2017) Long-term symptom improvement and patient satisfaction following catheter ablation of supraventricular tachycardia: insights from the German ablation registry. *Eur Heart J* 38:1317-1326.
21. Zhao YT, Wang L, Yi Z (2016) Tachycardia-Induced Cardiomyopathy in a 43-Year-Old Man. *Circulation* 134:1198-1201.
22. Adusumalli S, Gluer R, Lee A, Denman R (2017) Double fire tachycardia induced cardiomyopathy: first ever reported case in Australia. *Intern Med J* 47:468-470.
23. Zhang M, Wang Y, Chen D, Li H, Zhang Z (2018) An uncommon case of dual ventricular response in dual atrioventricular nodal non-reentrant tachycardia: A case report. *Medicine (Baltimore)* 97:e10938.
24. Yadav N, Shenthur J, Banavalikar B (2018) A narrow QRS irregular tachycardia: What is the mechanism? *J Cardiovasc Electrophysiol* 29:925-928.

25. Rivner H, Healy C, Mitrani RD (2017) Successful treatment of tachycardia-induced cardiomyopathy secondary to dual atrioventricular nodal nonreentrant tachycardia using cryoablation. *HeartRhythm Case Rep* 3:63-68.
26. Celikyurt U, Gawaz M, Schreieck J, Seizer P (2015) Double Ventricular Responses Leading to Reversible Cardiomyopathy as Late Complication after Slow-Pathway Ablation. *Case Rep Cardiol* 2015:326576.
27. McCabe JM, Johnson CJ, Marcus GM (2009) Internal medicine physicians' perceptions regarding rate versus rhythm control for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 103:535-539.
28. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, *et al.* (2008) Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 359:1009-1017.
29. Karnik AA, Hematpour K, Bhatt AG, Mazzini MJ (2014) Dual AV Nodal Nonreentrant Tachycardia Resulting in Inappropriate ICD Therapy in a Patient with Cardiac Sarcoidosis. *Indian Pacing Electrophysiol J* 14:44-48.
30. Kleemann T, Strauss M, Kouraki K, Werner N, Zahn R (2019) Prognostic relevance of new onset arrhythmia and ICD shocks in primary prophylactic ICD patients. *Clin Res Cardiol.*
31. Willy K, Reinke F, Bogeholz N, Kobe J, Eckardt L, Frommeyer G (2019) Performance of the entirely subcutaneous ICD in borderline indications. *Clin Res Cardiol.*
32. Wang NC, Shah H, Jain SK, Saba S (2013) Dual atrioventricular nodal nonreentrant tachycardia with alternating 1:1 and 1:2 AV conduction: mechanistic hypotheses and total suppression using right atrial pacing. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 18:199-203.
33. Josephson ME (2010) Tachycardia-Mediated Cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin* 2:191-196.
34. Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ (1989) Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol* 14:1139-1148.
35. Kertesz NJ, Fogel RI, Prystowsky EN (2005) Mechanism of induction of atrioventricular node reentry by simultaneous anterograde conduction over the fast and slow pathways. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16:251-255.
36. Sauer WH, Alonso C, Zado E, Cooper JM, Lin D, Dixit S, *et al.* (2006) Atrioventricular nodal reentrant tachycardia in patients referred for atrial fibrillation ablation: response to ablation that incorporates slow-pathway modification. *Circulation* 114:191-195.

## **4 Zusammenfassung**

### **4.1 Zusammenfassung in englischer Sprache**

This first multicentre study investigating patients with supraventricular tachycardia and dual antegrade conduction in the AV node demonstrates that catheter ablation is safe and effective while long-term patient outcome is good. It supports previous case reports demonstrating that this supraventricular tachycardia, induced by dual antegrade conduction in the AV node, mimics other more common arrhythmias and is often overlooked. Changes in ante- vs. retrograde conduction via slow- and/or fast pathway depending on autonomic tone impact its clinical presentation and can challenge the diagnosis and therapy of this ‘chameleon of the AV node’, that is not yet represented in current international guidelines.

### **4.2 Zusammenfassung in deutscher Sprache**

Diese erste multizentrischen Studie von Patient\_innen mit supraventrikulären Tachykardien und dualer antegrader Leitung im AV-Knoten zeigt, dass die Katheterablation eine sichere und effektive Therapieoption darstellt und mit einem guten Outcome der Patient\_innen im Langzeit-Follow Up assoziiert ist. Entsprechend zuvor publizierter Fallberichte und Fallserien konnte zudem gezeigt werden, dass duale antegrade Leitung im AV-Knoten anderen, häufiger auftretenden Arrhythmien elektrokardiographisch ähnelt und häufig übersehen oder fehldiagnostiziert wird. Veränderungen der ante- wie retrograden Leitungseigenschaften, insbesondere des *slow* und *fast pathways*, durch den autonomen Tonus beeinflusst die klinische Präsentation der dualen antegrader Leitung und kann die Diagnose und Therapie dieses ‘Chamäleons des AV-Knotens’ erschweren.

## **5 Erklärung des Eigenanteils**

Bei der vorgelegten Publikationspromotion handelt es sich um eine multizentrische Beobachtungsstudie, welche durch den Doktoranden unter Supervision von Prof. Dr. Christian Meyer konzipiert wurde. An dieser Studie waren sechs europäische Zentren aus Deutschland, Österreich und Polen beteiligt, welche z.T. durch den Doktoranden selbstständig kontaktiert und die entsprechende Kommunikation, einschließlich von Besuchen vor Ort, koordiniert wurde. Die Patient\_innendaten wurden durch den Doktoranden mittels eigens hierfür erstelltem Fragebogen akquiriert und ausgewertet. Die zugrunde liegende klinische Behandlung erfolgte in den entsprechenden Zentren der Ko-Autor\_innen. Die Datenerhebung und -auswertung wurde durch die Ko-Autor\_Innen der Publikation, Dr. med. Christiane Jungen und Prof. Dr. Christian Meyer maßgeblich begleitet. Das Manuskript inklusive der Abbildungen und Tabellen der Publikation wurden primär durch den Doktoranden erstellt, im weiteren Verlauf in Zusammenarbeit mit den Ko-Autor\_innen überarbeitet und weiterentwickelt. Alle weiteren Teile der Promotionsarbeit, die über die publizierte Originalarbeit hinausgehen wurden vom Doktoranden erstellt.

## 6 Danksagung

Ich bedanke mich von Herzen bei allen, die in unzähligen Gesprächen durch Ihre Kritik, Ermutigungen und Anregungen um Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben. Besonderer Dank gebührt dabei dem Betreuer meiner Arbeit, Prof. Dr. Meyer für die intensive Begleitung dieses Projektes. Er hat mich immer wieder bestärkt, auch einmal Umwege zu gehen und mir durch wertvolle Hinweise und Vorschläge schließlich einen eigenen Schreibweg ermöglicht hat. Ich möchte mich zudem beim gesamten Kollegium der Abteilung für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie bedanken, die mich bei diesem Projekt durchgehend unterstützt haben. Neben der inhaltlichen Unterstützung, für die ich mich vor allem bei Dr. Christiane Jungen bedanken will, möchte ich mich vor allem für die persönliche Unterstützung durch das EPU-Team während der Promotionsarbeit bedanken. Besonders bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. Willems, Prof. Dr. Meyer, Dr. Mario Jularic, Dr. Özge Akbulak, Dr. Anne Geisler, Dr. Christian Eickholt, Dr. Melanie Gunawardene und Dr. Niklas Klatt.

Von unschätzbarem Wert war die vielfältige Unterstützung durch Freund\_innen und Familie, besonderer Dank gilt Eliana Schüler, die mich während der Entstehung der Promotion ertragen musste und das – wie auch immer - auch geschafft hat.

## **7 Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

## **8 Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes 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.

Unterschrift: .....