

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Kardiologie

Direktoren: Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg  
Prof. Dr. med. Paulus Kirchhof

## **Charakterisierung des arrhythmogenen Substrats von Reentry-Tachykardien mittels ultra-hochauflösendem Mapping**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Ann-Kathrin Kahle  
aus Lübeck

Hamburg 2021

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 30.03.2022**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Paulus Kirchhof**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Christian Meyer**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. Lars Eckardt**

## Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

1. **Kahle AK**, Gallotti RG, Alken FA, Meyer C, Moore JP. Electrophysiological Characteristics of Intra-Atrial Reentrant Tachycardia in Adult Congenital Heart Disease: Implications for Catheter Ablation. *J Am Heart Assoc.* 2021 DOI: 10.1161/JAHA.121.020835 [in press]
2. Schwarzl JM\*, Schleberger R\*, **Kahle AK**, Hoeller A, Schwarzl M, Schaeffer BN, Muenkler P, Moser J, Akbulak RO, Eickholt C, Dinshaw L, Dickow J, Maury P, Sacher F, Martin CA, Wong T, Estner HL, Jais P, Willems S, Meyer C. Specific Electrogram Characteristics Impact Substrate Ablation Target Area in Patients with Scar-Related Ventricular Tachycardia – Insights from Automated Ultra-High-Density Mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32:376-388.
3. Muenkler P, Gunawardene MA, Jungen C, Klatt N, Schwarzl JM, Akbulak RO, Dinshaw L, Hartmann J, Jularic M, **Kahle AK**, Riedel R, Merbold L, Eickholt C, Willems S, Meyer C. Local impedance guides catheter ablation in patients with ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31:61-69.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Arbeitshypothese und Fragestellung .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Definition ventrikulärer Tachykardien .....</b>	<b>2</b>
2.1.1	Epidemiologie und Klinik.....	2
2.1.2	Pathophysiologische Grundlagen.....	4
2.1.2.1	Reentry-Mechanismus.....	4
<b>2.2</b>	<b>Behandlung ventrikulärer Tachykardien .....</b>	<b>9</b>
2.2.1	Medikamentöse Therapie .....	9
2.2.2	Implantation von Defibrillatoren .....	10
2.2.2.1	Primärprävention des plötzlichen Herztodes .....	10
2.2.2.2	Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes .....	10
2.2.2.3	Komplikationen einer Device-Therapie .....	11
2.2.3	Hochfrequenzstrom-Katheterablation.....	12
2.2.3.1	Indikationen zur Ablation ventrikulärer Tachykardien.....	12
2.2.3.2	Mappingverfahren.....	13
2.2.3.3	Ultra-hochauflösendes Mapping .....	20
2.2.3.4	Nutzen der Impedanz während der Ablation .....	21
<b>2.3</b>	<b>Definition supraventrikulärer Tachykardien .....</b>	<b>22</b>
2.3.1	Epidemiologie und Klinik.....	22
2.3.2	Pathophysiologische Grundlagen.....	24
<b>2.4</b>	<b>Behandlung supraventrikulärer Tachykardien .....</b>	<b>25</b>
2.4.1	Medikamentöse Therapie .....	25
2.4.2	Hochfrequenzstrom-Katheterablation.....	25
<b>2.5</b>	<b>Ziel der Arbeit.....</b>	<b>26</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>27</b>
<b>3.1</b>	<b>Studienpopulation .....</b>	<b>27</b>
<b>3.2</b>	<b>Elektrophysiologische Untersuchung .....</b>	<b>27</b>
<b>3.3</b>	<b>Ultra-hochauflösendes 3D-Mapping .....</b>	<b>29</b>
3.3.1	Technische Grundlagen des Mapping-Systems Rhythmia™ .....	29

3.3.2	Durchführung des ultra-hochauflösenden 3D-Mappings .....	30
3.3.2.1	Ventrikuläre Tachykardien.....	30
3.3.2.2	Supraventrikuläre Tachykardien .....	33
<b>3.4</b>	<b>Ermittlung abnormaler Elektrogramme .....</b>	<b>33</b>
<b>3.5</b>	<b>Messung der Impedanz.....</b>	<b>36</b>
<b>3.6</b>	<b>Analyse intra-atrialer Reentry-Tachykardien .....</b>	<b>40</b>
<b>3.7</b>	<b>Ablation des arrhythmogenen Substrats .....</b>	<b>42</b>
3.7.1	Prozeduraler Endpunkt .....	42
<b>3.8</b>	<b>Follow-up .....</b>	<b>43</b>
<b>3.9</b>	<b>Statistische Datenanalyse .....</b>	<b>44</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>45</b>
<b>4.1</b>	<b>Analyse ventrikulärer Tachykardien .....</b>	<b>45</b>
4.1.1	Studienpopulation .....	45
4.1.2	Prozedurale Daten .....	47
4.1.2.1	Prozeduraler Endpunkt der Katheterablation .....	48
4.1.2.2	Komplikationen .....	48
4.1.2.3	Follow-up.....	49
4.1.3	Ultra-hochauflösendes 3D-Mapping.....	49
4.1.4	Charakteristika abnormaler Elektrogramme.....	50
4.1.5	Zusammenhang zwischen abnormalen Elektrogrammen und dem kritischen Isthmus während des Substrat-Mappings .....	55
4.1.6	Charakterisierung der lokalen Impedanz .....	60
<b>4.2</b>	<b>Analyse supraventrikulärer Tachykardien .....</b>	<b>63</b>
4.2.1	Studienpopulation .....	63
4.2.2	Prozedurale Daten .....	65
4.2.2.1	Prozeduraler Endpunkt der Katheterablation .....	65
4.2.2.2	Komplikationen .....	65
4.2.2.3	Follow-up.....	66
4.2.3	Ultra-hochauflösendes 3D-Mapping.....	67
4.2.4	Charakteristika intra-atrialer Reentry-Tachykardien .....	67
4.2.5	Relation zwischen der Geschwindigkeit, Zykluslänge und Pfadlänge atrialer Reentry-Tachykardien .....	69

<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>72</b>
5.1	Wichtigste Beobachtungen .....	72
5.2	Zielgebiet der Substratablation .....	73
5.3	Relation zwischen spezifischen Elektrogrammcharakteristika und dem kritischen Isthmus.....	80
5.4	Monitoring der lokalen Impedanz während der Ablation .....	84
5.5	Bedeutung von atrialen Reentry-Charakteristika bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern .....	86
5.6	Klinische Relevanz einer Geschwindigkeitsanalyse atrialer Reentry-Tachykardien.....	89
5.7	Studienlimitationen .....	91
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>93</b>
<b>7</b>	<b>Summary .....</b>	<b>94</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>95</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>106</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>107</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>124</b>
<b>12</b>	<b>Curriculum Vitae .....</b>	<b>125</b>
<b>13</b>	<b>Kongressbeiträge.....</b>	<b>126</b>
<b>14</b>	<b>Veröffentlichungen .....</b>	<b>130</b>
<b>15</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>132</b>

# Abkürzungsverzeichnis

I, II, III	Bipolare Ableitungen nach Einthoven
3D	dreidimensional
™	<i>Trademark</i> ; anerkannte, nicht registrierte Marke
APHRS	<i>Asia Pacific Heart Rhythm Society</i>
AV	atrioventrikulär
aVL, aVR, aVF	Unipolare Ableitungen nach Goldberger
bzw.	beziehungsweise
CA	Kalifornien
CL	Zykluslänge
CS	Koronarvenensinus
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
dV/dT	<i>delta voltage/delta time</i>
d.h.	das heißt
EHRA	<i>European Heart Rhythm Association</i>
EKG	Elektrokardiogramm
EMAH	Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
et al.	und andere
F	French (1 F = 0,33 mm)
frLP	Fraktionierte Spätpotentiale
FrP	Fraktionierte Potentiale
GI	Generator-Impedanz
HFC	Hochfrequenzstrom
hFrP	Stark fraktionierte Potentiale
HRS	<i>Heart Rhythm Society</i>
IART	Intra-atriale Reentry-Tachykardie
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
Inc.	<i>incorporated</i>
iLP	Isolierte Spätpotentiale
IQR	Interquartilsabstand

LAHRS	<i>Latin American Heart Rhythm Society</i>
LAVA	Lokale abnormale ventrikuläre Aktivierung
LI	Lokale Impedanz
LP	Spätpotentiale
LV	Linker Ventrikel
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MA	Massachusetts
MN	Minnesota
n	Anzahl
NICM	Nicht-ischämische Kardiomyopathie
p	Wahrscheinlichkeit
SCD	<i>sudden cardiac death</i> = plötzlicher Herztod
SR	Sinusrhythmus
St.	Saint
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
U	Enzymeinheit
u.a.	unter anderem
UCLA	University of California, Los Angeles
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
V1 bis V6	Brustwandableitungen nach Wilson
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
VT	Ventrikuläre Tachykardie
z.B.	zum Beispiel



# 1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Diese Arbeit verfolgte das Ziel, mittels ultra-hochauflösendem Mapping das arrhythmogene Substrat und die Mechanismen von Reentry-Tachykardien zu charakterisieren. Aus diesem Grund analysierten wir verschiedene Ansätze sowohl für den Ventrikel als auch das Atrium, die im Folgenden näher erläutert werden.

Die Substratmodifikation im Sinusrhythmus (SR) auf Basis von Low-Voltage-Arealen und abnormalen Elektrogrammen ist eine etablierte Technik im Rahmen der Katheterablation von ventrikulären Tachykardien (VTs), da das dreidimensionale (3D) Mapping während einer laufenden VT oftmals nicht möglich ist (Marchlinski et al., 2000). Bisher konnte jedoch noch keine Verbindung zwischen spezifischen Potentialen im SR und dem kritischen VT-Isthmus hergestellt werden (Nayyar et al., 2014). Zusätzlich liegen keine einheitlichen Definitionen für abnormale Elektrogramme vor (Cassidy et al., 1986, Arenal et al., 2003, Nogami et al., 2008, Vergara et al., 2012). Ein zentrales Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, abnormale Elektrogramme im SR für eine spezifische VT-Substratcharakterisierung und Definition des Zielgebiets der Ablation zu kategorisieren.

Aufbauend auf experimentellen Vorarbeiten sollte darüber hinaus geprüft werden, ob und inwieweit die lokale Impedanz (LI) am Myokard, gemessen mittels eines neuartigen Katheters mit drei Mini-Elektroden, zur Substratcharakterisierung verwendet werden kann. Da die bislang etablierte Generator-Impedanz (GI) unter dem Einfluss individuell unterschiedlicher, anatomischer Strukturen steht, war ein weiteres Ziel, die Eignung der LI im Vergleich zur GI während des Substrat-Mappings zu untersuchen (Sulkin et al., 2018).

Schließlich wurden diese Ansätze auf Vorhofebene übertragen und der Nutzen des ultra-hochauflösenden Mappings in einer multizentrischen Studie auch für atriale Arrhythmien, basierend auf komplexen Substraten, untersucht. Bisher wurde das ultra-hochauflösende Mapping bereits für eine Darstellung atrialer Arrhythmien bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) verwendet (Alken et al., 2019, Moore et al., 2019). Es wurde jedoch nicht genutzt, um das Verständnis atrialer Reentry-Tachykardien im Hinblick auf die anatomischen und funktionellen Eigenschaften und Geschwindigkeiten der Wellenfronten zu verbessern. Unsere Hypothese war demnach, dass ultra-hochauflösendes Mapping einen präzisen Einblick in die Geschwindigkeitsmuster einer Reentry-Tachykardie und deren Relation zum zugrunde liegenden Substrat bei EMAH-Patienten bieten würde.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Definition ventrikulärer Tachykardien**

Eine VT ist eine tachykarde Rhythmusstörung, deren Ursprung in den Kammern des Herzens liegt. Anhand ihrer Dauer erfolgt eine Einteilung in nichtanhaltende und anhaltende VT. Liegen mindestens drei konsekutive, spontan terminierende Schläge mit einer Dauer von maximal 30 s und einer Herzfrequenz von >100/min vor, spricht man von einer nichtanhaltenden VT (Haverkamp und Breithardt, 2003, Al-Khatib et al., 2018). Definitionsgemäß wird eine VT als anhaltend bezeichnet, wenn sie länger als 30 s andauert und/oder innerhalb dieses Zeitfensters aufgrund einer hämodynamischen Instabilität terminiert werden muss (Al-Khatib et al., 2018). Während die Kammerkomplexe bei einer monomorphen VT identisch aussehen, unterscheiden sie sich bei einer polymorphen VT in ihrem Aussehen und entspringen von multiplen Orten im Ventrikel (Haverkamp und Breithardt, 2003, Al-Khatib et al., 2018). Eine Pleomorphie bezeichnet das Auftreten unterschiedlicher in sich monomorpher VT (Lewalter et al., 2006).

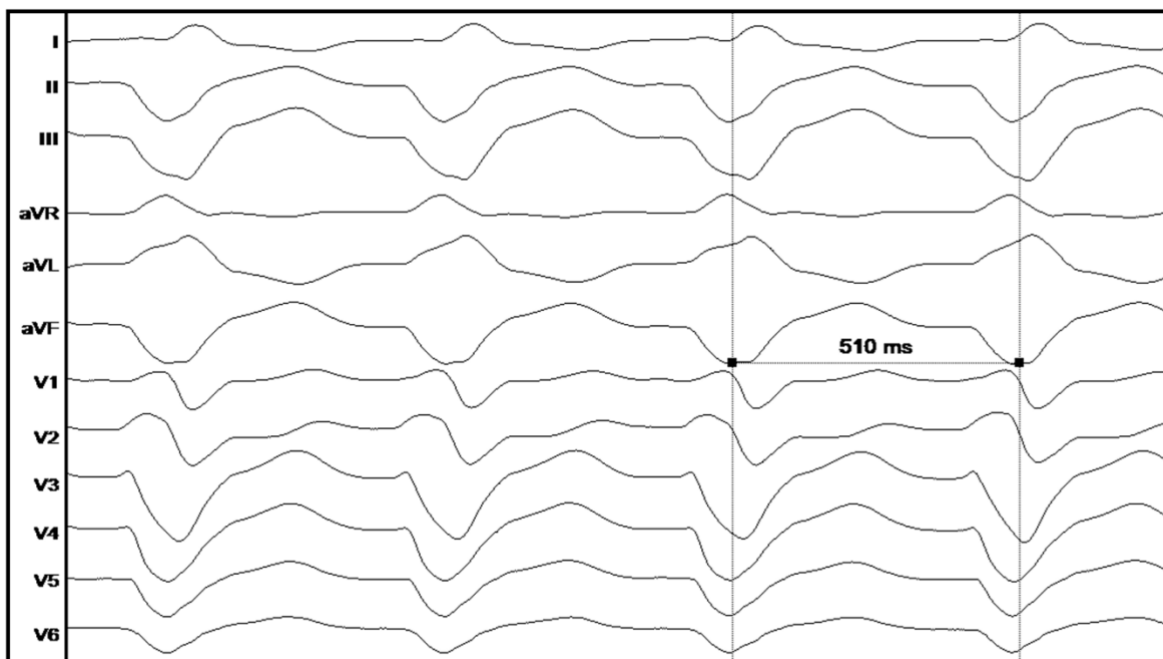
#### **2.1.1 Epidemiologie und Klinik**

VTs beruhen in 90% aller Fälle auf einer strukturellen kardialen Erkrankung (Shenthar, 2015). Dabei handelt es sich vorwiegend um Myokardinfarkt-assoziierte VTs, welche bei 1-2% der Patienten chronisch rezidivierend nach einem gewissen zeitlichen Intervall auftreten (Wasmer und Eckardt, 2017).

Andere kardiale Grunderkrankungen, in deren Rahmen VTs auftreten können, sind die dilatative (DCM) und hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, eine valvuläre Herzerkrankung und eine Herzinsuffizienz jeglicher Genese (Haverkamp und Breithardt, 2003, Lewalter et al., 2006). Außerdem können äußere Einflüsse wie Elektrolytstörungen das Auftreten einer VT begünstigen. Eine idiopathische VT liegt zu ungefähr 10% vor (Brooks und Burgess, 1988).

Die klinische Symptomatik wird ebenso wie die Toleranz der VT u.a. von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF), dem Ausgangsblutdruck und der Gefäßreagibilität des Patienten beeinflusst (Lewalter et al., 2006). Sie kann von leichten Palpitationen, Dyspnoe und Angina pectoris bis hin zu Schwindel und Synkopen, einem kardiogenen Schock und plötzlichem Herztod (SCD) reichen (Aliot et al., 2009).

Die Diagnose einer VT kann mithilfe eines Elektrokardiogramms (EKG) gestellt werden. Es finden sich üblicherweise regelmäßige, schenkelblockartig deformierte Kammerkomplexe (QRS  $\geq 120$  ms) bei einer Herzfrequenz von  $>100$  Schlägen/min. Während die Morphologie auf den Ursprung der Tachykardie schließen lässt, liefert der Mechanismus Informationen über die Ätiologie (Aliot et al., 2009). Der letztgenannte Aspekt wird im sich anschließenden Kapitel näher erläutert. Bei Fehlen einer strukturellen Herzerkrankung deutet ein rechtsschenkelartiges Blockbild auf eine VT aus dem linken Ventrikel (LV) hin und ein linksschenkelblockartig deformierter QRS-Komplex auf einen rechtsventrikulären Ursprung (de Riva et al., 2015). Hingegen hilft ein 12-Kanal-EKG narbenassoziierter VTs nur eingeschränkt bei der Lokalisation der Tachykardie, da deren Morphologie vom Ausmaß und der Verteilung von vitalem und pathologischem Gewebe beeinflusst wird (de Riva et al., 2015). Weitere elektrokardiographische Kennzeichen sind eine atrioventrikuläre (AV-) Dissoziation sowie intermittierende „capture beats“ und Fusionsschläge (Glaser und Rohla, 2008). Ein beispielhaftes EKG einer monomorphen VT wird in Abbildung 1 gezeigt.



**Abbildung 1: Morphologie einer ventrikulären Tachykardie.**

Es zeigt sich eine monomorphe ventrikuläre Tachykardie, die während einer Hochfrequenzstrom-Katheterablation spontan aufgetreten ist und der klinischen ventrikulären Tachykardie des Patienten entspricht. Die Ableitungen I, aVR und aVF sind positiv und es besteht eine negative Konkordanz in den Brustwandableitungen. Die Zykluslänge beträgt 510 ms.

## **2.1.2 Pathophysiologische Grundlagen**

Arrhythmien entstehen aufgrund von Störungen der Erregungsbildung (Abnorme Automatie), -leitung (Reentry) oder -rückbildung (Getriggerte Aktivität) (Haverkamp und Breithardt, 2003). Eine abnorme Automatie und getriggerte Aktivität sind meist die Grundlage für einen fokalen Fokus (Aliot et al., 2009). Dieser ist häufig mit idiopathischen VTs, welche zu ungefähr 70% dem rechtsventrikulären, seltener dem linksventrikulären Ausflusstrakt entstammen, oder ventrikulären Extrasystolen ohne zugrunde liegende strukturelle Herzerkrankung verbunden (Brooks und Burgess, 1988, Yamada et al., 2008, Glaser und Rohla, 2008, Cronin et al., 2019, Schleberger et al., 2020). Ein Reentry hingegen ist die häufigste Ursache anhaltender, monomorpher VTs in Gegenwart einer strukturellen Herzerkrankung, deren Substrat vorwiegend durch eine ischämische Schädigung des Myokards generiert wird (Cronin et al., 2019). Unser Studienkollektiv fokussierte sich auf Patienten mit narbenassoziierten VTs, sodass deren Mechanismus im Folgenden im Vordergrund steht.

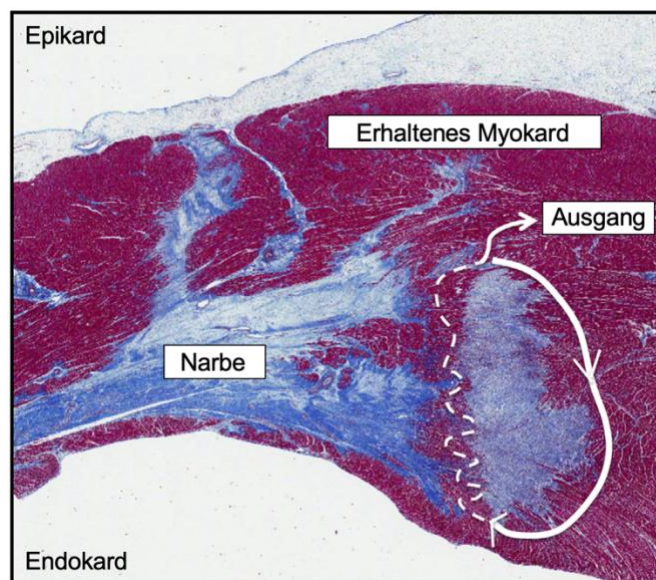
### **2.1.2.1 Reentry-Mechanismus**

Anhaltende monomorphe VTs werden bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung vorwiegend durch einen narbenassoziierten Reentry ausgelöst (Brunckhorst et al., 2004, Cronin et al., 2019). Charakteristika des zugrunde liegenden arrhythmogenen Substrats sind eine verzögerte Erregungsleitung, ein unidirektionaler Leitungsblock und ein möglicher Wiedereintritt der Erregung (Kleber und Rudy, 2004, Hoppe, 2009). Die Ursache eines Reentries besteht darin, dass eine Erregung durch einen frühzeitigen Schlag, z.B. eine Extrasystole, auf eine Leitungsbarriere trifft und sich in zwei Fronten aufspaltet. Dieses Hindernis kann anatomisch-struktureller oder funktioneller Genese sein und besteht z.B. aus einer Narbe, fibrotischen Arealen bei einer DCM oder den Klappenannuli bzw. aus refraktärem Myokard (Haverkamp und Breithardt, 2003, Mewis, 2006, Eckart et al., 2007). Während ein anatomischer Block sowohl im SR als auch während der VT besteht, findet sich ein funktioneller nur während letzterer, wenn die Refraktärzeit die Zykluslänge (CL) der VT überschreitet (Pogwizd et al., 1992).

Kennzeichnend für ein Infarktareal ist unerregbares Narbengewebe, welches von überlebenden Kardiomyozyten, die über eine reduzierte Erregungsleitung verfügen, Korridore bilden und den Wiedereintritt der Erregung als Voraussetzung für einen

Reentry begünstigen, durchsetzt wird (Fenoglio et al., 1983, de Bakker et al., 1990). Der entstehende, sich durch „slow conduction“ auszeichnende Isthmus ist charakteristisch für narbenassoziierte VTs (de Bakker et al., 1988) (siehe Abbildung 2). Das Nebeneinander von vitalem und fibrotischem Myokard in der Infarkttrandzone ist letztlich die Ursache einer inhomogenen Erregungsausbreitung in Folge unterschiedlich langer Refraktärzeiten (Brunckhorst et al., 2004).

Nach Aufspaltung der Erregungsfront läuft eine der beiden resultierenden Fronten in regulärer Geschwindigkeit antegrad ihren Pfad entlang, wohingegen die antegrade Weiterleitung der anderen durch den bestehenden unidirektionalen Block gehemmt wird. Sobald die laufende Erregung das distale Ende des gehemmten Schenkels erreicht, wird sie über die intakte Bahn retrograd zum Ort der initialen Aufspaltung fortgeleitet, da diese die absolute Refraktärzeit überwunden hat und erneut erregt werden kann. So sorgt sie dafür, dass der Reentry geschlossen ist und sich die Erregung durch ihren Wiedereintritt selbstständig aufrechterhält. Voraussetzung hierfür ist, dass die Refraktärstrecke kürzer als die Kreisbahn ist. Physiologischerweise verhindern die Länge des Aktionspotentials und eine schnelle Erregungsausbreitung die Entstehung eines Reentries (El-Sherif et al., 1981).



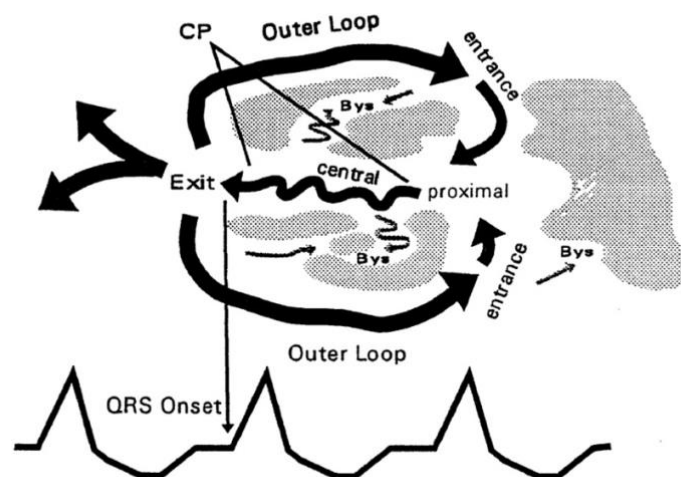
**Abbildung 2: Histologische Charakterisierung des Substrats einer ischämischen Kardiomyopathie.**

Es wird eine Masson-Trichrom-Färbung eines myokardialen Infarktareals mit vitalem Gewebe, umgeben von dichtem Narbengewebe (blau), gezeigt. Die weißen Linien stellen den schematischen Verlauf eines potentiellen Reentries dar. Gestrichelte weiße Linien illustrieren eine langsame Erregungsausbreitung innerhalb des kritischen Isthmus, welche als „slow conduction“ bezeichnet wird. Modifiziert nach (Ajijola et al., 2014), keine urheberrechtliche Beschränkung.

Es existieren verschiedene Modelle von möglichen Reentry-Mechanismen:

### „Figure of 8“

Häufig besteht ein sogenannter „Figure of 8“-Mechanismus, welcher sich durch eine Erregungsfront kennzeichnet, die auf zwei, durch eine refraktäre oder schwach erregbare Zone getrennte Hindernisse trifft. Diese Zone verhindert eine antegrade Weiterleitung und sorgt dafür, dass die Erregungsfront separiert wird und jeweils an der äußeren Seite der Hindernisse vorbeizieht. Am anderen Ende kollidieren beide Fronten, vereinigen sich und durchlaufen das nun aktivierte zentrale Areal retrograd über eine gemeinsame langsame Leitungsbahn, den Isthmus. Aus einer langsamen Fortleitung resultiert so eine kontinuierliche Kreiserregung, welche die Konfiguration einer Acht annimmt (El-Sherif et al., 1985) (siehe Abbildung 3).



**Abbildung 3: Schematische Darstellung der Kreiserregung einer ventrikulären Tachykardie nach einem Myokardinfarkt in Form eines „Figure of 8“-Mechanismus.**

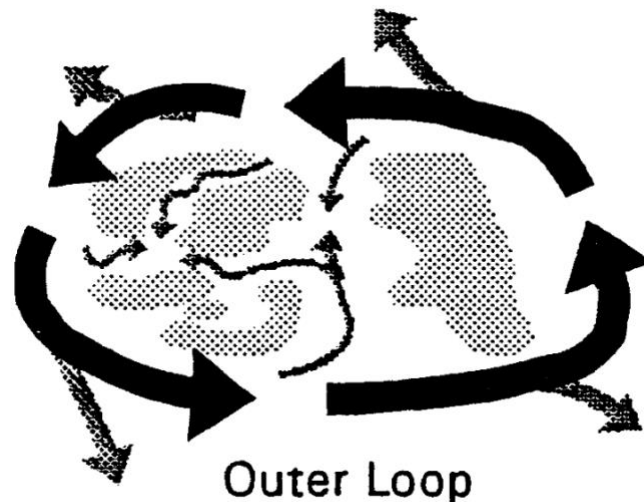
Der Verlauf des Reentries wird durch schwarze Pfeile illustriert. Graue Pfeile zeigen Aktivierungsfronten der Kreiserregung an, welche Bystander-Areale depolarisieren, die nicht Teil des Reentries ist (Bys). Unerregbares Myokard innerhalb der Infarktzone ist grau getüpfelt dargestellt.

Die Kreiserregung umfasst eine zentrale Zone mit verzögerter Erregungsleitung (CP) und zwei äußere Schleifen, wodurch eine „Figure of 8“-Konfiguration entsteht. Die Aktivierungsfront verläuft durch die zentrale Zone (CP), den kritischen Isthmus. Diese Phase ist im Oberflächen-Elektrokardiogramm nicht zu sehen. Nach Austritt der Erregung aus dieser Region (Exit) entsteht der QRS-Komplex durch die Depolarisation des Ventrikels (QRS Onset). Schließlich verläuft die Aktivierungsfront in zwei Schleifen um die Infarktzone herum, bevor diese erneut zum proximalen Isthmus gelangen.

Modifiziert nach (Stevenson et al., 1997), keine urheberrechtliche Beschränkung.

### „Outer loop“

Nachdem die Erregungsfront den Ausgang des Isthmus verlassen hat, wird sie über eine äußere Schleife entlang der Grenzzone des Narbengebiets zurück zum Eingang des Isthmus geleitet und trifft dort auf Gewebe, welches nicht mehr refraktär ist (Stevenson et al., 1997, Issa et al., 2019a) (siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4: Schematische Darstellung der Kreiserregung einer ventrikulären Tachykardie nach einem Myokardinfarkt in Form eines „Outer loop“-Mechanismus.**

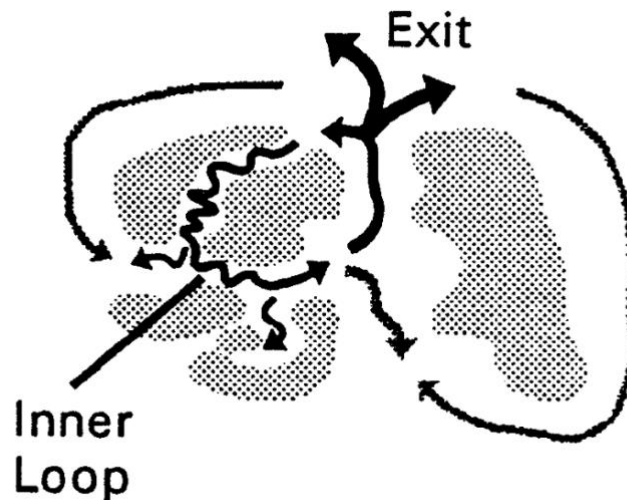
Der Verlauf des Reentries wird durch schwarze Pfeile illustriert. Unerregbares Myokard innerhalb der Infarktzone ist grau gepunktet dargestellt.

Der Reentry-Kreislauf befindet sich vollständig innerhalb des chronischen Narbengebiets und besteht aus einem proximalen und zentralen Teil sowie einem Ausgang.

Modifiziert nach (Stevenson et al., 1997), keine urheberrechtliche Beschränkung.

### „Inner loop“

Die Erregungsfront wird über einen Pfad innerhalb der Infarktzone zum proximalen Isthmus geleitet. Wenn mehrere dieser Schleifen bestehen, bestimmt für gewöhnlich diejenige mit der kürzesten Fortleitungszeit die CL der VT und wird deshalb als dominant bezeichnet. Bei allen weiteren Pfaden innerhalb der Narbe, die mit Verzögerung aktiviert werden und deshalb nicht der Leitungsbahn angehören, handelt es sich um Bystander. Diese können die Identifizierung des kritischen Isthmus beeinträchtigen und nach dessen Ablation als potentielle Komponenten eines neuen Reentries fungieren (Stevenson et al., 1993, Issa et al., 2019a) (siehe Abbildung 5).



**Abbildung 5: Schematische Darstellung der Kreiserregung einer ventrikulären Tachykardie nach einem Myokardinfarkt in Form eines „Inner loop“-Mechanismus.**

Der Verlauf des Reentries wird durch schwarze Pfeile illustriert. Unerregbares Myokard innerhalb der Infarktnarbe ist grau getüpfelt dargestellt.

Bei der Kreiserregung handelt es sich um einen singulären „Outer loop“. Die Erregungsfront des Reentries läuft an den Grenzen der chronischen Infarktnarbe entlang. Einige Erregungsfronten kollidieren innerhalb der Pfade und präsentieren sich als Bystander.

Modifiziert nach (Stevenson et al., 1997), keine urheberrechtliche Beschränkung.

Durch die Depolarisation des kritischen Isthmus wird nur ein kleines Gebiet erregt, dessen niederamplitudige Potentiale nicht im Oberflächen-EKG zu sehen sind. Stattdessen manifestieren sich die aufgezeichneten Elektrogramme in der „elektrischen Diastole“ zwischen zwei QRS-Komplexen. Bei Austritt der Erregung aus dem Isthmus breitet sich die Depolarisation über den Ventrikel aus und wird als QRS-Komplex sichtbar (Stevenson et al., 1993, Aliot et al., 2009) (siehe Abbildung 1). Deshalb lassen sowohl die Morphologie als auch der Vektor der VT auf die Lokalisation des Austrittspunktes schließen (Steven et al., 2009).



## **2.2 Behandlung ventrikulärer Tachykardien**

Die Akuttherapie anhaltender VTs besteht primär aus der elektrischen Kardioversion als Klasse I-Empfehlung und bei gewissen Patientengruppen aus intravenösen Gaben von Antiarrhythmika (Priori et al., 2015). Da die Akuttherapie nicht im Fokus unserer Studie steht, ist sie nicht Gegenstand der folgenden Ausführungen.

Erläutert werden die sich teilweise ergänzenden Optionen der Langzeittherapie. Dabei handelt es sich zum einen um die medikamentöse Therapie und Implantation eines ICDs als palliative Behandlung. Einen kurativen Ansatz bieten die antiarrhythmisch-chirurgische Therapie und die Hochfrequenzstrom (HFC)-Katheterablation, welche im Vordergrund dieser Arbeit steht.

### **2.2.1 Medikamentöse Therapie**

Laut den aktuellen European Society of Cardiology- (ESC) Leitlinien gelten in der Langzeittherapie einzig Beta-Blocker als eine sichere und vielversprechende Option, um das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien ebenso wie das Risiko eines SCD zu reduzieren (Priori et al., 2015).

Ergänzend kommen im klinischen Alltag hauptsächlich Antiarrhythmika der Klassen I und III zum Einsatz. Hierbei steht Amiodaron im Vordergrund, wird jedoch kontrovers diskutiert, da nur vereinzelte Studien eine Senkung der Mortalitätsrate bzw. des SCD-Risikos zeigten (Piccini et al., 2009, Claro et al., 2015). Andere Ergebnisse demonstrierten ausschließlich eine Suppression ventrikulärer Arrhythmien und eine Verbesserung der Pumpfunktion (Bardy et al., 2005).

Besonders im Rahmen einer Langzeittherapie ist es essentiell notwendig, mögliche Arzneimittelinteraktionen und extrakardiale Nebenwirkungen zu überwachen. Letztere umfassen z.B. eine Amiodaron-induzierte Hypo- oder Hyperthyreose, Korneaeinlagerungen und eine Lungenfibrose. Ebenso können v.a. bei einer Therapie mit Antiarrhythmika der I. und III. Klasse durch eine Verlängerung der QT-Zeit proarrhythmische Effekte auftreten (Priori et al., 2015).

Zusammenfassend ist eine alleinige medikamentöse Therapie langfristig häufig nicht ausreichend, in Kombination mit einem implantierbaren Cardioverter-Defibrillator (ICD) als Sekundärprophylaxe oder als Adjuvans nach einer Katheterablation jedoch von Bedeutung.

## **2.2.2 Implantation von Defibrillatoren**

### **2.2.2.1 Primärprävention des plötzlichen Herztodes**

Die ICD-Implantation bei Patienten mit einem hohen Risikoprofil, bei denen noch keine lebensbedrohlichen ventrikulären Rhythmusstörungen dokumentiert wurden, wird als Primärprävention definiert (Jung et al., 2006). Die Grundlage hierfür legten die zwei multizentrischen Studien MADIT-II und SCD-HeFT. Sie zeigten bei Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LV-EF, welche entweder ischämischer oder nicht-ischämischer Genese war, eine Reduktion der Mortalität um 23-31% im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie (Moss et al., 2002, Bardy et al., 2005). Deshalb ist die LV-EF neben dem Grad der Herzinsuffizienz ein relevanter Faktor, der bei der Risikostratifizierung zur Evaluierung des SCD-Risikos sowie bei der Indikationsstellung zur ICD-Implantation herangezogen wird (Goldenberg et al., 2008). Die im Jahr 2016 publizierte DANISH-Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine prophylaktische ICD-Implantation bei Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz nicht-ischämischer Genese nicht mit einem allgemeinen Überlebensvorteil assoziiert ist, wenngleich sie das Risiko eines SCD um die Hälfte reduziert. V.a. jüngere Patienten scheinen von einer ICD-Implantation zu profitieren (Kober et al., 2016). Folglich müssen weitere Studien zeigen, inwieweit diese Erkenntnisse sich auf die aktuellen Leitlinien zur Primärprophylaxe auswirken werden.

### **2.2.2.2 Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes**

Die ICD-Implantation nach einem überlebten SCD oder einer anhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmie, welche zu einer hämodynamischen Beeinträchtigung oder einer Synkope geführt hat, wird als Sekundärprävention bezeichnet (Jung et al., 2006). Diese Indikation beruht auf den drei randomisiert-kontrollierten Studien AVID, CIDS und CASH, die allesamt zu dem Resultat kamen, dass ein ICD im Vergleich mit einer medikamentösen Therapie sowohl das Risiko eines SCD als auch die Gesamtmortalität reduziert, auch wenn nur die Ergebnisse aus AVID statistisch signifikant waren (McAnulty et al., 1997, Connolly et al., 2000a, Kuck et al., 2000). Eine Metaanalyse der genannten Studien von Connolly et al. demonstrierte, dass bei Verwendung eines ICDs das Risiko eines arrhythmischen Todesfalles um 50% und die totale Mortalität um 28% sinken. Besonders Patienten mit einer reduzierten LV-EF ( $\leq 35\%$ ) profitierten signifikant (Connolly et al., 2000b).

Nach den aktuellen Leitlinien ist die Implantation eines ICDs bei Kammerflimmern oder hämodynamisch nicht-tolerierten VTs und Fehlen einer reversiblen Ursache bzw. innerhalb von 48 Stunden nach einem Myokardinfarkt eine Empfehlung der Klasse I, sofern die Patienten eine Überlebenswahrscheinlichkeit mit einem guten funktionellen Status von mindestens einem Jahr haben. Die sekundärprophylaktische Implantation sollte als Klasse IIa-Empfehlung außerhalb von 48 Stunden nach einem Infarkt ferner bei Patienten mit rezidivierenden, anhaltenden VTs, einer normwertigen LV-EF und einer optimalen medikamentösen Therapie in Erwägung gezogen werden (Piori et al., 2015).

### **2.2.2.3 Komplikationen einer Device-Therapie**

Je nach Einstellung des ICDs wird bei stabilen VTs mehrheitlich antitachykardes Pacing angewandt, welches in der Regel gut toleriert wird (Baekke und Vinther, 2019). Wenn dieses frustriert ist oder Kammerflimmern bzw. eine zu schnelle VT auftritt, kommt es zu Schockabgaben (Lindsay et al., 1987). Diese werden oft als äußerst schmerzhaft und unangenehm empfunden, können durch eine starke hämodynamische Beeinträchtigung zu Synkopen führen und erhöhen langfristig die Mortalitätsrate aufgrund einer Progression der Herzinsuffizienz (Kou et al., 1991, Poole et al., 2008). Eine Folge ist außerdem, dass besonders rezidivierende Schockabgaben mit einer beträchtlichen psychischen Belastung und resultierenden phobischen Angstzuständen sowie Depressionen einhergehen (Bourke et al., 1997). Diese Symptome bringen ebenso wie das dreimonatige Autofahrverbot nach einem adäquaten Schock eine wesentliche Einschränkung der Lebensqualität mit sich (Vijgen et al., 2009). Zusätzliche Antiarrhythmika (z.B. eine Kombination aus Amiodaron und einem Beta-Blocker) können häufig die Anzahl der Schockabgaben verringern (Connolly et al., 2006). Weitere mögliche Komplikationen sind inadäquate Schockabgaben durch eine ICD-Fehlprogrammierung und Phantom-Schocks, welche als subjektiv wahrgenommene, aber nicht tatsächlich abgegebene Schocks definiert werden (Juan und Pollack, 2010).

Schließlich ist es notwendig, die Detektionsgrenzen des ICDs umfassend zu evaluieren, um einerseits inadäquate Schockabgaben zu vermeiden, jedoch andererseits die Anzahl von „Slow VTs“, welche definitionsgemäß unter der Detektionsgrenze liegen und aus diesem Grund nicht durch den ICD erkannt und therapiert werden, so gering wie möglich zu halten (Lusebrink et al., 2013).

### **2.2.3 Hochfrequenzstrom-Katheterablation**

Die Ablation stellt neben der antiarrhythmisch-chirurgischen Therapie die einzige potentiell kurative Therapie ventrikulärer Tachykardien dar. Mittels einer möglichst exakten Lokalisationsdiagnostik sollen die kritischen Bestandteile des Gewebes, welche zur Aufrechterhaltung der Arrhythmie führen, mithilfe von meist linearen HFC-Applikationen mit einer Frequenz von 300-500 kHz eliminiert werden (Willems et al., 2000). Insbesondere bei multimorbiden Patienten mit einer fortgeschrittenen kardialen Grunderkrankung ist sie ein zusätzliches Instrument, um die Inzidenz der Schockabgaben zu reduzieren (Reddy et al., 2007).

#### **2.2.3.1 Indikationen zur Ablation ventrikulärer Tachykardien**

Gemäß des HRS- (Heart Rhythm Society-)/EHRA- (European Heart Rhythm Association-)/APHRS- (Asia Pacific Heart Rhythm Society)/LAHRS- (Latin American Heart Rhythm Society) Expertenkonsensus ist die aktuelle Empfehlung, bei Patienten mit rezidivierenden VTs frühzeitig eine Katheterablation in Betracht zu ziehen (Cronin et al., 2019). Den gegenwärtigen ESC-Leitlinien entsprechend stellt sie eine Klasse I-Empfehlung bei Patienten mit einer narbenassoziierten, kardialen Erkrankung und „incessant“ VT bzw. einem elektrischen Sturm dar. Ebenso wird sie bei Vorliegen einer ischämischen Kardiomyopathie (ICM) und rezidivierenden Schockabgaben aufgrund einer anhaltenden VT empfohlen. Eine Klasse IIa-Empfehlung besteht nach der 1. Episode einer anhaltenden VT bei Patienten mit einer ICM und einem implantierten ICD (jeweils Evidenzlevel B) (Patrio et al., 2015). Diese Erkenntnisse basieren auf diversen Untersuchungen, welche zeigen konnten, dass die Inzidenz narbenassoziiierter VTs durch eine Ablation deutlich reduziert und die Zeit bis zu einem Rezidiv verlängert wird (Reddy et al., 2007, Stevenson et al., 2008, Kuck et al., 2010, Tung et al., 2015). So untersuchte SMASH-VT eine prophylaktische Ablation bei Patienten mit früherem Myokardinfarkt und rezidivierenden VTs bzw. Kammerflimmern. Es erfolgte die Randomisierung in eine Kontrollgruppe mit alleiniger ICD-Therapie und eine Interventionsgruppe mit zusätzlicher substratbasierter VT-Ablation. Bei Letzterer konnte die Inzidenz weiterer ICD-Therapien signifikant um 65% reduziert werden (Reddy et al., 2007). Mit diesem Ergebnis stimmte die VTACH-Studie, welche die Bedeutung einer prophylaktischen Ablation vor einer ICD-Implantation in einem homogenen Patientenkollektiv mit hämodynamisch tolerierten VTs und einem stattgefundenen

Myokardinfarkt untersuchte, überein. Nach zwei Jahren waren 47% der Ablations- und 29% der Kontrollgruppe rezidivfrei (Kuck et al., 2010).

Die 2016 veröffentlichte VANISH-Studie verglich die Ablation mit einer eskalierten medikamentösen Therapie bei ICD-Patienten mit einer ICM und VTs trotz medikamentöser Erstlinientherapie. Die Analyse des kombinierten Endpunktes, bestehend aus dem Tod, einem VT-Sturm oder einem adäquaten ICD-Schock, zeigte einen signifikanten Unterschied zugunsten der Ablationsgruppe (59% vs. 68,5%) (Sapp et al., 2016).

In der kürzlich publizierten, multizentrischen, randomisiert-kontrollierten BERLIN-VT-Studie wurden Patienten mit einer ICM, einer LV-EF zwischen 30-50% und einer dokumentierten VT entweder präventiv vor einer ICD-Implantation oder zeitversetzt nach der 3. angemessenen Schockabgabe ablatiert. Der primäre Endpunkt setzte sich aus einem Tod jeglicher Ursache, einer ungeplanten Hospitalisierung aufgrund symptomatischer ventrikulärer Arrhythmien und einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz zusammen. Obwohl die Inzidenz anhaltender VTs und ICD-Interventionen in der Präventivgruppe geringer war, konnte Berlin-VT keinen Vorteil dieser Strategie in Bezug auf den primären Endpunkt feststellen. Aus diesem Grund sollte die Katheterablation in diesem Patientenkollektiv erst nach der Implantation und einem erneuten Auftreten der VT durchgeführt werden, um überflüssige Risiken zu vermeiden (Willems et al., 2020).

### **2.2.3.2 Mappingverfahren**

Heute können zahlreiche Mappingverfahren genutzt werden, um potentielle Zielregionen für die Ablation zu identifizieren. Die Wahl der Technik hängt dabei vom VT-Mechanismus und dem zugrunde liegenden Substrat ab. In der Regel sind monomorphe VTs einer Ablation am zugänglichsten. Hingegen stellt die Ablation von polymorphen VTs und Kammerflimmern eine Herausforderung dar und sollte erst nach Versagen einer antiarrhythmischen Therapie und Identifikation eines anvisierbaren suspekten Triggers bedacht werden (Aliot et al., 2009).

Während Aktivierungs- und Pace-Mapping v.a. bei einem fokalen Ursprung genutzt werden, sind Entrainment- und Substrat-Mapping (teilweise in Kombination mit Pace-Mapping) am hilfreichsten bei einem Reentry, welcher ein komplexeres Substrat impliziert (Aliot et al., 2009).

## **Pace-Mapping**

Bei dieser Form des Mappings wird die Morphologie der (klinischen) VT im 12-Kanal-EKG mit der durch Stimulation an unterschiedlichen Orten induzierten ventrikulären Extrasystolen verglichen. Stimmen beide in allen Ableitungen überein, hat man den Tachykardie-Ursprung einer fokalen VT bzw. den Ausgang einer narbenassoziierten Reentry-VT lokalisiert (Cronin et al., 2019). Bei Stimulation in einem Narbengebiet lässt ein QRS-Komplex, welcher nicht mit der VT übereinstimmt, allerdings nicht verlässlich darauf schließen, dass sich diese Lokalisation außerhalb des Reentries befindet (Aliot et al., 2009). Bei Patienten mit einer ICM kann der Bereich, der sich durch eine identische QRS-Morphologie auszeichnet, groß sein (Steven et al., 2009). In diesen Fällen ist eine Kombination mit einer anderen Mapping-Technik sinnvoll.

## **Entrainment-Mapping**

Das Entrainment-Mapping ist nützlich, um Reentry-Kreisläufe und Bystander-Regionen bei hämodynamisch stabilen VTs zu identifizieren, und basiert auf dem Vorhandensein einer erregbaren Lücke (Stevenson et al., 1997, Aliot et al., 2009). Grundlage dieser ist, dass die Zeitdauer des Verlaufs einer Erregungsfront um die Narbe länger als die lokale Refraktärzeit ist (Stevenson et al., 1997).

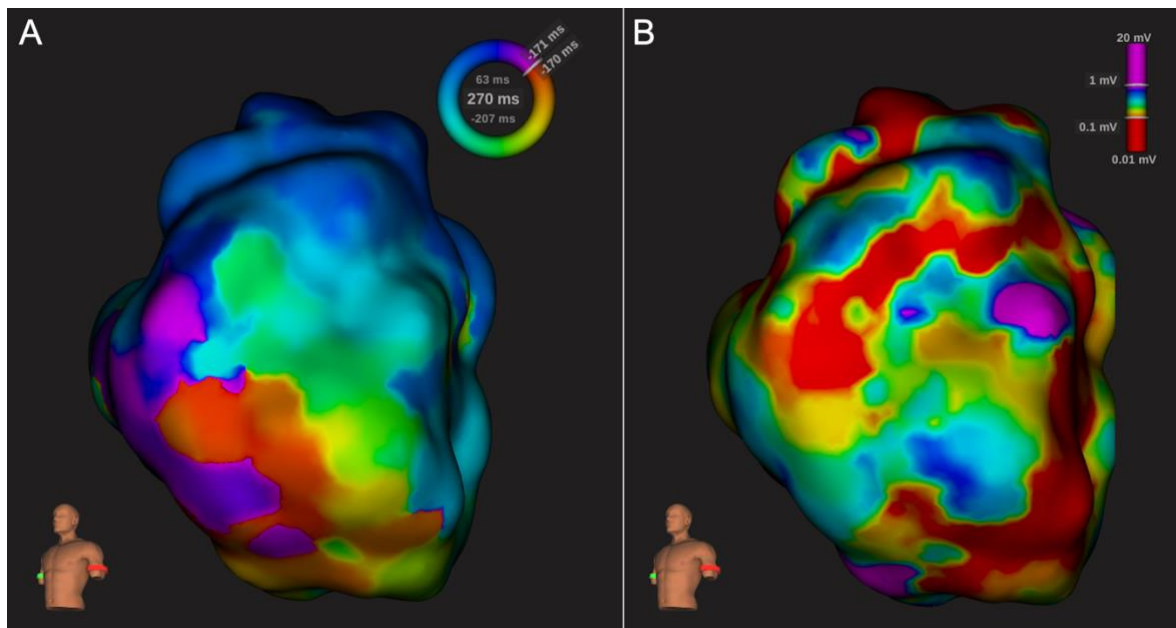
Der Ventrikel wird hierbei mit einer mäßig schnelleren Frequenz (eine um 10-30ms kürzere CL) als die der VT stimuliert (Aliot et al., 2009). Bei frühzeitiger Applikation eines depolarisierenden Stimulus an einer bereits wieder erregbaren Stelle erfolgt eine Aktivierung des Myokards vor dem erneuten Eintreffen der Erregungsfront. Dadurch wird die Abfolge der Tachykardie vorversetzt. Entrainment bezeichnet schließlich die Abgabe mehrerer Stimuli auf diese Weise (Stevenson et al., 1997, Willems et al., 2000). Eine Stimulation außerhalb des kritischen Isthmus kennzeichnet sich durch eine unterschiedliche Morphologie der QRS-Komplexe im Vergleich mit denen der VT, welche durch eine Fusion der induzierten Wellenfront mit der sich regelhaft orthodrom ausbreitenden Front des Reentries zustande kommt. Bei Stimulation im Reentry ist die Konfiguration der Kammerkomplexe identisch, was als „concealed entrainment“ bezeichnet wird (Cronin et al., 2019).

Nach Beendigung der Stimulation wird die Dauer bis zum nächsten Lokalelektrogramm, also die Zeit, welche die Erregungsfront für einen Umlauf des Reentry-Kreislaufs benötigt, erfasst (Steven et al., 2009, Cronin et al., 2019). Dieses

sogenannte Post-Pacing-Intervall kann zur Verifizierung des Stimulationsortes verwendet werden. Wenn es während der Stimulation in einem Areal mit „concealed entrainment“  $\pm 30$  ms mit der CL der Tachykardie übereinstimmt, weist dies auf eine Lokalisation nahe dem Reentry bzw. dem kritischen Isthmus hin. Bei Stimulation in einer Bystander-Region beträgt das Post-Pacing-Intervall oftmals  $>30$  ms (Stevenson et al., 1993, Cronin et al., 2019). Zur weiteren Differenzierung können Parameter wie das Stimulus-QRS-Intervall ebenso wie das EG-QRS-Intervall zwischen Lokalelektrogramm und Kammerkomplex hinzugezogen werden (Cronin et al., 2019). Diese beziehen sich auf einen kleineren Teil des Reentries und können aus diesem Grund weniger fehleranfällig als das Post-Pacing-Intervall sein, welches den vollständigen Umlauf des Reentries berücksichtigt (Cronin et al., 2019).

### **Aktivierungs-Mapping**

Das Aktivierungs-Mapping wird eingesetzt, um die elektrische Aktivierungssequenz einer laufenden, stabilen VT nachzuverfolgen (Meyer et al., 2011). Hierbei wird simultan mit dem Mapping- und Ablationskatheter das Endokard abgetastet und das lokale Signal des Katheters zeitlich mit dem der Referenz verglichen (Wasmer und Eckardt, 2017). Mithilfe eines 3D-Mapping-Systems kann die Vorzeitigkeit des Signals und somit die Aktivierungszeit des Myokards in Bezug auf einen festgelegten Zeitpunkt innerhalb des Herzzyklus farblich kodiert abgebildet, mittels eines mathematischen Algorithmus umgerechnet und auf das 3D-Modell übertragen werden (Zajac et al., 2016). Auf einer Farbskala wird in einem definierten Zeitfenster die früheste Aktivierung in rot dargestellt, die späteste in violett (siehe Abbildung 6). Bei fokalen VTs kann mithilfe der Aufzeichnung von Elektrogrammen an verschiedenen Lokalisationen im Ventrikel der Ort der frühesten Erregung und somit der Ursprung der Tachykardie erfasst werden (Meyer et al., 2011). An diesem geht das intrakardiale Elektrogramm dem QRS-Komplex im Oberflächen-EKG voraus (Aliot et al., 2009). Bei der Ablation narbenassoziiierter Reentry-VTs liegt eine kontinuierliche Erregung des Kreislaufes vor. Der Start des QRS-Komplexes zeigt sich typischerweise, wenn der Impuls einen Ausgang entlang der Grenzzone der Narbe erreicht, um nachfolgend das umgebende, kontraktile Myokard zu aktivieren (Cronin et al., 2019). Signale, die vor dem QRS-Komplex erscheinen, können oft dem VT-Ausgang zugeordnet werden, jene zwischen den QRS-Komplexen hingegen proximalen Gebieten des Reentries (Bogun et al., 2006b).



**Abbildung 6: Ultra-hochauflösendes Mapping des linken Ventrikels.**

(A) Während einer laufenden, hämodynamisch tolerierten ventrikulären Tachykardie kann mithilfe eines Aktivierungs-Maps des linken Ventrikels die Aktivierungssequenz bestimmt werden. Die früheste Aktivierung wird in rot, die späteste in violett illustriert.

(B) In einem Substrat-Map wird die Höhe/Amplitude der Spannung dargestellt. Die bipolare Voltage beträgt in dichten Narbenarealen  $<0,1$  mV, in der Narbenrandzone  $0,1-1$  mV und in gesundem Gewebe  $>1$  mV (Sacher et al., 2016, Viswanathan et al., 2017, Nährich et al., 2017). Narbenareale werden hierbei in rot angezeigt und gesundes Gewebe in violett.

### Substrat-Mapping

Das Ziel des Substrat-Mappings ist es, das arrhythmogene Substrat, welches bei narbenassoziierten VTs die Grundlage der verlangsamten Erregungsausbreitung ist, zu charakterisieren (Haqqani und Marchlinski, 2009). Es kann im Gegensatz zu anderen Techniken sowohl im SR als auch während stimuliertem Rhythmus durchgeführt werden und ermöglicht somit die Darstellung nicht reproduzierbar auslösbarer, nicht anhaltender sowie hämodynamisch nicht tolerierter VTs (Marchlinski et al., 2000). In Kombination mit einem Entrainment- oder Aktivierungs-Mapping hilft es bei stabilen VTs, die Zielregion der Ablation einzugrenzen. Mittels eines 3D-Mapping-Systems werden zunächst ventrikuläre Narbengebiete auf der Basis von elektrokardiographischen Charakteristika in einem elektroanatomisch rekonstruierten Map des Ventrikels identifiziert (Meyer et al., 2011). Eine besondere Bedeutung kommt hierbei der lokal reduzierten, elektrischen Voltage in myokardialen Narbenregionen, deren bipolare Amplitude aktuell per Definition in

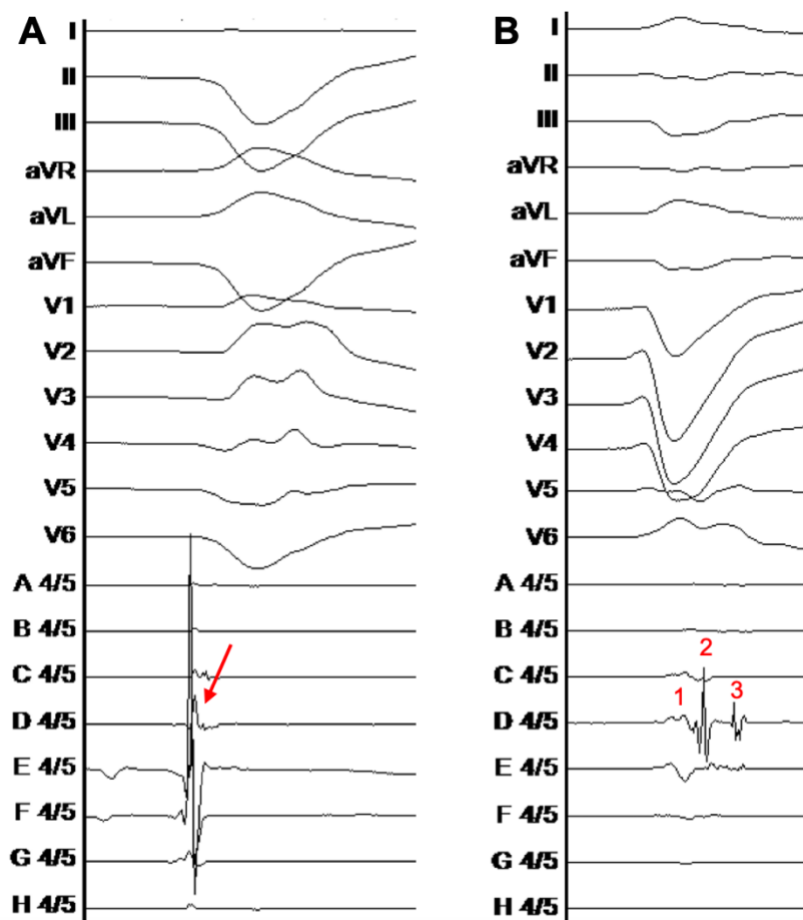


Narbenrandzonen  $\leq 1,0$  mV und in Narben selbst  $< 0,1$  mV beträgt, zu (Sacher et al., 2016, Viswanathan et al., 2017, Nüchrich et al., 2017). Sie wird im angefertigten Voltage-Map anhand der uni- oder bipolaren lokalen Amplitude farblich kodiert abgebildet und erlaubt die Identifizierung der Grenzzone zwischen vitalem und narbigem Myokard. Regionen mit einer niedrigen Amplitude werden in rot und solche mit einer hohen in violett dargestellt (siehe Abbildung 6).

Weiterhin ist es notwendig, die Morphologie abgeleiteter Elektrogramme zu beachten, da Potentiale mit lokal abnormaler ventrikulärer Aktivierung (LAVA) auf einen potentiellen VT-Isthmus hinweisen können (Meyer et al., 2011, Sacher et al., 2015). In den meisten Fällen treten fraktionierte Potentiale oder Spätpotentiale, welche in den Narbenarealen sowie an der Grenzzone zwischen vitalem und narbigem Gewebe im SR aufgenommen werden können, im intrakardialen EKG in Erscheinung (Arenal et al., 2003, Hsia et al., 2009).

Die Ursache hierfür ist der Heilungsprozess und die damit verbundenen strukturellen Änderungen nach einem Myokardinfarkt. Die sich in der Grenzzone befindenden vitalen Zellen werden durch nekrotisierendes Gewebe separiert und in ihrer Orientierung deformiert. Dadurch kommt es zu einem Anstieg des effektiven axialen Widerstands, ein Begriff, der von Spach et al. eingeführt wurde. Er beschreibt den Widerstand gegenüber dem Stromfluss in Richtung der Erregungsfortleitung und hängt von den intra- und extrazellulären Widerständen, der Größe und Form der Zellen, der zellulären Anordnung und dem Widerstand, Ausmaß sowie der Verteilung von Zell-zu-Zell-Verbindungen ab (Spach et al., 1981, Gardner et al., 1985). Die Deviation der Zellen durch das nekrotisierende Gewebe mit einer resultierenden Reduktion von interzellulären Verbindungen kann zu einem Anstieg des Widerstands und folglich zu einer langsamen Erregungsleitung, der „slow conduction“, welche ein Hinweis auf den VT-Isthmus ist, führen (Spach et al., 1982, Gardner et al., 1985). Fraktionierte Potentiale können durch die asynchrone Erregung der beschriebenen überlebenden, elektrisch schwach verbundenen Zellen oder durch eine Verzögerung der Überleitung aufgrund eines hohen interzellulären Widerstands entstehen (Gardner et al., 1985). Dass die langsame und heterogene Überleitung Fraktionierung verursacht, wird durch eine inhomogene Aktivierung in benachbarten Regionen der Elektrode gezeigt. Diese werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten aktiviert und korrelieren mit verschiedenen Komponenten der fraktionierten Elektrogramme (Gardner et al., 1985).

LAVAs definieren alle abnormalen ventrikulären Potentiale, die Near-Field-Signale von langsam leitendem Gewebe repräsentieren. Es handelt sich um hochfrequente Potentiale mit geringer Amplitude, welche während oder nach dem Far-Field-Elektrogramm im SR oder vor diesem während einer laufenden VT auftreten. Manchmal zeigen LAVAs Fraktionierung, doppelte oder multiple Komponenten, getrennt durch Signale mit sehr geringer Amplitude oder durch ein isoelektrisches Intervall (Sacher et al., 2015) (siehe Abbildung 7).

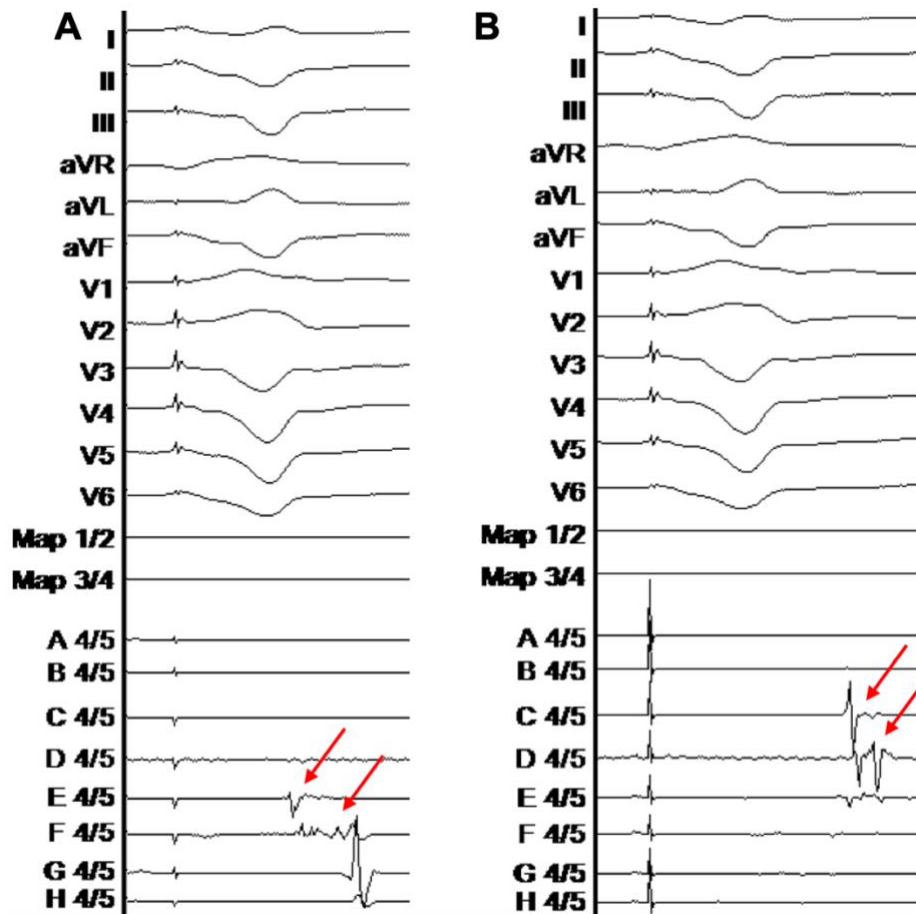


**Abbildung 7: Charakteristika von Potentialen mit lokal abnormaler ventrikulärer Aktivierung.**

(A) Das hochfrequente Potential auf den Splines D, E und F des Orion™-Katheters fusioniert mit dem ventrikulären Far-Field-Elektrogramm.

(B) Ein komplexes ventrikuläres Elektrogramm aus drei Komponenten, welche gemäß ihrem Auftreten als 1, 2 und 3 bezeichnet werden, wird auf Spline D dargestellt. Komponente 1 repräsentiert das ventrikuläre Far-Field-Signal, die Komponenten 2 und 3 fraktionierte Potentiale mit lokal abnormaler ventrikulärer Aktivierung mit hoher bzw. niedriger Frequenz, getrennt durch ein isoelektrisches Intervall.

Bei Spätpotentialen (LP) handelt es sich nach aktueller Definition um alle bipolaren elektrischen Signale, die nach dem vorherrschenden Far-Field-Elektrogramm aufgenommen werden und nach dem Ende des QRS-Komplexes im Oberflächen-EKG in Erscheinung treten (Vergara et al., 2012) (siehe Abbildung 8).



**Abbildung 8: Charakteristika von Spätpotentialen.**

Nach dem QRS-Komplex im Oberflächen-Elektrokardiogramm zeigen sich Spätpotentiale (A) auf den Splines E, F und G bzw. sehr späte Spätpotentiale (B) auf den Splines C, D und E des Orion<sup>TM</sup>-Katheters.

Bisher konnten LAVAs bei ungefähr 90% aller Patienten mit einer ICM, DCM oder arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie beobachtet werden (Sacher et al., 2015). LP wurden bei 67-97% aller Patienten mit rezidivierenden VTs registriert (Harada et al., 1997, Nakahara et al., 2010, Vergara et al., 2012, Tsiachris et al., 2015). Die Substratmodifikation mit dem Ziel der Eliminierung aller LAVAs und LP ist mit einem signifikant besseren klinischen Outcome und einer reduzierten Rezidivrate assoziiert (Jais et al., 2012, Di Marco et al., 2018). Deshalb wird dieser Ansatz aktuell als Teil eines kombinierten Endpunktes gemeinsam mit einer Nichtinduzierbarkeit der VT(s) berücksichtigt (Nührich et al., 2017).

### 2.2.3.3 Ultra-hochauflösendes Mapping

Im Jahr 1996 stellten Ben-Haim et al. eine neue Technologie vor, die es ermöglichte, 3D-elektroanatomische Maps des Herzens in Echtzeit zu kreieren und somit Arrhythmien im Rahmen der Katheterablation zielgerichteter zu behandeln (Ben-Haim et al., 1996). Schließlich konnten Nakagawa et al. mithilfe eines neuen 3D-Mapping-Systems mit einem 64-polaren Katheter erstmals ultra-hochauflösende Maps des rechten Atriums in einem Tiermodell erstellen (Nakagawa et al., 2012). Seitdem hat das ultra-hochauflösende Mapping während der Ablation Einzug in den klinischen Alltag erhalten. Es ermöglicht, automatisch 3D-elektroanatomische Maps mit vielfacher Dichte und Auflösung zu generieren und auf diese Weise Informationen über die Voltage und die Aktivierungssequenz der Arrhythmie darzustellen (Tung et al., 2011, Della Bella et al., 2012, Tschabrunn et al., 2016, Nährich et al., 2017). Durch die große Anzahl an akquirierten Mapping-Punkten innerhalb weniger Minuten ist eine exakte Illustration des arrhythmogenen Substrats realisierbar (Meyer, 2019). Determinanten der Auflösung sind die Elektrodengröße, die Interelektrodenabstand, der Winkel (die Orientierung des Katheters in Relation zur Oberfläche), der Vektor der einfallenden Wellenfront und die Filterung. Die genannten Parameter sind mit Variationen der bipolaren Voltage verbunden. Diese sind weniger in gesundem Myokard, welches für VTs durch eine Amplitude  $>1,0$  mV definiert wird und sich somit durch eine große Spanne auszeichnet, als vielmehr in pathologischem bedeutsam (Anter et al., 2015, Nährich et al., 2017). Die Ursache hierfür ist, dass die Fähigkeit, komplexe VT-Kanäle mit potentiell multiplen Ein- sowie Ausgängen zu erkennen, von einer exakten Messung der Voltage abhängt (Anter et al., 2015, Tschabrunn et al., 2016, Martin et al., 2018c). Narbenareale werden durch eine Voltage  $<0,1$  mV definiert, sodass sich bereits geringe Änderungen auf die Identifikation der Isthmen auswirken können (Nährich et al., 2017). Multielektrodenkatheter erlauben zudem eine akkurate, qualitativ bessere Echtzeit-Lokalisation einer größeren Anzahl abnormaler Elektrogramme, welche während des konventionellen Punkt-zu-Punkt-Mappings oftmals nicht erkannt werden (Tung et al., 2011, Della Bella et al., 2012, Viswanathan et al., 2017). Schließlich hilft das ultra-hochauflösende Mapping dabei, das Substrat detaillierter darzustellen sowie abnormale Potentiale mit geringer Amplitude zu lokalisieren (Münkler et al., 2019). Es kann die Erfolgsrate der VT-Ablation verbessern, da kritische Regionen optimaler identifiziert werden können (Meyer, 2019).

#### **2.2.3.4 Nutzen der Impedanz während der Ablation**

Um während einer Ablation adäquate, tiefe Läsionen zu generieren, ist eine ausreichende Wirklast, äquivalent zu einer hohen Impedanz, zwischen Katheter und Gewebe notwendig (Zheng et al., 2000, Sulkin et al., 2018, Gunawardene et al., 2019). Grundlegend hierfür ist ein angemessener Kontakt zwischen Elektrode und Myokard (Cao et al., 2002). Die Impedanz wird definiert als die lokal gemessene Voltage, dividiert durch den in diesem Areal angelegten, sinusförmigen Strom einer gegebenen Frequenz (Cinca et al., 1998). Sie stellt eine biophysikalische Eigenschaft des Herzens dar, welche durch intrinsische, strukturelle Charakteristika des Gewebes beeinflusst wird (Sperelakis und Hoshiko, 1961, Martin et al., 2018a). Im Jahr 1993 konnte die myokardiale Impedanz erstmals genutzt werden kann, um zwischen gesundem, ischämischem und narbigem Gewebe zu unterscheiden (Fallert et al., 1993). Nachfolgend stellte sich dar, dass diese in Narbenarealen niedriger als in vitalem Gewebe ist (Schwartzman et al., 1999). Da die Impedanz außerdem eine passive Eigenschaft des Myokards ist, wird ihre Messung im Gegensatz zur Voltage nicht durch Änderungen der kardialen Aktivierungssequenz beeinflusst (Tung et al., 2016, Amorós-Figueras et al., 2018, Martin et al., 2018a). Mehr als 20 Jahre später kann nun durch einen Ablations- und Mappingkatheter (IntellaNav MIFI OI™, Boston Scientific) mit drei Mini-Elektroden an seiner Spitze die Nutzung der LI realisiert werden (Shi et al., 2018). Bisherige Versuche, die GI zwischen einer Katheterelektrode und einer indifferenten Hautelektrode, äquivalent zum Kontakt zwischen Katheter und Gewebe, zu nutzen, hatten eingeschränkten Erfolg (Strickberger et al., 1994, Zheng et al., 2000, Martin et al., 2018a).

Eine erste klinische Studie des neuen Ablations- und Mappingkatheters zeigte nun eine Korrelation zwischen der maximalen Elektrogrammamplitude und der Baseline-LI ebenso wie dem maximalen LI-Abfall (Martin et al., 2018a). In einer experimentellen Vorarbeit war der LI-Abfall während der HFC-Applikationen prädiktiv für die entstehenden Läsionen (Sulkin et al., 2018). Ebenso korrelierte die LI mit der zugrunde liegenden Voltage (Gunawardene et al., 2019). Durch die Mini-Elektroden des Katheters können Verzerrungen im Potentialfeld, die zwischen benachbarten myokardialen Regionen generiert werden, gemessen werden. Dies ähnelt der Elektrolokalisation elektrischer Fische und trägt dazu bei, dass die LI als Äquivalent zur Wirklast Informationen über die elektrische Kopplung zwischen Katheter und Gewebe liefern kann (von der Emde et al., 1998, Martin et al., 2018a).

## **2.3 Definition supraventrikulärer Tachykardien**

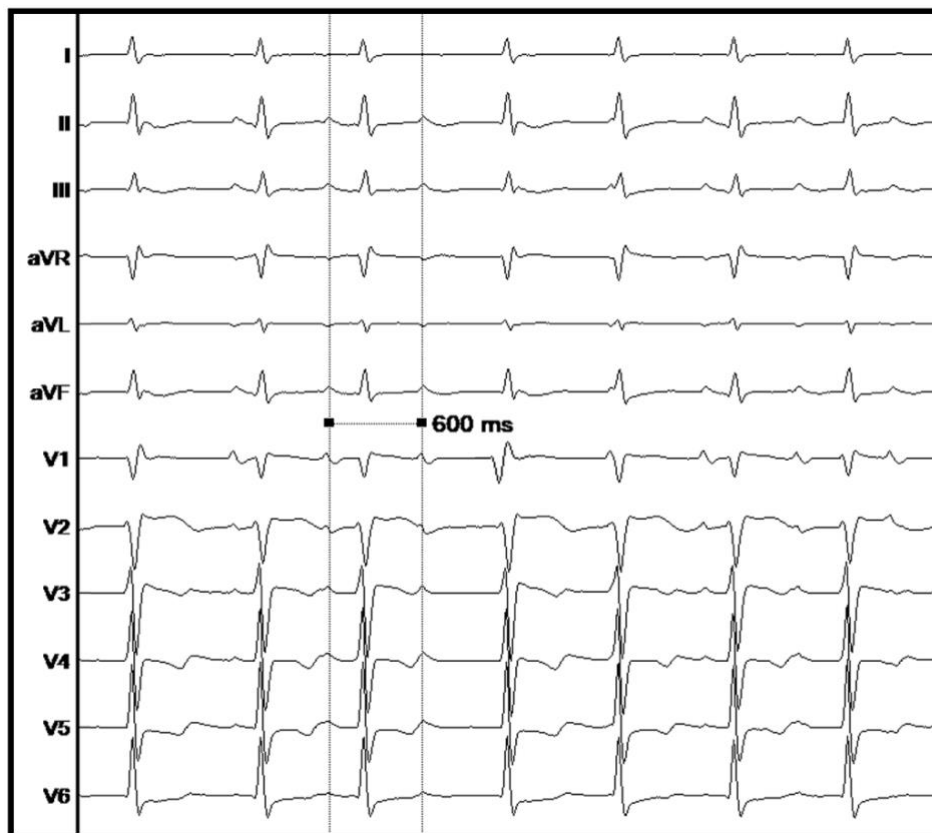
Eine supraventrikuläre Tachykardie (SVT) ist eine Rhythmusstörung mit einer Herzfrequenz  $>100/\text{min}$ , deren Ursprung oberhalb des His-Bündels liegt und die als Oberbegriff für diverse Arrhythmien wie Sinustachykardien, atriale Tachykardien (inklusive (multi-) fokalen Mechanismen), Makroreentrytachykardien (inklusive typischem Vorhofflattern), AV-Knoten-Reentry-Tachykardien und weitere, mit akzessorischen Leitungsbahnen assoziierte Tachykardien fungiert (Page et al., 2016). Der Fokus liegt nachfolgend auf intra-atrialen Reentry-Tachykardien (IARTs) bei EMAH-Patienten, welche als Makro-Reentry um ein nicht-leitendes oder stark anisotropes Hindernis definiert werden und die häufigste Arrhythmie in diesem Patientenkollektiv darstellen (Love et al., 2001, Baumgartner et al., 2020).

### **2.3.1 Epidemiologie und Klinik**

Angeborene Herzfehler treten bei ca. 0,5-1% aller Lebendgeborenen auf (Issa et al., 2019b). Eine längere Lebenserwartung aufgrund verbesserter chirurgischer Behandlungsmöglichkeiten sorgt dafür, dass beinahe 50% aller EMAH-Patienten während ihres Lebens mit dem Auftreten von SVTs konfrontiert werden (Bouchardy et al., 2009, Hernandez-Madrid et al., 2018, Baumgartner et al., 2020). Die Inzidenz korreliert mit der Komplexität des angeborenen Herzfehlers, der Art und dem Zeitpunkt der operativen Versorgung sowie dem Patientenalter (Hernandez-Madrid et al., 2018). Hierbei stehen IARTs im Vordergrund, da diese durch operative Inzisionen und kardiales Remodelling, hervorgerufen durch eine hämodynamische Belastung, begünstigt werden. Typischerweise manifestieren sie sich früher als in der Allgemeinbevölkerung und verursachen Palpitationen, Schwindel oder Dyspnoe (Issa et al., 2019b, Baumgartner et al., 2020). Von besonderer Bedeutung ist, dass das Auftreten einer atrialen Arrhythmie oftmals mit hämodynamischen Veränderungen wie einer Obstruktion oder Leckage des Baffles oder der Progression einer Herzklappen- bzw. Konduitstenose oder -insuffizienz korreliert (Issa et al., 2019b). Da die meisten, v.a. jungen Patienten eine normale AV-Knoten-Funktion haben, werden schnelle atriale Frequenzen 1:1 zum Ventrikel weitergeleitet und können auf diese Weise zu Synkopen oder einem SCD führen (Hernandez-Madrid et al., 2018, Baumgartner et al., 2020). Allgemein gesehen ist die Prognose von komplexen EMAH-Patienten, die sich mit rezidivierenden IARTs präsentieren, schlechter als die von Patienten ohne bzw. mit als mild klassifizierten

angeborenen Herzfehlern (z.B. Patienten mit einer dextro-Transposition der großen Arterien oder nach einer Fontan-Palliation im Vergleich zu jenen mit einem Atriumseptumdefekt) (Hernandez-Madrid et al., 2018). Im Verlauf ist das Auftreten dieser Arrhythmien mit einer erhöhten Inzidenz von Reoperationen, Schlaganfällen sowie einer progressiven Herzinsuffizienz verbunden (Meyer et al., 2010).

Die Diagnose einer IART kann mithilfe eines EKGs gestellt werden. Klassischerweise zeigt sich eine morphologisch im Vergleich zum SR veränderte P-Welle nahe dem Ende oder kurz nach der T-Welle. Typisch ist ebenfalls ein langes RP-Intervall, da der Rhythmus vom Atrium bestimmt wird und eine reguläre Weiterleitung zum Ventrikel erfolgt (Page et al., 2016). Bei komplexen EMAH-Patienten kann die Interpretation eines 12-Kanal-EKGs schwieriger sein, da die Signale der atrialen Tachykardien oftmals eine kleine Amplitude aufweisen. Diese Arrhythmien können bei einer normalen ventrikulären Frequenz und einem nur marginal irregulären Rhythmus übersehen werden (Hernandez-Madrid et al., 2018). Ein beispielhaftes EKG einer IART wird in Abbildung 9 gezeigt.



**Abbildung 9: Morphologie einer intra-atrialen Reentry-Tachykardie.**

Es zeigt sich eine intra-atriale Reentry-Tachykardie, die während einer Hochfrequenzstrom-Katheterablation spontan aufgetreten ist und der klinischen Tachykardie des Patienten entsprach. Die Zykluslänge beträgt 600 ms.

### 2.3.2 Pathophysiologische Grundlagen

IARTs werden zunehmend nach einer operativen Korrektur angeborener Herzfehler beobachtet, oftmals mit einer Latenz von 10 bis 15 Jahren. Bei den zugrunde liegenden Substraten handelt es sich häufig um Areale mit vorbestehenden Abnormalitäten der intra-atrialen Geschwindigkeit, Wundnähte, Narbengewebe und prothetisches Material. Ein stabiler Reentry kann allerdings auch um anatomische Hindernisse wie die Vena cava und die AV-Klappen-Annuli kreisen. Mehr als 60% aller IARTs sind mit dem cavotrikuspidalen Isthmus assoziiert (Hernandez-Madrid et al., 2018). Weitere häufig beobachtete Reentry-Tachykardien stehen entweder in Beziehung zu einer lateralen Atriotomie-Narbe oder einem septalen Patch (Issa et al., 2019b). Jedoch treten insbesondere bei Vorliegen schwerwiegender angeborener Herzfehler ebenso wie nach früheren Maze-Operationen oder Ablationen auch atypische Reentry-Tachykardien auf (Ueda et al., 2013).

Die hohe Inzidenz von IARTs bei EMAH-Patienten ist auf ein komplexes Zusammenspiel aus einer Dilatation des Atriums, resultierend aus postoperativen, hämodynamischen Gewebeveränderungen, sowie atrialem Narbengewebe, eine Konsequenz von chirurgisch-hervorgerufenem Gewebetrauma mit nachfolgenden, fibrotischen Umbauprozessen, zurückzuführen (Love et al., 2001).

Beispielhaft an einer IART um eine laterale Atriotomie-Narbe, zumeist definiert durch eine superoinferiore Achse, erklärt, bedeutet dies, dass der Ort, die Länge und Orientierung der Inzisionen ebenso wie potentielle Lücken in der elektrischen Fortleitung wichtige Determinanten der Arrhythmogenität sind. Das zentrale Hindernis schließt oftmals nicht nur die Narbe selbst ein, sondern auch einen funktionellen Block, der das Hindernis um die Vena cava superior erweitert und die exakte Identifizierung während der Katheterablation erschwert (Issa et al., 2019b). Allgemein gesehen ermöglicht ein günstiges Verhältnis zwischen der totalen Länge des Reentries und Arealen mit „slow conduction“ als arrhythmogenem Substrat die Aufrechterhaltung diverser atrialer Arrhythmien. Wie bereits ausführlich für narbenassoziierte VTs beschrieben, ist eine pathophysiologische Voraussetzung hierfür, dass der resultierende Reentry auf anatomischer Ebene größer als die Erregungswelle, bestehend aus Fortleitungszeit und Refraktärzeit, ist (Waldo, 1990). Bisher wurde die Bedeutsamkeit beider Faktoren, namentlich der Pfadlänge und der Geschwindigkeit atrialer Reentry-Tachykardien, ebenso wie ihre klinische Relevanz in einem Kollektiv von EMAH-Patienten noch nicht näher beleuchtet.



## **2.4 Behandlung supraventrikulärer Tachykardien**

Die Akuttherapie anhaltender SVTs bei EMAH-Patienten besteht primär aus der elektrischen Kardioversion und intravenösen Gaben verschiedener Antiarrhythmika (Hernandez-Madrid et al., 2018). Da die Akuttherapie nicht im Fokus unserer Studie steht, ist sie nicht Gegenstand der folgenden Ausführungen.

Als Langzeittherapie stehen sowohl ein medikamentöser Ansatz als auch die HFC-Katheterablation im Vordergrund. Ergänzend kann eine Device-Therapie zur Verwendung kommen, welche anschließend jedoch nicht näher thematisiert wird.

### **2.4.1 Medikamentöse Therapie**

Antiarrhythmika der Klassen Ic und III sind bei ungefähr 50% aller EMAH-Patienten effektiv, da sie die Frequenz von IARTs verlangsamen können, ohne die AV-Überleitung zu blockieren. Amiodaron kann zur Rezidivprophylaxe bei EMAH-Patienten mit einer systemischen ventrikulären Dysfunktion, einer Hypertrophie des systemischen Ventrikels oder einer koronaren Herzkrankheit in Erwägung gezogen werden, wenn eine Katheterablation nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. Aufgrund seiner bereits aufgeführten Nebenwirkungen sollte es jedoch mit besonderer Vorsicht bei Vorliegen zyanotischer, angeborener Herzfehler wie einer Fallot-Tetralogie verwendet werden. Weiterhin sind die genannten Antiarrhythmika mit relevanten negativ-inotropen sowie -dromotropen Effekten assoziiert, sodass eine Langzeittherapie – v.a. bei jungen EMAH-Patienten – nicht empfohlen wird (Hernandez-Madrid et al., 2018, Baumgartner et al., 2020).

### **2.4.2 Hochfrequenzstrom-Katheterablation**

Wie bereits für VTs ausgeführt, stellt die Katheterablation auch bei vorliegenden SVTs die einzige potentiell kurative Therapie dar und nimmt einen hohen Stellenwert ein, um u.a. einer Tachymyopathie vorzubeugen (Meyer et al., 2010). Gemäß der ESC-Leitlinien zur Behandlung von EMAH-Patienten wird die Katheterablation mit einer Klasse I-Indikation bei als mild klassifizierten, angeborenen Herzfehlern und symptomatischen, anhaltenden, rezidivierenden SVTs (AV-Knoten-, AV-Reentry-Tachykardie, fokale atriale Tachykardie, IART) oder wenn eine potentielle Korrelation zu einem SCD besteht, gegenüber einer langfristigen, medikamentösen Therapie präferiert.

Eine Klasse IIa-Empfehlung besteht bei moderaten und schwerwiegenden Herzfehlern, sofern die Prozedur in erfahrenen Kliniken durchgeführt werden kann (jeweils Evidenzlevel C) (Baumgartner et al., 2020).

Da die verschiedenen Mapping-Techniken bereits umfassend beleuchtet wurden, liegt der folgende Schwerpunkt auf dem ultra-hochauflösenden 3D-Mapping, welchem im Rahmen der SVT-Ablation insbesondere bei Patienten mit einem komplexen, arrhythmogenen Substrat, wie es die EMAH-Patienten in unserer Studie aufweisen, eine besondere Bedeutung zukommt. Diverse substratbasierte Ansätze sowie ein neuer Annotationsalgorithmus, der während des Aktivierungs-Mappings verwendet werden kann, ermöglichten in den letzten Jahren die detaillierte Darstellung atrialer Reentry-Mechanismen (Alken et al., 2019, Martin et al., 2019b, Moore et al., 2019, Alken et al., 2020). Diese Technologien vereinfachen eine schnelle und präzise Lokalisierung von Korridoren mit „slow conduction“ sowie eine umfassende Charakterisierung des gesamten Reentry-Pfades (Moore et al., 2019, Martin et al., 2019b). Auf diese Weise hat ultra-hochauflösendes Mapping das Potential, wichtige Parameter des Reentry-Kreislaufes, welche essentiell für ein tiefgreifendes Verständnis der Pathogenese von IARTs bei EMAH-Patienten sein können, in der Vergangenheit aufgrund fehlender bzw. nicht ausreichend exakter Technologien jedoch nicht näher untersucht werden konnten, zu identifizieren und somit möglicherweise das klinische Outcome, auch von komplexen Patientenkollektiven, zu verbessern (Alken et al., 2020).

## **2.5 Ziel der Arbeit**

Im Rahmen einer systematischen Analyse von 65 VT- sowie 85 SVT-Ablationen sollte die Bedeutsamkeit des ultra-hochauflösenden, 3D-elektroanatomischen Mappings bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung bzw. mit angeborenen Herzfehlern und komplexen Reentry-Tachykardien untersucht werden. Die definierten Ziele dieser Arbeit waren:

- (1) Kategorisierung von lokalen abnormalen Elektrogrammen für eine spezifische Substratcharakterisierung im Rahmen der VT-Ablation
- (2) Evaluation der Eignung der LI im Vergleich zur GI für das Substrat-Mapping und das Monitoring einer effektiven VT-Ablation
- (3) Exploration von anatomischen und funktionellen Charakteristika atrialer Reentry-Tachykardien bei EMAH-Patienten

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studienpopulation**

In der vorliegenden Untersuchung wurden zunächst 65 VT-Katheterablationen, die mit dem ultra-hochauflösenden 3D-Mapping-System Rhythmia™ (Boston Scientific) in der Elektrophysiologie der Klinik und Poliklinik für Kardiologie des Universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg zwischen Dezember 2015 und Mai 2018 durchgeführt wurden, analysiert.

Um die Bedeutung des ultra-hochauflösenden Mappings auch bei Patienten mit einem komplexen, arrhythmogenen Substrat im Vorhof bewerten zu können, wurden in einer anschließenden multizentrischen Untersuchung 85 konsekutive SVT-Ablationen bei EMAH-Patienten, basierend auf ultra-hochauflösendem, 3D-elektroanatomischem Mapping, die zwischen Februar 2017 und September 2020 im UCLA Cardiac Arrhythmia Center sowie im Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg durchgeführt wurden, eingeschlossen.

Die retrospektive Erfassung und Analyse der Daten des Patientenkollektivs aus Arztbriefen, Untersuchungsbefunden und der elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) wurden mithilfe eines Protokolls, das zuvor von den lokalen institutionellen Ethikkommissionen bewilligt und unter Einhaltung der Deklaration von Helsinki verwirklicht wurde, realisiert. Alle Patienten haben vor der Durchführung der EPU ihr schriftliches Einverständnis gegeben.

In Voruntersuchungen wurden eine Myokardischämie, eine Hyperthyreose und ein Elektrolytungleichgewicht als mögliche Trigger der Arrhythmie ausgeschlossen.

### **3.2 Elektrophysiologische Untersuchung**

Sofern kein aktuelles Echokardiogramm vorlag, wurde zunächst eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt, um die globale kardiale Funktion ebenso wie die vorliegende Anatomie zu beurteilen und intrakardiale Thromben auszuschließen. Die EPU erfolgte unter kontinuierlicher Sedierung durch intravenöse Gaben von Propofol (2 mg/ml, B. Braun, Melsungen, Deutschland) und Fentanyl (0,1 mg/ml, Rotexmedica, Trittau, Deutschland). Nach üblicher Vorbereitung inklusive Desinfektion, steriler Abdeckung und Lokalanästhesie mit Lidocain 1% wurden in Seldingertechnik die Katheter über 6-F bzw. 8-F Ultimium-Schleusen (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) nach Punktion der rechten bzw. linken Vena femoralis platziert.

Im Rahmen aller VT-Ablationen wurde ein 6-F quadripolarer Diagnostikkatheter im rechtsventrikulären Apex positioniert, um die VT zu Beginn der Prozedur mit programmierter ventrikulärer Stimulation nach einem fixierten Protokoll mit zwei verschiedenen CL und bis zu drei Extrastimuli von zwei unterschiedlichen rechtsventrikulären Orten bis zum Erreichen der effektiven ventrikulären Refraktärzeit zu induzieren. Mehrheitlich handelte es sich hierbei um den Inquiry™ Diagnostikkatheter (5 mm Elektrodenabstand; St. Jude Medical).

Die induzierte VT wurde als klinische VT definiert, wenn die CL $\pm$ 20 ms und die Morphologie vorherigen Aufnahmen aus einem 12-Kanal-EKG und/oder einer Device-Abfrage entsprachen (Stevenson et al., 2008, Issa et al., 2019a). Falls von der induzierten VT kein 12-Kanal-EKG vorlag, sie jedoch in Bezug auf Frequenz und intrakardiale Elektrogrammcharakteristika einer spontanen, vom ICD detektierten VT ähnelte, wurde diese als mutmaßlich klinische VT bezeichnet.

Ein 6-F Diagnostikkatheter (Inquiry™, St. Jude Medical) im Koronarvenensinus (CS) diente als Referenz für das 3D-Mapping-System Rhythmia™ (Boston Scientific). Ein gekühlter 3,5-mm-tip Mapping- und Ablationskatheter (Thermocool®, D- oder F-Typ, 2-5-2 mm Interelektrodenabstand; Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA oder IntellaNav MIFI OI™; Boston Scientific) und ein expandierbarer, 64-polarer Mini-Basket-Katheter (Orion™, Boston Scientific), der sich aus acht Nitinol-Splines mit jeweils acht Elektroden zusammensetzt (2,5 mm Interelektrodenabstand, 0,4 mm<sup>2</sup> Elektrodenfläche), wurden entweder über einen transseptalen Zugang mithilfe einer fixierten, lang-gebogenen Schleuse (SL0, 8-F; St. Jude Medical; für den Ablationskatheter) und einer langen steuerbaren Schleuse (Agilis large curl, 8,5-F; St. Jude Medical; für den Mini-Basket-Katheter) oder über einen retrograden Zugang über die Aortenklappe (9-F; Terumo, Leuven, Belgien) in den LV eingeführt. Für einen epikardialen Zugang wurde eine steuerbare Schleuse (Agilis Epi; St. Jude Medical) verwendet.

Nach ausführlicher Darstellung der EPU bei induzierbaren VTs werden im Folgenden die Unterschiede bei vorliegenden SVTs mit besonderem Bezug auf die Anatomie der in diese Studie eingeschlossenen EMAH-Patienten erläutert.

In Fällen ohne anatomischen Zugriff auf den CS wurde der Referenz-Katheter (Inquiry™, St. Jude Medical; oder Dynamic DECA, Bard Electrophysiology, Boston Scientific) entweder in der Pulmonalarterie oder innerhalb des pulmonalvenösen

Atriums platziert (Moore et al., 2019). Von besonderer Bedeutung in unserem Kollektiv ist ebenfalls, dass eine trans-baffle Punktion durchgeführt wurde, um nach Mustard- bzw. Senning-Operation oder bei Fontan-Patienten mit extrakardialem Konduit Zugriff auf das venöse Atrium zu erlangen (Moore et al., 2020).

Während der gesamten Prozedur erfolgte ein kardiovaskuläres Monitoring mittels Pulsoxymetrie, einem 12-Kanal-Oberflächen- und einem intrakardialen EKG sowie einer invasiven Blutdruckmessung über die rechte Arteria femoralis zur Beurteilung der hämodynamischen Toleranz der induzierten Arrhythmie. Eine hämodynamische Instabilität wurde als ein mittlerer arterieller Druck  $<50$  mmHg definiert (Novak und Hajjar, 2010, Miller et al., 2013).

Weiterhin wurde nach Einbringen des Mini-Basket-Katheters intravenös unfraktioniertes Heparin verabreicht, um intraprozedural eine aktivierte Gerinnungszeit von mindestens 300 s sicherzustellen. Defibrillationspatch-Elektroden ermöglichten bei Bedarf eine Kardioversion oder Defibrillation.

Nach Beendigung der EPU erfolgten die Entfernung der Schleusen, die manuelle Kompression der Punktionsstelle, der Gefäßverschluss mittels Angio-Seal™ und gegebenenfalls die Reaktivierung der antitachykarden Device-Therapie. Zum routinemäßigen Ausschluss eines Perikardergusses wurde direkt postprozedural eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt.

### **3.3 Ultra-hochauflösendes 3D-Mapping**

#### **3.3.1 Technische Grundlagen des Mapping-Systems Rhythmia™**

Das elektroanatomische Mapping-System Rhythmia™ (Boston Scientific) ermöglicht eine detaillierte 3D-Rekonstruktion des Herzens und eine farbkodierte Illustration der kardialen Erregungsausbreitung.

Die Grundlage dieses Hybridlokalisierungssystems ist eine Kombination aus magnetischer und Impedanz-basierter Ortung. Das magnetische Feld wird mithilfe eines Generators, der sich unter dem Herzkathetertisch befindet, erzeugt und ist in der Lage, navigationsaktivierte Katheter mit einer Genauigkeit von 1 mm zu lokalisieren (Mantziari et al., 2015). Der 64-polare, bidirektional steuerbare Mini-Basket-Katheter verfügt über einen magnetischen Sensor an seiner Spitze, der es erlaubt, die durch Katheterbewegungen hervorgerufenen Spannungsänderungen zu messen, den Katheter zu orten und simultan im elektroanatomischen 3D-Modell

des Herzens darzustellen. Dieser Vorgang wird durch einen Referenz-Katheter im CS – bzw. bei den hier eingeschlossenen EMAH-Patienten teilweise in einer anderen Lokalisation – und eine auf dem Rücken des Patienten befestigte Elektrode als Magnetfeldlokalisationsreferenz ermöglicht (Pathik et al., 2017).

Zusätzlich dient die Impedanzmessung an jeder der Elektroden mit einer Exaktheit von 2 mm der Ortung und Visualisierung von Kathetern, welche wie der hier genutzte Ablationskatheter nicht mit einem Magnetsensor ausgestattet sind (Mantziari et al., 2015, Anter et al., 2016a). Die Kombination des Impedanzfeldes mit den magnetischen Koordinaten verbessert so die Exaktheit des resultierenden impedanzbasierten Maps (Mantziari et al., 2015, Ellermann et al., 2018).

Durch den Gebrauch eines Multielektrodenkatheters werden gleichzeitig multiple intrakardiale Elektrogramme aufgezeichnet und die Geschwindigkeit, Dichte und Auflösung des Mappings verbessert (Aziz und Tung, 2018). Zusätzlich werden die elektrischen Signale in jeder Katheterposition erfasst, farblich kodiert auf das anatomische Modell übertragen und dadurch die Mechanismen der Arrhythmie visuell dargestellt (Mantziari et al., 2015).

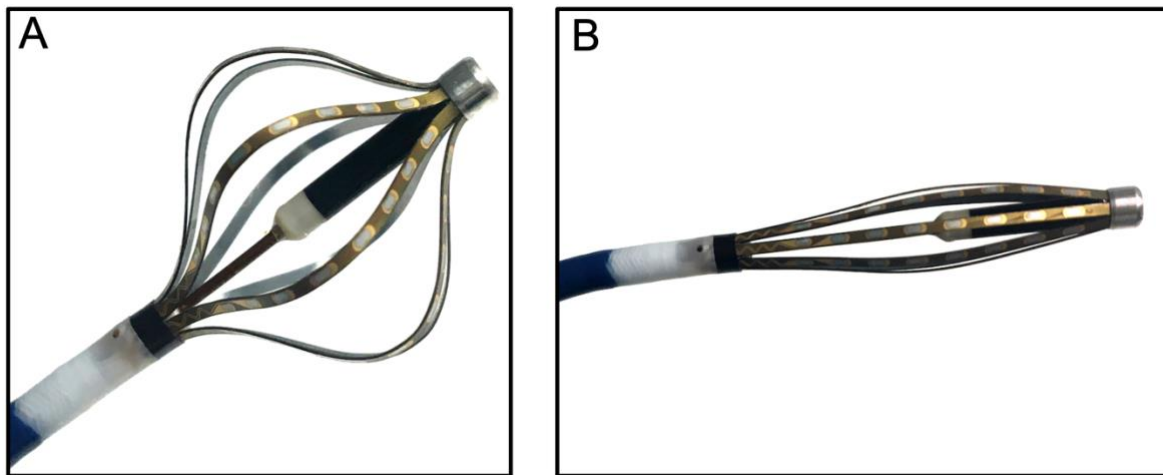
### **3.3.2 Durchführung des ultra-hochauflösenden 3D-Mappings**

#### **3.3.2.1 Ventrikuläre Tachykardien**

Die ultra-hochauflösenden Maps sind durch den Mini-Basket-Katheter entstanden und wurden anschließend in Arealen, die für diesen schwierig zugänglich waren, mit dem Ablationskatheter verifiziert und vervollständigt. Wie in Abbildung 10 demonstriert, kann der Mini-Basket-Katheter in unterschiedlichen Winkeln aufgestellt werden. Der erreichbare Durchmesser liegt zwischen 3-22 mm und beträgt während des Mappings üblicherweise 18 mm (Latcu et al., 2017).

Heparinisierte Kochsalzlösung (1 U/ml) wurde mit einer Flussrate von 1 ml/min durch das zentrale Lumen des Katheterschafts infundiert, um die Entstehung eines Thrombus zu verhindern (Nakagawa et al., 2012).

Zunächst wurde ein elektroanatomisches Substrat-Map des Ventrikels erstellt. Wann immer die VT induzierbar war und hämodynamisch toleriert wurde, wurde ein zusätzliches Aktivierungs-Mapping durchgeführt, der zugrunde liegende Mechanismus klassifiziert und der kritische Isthmus lokalisiert. Bei hämodynamisch instabilen VTs war es das Ziel, wiederholt für kurze Episoden zu mappen.



**Abbildung 10: Darstellung des Mini-Basket-Katheters.**

Der expandierbare Mini-Basket-Katheter (Orion™, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) setzt sich aus 8 Splines mit jeweils 8 Elektroden zusammen (2,5 mm Interelektrodenabstand, 0,4 mm<sup>2</sup> Elektrodenfläche) und kann in unterschiedlichen Winkeln aufgestellt werden. Der Durchmesser kann von 3-22 mm reichen und beträgt während des Mappings, wie in (A) dargestellt, für gewöhnlich 18 mm. In (B) ist der Mini-Basket-Katheter auf einen Durchmesser von 3 mm zusammengeklappt.

Alle Voltage-Maps wurden im SR, während CS- oder ventrikulärer Stimulation erstellt. Sie wurden als komplett angesehen, wenn die gesamte Kammeranatomie mit dem bestmöglichen Kontakt zwischen Elektrode und Gewebe rekonstruiert wurde und die Narbengrenzen eindeutig definiert werden konnten. Zur Abgrenzung der Narbe wurden eine lokale bipolare (Spitze des Mappingkatheters in Beziehung zur Ringelektrode) endokardiale Voltage von 0,1-1 mV (dichte Narbe <0,1 mV, Grenzzone 0,1-1,0 mV, vitales Gewebe >1,0 mV) und eine unipolare endokardiale Voltage von <4,5 mV mit individueller Anpassung gewählt (Viswanathan et al., 2017, Nährich et al., 2017). In Übereinstimmung mit vorherigen Studien wurde in Bezug auf die unipolare Voltage keine weitere Einteilung vorgenommen (Hutchinson et al., 2011). Als unipolare Referenzelektrode diente das „Wilson Central Terminal“.

Bei Gebrauch des neuen Mini-Elektroden-Ablationskatheters (Boston Scientific) wurde die bipolare Voltage an dessen Spitze als zusätzlicher Parameter für die Substratcharakterisierung mit identischen Grenzwerten wie bei Verwendung des Mini-Basket-Katheters gemessen. Bipolare Elektrogramme wurden mit einer Filterung von 30-300 Hz registriert und ein Kerbfilter auf 50 Hz festgelegt (Anter et al., 2016b, Schaeffer et al., 2016). Der Kontakt zwischen dem Katheter und der Myokardwand wurde durch die Durchleuchtung, die Amplitude des lokalen Signals und das tastbare Feedback überprüft (Piorkowski et al., 2009).

Lokale Elektrogramme in Low-Voltage-Regionen wurden mithilfe des „virtual probe“-Tools des Mapping-Systems analysiert. Nach Komplettierung des Substrat-Maps wurden die gewonnenen Daten mithilfe von Isochronen in 10 ms-Intervallen dargestellt (Nührich et al., 2017). „Slow conduction“ wurde als „crowding“ in einem isochronalen Map definiert (Irie et al., 2015).

Das 3D-Mapping-System hat die Aktivierung der Arrhythmie im Ventrikel dargestellt, indem es die lokale Aktivierungssequenz an verschiedenen Orten in Relation zu einer stabilen Referenz gemessen und die daraus folgenden Informationen in einem farbkodierten Map präsentiert hat (Luther et al., 2017). Die Farbskala wurde angepasst, um eine optimale Analyse der Aktivierung jeder VT zu gewährleisten (Nührich et al., 2017). Aktivierungs-Maps wurden als komplett angesehen, wenn mindestens 90% der CL gemappt wurden (Anter et al., 2016b).

Die Messung des lokalen Aktivierungsverlaufs wurde automatisch vom System durchgeführt und basierte auf uni- und bipolaren Elektrogrammsignalen, um Far-Field-Signale zu reduzieren (Nakagawa et al., 2012, Luther et al., 2017).

Die Annotation von Elektrogrammen wurde kontinuierlich vom Mapping-System vollzogen und basierte auf folgenden standardisierten Akzeptanzkriterien:

- (1) Stabilität der relativen Zeit der Referenzelektrogramme  $\pm 5$  ms
- (2) Atmung: Automatische Registrierung durch das System; ein Ausschlag, der über das Maximum der Inspirationsbewegung hinausgeht und durch eine Änderung der Impedanz der EKG-Elektroden erfasst wird, wird gefiltert
- (3) Stabilität der Elektrodenposition (Katheterstabilität): 2-3 mm
- (4) Metrischer Vergleich der EKG-Morphologie in den VT-Maps.

Die Kriterien wurden individualisiert angepasst, um eine optimale automatische Erkennung und Aufnahme von Elektrogrammen in den Datensatz des Maps und eine Filterung von Stimulationsartefakten zu ermöglichen (Nührich et al., 2017).

Die Aktivierungszeit der Elektrogramme beruhte auf der maximal negativen delta voltage/delta time (dV/dT) des unipolaren und auf der maximalen Amplitude des bipolaren Signals. Bei Elektrogrammen mit multiplen Potentialen berücksichtigte das System auch die Aktivierungssequenz der umgebenden Signale und annotierte sie entsprechend (Nakagawa et al., 2012, Latcu et al., 2017, Luther et al., 2017).



Im Fall eines Missverhältnisses zwischen der Aktivierungszeit und den Potentialen der Umgebung wurde dieser Punkt im Map grau hinterlegt (Latcu et al., 2017, Ellermann et al., 2018). Die Rauschfilterung erlaubte eine Untergrenze von 0,01 mV (Nakagawa et al., 2012).

Nach Vervollständigung der 3D-Maps wurden folgende Charakteristika analysiert:

- (1) Narbenausbildung im Voltage-Map,
- (2) Aktivierung im SR oder während stimuliertem Rhythmus und Areale mit „slow conduction“,
- (3) Areale mit abnormalen Elektrogrammen und, wenn möglich,
- (4) die Aktivierungssequenz während der laufenden VT.

Ein zusätzliches Entrainment- oder Pace-Mapping wurde individuell abgewogen.

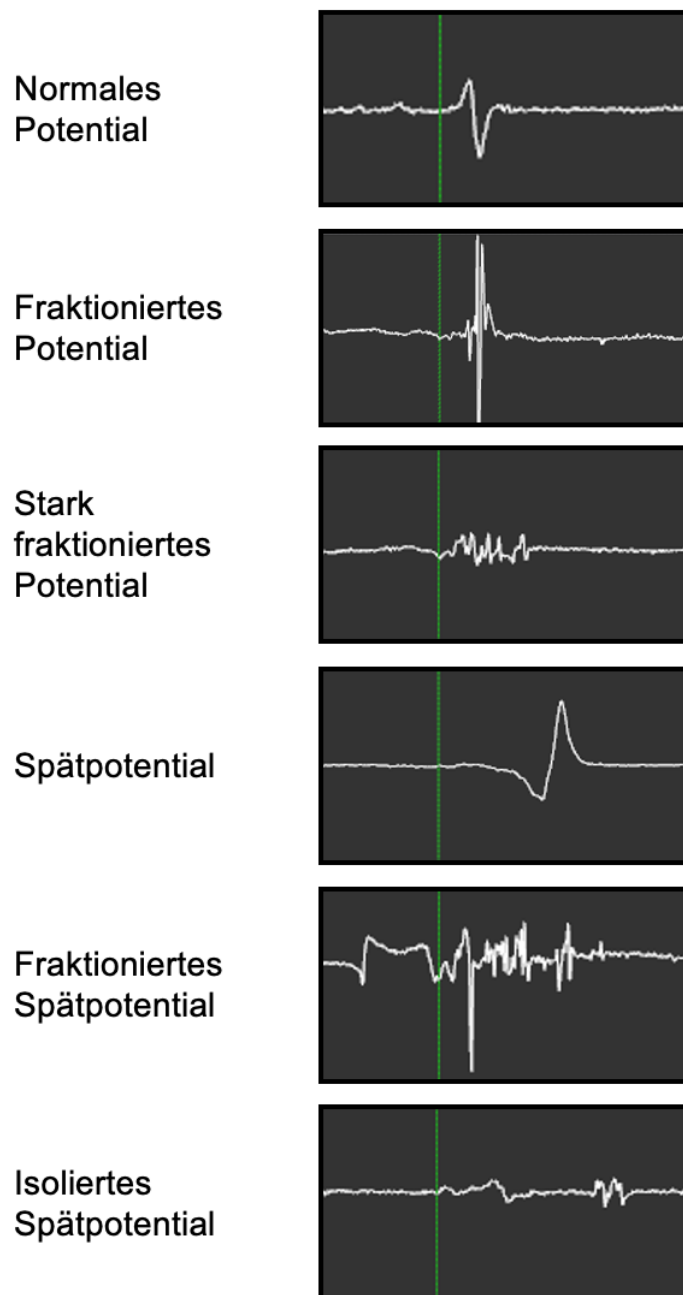
### **3.3.2.2 Supraventrikuläre Tachykardien**

Auch das ultra-hochauflösende SVT-Mapping wurde, wie bereits detailliert beschrieben, mit dem Mini-Basket-Katheter durchgeführt. Der Fokus dieser Analyse lag auf den erstellten Aktivierungs-Maps, sodass nachfolgend die Kategorisierung aller SVTs im Vordergrund steht. Multiple-loop-IARTs wiesen mindestens zwei unabhängige, aktive Reentry-Kreisläufe, die sich einen gemeinsamen Isthmus teilen und die gesamte CL beinhalten, auf (Takigawa et al., 2019). Dual-loop-IARTs wurden definiert, wenn eine gleichzeitige Wellenfrontausbreitung um zwei zentrale Hindernisse in entgegengesetzte Richtungen gezeigt werden konnte (Mantziari et al., 2019). Single-loop-IARTs wurden als kontinuierliche atriale Aktivierung, welche sich um ein zentrales Hindernis ausbreitet und die gesamte CL umfasst, beschrieben (Takigawa et al., 2018). Fokale atriale Tachykardien breiteten sich per Definition von einer diskreten Lokalisation mit zentrifugaler Aktivierung aus (Schaeffer et al., 2016). Andere Formen von SVTs wurden mithilfe konventioneller, elektrophysiologischer Kriterien diagnostiziert (Ueda et al., 2013).

Zur Substratcharakterisierung wurden eine Voltage  $<0,05$  mV als dichte Narbe und Werte zwischen 0,05 und 0,5 mV als Grenzzone angesehen (Moore et al., 2019).

## **3.4 Ermittlung abnormaler Elektrogramme**

Die Beurteilung der Elektrogramme bei allen VTs wurde retrospektiv unabhängig voneinander von zwei Untersuchern ausgeübt. Die aufgeführten Charakteristika zur Klassifikation abnormaler Elektrogramme werden in Abbildung 11 dargestellt.



**Abbildung 11: Spezifische Elektrogrammcharakteristika während des Substrat-Mappings ventrikulärer Tachykardien.**

Es werden bipolare Aufnahmen der verschiedenen Gruppen abnormaler Elektrogramme von einem multipolaren Mapping-Katheter mit 0,4 mm<sup>2</sup> Elektrodenfläche und 2,5 mm Interelektrodenabstand gezeig. Die grüne Linie repräsentiert den Trigger-Marker des Mapping-Systems (maximaler QRS-Komplex während des Substrat-Mappings). Die Gruppe „Fraktionierte Potentiale“ wurde durch ein Minimum von 5 Fraktionierungen definiert und beinhaltete deshalb auch Elektrogramme mit stärkerer Fraktionierung – gleichermaßen beinhaltete die Gruppe „Spätpotentiale“ alle Elektrogramme mit Aktivierung nach dem QRS-Ende. „Stark fraktionierte Potentiale“ hatten ein Minimum von 10, „fraktionierte Spätpotentiale“ von 5 Fraktionierungen (Anter et al., 2016b). Bei „isolierten Spätpotentialen“ war ein isoelektrisches Intervall von mindestens 20 ms notwendig (Bogun et al., 2006a, Tsiachris et al., 2015).

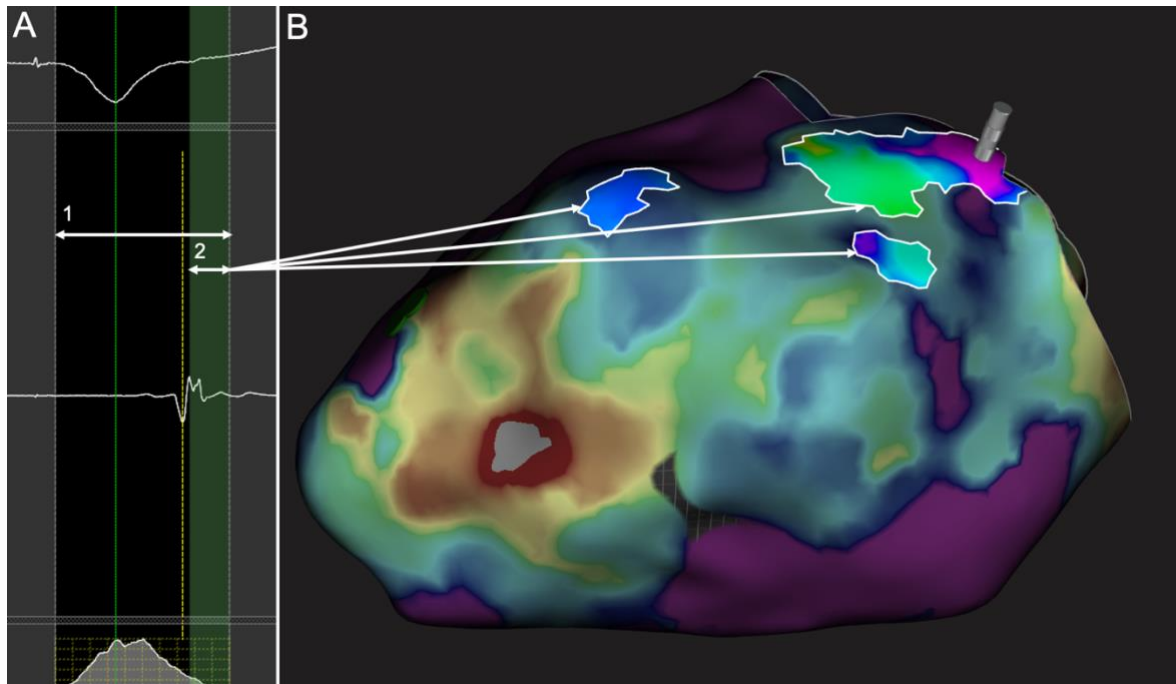
Die Gruppe „Fraktionierte Potentiale“ (FrP) wurde durch ein Minimum von 5 Fraktionierungen definiert und beinhaltete deshalb auch Elektrogramme mit stärkerer Fraktionierung (Anter et al., 2016b). „Stark fraktionierte Potentiale“ (hFrP) kennzeichneten sich durch mindestens 10 Fraktionierungen.

Gebiete mit fraktionierten Potentialen wurden mithilfe des Software-Algorithmus Lumipoint™, der Maps automatisch innerhalb eines speziellen „window of interest“ analysiert, lokalisiert. Er wurde mit dem Ziel entwickelt, die gesamte Elektrogrammabfolge inklusive aller Near- und Far-Field-Signale zu untersuchen und Abnormalitäten sowie den Isthmus eines VT-Reentries exakt zu identifizieren (Martin et al., 2018b). Die folgenden Lumipoint™-Algorithmen wurden verwendet:

- (1) Das „activation search-Feature“: Es hebt Regionen, die Elektrogramme beinhalten, welche eine Aktivität in der „time-of-interest“ zeigen, im Map hervor.
- (2) Das „complex activation-Feature“: Es hebt Regionen, die sowohl eine Aktivierung in der „time-of-interest“ zeigen als auch multiple Aktivierungskomponenten aufweisen, im Map hervor.
- (3) Das „Skyline graph-Feature“: Es spiegelt die relative Fläche der depolarisierenden Region zu einem festgelegten Zeitpunkt innerhalb des Mapping-Fensters wider. Ein hoher Wert auf der y-Achse bedeutet hierbei, dass ein größerer Anteil des Ventrikels Aktivierung zeigt.
- (4) Das „split activation-Feature“: Es hebt Regionen, welche eine diskontinuierliche Aktivierung vorweisen, im Map hervor.
- (5) Das „trend tool“: Es zielt auf die Identifizierung von Lücken in gesetzten linearen Läsionen ab (Martin et al., 2018b).

Gleichermaßen beinhalteten „Spätpotentiale“ (LP), welche durch eine Anpassung des zweiten „window of interest“ auf den Zeitabschnitt nach dem QRS-Komplex detektiert und manuell überprüft wurden, alle niederamplitudigen Elektrogramme, die ausschließlich oder teilweise nach Beendigung des QRS-Komplexes auftraten (siehe Abbildung 12).

Als „Fraktionierte Spätpotentiale“ (frLP) wurden Signale mit mindestens 5 Fraktionierungen bezeichnet, deren Aktivierung auch nach Beendigung des QRS-Komplexes andauerte. „Isolierte Spätpotentiale“ (iLP) waren per Definition durch ein isoelektrisches Intervall von mindestens 20 ms vom primären ventrikulären Elektrogramm separiert (Bogun et al., 2006a, Tsiachris et al., 2015).



**Abbildung 12: Automatisierte Erkennung von Spätpotentialen.**

Bipolares linksventrikuläres Voltage-Map und zugehöriges Elektrogramm (A) in zwei „windows of interest“ (1,2). Nach Anpassung des zweiten (grünen) „window of interest“ (2) auf den Zeitabschnitt nach dem QRS-Komplex werden nur Gebiete mit Elektrogrammen innerhalb dieses Zeitfensters hervorgehoben (B).

Wenn ein Aktivierungs-Mapping möglich war und der Reentry-Mechanismus vollständig identifiziert werden konnte, wurden die Elektrogramme im SR oder während stimuliertem Rhythmus im kritischen Gebiet des Reentries detailliert überprüft.

Die Ausmaße der Regionen mit abnormalen Elektrogrammen, LV- und Low-Voltage-Gebiete wurden bei allen Patienten, bei denen ein komplettes Substrat-Map vorlag, mithilfe des integrierten Messwerkzeuges ermittelt. Zwei Zonen mit einem Abstand von maximal 0,5 cm wurden als kontinuierlich beschrieben.

### 3.5 Messung der Impedanz

Im Rahmen von 28 VT-Ablationen innerhalb des Studienzeitraums wurde die LI mit dem Ablations- und Mappingkatheter (IntellaNav MIFI OI™, Boston Scientific), der über drei gleichmäßig angeordnete Mini-Elektroden an seiner distalen Spitze verfügt, erfasst (siehe Abbildung 13). Jede Mini-Elektrode hat einen Durchmesser von 0,8 mm und der Abstand zwischen dem Mittelpunkt jeder dieser Mini-Elektroden und der Katheterspitze beträgt 2 mm (Sulkin et al., 2018).

Sie ermöglichen ein hochsensitives Mapping und verfügen über einen Direct Sense™-Algorithmus zur Ermittlung der LI des Gewebes an der distalen Elektrode des Katheters. Die Abtastfrequenz beträgt 20 Hz. Die Messung erfolgt mithilfe von vier Elektroden und auf Grundlage eines angelegten nicht-stimulierenden Wechselstroms (5,0  $\mu$ A, 14,5 kHz), welcher ein lokales elektrisches Feld zwischen der Elektrode an der Spitze und dem proximalen Ring induziert. Dabei wird ein separater Stromkreis sowohl für die Erzeugung des elektrischen Feldes als auch für die Messungen verwendet. Durch kardiale Strukturen werden Verzerrungen des Potentialfeldes hervorgerufen. Die Voltage wird passiv zwischen den Mini-Elektroden und dem distalen Ring des Katheters gemessen, diese Amplitude durch den angelegten Strom dividiert und in eine Impedanz umgewandelt (Martin et al., 2018a, Sulkin et al., 2018, Gunawardene et al., 2019). Die maximale LI der drei Mini-Elektroden wird auf der Benutzeroberfläche des Mapping-Systems angezeigt und für die Auswertung verwendet.



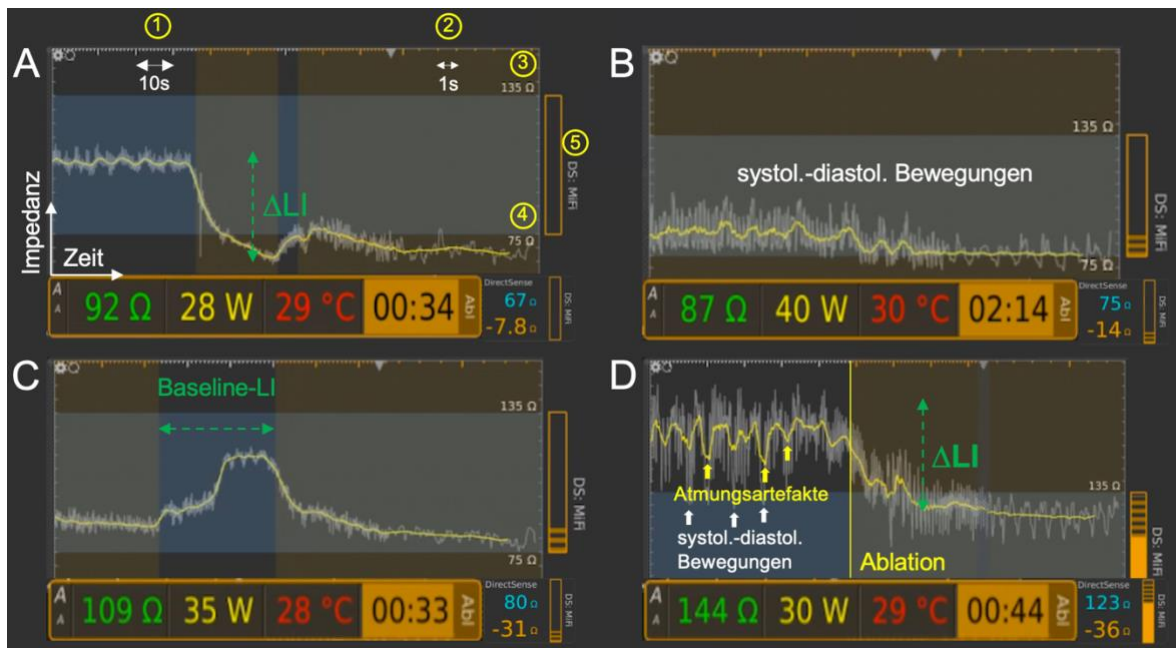
**Abbildung 13: Darstellung des IntellaNav MIFI OI™-Katheters.**

Der Ablations- und Mappingkatheter IntellaNav MIFI OI™ (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) verfügt über drei Mini-Elektroden an seiner distalen Spitze. Diese haben einen Durchmesser von 0,8 mm und eine Interelektrodenabstand von 2,5 mm. Die Entfernung zwischen dem Mittelpunkt jeder dieser Mini-Elektroden und der Katheterspitze beträgt 2 mm (Sulkin et al., 2018).

Ablationspunkte mit instabilem Kontakt zwischen Katheter und Gewebe wurden von der Analyse ausgeschlossen. Zu Beginn der HFC-Applikation wurde die LI am Ablationsort bestimmt und im Folgenden als Baseline-LI bezeichnet. „Gezogene“ (=“dragged“) HFC-Applikationen (224/625 (35,8%)) wurden ausgewertet, bis der Katheter von seiner initialen Position im Myokard weiterbewegt wurde. Von HFC-Applikationen, die Punkt für Punkt abgegeben wurden (401/625 (64,2%)), wurde die gesamte Dauer analysiert.

Bei Patienten, bei denen sich eine VT induzieren und erfolgreich mittels Ablation terminieren ließ, wurden die Impedanzabfälle der HFC-Applikationen, welche die VT beendeten, mit denen der die VT nicht-beendenden HFC-Applikationen verglichen. Nur die HFC-Applikationen, welche der Terminierung vorausgingen und im Zielgebiet, d.h. in einer maximalen Distanz von 20 mm zu der terminierenden Läsion, lokalisiert waren, wurden in die Analyse einbezogen. So wurde ein Vergleich von Ablationsorten mit variierenden Gewebecharakteristika vermieden.

Die GI wurde mit dem HFC-Generator (EP Shuttle, Stockert, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) und mithilfe von zwei Elektroden gemessen. Ein Wechselstrom von 500 kHz zwischen der Elektrode an der Spitze des Katheters und einer indifferenten Elektrode auf der Haut des Patienten wurde angelegt. Da der gleiche Stromkreis sowohl für die Erzeugung als auch die Ausmessung des elektrischen Feldes genutzt wurde, wurde auch die Voltage über diesen ermittelt (Sulkin et al. 2018). Konform zur LI wurde die GI am Anfang der Ablation erfasst (Baseline-GI). Die Differenz zwischen der Baseline-Impedanz und der minimalen Impedanz während der HFC-Applikation wurde retrospektiv als  $\Delta LI$  und  $\Delta GI$  [ $\Omega$ ] definiert. In Abbildung 14 wird die Darstellung von  $\Delta LI$  anhand von vier Situationen, die während der Ablation auftreten können, demonstriert.



**Abbildung 14: Echtzeit-Visualisierung der lokalen Impedanz für terminierende Hochfrequenzstrom-Applikationen.**

Der Direct Sense™-Algorithmus der Mini-Elektroden ermöglicht die Ermittlung der lokalen Impedanz (LI) an der distalen Elektrode des IntellaNav MIFI OI™-Katheters (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA). Die LI wird in Abhängigkeit von der Zeit auf der Benutzeroberfläche des Mapping-Systems, wie sie dem behandelnden Elektrophysiologen während der Prozedur angezeigt wird, dargestellt. Auf der x-Achse kann der Zeitverlauf komprimiert in 10s- (1) ebenso wie in 1s-Intervallen (2) angezeigt und bei Bedarf justiert werden. Auf der y-Achse wird die Impedanz illustriert. Die benutzerdefinierte maximale Impedanz beträgt 135 Ω (3) und die minimale Impedanz 75 Ω (4). Der gelbe Teil des Graphen stellt die durchschnittliche LI über 3 s dar, der weiße Graph die Standardabweichung der LI. Am rechten Rand findet sich die Energieanzeige des Katheters (5).

(A) Die durchschnittliche LI von 67 Ω (blau) wird gemeinsam mit der  $\Delta$ LI von 7,8 Ω (orange) abgebildet. Das Generator-Fenster zeigt eine aktuelle Generator-Impedanz von 92 Ω (grün), eine Leistung von 28 W (gelb), eine Temperatur von 29°C (rot) und die gegenwärtige Zeit der Ablation von 00:34.

$\Delta$ LI ist prominent und demonstriert einen adäquaten LI-Abfall während der Ablation. Wenige Undulationen des weißen Graphen implizieren eine angemessene Katheterstabilität.

(B) Die Undulationen des weißen Graphen repräsentieren einen variierenden Kontakt zwischen Katheter und Gewebe aufgrund von systolisch-diastolischen Bewegungen des Herzens.

(C) Die Baseline-LI ist nicht stabil. Eine mögliche Ursache kann eine Repositionierung des Katheters vor Start der Ablation sein.

(D) Die weißen Undulationen sind auf systolisch-diastolische Bewegungen des Herzens zurückzuführen (weiße Pfeile), die gelben Undulationen auf Atmungsartefakte (gelbe Pfeile). Die vertikale gelbe Linie illustriert den Start der Ablation.

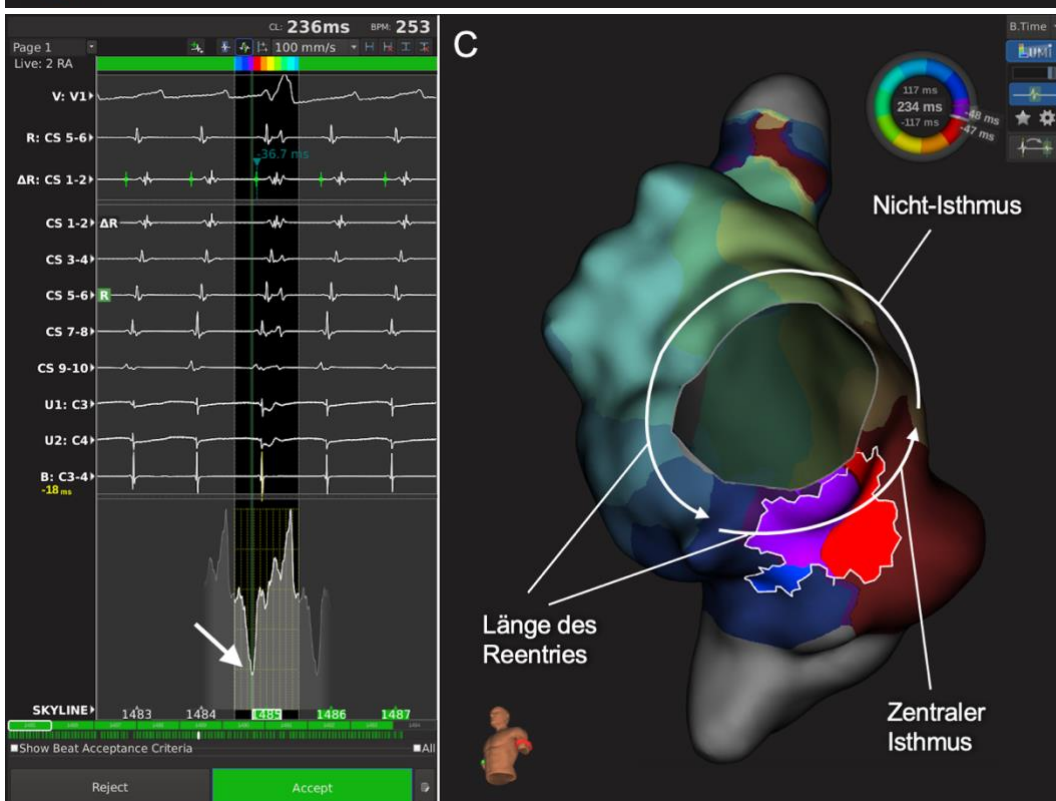
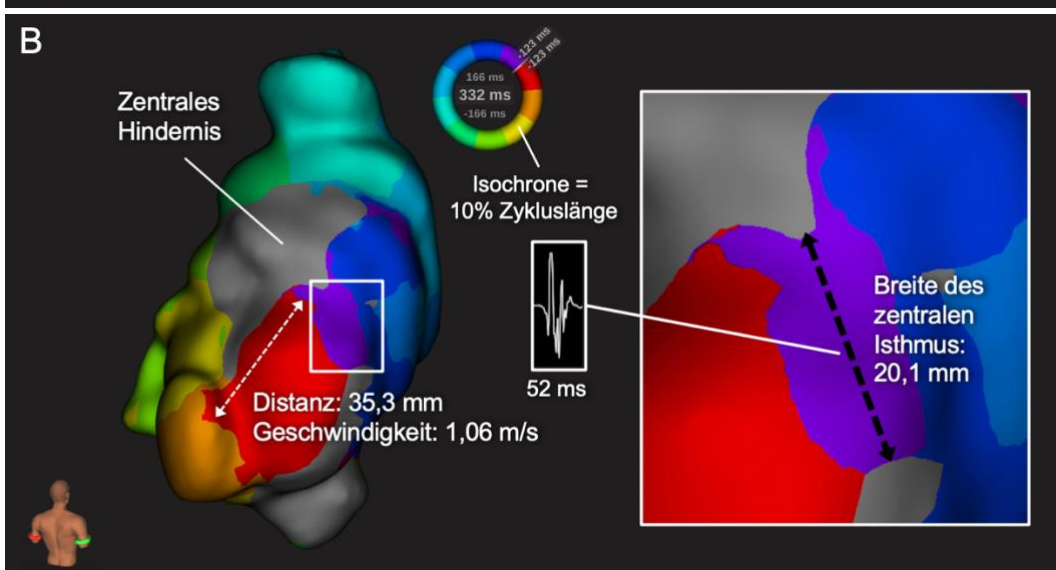
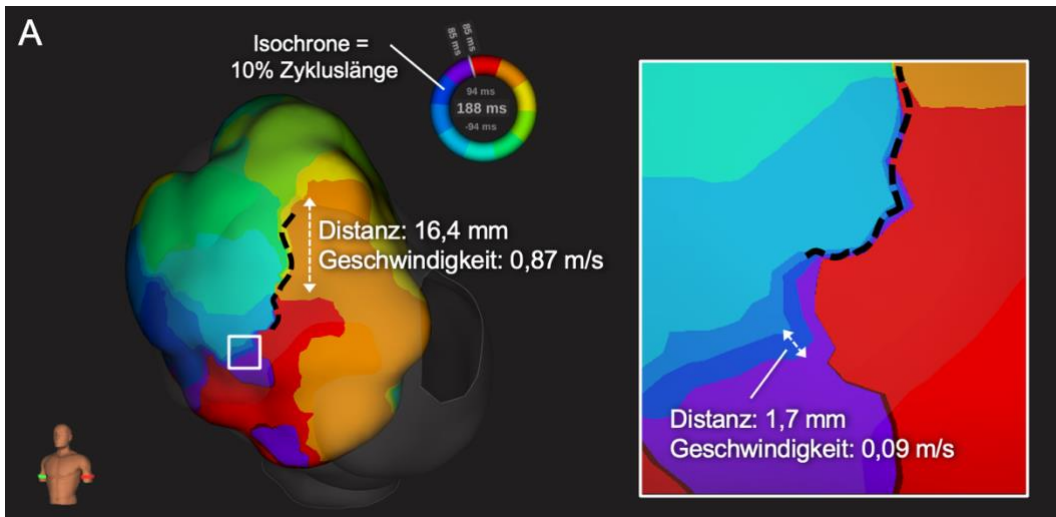
### 3.6 Analyse intra-atrialer Reentry-Tachykardien

In diese Analyse wurden alle IARTs, deren Aktivierungssequenz vollständig dargestellt werden konnte, einbezogen (Abbildung 15). Das zentrale Hindernis wurde gemäß früherer Definitionen und dem bekannten Substrat kategorisiert (Love et al., 2001). Zentrale Hindernisse wurden als anatomisch bezeichnet, wenn sie aus natürlichen Strukturen wie der Vena cava, den AV-Klappenannuli oder den Pulmonalvenen bestanden, und als operativ-hervorgerufen, wenn sie ein operatives Substrat wie eine chirurgische Inzision, Anastomosen, Plikaturen, eine Vernarbung, Patch- oder Baffle-Material nutzten. Die Länge des Reentries wurde als die kürzeste Distanz um das jeweilige zentrale Hindernis definiert. Die 50. Perzentile wurde als Grenzwert verwendet, um große bzw. kleine Reentries abzugrenzen. Der zentrale Isthmus wurde definiert als 30% der CL, zentriert in der Mitte eines sich durch „slow conduction“ kennzeichnenden Areals (Lesh et al., 1997), welches mithilfe des „global activation histogram tools“ des Lumipoint™-Algorithmus lokalisiert wurde (Moore et al., 2019). Die Breite des Isthmus wurde als Distanz zwischen zwei fixierten oder funktionellen Barrieren, verifiziert durch die Präsenz von angrenzenden Strukturen, dichter Narbe oder fraktionierten Potentialen, gemessen. Die Signaldauer wurde im Zentrum des Isthmus erfasst (Moore et al., 2019).

Von jeder IART wurden Aktivierungs-Maps, bestehend aus 10 Isochronen, erstellt. Das erste isochronale Segment wurde an den Ausgang des zentralen Isthmus gesetzt und die Breite der Isochronen außerhalb des zentralen Hindernisses wurde gemessen. Die Geschwindigkeit für jede der 10 Isochronen wurde berechnet, indem diese gemessene Distanz durch 10% der CL dividiert wurde (Moore et al., 2019). Die Geschwindigkeit wurde für den zentralen Isthmus sowie für das übrige, nicht als zentraler Isthmus klassifizierte Areal, den „Nicht-Isthmus“, berechnet. „Slow conduction“ wurde definiert als  $<0,3$  m/s (Frontera et al., 2019).

Der Variabilitätskoeffizient, definiert als Standardabweichung, dividiert durch den Mittelwert aller 10 innerhalb eines Reentries gemessenen Geschwindigkeiten, wurde ermittelt. Ein Wert  $>$ Median der Population war mit einem heterogenen Geschwindigkeitsmuster assoziiert, jener  $\leq$ Median mit einem homogenen Muster. Nach der Ablation wurden Stimulationsmanöver in der Nähe aller abgegebenen, vollständigen, linearen Läsionen durchgeführt, um eine Fortleitung um das zentrale Hindernis sowie einen Block im Isthmus zu verifizieren. Die Fortleitungszeiten und -geschwindigkeiten wurden in allen Validierungs-Maps erfasst.





### **Abbildung 15: Analyse isochronaler Maps von atrialen Reentry-Tachykardien.**

- (A) Geschwindigkeitsanalyse einer schnellen Tachykardie (Zykluslänge 188 ms) um einen funktionellen Block im anterioren rechten Atrium nach Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes sowie Ersatz der Pulmonalklappe und des Trikuspidalringes bei Vorliegen einer Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum.
- (B) Geschwindigkeitsanalyse einer langsameren Tachykardie (Zykluslänge 332 ms) um einen rechtsatrialen Patch nach einer Warden-Prozedur bei Sinus venosus-Defekt mit partieller Lungenvenenfehlöffnung.
- (C) Detektion des zentralen Isthmus mittels Lumipoint™ bei cavotrikuspid-Isthmus-abhängigem Flattern nach chirurgischer Korrektur einer Aortenisthmusstenose.

## **3.7 Ablation des arrhythmogenen Substrats**

Zur Modifikation des vermuteten kritischen Substrats wurde mithilfe des Ablationskatheters HFC mit einer maximalen Leistung von 40 W und einer Flussrate von 17-30 ml/min eingesetzt. Eine Einzelapplikation dauerte regulär 60s. Die an der Elektrode mit einem Sensor gemessene erlaubte maximale Temperatur betrug bei VTs 48°C und bei SVTs 42°C (Nührich et al., 2017, Moore et al., 2019).

### **3.7.1 Prozeduraler Endpunkt**

Die VT-Ablation verfolgte das Ziel, den kombinierten Endpunkt, bestehend aus einer Nichtinduzierbarkeit der VT und einer Eliminierung der LP und LAVA-Signale, zu erreichen (Della Bella et al., 2013, Tung et al., 2015, Sacher et al., 2015, Wolf et al., 2018). Nach Wiederherstellung des SR und bei bestehender hämodynamischer Stabilität wurde die Nichtinduzierbarkeit mittels programmierter ventrikulärer Stimulation und/oder pharmakologischer Provokation überprüft.

- (1) Bei Patienten, die eine VT tolerierten, wurde der kritische Isthmus mithilfe der Informationen aus dem Aktivierungs- und Entrainment-Mapping ablatiert. Die Ablation wurde mit dem Ziel fortgesetzt, LP/LAVA-Potentiale, sofern diese auftraten, komplett zu eliminieren.
- (2) Bei Patienten mit einer nicht-induzierbaren VT wurde die Substratmodifikation im SR durchgeführt und visierte die Beseitigung von potentiell bestehenden LP/LAVA-Potentialen an.
- (3) Bei Patienten, die eine VT hämodynamisch nicht tolerierten, wurde ein Aktivierungs- und/oder Pace-Mapping angewandt, sobald es möglich war. Die Ablation fand im SR statt und zielte auf den kritischen Isthmus und Areale mit LP/LAVA-Potentialen (Nührich et al., 2017).

Der akute, komplette, prozedurale Erfolg der SVT-Ablation wurde als Terminierung aller stabilen, induzierbaren SVTs ohne Katheter-induzierte Ektopie sowie Nichtinduzierbarkeit von weiteren, anhaltenden Tachykardien definiert (Moore et al., 2019). Bei AV-Knoten-Reentry- und AV-Reentry-Tachykardien basierte der akute Erfolg auf konventionellen, elektrophysiologischen Kriterien (Ueda et al., 2013). Bei IARTs, die entweder aus mehreren oder aus einem einzelnen Reentry-Kreislauf bestanden, wurde der praktische Isthmus, definiert als der engste Pfad zwischen Narben, anatomischen oder funktionellen Hindernissen, abladiert, um den Reentry durch linear gesetzte Läsionen zu unterbrechen (Takigawa et al., 2018). Bei fokalen atrialen Tachykardien wurde der Ort der frühesten Aktivierung abladiert. Endpunkte von früheren Ablationen wie einer Pulmonalvenenisolation und die Konnektion von nicht-leitenden Strukturen wurden verifiziert und, falls notwendig, vervollständigt (Jungen et al., 2020). Ein bidirektionaler Block wurde bestätigt, wenn möglich (Frontera et al., 2019). Postprozedural wurde die Nichtinduzierbarkeit mit bis zu drei atrialen Extrastimuli, einem Kopplungsintervall von 180 ms und einer atrialen Stimulation bis zu einer minimalen CL von 200 ms getestet (Moore et al., 2019).

### **3.8 Follow-up**

Nach der Entlassung wurden eine Antikoagulation und eine antiarrhythmische Therapie entsprechend der Entscheidung des behandelnden Elektrophysiologen fortgesetzt bzw. eingeleitet (Nührich et al., 2017). Anschließend nahmen die Patienten nach drei Monaten einen Kontrolltermin inklusive einer Device-Abfrage in der ambulanten Sprechstunde des Universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg bzw. im UCLA Cardiac Arrhythmia Center wahr. Je nach individuellen Symptomen, die einen Rezidiv der Arrhythmie vermuten ließen, folgten Kontrollen in Abständen von drei bis sechs Monaten. Zusätzliche fanden Termine beim ambulanten Kardiologen statt (Nührich et al., 2017). Ein Rezidiv wurde definiert als jede dokumentierte, >30 s andauernde Tachykardie, welche nach frühestens 90 Tagen auftrat, oder wenn eine weitere Ablation innerhalb von 90 Tagen nach der Initialprozedur durchgeführt wurde. Wenn die rezidivierende Tachykardie die gleiche Lokalisation sowie eine CL innerhalb eines Bereichs von  $\pm 20$  ms der initialen CL aufwies, wurde diese als Rezidiv der initialen Tachykardie angesehen (Jungen et al., 2020).

### 3.9 Statistische Datenanalyse

Die statistische Auswertung wurde mithilfe der Programme Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 25.0) und R (Version 3.4.4) durchgeführt.

Kategoriale Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben und wurden durch den exakten Fisher-Test geprüft. Kontinuierliche Variablen werden bei Vorliegen einer Normalverteilung durch den Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, ansonsten durch den Median und Interquartilsabstand (IQR) dargestellt. Sie wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests oder des Kruskal-Wallis-Tests verglichen.

Die Videos der Untersuchungen in ihrer gesamten Länge wurden vom 3D-Mapping-System Rhythmia™ (Boston Scientific) aufgezeichnet und exportiert. Sie zeigten die jeweilige Prozedur in Echtzeit und ermöglichten die retrospektive Analyse der HFC-Applikationen.

Korrelationen zwischen den Geschwindigkeitscharakteristika aller analysierten IARTs und klinischen Variablen wurden bei Vorliegen einer Normalverteilung mittels einfacher linearer Regression beurteilt. Die Kaplan-Meier-Methode inklusive dem Log-Rank-Test wurde verwendet, um die Rezidivraten bei Patienten, die sich mit IARTs, welche entweder ein homogenes oder heterogenes Geschwindigkeitsmuster aufwiesen, präsentierten, zu illustrieren. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Analyse ventrikulärer Tachykardien**

#### **4.1.1 Studienpopulation**

Für die vorliegende VT-Studie wurden im Zeitraum von Dezember 2015 bis Mai 2018 60 Patienten ( $64\pm 11$  Jahre, 93,3% männlich) eingeschlossen, bei denen 65 Prozeduren durchgeführt wurden. Alle Patienten wiesen als Grunderkrankung eine Kardiomyopathie, welche bei 55% ischämisch bedingt war, mit einer durchschnittlichen LV-EF von  $37\pm 12\%$  auf. Bei 52 Patienten (86,7%) wurde während des bisherigen Krankheitsverlaufs ein ICD implantiert. Eine Auswertung der Device-Kontrollen ergab, dass der ICD vor der Ablation bei 83,3% mehrere Episoden antitachykarden Pacings und bei 73,1% mindestens einen adäquaten Schock abgegeben hatte. Von den acht Patienten, die vor der Ablation über kein Device verfügten, erhielten fünf anschließend zwischen dem 3. und 27. postprozeduralen Tag einen Ein- bzw. Zweikammer-ICD. Bei einem dieser Patienten wurde im Verlauf eine erneute VT-Ablation durchgeführt. Der DDD-Schrittmacher eines weiteren Patienten wurde nach der Ablation auf einen DDD-ICD aufgerüstet. Zum Zeitpunkt der Prozedur nahmen 85% eine antiarrhythmische Medikation ein. In den übrigen Fällen wurde die Therapie aufgrund schwerer Nebenwirkungen oder Kontraindikationen beendet. Bei 20 Patienten (39,2%) handelte es sich um eine Kombination aus Amiodaron und einem Beta-Blocker, 18 nahmen einen Beta-Blocker (35,3%) und 12 (23,5%) Amiodaron. 45 Patienten (75%) erhielten aufgrund eines bestehenden Vorhofflimmerns, eines mechanischen Herzklappenersatzes oder einer in der Vergangenheit aufgetretenen Venenthrombose eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon als häufigstem Präparat ( $n=26$ , 57,8%). Ein arterieller Hypertonus wurde zuvor bei 70% diagnostiziert, eine koronare Herzkrankheit bei 65%. Bei 19 Patienten (31,7%) wurde bereits mindestens eine VT-Ablation durchgeführt. Zu diesen zählen ein Patient mit zwei Vorprozeduren sowie zwei weitere Patienten mit jeweils drei Ablationen in der Vorgeschichte. Die Charakteristika des VT-Studienkollektivs mit struktureller Herzerkrankung werden in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1: Charakteristika der Patienten mit struktureller Herzerkrankung**

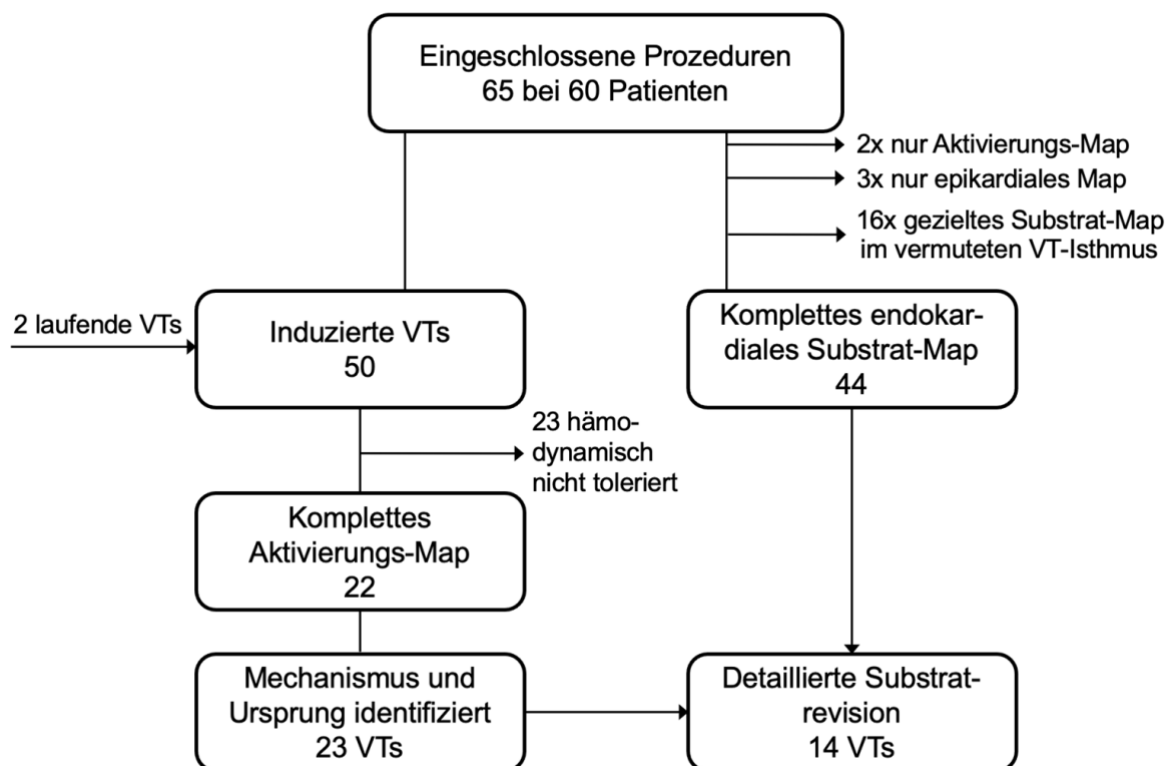
	n=60
Alter (Jahre)	64±11
Geschlecht, männlich	56 (93)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,4±4
LV-EF (%)	37±12
ICD	52 (87)
- Sekundärprophylaktische Implantation	36 (69)
- Einkammer-ICD	18 (35)
- Zweikammer-ICD	21 (40)
- CRT	12 (23)
- S-ICD	1 (2)
Vorheriger Schock	38 (73)
Slow VT unterhalb der Detektionszone	19 (32)
Vorherige VT-Ablation	19 (32)
Arterielle Hypertonie	42 (70)
Diabetes mellitus	14 (23)
Nikotinabusus	17 (28)
KHK	39 (65)
- PTCA	29 (48)
- CABG	12 (20)
Myokardinfarkt	32 (53)
Kardiomyopathie	60 (100)
- Ischämisch	33 (55)
- Nicht-ischämisch	27 (45)
Apoplex/TIA	9 (15)
Vorhofflimmern	25 (42)
Niereninsuffizienz	21 (35)

Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung oder n (%)

BMI=Body Mass Index, CABG=Koronararterien-Bypass, CRT=Kardiale Resynchronisationstherapie, ICD=Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator, KHK=Koronare Herzkrankheit, LV-EF=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, PTCA=Perkutane transluminale Koronarangioplastie, S-ICD=Subkutan implantierbarer Cardioverter-Defibrillator, TIA=Transiente ischämische Attacke, VT=Ventrikuläre Tachykardie

### 4.1.2 Prozedurale Daten

Abbildung 16 zeigt ein Flussdiagramm der VT-Studienpopulation mit zugrunde liegender struktureller Herzerkrankung. Die durchschnittliche Prozedurdauer betrug  $216 \pm 8$  min, die Durchleuchtungszeit  $23 \pm 2$  min und die Dauer der HFC-Abgabe  $32 \pm 3$  min. Im Rahmen von 50 Prozeduren war mindestens eine VT induzierbar und zwei Patienten präsentierten sich bereits zu Beginn der Prozedur mit einer laufenden VT. 23 der 52 auftretenden VTs (44,2%) wurden hämodynamisch nicht oder nur kurz toleriert. Der Zugang zum LV mit dem Mini-Basket-Katheter erfolgte in 35 von 65 Prozeduren (53,8%) über einen transeptalen Weg. Ein retrograder Zugang wurde bei 11 Prozeduren (16,9%) gewählt und eine Kombination beider in 13 Fällen (20%). Ein Mapping des rechten Ventrikels wurde bei sechs (9,2%) und ein zusätzliches epikardiales Mapping bei vier Prozeduren (6,2%) durchgeführt.



**Abbildung 16: Flussdiagramm des Patientenkollektivs mit rezidivierenden ventrikulären Tachykardien.**

65 konsekutive Ablationen narbenassoziiertes ventrikulärer Tachykardien (VTs) resultierten in 44 kompletten endokardialen Substrat-Maps und 22 kompletten Aktivierungs-Maps. Bei 14 VTs war eine detaillierte Substratrevision möglich.

#### **4.1.2.1 Prozeduraler Endpunkt der Katheterablation**

Der kombinierte Endpunkt, bestehend aus einer Nichtinduzierbarkeit der VT und einer Eliminierung der LAVAs und LP, wurde bei 44 von 65 Prozeduren (67,7%) erreicht.

Bei drei Patienten war auch nach extensiver Ablation am Ende der Prozedur eine VT auslösbar. Aufgrund von prozeduralen Aspekten erfolgte bei acht Patienten nach stattgefundener Ablation kein weiterer Versuch einer VT-Induktion. Dazu zählten eine bereits fortgeschrittene Prozedurdauer bei gleichzeitig bestehender hochgradig reduzierter LV-EF, das Auftreten von Komplikationen wie einem Perikarderguss oder der Verdacht auf einen epikardialen VT-Ursprung, welcher das Ziel einer weiteren Ablation darstellte.

#### **4.1.2.2 Komplikationen**

Im Rahmen aller 65 VT-Ablationen ereigneten sich in insgesamt 13,8% (n=9) unerwünschte Ereignisse, welche nachfolgend aufgeführt werden. Ein oberflächliches Hämatom an der Punktionsstelle ohne duplexsonographischen Nachweis einer AV-Fistel sowie eines Aneurysma spurium trat bei fünf Patienten auf. Bei einem Patienten ließ sich postinterventionell ein hämodynamisch relevanter, größenprogredienter Perikarderguss nachweisen, sodass eine Perikardpunktion mit Einlage eines Pigtail-Katheters erfolgte. Bei einem anderen Patienten mit bereits vorbestehendem Perikarderguss zeigte sich dieser postinterventionell zunächst größenprogredient, unter konservativer Therapie jedoch regredient. Während einer Prozedur kam es zu dem Auftreten einer Perikardtampnade, welche die unmittelbare Anlage eines Pigtail-Katheters erforderte. Bei einem Patienten mit schwerwiegender ICM und vier Myokardinfarkten in der Vorgeschichte, welcher sich im elektrischen Sturm vorstellte, zeigte sich intraprozedural eine elektromechanische Entkopplung, welche eine kardiopulmonale Reanimation und notfallmäßige Entlastung eines entstandenen Perikardergusses verlangte. Unter intensivmedizinischer Therapie verstarb dieser Patient im Rahmen eines septischen Schocks.



### **4.1.2.3 Follow-up**

Nach einem durchschnittlichen Follow-up von  $205 \pm 267$  Tagen präsentierten sich 34 der 60 behandelten VT-Patienten (56,7%) rezidivfrei. Bei 11 Patienten, die sich mit einem VT-Rezidiv vorstellten, wurde nach durchschnittlich  $186 \pm 218$  Tagen eine weitere Ablation durchgeführt. Während bei 5 Patienten eine erneute VT-Ablation mit dem 3D-Mapping-System Rhythmia™ erfolgte, handelte es sich bei den verbleibenden sechs Prozeduren einmal um eine Ablation ventrikulärer Extrasystolen, zwei Prozeduren wurden mit einem anderen Mapping-System und drei weitere erst außerhalb des festgelegten Studienzeitraums durchgeführt.

Im Langzeitverlauf verstarben vier Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz an einem septisch (-kardiogenen) Schock und Multiorganversagen. Bei drei von ihnen fiel aufgrund fehlender Therapieoptionen der Entschluss zur Deeskalation der intensivmedizinisch künstlich-lebenserhaltenden Maßnahmen. Ein Patient verstarb nach einer Herztransplantation bei Vorliegen einer DCM familiärer Genese an einem Versagen des Transplantats und der Entwicklung einer Sepsis.

### **4.1.3 Ultra-hochauflösendes 3D-Mapping**

Insgesamt wurden 55 endokardiale VT-Substrat-Maps inklusive 44 vollständigen und 44 während einer laufenden VT entstandene Aktivierungs-Maps, davon 22 vollständige, erstellt (siehe Abbildung 16).

In den Substrat-Maps betrug die durchschnittliche Mapping-Zeit  $40 \pm 3$  min und die durchschnittliche Anzahl der automatisch gewonnenen Mapping-Punkte  $10319 \pm 889$ . 25 von 55 Substrat-Maps (45,5%) sind im SR entstanden, 13 (23,6%) während CS- und 17 (30,9%) während ventrikulärer Stimulation.

In den erstellten Aktivierungs-Maps betrug die durchschnittliche Mapping-Zeit  $15 \pm 2$  min und die durchschnittliche Anzahl an Punkten  $9053 \pm 981$ . Bei fünf Patienten wurde mehr als eine vollständige VT gemappt. In 23 von 44 Aktivierungs-Maps (52,3%) war es möglich, den Mechanismus der VT vollständig zu identifizieren. Es handelte sich in 65,2% ( $n=15$ ) um einen Double-loop-Reentry, in 26,1% ( $n=6$ ) um ein fokales Geschehen und in 8,7% ( $n=2$ ) um einen Single-loop-Reentry.

#### **4.1.4 Charakteristika abnormaler Elektrogramme**

Das durchschnittliche Low-Voltage-Gebiet, welches sich aus dichter Narbe und Grenzzone zusammensetzt ( $<1,0$  mV), betrug  $39\pm 5\%$  und die durchschnittliche dichte Narbe ( $<0,1$  mV)  $7\pm 2\%$  des gesamten gemappten LV (siehe Tabelle 2).

Bei allen Patienten, bei denen der Aktivierungsverlauf der VT identifiziert werden konnte, bestand ein Zusammenhang zwischen der zentralen gemeinsamen Leitung des Reentries, dem kritischen Isthmus, und den Low-Voltage-Gebieten.

FrP fanden sich bei allen Patienten, hFrP bei 80%, LP bei 80%, frLP bei 77% und iLP bei 43%.

Die durchschnittliche Größe der Region mit abnormalen Elektrogrammen und die Anzahl der identifizierten Gebiete werden in Tabelle 2 dargestellt. Die Fläche der Areale variierte und war bei FrP am größten ( $29\pm 3\%$  der gesamten gemappten LV-Region) und bei iLP am kleinsten ( $1\pm 0,2\%$  der gesamten gemappten LV-Region). Unsere Analyse zeigt zudem, dass sich v.a. FrP und LP mit  $43\pm 3\%$  bzw.  $13\pm 2\%$  in großen Gebieten in Low-Voltage-Arealen fanden.

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Region, in der abnormale Elektrogramme verzeichnet wurden, mit dem tatsächlichen VT-Isthmus übereinstimmte, war in allen Subgruppen ähnlich hoch (FrP 33%, hFrP 42%, LP 34%, frLP 27% und iLP 43%; siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Areale mit Low-Voltage und abnormalen Elektrogrammen**

n=39		
	% des gesamten gemappten LV-Areals	% des Low-Voltage- Areals (<1,0 mV)
Low-Voltage <1,0 mV	39±5	100
Low-Voltage <0,1 mV	7±2	16±3
Fraktionierte Potentiale	29±3	43±3
Stark fraktionierte Potentiale	4±1	7±1
Spätpotentiale	7±1	13±2
Fraktionierte Spätpotentiale	5±1	7±1
Isolierte Spätpotentiale	1±0,2	2±1

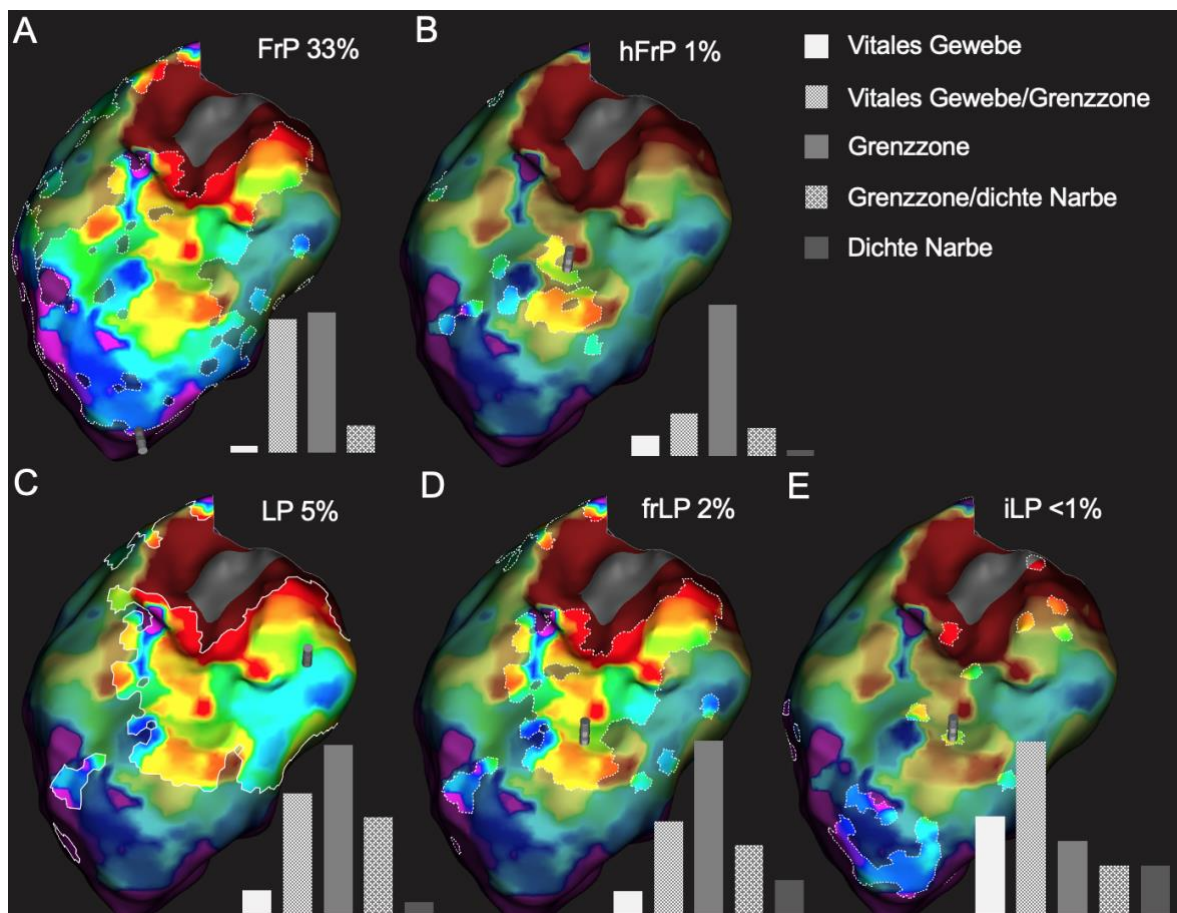
  

	Durchschnittliche Anzahl von Arealen/Patient	Assoziation zum Ort des Isthmus
Fraktionierte Potentiale	3±0,3	16/48
Stark fraktionierte Potentiale	2±0,3	16/38
Spätpotentiale	2±0,2	10/29
Fraktionierte Spätpotentiale	2±0,2	7/26
Isolierte Spätpotentiale	1±0,2	6/14

Die Substrat-Maps eines exemplarischen Patienten mit ICM und einer Narbe im inferioren LV bei Zustand nach Myokardinfarkt demonstrieren die zuvor beschriebene Verteilung (siehe Abbildung 17).

Die Darstellung illustriert ebenfalls, dass sich abnormale Elektrogramme mit Ausnahme von iLP am häufigsten in der Grenzzone fanden.

FrP zeigten sich nur bei zwei Patienten in Gebieten, in denen größtenteils eine normale Voltage vorlag.



**Abbildung 17: Variable Größe und Voltage-Assoziation der ablatierten Zielregion.**

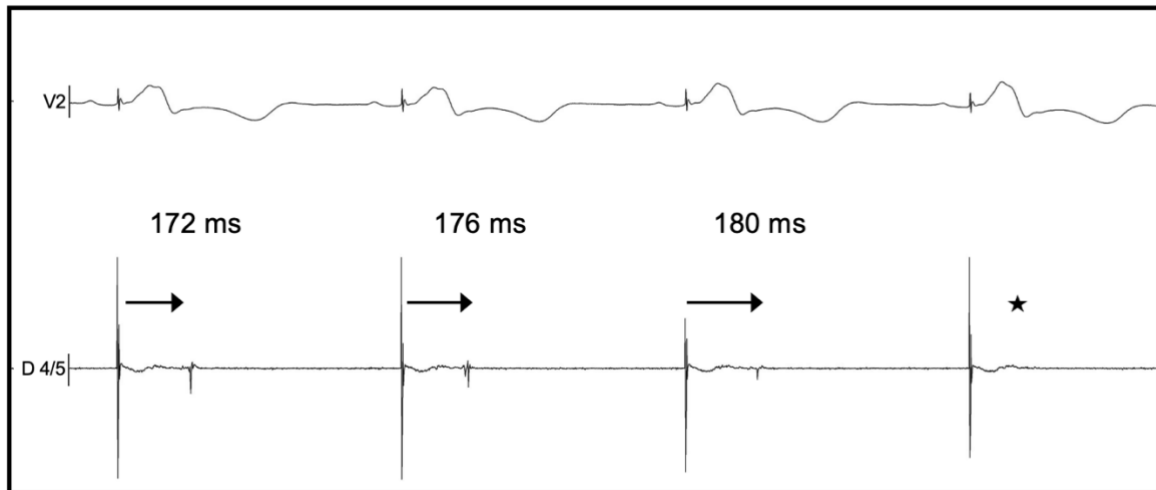
Variierende Größe der ablatierten Zielregion in den Substrat-Maps (% des gesamten, gemappten linken Ventrikels) eines Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und linksventrikulärer inferiorer Narbe nach einem Myokardinfarkt. Die hell hervorgehobenen Areale illustrieren die Regionen mit den unterschiedlichen abnormen Elektrogrammen, welche sich durch variierende Dimensionen kennzeichnen.

A) Fraktionierte Potentiale, B) Stark fraktionierte Potentiale, C) Spätpotentiale, D) Fraktionierte Spätpotentiale, E) Isolierte Spätpotentiale

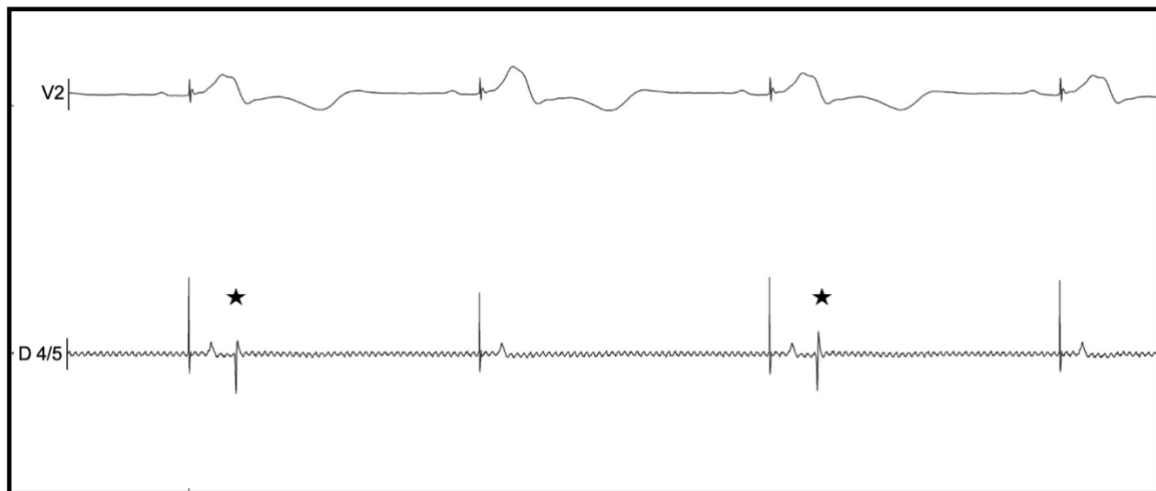
Vitales Gewebe: >1,0 mV; Grenzzone: 0,1-1,0 mV; dichte Narbe: <0,1 mV

Bei zwei Patienten mit einer ICM waren das Auftreten und das Timing von LP dynamisch. Verschiedene Fortleitungseigenschaften, sowohl ein 2:1 Block als auch eine Wenckebach-Periodik, lagen vor. Durch eine Atropin-Injektion konnte die Überleitung verbessert werden, sodass diese wiederum zu stabil auftretenden LP führte (siehe Abbildung 18).

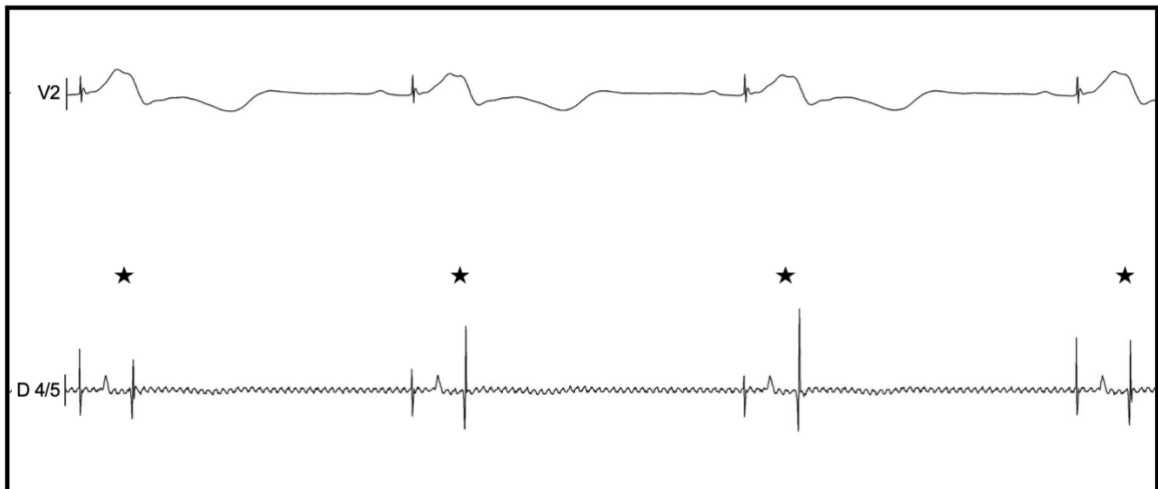
#### A Spätpotentiale mit Wenckebach-Periodik



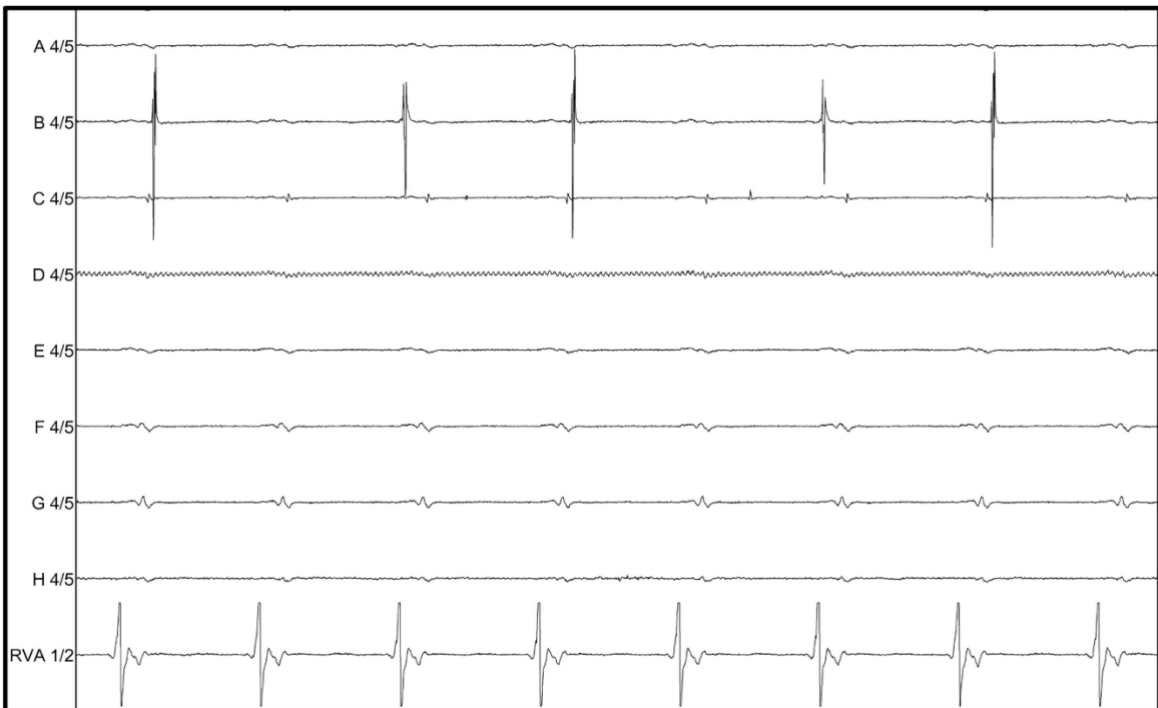
#### B Spätpotentiale mit 2:1 Überleitung



### C Spätpotentiale mit 1:1 Überleitung nach Atropin



### D Intraventrikuläre Dissoziation während einer ventrikulären Tachykardie



### Abbildung 18: Dynamische Änderungen einer abnormalen elektrischen Ausbreitung.

Bipolares isoliertes Spätpotential aufgenommen mit dem Orion<sup>TM</sup>-Katheter während ventrikulärer Stimulation (Ableitung V2) zeigt (A) eine Wenckebach-Periodik bis zum Block (\*) und (B) eine 2:1 Überleitung. Nach Stimulation mit Atropin findet sich eine 1:1 Überleitung (C) vor. Bei dem gleichen Patienten zeigte sich während einer ventrikulären Tachykardie eine intraventrikuläre Dissoziation auf Spline B des Orion<sup>TM</sup>-Katheters (D).

#### 4.1.5 Zusammenhang zwischen abnormalen Elektrogrammen und dem kritischen Isthmus während des Substrat-Mappings

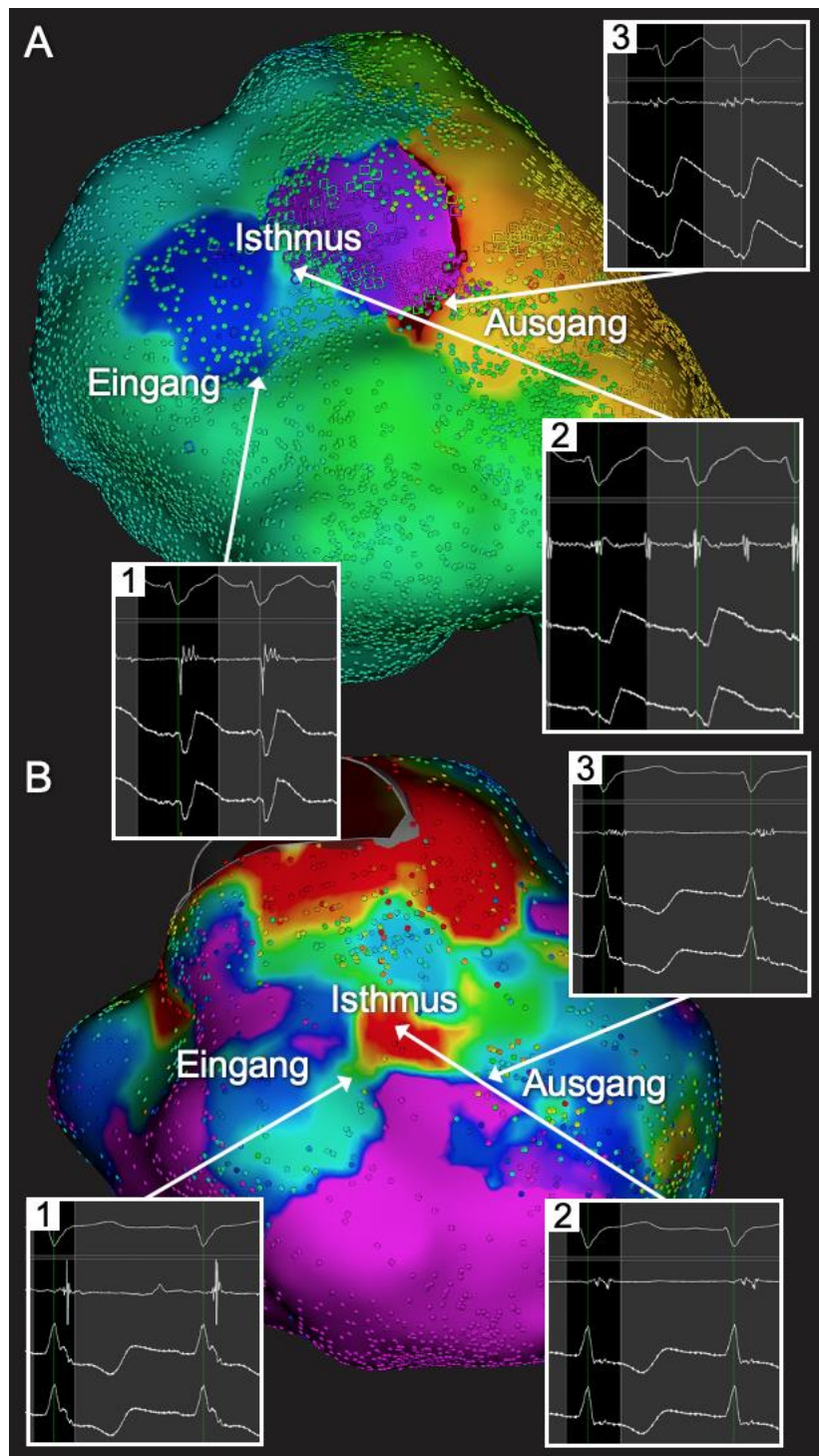
Bei 14 VTs war eine detaillierte Substratrevision möglich. Die retrospektive Analyse der Elektrogramme im SR oder während stimuliertem Rhythmus, welche eine Assoziation zum VT-Reentry aufwiesen, zeigte FrP in allen Isthmus-Gebieten (siehe Tabelle 3, Abbildung 19). Allerdings war ihr Auftreten bei keinem Patienten spezifisch. Die durchschnittliche Anzahl an maximalen Fraktionierungen betrug  $10 \pm 1$  mit einer Spanne von 5 bis 15.

**Tabelle 3: Elektrogrammcharakteristika während des Substrat-Mappings am kritischen Isthmus jeder identifizierten ventrikulären Tachykardie**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ischämische Kardiomyopathie	j	j	j	j	j	n	n	n	n	j	n	j	j	j
FrP	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
hFrP	++	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	++
Anzahl der Fraktionierungen	7	10	13	8	10	8	5	10	8	8	10	12	15	10
LP	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++
frLP	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+	+	++
iLP	+	-	o	+	-	-	-	+	o	+	o	o	o	o
Maximal-positive Amplitude (mV)	.06	.06	.13	.04	.06	.07	.44	.05	.12	.08	.12	.10	.19	.15
Narbe in der Grenzzone (>0,1 mV, <1,0 mV)	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Dichte Narbe (<0,1 mV)	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+
Slow conduction	+	+	+	+	+	o	-	+	+	+	+	+	+	++

++ = spezifisches Auftreten, + = Auftreten an weiteren Orten abgesehen vom Isthmus der klinischen ventrikulären Tachykardie, - = entferntes Auftreten, o = kein Auftreten

j = ja, n = nein, FrP = Fraktionierte Potentiale, hFrP = Stark fraktionierte Potentiale, LP = Spätpotentiale, frLP = Fraktionierte Spätpotentiale, iLP = Isolierte Spätpotentiale



**Abbildung 19: Fraktionierte Potentiale während Sinusrhythmus und einer ventrikulären Tachykardie am kritischen Isthmus des Reentries.**

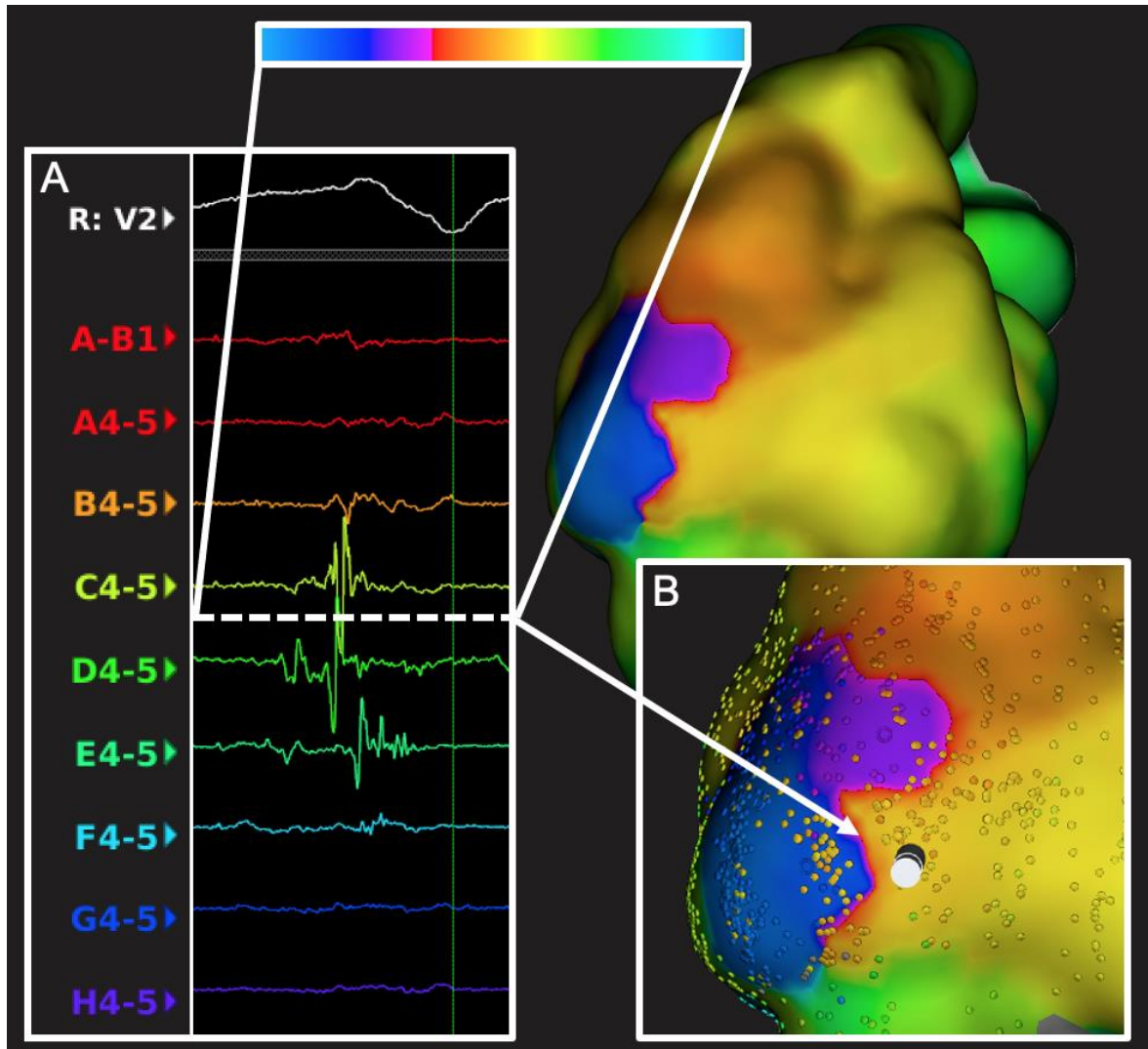
Elektrogramme (Oberflächen-, bipolares und unipolares Elektrokardiogramm) während einer ventrikulären Tachykardie (A) und Sinusrhythmus (B) am Eingang (A+B 1), Isthmus (A+B 2) und Ausgang (A+B 3). Alle Elektrogramme zeigen Fraktionierung.

Der lokale Aktivierungszeitpunkt im Sinusrhythmus ist während des QRS-Komplexes. Die lokale Amplitude am Isthmus und Ausgang ist während der ventrikulären Tachykardie höher als während Sinusrhythmus.



hFrP fanden sich in 13 der 14 detailliert analysierten kritischen Isthmen, davon allerdings nur spezifisch in 16%.

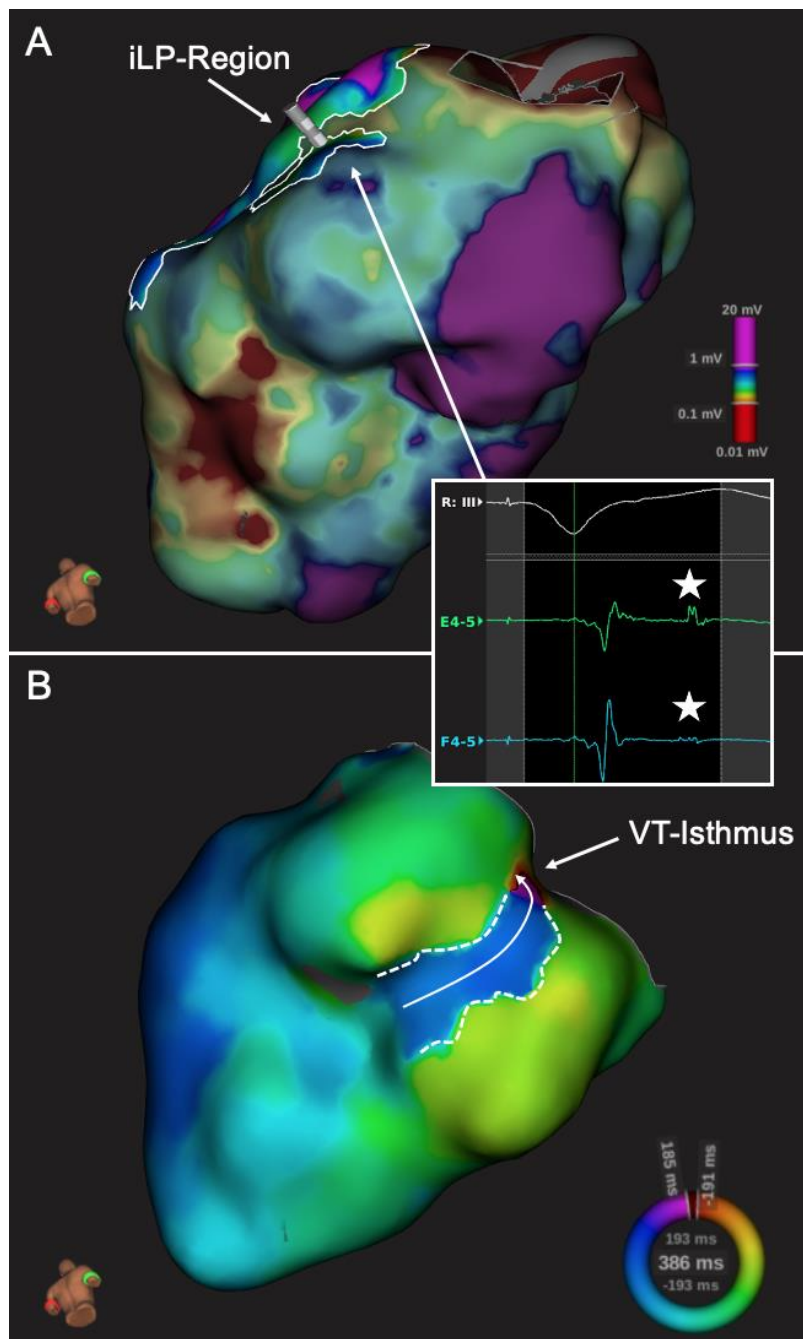
Beispielhaft zeigten sich während einer VT hFrP, welche eine lange Dauer aufwiesen und beinahe die gesamte CL der VT abdeckten, nahe des Ausgangs der auftretenden Tachykardie (siehe Abbildung 20).



**Abbildung 20: Aufgezeichnete gesamte Zykluslänge während einer ventrikulären Tachykardie nahe des Ausgangs.**

Während einer ventrikulären Tachykardie besteht eine fast kontinuierliche Aktivierung auf einigen Splines des Orion™-Katheters über nahezu die gesamte Zykluslänge der Tachykardie (A) distal des Ausgangs der ventrikulären Tachykardie (B). Im Aktivierungs-Map wird die früheste Aktivierung in rot, die späteste in violett dargestellt.

Im SR oder während stimuliertem Rhythmus traten bei 4 von 14 Patienten, also in 29% der während des Substrat-Mappings detailliert ausgewerteten VTs, iLP in Gebieten entfernt von der kritischen Reentry-Zone auf (siehe Abbildung 21). Sie waren ebenso bei 4 von 14 Patienten mit dem kritischen Isthmus assoziiert, zeigten sich jedoch zusätzlich in anderen Regionen.



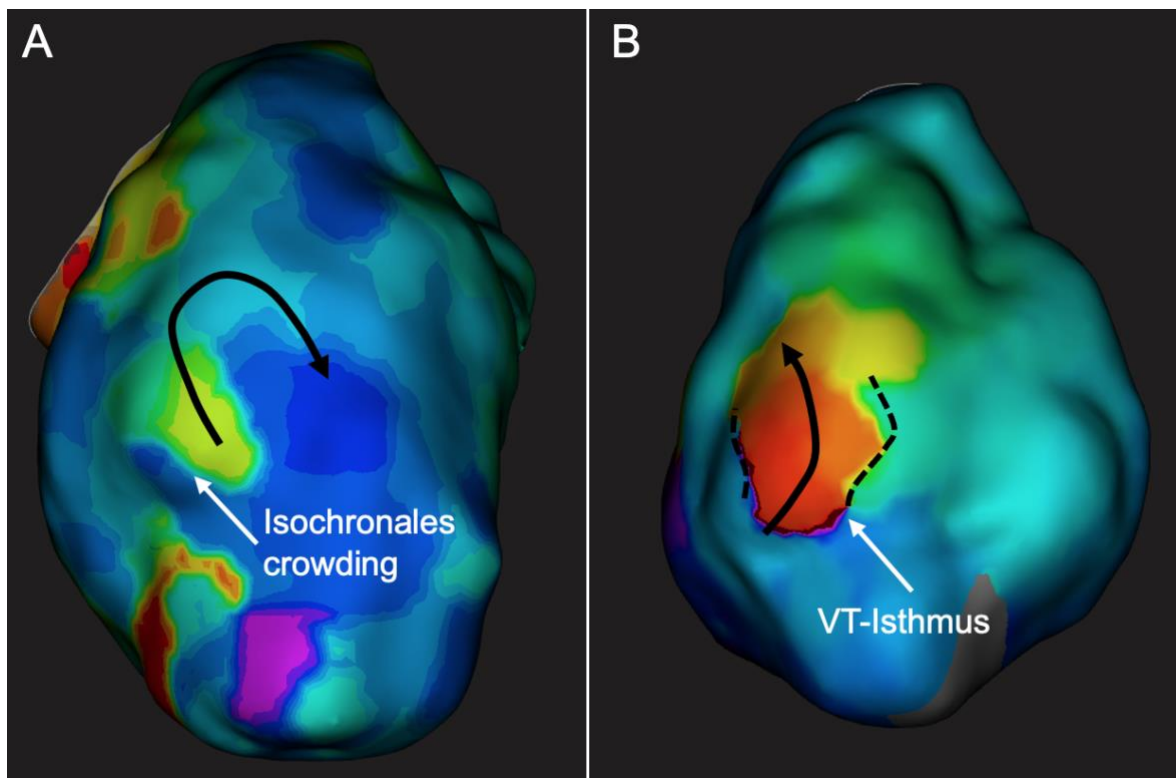
**Abbildung 21: Isolierte Spätpotentiale entfernt vom kritischen Isthmus.**

Linksventrikuläres bipolares Voltage- (A) und Aktivierungs-Map (B). Das Gebiet mit bipolaren isolierten Spätpotentialen (iLP, \*) während ventrikulärem stimuliertem Rhythmus ist hervorgehoben (A) und entfernt vom Ort des Isthmus der ventrikulären Tachykardie (VT) (B).

Gebiete mit „isochronalem crowding“ im SR oder während stimuliertem Rhythmus, welches „slow conduction“ impliziert, traten in 64% der Substrat-Maps auf.

86% davon fanden sich vorwiegend in der Grenzzone, 7% in dichter Narbe und 7% in Regionen mit normaler Voltage.

Ferner zeigte sich „slow conduction“ im isochronalen Map bei 12 von 14 Patienten in Assoziation zum kritischen VT-Isthmus, in 92% allerdings nicht spezifisch (siehe Tabelle 3, Abbildung 22).



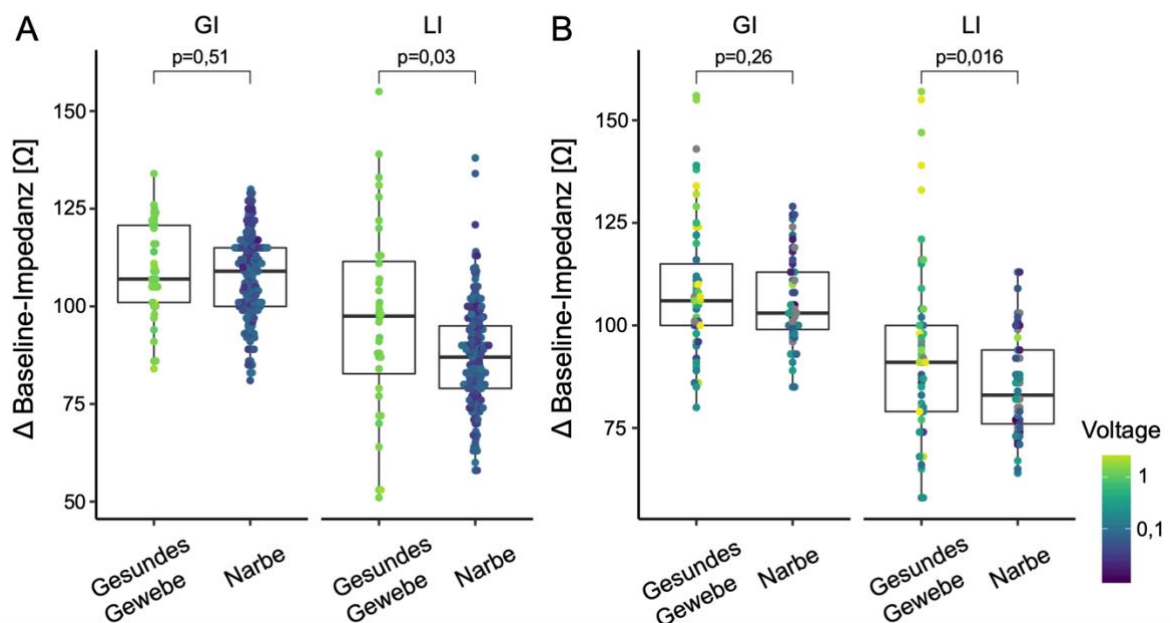
**Abbildung 22: Slow conduction während ventrikulärer Stimulation am Eingang einer ventrikulären Tachykardie.**

Isochronales Map während Sinusrhythmus und ventrikulärer Stimulation (A) zeigt „slow conduction“ und eine steile Winkeländerung der Aktivierungsrichtung am Eingang des Isthmus der ventrikulären Tachykardie, welcher während des Aktivierungs-Mappings (B) identifiziert wurde.

#### 4.1.6 Charakterisierung der lokalen Impedanz

Unsere Analyse der Impedanz veranschaulichte, dass die Baseline-LI niedriger in Gebieten mit narbigem Myokard, welches durch eine vom Mini-Basket-Katheter gemessene, lokale bipolare Voltage von  $\leq 0,1$  mV definiert wurde, als in nicht-narbigem Gewebe war ( $87,0 \Omega$  [IQR 79,0-95,0] vs.  $97,5 \Omega$  [IQR 82,75-111,5];  $p=0,03$ ).

Demgegenüber ließ sich die Baseline-GI zwischen Narbe und nicht-narbigem Myokard nicht unterscheiden ( $109 \Omega$  [IQR 100,0-115,0] vs.  $107 \Omega$  [IQR 101,0-107,0];  $p=0,51$ ) (siehe Abbildung 23A).



**Abbildung 23: Lokale Impedanz identifiziert myokardiale Narbenareale.**

(A) Die Generator-Impedanz (GI) und die lokale Impedanz (LI) in narbigem ( $\leq 0,1$  mV) bzw. nicht-narbigem Myokard ( $\geq 0,1$  mV). Die Definition erfolgte anhand der Voltage-Messung durch den Mini-Basket-Katheter mit 64 Elektroden (Orion™).

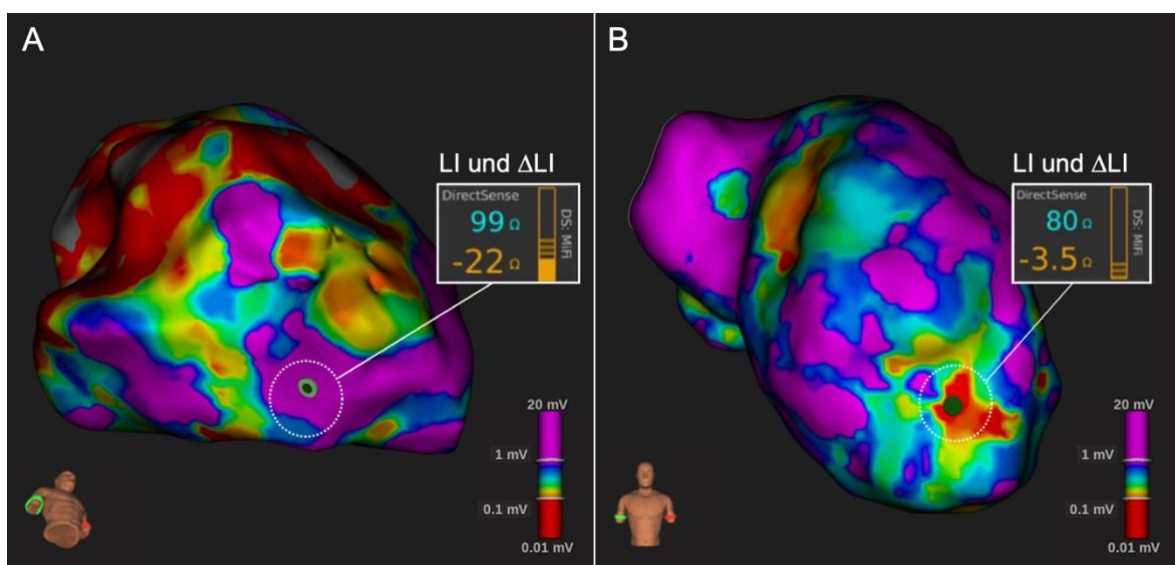
(B) Die GI und die LI in narbigem bzw. nicht-narbigem Myokard. Die Definition erfolgte anhand der Voltage-Messung durch die Mini-Elektroden des Mapping- und Ablationskatheters (IntellaNav MIFI OI™).

Die Ablationspunkte sind eingeteilt in narbiges bzw. gesundes myokardiales Gewebe. Die Voltage wird anhand der Farbe angezeigt.

Sobald das Substrat anhand der bipolaren Voltage durch die Mini-Elektroden des Mapping- und Ablationskatheters charakterisiert wurde, zeigte sich ebenso, dass die Baseline-LI in narbigem Myokard niedriger war im Vergleich zu gesundem Gewebe (83,5  $\Omega$  [IQR 76,0-93,5] vs. 91,0  $\Omega$  [IQR 79,00-101,0];  $p=0,016$ ).

Im Gegensatz dazu fand sich kein Unterscheid zwischen der Baseline-GI in der identifizierten Narbe und derjenigen in nicht-narbigem Gewebe (103  $\Omega$  [IQR 98,25-113,0] vs. 106  $\Omega$  [IQR 99,5-113,0];  $p=0,26$ ) (siehe Abbildung 23B).

Beispielhafte Voltage-Maps mit entsprechenden Werten der Baseline-LI werden in Abbildung 24 demonstriert.

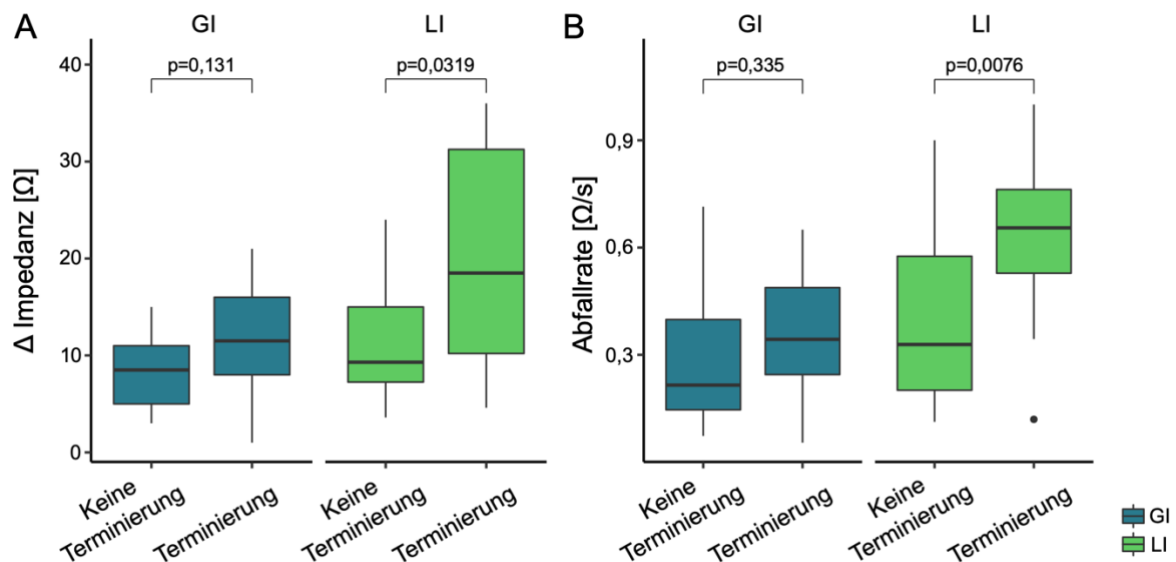


**Abbildung 24: Repräsentative Darstellung der lokalen Impedanz in Relation zur bipolaren Voltage.**

(A) Voltage-Map des rechten Ventrikels bei einem Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. Der grüne Punkt, welcher durch einen weißen Kreis hervorgehoben wird, stellt die Hochfrequenzstrom-Applikation dar. Diese wurde in gesundem Myokard ( $\geq 1,0$  mV) durchgeführt. Der Baseline-Wert der lokalen Impedanz (LI) von 99  $\Omega$  (hellblau) sowie  $\Delta$ LI von 22  $\Omega$  (orange) werden wie intraprozedural dem Elektrophysiologen dargestellt.

(B) Voltage-Map des linken Ventrikels bei einem Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und hochgradig reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Die Hochfrequenzstrom-Applikation in narbigem Myokard ( $\leq 0,1$  mV) wird durch eine Baseline-LI von 80  $\Omega$  und  $\Delta$ LI von 3,5  $\Omega$  charakterisiert.

Bei HFC-Applikationen, die eine VT terminierten (n=11), war  $\Delta LI$  höher als bei nicht-terminierenden HFC-Applikationen in der unmittelbaren räumlichen Nähe von terminierenden Läsionen (n=39) (18,50  $\Omega$  [IQR 10,2-31,25] vs. 9,30  $\Omega$  [IQR 7,25-15,00]; p=0,03). Im Gegensatz dazu fand sich kein Unterschied in  $\Delta GI$  für terminierende und nicht-terminierende HFC-Applikationen (siehe Abbildung 25A). Die Abfallrate der LI ( $\Delta LI/\text{Zeit}$ ) war bei VT-terminierenden HFC-Applikationen höher als bei Läsionen, die zu keiner Terminierung führten (0,65  $\Omega/\text{s}$  [IQR 0,52-0,76] vs. 0,32  $\Omega/\text{s}$  [IQR 0,20-0,58]; p=0,008). Diese Beobachtung traf auf die Abfallrate der GI ( $\Delta GI/\text{Zeit}$ ) nicht zu (0,34  $\Omega/\text{s}$  [IQR 0,24-0,49] vs. 0,24  $\Omega/\text{s}$  [IQR 0,16-0,40]; p=0,34) (siehe Abbildung 25B).



**Abbildung 25: Größerer Abfall der lokalen Impedanz während terminierender Hochfrequenzstrom-Applikationen.**

(A) Es wird der Impedanzabfall der Generator-Impedanz ( $\Delta GI$ ) verglichen mit dem der lokalen Impedanz ( $\Delta LI$ ) während der Ablation für terminierende (n=11) bzw. nicht-terminierende (n=39) Hochfrequenzstrom-Applikationen gezeigt.

(B) Die Abfallrate ( $\Delta LI/\text{Zeit}$  oder  $\Delta GI/\text{Zeit}$ ) war höher bei terminierenden Hochfrequenzstrom-Applikationen im Vergleich mit denjenigen, welche zu keiner Terminierung der ventrikulären Tachykardie führten.

Vom Beginn der Ablation bis zur Terminierung der VT betrug die mediane  $\Delta LI$  11  $\Omega$  [IQR 6,3-16,0] gegenüber der medianen  $\Delta GI$  von 3,6  $\Omega$  [IQR 0-5,75]. Es lag weder ein Unterschied in der Baseline-LI zwischen terminierenden und nicht-terminierenden Läsionen (100  $\Omega$  [IQR 92,8-100,3] vs. 95  $\Omega$  [IQR 83,0-101,0]; p=0,30), noch in der Voltage (0,05 mV [IQR 0,04-0,29] vs. 0,11 mV [IQR 0,06-0,19]; p=0,37) vor.

## **4.2 Analyse supraventrikulärer Tachykardien**

### **4.2.1 Studienpopulation**

In unsere SVT-Analyse wurden 85 konsekutive SVT-Prozeduren von 81 EMAH-Patienten (38,5 Jahre [IQR 31-55], 55,6% männlich) eingeschlossen. Entsprechend der „ACHD AP Classification“, welche, definiert durch die aktuellen Leitlinien zum Management von EMAH-Patienten, anatomische und physiologische Kriterien zur Kategorisierung angeborener Herzfehler berücksichtigt (Stout et al., 2019), wurden die zugrunde liegenden, angeborenen Herzfehler bei 6 Patienten (7,4%) als mild, bei 45 (55,6%) als moderat und bei 30 (37%) als schwerwiegend klassifiziert. Die häufigsten Diagnosen waren eine Linksherzobstruktion, definiert als Aortenstenose, bikuspidale Aortenklappe, Aortenisthmusstenose oder Shone-Komplex, und ein Einkammerherz bei jeweils 15 Patienten. Letzteres beinhaltet 12 Patienten mit vorangegangener Fontan-Palliation, welche sich in einen lateralen Tunnel (n=6), ein extrakardiales Konduit (n=2), eine Fontan-Björk-Prozedur (n=2), einen atrio-pulmonalen Shunt (n=1) und ein intra-atriales Konduit (n=1) einteilen lässt. Die Erstdiagnose einer SVT wurde im Median 3,6 Jahre [IQR 0,6-8,7] vor der durchgeführten Katheterablation gestellt. Eine Herzoperation wurde bei 93,8%, eine vorherige Katheterablation bei 50,6% und eine Maze-Operation bei 14,8% durchgeführt. 66 Patienten (81,5%) erhielten eine antiarrhythmische Therapie, bei der es sich in 88,1% um einen Beta-Blocker handelte. 57 Patienten (70,4%) nahmen eine orale Antikoagulation ein. Die häufigsten Präparate waren Apixaban bei 24 (42,1%) und Rivaroxaban bei 12 Patienten (21,1%). Die Charakteristika der EMAH-Patienten mit rezidivierenden SVTs werden in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Charakteristika der Patienten mit angeborenen Herzfehlern**

	n=81
Alter (Jahre)	38,5 (31-55)
Geschlecht, männlich	45 (56)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26 (23,4-29,1)
LV-EF (%)	55 (49,5-60)
Angeborene Herzfehler	
- Linksherzobstruktion	15 (19)
- Einkammerherz	15 (19)
- Fontan	12 (15)
- Glenn	3 (4)
- Septumdefekt	12 (15)
- Fallot-Tetralogie(-Variante)	12 (15)
- Transposition der großen Arterien	8 (10)
- Mustard-/Senning-Prozedur	7 (9)
- Kongenitale Korrektur	1 (1)
- Ebstein-Anomalie	8 (10)
- Double outlet right ventricle	4 (5)
- PAPVR	4 (5)
- Andere	3 (4)
Prozedurale und Mapping-Daten	
- Prozedurdauer (min)	202 (150-289)
- Fluoroskopie-Dauer (min)	23,8 (14,6-35,8)
- Radiofrequenzapplikationszeit (min)	22,5 (13,2-38,7)
- Punkte pro Map (n)	11602 (7129-15622)
- Zeit pro Map (min)	20,0 (12,2-26,7)
- Volumen pro Map (cc)	136,2 (93,6-184,8)

Angaben als Median (IQR) oder n (%)

BMI=Body Mass Index, LV-EF=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, PAPVR= Sinus venosus-Defekt mit partieller Lungenvenenfehlmündung



## **4.2.2 Prozedurale Daten**

Die mediane Prozedurdauer der sich mit rezidivierenden SVTs vorstellenden EMAH-Patienten betrug 202 min [IQR150-289], die Fluoroskopie-Dauer 23,8 min [IQR 14,6-35,8] und die HFC-Applikationszeit 22,5 min [IQR 13,2-38,7] (Tabelle 4). Von insgesamt 156 aufgetretenen SVTs konnten 136 (87,2%) komplett gemappt werden (durchschnittlich 1,6 Tachykardien pro Prozedur). Im Rahmen von 35 Prozeduren (41,2%) konnte mehr als eine SVT mittels Aktivierungs-Mapping vollständig dargestellt werden. Die mediane CL betrug 290 ms [IQR 250-341]. In 35 Fällen (41,2%) zeigte sich die Arrhythmie bereits zu Beginn der Prozedur. Eine transseptale bzw. eine trans-baffle Punktion wurde bei 24 (28,2%) bzw. 12 (14,1%) Patienten (insgesamt n=36, 42,4%) durchgeführt.

### **4.2.2.1 Prozeduraler Endpunkt der Katheterablation**

Der akute Endpunkt, bestehend aus einer Terminierung aller stabilen, induzierbaren SVTs sowie einer Nichtinduzierbarkeit von weiteren, anhaltenden Tachykardien, konnte in 81 von 85 Fällen (95,3%) erreicht werden. Bei drei Patienten war auch nach extensiver Ablation am Ende der Prozedur eine SVT auslösbar. Bei zwei dieser Patienten konnte der Reentry-Kreislauf aufgrund von Elektrogrammen mit sehr kleiner Amplitude bzw. einer zu schnellen, rezidivierenden Terminierung nicht dargestellt werden. Bei einem Patienten wurde die laufende Tachykardie aufgrund der langen Prozedurdauer elektrisch kardiovertiert. Bei der 4. Patientin wurden keine HFC-Läsionen abgegeben, da sie aufgrund einer diffusen, erythematösen Reaktion eine Unruhe entwickelte, die dazu führte, dass die vorher erstellten, elektroanatomischen 3D-Maps nicht mehr zuverlässig verwendet werden konnten.

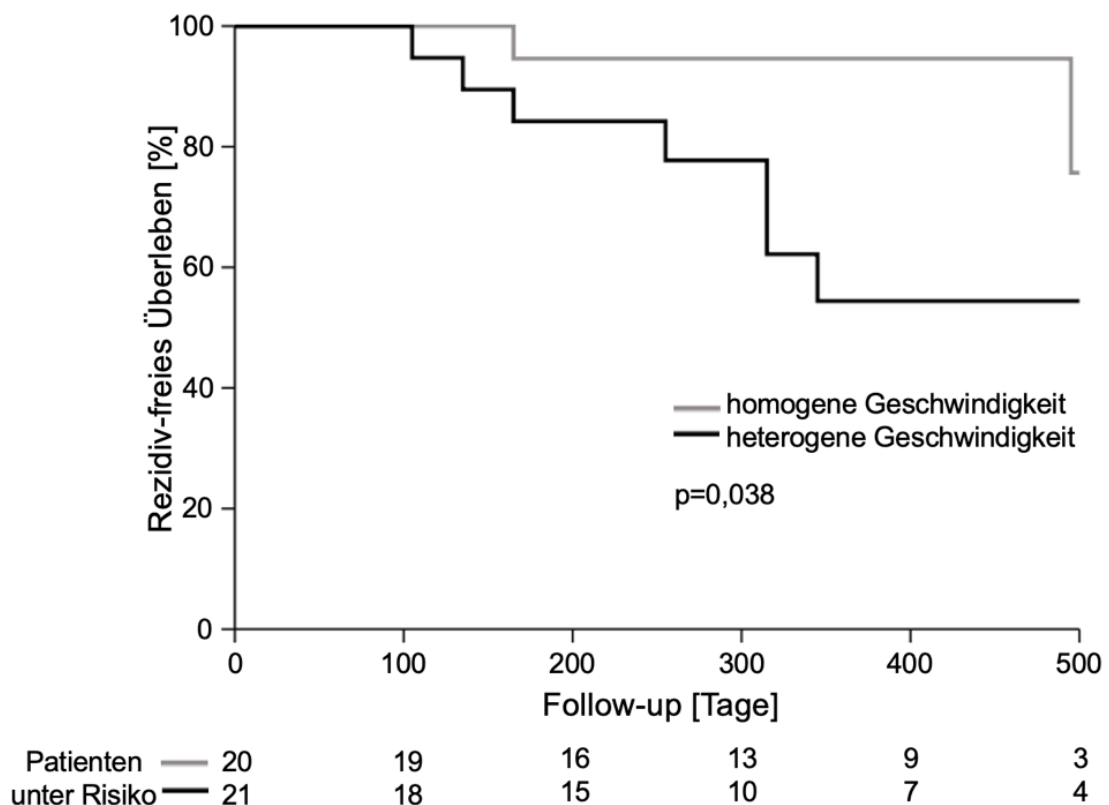
### **4.2.2.2 Komplikationen**

Im Rahmen aller 85 SVT-Ablationen ereigneten sich in 8,2% (n=7) folgende Komplikationen jeweils einmal: Eine retroperitoneale venöse Blutung, eine arterielle Dissektion, eine periprozedurale, erythematöse Reaktion, ein periprozeduraler, transients AV-Block, eine partielle Verlagerung der ventrikulären Elektrode des implantierten Devices ohne Funktionsverlust, ein hämodynamisch nicht relevanter Perikarderguss ohne Größenprogredienz und ein zerebrales embolisches Event mit postprozeduraler Diplopie und minimalen Residuen beim letzten Follow-up. Bei keiner Komplikation war eine Intervention bzw. Operation notwendig.

### 4.2.2.3 Follow-up

Nach einem medianen Follow-up von 369 Tagen [IQR 224-534] waren 60 von 81 EMAH-Patienten (74,1%) rezidivfrei. Das Rezidiv-freie Überleben war besser bei Patienten, die ausschließlich IARTs mit einem homogenen verglichen mit einem heterogenen Geschwindigkeitsmuster (Variabilitätskoeffizient  $\leq 0,749$  vs.  $> 0,749$ ) aufwiesen (90% vs. 57%;  $p=0,038$ ) (siehe Abbildung 26).

Bei 12 Patienten wurde im Median 232 Tage [IQR 112-573] nach der Initialprozedur eine weitere Ablation durchgeführt, in der sich bis auf einen Fall neue Substrate zeigten. Bei einem Patienten mit kongenital korrigierter Transposition der großen Arterien fand sich ein Isthmus zwischen dem CS und einer Narbe der freien Wand, welcher, vermutlich aufgrund von muskulären Verbindungen, erst während einer zweiten Prozedur erfolgreich ablatiert werden konnte. Die Tachykardien in den im Verlauf zusätzlich durchgeführten Ablationen waren nicht-signifikant häufiger im venösen oder linken (61%) als im rechten Atrium (39%) lokalisiert ( $p=0,3$ ).



**Abbildung 26: Überleben der Patienten mit angeborenen Herzfehlern ohne das Auftreten von atrialen Arrhythmien.**

Eine Kaplan-Meier-Kurve illustriert das Rezidiv-freie Überleben für Patienten mit homogenen bzw. heterogenen Geschwindigkeitsmustern. Patienten, bei denen sich beide Arten von Tachykardien zeigten, wurden von dieser Analyse ausgeschlossen.

### 4.2.3 Ultra-hochauflösendes 3D-Mapping

Die mediane Anzahl an gewonnenen Mapping-Punkten betrug 11602 [IQR 7129-15622], die Mapping-Zeit 20,0 min [IQR 12,2-26,7] und das atriale Volumen 136,2 cc [IQR 93,6-184,8]. Die Tachykardien wurden zumeist im rechten Atrium (n=107, 78,7%), jedoch auch im venösen oder linken Atrium (n=21, 15,4%), bi-atrial (n=5, 3,7%) oder im CS (n=3, 2,2%) abladiert. Die mediane Anzahl an HFC-Läsionen, die zu einer Terminierung führte, war 3 [IQR 1-7] mit 25 von 136 (18,4%) Tachykardien, die mit der ersten Applikation terminierten. Die beobachteten Mechanismen waren eine Single-loop-IART (n=82, 60,3%), eine fokale atriale Tachykardie (n=26, 19,1%), eine Multiple-loop-IART (n=19, 14,0%, davon eine Dual-loop-IART in n=18, 13,2%), eine AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (n=5, 3,7%), eine AV-Reentry-Tachykardie (n=3, 2,2%) und ein Twin-AV-Knoten-Reentry (n=1, 0,7%).

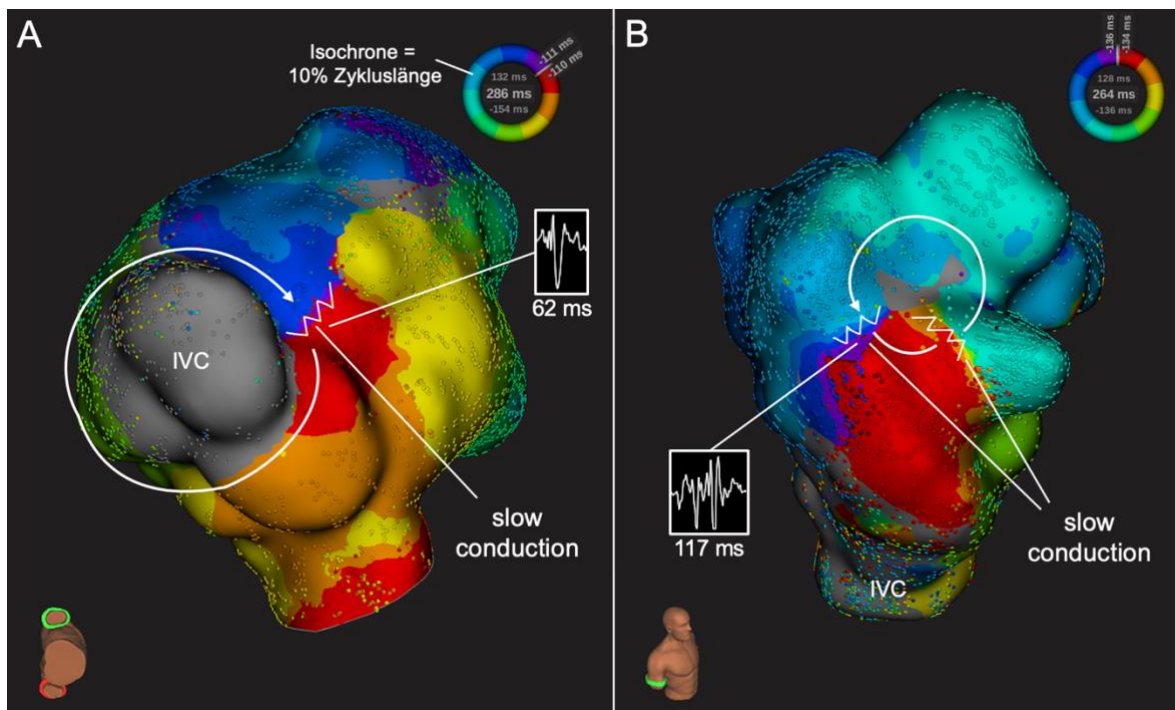
### 4.2.4 Charakteristika intra-atrialer Reentry-Tachykardien

Die zwei häufigsten zentralen Hindernisse von Single-loop-IARTs waren eine Atriotomie-Narbe in 24 (29,3%) und der Trikuspidalklappenannulus in 23 (28%) Fällen, gefolgt von einem Atriumseptumdefekt-Okkluder (n=6, 7,3%), der linksatrialen Ridge (n=5, 6,1%) und der Vena cava inferior (n=4, 4,9%).

Dual-loop-IARTs umfassten am häufigsten eine Kombination aus dem Trikuspidalklappenannulus und einer Atriotomie-Narbe (n=6, 33,3%) bzw. der Vena cava inferior (n=3, 16,7%). Bei einem Patienten mit operativ-korrigierter Fallot-Tetralogie zeigte sich eine Multiple-loop-IART um eine Atriotomie-Narbe, die Vena cava inferior sowie eine Narbe zwischen den beiden genannten Hindernissen.

In ihrer Gesamtheit wiesen alle IARTs eine mediane totale Pfadlänge von 99,5 mm [IQR 75,3-137,3], eine Isthmusbreite von 15,5 mm [IQR 12,4-20,3] sowie eine Signaldauer von 85,5 ms [IQR 70,8-102,5] auf. Die Größe der in den Substrat-Maps gemessenen, mit den IARTs assoziierten Low-Voltage-Areale ( $<0,05$  mV) betrug  $9,8 \text{ mm}^2$  [IQR 2,8-24,4]. Die mediane Geschwindigkeit des zentralen Isthmus war  $0,08 \text{ m/s}$  [IQR 0,06-0,14], die des übrigen Pfades  $0,40 \text{ m/s}$  [IQR 0,28-0,57]. Es fand sich ein medianer Variabilitätskoeffizient von 0,75 [IQR 0,62-0,88] mit 6 [IQR 4-7] (von 10) langsam leitenden Isochronen. Zwischen beiden Parametern bestand eine Korrelation (Beta-Koeffizient=0,08,  $R^2=0,5$ ;  $p<0,001$ ). Im Median waren 23,5% [IQR 13,0-33,8] des totalen Pfades mit „slow conduction“ ( $<0,3 \text{ m/s}$ ) assoziiert. Die Reentry-Charakteristika variierten gemäß des vorliegenden zentralen Hindernisses.

IARTs um ein anatomisches Hindernis (46,9%) wurden durch einen längeren totalen Weg (119,3 mm [IQR 80,4-150,3] vs. 77,7 mm [IQR 63,1-94,7];  $p < 0,001$ ), eine schnellere Geschwindigkeit des zentralen Isthmus (0,11 m/s [IQR 0,06-0,24] vs. 0,07 m/s [IQR 0,05-0,10];  $p = 0,016$ ) sowie des übrigen Pfades (0,52 m/s [IQR 0,33-0,71] vs. 0,38 m/s [IQR 0,27-0,46];  $p = 0,009$ ), weniger langsam leitende Isochronen (4 [IQR 2,3-6,8] vs. 6 [IQR 5-7];  $p = 0,008$ ) und einen kleineren Variabilitätskoeffizienten (0,65 [IQR 0,56-0,82] vs. 0,82 [IQR 0,69-0,92];  $p = 0,004$ ) charakterisiert als IARTs um operativ-hervorgerufene Hindernisse (53,1%). Die CL unterschied sich nicht (282,5 ms [IQR 247-320] vs. 270 ms [IQR 232,5-310];  $p = 0,33$ ). Repräsentative Maps werden in Abbildung 27 dargestellt.



**Abbildung 27: Repräsentative isochronale Maps atrialer Reentry-Tachykardien um verschiedene zentrale Hindernisse.**

(A) Reentry um ein anatomisches Hindernis (Vena cava inferior, IVC) mit „slow conduction“ in einem einzelnen kritischen Isthmus bei einem Patienten mit einem hypoplastischen rechten Ventrikel nach einer 1,5-Ventrikel-Palliation mit Glenn-Anastomose. Die Pfadlänge beträgt 156 mm, die Geschwindigkeit des zentralen Isthmus 0,28 m/s, die des „Nicht-Isthmus“ 0,75 m/s und der Variabilitätskoeffizient 0,83.

(B) Reentry um eine operativ-induzierte Narbe der rechts-atrialen, freien Wand bei einem Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie. Obwohl der langsamste Part des Reentries in einer unerreichbaren Region nahe der Insertion der Elektroden des Schrittmachers lag, konnte ein weiterer Isthmus inferolateral erfolgreich ablatiert werden. Die Pfadlänge beträgt 48 mm, die Geschwindigkeit des zentralen Isthmus 0,04 m/s, die des „Nicht-Isthmus“ 0,31 m/s und der Variabilitätskoeffizient 1,60.

#### 4.2.5 Relation zwischen der Geschwindigkeit, Zykluslänge und Pfadlänge atrialer Reentry-Tachykardien

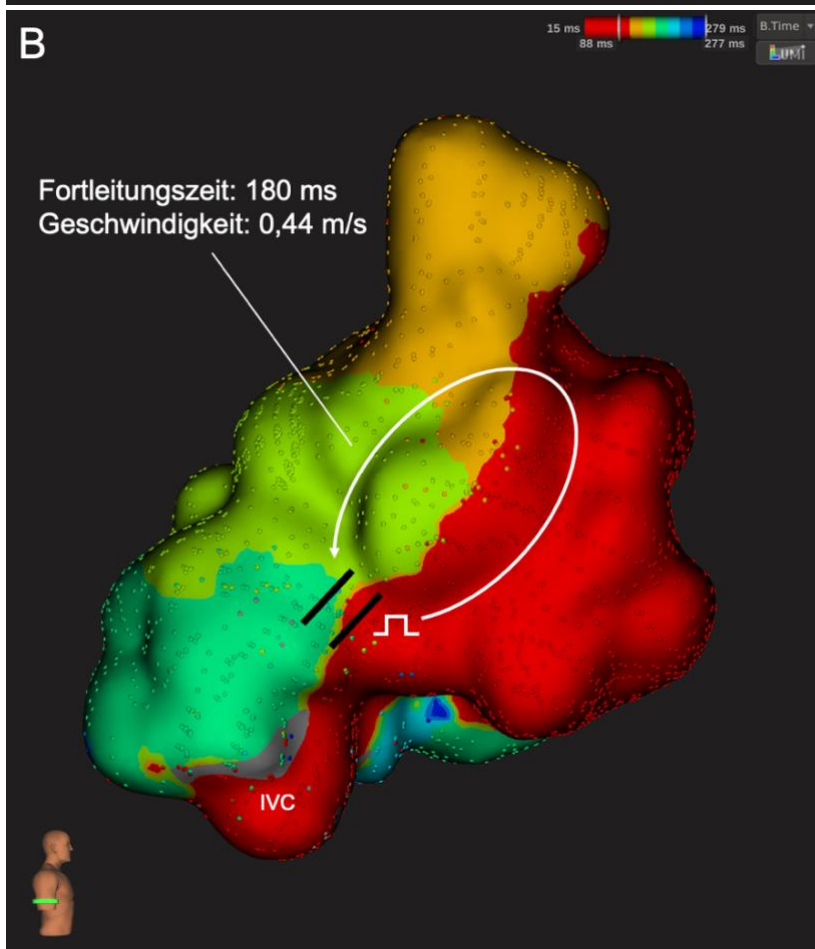
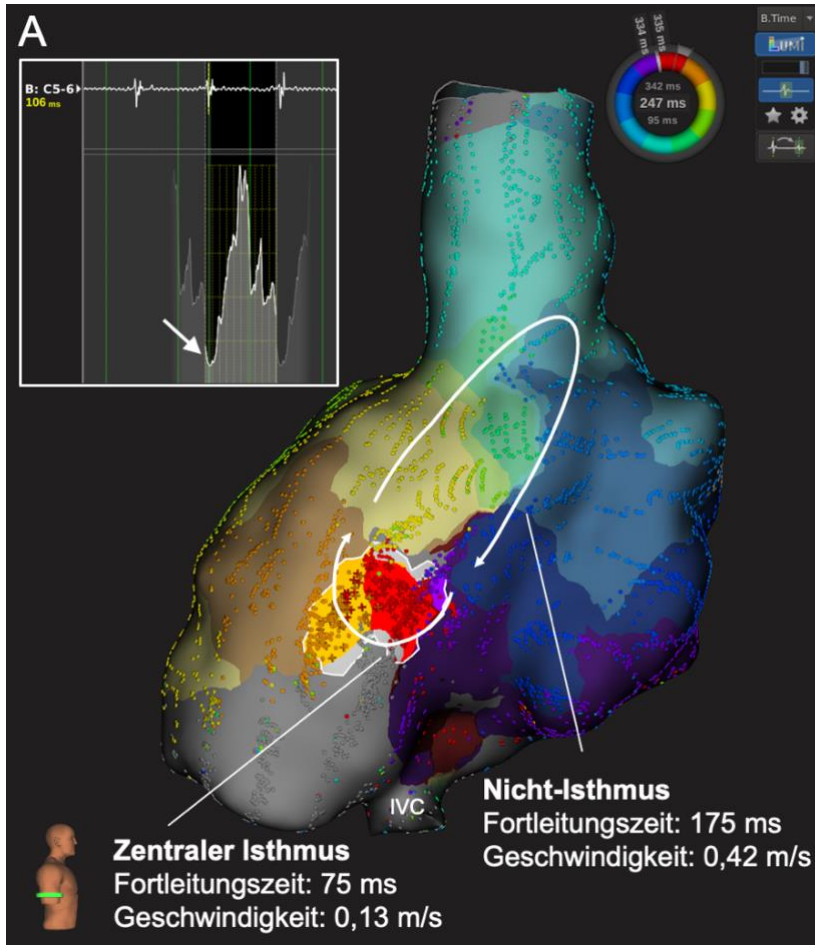
Es zeigte sich eine Assoziation zwischen der Geschwindigkeit des zentralen Isthmus und derjenigen des übrigen Pfades (Beta-Koeffizient=0,3,  $R^2=0,40$ ;  $p<0,001$ ). Die Geschwindigkeit des „Nicht-Isthmus“ ( $R^2=0,07$ ;  $p=0,031$ ) korrelierte im Gegensatz zu der des zentralen Isthmus ( $R^2=0,01$ ;  $p=0,366$ ) mit der CL der Tachykardie. Hierbei war eine schnellere Geschwindigkeit mit einer kürzeren CL assoziiert.

Die mediane Pfadlänge für die gesamte vorliegende Population betrug 8,7 cm. Es bestand eine direkte Relation zwischen der Pfadlänge und der Geschwindigkeit des zentralen Isthmus ( $R^2=0,45$ ;  $p<0,001$ ) sowie eine weitaus stärkere Relation zur Geschwindigkeit des „Nicht-Isthmus“ ( $R^2=0,71$ ;  $p<0,001$ ). Bei kleinen Reentries, definiert durch eine Pfadlänge  $<9$  cm, betrug die Geschwindigkeit des zentralen Isthmus immer  $<0,15$  m/s, die des übrigen Pfades durchgängig  $<0,5$  m/s. Diese Beobachtung wird exemplarisch in Abbildung 28 illustriert.

Es zeigte sich außerdem eine Korrelation zwischen der Geschwindigkeit der induzierten Wellenfront um das zentrale Hindernis sowie die linear gesetzten HFC-Applikationen in den untersuchten Validierungs-Maps (0,42 m/s [IQR 0,31-0,62]) und der Geschwindigkeit innerhalb des „Nicht-Isthmus“ während der laufenden Tachykardie (0,41 m/s [IQR 0,28-0,64]) (Beta-Koeffizient=0,9,  $R^2=0,94$ ;  $p<0,001$ ). Ebenso war die Fortleitungszeit beinahe identisch (172,5 ms [IQR 158,8-192,5] vs. 185,5 ms [IQR 161-205,6]; medianes Verhältnis 0,94 [IQR 0,90-0,98]; Beta-Koeffizient=0,9,  $R^2=0,85$ ;  $p<0,001$ ).

Sowohl die Geschwindigkeit (Beta-Koeffizient=-105,7,  $R^2=0,14$ ;  $p=0,034$ ) als auch die Fortleitungszeit (Beta-Koeffizient=0,6,  $R^2=0,85$ ;  $p<0,001$ ) in den Validierungs-Maps korrelierten mit der CL der Tachykardie. Das Verhältnis zwischen der CL und der Fortleitungszeit betrug im Median 1,53 [IQR 1,46-1,59] [Spanne 1,19-1,68].

Ein Verhältnis der Fortleitungszeit im Validierungs-Map zur Fortleitungszeit des „Nicht-Isthmus“ während der Tachykardie  $>85\%$  [Spanne 85%-120%] fand sich bei allen Ablationen mit einem postprozedural, durch ultra-hochauflösendes 3D-Mapping verifizierten Block des zentralen Isthmus (siehe Abbildung 28).



**Abbildung 28: Validierung eines Fortleitungsblocks mithilfe einer Geschwindigkeitsanalyse der atrialen Reentry-Tachykardie.**

(A) Reentry um frühere Maze-Läsionen und die Vena cava inferior (IVC) bei einem Patienten mit Trikuspidalatresie, bei dem eine Fontan-Björk-Prozedur durchgeführt wurde. Die totale Pfadlänge beträgt 8,3 cm. Der Mittelpunkt des tiefsten Tals im „global activation histogram tool“ des Lumipoint™-Algorithmus wurde identifiziert und die umgebenden 30% der Zykluslänge wurden als zentraler Isthmus festgelegt. Der übrige Teil des Pfades wurde als „Nicht-Isthmus“ definiert. Eine kleine Lücke innerhalb der Maze-Läsionen nahe der IVC (korrespondierend zum zentralen Isthmus) wurde erfolgreich mittels Ablation eliminiert.

(B) Ein Stimulationsmanöver angrenzend an den zentralen Isthmus nahe der abgegebenen Hochfrequenzstrom-Läsionen ruft eine beinahe identische Fortleitungszeit im Validierungs-Map wie die während der laufenden Tachykardie hervor (180 ms bzw. 175 ms). Das durchgeführte ultra-hochauflösende Mapping bestätigt ebenso einen anteroposterioren Fortleitungsblock im zentralen Isthmus.

## 5 Diskussion

### 5.1 Wichtigste Beobachtungen

Die detaillierte Analyse von ultra-hochauflösenden, 3D-elektroanatomischen Maps ermöglichte präzise Erkenntnisse in Bezug auf das Substrat narbenassoziierter VTs sowie die Mechanismen von Reentry-Tachykardien. Letzteres gilt sowohl für Kammertachykardien auf dem Boden struktureller Herzerkrankungen, als auch im Speziellen für IARTs bei EMAH-Patienten. Die genauen Ergebnisse können wie folgt zusammengefasst werden:

- (1) Das Zielgebiet der VT-Ablation variiert in Abhängigkeit von der Klassifikation der abnormalen Elektrogramme bedeutend in seiner Größe.
- (2) Eine eindeutige Verknüpfung zwischen Elektrogrammen des Substrat-Maps und dem kritischen VT-Isthmus ist nur eingeschränkt möglich. Die Ursache hierfür ist eher ein Mangel an Spezifität als an Sensitivität.
- (3) Fraktionierte Potentiale fanden sich in allen identifizierten VT-Isthmus-Gebieten. „Slow conduction“ in isochronalen Maps war oftmals mit diesen Arealen assoziiert.
- (4) Isolierte Spätpotentiale traten häufig entfernt vom VT-Isthmus auf.
- (5) Die LI, nicht jedoch die GI identifiziert ventrikuläre Narbenareale während des Substrat-Mappings.
- (6) Während einer VT-Ablation sind  $\Delta LI$  und die Abfallrate der LI, aber weder  $\Delta GI$  noch die Abfallrate der GI bei VT-terminierenden HFC-Applikationen höher als bei denjenigen, die zu keiner Terminierung führen.
- (7) Atriale Reentry-Charakteristika variieren gemäß klinischer Variablen, mit langsameren und kleineren Kreisläufen bei chirurgischen Substraten.
- (8) Es besteht eine Assoziation zwischen den Geschwindigkeitscharakteristika atrialer Reentry-Tachykardien und dem klinischen Outcome nach einer initial erfolgreichen Katheterablation.
- (9) Die Geschwindigkeit im nicht als zentralen Isthmus definierten Teil des atrialen Reentries, dem „Nicht-Isthmus“, korreliert mit der CL, der Pfadlänge und dem angestrebten postprozeduralen Block im Isthmus.



## 5.2 Zielgebiet der Substratablation

Bisher wurden diverse substratbasierte Ablationsansätze entwickelt, welche alle das Ziel verfolgen, Areale mit „slow conduction“ als Surrogat für den VT-Isthmus im SR oder während Stimulation zu identifizieren (Santangeli und Marchlinski, 2016). Nach aktuellem Stand wird das Substrat einer VT durch eine geringe Amplitude und verschiedene abnormale Elektrogrammcharakteristika definiert (Sacher et al., 2015). Bei einigen Strategien wie der Ablation der Spätpotentiale, der LAVA-Potentiale oder der Narbenhomogenisierung wird auf das gesamte abnormale Substrat gezielt, andere wie das „Scar Dechanneling“, der „Core Isolation Approach“ oder lineare Ablationsstrategien fokussieren sich auf konkrete Areale innerhalb des Substrats, welche nachweislich relevant für die Entstehung der klinischen bzw. induzierbaren Arrhythmie sind (Santangeli und Marchlinski, 2016). Wir verfolgten den Ansatz, alle vorliegenden LAVAs und LP zu eliminieren. Abhängig davon, wie diese abnormalen Elektrogramme definiert wurden, variierte das Zielgebiet der Ablation innerhalb der Low-Voltage-Zone wesentlich in seiner Größe ( $43\pm 3\%$  bei FrP und  $2\pm 1\%$  bei iLP). Dies verdeutlicht, dass eine ausschließliche Definition anhand der vorliegenden Anzahl der Fraktionierungen (FrP-Gruppe) oder anhand der Aktivität nach dem QRS-Komplex (LP-Gruppe) zu erheblichen quantitativen Unterschieden bei der Eingrenzung des Zielgebiets führt. Substratbasierte Ansätze, welche auf der Ablation von abnormalen Potentialen innerhalb der Narbe beruhen, wie die Eliminierung von LAVAs bzw. LP, die Narbenhomogenisierung, die auf alle abnormalen Elektrogramme innerhalb des Narbengewebes zielt, und das „Scar Dechanneling“ teilen einige gemeinsame Limitationen (Santangeli und Marchlinski, 2016). Zunächst stellt es ein Problem dar, dass bisherige Studien von unterschiedlichen und manchmal unpräzisen Definitionen der Potentiale Gebrauch machten, wodurch die Ablationen und der klinische Erfolg wenig reproduzierbar und vergleichbar sind (Cassidy et al., 1986, Arenal et al., 2003, Nogami et al., 2008, Vergara et al., 2012). Ursprünglich bezeichneten Cassidy et al. ein LP als jede Art von Signal, dessen Dauer über das Ende des QRS-Komplexes im Oberflächen-EKG hinausgeht (Cassidy et al., 1986). Laut Arenal et al. handelte es sich um Elektrogramme mit doppelten oder multiplen Komponenten, welche  $>50$  ms durch ein isoelektrisches Intervall bzw. durch Signale mit sehr geringer Amplitude im SR oder  $>150$  ms während Stimulation des rechtsventrikulären Apex separiert sind (Arenal et al., 2003). Nogami et al.

definierten ein LP als ein ventrikuläres Elektrogramm nach dem QRS-Komplex, abgetrennt durch ein isoelektrisches Intervall  $\geq 40$  ms oder durch ein Signal mit sehr geringer Amplitude  $< 0,1$  mV (Nogami et al., 2008). Nach aktueller Definition von Vergara et al. repräsentieren LP alle bipolaren, elektrischen Signale, die nach dem Far-Field-Elektrogramm aufgenommen werden und nach dem Ende des QRS-Komplexes im Oberflächen-EKG in Erscheinung treten (Vergara et al., 2012).

Die Verwendung verschiedener Katheter mit unterschiedlichen Elektrodengrößen kann die Registrierung von LAVAs und LP beeinflussen, da kleinere Elektroden mit einem geringeren Interelektrodenabstand für eine höhere Auflösung beim Mapping des arrhythmogenen Substrats sorgen (Nakahara et al., 2010, Jais et al., 2012, Anter et al., 2015, Santangeli und Marchlinski, 2016). Kleinere Elektroden kennzeichnen sich durch kleinere elektrische Felder ebenso wie Antennen und sind deshalb weniger anfällig für Mittelungs- und Auslöschungsartefakte. Ein bipolares Elektrodenpaar mit einem geringeren Interelektrodenabstand zeichnet die Daten eines kleineren Areals auf und ist deshalb sensitiver gegenüber vitalen Myozyten in Low-Voltage-Arealen. Signale werden außerdem deutlicher dargestellt und weisen eine kürzere Dauer auf, was eine exaktere Annotation der Aktivierungszeit erlaubt (Anter et al., 2015). Schließlich beeinflussen auch die Gestalt und der Winkel der Wellenfront zum Katheter die Registrierung von Potentialen (Anter et al., 2016b).

Eine weitere Limitation besteht darin, dass nicht bekannt ist, an welchen Orten stimuliert werden sollte, um LAVAs und LP zu identifizieren, und ob die Wahl der Lokalisation von der VT-Morphologie sowie von der vorliegenden Narbe abhängig sein sollte (Santangeli und Marchlinski, 2016). Diese Überlegung korreliert mit zwei kürzlich publizierten Studien, in welchen sich LAVAs bzw. LP signifikant häufiger während RV-Stimulation zeigten, wohingegen Low-Voltage-Areale während rechtsatrialer Stimulation größer waren (Martin et al., 2019a, Kella et al., 2020).

Obwohl die Eliminierung abnormaler Potentiale ein etablierter Endpunkt ist, ist sie nicht immer vollständig umsetzbar (Jais et al., 2012, Vergara et al., 2012, Di Biase et al., 2015). Gründe hierfür sind an das Substrat angrenzende anatomische Strukturen wie die Papillarmuskeln oder der Verzicht auf die Abgabe von HFC-Läsionen aufgrund der Nähe zum Nervus phrenicus oder den Koronargefäßen (Santangeli und Marchlinski, 2016). Dies bestätigt auch unsere Erfahrung, welche gezeigt hat, dass bei 68% der kombinierte Endpunkt aus einer Nichtinduzierbarkeit der VT und einer Eliminierung der LAVAs und LP erreicht werden konnte.

Nayyar et al. stimmten mit unserem Ergebnis, dass sich abnormale Elektrogramme in großer Zahl in Narbenarealen finden, jedoch nur ein kleiner Anteil in der Region der klinisch relevanten VT-Isthmen lokalisiert ist, überein (Nayyar et al., 2014).

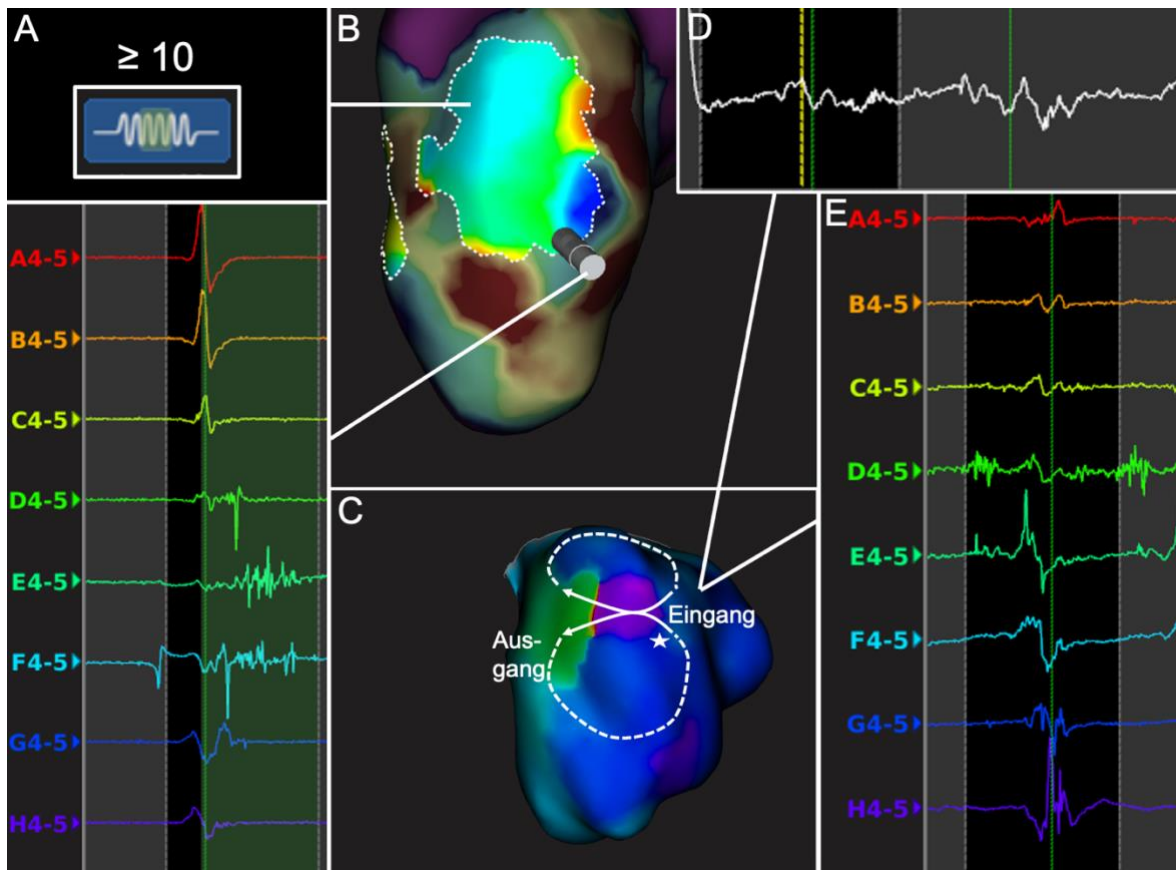
Da mutmaßliche kritische Regionen innerhalb der Narbe bei instabilen VTs nicht durch Aktivierungs- oder Entrainment-Mapping identifiziert werden können, zielt die substratbasierte Ablation abnormaler Elektrogramme oftmals zusätzlich auf Bystander-Regionen. Ein Beispiel ist der inferobasale LV, welcher während der physiologischen Aktivierung im SR „spät“ aktiviert wird, wodurch die Wahrscheinlichkeit, in dieser Region LP zu registrieren, steigt (Vassallo et al., 1985, Santangeli und Marchlinski, 2016). Wie man auch in unserer Studie sieht, kann dies besonders bei hämodynamisch instabilen Patienten mit einem großflächigen Substrat, bei denen eine extensive Ablation und Eliminierung jedes einzelnen abnormalen Elektrogramms nicht möglich ist, ein Problem darstellen (Santangeli et al., 2015). Bei diesen sollte ein fokussierterer Ansatz, welcher nicht auf das ganze Substrat, sondern auf konkrete, nachweislich für die Entstehung der VT verantwortliche Areale zielt, erwogen werden (Santangeli und Marchlinski, 2016).

Besonders, wenn zunächst frühe LP eliminiert werden, kann dies zu einer weniger extensiveren Ablation führen (Tung et al., 2013). Jedes LP innerhalb eines dichten Narbenareals wird durch ein früheres LP aktiviert. Deshalb scheint es so, dass die Ablation einer proximalen Seite oder des VT-Eingangs im SR einen Effekt auf die verspätete Aktivierung in den VT-Kanälen hat (Tung et al., 2013).

Im Gegensatz zu einem angestrebten limitierten substratbasierten Ansatz kam eine Meta-Analyse zu dem Resultat, dass unabhängig von der verwendeten Ablationsstrategie eine komplette Substratmodifikation mit einem langfristig deutlich geringeren Rezidivrisiko als eine inkomplette assoziiert sei. Gleiches gelte für einen substratbasierten Ansatz im Vergleich zu einer alleinigen Ablation klinischer, hämodynamisch tolerierter VTs basierend auf Aktivierungs- und Entrainment-Mapping (Briceno et al., 2018). Letzteres bestätigt die Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten VISTA-Studie, welche zusätzlich eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Re-Hospitalisierung und Mortalität feststellte (Di Biase et al., 2015). Dieser Vorteil der extensiven Substratmodifikation kann darauf zurückzuführen sein, dass VT-Reentries mit multiplen Ein- sowie Ausgängen, kritischen Isthmen und „dead ends“ aufgrund ihrer Komplexität bei der standardmäßigen Ablation nicht vollständig erfasst werden (Briceno et al., 2018).

Zusammenfassend müssen zukünftig weiterhin die Erfolgsraten einer limitierten substratbasierten Ablation durch Herstellung einer spezifischen Verknüpfung zwischen abnormalen Elektrogrammen im SR und dem kritischen VT-Isthmus im Vergleich zu einer vollständigen Substratmodifikation untersucht werden.

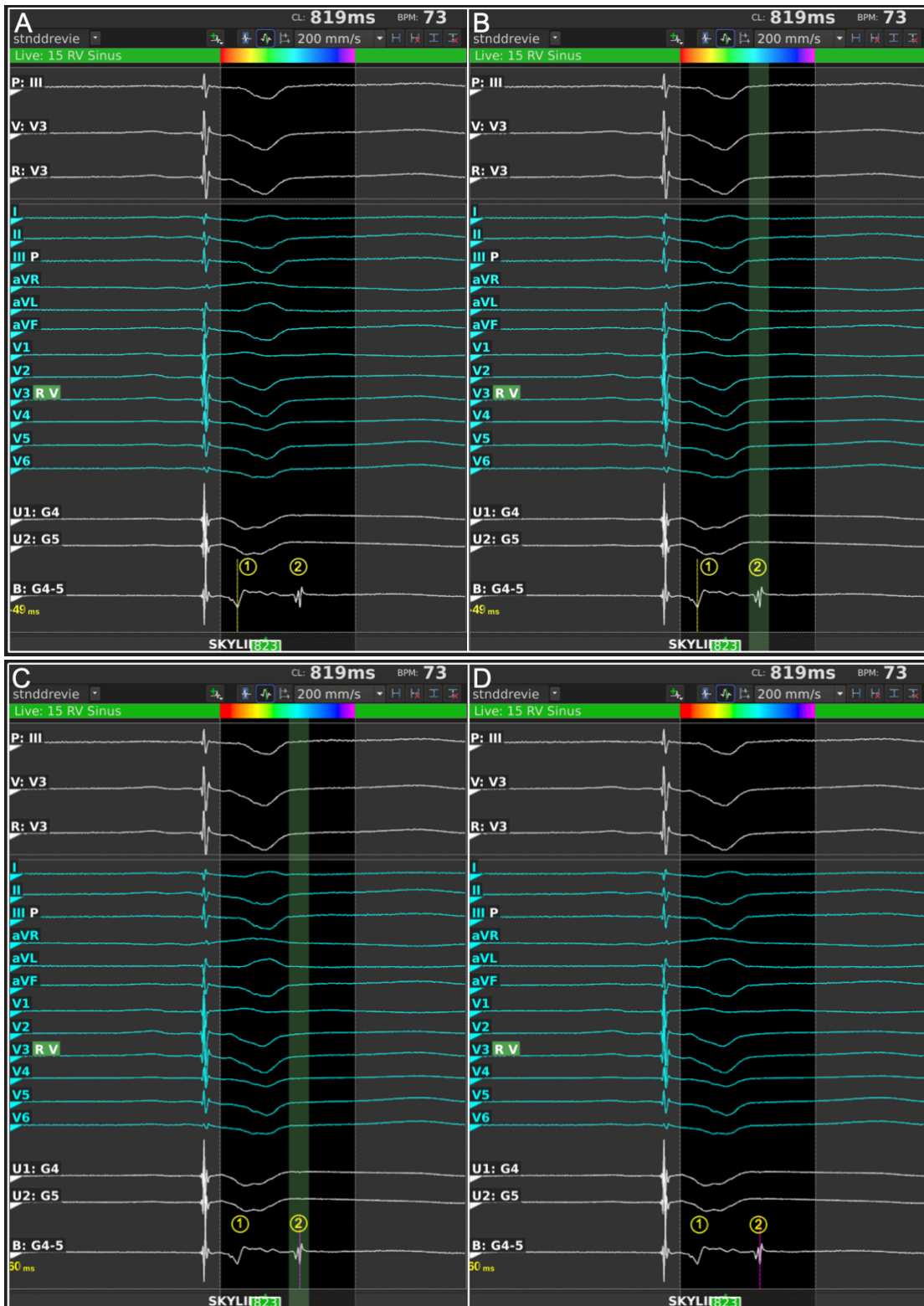
Fortschritte der 3D-Mapping-Systeme und Kathetertechnologien ermöglichen inzwischen eine sehr detaillierte Darstellung des arrhythmogenen Substrats. Besonders erwähnenswert sind hierbei die hohe Auflösung und die große Anzahl an zu erlangenden Mapping-Punkten innerhalb weniger Minuten (Meyer, 2019). Während frühere Systeme wenige hunderte Punkte akquirierten (vgl.  $697 \pm 132$  innerhalb von  $35 \pm 8$  min;  $819 \pm 357$  innerhalb von  $31 \pm 7$  min), enthalten ultra-hochauflösende Maps inzwischen tausende von Punkten (vgl.  $10937 \pm 1923$  innerhalb von  $33 \pm 4$  min) (Della Bella et al., 2012, Tung et al., 2011, Nührich et al., 2017). In einer zentralen Studie stellten Martin et al. die Bedeutsamkeit der Elektrogrammanalyse während des ultra-hochauflösenden Mappings dar. Sie erleichterte die Identifikation bisher auf diese Weise nicht beobachteter, komplexer VT-Reentries, welche sich durch multiple Ein- und Ausgänge und „dead ends“ auszeichneten, sowie die Charakterisierung der lokalen Aktivierung innerhalb der kritischen Isthmen. Ferner war eine präzise Differenzierung der Fortleitung innerhalb der Reentries möglich (Martin et al., 2018c). Exakte Einblicke, wie sie kürzlich entwickelte 3D-Modelle auf Basis von simultanem endo- und epikardialen Mapping ermöglichten, werden hoffentlich zukünftig zu einer detaillierteren Identifikation und Analyse des arrhythmogenen Substrats führen (Tung et al., 2020). In unserer Studie haben wir neben dem Orion<sup>TM</sup>-Katheter (Boston Scientific) den über drei Mini-Elektroden verfügenden IntellaNav MIFI OI<sup>TM</sup>-Katheter (Boston Scientific) verwendet. Es zeigte sich, dass die mit beiden Kathetern registrierten abnormalen Potentiale eine vergleichbare Morphologie aufwiesen (Abbildung 29). Grundlegend konnten in der Vergangenheit verschiedene Arbeitsgruppen demonstrieren, dass ultra-hochauflösendes Mapping mit multipolaren Kathetern in einer größeren Anzahl von registrierten Elektrogrammen und einer optimierten Diskriminierung von LP aufgrund einer niedrigeren Sensitivität für Far-Field-Signale resultiert (Berte et al., 2015, Maagh et al., 2018, Acosta et al., 2018). Wie im Folgenden erklärt, ist die automatische Annotation des Mapping-Systems jedoch nicht immer exakt und bedarf oftmals einer manuellen Revision, um das komplette Ausmaß des kritischen Isthmus korrekt zu erfassen (Martin et al., 2018c).



**Abbildung 29: Identifikation von stark fraktionierten Potentialen im kritischen Isthmus einer ventrikulären Tachykardie.**

Die Darstellung stark fraktionierter Elektrogramme, welche durch ein Minimum von 10 Fraktionierungen definiert wurden (A), während des Substrat-Mappings zeigt eine Region am anterioren linken Ventrikel (B, markiert), die als kritischer Isthmus im Aktivierungs-Mapping identifiziert werden kann (C). Elektrogramme während der laufenden Tachykardie sind ähnlich, wenn sie mit dem „single tip“ Ablationskatheter (D) und dem Mini-Basket-Katheter (E) aufgenommen werden.

Unserer Erfahrung nach ermöglichte der integrierte Lumipoint™-Annotationsalgorithmus des Mapping-Systems eine detaillierte Identifizierung der Gebiete mit fraktionierten oder Spätpotentialen sowie eine anschließende fokussierte manuelle Revision. Wir konnten jedoch frühere Erfahrungen von Shi et al. bestätigen, nach denen eine manuelle Revision v.a. bei diastolischen oder Spätpotentialen notwendig ist (Shi et al., 2018). Dies ist darauf zurückzuführen, dass der automatisierte Algorithmus bevorzugt das Potential mit der größten Amplitude zur frühesten dV/dT innerhalb eines vorher festgelegten Mappingfensters erkennt. Wenn zwei Potentiale in diesem erscheinen, annotiert der Algorithmus folglich das systolische Signal anstatt des klinischen relevanten Elektrogramms, welches oftmals eine geringere Amplitude aufweist, und eine manuelle Anpassung des Mappingfensters ist notwendig (Shi et al., 2018) (siehe Abbildung 30).



**Abbildung 30: Annotation von Spätpotentialen.**

Die Signale des Oberflächen-Elektrokardiogramms sowie die uni- und bipolaren, vom Mini-Basket-Katheter registrierten Elektrogramme werden dargestellt. Das Oberflächen-Elektrokardiogramm zeigt in allen Abbildungen einen Sinusrhythmus. Im schwarz hinterlegten Mappingfenster präsentiert sich ein lokales bipolares Elektrogramm aus dem anteroapikalen rechten Ventrikel, welches in ein systolisches Far-Field-Signal (1) sowie ein Spätpotential (2), das nach Beendigung des QRS-Komplexes auftritt, unterteilt ist.

(A) Das systolische Far-Field-Signal (1) weist eine größere Amplitude als das Spätpotential (2) auf und wird deshalb, wie durch die gestrichelte gelbe Linie in der bipolaren Ableitung des Mini-Basket-Katheters dargestellt, automatisch vom Mapping-System erkannt und annotiert.

(B) Unter Verwendung des Lumipoint™-Algorithmus mit seinem „activation search-Feature“ werden Regionen mit Elektrogrammen, welche eine Aktivität in dem manuell justierbaren, in grün illustrierten „window of interest“ innerhalb des Mappingfensters zeigen, im Map markiert. Die Software hebt jedes Elektrogramm innerhalb des „window of interest“ hervor, unabhängig davon, ob dieses automatisch annotiert wurde. In diesem Beispiel wurde das Aktivierungsfenster auf den Zeitabschnitt nach dem QRS-Komplex gelegt und so gewählt, dass einzig das Spätpotential (2) in dieses fällt.

(C) Sobald manuell ein Aktivierungsfenster festgelegt wurde, setzt das Lumipoint™ Group Reannotation-Tool die Annotation von ausgewählten Signalen zurück und erleichtert auf diese Weise die automatische Reannotation von Spätpotentialen (2) innerhalb des „window of interest“ anstatt der systolischen Far-Field-Signale (1). Das annotierte Spätpotential (2) wird durch eine gestrichelte violette Linie dargestellt.

(D) Auch ohne Gebrauch des Lumipoint™-Aktivierungsfensters ist nun das Spätpotential (2) anstatt des systolischen Far-Field-Signals (1) annotiert.

Eine retrospektive Adaptierung erlaubt ebenfalls die Fokussierung relevanter Teile der CL und der lokalen Aktivierung entlang des kritischen VT-Isthmus, welche sich während der Diastole ereignet (Mantziari et al., 2015). Somit half der Algorithmus unserer Erfahrung nach bei der Definition des kritischen VT-Isthmus und erleichterte die effiziente Ablation des komplexen arrhythmogenen Substrats.

Schließlich muss in weiteren, nach Möglichkeit randomisiert-kontrollierten Studien untersucht werden, ob gewisse Elektrogramme unter den aktuellen Bedingungen spezifisch mit dem kritischen VT-Isthmus verknüpft werden können, um die Substratmodifikation unter Verwendung ultra-hochauflösenden Mappings zu verbessern und folglich die Effizienz der Ablation narbenassoziierter VTs zu erhöhen.

### **5.3 Relation zwischen spezifischen Elektrogrammcharakteristika und dem kritischen Isthmus**

Es ist bekannt, dass abnormale Elektrogramme narbigem Myokard, dessen Fasern von Fibrosegewebe durchsetzt sind, entstammen (Harada et al., 1997, Jais et al., 2012). Die Bedeutung dieser Signale als Ziel der substratbasierten Ablation wurde von diversen Forschungsgruppen, welche sowohl chirurgische als auch interventionelle Ansätze verfolgt haben, dargestellt (Briceno et al., 2018).

Jais et al. demonstrierten unter Verwendung ultra-hochauflösenden Mappings, eines geringen Interelektrodenabstands und einer automatisierten Detektion von abnormalen Potentialen, dass speziell die vollständige Eliminierung von LAVA-Signalen mit einem größeren klinischen Erfolg verbunden sei (Jais et al., 2012). Andere Studien kamen wiederum zu dem Ergebnis, dass im SR aufgenommene, isolierte Potentiale, die sich in einer Myokardinfarkt-assoziierten Narbe fanden, ein zuverlässiger Indikator des kritischen VT-Isthmus seien (Bogun et al., 2002, Bogun et al., 2006a). Frontera et al. veranschaulichten kürzlich, dass sowohl LAVAs als auch LP ein aktiver Teil des Reentries sein sowie einer Bystander-Region angehören können. Einzig LP mit einer Dauer  $<24,5$  ms (95% Sensitivität und 99% Spezifität) und einer Amplitude  $<0,14$  mV (90% Sensitivität und 48,1% Spezifität) prognostizierten jedoch den kritischen Isthmus (Frontera et al., 2020a).

Im Gegensatz dazu konnten wir während des Substrat-Mappings keinen eindeutigen prädiktiven Wert für eine definierte Elektrogramm-Subgruppe als Surrogat für die kritische VT-Region zeigen. Wie von anderen Gruppen bereits für Spätpotentiale berichtet, ist eine wahrscheinliche Ursache, dass diese zwar eine hohe Sensitivität, jedoch eine variable Spezifität aufweisen (Arenal et al., 2003, Irie et al., 2015, Frontera et al., 2020a). Auf die Ergebnisse unserer Analyse bezogen bedeutet dies, dass sowohl FrP als auch iLP bei keiner der 14 VTs, bei denen wir eine detaillierte Substratrevision vorgenommen haben, spezifisch am Ort des kritischen Isthmus gefunden werden konnten. LP waren bei einem Patienten spezifisch und hFrP ebenso wie frLP bei zwei Patienten.

Die mangelnde Spezifität kann sich teilweise mit der Dynamik des ventrikulären Substrats begründen lassen, welche bereits von anderen Gruppen auf experimenteller und klinischer Basis beschrieben wurde. So wurde dargestellt, dass die Fortleitungsgeschwindigkeit durch eine Erregung der den Ventrikel innervierenden, sympathischen Fasern zunimmt (Ajijola et al., 2017). Die



dynamischen Fortleitungsgeschwindigkeiten innerhalb eines Reentries werden zusätzlich vom Ausbreitungsvektor der Wellenfront gesteuert, sodass Gebiete mit „slow conduction“ nicht lokal fixiert sind, sondern durch die Eigenschaften der anisotropen Fortleitung beeinflusst werden (Anter et al., 2016b).

In unserer Studie zeigten LP sowohl spontan als auch nach einer Optimierung der Überleitung ein verändertes Timing bei zwei Patienten. Unserer Meinung nach spiegelt diese Beobachtung die dynamischen Fortleitungscharakteristika innerhalb eines sich durch Low-Voltage kennzeichnenden Substrats wider. Sie ist von besonderer klinischer Relevanz, da sich schlussfolgern lässt, dass das Substrat während des Mappings in Abhängigkeit vom Rhythmus (SR oder ventrikuläre bzw. atriale Stimulation) und der Herzfrequenz unterschiedlich ausgelegt werden kann.

Untersuchungen eines prospektiven VT-Ablations-Registers konnten die Effektivität eines neuen, Voltage-unabhängigen Ansatzes zeigen, welcher darauf abzielt, funktionelle Substrat-Maps im SR zu erstellen, um Wellenfronten sowie „slow conduction“-Regionen zu identifizieren (Irie et al., 2015, Aziz et al., 2019). Indem die geringe Spezifität von Low-Voltage-Arealen umgangen wird, kann eine gezieltere, weniger extensive Ablation möglich sein, deren potentiell neuer Endpunkt in anschließenden Studien untersucht werden sollte (Aziz et al., 2019).

Ein weiterer erwähnenswerter Aspekt im Rahmen unserer Analyse ist, dass wir iLP zu 29% in Gebieten, welche entfernt vom kritischen VT-Isthmus lokalisiert waren, gefunden haben. Diese Beobachtung unterstützt die These, dass die spätesten Potentiale nicht die spezifischsten sind (Bogun et al., 2002, Irie et al., 2015). Eventuell repräsentieren sie lediglich eine gewöhnliche späte Aktivierung im SR oder während stimuliertem Rhythmus, ohne Teil des VT-Substrats zu sein (El-Sherif et al., 1990, Assadi et al., 1990, Irie et al., 2015). In diesem Zusammenhang stellten Irie et al. die Vermutung auf, dass Areale mit der spätesten Aktivierung im SR wiederum Regionen darstellen, welche sich während der VT proximal vom Reentry (Eingang, Pfade des „Inner loop“) befinden, keine Beziehung zu diesem haben oder Bystander-Gebieten angehören (Irie et al., 2015).

Basierend auf diesen Beobachtungen ist unsere Hypothese, dass die Aktivierungsdauer wichtiger als die absolute Zeit sein kann und aus diesem Grund die Dauer der jeweiligen Elektrogramme sowie die Fortleitungsgeschwindigkeiten berücksichtigt werden sollten. Orini et al. haben in einer aktuellen Studie den sogenannten Reentry-Vulnerabilitäts-Index, basierend auf einer Kombination aus

Aktivierungs- und Repolarisationszeiten, untersucht. Sie konnten vulnerable Regionen, welche eng mit dem Ursprung der jeweiligen VT korrelierten, identifizieren und legten so die Basis für einen weiteren Ansatz zur verbesserten Darstellung des arrhythmogenen Substrats (Orini et al., 2020).

In unserer Studie lagen fraktionierte, lang andauernde Potentiale mit einer geringen Amplitude und einer durchschnittlichen Anzahl von 10 Fraktionierungen während des Substrat-Mappings in allen kritischen VT-Isthmus-Zonen vor. Diese Erkenntnis unterstreicht den möglichen prädiktiven Vorteil einer hochgradigen Fraktionierung. Berichte über eine längere Dauer der fraktionierten Potentiale in klinisch relevanten VT-Kanälen verglichen mit denen in anderen Low-Voltage-Gebieten unterstützen unsere Annahme und könnten laut Nayyar et al. grundlegend dafür sein, warum in Narbenarealen lediglich einige Kanäle mit überlebenden Myozyten dazu neigen, die Entstehung von Reentry-VTs zu fördern (Nayyar et al., 2014). Diese Erkenntnisse können darauf hindeuten, dass abgesehen von LP ebenfalls frühe fraktionierte Potentiale während des QRS-Komplexes relevant sein können. Da diese Potentiale in unserer Analyse jedoch bei allen Patienten auch an weiteren Orten abgesehen vom Isthmus der klinischen VT auftraten und somit nicht spezifisch waren, müssen sie in zukünftigen Untersuchungen umfassender charakterisiert werden.

Zusammenfassend stellt unsere detaillierte Substratcharakterisierung aufgrund der bisher fehlenden Spezifität die Eliminierung aller abnormalen Elektrogramme als Teil des kombinierten Endpunktes der substratbasierten Ablation in Frage, sodass es notwendig ist, die Korrelation von abnormalen Elektrogrammen und dem kritischen Isthmus in weiteren Studien zu evaluieren.

Auch wenn viele Studien ihren Schwerpunkt auf LP bei ischämisch-bedingten VTs legen, ist es wichtig, zu betonen, dass dieser Ablationsansatz bei Patienten mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie (NICM) weniger wertvoll zu sein und sowohl eine geringere akute sowie intermediäre Erfolgsrate aufzuweisen scheint (Nakahara et al., 2010). Der Grund hierfür ist das vorliegende arrhythmogene Substrat, welches sich zum einen in seinen Charakteristika von einem durch einen Myokardinfarkt entstandenes Narbenareal unterscheidet und zum anderen ein geringeres Ausmaß besitzt. Bei Patienten mit einer NICM war die Prävalenz von LP sowohl endo- als auch epikardial signifikant niedriger. Im Vergleich war zusätzlich die Signaldauer bei Patienten mit einer ICM länger, was auf eine unterschiedliche Qualität der Narbe hindeutet (Nakahara et al., 2010). Eine kürzlich veröffentlichte

Studie hingegen konnte zeigen, dass in einer Population mit NICM eine VT-Nichtinduzierbarkeit und Eliminierung der LP mit besseren Langzeitergebnissen in Bezug auf VT-Rezidive und einen kardiovaskulär bedingten Tod assoziiert ist. Das Benefit der Eliminierung aller LP bei Patienten mit einer arrhythmogenen rechtsventrikulären oder Myokarditis-assoziierten Kardiomyopathie schien jedoch größer zu sein als bei jenen mit einer DCM, sodass weitere Analysen notwendig sind, um die Ablation in dieser Population zu optimieren (Okubo et al., 2020).

In Übereinstimmung mit bisherigen Publikationen sahen wir bei den meisten Patienten eine Assoziation zwischen Regionen mit isochronalem „crowding“, welches „slow conduction“ impliziert, und dem kritischen VT-Isthmus (Irie et al., 2015). Jedoch zeigte sich isochronales „crowding“ auch in anderen Low-Voltage-Gebieten, welche entfernt vom Isthmus der klinisch relevanten VTs lokalisiert waren. Möglicherweise sind diese Regionen die Basis für die Entstehung weiterer VTs, welche bis zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht klinisch relevant geworden sind. Dies lässt auch die Beobachtung vermuten, dass LAVAs und LP in einer aktuellen Analyse zu 60,5% bzw. zu 52% durch „slow conduction“ und zu einem jeweils geringeren Anteil durch Kollision von Wellenfronten hervorgerufen wurden. Nur LP mit einer geringen Amplitude sowie einer kurzen Dauer wiesen in diesem Zusammenhang auf den VT-Isthmus hin, während LP im Allgemeinen auch in Bystander-Regionen auftraten und somit potentiellen Komponenten eines weiteren Reentries entsprachen (Frontera et al., 2020a). In einer anderen Studie konnten multiple Korridore mit „slow conduction“ ebenfalls im „Outer loop“ der VT dargestellt werden, was unterstützt, dass dieser kein rein passiver, sondern vielmehr ein kritischer Bestandteil ist und das dortige Vorhandensein von „slow conduction“ notwendig ist, um den Reentry aufrecht zu erhalten (Frontera et al., 2020b).

Schließlich haben Kuroki et al. mithilfe einer Kombination aus einer Anpassung des Voltage-Limits und der schnellen Fourier-Transformation, welche für alle lokalen ventrikulären, bipolaren Signale im SR durchgeführt wurde, eine Methode zur Detektion des VT-Isthmus vorgeschlagen. Dieser fand sich in den meisten Gebieten mit VT-Kanälen, welche sich sowohl durch eine relativ höhere Voltage als auch eine relativ höhere Fourier-Transformation bzw. Frequenz auszeichneten (Kuroki et al., 2018). Diese Analyse bestimmter Elektrogrammcharakteristika ist ein Beispiel dafür, dass zukünftig weitere Kriterien benötigt werden, um Areale mit „slow conduction“ zu spezifizieren und den kritischen VT-Isthmus zu lokalisieren.

## 5.4 Monitoring der lokalen Impedanz während der Ablation

Unsere Studie schließt an die bisherigen Erkenntnisse im Rahmen der Impedanznutzung während der Katheterablation an, da wir zeigen konnten, dass mithilfe der LI die Identifizierung von Narbenarealen während des 3D-Mappings bei Patienten mit VTs möglich ist. Dies stimmt mit Ergebnissen aus vorherigen klinischen (Jacobson et al., 2011, Kitamura et al., 2018) und experimentellen (Fallert et al., 1993, Schwartzman et al., 1999) Untersuchungen überein. Schließlich demonstrieren wir, dass zusätzlich zu der durch den Mini-Basket-Katheter gemessenen bipolaren Voltage auch der neue Mapping- und Ablationskatheter mit seinen drei Mini-Elektroden zuverlässige Voltage-Messungen am Ort der abgegebenen HFC-Applikation liefern kann.

Unsere Ergebnisse deuten ebenfalls darauf hin, dass die LI das Substrat-Mapping vereinfacht, da sie nicht durch aktivierende Wellenfronten beeinflusst wird. Dass dies eine Limitation während des konventionellen Voltage-Mappings ist, zeigten exemplarisch Amorós-Figueras et al. in einem Tiermodell und Tung et al. im klinischen Kontext. Beide Studien belegten eine Diskordanz der bi- und unipolaren Voltage in Abhängigkeit von der Aktivierungssequenz, welche durch den intrinsischen kardialen Rhythmus oder ventrikuläre Stimulation beeinflusst wird (Tung et al., 2016, Amorós-Figueras et al., 2018).

Zusammenfassend hilft die LI bei der Charakterisierung des zugrunde liegenden Substrats. Zukünftig sollte angestrebt werden, einheitliche Grenzwerte zu bestimmen, um eine detailliertere Einteilung in gesundes, ischämisches und narbiges Gewebe vornehmen zu können.

Während in bisherigen Studien bereits die Eignung eines Monitorings der Impedanz untersucht wurde (Piorkowski et al., 2009, Martin et al., 2018a, Gunawardene et al., 2019), analysierten wir erstmals die Korrelation zwischen der LI und der Terminierung einer VT, stellvertretend für den akuten Erfolg der HFC-Applikation.

Unsere aktuellen Ergebnisse zeigen, dass HFC-Applikationen, welche eine VT terminieren, sich durch eine größere  $\Delta LI$  charakterisieren lassen als diejenigen, die zu keiner VT-Terminierung führen. Da diese Unterschiede nicht durch  $\Delta GI$  dargestellt werden, ist unsere Schlussfolgerung, dass die LI der geeignetere Parameter ist. Ergänzend ist ein weiterer Vorteil, dass die LI nicht durch Far-Field-Signale beeinflusst wird und im Gegensatz zur GI Artefakte eliminiert werden (Piorkowski et al., 2009).

Durch die Ergebnisse von Piorkowski et al. ist bekannt, dass die Impedanz reproduzierbar den Kontakt zwischen der Katheterspitze und dem Gewebe wiedergibt (Piorkowski et al., 2009). Dieser spielt eine wichtige Rolle für die Sicherheit und Effektivität der Ablation und wird bislang durch eine Kombination aus der Durchleuchtung, der Amplitude des lokalen Signals und dem tastbaren Feedback sichergestellt.

Eine aktuelle Ex-Vivo-Studie unterstreicht den Nutzen eines Monitorings der Baseline-LI und des LI-Abfalls, da beide Parameter mit der Stromabgabe und den Ausmaßen der Läsionen korrelieren. Die Autoren berichteten, dass eine Ablation bei einer geringen Baseline-LI und ähnlicher Leistungseinstellung eine verstärkte Stromabgabe herbeiführe, welche wiederum in einer zunehmenden Erhitzung des Gewebes resultiere. Diese sei der Grund dafür, dass eine HFC-Ablation trotz Verwendung eines leistungskontrollierten Modus, d.h. einer ständigen Anpassung der Stromabgabe an die gemessene Impedanz, Läsionen mit signifikant unterschiedlicher Ausdehnung herbeiführen könne (Barkagan et al., 2018).

In unserer Studie waren die Abfallraten der LI und der GI höher bei VT-terminierenden Ablationen als bei denen, die in keiner Terminierung resultierten. Die Abfallrate ist somit ebenfalls ein relevanter, Feedback gebender Parameter, wenn es darum geht, einer exzessiven Ablation, welche in „steam pops“ und schwerwiegenden Komplikationen resultieren kann, vorzubeugen.

Abschließend legen die Analysen der LI nahe, dass sie Informationen über den Kontakt zwischen Katheter und Gewebe ebenso zulässt wie Vorhersagen über den Erfolg der HFC-Applikation. In Zukunft sollten in weiteren Studien der prozentuale Abfall der LI in Relation zur Baseline-LI sowie sein prognostischer Wert evaluiert werden, um eine erfolgreiche Ablation präzise beschreiben zu können. Der aktuell in ersten klinischen Studien verwendete StablePoint™-Katheter (Boston Scientific) vereint eine Messung der LI in Kombination mit der Kontaktkraft, sodass ferner exaktere, simultane Aussagen in Bezug auf eine Charakterisierung des zugrunde liegenden Myokards sowie den Kontakt zwischen Katheter und Gewebe möglich sein werden (Michaud, 2020).

## **5.5 Bedeutung von atrialen Reentry-Charakteristika bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern**

Klassischerweise wurde ein atrialer Reentry bisher als einzelne, sich um ein zentrales Hindernis ausbreitende Wellenfront mit einer isolierten Region mit „slow conduction“, definiert als der kritische Isthmus, beschrieben (Nakagawa et al., 2001). Der Gebrauch eines neuen, ultra-hochauflösenden 3D-Mapping-Systems hat jedoch gezeigt, dass bei einigen Patientenkollektiven, v.a. nach vorheriger Vorhofflimmerablation, multiple, langsam leitende Korridore [Spanne 2-7] notwendig sein können, um kleine, ansonsten instabile, „localized“ Reentries aufrecht zu erhalten (Frontera et al., 2019, Moore et al., 2019).

Nach unserem Kenntnisstand ist unsere multizentrische Studie die Größte ihrer Art, die den Gebrauch ultra-hochauflösenden Mappings während der SVT-Ablation bei EMAH-Patienten beschreibt. Sie überträgt diese vorherigen Beobachtungen auf die EMAH-Population, in welcher postoperative Narben und andere chirurgisch-induzierte Gewebeeränderungen beinahe ubiquitär sind (Love et al., 2001). In diesem Zusammenhang konnten wir durch eine Geschwindigkeitsanalyse, basierend auf ultra-hochauflösendem Mapping, in Abhängigkeit vom vorliegenden Substrat fundamental unterschiedliche Reentry-Muster identifizieren sowie deren anatomische und funktionelle Eigenschaften präzise darstellen.

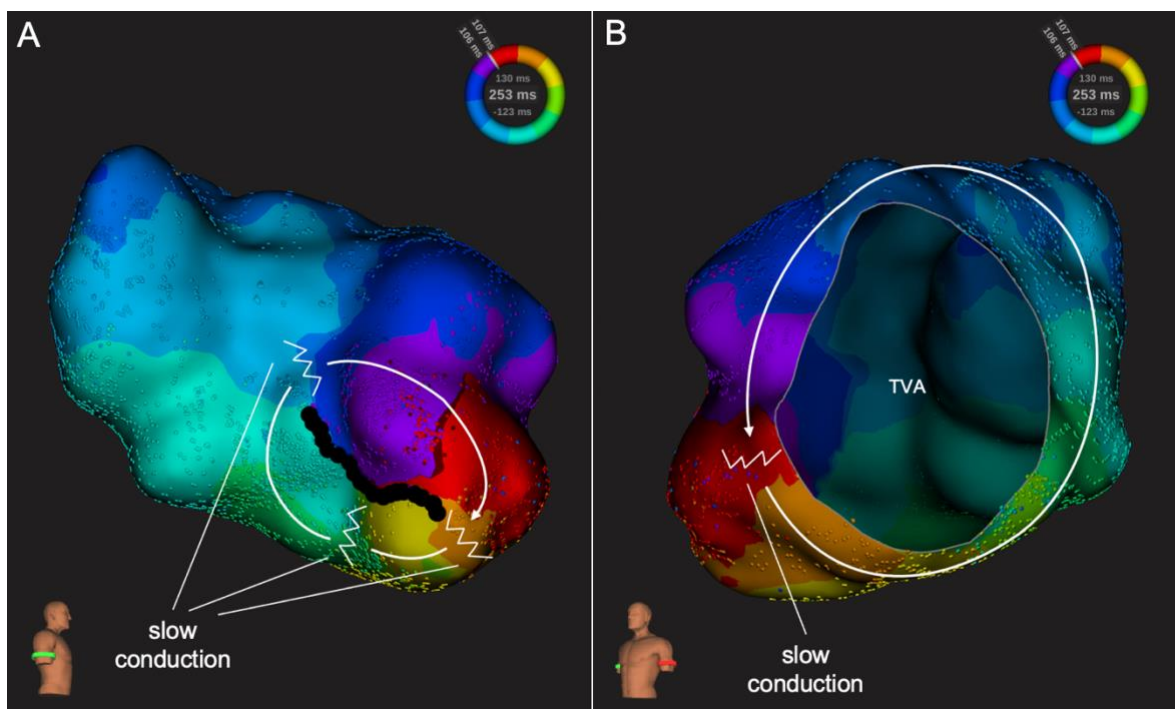
Das konventionelle Konzept eines Reentries mit einem singulären Isthmus mit „slow conduction“ wurde hauptsächlich bei anatomischen zentralen Hindernissen wie dem Trikuspidalklappenannulus, der Vena cava und den Pulmonalvenen beobachtet und zeichnete sich durch eine erhaltene Geschwindigkeit entlang des größten Teils des Reentries (sowohl im zentralen Isthmus als auch in den übrigen Regionen) und einen längeren totalen Pfad aus.

Das zweite Reentry-Muster, charakterisiert durch extensivere „slow conduction“ sowohl im zentralen Isthmus als auch im übrigen Teil des Pfades, war mit einem operativ-hervorgerufenen zentralen Hindernis, einer heterogenen Geschwindigkeit und einem kürzeren Pfad assoziiert. Diese Reentries zeigten oft multiple Regionen mit „slow conduction“ als mögliche Ablationsziele. Dies korreliert mit einer kürzlichen Geschwindigkeitsanalyse ischämischer VTs, welche illustriert hat, dass sich diverse Korridore mit „slow conduction“ nicht nur im Isthmus, sondern auch im „Outer loop“ einer VT finden (Frontera et al., 2020b). Die Ergebnisse unterstreichen, dass während der Ablation von Reentry-Tachykardien – sowohl im Ventrikel als

auch im Atrium – der Fokus nicht allein auf dem identifizierten, kritischen Isthmus liegen sollte. Stattdessen müssen auch die weiteren Bestandteile des Reentry-Kreislaufes beachtet werden, da diese den aktuellen Erkenntnissen zufolge ebenfalls potentiell notwendig sind, um den Reentry aufrecht zu erhalten. Zusätzlich können, wie bereits in unserer Analyse von isochronalen VT-Maps erläutert, Areale mit isochronalem „crowding“ in Low-Voltage-Gebieten außerhalb des kritischen Isthmus zukünftig für die Entstehung weiterer Arrhythmien verantwortlich sein. Wie von Lațcu et al. vorgeschlagen, konnten wir in unserer IART-Untersuchung auch bestätigen, dass diese multiplen, langsam leitenden Korridore durch gezielte Stimulationsmanöver bereits im Rahmen einer einzigen Ablation als Isthmus weiterer IARTs, die der klinischen Tachykardie möglicherweise sehr ähnlich sind, ausgemacht werden können (Latcu et al., 2017). Eine präzise Analyse aller ventrikulären bzw. atrialen Reentries während der Ablation ist folglich unabdingbar. Interessanterweise entwickelten Patienten mit der letztgenannten Art von Reentries mit einer langsameren und heterogeneren Geschwindigkeit häufiger einen Rezidiv, auch wenn während des Follow-ups nur einmal der gleiche Reentry wie in der Initialprozedur ablatiert wurde. Der Grund hierfür kann ein größeres Ausmaß an Vernarbung sein (Love et al., 2001, Nakagawa et al., 2001). Da unsere EMAH-Population sehr komplexe arrhythmogene Substrate inklusive 19 Multiple-loop-IARTs aufwies, ist besonders bedeutend, dass sich teilweise beide Reentry-Muster simultan zeigten. So fand sich z.B. ein Reentry um den Trikuspidalklappenannulus (anatomisches Hindernis) und ein weiterer um eine Atriotomie-Narbe (operativ-induziertes Hindernis) und beide waren ko-dominant trotz signifikanter Unterschiede in der totalen Pfadlänge sowie der Geschwindigkeit (siehe Abbildung 31).

Obwohl wir zwei verschiedene Arten von atrialen Reentry-Kreisläufen in dieser Kohorte identifiziert haben, ist es wichtig, zu berücksichtigen, dass sich selbst die „klassische“ Form eines Reentries (mit einem einzelnen kritischen Isthmus und einer verhältnismäßig schnellen Geschwindigkeit) um ein anatomisches zentrales Hindernis bei EMAH-Patienten anders darstellt als bei Patienten ohne angeborene Herzfehler. In unserer Analyse war die Geschwindigkeit von AV-Klappen-abhängigen IARTs die schnellste im Vergleich mit allen zentralen Hindernissen. Sie war jedoch langsamer als zuvor in einem Patientenkollektiv ohne angeborene Herzfehler gezeigt (Itoh et al., 2014). Diese Diskrepanz ist vermutlich mit der Komplexität des arrhythmogenen Substrats bei EMAH-Patienten zu erklären, bei

denen eine durch Operationen und postoperative hämodynamische Veränderungen hervorgerufene, atriale Myopathie oftmals allgegenwärtig ist (Love et al., 2001). Zusammenfassend unterstreichen diese Ergebnisse die Bedeutung des ultra-hochauflösenden Mappings für eine detaillierte Beschreibung der zugrunde liegenden Mechanismen sowie anatomischen und funktionellen Eigenschaften von atrialen Reentry-Tachykardien bei EMAH-Patienten. Im Rahmen unserer VT-Signalanalyse stellten wir die Hypothese, dass die Fortleitungsgeschwindigkeiten und die jeweilige Potentialdauer wichtiger sein können als eine Kategorisierung abnormaler Elektrogramme, welche sich nach aktuellem Stand durch eine mangelnde Spezifität auszeichnet. Diesen Ansatz konnten wir im Zuge der Geschwindigkeitsanalyse aller IARTs verfolgen und die Bedeutsamkeit dieser Parameter für das Verständnis der Pathogenese von Reentry-Tachykardien verifizieren. An diese Erkenntnisse sollte in weiteren Studien angeknüpft werden.



**Abbildung 31: Dual-loop-Tachykardie mit beiden atrialen Reentry-Mustern.**

Dual-loop-Tachykardie nach extrakardialer Fontan-Palliation bei einem Patienten mit einem Double outlet right ventricle und einer Transposition der großen Arterien. (A) Reentry um eine Atriotomie-Narbe mit multiplen Arealen mit „slow conduction“. Die Pfadlänge beträgt 78 mm, die Geschwindigkeit des zentralen Isthmus 0,11 m/s, die des übrigen Pfades 0,36 m/s und der Variabilitätskoeffizient 0,59.

(B) Reentry um den Trikuspidalklappenannulus (TVA) mit einem isolierten Isthmus mit „slow conduction“. Die Pfadlänge beträgt 137 mm, die Geschwindigkeit des zentralen Isthmus 0,31 m/s, die des übrigen Pfades 0,59 m/s und der Variabilitätskoeffizient 0,30.



## 5.6 Klinische Relevanz einer Geschwindigkeitsanalyse atrialer Reentry-Tachykardien

Zunächst ist hervorzuheben, dass in unserer EMAH-Population die Geschwindigkeit der Wellenfront die weiteren Eigenschaften der zugrunde liegenden atrialen Reentries stark beeinflusste. Von besonderer Bedeutung hierbei ist, dass nicht die Geschwindigkeit des zentralen Isthmus, sondern die des übrigen Pfades mit der CL der Tachykardie korrelierte. Dies legt die Vermutung nahe, dass Regionen außerhalb des kritischen Isthmus eine wichtigere Rolle im Rahmen der Pathogenese von IARTs bei EMAH-Patienten spielen als bisher angenommen. Diese Ergebnisse sind analog zu kürzlichen Beobachtungen bei monomorphen VTs, bei denen allein die Geschwindigkeit des „Outer loop“ und nicht die des kritischen Isthmus im Zusammenhang mit der CL stand (Nishimura et al., 2020). Ebenso waren schnellere Geschwindigkeiten sowohl des zentralen Isthmus als auch des übrigen Pfades mit einem längeren totalen Pfad assoziiert, wenn auch erneut ein stärkerer Einfluss der Geschwindigkeit des „Nicht-Isthmus“ gezeigt werden konnte. Obwohl die Geschwindigkeit des zentralen Isthmus verschiedene Tachykardiecharakteristika weniger stark beeinflusste, fand sich in der vorliegenden Studienpopulation eine sehr langsame Geschwindigkeit ( $<0,15$  m/s) bei allen kleinen, um operativ-hervorgerufene zentrale Hindernisse kreisende Reentries, definiert durch einen Umfang  $<9$  cm. Dies suggeriert, dass eine Geschwindigkeitsanalyse einen potentiellen prädiktiven Wert für eine substratbasierte Ablation bei EMAH-Patienten haben kann.

So können ultra-hochauflösende, isochronale Maps, die während SR oder atrialer Stimulation erstellt werden, langsame Korridore lokalisieren, welche intra-atriale Reentries aufrecht erhalten. Wie bereits im Rahmen der VT-Analyse dieser Arbeit erläutert, wurde dieses sogenannte „isochronale crowding“ bisher v.a. beim „late activation mapping“ monomorpher VTs beschrieben und hilft, das zugrunde liegende arrhythmogene Substrat inklusive dem kritischen Isthmus zu charakterisieren (Irie et al., 2015, Aziz et al., 2019). Aktuell wird dieser Ansatz zum ersten Mal in einer prospektiven Studie im linken Atrium angewendet. Das Ziel von PANACEA-AF besteht darin, zu evaluieren, ob eine zusätzliche Ablation von Arealen mit durch ultra-hochauflösendes Mapping identifizierten Diskontinuitäten der Wellenfront das Auftreten sowohl von Vorhofflimmern als auch von Vorhofflattern reduziert (Tung, 2018). Diese Strategie kann potentiell einen neuen

Ansatz bei Patienten mit rezidivierenden atrialen Arrhythmien nach einer initial erfolgreichen Pulmonalvenenisolation darstellen. Unsere retrospektive Studie hebt die Bedeutung des „isochronalen crowdings“ im Rahmen einer Analyse atrialer Reentry-Mechanismen sowie deren anatomischer und funktioneller Eigenschaften bei EMAH-Patienten hervor und suggeriert, dass neu definierte Grenzwerte für atriale Reentries im Rahmen des „late activation mappings“ zukünftig auch auf andere Populationen übertragen werden könnten. Die Analyse isochronaler Maps kann folglich eine empirische Identifizierung des Zielgebiets der Ablation von atrialen und ventrikulären Reentries, v.a. in komplexen Fällen, bei denen sich multiple, postoperative, hämodynamisch instabile Tachykardien zeigen und konventionelles Aktivierungs-Mapping nur schwierig oder gar nicht durchführbar ist, vereinfachen.

Schließlich hat sich gezeigt, dass mit einem hohen Maß an Genauigkeit eine Korrelation zwischen der durchgeführten Geschwindigkeitsanalyse atrialer Reentries und einem Leitungsblock des zentralen Isthmus hergestellt werden kann. Hierbei ist von besonderer Bedeutung, dass die Fortleitungszeit um das Hindernis sowie die gesetzten Läsionen während der Stimulation beinahe identisch zu der Fortleitungszeit des „Nicht-Isthmus“ während des ultra-hochauflösenden Mappings der laufenden Tachykardie war. Dies lässt vermuten, dass dieser Parameter ein verlässlicher Referenzwert zur Bestimmung eines Fortleitungsblockes am Ende der Prozedur ist. Die Identifizierung von anatomischen Grenzen des zentralen Isthmus zur Lokalisierung der bestmöglichen Regionen für die Stimulation während der Verifizierung eines solchen Blockes war in unserer Studie mithilfe des ultra-hochauflösenden Mappings und dem „global activation histogram tool“ des Lumipoint™-Algorithmus möglich. Jedoch sind auch ähnliche Strategien mit anderen Mapping-Systemen denkbar. Basierend auf unseren Beobachtungen suggeriert eine postprozedurale Fortleitungszeit im Validierungs-Map <85% des während der laufenden Tachykardie bestimmten Wertes, dass der Block des Isthmus inkomplett ist und Lücken in den linearen Läsionen ausfindig gemacht und behoben werden sollten. Hingegen entsprechen größere Werte einer erfolgreichen Ablation des Isthmus. Obwohl eine funktionelle Verlangsamung oder sogar ein funktioneller Block theoretisch die Fortleitungszeit während der laufenden Tachykardie bzw. während der Stimulation beeinflussen können, zeigten sich Differenzen dieser Art in unserer untersuchten Studienpopulation nicht.

## 5.7 Studienlimitationen

Schließlich möchten wir zunächst auf die Limitationen der vorliegenden VT-Ergebnisse hinweisen. Diese Studie berichtet von einer monozentrischen Erfahrung mit einer begrenzten Anzahl an Patienten. Somit können Bias unter anderem durch institutionelle Standards sowie das Patientenkollektiv hervorgerufen werden. Bei allen Ablationen wurde das 3D-Mapping-System Rhythmia™ (Boston Scientific) verwendet und dieses Vorgehen nicht mit anderen elektroanatomischen Systemen oder verfügbaren multipolaren Mapping-Kathetern verglichen. Aufgrund von konkreten Auswahlkriterien, namentlich einem kompletten Substrat-Map und einem durch ein Aktivierungs-Map identifizierten Isthmus, beziehen sich einige Ergebnisse lediglich auf einen kleinen Stichprobenumfang. Da viele VTs nicht komplett gemappt werden konnten, können einzig sicher identifizierte VTs repräsentiert werden.

Aufgrund prozeduraler Aspekte bei häufig multimorbiden Patienten konnte nicht bei allen Ablationen am Ende die Nichtinduzierbarkeit der VT anhand einer Kontrollstimulation überprüft werden, sodass das Erreichen des primären Endpunktes der EPU nicht für alle Patienten exakt bewertet werden konnte.

Es wird keine prospektive Prüfung von spezifischen Elektrogrammcharakteristika als Ablationsziel vorgenommen. Deshalb können lediglich Hypothesen für weitere größere Studien generiert werden. Diese sollten eine klare Identifizierung von Elektrogrammen im SR, welche eine Verknüpfung zum Isthmus der VT herstellen, als Ziel haben. Durch die retrospektive Auswertung entsteht zusätzlich der Nachteil eines teilweise unvollständigen Datensatzes der archivierten klinischen Parameter. Es ist ferner zu beachten, dass die Morphologie der endokardial abgeleiteten Elektrogramme durch verschiedene Größen beeinflusst wird. Zunächst kann eine antiarrhythmische Dauermedikation, welche bei 78% der Studienpatienten vorlag, die Potentiale verändern. Artefakte können auch durch einen mangelhaften Kontakt zwischen Katheter und Endokard entstehen und als starke Undulationen in Erscheinung treten. Zusätzlich ist entscheidend, ob die Potentiale im SR oder während ventrikulärer Stimulation aufgezeichnet wurden, da ihr Verhalten, wie in unserer Analyse gezeigt, abhängig vom zugrunde liegenden Rhythmus ist.

Während die unselektionierte Population einerseits einen Vorteil darstellt, muss andererseits die Heterogenität in Bezug auf einen vergangenen Myokardinfarkt, welcher bei 53% der Patienten vorlag, erwähnt werden. Diese ist von Relevanz, da das Infarktalter mit der Dauer der Elektrogramme assoziiert ist (Bogun et al., 2005).

Von Bedeutung ist auch, dass eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Teilen des Reentries wie dem Eingang oder dem Isthmus oftmals nicht möglich war. Die Gründe hierfür waren eine vergleichsweise große Entfernung ( $>0,25$  mm) zwischen den Punkten und sich zwischen den Maps leicht unterscheidende anatomische Shells. Anter et al. demonstrierten bereits, dass die standardisierten Kriterien des Entrainment-Mappings dafür verantwortlich sein können, dass die Dimensionen des Isthmus, v.a. der Ausgang, überschätzt werden und deshalb Ablationen an den so fälschlicherweise bestimmten Ausgängen zu keiner Terminierung der VT, sondern zu einem Wechsel der Tachykardie führen (Anter et al., 2016b).

Auch über den Vergleich der Eignung der LI mit der GI im Rahmen des Substrat-Mappings lässt sich limitierend sagen, dass es sich um eine explorative, retrospektive Analyse der Echtzeit-Videos, welche aus dem 3D-Mapping-System exportiert wurden, handelte. Wir haben HFC-Applikationen von der Untersuchung ausgeschlossen, um verlässlich nur reproduzierbar quantifizierbare Läsionen zu analysieren. Aus diesem Grund war es ausschließlich bei 50 Läsionen möglich, die Beziehung zwischen der LI und der Voltage zu untersuchen, sodass die Power der Studie kritisch betrachtet werden sollte. Eine weitere Limitation des verwendeten Katheters könnte sein, dass eine gleichzeitige Messung der LI und der Kontaktkraft nicht möglich war. Dieser Ansatz wird jedoch aktuell anhand eines neuen Katheters untersucht (Michaud, 2020). Es bleibt, zu determinieren, wie präzise die LI den Kontakt zwischen Katheter und Gewebe in narbigem Gewebe widerspiegelt.

Die Untersuchung komplexer SVTs bei EMAH-Patienten wurde primär durch die Heterogenität der angeborenen Herzfehler und durchgeführten Operationen sowie der atrialen Reentry-Kreisläufe beeinflusst. Jedoch repräsentiert diese Limitation eine reale Abbildung der Situation, wie sie in großen Kliniken, welche auf die Behandlung von EMAH-Patienten spezialisiert sind, zu erwarten ist. Potentielle Unterschiede in der Durchführung der Ablation zwischen den beiden Zentren wurden nicht untersucht. Weiterhin basierte die Analyse der Geschwindigkeiten innerhalb der atrialen Reentry-Kreisläufe auf zweidimensionalen Messungen innerhalb eines 3D-Raumes, sodass eine detaillierte Untersuchung von endo-epikardialen Reentries nicht umsetzbar war. Da sich aus dem kurzen Follow-up nur vorläufige klinische Resultate ableiten lassen, sind weitere Studien notwendig, um die Effektivität des hier präsentierten Vorgehens und die Realisierbarkeit bei anderen elektrophysiologischen Ansätzen näher zu bewerten.

## 6 Zusammenfassung

Die Katheterablation ist oft die Therapie der Wahl von Patienten mit ventrikulären (VT) und supraventrikulären Tachykardien (SVT) und basiert zunehmend auf ultra-hochauflösendem, elektroanatomischem Mapping. Dieses ermöglicht insbesondere für komplexe Arrhythmien die strahlenreduzierte und präzise Darstellung von Arrhythmiemechanismen und die Lokalisierung von langsam leitenden Kanälen, welche das arrhythmogene Substrat bilden und den kritischen Isthmus darstellen. Narbenareale werden durch eine reduzierte Voltage und nicht einheitlich definierte, abnormale Potentiale charakterisiert. Ein günstiges Verhältnis von Pfadlänge und langsamer Erregungsleitung ermöglicht die Aufrechterhaltung von Arrhythmien.

In der vorliegenden Arbeit haben wir systematisch ultra-hochauflösende Maps aus 65 VT- und 85 SVT-Ablationen bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung bzw. mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) analysiert. Das Ziel bestand darin, lokale ventrikuläre Potentiale für eine spezifische VT-Substratcharakterisierung zu kategorisieren und die Eignung der lokalen Impedanz (LI) in Relation zur Generator-Impedanz (GI) für das Substrat-Mapping zu evaluieren. Wir haben außerdem im Rahmen einer multizentrischen Studie in isochronalen Aktivierungs-Maps die Geschwindigkeitsmuster atrialer Reentries bei EMAH-Patienten untersucht.

In unserer VT-Analyse fanden sich fraktionierte Potentiale nicht-spezifisch in allen Isthmen, während isolierte Spätpotentiale in 29% entfernt auftraten. Das potentielle Ablationsareal ( $<1,0$  mV) war bei Ersteren am größten (43%), bei Letzteren am kleinsten (2%). Die LI war in Kontrast zur GI in narbigem Gewebe niedriger als in vitalem ( $87 \Omega$  [IQR 79-95] vs.  $98 \Omega$  [IQR 83-112];  $p=0,03$ ). Atriale Reentries um anatomische bzw. operative Hindernisse variierten in ihren Charakteristika wie der Pfadlänge (119 mm [IQR 80-150] vs. 78 mm [IQR 63-95];  $p<0,001$ ) und der Geschwindigkeit des zentralen Isthmus (0,1 m/s [IQR 0,06-0,25] vs. 0,07 m/s [IQR 0,05-0,10];  $p=0,016$ ). Das Rezidiv-freie Überleben über ein Jahr war bei homogenen Geschwindigkeitsmustern besser als bei heterogenen (90% vs. 57%;  $p=0,04$ ).

Schließlich illustriert ultra-hochauflösendes Mapping, dass das VT-Ablationsgebiet je nach Definition abnormaler Potentiale in seiner Größe variiert. Atriale Reentry-Charakteristika variieren gemäß klinischer Variablen und korrelieren mit Rezidiven. Zukünftig sollten neue Ablationsstrategien unter Einsatz des ultra-hochauflösenden Mappings, welches hilft, das Substrat sowie die Mechanismen von Reentry-Tachykardien darzustellen, in randomisiert-kontrollierten Studien analysiert werden.

## 7 Summary

Radiofrequency catheter ablation often represents the treatment of choice of patients with ventricular (VT) as well as supraventricular tachycardias (SVT). It is progressively based on ultra-high-density, electro-anatomical mapping enabling rigorous elucidation of arrhythmia mechanisms and localization of slowly conducting channels, which generate the arrhythmogenic substrate and define the critical isthmus, especially for complex arrhythmias with decreased radiation exposure. Characteristics of scar areas are low-voltage and abnormal electrograms, which have not been consistently classified so far. A favorable ratio of pathway length and slow conduction permits arrhythmia maintenance.

In the present study we systematically analyzed ultra-high-density maps gained from 65 VT and 85 SVT ablation procedures in patients with structural heart disease and adults with congenital heart disease (ACHD), respectively. The aim was to categorize local ventricular electrograms for specific VT substrate characterization and to evaluate the applicability of local impedance (LI) in relation to generator impedance (GI) for substrate mapping. In a multi-center study, we also investigated circuit conduction velocity (CV) patterns in isochronal atrial reentrant maps in ACHD. VT analysis indicated that fractionated potentials (FrP) were not-specifically present in all isthmus zones, whereas isolated late potentials (iLP) were found in distant regions in 29%. The potential ablation target area (<1.0 mV) varied and was greatest in FrP (43%) and smallest in iLP (2%). LI in contrast to GI was lower in scarred than in vital tissue (87  $\Omega$  [IQR 79-95] vs 98  $\Omega$  [IQR 83-112];  $p=0.03$ ). Atrial circuits with anatomic vs surgical obstacles differed in various characteristics such as pathway length (119 mm [IQR 80-150] vs 78 mm [IQR 63-95];  $p<0.001$ ) and central isthmus CV (0.1 m/s [IQR 0.06-0.25] vs 0.07 m/s [IQR 0.05-0.10];  $p=0.016$ ). Over one year, arrhythmia-free survival was better for homogeneous vs heterogeneous CV patterns (90% vs 57%;  $p=0.04$ ).

Ultra-high-density mapping indicates that the VT ablation target area varies in size depending on the definition of abnormal electrograms. Atrial circuit characteristics in ACHD vary according to clinical variables and may predict arrhythmia recurrence. Prospectively, novel ablation strategies using ultra-high-density mapping, which helps to characterize the substrate as well as define reentry mechanisms, should be investigated in randomized controlled trials.

## 8 Abbildungsverzeichnis

### **Abbildung 1: Morphologie einer ventrikulären Tachykardie.....3**

Es zeigt sich eine monomorphe ventrikuläre Tachykardie, die während einer Hochfrequenzstrom-Katheterablation spontan aufgetreten ist und der klinischen ventrikulären Tachykardie des Patienten entsprach. Die Ableitungen I, aVR und aVF sind positiv und es besteht eine negative Konkordanz in den Brustwandableitungen. Die Zykluslänge beträgt 510 ms.

### **Abbildung 2: Histologische Charakterisierung des Substrats einer ischämischen Kardiomyopathie.....5**

Es wird eine Masson-Trichrom-Färbung eines myokardialen Infarktareals mit vitalem Gewebe, umgeben von dichtem Narbengewebe (blau), gezeigt. Die weißen Linien stellen den schematischen Verlauf eines potentiellen Reentries dar. Gestrichelte weiße Linien illustrieren eine langsame Erregungsausbreitung innerhalb des kritischen Isthmus, welche als „slow conduction“ bezeichnet wird.

Modifiziert nach (Ajjola et al., 2014), keine urheberrechtliche Beschränkung.

### **Abbildung 3: Schematische Darstellung der Kreiserregung einer ventrikulären Tachykardie nach einem Myokardinfarkt in Form eines „Figure of 8“-Mechanismus.....6**

Der Verlauf des Reentries wird durch schwarze Pfeile illustriert. Graue Pfeile zeigen Aktivierungsfronten der Kreiserregung an, welche Bystander-Areale depolarisieren, die nicht Teil des Reentries ist (Bys). Unerregbares Myokard innerhalb der Infarktnarbe ist grau getüpfelt dargestellt.

Die Kreiserregung umfasst eine zentrale Zone mit verzögerter Erregungsleitung (CP) und zwei äußere Schleifen, wodurch eine „Figure of 8“-Konfiguration entsteht. Die Aktivierungsfront verläuft durch die zentrale Zone (CP), den kritischen Isthmus. Diese Phase ist im Oberflächen-Elektrokardiogramm nicht zu sehen. Nach Austritt der Erregung aus dieser Region (Exit) entsteht der QRS-Komplex durch die Depolarisation des Ventrikels (QRS Onset). Schließlich verläuft die Aktivierungsfront in zwei Schleifen um die Infarktnarbe herum, bevor diese erneut zum proximalen Isthmus gelangen.

Modifiziert nach (Stevenson et al., 1997), keine urheberrechtliche Beschränkung.

**Abbildung 4: Schematische Darstellung der Kreiserregung einer ventrikulären Tachykardie nach einem Myokardinfarkt in Form eines „Outer loop“-Mechanismus.....7**

Der Verlauf des Reentries wird durch schwarze Pfeile illustriert. Unerregbares Myokard innerhalb der Infarkt Narbe ist grau getüpfelt dargestellt.

Der Reentry-Kreislauf befindet sich vollständig innerhalb des chronischen Narbenareals und besteht aus einem proximalen und zentralen Teil sowie einem Ausgang.

Modifiziert nach (Stevenson et al., 1997), keine urheberrechtliche Beschränkung.

**Abbildung 5: Schematische Darstellung der Kreiserregung einer ventrikulären Tachykardie nach einem Myokardinfarkt in Form eines „Inner loop“-Mechanismus.....8**

Der Verlauf des Reentries wird durch schwarze Pfeile illustriert. Unerregbares Myokard innerhalb der Infarkt Narbe ist grau getüpfelt dargestellt.

Bei der Kreiserregung handelt es sich um einen singulären „Outer loop“. Die Erregungsfront des Reentries läuft an den Grenzen der chronischen Infarkt Narbe entlang. Einige Erregungsfronten kollidieren innerhalb der Pfade und präsentieren sich als Bystander.

Modifiziert nach (Stevenson et al., 1997), keine urheberrechtliche Beschränkung.

**Abbildung 6: Ultra-hochauflösendes Mapping des linken Ventrikels.....16**

(A) Während einer laufenden, hämodynamisch tolerierten ventrikulären Tachykardie kann mithilfe eines Aktivierungs-Maps des linken Ventrikels die Aktivierungssequenz bestimmt werden. Die früheste Aktivierung wird in rot, die späteste in violett illustriert.

(B) In einem Substrat-Map wird die Höhe/Amplitude der Spannung dargestellt. Die bipolare Voltage beträgt in dichten Narbenarealen <0,1 mV, in der Narbenrandzone 0,1-1 mV und in gesundem Gewebe >1 mV (Sacher et al., 2016, Viswanathan et al., 2017, Nüchrich et al., 2017). Narbenareale werden hierbei in rot angezeigt und gesundes Gewebe in violett.



**Abbildung 7: Charakteristika von Potentialen mit lokal abnormaler ventrikulärer Aktivierung.....18**

(A) Das hochfrequente Potential auf den Splines D, E und F des Orion™-Katheters fusioniert mit dem ventrikulären Far-Field-Elektrogramm.

(B) Ein komplexes ventrikuläres Elektrogramm aus drei Komponenten, welche gemäß ihrem Auftreten als 1, 2 und 3 bezeichnet werden, wird auf Spline D dargestellt. Komponente 1 repräsentiert das ventrikuläre Far-Field-Signal, die Komponenten 2 und 3 fraktionierte Potentiale mit lokal abnormaler ventrikulärer Aktivierung mit hoher bzw. niedriger Frequenz, getrennt durch ein isoelektrisches Intervall.

**Abbildung 8: Charakteristika von Spätpotentialen.....19**

Nach dem QRS-Komplex im Oberflächen-Elektrokardiogramm zeigen sich Spätpotentiale (A) auf den Splines E, F und G bzw. sehr späte Spätpotentiale (B) auf den Splines C, D und E des Orion™-Katheters.

**Abbildung 9: Morphologie einer intra-atrialen Reentry-Tachykardie.....23**

Es zeigt sich eine intra-atriale Reentry-Tachykardie, die während einer Hochfrequenzstrom-Katheterablation spontan aufgetreten ist und der klinischen Tachykardie des Patienten entsprach. Die Zykluslänge beträgt 600 ms.

**Abbildung 10: Darstellung des Mini-Basket-Katheters.....31**

Der expandierbare Mini-Basket-Katheter (Orion™, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) setzt sich aus 8 Splines mit jeweils 8 Elektroden zusammen (2,5 mm Interelektrodenabstand, 0,4 mm<sup>2</sup> Elektrodenfläche) und kann in unterschiedlichen Winkeln aufgestellt werden. Der Durchmesser kann von 3 – 22 mm reichen und beträgt während des Mappings, wie in (A) dargestellt, für gewöhnlich 18 mm. In (B) ist der Mini-Basket-Katheter auf einen Durchmesser von 3 mm zusammengefaltet.

**Abbildung 11: Spezifische Elektrogrammcharakteristika während des Substrat-Mappings ventrikulärer Tachykardien.....34**

Es werden bipolare Aufnahmen der verschiedenen Gruppen abnormaler Elektrogramme von einem multipolaren Mapping-Katheter mit 0,4 mm<sup>2</sup> Elektrodenfläche und 2,5 mm Interelektrodenabstand gezeigt. Die grüne Linie

repräsentiert den Trigger-Marker des Mapping-Systems (maximaler QRS-Komplex während des Substrat-Mappings). Die Gruppe „Fraktionierte Potentiale“ wurde durch ein Minimum von 5 Fraktionierungen definiert und beinhaltet deshalb auch Elektrogramme mit stärkerer Fraktionierung – gleichermaßen beinhaltet die Gruppe „Spätpotentiale“ alle Elektrogramme mit Aktivierung nach dem QRS-Ende. „Stark fraktionierte Potentiale“ hatten ein Minimum von 10, „fraktionierte Spätpotentiale“ von 5 Fraktionierungen (Anter et al., 2016b). Bei „isolierten Spätpotentialen“ war ein isoelektrisches Intervall von mindestens 20 ms notwendig (Bogun et al., 2006a, Tsiachris et al., 2015).

**Abbildung 12: Automatisierte Erkennung von Spätpotentialen.....36**

Bipolares linksventrikuläres Voltage-Map und zugehöriges Elektrogramm (A) in zwei „windows of interest“ (1,2). Nach Anpassung des zweiten (grünen) „window of interest“ (2) auf den Zeitabschnitt nach dem QRS-Komplex werden nur Gebiete mit Elektrogrammen innerhalb dieses Zeitfensters hervorgehoben (B).

**Abbildung 13: Darstellung des IntellaNav MIFI OI™-Katheters.....37**

Der Ablations- und Mappingkatheter IntellaNav MIFI OI™ (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) verfügt über drei Mini-Elektroden an seiner distalen Spitze. Diese haben einen Durchmesser von 0,8 mm und eine Interelektrodenabstand von 2,5 mm. Die Entfernung zwischen dem Mittelpunkt jeder dieser Mini-Elektroden und der Katheterspitze beträgt 2 mm (Sulkin et al., 2018).

**Abbildung 14: Echtzeit-Visualisierung der lokalen Impedanz für terminierende Hochfrequenzstrom-Applikationen.....39**

Der Direct Sense™-Algorithmus der Mini-Elektroden ermöglicht die Ermittlung der lokalen Impedanz (LI) an der distalen Elektrode des IntellaNav MIFI OI™-Katheters (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA). Die LI wird in Abhängigkeit von der Zeit auf der Benutzeroberfläche des Mapping-Systems, wie sie dem behandelnden Elektrophysiologen während der Prozedur angezeigt wird, dargestellt. Auf der x-Achse kann der Zeitverlauf komprimiert in 10s- (1) ebenso wie in 1s-Intervallen (2) angezeigt und bei Bedarf justiert werden. Auf der y-Achse wird die Impedanz illustriert. Die benutzerdefinierte maximale Impedanz beträgt 135 Ω (3) und die minimale Impedanz 75 Ω (4). Der gelbe Teil des Graphen stellt die durchschnittliche

LI über 3 s dar, der weiße Graph die Standardabweichung der LI. Am rechten Rand findet sich die Energieanzeige des Katheters (5).

(A) Die durchschnittliche LI von 67  $\Omega$  (blau) wird gemeinsam mit der  $\Delta$ LI von 7,8  $\Omega$  (orange) abgebildet. Das Generator-Fenster zeigt eine aktuelle Generator-Impedanz von 92  $\Omega$  (grün), eine Leistung von 28 W (gelb), eine Temperatur von 29°C (rot) und die gegenwärtige Zeit der Ablation von 00:34.

$\Delta$ LI ist prominent und demonstriert einen adäquaten LI-Abfall während der Ablation. Wenige Undulationen des weißen Graphen implizieren eine angemessene Katheterstabilität.

(B) Die Undulationen des weißen Graphen repräsentieren einen variierenden Kontakt zwischen Katheter und Gewebe aufgrund von systolisch-diastolischen Bewegungen des Herzens.

(C) Die Baseline-LI ist nicht stabil. Eine mögliche Ursache kann eine Repositionierung des Katheters vor Start der Ablation sein.

(D) Die weißen Undulationen sind auf systolisch-diastolische Bewegungen des Herzens zurückzuführen (weiße Pfeile), die gelben Undulationen auf Atmungsartefakte (gelbe Pfeile). Die vertikale gelbe Linie illustriert den Start der Ablation.

**Abbildung 15: Analyse isochronaler Maps von atrialen Reentry-Tachykardien.....41**

(A) Geschwindigkeitsanalyse einer schnellen Tachykardie (Zykluslänge 188 ms) um einen funktionellen Block im anterioren rechten Atrium nach Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes sowie Ersatz der Pulmonalklappe und des Trikuspidalringes bei Vorliegen einer Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum.

(B) Geschwindigkeitsanalyse einer langsameren Tachykardie (Zykluslänge 332 ms) um einen rechtsatrialen Patch nach einer Warden-Prozedur bei Sinus venosus-Defekt mit partieller Lungenvenenfehlmündung.

(C) Detektion des zentralen Isthmus mittels Lumipoint™ bei cavotrikuspid-Isthmus-abhängigem Flattern nach chirurgischer Korrektur einer Aortenisthmusstenose.

**Abbildung 16: Flussdiagramm des Patientenkollektivs mit rezidivierenden ventrikulären Tachykardien.....47**

65 konsekutive Ablationen narbenassoziierter ventrikulärer Tachykardien (VTs) resultierten in 44 kompletten endokardialen Substrat-Maps und 22 kompletten Aktivierungs-Maps. Bei 14 VTs war eine detaillierte Substratrevision möglich.

**Abbildung 17: Variable Größe und Voltage-Assoziation der abladierten Zielregion.....52**

Variierende Größe der abladierten Zielregion in den Substrat-Maps (% des gesamten, gemappten linken Ventrikels) eines Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und linksventrikulärer inferiorer Narbe nach einem Myokardinfarkt. Die hell hervorgehobenen Areale illustrieren die Regionen mit den unterschiedlichen abnormalen Elektrogrammen, welche sich durch variierende Dimensionen kennzeichnen.

A) Fraktionierte Potentiale, B) Stark fraktionierte Potentiale, C) Spätpotentiale, D) Fraktionierte Spätpotentiale, E) Isolierte Spätpotentiale

Vitales Gewebe: >1,0 mV; Grenzzone: 0,1-1,0 mV; dichte Narbe: <0,1 mV

**Abbildung 18: Dynamische Änderungen einer abnormalen elektrischen Ausbreitung.....53**

Bipolares isoliertes Spätpotential aufgenommen mit dem Orion™-Katheter während ventrikulärer Stimulation (Ableitung V2) zeigt (A) eine Wenckebach-Periodik bis zum Block (\*) und (B) eine 2:1 Überleitung. Nach Stimulation mit Atropin findet sich eine 1:1 Überleitung (C) vor. Bei dem gleichen Patienten zeigte sich während einer ventrikulären Tachykardie eine intraventrikuläre Dissoziation auf Spline B des Orion™-Katheters (D).

**Abbildung 19: Fraktionierte Potentiale während Sinusrhythmus und einer ventrikulären Tachykardie am kritischen Isthmus des Reentries.....56**

Elektrogramme (Oberflächen-, bipolares und unipolares Elektrokardiogramm) während einer ventrikulären Tachykardie (A) und Sinusrhythmus (B) am Eingang (A+B 1), Isthmus (A+B 2) und Ausgang (A+B 3). Alle Elektrogramme zeigen Fraktionierung.

Der lokale Aktivierungszeitpunkt im Sinusrhythmus ist während des QRS-Komplexes. Die lokale Amplitude am Isthmus und Ausgang ist während der ventrikulären Tachykardie höher als während Sinusrhythmus.

**Abbildung 20: Aufgezeichnete gesamte Zykluslänge während einer ventrikulären Tachykardie nahe des Ausgangs.....57**

Während einer ventrikulären Tachykardie besteht eine fast kontinuierliche Aktivierung auf einigen Splines des Orion™-Katheters über nahezu die gesamte Zykluslänge der Tachykardie (A) distal des Ausgangs der ventrikulären Tachykardie (B). Im Aktivierungs-Map wird die früheste Aktivierung in rot, die späteste in violett dargestellt.

**Abbildung 21: Isolierte Spätpotentiale entfernt vom kritischen Isthmus.....58**

Linksventrikuläres bipolares Voltage- (A) und Aktivierungs-Map (B). Das Gebiet mit bipolaren isolierten Spätpotentialen (iLP, \*) während ventrikulärem stimuliertem Rhythmus ist hervorgehoben (A) und entfernt vom Ort des Isthmus der ventrikulären Tachykardie (VT) (B).

**Abbildung 22: Slow conduction während ventrikulärer Stimulation am Eingang einer ventrikulären Tachykardie.....59**

Isochronales Map während Sinusrhythmus und ventrikulärer Stimulation (A) zeigt „slow conduction“ und eine steile Winkeländerung der Aktivierungsrichtung am Eingang des Isthmus der ventrikulären Tachykardie, welcher während des Aktivierungs-Mappings (B) identifiziert wurde.

**Abbildung 23: Lokale Impedanz identifiziert myokardiale Narbenareale.....60**

(A) Die Generator-Impedanz (GI) und die lokale Impedanz (LI) in narbigem ( $\leq 0,1$  mV) bzw. nicht-narbigem Myokard ( $\geq 0,1$  mV). Die Definition erfolgte anhand der Voltage-Messung durch den Mini-Basket-Katheter mit 64 Elektroden (Orion™).

(B) Die GI und die LI in narbigem bzw. nicht-narbigem Myokard. Die Definition erfolgte anhand der Voltage-Messung durch die Mini-Elektroden des Mapping- und Ablationskatheters (IntellaNav MIFI OI™).

Die Ablationspunkte sind eingeteilt in narbiges bzw. gesundes myokardiales Gewebe. Die Voltage wird anhand der Farbe angezeigt.

**Abbildung 24: Repräsentative Darstellung der lokalen Impedanz in Relation zur bipolaren Voltage.....61**

(A) Voltage-Map des rechten Ventrikels bei einem Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. Der grüne Punkt, welcher durch einen weißen Kreis hervorgehoben wird, stellt die Hochfrequenzstrom-Applikation dar. Diese wurde in gesundem Myokard ( $\geq 1,0$  mV) durchgeführt. Der Baseline-Wert der lokalen Impedanz (LI) von  $99 \Omega$  (hellblau) sowie  $\Delta LI$  von  $22 \Omega$  (orange) werden wie intraprozedural dem Elektrophysiologen dargestellt.

(B) Voltage-Map des linken Ventrikels bei einem Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und hochgradig reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Die Hochfrequenzstrom-Applikation in narbigem Myokard ( $\leq 0,1$  mV) wird durch eine Baseline-LI von  $80 \Omega$  und  $\Delta LI$  von  $3,5 \Omega$  charakterisiert.

**Abbildung 25: Größerer Abfall der lokalen Impedanz während terminierender Hochfrequenzstrom-Applikationen.....62**

(A) Es wird der Impedanzabfall der Generator-Impedanz ( $\Delta GI$ ) verglichen mit dem der lokalen Impedanz ( $\Delta LI$ ) während der Ablation für terminierende (n=11) bzw. nicht-terminierende (n=39) Hochfrequenzstrom-Applikationen gezeigt.

(B) Die Abfallrate ( $\Delta LI/\text{Zeit}$  oder  $\Delta GI/\text{Zeit}$ ) war höher bei terminierenden Hochfrequenzstrom-Applikationen im Vergleich mit denjenigen, welche zu keiner Terminierung der ventrikulären Tachykardie führten.

**Abbildung 26: Überleben der Patienten mit angeborenen Herzfehlern ohne das Auftreten von atrialen Arrhythmien.....66**

Eine Kaplan-Meier-Kurve illustriert das Rezidiv-freie Überleben für Patienten mit homogenen bzw. heterogenen Geschwindigkeitsmustern. Patienten, bei denen sich beide Arten von Tachykardien zeigten, wurden von dieser Analyse ausgeschlossen.

**Abbildung 27: Repräsentative isochronale Maps atrialer Reentry-Tachykardien um verschiedene zentrale Hindernisse.....68**

(A) Reentry um ein anatomisches Hindernis (Vena cava inferior, IVC) mit „slow conduction“ in einem einzelnen kritischen Isthmus bei einem Patienten mit einem hypoplastischen rechten Ventrikel nach einer 1,5-Ventrikel-Palliation mit Glenn-Anastomose. Die Pfadlänge beträgt  $156$  mm, die Geschwindigkeit des zentralen

Isthmus 0,28 m/s, die des „Nicht-Isthmus“ 0,75 m/s und der Variabilitätskoeffizient 0,83.

(B) Reentry um eine operativ-induzierte Narbe der rechts-atrialen, freien Wand bei einem Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie. Obwohl der langsamste Part des Reentries in einer unerreichbaren Region nahe der Insertion der Elektroden des Schrittmachers lag, konnte ein weiterer Isthmus inferolateral erfolgreich ablatiert werden. Die Pfadlänge beträgt 48 mm, die Geschwindigkeit des zentralen Isthmus 0,04 m/s, die des „Nicht-Isthmus“ 0,31 m/s und der Variabilitätskoeffizient 1,60.

**Abbildung 28: Validierung eines Fortleitungsblocks mithilfe einer Geschwindigkeitsanalyse der atrialen Reentry-Tachykardie.....70**

(A) Reentry um frühere Maze-Läsionen und die Vena cava inferior (IVC) bei einem Patienten mit Trikuspidalatresie, bei dem eine Fontan-Björk-Prozedur durchgeführt wurde. Die totale Pfadlänge beträgt 8,3 cm. Der Mittelpunkt des tiefsten Tals im „global activation histogram tool“ des Lumipoint™-Algorithmus wurde identifiziert und die umgebenden 30% der Zykluslänge wurden als zentraler Isthmus festgelegt. Der übrige Teil des Pfades wurde als „Nicht-Isthmus“ definiert. Eine kleine Lücke innerhalb der Maze-Läsionen nahe der IVC (korrespondierend zum zentralen Isthmus) wurde erfolgreich mittels Ablation eliminiert.

(B) Ein Stimulationsmanöver angrenzend an den zentralen Isthmus nahe der abgegebenen Hochfrequenzstrom-Läsionen ruft eine beinahe identische Fortleitungszeit im Validierungs-Map wie die während der laufenden Tachykardie hervor (180 ms bzw. 175 ms). Das durchgeführte ultra-hochauflösende Mapping bestätigt ebenso einen anteroposterioren Fortleitungsblock im zentralen Isthmus.

**Abbildung 29: Identifikation von stark fraktionierten Potentialen im kritischen Isthmus einer ventrikulären Tachykardie.....77**

Die Darstellung stark fraktionierter Elektrogramme, welche durch ein Minimum von 10 Fraktionierungen definiert wurden (A), während des Substrat-Mappings zeigt eine Region am anterioren linken Ventrikel (B, markiert), die als kritischer Isthmus im Aktivierungs-Mapping identifiziert werden kann (C). Elektrogramme während der laufenden Tachykardie sind ähnlich, wenn sie mit dem „single tip“ Ablationskatheter (D) und dem Mini-Basket-Katheter (E) aufgenommen werden.

**Abbildung 30: Annotation von Spätpotentialen.....78**

Die Signale des Oberflächen-Elektrokardiogramms sowie die uni- und bipolaren, vom Mini-Basket-Katheter registrierten Elektrogramme werden dargestellt. Das Oberflächen-Elektrokardiogramm zeigt in allen Abbildungen einen Sinusrhythmus. Im schwarz hinterlegten Mappingfenster präsentiert sich ein lokales bipolares Elektrogramm aus dem anteroapikalen rechten Ventrikel, welches in ein systolisches Far-Field-Signal (1) sowie ein Spätpotential (2), das nach Beendigung des QRS-Komplexes auftritt, unterteilt ist.

(A) Das systolische Far-Field-Signal (1) weist eine größere Amplitude als das Spätpotential (2) auf und wird deshalb, wie durch die gestrichelte gelbe Linie in der bipolaren Ableitung des Mini-Basket-Katheters dargestellt, automatisch vom Mapping-System erkannt und annotiert.

(B) Unter Verwendung des Lumipoint™-Algorithmus mit seinem „activation search-Feature“ werden Regionen mit Elektrogrammen, welche eine Aktivität in dem manuell justierbaren, in grün illustrierten „window of interest“ innerhalb des Mappingfensters zeigen, im Map markiert. Die Software hebt jedes Elektrogramm innerhalb des „window of interest“ hervor, unabhängig davon, ob dieses automatisch annotiert wurde. In diesem Beispiel wurde das Aktivierungsfenster auf den Zeitabschnitt nach dem QRS-Komplex gelegt und so gewählt, dass einzig das Spätpotential (2) in dieses fällt.

(C) Sobald manuell ein Aktivierungsfenster festgelegt wurde, setzt das Lumipoint™ Group Reannotation-Tool die Annotation von ausgewählten Signalen zurück und erleichtert auf diese Weise die automatische Reannotation von Spätpotentialen (2) innerhalb des „window of interest“ anstatt der systolischen Far-Field-Signale (1). Das annotierte Spätpotential (2) wird durch eine gestrichelte violette Linie dargestellt.

(D) Auch ohne Gebrauch des Lumipoint™-Aktivierungsfensters ist nun das Spätpotential (2) anstatt des systolischen Far-Field-Signals (1) annotiert.

**Abbildung 31: Dual-loop-Tachykardie mit beiden atrialen Reentry-Mustern..88**

Dual-loop-Tachykardie nach extrakardialer Fontan-Palliation bei einem Patienten mit einem Double outlet right ventricle und einer Transposition der großen Arterien.



(A) Reentry um eine Atriotomie-Narbe mit multiplen Arealen mit „slow conduction“. Die Pfadlänge beträgt 78 mm, die Geschwindigkeit des zentralen Isthmus 0,11 m/s, die des übrigen Pfades 0,36 m/s und der Variabilitätskoeffizient 0,59.

(B) Reentry um den Trikuspidalklappenannulus (TVA) mit einem isolierten Isthmus mit „slow conduction“. Die Pfadlänge beträgt 137 mm, die Geschwindigkeit des zentralen Isthmus 0,31 m/s, die des übrigen Pfades 0,59 m/s und der Variabilitätskoeffizient 0,30.

## 9 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Charakteristika der Patienten mit struktureller Herzerkrankung.....	46
<b>Tabelle 2:</b> Areale mit Low-Voltage und abnormalen Elektrogrammen.....	51
<b>Tabelle 3:</b> Elektrogrammcharakteristika während des Substrat-Mappings am kritischen Isthmus jeder identifizierten ventrikulären Tachykardie.....	55
<b>Tabelle 4:</b> Charakteristika der Patienten mit angeborenen Herzfehlern.....	64

## 10 Literaturverzeichnis

Acosta J, Penela D, Andreu D, Cabrera M, Carlosena A, Vassanelli F, Alarcon F, Soto-Iglesias D, Korshunov V, Borrás R, Linhart M, Martinez M, Fernandez-Armenta J, Mont L, Berruezo A (2018) Multielectrode vs. point-by-point mapping for ventricular tachycardia substrate ablation: a randomized study. *Europace*. 20(3):512-519.

Ajjola OA, Tung R, Shivkumar K (2014) Ventricular tachycardia in ischemic heart disease substrates. *Indian Heart J*. 66(Suppl 1):S24-S34.

Ajjola OA, Lux RL, Khahera A, Kwon O, Aliotta E, Ennis DB, Fishbein MC, Ardell JL, Shivkumar K (2017) Sympathetic modulation of electrical activation in normal and infarcted myocardium: implications for arrhythmogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 312(3):H608-H621.

Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL (2018) 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 72(14):1677-1749.

Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E, Della Bella P, Hindricks G, Jais P, Josephson ME, Kautzner J, Kay GN, Kuck KH, Lerman BB, Marchlinski F, Reddy V, Schalij MJ, Schilling R, Soejima K, Wilber D, European Heart Rhythm A, Registered Branch of the European Society Of C, Heart Rhythm S, American College Of C, American Heart A (2009) EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm*. 6(6):886-933.

Alken FA, Klatt N, Muenkler P, Scherschel K, Jungen C, Akbulak RO, Kahle AK, Gunawardene M, Jularic M, Dinshaw L, Hartmann J, Eickholt C, Willems S, Stute F, Mueller G, Blankenberg S, Rickers C, Sinning C, Zengin-Sahm E, Meyer C (2019) Advanced mapping strategies for ablation therapy in adults with congenital heart disease. *Cardiovasc Diagn Ther*. 9(Suppl 2):S247-S263.

Alken FA, Chen S, Masjedi M, Purerfellner H, Maury P, Martin CA, Sacher F, Jais P, Meyer C (2020) Basket catheter-guided ultra-high-density mapping of cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Future Cardiol*. 16(6):735-751.

Amorós-Figueras G, Jorge E, Alonso-Martin C, Traver D, Ballesta M, Bragos R, Rosell-Ferrer J, Cinca J (2018) Endocardial infarct scar recognition by myocardial electrical impedance is not influenced by changes in cardiac activation sequence. *Heart Rhythm*. 15(4):589-596.

Anter E, Tschabrunn CM, Josephson ME (2015) High-resolution mapping of scar-related atrial arrhythmias using smaller electrodes with closer interelectrode spacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 8(3):537-545.

Anter E, Mcelderry TH, Contreras-Valdes FM, Li J, Tung P, Leshem E, Haffajee CI, Nakagawa H, Josephson ME (2016a) Evaluation of a novel high-resolution mapping technology for ablation of recurrent scar-related atrial tachycardias. *Heart Rhythm.* 13(10):2048-2055.

Anter E, Tschabrunn CM, Buxton AE, Josephson ME (2016b) High-Resolution Mapping of Postinfarction Reentrant Ventricular Tachycardia: Electrophysiological Characterization of the Circuit. *Circulation.* 134(4):314-327.

Arenal A, Glez-Torrecilla E, Ortiz M, Villacastin J, Fdez-Portales J, Sousa E, Del Castillo S, Perez De Isla L, Jimenez J, Almendral J (2003) Ablation of electrograms with an isolated, delayed component as treatment of unmappable monomorphic ventricular tachycardias in patients with structural heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 41(1):81-92.

Assadi M, Restivo M, Gough WB, El-Sherif N (1990) Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period: 17. Correlation of activation patterns of sinus and reentrant ventricular tachycardia. *Am Heart J.* 119(5):1014-1024.

Aziz Z, Tung R (2018) Novel Mapping Strategies for Ventricular Tachycardia Ablation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 20(4):34.

Aziz Z, Shatz D, Raiman M, Upadhyay GA, Beaser AD, Besser SA, Shatz NA, Fu Z, Jiang R, Nishimura T, Liao H, Nayak HM, Tung R (2019) Targeted Ablation of Ventricular Tachycardia Guided by Wavefront Discontinuities During Sinus Rhythm: A New Functional Substrate Mapping Strategy. *Circulation.* 140(17):1383-1397.

Baekke PS, Vinther M (2019) Inappropriate shock caused by programming of a slow ventricular tachycardia-zone with anti-tachycardia pacing only: a case report. *Europace.* 21(1):72.

Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial I (2005) Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 352(3):225-237.

Barkagan M, Rottmann M, Leshem E, Shen C, Buxton AE, Anter E (2018) Effect of Baseline Impedance on Ablation Lesion Dimensions. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 11(10):e006690.

Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K, Group ESCSD (2021) 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 42(6):563-645.

- Ben-Haim SA, Osadchy D, Schuster I, Gepstein L, Hayam G, Josephson ME (1996) Nonfluoroscopic, in vivo navigation and mapping technology. *Nat Med.* 2(12):1393-1395.
- Berte B, Relan J, Sacher F, Pillois X, Appetiti A, Yamashita S, Mahida S, Casassus F, Hooks D, Sellal JM, Amraoui S, Denis A, Derval N, Cochet H, Hocini M, Haissaguerre M, Weerasooriya R, Jais P (2015) Impact of Electrode Type on Mapping of Scar-Related VT. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 26(11):1213-1223.
- Bogun F, Bender B, Li YG, Groenefeld G, Hohnloser SH, Pelosi F, Knight B, Strickberger SA, Morady F (2002) Analysis during sinus rhythm of critical sites in reentry circuits of postinfarction ventricular tachycardia. *J Interv Card Electrophysiol.* 7(1):95-103.
- Bogun F, Krishnan S, Siddiqui M, Good E, Marine JE, Schuger C, Oral H, Chugh A, Pelosi F, Morady F (2005) Electrogram characteristics in postinfarction ventricular tachycardia: effect of infarct age. *J Am Coll Cardiol.* 46(4):667-674.
- Bogun F, Good E, Reich S, Elmouchi D, Igic P, Lemola K, Tschopp D, Jongnarangsin K, Oral H, Chugh A, Pelosi F, Morady F (2006a) Isolated potentials during sinus rhythm and pace-mapping within scars as guides for ablation of postinfarction ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 47(10):2013-2019.
- Bogun F, Kim HM, Han J, Tamirissa K, Tschopp D, Reich S, Elmouchi D, Igic P, Lemola K, Good E, Oral H, Chugh A, Pelosi F, Morady F (2006b) Comparison of mapping criteria for hemodynamically tolerated, postinfarction ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 3(1):20-26.
- Bouchardy J, Therrien J, Pilote L, Ionescu-Iltu R, Martucci G, Bottega N, Marelli AJ (2009) Atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 120(17):1679-1686.
- Bourke JP, Turkington D, Thomas G, McComb JM, Tynan M (1997) Florid psychopathology in patients receiving shocks from implanted cardioverter-defibrillators. *Heart.* 78(6):581-583.
- Briceno DF, Romero J, Villablanca PA, Londono A, Diaz JC, Maraj I, Batul SA, Madan N, Patel J, Jagannath A, Mohanty S, Mohanty P, Gianni C, Della Rocca D, Sabri A, Kim SG, Natale A, Di Biase L (2018) Long-term outcomes of different ablation strategies for ventricular tachycardia in patients with structural heart disease: systematic review and meta-analysis. *Europace.* 20(1):104-115.
- Brooks R, Burgess JH (1988) Idiopathic ventricular tachycardia. A review. *Medicine (Baltimore).* 67(5):271-294.
- Brunckhorst CB, Delacretaz E, Soejima K, Maisel WH, Friedman PL, Stevenson WG (2004) Identification of the ventricular tachycardia isthmus after infarction by pace mapping. *Circulation.* 110(6):652-659.
- Cao H, Speidel MA, Tsai JZ, Van Lysel MS, Vorperian VR, Webster JG (2002) FEM analysis of predicting electrode-myocardium contact from RF cardiac catheter ablation system impedance. *IEEE Trans Biomed Eng.* 49(6):520-526.

Cassidy DM, Vassallo JA, Miller JM, Poll DS, Buxton AE, Marchlinski FE, Josephson ME (1986) Endocardial catheter mapping in patients in sinus rhythm: relationship to underlying heart disease and ventricular arrhythmias. *Circulation*. 73(4):645-652.

Cinca J, Warren M, Rodriguez-Sinovas A, Tresanchez M, Carreno A, Bragos R, Casas O, Domingo A, Soler-Soler J (1998) Passive transmission of ischemic ST segment changes in low electrical resistance myocardial infarct scar in the pig. *Cardiovasc Res*. 40(1):103-112.

Claro JC, Candia R, Rada G, Baraona F, Larrondo F, Letelier LM (2015) Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database Syst Rev*. (12):CD008093.

Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B (2000a) Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 101(11):1297-1302.

Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS (2000b) Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 21(24):2071-2078.

Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, Thorpe K, Champagne J, Talajic M, Coutu B, Gronefeld GC, Hohnloser SH, Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients I (2006) Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*. 295(2):165-171.

Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, Aguinaga L, Leite LR, Al-Khatib SM, Anter E, Berruezo A, Callans DJ, Chung MK, Cuculich P, D'Avila A, Deal BJ, Della Bella P, Deneke T, Dickfeld TM, Hadid C, Haqqani HM, Neal Kay G, Latchamsetty R, Marchlinski F, Miller JM, Nogami A, Patel AR, Pathak RK, Saenz Morales LC, Santangeli P, Sapp JL, Jr., Sarkozy A, Soejima K, Stevenson WG, Tedrow UB, Tzou WS, Varma N, Zeppenfeld K (2019) 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAQRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *J Arrhythm*. 35(3):323-484.

De Bakker JM, Van Capelle FJ, Janse MJ, Wilde AA, Coronel R, Becker AE, Dingemans KP, Van Hemel NM, Hauer RN (1988) Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation*. 77(3):589-606.

De Bakker JM, Coronel R, Tasseron S, Wilde AA, Opthof T, Janse MJ, Van Capelle FJ, Becker AE, Jambroes G (1990) Ventricular tachycardia in the infarcted, Langendorff-perfused human heart: role of the arrangement of surviving cardiac fibers. *J Am Coll Cardiol*. 15(7):1594-1607.

De Riva M, Watanabe M, Zeppenfeld K (2015) Twelve-lead ECG of ventricular tachycardia in structural heart disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 8(4):951-962.

Della Bella P, Bisceglia C, Tung R (2012) Multielectrode contact mapping to assess scar modification in post-myocardial infarction ventricular tachycardia patients. *Europace.* 14(Suppl 2):ii7-ii12.

Della Bella P, Baratto F, Tsiachris D, Trevisi N, Vergara P, Bisceglia C, Petracca F, Carbucicchio C, Benussi S, Maisano F, Alfieri O, Pappalardo F, Zangrillo A, Maccabelli G (2013) Management of ventricular tachycardia in the setting of a dedicated unit for the treatment of complex ventricular arrhythmias: long-term outcome after ablation. *Circulation.* 127(13):1359-1368.

Di Biase L, Burkhardt JD, Lakkireddy D, Carbucicchio C, Mohanty S, Mohanty P, Trivedi C, Santangeli P, Bai R, Forleo G, Horton R, Bailey S, Sanchez J, Al-Ahmad A, Hranitzky P, Gallingshouse GJ, Pelargonio G, Hongo RH, Beheiry S, Hao SC, Reddy M, Rossillo A, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Tondo C, Natale A (2015) Ablation of Stable VTs Versus Substrate Ablation in Ischemic Cardiomyopathy: The VISTA Randomized Multicenter Trial. *J Am Coll Cardiol.* 66(25):2872-2882.

Di Marco A, Oloriz Sanjuan T, Paglino G, Baratto F, Vergara P, Bisceglia C, Trevisi N, Sala S, Marzi A, Gulletta S, Cireddu M, Anguera I, Della Bella P (2018) Late potentials abolition reduces ventricular tachycardia recurrence after ablation especially in higher-risk patients with a chronic total occlusion in an infarct-related artery. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 29(8):1119-1124.

Eckart RE, Hruczkowski TW, Tedrow UB, Koplán BA, Epstein LM, Stevenson WG (2007) Sustained ventricular tachycardia associated with corrective valve surgery. *Circulation.* 116(18):2005-2011.

El-Sherif N, Smith RA, Evans K (1981) Canine ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 8. Epicardial mapping of reentrant circuits. *Circ Res.* 49(1):255-265.

El-Sherif N, Gough WB, Zeiler RH, Hariman R (1985) Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 12. Spontaneous versus induced reentry and intramural versus epicardial circuits. *J Am Coll Cardiol.* 6(1):124-132.

El-Sherif N, Gough WB, Restivo M, Craelius W, Henkin R, Caref EB (1990) Electrophysiological basis of ventricular late potentials. *Pacing Clin Electrophysiol.* 13(12 Pt 2):2140-2147.

Ellermann C, Frommeyer G, Eckardt L (2018) [High-resolution 3D mapping : Opportunities and limitations of the Rhythmia mapping system]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 29(3):284-292.

Fallert MA, Mirotznik MS, Downing SW, Savage EB, Foster KR, Josephson ME, Bogen DK (1993) Myocardial electrical impedance mapping of ischemic sheep hearts and healing aneurysms. *Circulation.* 87(1):199-207.

Fenoglio JJ, Jr., Pham TD, Harken AH, Horowitz LN, Josephson ME, Wit AL (1983) Recurrent sustained ventricular tachycardia: structure and ultrastructure of subendocardial regions in which tachycardia originates. *Circulation*. 68(3):518-533.

Frontera A, Mahajan R, Dallet C, Vlachos K, Kitamura T, Takigawa M, Cheniti G, Martin C, Duchateau J, Lam A, Bourrier F, Denis A, Pambrun T, Hocini M, Sacher F, Derval N, Haissaguerre M, Dubois R, Jais P (2019) Characterizing localized reentry with high-resolution mapping: Evidence for multiple slow conducting isthmuses within the circuit. *Heart Rhythm*. 16(5):679-685.

Frontera A, Melillo F, Baldetti L, Radinovic A, Bisceglia C, D'angelo G, Foppoli L, Gigli L, Peretto G, Cireddu M, Sala S, Mazzone P, Della Bella P (2020a) High-Density Characterization of the Ventricular Electrical Substrate During Sinus Rhythm in Post-Myocardial Infarction Patients. *JACC Clin Electrophysiol*. 6(7):799-811.

Frontera A, Pagani S, Limite LR, Hadjis A, Manzoni A, Dede L, Quarteroni A, Della Bella P (2020b) Outer loop and isthmus in ventricular tachycardia circuits: Characteristics and implications. *Heart Rhythm*. 17(10):1719-1728.

Gardner PI, Ursell PC, Fenoglio JJ, Jr., Wit AL (1985) Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation*. 72(3):596-611.

Glaser F, Rohla M (2008) EKG-Differentialdiagnostik der Breit-QRS-Komplex-Tachykardien. *J Kardiol*. 15(7-8):218-235.

Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H, Zareba W, McNitt S, Andrews ML, Investigators M-I (2008) Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 51(3):288-296.

Gunawardene M, Münkler P, Eickholt C, Akbulak R, Jularic M, Klatt N, Hartmann J, Dinshaw L, Jungen C, Moser JM, Merbold L, Willems S, Meyer C (2019) A novel assessment of local impedance during catheter ablation: initial experience in humans comparing local and generator measurements. *Europace*. 21(Supplement\_1):i34-i42.

Haqqani HM, Marchlinski FE (2009) Electrophysiologic substrate underlying postinfarction ventricular tachycardia: characterization and role in catheter ablation. *Heart Rhythm*. 6(8 Suppl):S70-S76.

Harada T, Stevenson WG, Kocovic DZ, Friedman PL (1997) Catheter ablation of ventricular tachycardia after myocardial infarction: relation of endocardial sinus rhythm late potentials to the reentry circuit. *J Am Coll Cardiol*. 30(4):1015-1023.

Haverkamp W, Breithardt G (2003) Ventrikuläre Tachykardien. In: *Moderne Herzrhythmustherapie*. W. Haverkamp, Breithardt, G. (Hrg.) 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 228-241.

Hernandez-Madrid A, Paul T, Abrams D, Aziz PF, Blom NA, Chen J, Chessa M, Combes N, Dagues N, Diller G, Ernst S, Giamberti A, Hebe J, Janousek J, Kriebel T, Moltedo J, Moreno J, Peinado R, Pison L, Rosenthal E, Skinner JR, Zeppenfeld



K, Group ESCSD (2018) Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital heart disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE. *Europace*. 20(11):1719-1753.

Hoppe UC (2009) Rhythmusstörungen des Herzens. In: *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. Erdmann, E. (Hrg.) 7. Aufl., Springer, Berlin, 73-110.

Hsia HH, Lin D, Sauer WH, Callans DJ, Marchlinski FE (2009) Relationship of late potentials to the ventricular tachycardia circuit defined by entrainment. *J Interv Card Electrophysiol*. 26(1):21-29.

Hutchinson MD, Gerstenfeld EP, Desjardins B, Bala R, Riley MP, Garcia FC, Dixit S, Lin D, Tzou WS, Cooper JM, Verdino RJ, Callans DJ, Marchlinski FE (2011) Endocardial unipolar voltage mapping to detect epicardial ventricular tachycardia substrate in patients with nonischemic left ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 4(1):49-55.

Irie T, Yu R, Bradfield JS, Vaseghi M, Buch EF, Ajjola O, Macias C, Fujimura O, Mandapati R, Boyle NG, Shivkumar K, Tung R (2015) Relationship between sinus rhythm late activation zones and critical sites for scar-related ventricular tachycardia: systematic analysis of isochronal late activation mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 8(2):390-399.

Issa Z, Miller JM, Zipes DP (2019a) Ventricular Arrhythmias in Ischemic Heart Disease. In: *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Z. Issa, J. M. Miller, Zipes, D. P. (Hrg.) 3. Aufl., Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 748-815.

Issa Z, Miller JM, Zipes DP (2019b) Atrial Tachyarrhythmias in Adults With Congenital Heart Disease. In: *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Z. Issa, J. M. Miller, Zipes, D. P. (Hrg.) 3. Aufl., Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 407-420.

Itoh T, Kimura M, Sasaki S, Owada S, Horiuchi D, Sasaki K, Ishida Y, Takahiko K, Okumura K (2014) High correlation of estimated local conduction velocity with natural logarithm of bipolar electrogram amplitude in the reentry circuit of atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 25(4):387-394.

Jacobson JT, Hutchinson MD, Cooper JM, Woo YJ, Shandler RS, Callans DJ (2011) Tissue-specific variability in human epicardial impedance. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 22(4):436-439.

Jais P, Maury P, Khairy P, Sacher F, Nault I, Komatsu Y, Hocini M, Forclaz A, Jadidi AS, Weerasoorya R, Shah A, Derval N, Cochet H, Knecht S, Miyazaki S, Linton N, Rivard L, Wright M, Wilton SB, Scherr D, Pascale P, Roten L, Pederson M, Bordachar P, Laurent F, Kim SJ, Ritter P, Clementy J, Haissaguerre M (2012) Elimination of local abnormal ventricular activities: a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation*. 125(18):2184-2196.

Juan EA, Pollack M (2010) Phantom shocks in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *J Emerg Med.* 38(1):22-24.

Jung W, Andresen D, Block M, Bocker D, Hohnloser SH, Kuck KH, Sperzel J, Deutschen Gesellschaft Fur Kardiologie--Herz- Und Kreislaufforschung E V (2006) [Guidelines for the implantation of defibrillators]. *Clin Res Cardiol.* 95(12):696-708.

Jungen C, Akbulak R, Kahle AK, Eickholt C, Schaeffer B, Scherschel K, Dinshaw L, Muenkler P, Schleberger R, Nies M, Gunawardene MA, Klatt N, Hartmann J, Merbold L, Jularic M, Willems S, Meyer C (2020) Outcome after tailored catheter ablation of atrial tachycardia using ultra-high-density mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 31(10):2645-2652.

Kella DK, Sheldon SH, Noheria A, Padmanabhan D, Munger T, Asirvatham SJ, Kapa S (2020) Defining the substrate for ventricular tachycardia ablation: The impact of rhythm at the time of mapping. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 20(4):147-153.

Kitamura T, Fukamizu S, Miyazawa S, Kawamura I, Hojo R, Aoyama Y, Nishizaki M, Sakurada H, Hiraoka M (2018) Usefulness of epicardial impedance evaluation for epicardial mapping and determination of epicardial ablation site for ventricular tachycardia: A pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 29(1):138-145.

Kleber AG, Rudy Y (2004) Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev.* 84(2):431-488.

Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, Investigators D (2016) Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 375(13):1221-1230.

Kou WH, Calkins H, Lewis RR, Bolling SF, Kirsch MM, Langberg JJ, De Buitelir M, Sousa J, El-Atassi R, Morady F (1991) Incidence of loss of consciousness during automatic implantable cardioverter-defibrillator shocks. *Ann Intern Med.* 115(12):942-945.

Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R (2000) Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation.* 102(7):748-754.

Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacretaz E, Pitschner HF, Kautzner J, Schumacher B, Hansen PS, Group VS (2010) Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 375(9708):31-40.

Kuroki K, Nogami A, Igarashi M, Masuda K, Kowase S, Kurosaki K, Komatsu Y, Naruse Y, Machino T, Yamasaki H, Xu D, Murakoshi N, Sekiguchi Y, Aonuma K (2018) New Substrate-Guided Method of Predicting Slow Conducting Isthmuses of Ventricular Tachycardia: Preliminary Analysis to the Combined Use of Voltage Limit

Adjustment and Fast-Fourier Transform Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 11(4):e005705.

Latcu DG, Bun SS, Viera F, Delassi T, El Jamili M, Al Amoura A, Saoudi N (2017) Selection of Critical Isthmus in Scar-Related Atrial Tachycardia Using a New Automated Ultrahigh Resolution Mapping System. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 10(1):e004510.

Lesh MD, Kalman JM, Saxon LA, Dorostkar PC (1997) Electrophysiology of "incisional" reentrant atrial tachycardia complicating surgery for congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 20(8 Pt 2):2107-2111.

Lewalter T, Schwab JO, Nickenig G (2006) Ventrikuläre Tachykardien. Diagnostisches Spektrum und therapeutische Möglichkeiten. *Internist.* 47(10):1001-1012.

Lindsay BD, Saksena S, Rothbart ST, Wasty N, Pantopoulos D (1987) Prospective evaluation of a sequential pacing and high-energy bidirectional shock algorithm for transvenous cardioversion in patients with ventricular tachycardia. *Circulation.* 76(3):601-609.

Love BA, Collins KK, Walsh EP, Triedman JK (2001) Electroanatomic characterization of conduction barriers in sinus/atrially paced rhythm and association with intra-atrial reentrant tachycardia circuits following congenital heart disease surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 12(1):17-25.

Lusebrink U, Duncker D, Hess M, Heinrichs I, Gardiwal A, Oswald H, König T, Klein G (2013) Clinical relevance of slow ventricular tachycardia in heart failure patients with primary prophylactic implantable cardioverter defibrillator indication. *Europace.* 15(6):820-826.

Luther V, Sikkil M, Bennett N, Guerrero F, Leong K, Qureshi N, Ng FS, Hayat SA, Sohaib SM, Malcolm-Lawes L, Lim E, Wright I, Koa-Wing M, Lefroy DC, Linton NW, Whinnett Z, Kanagaratnam P, Davies DW, Peters NS, Lim PB (2017) Visualizing Localized Reentry With Ultra-High Density Mapping in Iatrogenic Atrial Tachycardia: Beware Pseudo-Reentry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 10(4):e004724.

Maagh P, Christoph A, Müller MS, Dopp H, Plehn G, Meissner A (2018) Point-by-point versus multisite electrode mapping in VT ablation: does freedom from VT recurrences depend on mapping catheter? An observational study. *J Interv Card Electrophysiol.* 51(2):169-181.

Mantziari L, Butcher C, Kontogeorgis A, Panikker S, Roy K, Markides V, Wong T (2015) Utility of a Novel Rapid High-Resolution Mapping System in the Catheter Ablation of Arrhythmias: An Initial Human Experience of Mapping the Atria and the Left Ventricle. *JACC Clin Electrophysiol.* 1(5):411-420.

Mantziari L, Butcher C, Shi R, Kontogeorgis A, Opel A, Chen Z, Haldar S, Panikker S, Hussain W, Jones DG, Gatzoulis MA, Markides V, Ernst S, Wong T (2019) Characterization of the Mechanism and Substrate of Atrial Tachycardia Using Ultra-High-Density Mapping in Adults With Congenital Heart Disease: Impact on Clinical Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 8(4):e010535.

Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E (2000) Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 101(11):1288-1296.

Martin CA, Martin R, Gajendragadkar PR, Maury P, Takigawa M, Cheniti G, Frontera A, Kitamura T, Duchateau J, Vlachos K, Bourier F, Lam A, Lord S, Murray S, Shephard E, Pambrun T, Denis A, Derval N, Hocini M, Haissaguerre M, Jais P, Sacher F (2018a) First clinical use of novel ablation catheter incorporating local impedance data. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 29(9):1197-1206.

Martin CA, Takigawa M, Martin R, Maury P, Meyer C, Wong T, Shi R, Gajendragadkar PR, Frontera A, Cheniti G, Kitamura T, Vlachos K, Wolf M, Bourier F, Lam A, Heck P, Fynn SP, Begley DA, Grace AA, Agarwal S, Virdee MS, Mellor G, Duchâteau J, Massoulié G, Pambrun T, Denis A, Derval N, Hocini M, Haissaguerre M, Jais P, Sacher F (2018b) Use of Novel Electrogram “Lumipoint” Algorithm to Detect Critical Isthmus and Abnormal Potentials for Ablation in Ventricular Tachycardia. *JACC Clin Electrophysiol*. 5(4):470-479.

Martin CA, Martin R, Maury P, Meyer C, Wong T, Dallet C, Shi R, Gajendragadkar P, Takigawa M, Frontera A, Cheniti G, Thompson N, Kitamura T, Vlachos K, Wolf M, Bourier F, Lam A, Duchateau J, Massoullie G, Pambrun T, Denis A, Derval N, Dubois R, Hocini M, Haissaguerre M, Jais P, Sacher F (2019a) Effect of Activation Wavefront on Electrogram Characteristics During Ventricular Tachycardia Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 12(6):e007293.

Martin CA, Yue A, Martin R, Claridge S, Sawhney V, Maury P, Lowe M, Combes N, Heck P, Begley D, Fynn S, Snowdon R, Seller N, Murray S, Shepherd E, Ezzat V, Gajendragadkar PR, Honarbakhsh S, Takigawa M, Cheniti G, Frontera A, Thompson N, Massouillie G, Kitamura T, Wolf M, Duchateau J, Klotz N, Vlachos K, Bourier F, Lam A, Pambrun T, Denis A, Sacher F, Cochet H, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M, Iriart X, Thambo JB, Derval N (2019b) Ultra-High-Density Activation Mapping to Aid Isthmus Identification of Atrial Tachycardias in Congenital Heart Disease. *JACC Clin Electrophysiol*. 5(12):1459-1472.

Martin R, Maury P, Bisceglia C, Wong T, Estner H, Meyer C, Dallet C, Martin CA, Shi R, Takigawa M, Rollin A, Frontera A, Thompson N, Kitamura T, Vlachos K, Wolf M, Cheniti G, Duchateau J, Massoullie G, Pambrun T, Denis A, Derval N, Hocini M, Della Bella P, Haissaguerre M, Jais P, Dubois R, Sacher F (2018c) Characteristics of Scar-Related Ventricular Tachycardia Circuits Using Ultra-High-Density Mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 11(10):e006569.

Mcanulty J, Halperin B, Kron J, Larsen G, Rait M, Swenson R, Floreck R, Marchant C, Hamlin M, Heywood G, Friedman P, Stevenson W, Swat M, Ganz L, Sweeney M, Shea J, Steinberg J, Ehlert F, Zelenkofstke S, Menchavez-Tan E, De Stefano M, Brown G, Karagounis L, Crandall B, Osborn J, Rawling D, Summers K, Jacobsen M, Herre J, Bernstein R, Klevan L, Cannom D, Bhandari A, Lerman R, Firth B, Klein R, Freedman R, Marks M, Delahunty M, Spratt C, Marinchak R, Rials S, Kowey P, Fillart R, Hernandez M, Scher D, Zukerman L, Farrell S, Cross J, Shewchik J, Epstein A, Cooper R, Dailey R, Dailey S, Kay G, Plumb V, Bubien R, Knotts-Dolson S, Mckenna P, Tidwell C, Kim S, Fisher J, Ferrick K, Gross J, Ben-Zur U, Durkin J, Ferrick A, Beckman K, Mcclelland J, Gonzalez M, Widman L, Lane R, Deaton T, Foster J, Straughan G, Wade L, Brodsky M, Allen B, Ehrlich S, Wolff L, Macari-

Hinson M, Coromilas J, Bigger T. J, Livelli F. J, Reiffel J, Hickey K, Akiyama T, Daubert J, Kim C, Switzer D, Pande P, Flynn D, Keller M, Ocampo C, Wahl K, Vogt J, Kutalek S, Hessen S, Movsowitz C (1997) A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 337(22):1576-1583.

Mewis C (2006) Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen. *In: Kardiologie compact: Alles für Station und Facharztprüfung.* C. Mewis, R. Riessen, Spyridopoulos, I. (Hrg.) 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 581-610.

Meyer C, Martinek M, Winter S, Nesser HJ, Purerfellner H (2010) [Arrhythmias in patients with surgically corrected tetralogy of Fallot]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 21(3):189-195.

Meyer C, Martinek M, Purerfellner H (2011) Katheterablation ventrikulärer Tachykardien. *J Kardiol.* 18(3-4):87-95.

Meyer C (2019) High-density mapping-based ablation strategies of cardiac rhythm disorders: the RHYTHMIA experience at new horizons. *Europace.* 21(Supplement\_3):iii7-iii10.

Michaud G (2020) Clinical Evaluation of the StablePoint Catheter and Force Sensing System for Paroxysmal Atrial Fibrillation (NEwTON AF) [Online im Internet] URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04580914> [Stand: 10.05.2021, 16:00].

Miller MA, Dukkipati SR, Chinitz JS, Koruth JS, Mitnacht AJ, Napolitano C, D'Avila A, Reddy VY (2013) Percutaneous hemodynamic support with Impella 2.5 during scar-related ventricular tachycardia ablation (PERMIT 1). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 6(1):151-159.

Moore JP, Buch E, Gallotti RG, Shannon KM (2019) Ultrahigh-density mapping supplemented with global chamber activation identifies noncavotricuspid-dependent intra-atrial re-entry conduction isthmuses in adult congenital heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 30(12):2797-2805.

Moore JP, Gallotti RG, Tran E, Perens GS, Shannon KM (2020) Ten-year outcomes of transcaval cardiac puncture for catheter ablation after extracardiac Fontan surgery. *Heart Rhythm.* 17(10):1752-1758.

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial III (2002) Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 346(12):877-883.

Münkler P, Klatt N, Willems S, Meyer C (2019) High-density mapping-based ablation strategy in a 30-year-old patient with a history of myocarditis. *Europace.* 21(Supplement\_3):iii11-iii12.

Nakagawa H, Shah N, Matsudaira K, Overholt E, Chandrasekaran K, Beckman KJ, Spector P, Calame JD, Rao A, Hasdemir C, Otomo K, Wang Z, Lazzara R, Jackman WM (2001) Characterization of reentrant circuit in macroreentrant right atrial tachycardia after surgical repair of congenital heart disease: isolated channels between scars allow "focal" ablation. *Circulation.* 103(5):699-709.

Nakagawa H, Ikeda A, Sharma T, Lazzara R, Jackman WM (2012) Rapid high resolution electroanatomical mapping: evaluation of a new system in a canine atrial linear lesion model. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 5(2):417-424.

Nakahara S, Tung R, Ramirez RJ, Michowitz Y, Vaseghi M, Buch E, Gima J, Wiener I, Mahajan A, Boyle NG, Shivkumar K (2010) Characterization of the arrhythmogenic substrate in ischemic and nonischemic cardiomyopathy implications for catheter ablation of hemodynamically unstable ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 55(21):2355-2365.

Nayyar S, Wilson L, Ganesan AN, Sullivan T, Kuklik P, Chapman D, Brooks AG, Mahajan R, Baumert M, Young GD, Sanders P, Roberts-Thomson KC (2014) High-density mapping of ventricular scar: a comparison of ventricular tachycardia (VT) supporting channels with channels that do not support VT. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 7(1):90-98.

Nishimura T, Upadhyay GA, Aziz ZA, Beaser AD, Shatz DY, Nayak HM, Tung R (2021) Circuit Determinants of Ventricular Tachycardia Cycle Length: Characterization of Fast and Unstable Human VT. *Circulation.* 143(3):212-226.

Nogami A, Sugiyasu A, Tada H, Kurosaki K, Sakamaki M, Kowase S, Oginosawa Y, Kubota S, Usui T, Naito S (2008) Changes in the isolated delayed component as an endpoint of catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: predictor for long-term success. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 19(7):681-688.

Novak V, Hajjar I (2010) The relationship between blood pressure and cognitive function. *Nat Rev Cardiol.* 7(12):686-698.

Nührich JM, Kaiser L, Akbulak RO, Schaffer BN, Eickholt C, Schwarzl M, Kuklik P, Moser J, Jularic M, Willems S, Meyer C (2017) Substrate characterization and catheter ablation in patients with scar-related ventricular tachycardia using ultra high-density 3-D mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 28(9):1058-1067.

Okubo K, Gigli L, Trevisi N, Foppoli L, Radinovic A, Bisceglia C, Frontera A, D'angelo G, Cireddu M, Paglino G, Mazzone P, Della Bella P (2020) Long-Term Outcome After Ventricular Tachycardia Ablation in Nonischemic Cardiomyopathy: Late Potential Abolition and VT Noninducibility. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 13(8):e008307.

Orini M, Graham AJ, Srinivasan NT, Campos FO, Hanson BM, Chow A, Hunter RJ, Schilling RJ, Finlay M, Earley MJ, Sporton S, Dhinoja M, Lowe M, Porter B, Child N, Rinaldi CA, Gill J, Bishop M, Taggart P, Lambiase PD (2020) Evaluation of the reentry vulnerability index to predict ventricular tachycardia circuits using high-density contact mapping. *Heart Rhythm.* 17(4):576-583.

Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, Estes NA, Iii, Field ME, Goldberger ZD, Hammill SC, Indik JH, Lindsay BD, Olshansky B, Russo AM, Shen WK, Tracy CM, Al-Khatib SM (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. *Heart Rhythm.* 13(4):e136-221.

Pathik B, Lee G, Sacher F, Jais P, Massoullie G, Derval N, Bates MG, Lipton J, Joseph S, Morton J, Sparks P, Kistler P, Kalman JM (2017) New Insights Into an Old Arrhythmia: High-Resolution Mapping Demonstrates Conduction and Substrate Variability in Right Atrial Macro-Re-Entrant Tachycardia. *JACC Clin Electrophysiol.* 3(9):971-986.

Piccini JP, Berger JS, O'connor CM (2009) Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 30(10):1245-1253.

Piorkowski C, Sih H, Sommer P, Miller SP, Gaspar T, Teplitsky L, Hindricks G (2009) First in human validation of impedance-based catheter tip-to-tissue contact assessment in the left atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 20(12):1366-1373.

Pogwizd SM, Hoyt RH, Saffitz JE, Corr PB, Cox JL, Cain ME (1992) Reentrant and focal mechanisms underlying ventricular tachycardia in the human heart. *Circulation.* 86(6):1872-1887.

Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, Reddy RK, Marchlinski FE, Yee R, Guarnieri T, Talajic M, Wilber DJ, Fishbein DP, Packer DL, Mark DB, Lee KL, Bardy GH (2008) Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 359(10):1009-1017.

Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ, Group ESCSD (2015) 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 36(41):2793-2867.

Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, Kralovec S, Sediva L, Ruskin JN, Josephson ME (2007) Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med.* 357(26):2657-2665.

Sacher F, Lim HS, Derval N, Denis A, Berte B, Yamashita S, Hocini M, Haissaguerre M, Jais P (2015) Substrate mapping and ablation for ventricular tachycardia: the LAVA approach. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 26(4):464-471.

Sacher F, Duchateau J, Capellino S, Berte B, Derval N, Denis A, Amraoui S, Chaumeil A, Massoullie G, Hocini M, Haissaguerre M (2016) Voltage threshold for high density mapping catheter with short interspaced small electrodes. *Heart Rhythm.* 13(5):S32. Abstract.

Santangeli P, Muser D, Zado ES, Magnani S, Khetpal S, Hutchinson MD, Supple G, Frankel DS, Garcia FC, Bala R, Riley MP, Lin D, Rame JE, Schaller R, Dixit S, Marchlinski FE, Callans DJ (2015) Acute hemodynamic decompensation during catheter ablation of scar-related ventricular tachycardia: incidence, predictors, and impact on mortality. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 8(1):68-75.

Santangeli P, Marchlinski FE (2016) Substrate mapping for unstable ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 13(2):569-583.

Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin JF, Thibault B, Rivard L, Gula L, Leong-Sit P, Essebag V, Nery PB, Tung SK, Raymond JM, Sterns LD, Veenhuyzen GD, Healey JS, Redfearn D, Roux JF, Tang AS (2016) Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *N Engl J Med*. 375(2):111-121.

Schaeffer B, Hoffmann BA, Meyer C, Akbulak RO, Moser J, Jularic M, Eickholt C, Nuhrich JM, Kuklik P, Willems S (2016) Characterization, Mapping, and Ablation of Complex Atrial Tachycardia: Initial Experience With a Novel Method of Ultra High-Density 3D Mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 27(10):1139-1150.

Schleberger R, Jularic M, Salzbrunn T, Hacke C, Schwarzl JM, Hoffmann BA, Steven D, Willems S, Lemoine MD, Meyer C (2020) Outcome of catheter ablation of non-reentrant ventricular arrhythmias in patients with and without structural heart disease. *Eur J Med Res*. 25(1):4.

Schwartzman D, Chang I, Michele JJ, Mirotznik MS, Foster KR (1999) Electrical impedance properties of normal and chronically infarcted left ventricular myocardium. *J Interv Card Electrophysiol*. 3(3):213-224.

Shenthar J (2015) Unusual Incessant Ventricular Tachycardia: What Is the Underlying Cause and the Possible Mechanism? *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 8(6):1507-1511.

Shi R, Chen Z, Kontogeorgis A, Sacher F, Della Bella P, Bisceglia C, Martin R, Meyer C, Willems S, Markides V, Maury P, Wong T (2018) Epicardial Ventricular Tachycardia Ablation Guided by a Novel High-Resolution Contact Mapping System: A Multicenter Study. *J Am Heart Assoc*. 7(21):e010549.

Spach MS, Miller WT, 3rd, Geselowitz DB, Barr RC, Kootsey JM, Johnson EA (1981) The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle. Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. *Circ Res*. 48(1):39-54.

Spach MS, Miller WT, 3rd, Dolber PC, Kootsey JM, Sommer JR, Mosher CE, Jr. (1982) The functional role of structural complexities in the propagation of depolarization in the atrium of the dog. Cardiac conduction disturbances due to discontinuities of effective axial resistivity. *Circ Res*. 50(2):175-191.

Sperelakis N, Hoshiko T (1961) Electrical impedance of cardiac muscle. *Circ Res*. 9:1280-1283.

Steven D, Rostock T, Hoffmann BA, Servatius H, Müllerleile K, Meinertz T, Willems S (2009) Mapping und Katheterablation von Kammertachykardien bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie. *Der Kardiologe*. 3(3):236-244.

Stevenson WG, Khan H, Sager P, Saxon LA, Middlekauff HR, Natterson PD, Wiener I (1993) Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation*. 88(4 Pt 1):1647-1670.



Stevenson WG, Friedman PL, Sager PT, Saxon LA, Kocovic D, Harada T, Wiener I, Khan H (1997) Exploring postinfarction reentrant ventricular tachycardia with entrainment mapping. *J Am Coll Cardiol.* 29(6):1180-1189.

Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, Jackman WM, Marchlinski FE, Talbert T, Gonzalez MD, Worley SJ, Daoud EG, Hwang C, Schuger C, Bump TE, Jazayeri M, Tomassoni GF, Kopelman HA, Soejima K, Nakagawa H, Multicenter Thermocool VTaTI (2008) Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. *Circulation.* 118(25):2773-2782.

Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, Crumb SR, Dearani JA, Fuller S, Gurvitz M, Khairy P, Landzberg MJ, Saidi A, Valente AM, Van Hare GF (2019) 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 73(12):1494-1563.

Strickberger SA, Vorperian VR, Man KC, Williamson BD, Kalbfleisch SJ, Hasse C, Morady F, Langberg JJ (1994) Relation between impedance and endocardial contact during radiofrequency catheter ablation. *Am Heart J.* 128(2):226-229.

Sulkin MS, Laughner JI, Hilbert S, Kapa S, Kosiuk J, Younan P, Romero I, Shuros A, Hamann JJ, Hindricks G, Bollmann A (2018) Novel Measure of Local Impedance Predicts Catheter-Tissue Contact and Lesion Formation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 11(4):e005831.

Takigawa M, Derval N, Frontera A, Martin R, Yamashita S, Cheniti G, Vlachos K, Thompson N, Kitamura T, Wolf M, Massoullie G, Martin CA, Al-Jefairi N, Amraoui S, Duchateau J, Klotz N, Pambrun T, Denis A, Sacher F, Cochet H, Hocini M, Haissaguerre M, Jais P (2018) Revisiting anatomic macroreentrant tachycardia after atrial fibrillation ablation using ultrahigh-resolution mapping: Implications for ablation. *Heart Rhythm.* 15(3):326-333.

Takigawa M, Derval N, Martin CA, Vlachos K, Denis A, Kitamura T, Cheniti G, Bourrier F, Lam A, Martin R, Frontera A, Thompson N, Massoullie G, Wolf M, Duchateau J, Klotz N, Pambrun T, Sacher F, Cochet H, Hocini M, Haissaguerre M, Jais P (2019) A simple mechanism underlying the behavior of reentrant atrial tachycardia during ablation. *Heart Rhythm.* 16(4):553-561.

Tschabrunn CM, Roujol S, Dorman NC, Nezafat R, Josephson ME, Anter E (2016) High-Resolution Mapping of Ventricular Scar: Comparison Between Single and Multielectrode Catheters. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 9(6):e003841.

Tsiachris D, Silberbauer J, Maccabelli G, Oloriz T, Baratto F, Mizuno H, Bisceglia C, Vergara P, Marzi A, Sora N, Guarracini F, Radinovic A, Cireddu M, Sala S, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Trevisi N, Della Bella P (2015) Electroanatomical voltage and morphology characteristics in postinfarction patients undergoing ventricular tachycardia ablation: pragmatic approach favoring late potentials abolition. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 8(4):863-873.

Tung R, Nakahara S, Maccabelli G, Buch E, Wiener I, Boyle NG, Carbucicchio C, Bella PD, Shivkumar K (2011) Ultra high-density multipolar mapping with double ventricular access: a novel technique for ablation of ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 22(1):49-56.

Tung R, Mathuria NS, Nagel R, Mandapati R, Buch EF, Bradfield JS, Vaseghi M, Boyle NG, Shivkumar K (2013) Impact of local ablation on interconnected channels within ventricular scar: mechanistic implications for substrate modification. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 6(6):1131-1138.

Tung R, Vaseghi M, Frankel DS, Vergara P, Di Biase L, Nagashima K, Yu R, Vangala S, Tseng CH, Choi EK, Khurshid S, Patel M, Mathuria N, Nakahara S, Tzou WS, Sauer WH, Vakil K, Tedrow U, Burkhardt JD, Tholakanahalli VN, Saliaris A, Dickfeld T, Weiss JP, Bunch TJ, Reddy M, Kanmanthareddy A, Callans DJ, Lakkireddy D, Natale A, Marchlinski F, Stevenson WG, Della Bella P, Shivkumar K (2015) Freedom from recurrent ventricular tachycardia after catheter ablation is associated with improved survival in patients with structural heart disease: An International VT Ablation Center Collaborative Group study. *Heart Rhythm.* 12(9):1997-2007.

Tung R, Josephson ME, Bradfield JS, Shivkumar K (2016) Directional Influences of Ventricular Activation on Myocardial Scar Characterization: Voltage Mapping With Multiple Wavefronts During Ventricular Tachycardia Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 9(8):e004155.

Tung R (2018) Propagation ANalysis for Arrhythmogenic Conduction Elimination to Prevent Atrial Flutter and Fibrillation (PANACEA-AF) [Online im Internet] URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03737838> [Stand: 10.05.2021, 16:05].

Tung R, Raiman M, Liao H, Zhan X, Chung FP, Nagel R, Hu H, Jian J, Shatz DY, Besser SA, Aziz ZA, Beaser AD, Upadhyay GA, Nayak HM, Nishimura T, Xue Y, Wu S (2020) Simultaneous Endocardial and Epicardial Delineation of 3D Reentrant Ventricular Tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 75(8):884-897.

Ueda A, Suman-Horduna I, Mantziari L, Gujic M, Marchese P, Ho SY, Babu-Narayan SV, Ernst S (2013) Contemporary outcomes of supraventricular tachycardia ablation in congenital heart disease: a single-center experience in 116 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 6(3):606-613.

Vassallo JA, Cassidy D, Simson MB, Buxton AE, Marchlinski FE, Josephson ME (1985) Relation of late potentials to site of origin of ventricular tachycardia associated with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 55(8):985-989.

Vergara P, Trevisi N, Ricco A, Petracca F, Baratto F, Cireddu M, Bisceglia C, Maccabelli G, Della Bella P (2012) Late potentials abolition as an additional technique for reduction of arrhythmia recurrence in scar related ventricular tachycardia ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 23(6):621-627.

Vijgen J, Botto G, Camm J, Højjer CJ, Jung W, Le Heuzey JY, Lubinski A, Norekval TM, Santomauro M, Schalij M, Schmid JP, Vardas P (2009) Consensus statement of the European Heart Rhythm Association: updated recommendations for driving by patients with implantable cardioverter defibrillators. *Europace.* 11(8):1097-1107.

Viswanathan K, Mantziari L, Butcher C, Hodkinson E, Lim E, Khan H, Panikker S, Haldar S, Jarman JW, Jones DG, Hussain W, Foran JP, Markides V, Wong T (2017) Evaluation of a novel high-resolution mapping system for catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*. 14(2):176-183.

Von Der Emde G, Schwarz S, Gomez L, Budelli R, Grant K (1998) Electric fish measure distance in the dark. *Nature*. 395(6705):890-894.

Waldo AL (1990) Atrial flutter. New directions in management and mechanism. *Circulation*. 81(3):1142-1143.

Wasmer K, Eckardt L (2017) [3-D mapping and ablation of recurrent ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 28(2):199-205.

Willems S, Weiss C, Meinertz T (2000) [Endocardial mapping and high frequency catheter ablation of ventricular tachycardia after myocardial infarction]. *Z Kardiol*. 89(Suppl 3):161-170.

Willems S, Tilz RR, Steven D, Kaab S, Wegscheider K, Geller L, Meyer C, Heeger CH, Metzner A, Sinner MF, Schluter M, Nordbeck P, Eckardt L, Bogossian H, Sultan A, Wenzel B, Kuck KH, Investigators BV (2020) Preventive or Deferred Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Implantable Defibrillator (BERLIN VT): A Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 141(13):1057-1067.

Wolf M, Sacher F, Cochet H, Kitamura T, Takigawa M, Yamashita S, Vlachos K, Cheniti G, Frontera A, Martin R, Thompson N, Massoullie G, Lam A, Martin C, Collot F, Duchateau J, Pambrun T, Denis A, Derval N, Hocini M, Haissaguerre M, Jais P (2018) Long-Term Outcome of Substrate Modification in Ablation of Post-Myocardial Infarction Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 11(2):e005635.

Yamada T, Mcelderry HT, Doppalapudi H, Murakami Y, Yoshida Y, Yoshida N, Okada T, Tsuboi N, Inden Y, Murohara T, Epstein AE, Plumb VJ, Singh SP, Kay GN (2008) Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the aortic root prevalence, electrocardiographic and electrophysiologic characteristics, and results of radiofrequency catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 52(2):139-147.

Zajac P, Rycyk M, Pić N, Wójcik K, Konarski Ł, Wójcik M (2016) Electroanatomic Mapping System – the useful tool for electrophysiology. *European Journal of Medical Technologies* 4(13):17-26.

Zheng X, Walcott GP, Hall JA, Rollins DL, Smith WM, Kay GN, Ideker RE (2000) Electrode impedance: an indicator of electrode-tissue contact and lesion dimensions during linear ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 4(4):645-654.

## 11 Danksagung

Mein allergrößter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christian Meyer für seine hervorragende Betreuung und außerordentlich engagierte Unterstützung im Rahmen dieser Dissertationsarbeit und weiterer wissenschaftlicher Projekte. Sowohl seine ausgezeichnete fachliche Expertise als auch seine stetige Menschlichkeit sind mir ein großes Vorbild und ich bin ausgesprochen dankbar für alle bereichernden Erfahrungen, die ich durch seinen Einsatz sammeln konnte.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Stephan Willems, ehemaliger Direktor der Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie, in dessen Klinik ich meine Promotionsarbeit anfertigen konnte. Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg und Herrn Prof. Dr. med. Paulus Kirchhof, aktuelle Direktoren der Klinik und Poliklinik für Kardiologie, in deren Klinik ich meine Arbeit beenden konnte.

Ein ausgesprochen großer Dank gilt Herrn Dr. Kalyanam Shivkumar, der mir einen eindrucksvollen Forschungsaufenthalt am UCLA Cardiac Arrhythmia Center ermöglicht hat. Ich danke ebenfalls Herrn Dr. Jeremy P. Moore für seine exzellente Betreuung im Rahmen unserer durchgeführten multizentrischen Studie. Weiterhin bedanke ich mich bei allen anderen Mitarbeitern des UCLA Cardiac Arrhythmia Centers, die an dieser großartigen Kooperation beteiligt waren.

Ich bedanke mich besonders bei Frau Dr. med. Jana Schwarzl und Frau Dr. med. Paula Münkler für ihre ausgezeichnete thematische Unterstützung im Rahmen dieser Dissertationsarbeit.

Mein Dank gilt außerdem Frau Dr. med. Christiane Jungen und Herrn Dr. med. Ruben Schleberger für die hilfreiche Korrektur dieser Arbeit.

Frau Lydia Merbold danke ich für ihre kompetente technische Unterstützung mit dem 3D-Mapping-System.

Schließlich danke ich dem Team des EPU-Labors im Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg für die Hilfe im Rahmen meiner Arbeit.

Mein persönlicher Dank gilt meinen Eltern, die mir immer zur Seite stehen und mich auch während meines Studiums sowie der Entstehung dieser Promotion bedingungslos unterstützt haben.

## **12 Curriculum Vitae**

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## 13 Kongressbeiträge

1. Schwarzl JM, Kaiser L, **Kahle AK**, Schaeffer B, Akbulak RO, Eickholt C, Willems S, Meyer C. V295: Substrate characterization and catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(1). DGK Jahrestagung, 04. – 07.04.2018; Mannheim.
2. Muenkler P, Gunawardene MA, Klatt N, Schwarzl JM, Akbulak RO, Dinshaw L, Hartmann J, Jungen C, Jularic M, **Kahle AK**, Moser J, Schaeffer BN, Eickholt C, Willems S, Meyer C. P1126: Local impedance, but not generator impedance supports substrate mapping and facilitates monitoring of ablation in patients with ventricular tachycardia. *Europace.* 2019;21(2):462. EHRA Congress, 17. – 19.03.2019; Lissabon, Portugal.
3. Muenkler P, Gunawardene MA, Klatt N, Schwarzl JM, Akbulak RO, Dinshaw L, Hartmann J, Jungen C, Jularic M, **Kahle AK**, Moser J, Eickholt C, Willems S, Meyer C. V192: Local Impedance Facilitates Substrate Mapping and Monitoring of RFC-Ablation in Patients with Ventricular Tachycardia. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(1). DGK Jahrestagung, 24. – 27.04.2019; Mannheim.
4. Muenkler P, Gunawardene MA, Klatt N, Jungen C, Schwarzl JM, Akbulak RO, Dinshaw L, Hartmann J, **Kahle AK**, Jularic M, Eickholt C, Willems S, Meyer C. S-PO03-176: Local Impedance Facilitates Substrate Mapping And Monitoring Of RFC-ablation In Patients With Ventricular Tachycardia. *Heart Rhythm.* 2019;16(5):298. Heart Rhythm Scientific Sessions, 08. – 11.05.2019; San Francisco, CA, USA.
5. Glufke K, Braeuninger H, Wieboldt H, **Kahle AK**, Warnke S, Lindner D, Westermann D, Jungen C, Scherschel K, Meyer C. Local cardiac sympathetic denervation. DZHK (German Center for Cardiovascular Research) NCCR Retreat, 28. – 29.06.2019; Tremsbüttel.
6. **Kahle AK**, Schwarzl JM, P. Muenkler P, Klatt N, Scherschel KM, Schwarzl M, Kaiser L, Schaeffer BN, Kuklik P, Eickholt C, Akbulak RO, Moser JM, Jularic M, Willems S, Meyer C. Characterization of the arrhythmogenic substrate in patients with scar-related ventricular tachycardia: importance of high-resolution mapping. Young DZHK (German Center for Cardiovascular Research) Retreat, 11. – 12.09.2019; Potsdam.

7. **Kahle AK**, Schwarzl JM, Muenkler P, Klatt N, Schwarzl M, Kaiser L, Schaeffer BN, Kuklik P, Eickholt C, Akbulak RO, Moser JM, Jularic M, Willems S, Meyer C. P208: Characterization of the arrhythmogenic substrate in patients with scar-related ventricular tachycardia: importance of high-resolution mapping. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(2). DGK Herztage, 10. – 12.10.2019; Berlin.
8. Klatt N, Dickow J, Merbold L, **Kahle AK**, Moser F, Schaeffer B, Akbulak RO, Muenkler P, Dinshaw L, Schleberger R, Hartmann J, Gunawardene MA, Eickholt C, Metzner A, Rillig A, Willems S, Meyer C. V641: Prospective Validation of a Novel Algorithm for High Resolution Mapping Facilitating Critical Isthmus Detection in Atrial Tachycardia. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(1). DGK Jahrestagung.
9. Muenkler P, Gunawardene MA, Jungen C, Klatt N, Schwarzl JM, Akbulak RO, Dinshaw L, Hartmann J, Jularic M, **Kahle AK**, Riedel R, Merbold L, Eickholt C, Willems S, Meyer C. V1409: Local impedance characterizes tissue characteristics and lesion formation in patients with ventricular tachycardia. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(1). DGK Jahrestagung.
10. Gunawardene MA, **Kahle AK**, Hartmann J, Klatt N, Muenkler P, Dinshaw L, Schaeffer B, Jungen C, Akbulak RO, Eickholt C, Jularic M, Willems S, Meyer C. P562: Schnellere Echtzeit-Pulmonalvenenisolation mittels Viertgenerations-Cryoballon bei Patienten mit Vorhofflimmern. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(1). DGK Jahrestagung.
11. Alken FA, Klatt N, Muenkler P, Scherschel K, Jungen C, Akbulak RO, **Kahle AK**, Gunawardene MA, Jularic M, Dinshaw L, Hartmann J, Willems S, Eickholt C, Blankenberg S, Rickers C, Meyer C. P827: Ablation of Reentry Tachycardia in Congenital Heart Disease: Use of High-Density-Mapping and a novel electrogram “Lumipoint” algorithm for critical isthmus detection. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(1). DGK Jahrestagung.
12. Jungen C, Akbulak RO, **Kahle AK**, Eickholt C, Schaeffer B, Dinshaw L, Schleberger R, Nies M, Gunawardene MA, Muenkler P, Klatt N, Hartmann J, Jularic M, Willems S, Meyer C. P1529: Outcome after practical isthmus ablation of scar-related atrial tachycardia guided by high-density mapping. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(1). DGK Jahrestagung.

13. **Kahle AK.** Ultra-high-density Characterization of Atrial Tachycardias in Congenital Heart Disease. NCCR (Nordic Center for Cardiovascular Research) Young DZHK (German Center for Cardiovascular Research) Online Retreat, 12.06.2020.
14. Jungen C, Akbulak R, **Kahle AK**, Eickholt C, Schaeffer B, Dinshaw L, Schleberger R, Nies M, Gunawardene M, Muenkler P, Klatt N, Hartmann J, Jularic M, Willems S, Meyer C. Outcome after practical isthmus ablation of scar-related atrial tachycardia guided by high-density mapping. *Eur Heart J.* 2020;41(Supplement\_2): ehaa946.0427. ESC Congress, 29.08 – 01.09.2020.
15. **Kahle AK.** Local conduction velocity in the atrial tachycardia circuit in patients with congenital heart disease. Young DZHK (German Center for Cardiovascular Research) Online Retreat, 17.09.2020.
16. **Kahle AK**, Gallotti RG, Alken FA, Meyer C, Moore JP. V142: Atrial Reentry Circuit Characteristics in Adult Congenital Heart Disease as Assessed by Ultra-high-density Electroanatomical Mapping: Relation to Anatomical Substrate and Surgical Repair. *Clin Res Cardiol.* 2021. DGK Young Investigator Award „Herzrhythmusstörungen“ 2. Platz, DGK Jahrestagung, 07. – 10.04.2021.
17. Klatt N, Dickow J, Merbold L, **Kahle AK**, Moser F, Schäffer B, Akbulak RÖ, Münkler P, Dinshaw L, Schleberger R, Hartmann J, Gunawardene MA, Jularic M, Eickholt C, Metzner A, Willems S, Meyer C. P164: Prospective Validation of a Stepwise Ultra-High-Density Mapping Approach for Critical Isthmus Identification in Atrial Tachycardia. *Clin Res Cardiol.* 2021. DGK Jahrestagung, 07. – 10.04.2021.
18. Dickow J, Nies M, Münkler P, Schleberger R, Dinshaw L, Alken FA, Jungen C, **Kahle AK**, Scherschel K, Merbold L, Kuklik P, Meyer C. P748: Multidetector Computed Tomography-Derived Left Ventricular Wall Thinning Correlates with Myocardial Impedance in Substrate-Based Ablation of Ventricular Tachycardia. *Clin Res Cardiol.* 2021. DGK Jahrestagung, 07. – 10.04.2021.



19. Schleberger R, Schwarzl J, Moser J, Nies M, **Kahle AK**, Höller A, Willems S, Meyer C. V1344: Ultra-High-Density Mapping during Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia – Is it Worth the Effort? *Clin Res Cardiol.* 2021. DGK Jahrestagung, 07. – 10.04.2021.
20. **Kahle AK**, Gallotti RG, Alken FA, Meyer C, Moore JP. Atrial Reentry Circuit Characteristics in Adult Congenital Heart Disease as Assessed by Ultra-high-density Electroanatomical Mapping: Relation to Anatomical Substrate and Surgical Repair. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(18\_Supplement\_1):276. ACC Scientific Sessions, 15. – 17.05.2021.

## 14 Veröffentlichungen

1. Alken FA, Klatt N, Muenkler P, Scherschel K, Jungen C, Akbulak RO, **Kahle AK**, Gunawardene M, Jularic M, Dinshaw L, Hartmann J, Eickholt C, Willems S, Stute F, Mueller G, Blankenberg S, Rickers C, Sinning C, Zengin-Sahm E, Meyer C. Advanced mapping strategies for ablation therapy in adults with congenital heart disease. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2019;9(Suppl 2):S247-S263.
2. Muenkler P, Gunawardene MA, Jungen C, Klatt N, Schwarzl JM, Akbulak RO, Dinshaw L, Hartmann J, Jularic M, **Kahle AK**, Riedel R, Merbold L, Eickholt C, Willems S, Meyer C. Local impedance guides catheter ablation in patients with ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31:61-69.
3. Jungen C, Akbulak R, **Kahle AK**, Eickholt C, Schaeffer B, Scherschel K, Dinshaw L, Muenkler P, Schleberger R, Nies M, Gunawardene MA, Klatt N, Hartmann J, Merbold L, Jularic M, Willems S, Meyer C. (2020) Outcome after tailored catheter ablation of atrial tachycardia using ultra high-density mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31:2645-2652.
4. Schwarzl JM\*, Schleberger R\*, **Kahle AK**, Hoeller A, Schwarzl M, Schaeffer BN, Muenkler P, Moser J, Akbulak RO, Eickholt C, Dinshaw L, Dickow J, Maury P, Sacher F, Martin CA, Wong T, Estner HL, Jais P, Willems S, Meyer C. Specific Electrogram Characteristics Impact Substrate Ablation Target Area in Patients with Scar-Related Ventricular Tachycardia – Insights from Automated Ultra-High-Density Mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32:376-388.
5. **Kahle AK**, Gallotti RG, Alken FA, Meyer C, Moore JP. Electrophysiological Characteristics of Intra-Atrial Reentrant Tachycardia in Adult Congenital Heart Disease: Implications for Catheter Ablation. *J Am Heart Assoc.* 2021 DOI: 10.1161/JAHA.121.020835 [in press]
6. Masjedi M, Jungen C, Kuklik P, Alken FA, **Kahle AK**, Klatt N, Scherschel K, Lorenz J, Meyer C. (2021) A novel algorithm for 3-D visualization of electrogram duration for substrate-mapping in patients with ischemic heart disease and ventricular tachycardia. [under review]

7. Dickow J\*, Klatt N\*, Merbold L, **Kahle AK**, Alken FA, Scherschel K, Moser F, Schaeffer B, Akbulak RO, Muenkler P, Dinshaw L, Schleberger R, Jungen C, Nies M, Hartmann J, Gunawardene M, Jularic M, Eickholt C, Willems S, Meyer C. (2021) Prospective Validation of a Stepwise Ultra-High-Density Mapping Approach to Identify the Critical Isthmus in Atrial Tachycardia. [under review]

## 15 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: .....