

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I - Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Steinbeck)

**Prädiktoren für eine erfolgreiche Radiofrequenzablation bei  
Patienten mit arrhythmogener rechtsventrikulärer  
Kardiomyopathie (ARVC)**

**Dissertation**

zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität  
zu München

vorgelegt von

Michael Ulbrich

aus

München

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichtersteller: Prof. Dr. med. Christopher Reithmann

Mitberichterstellerin: Priv.-Doz. Dr. med. Corinna Leberz

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Februar 2011

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>1</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Epidemiologie.....</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Pathogenese .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Diagnostik.....</b>	<b>7</b>
<b>1.4 Therapie .....</b>	<b>8</b>
1.4.1 Antiarrhythmika .....	8
1.4.2 Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (ICD).....	9
1.4.3 Radiofrequenzablation .....	9
<b>1.5 Fragestellung.....</b>	<b>10</b>
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 Patientenkollektiv .....</b>	<b>12</b>
<b>2.2 Diagnostik.....</b>	<b>12</b>
2.2.1 Globale oder regionale Dysfunktion des rechten Ventrikels.....	12
2.2.2 Myokardiale Gewebscharakterisierung .....	14
2.2.3 EKG-Veränderungen.....	15
2.2.4 Weitere Diagnostik.....	16
<b>2.3 Risikostratifikation .....</b>	<b>16</b>
2.3.1 Symptomatische Patienten .....	17
2.3.2 Asymptomatische Patienten.....	17
<b>2.4 Allgemeine Maßnahmen und medikamentöse Therapie .....</b>	<b>18</b>

<b>2.5</b>	<b>Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (ICD)</b> .....	<b>18</b>
<b>2.6</b>	<b>Elektrophysiologische Untersuchung und Radiofrequenzablation</b> ....	<b>19</b>
2.6.1	Elektrophysiologische Untersuchung .....	20
2.6.2	Radiofrequenzablation .....	24
2.6.3	Definition des primären Ablationserfolges .....	25
<b>2.7</b>	<b>Follow-up</b> .....	<b>25</b>
<b>2.8</b>	<b>Statistische Analyse</b> .....	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1</b>	<b>Elektrophysiologische Untersuchung und Radiofrequenzablation</b> ....	<b>26</b>
3.1.1	Charakterisierung von Ablationspositionen .....	27
3.1.2	Ergebnisse der Radiofrequenzablation .....	32
<b>3.2</b>	<b>Patienten mit Implantierbarem Kardioverter/Defibrillator (ICD)</b> .....	<b>33</b>
<b>3.3</b>	<b>Patienten mit niedrigem Risiko</b> .....	<b>34</b>
<b>3.4</b>	<b>Genetische Diagnostik</b> .....	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>39</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>40</b>
<b>7</b>	<b>ABBILDUNGEN UND TABELLEN</b> .....	<b>56</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>59</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>ACT</b>	=	Activated Clotting Time
<b>ARVC</b>	=	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
<b>CL</b>	=	Zykluslänge
<b>CRT</b>	=	Kardiale Resynchronisationstherapie
<b>EKG</b>	=	Elektrokardiogramm
<b>EPU</b>	=	Elektrophysiologische Untersuchung
<b>HRA</b>	=	hoher rechter Vorhof
<b>ICD</b>	=	Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
<b>i.v.</b>	=	intravenös
<b>LSB</b>	=	Linksschenkelblock
<b>LVOT</b>	=	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
<b>MAP</b>	=	Ablations-/Mappingkatheter
<b>min</b>	=	Minuten
<b>MRT</b>	=	Magnetresonanztomographie
<b>ms</b>	=	Millisekunden
<b>n.s.</b>	=	nicht signifikant
<b>PPI</b>	=	Post pacing interval
<b>PTT</b>	=	Partielle Thromboplastinzeit
<b>RSB</b>	=	Rechtsschenkelblock
<b>RV</b>	=	Rechter Ventrikel
<b>RVA</b>	=	Rechtsventrikulärer Apex
<b>RVOT</b>	=	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
<b>RVP</b>	=	Rechtsventrikuläre Stimulation
<b>SD</b>	=	Standardabweichung

<b>SR</b>	=	Sinusrhythmus
<b>TCL</b>	=	Tachykardie-Zykluslänge
<b>TK</b>	=	Trikuspidalklappe
<b>VT</b>	=	Ventrikuläre Tachykardie

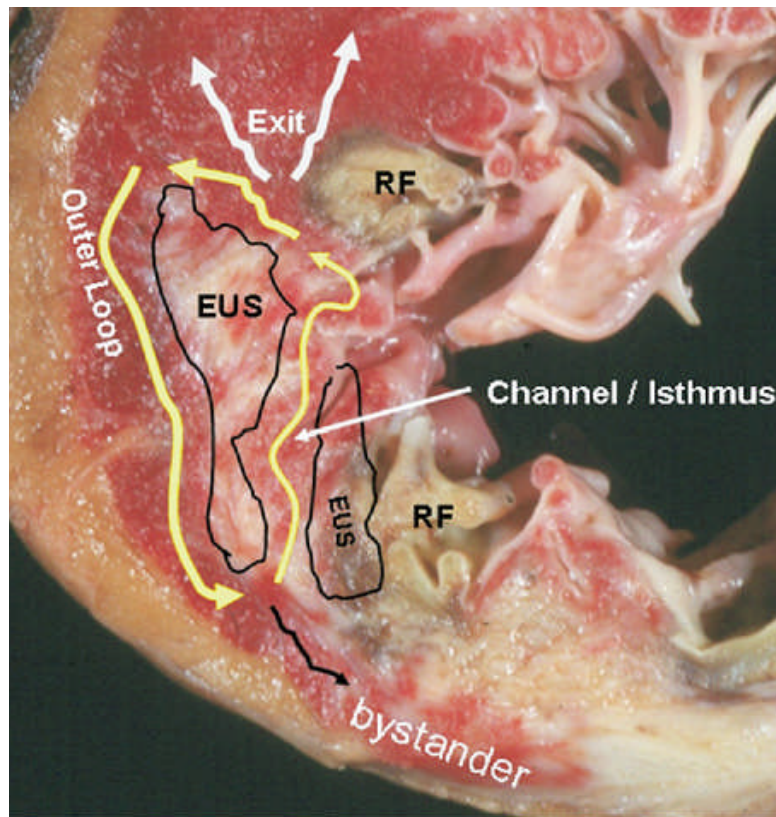
# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Epidemiologie

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) ist eine seltene Herzmuskelerkrankung, die durch einen Ersatz von vorwiegend rechtsventrikulärem Myokard durch Fett- und Bindegewebe sowie dem Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien charakterisiert ist (Gemayel et al. 2001, Sen-Chowdhry et al. 2004). Die erste historische Beschreibung dieser Erkrankung ist in dem Buch „De Motu Cordis et Aneurysmatibus“ zu finden, das 1736 von dem Anatomieprofessor Giovanni Maria Lancisi veröffentlicht wurde. Der myokardiale Umbau führt zunächst zu typischen, regionalen Wandbewegungsstörungen, im weiteren Verlauf der Erkrankung auch zur rechtsventrikulären Dilatation. Eine linksventrikuläre Beteiligung der ARVC kann bei fortgeschrittenen Erkrankungsformen beobachtet werden (Thiene et al. 1988, Richardson et al. 1996).

Die genaue Inzidenz der ARVC ist nicht bekannt, die Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung wird auf etwa 1:5000 geschätzt (Gemayel et al. 2001). Männer sind häufiger betroffen als Frauen und zeigen oft stärker ausgeprägte Verlaufsformen. Die ersten Symptome häufig im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter. Dabei sind monomorphe ventrikuläre Tachykardien mit Linksschenkelblockmorphologie und/oder ein überlebter plötzlicher Herztod häufig die ersten Krankheitssymptome (Dalal et al. 2005, Nava et al. 2000). Weitere Symptome können belastungsabhängige Palpitationen, Synkopen, atypische Thoraxschmerzen oder Dyspnoe sein. Die jährliche Mortalität beträgt bei der ARVC 2 – 3 % und wird durch plötzlichen Herztod oder eine progredient verlaufende Herzinsuffizienz verursacht (Hulot et al. 2004).

Das arrhythmogene Substrat entsteht durch inselförmig im Fett- und Bindegewebe überlebende Herzmuskelfasern (Basso et al. 1996, Awad et al. 2008). Durch diese Strukturveränderung können Zonen mit lokal verzögerter Erregungsleitung entstehen, die zu Reentry-Arrhythmien disponieren.



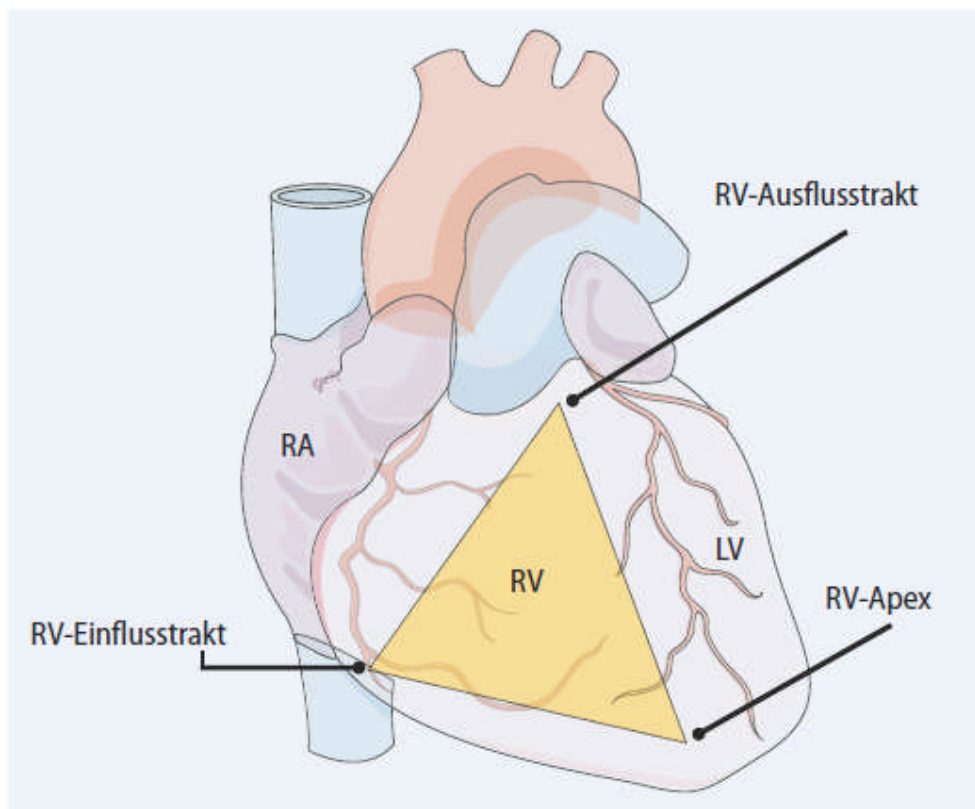
**Abbildung 1:** Präparat eines explantierten Herzens, erfolgloser Radiofrequenzablation (RF), hypothetischer Isthmus als mögliche Grundlage einer Reentrytachykardie (gelb) zwischen zwei nicht-erregbaren Myokardnarben (EUS), modifiziert nach (Raymond et al. 2009)

## 1.2 Pathogenese

Pathomorphologisch liegt bei der ARVC eine diffuse oder segmentale fibro-lipomatöse Degeneration des Myokards der rechtsventrikulären freien Wand vor, die von epikardial nach endokardial fortschreitet (Corrado et al. 2000). Der Nachweis von Fettgewebe ist jedoch kein sicheres Zeichen für ARVC, da in ca. 50% gesunder Herzen Fettgewebe insbesondere in der anterioren freien Wand mittels MRT



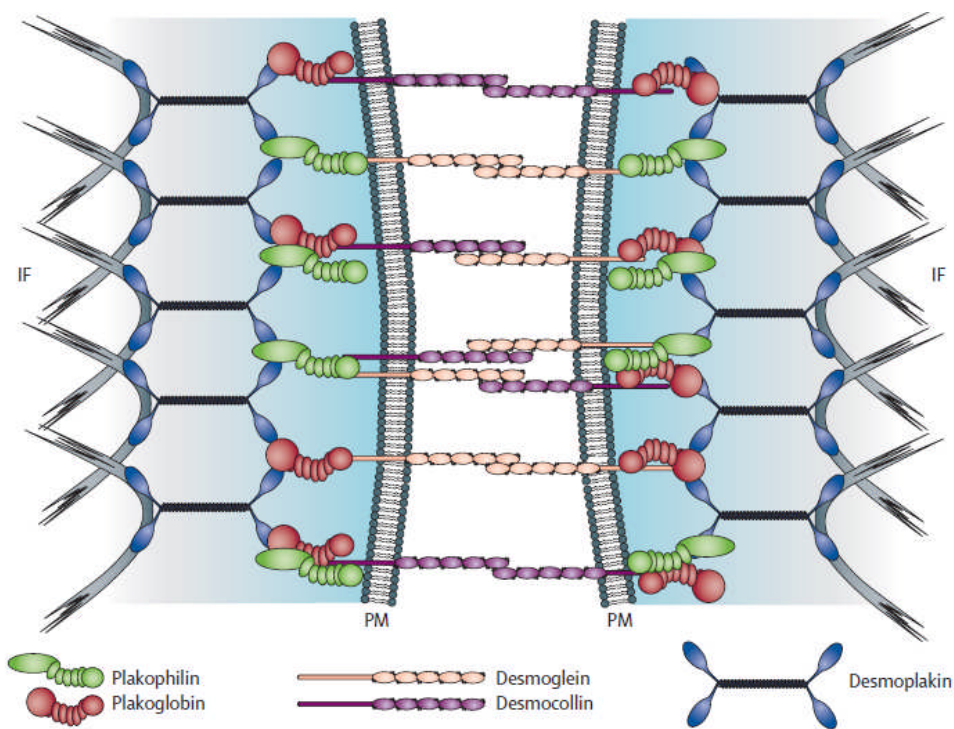
nachgewiesen werden kann (Tandri et al. 2006). Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu aneurysmatischen Ausweitungen, deren Prädilektionsstellen der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt, die rechtsventrikuläre Spitze und die subtrikuspidale Region („Dreieck der Dysplasie“) sind (Marcus et al. 1982, siehe Abbildung 2).



**Abbildung 2:** „Dreieck der Dysplasie“ (RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, LV = linker Ventrikel)

Aus klinischen Studien sind familiäre Formen der ARVC mit autosomal-dominantem Vererbungsmodus bekannt. Nachweisbar sind Mutationen in verschiedenen Genen desmosomaler Zellkontaktproteine (z.B. Plakoglobin, Desmoplakin, Plakophilin-2, Desmoglein-2, Desmocollin-2; Rampazzo et al. 2002, Sen-Chowdhry et al. 2005, Syrris et al. 2006, Dalal et al. 2006, Pilichou et al. 2006) oder in Genen, die die Expression von Zellkontaktproteinen modulieren (z.B. TGF-beta-3, TMEM43; Merner

et al. 2008, Beffagna et al. 2005). Es sind auch autosomal-rezessive Varianten der ARVC wie das Naxos- oder Carvajal-Syndrom beschrieben (Protonotarios et al. 1986, McKoy et al. 2000, Kaplan et al.). Durch die desmosomalen Genmutationen kommt es vermutlich zu einer veränderten und/oder verminderten Expression von Zellkontaktproteinen mit Störung der Integrität des Zellverbandes und der interzellulären Signaltransduktion. Mechanischer Stress kann eine Ruptur von interzellulären Kontakten begünstigen und somit zum beschleunigten myozytären Zelltod beitragen.



**Abbildung 3:** Interzelluläre mechanische Verbindungen (Desmosomen) der Kardiomyozyten (Basso et al. 2009)

### 1.3 Diagnostik

Durch eine internationale Arbeitsgruppe der European Society of Cardiology und International Society and Federation of Cardiology wurden 1994 Diagnosekriterien für die ARVC vorgeschlagen (McKenna et al. 1994). Dabei werden sowohl die Familiengeschichte als auch strukturelle, funktionelle und elektrokardiographische Auffälligkeiten in die Diagnostik einbezogen (Tabelle 1).

	<b>Hauptkriterien</b>	<b>Nebenkriterien</b>
<b>Dysfunktion des rechten Ventrikels</b>	schwere globale Dilatation und Dysfunktion lokalisiertes RV-Aneurysma schwere segmentale Dilatation	leichte globale Dilatation oder Dysfunktion leichte segmentale Dilatation, regionale Hypokinesie
<b>Gewebscharakterisierung</b>	Fibrolipomatose in der endomyokardialen Biopsie	
<b>Repolarisationsstörungen</b>		T-Inversion rechts präkordial bei Patienten > 12 Jahre ohne Rechtsschenkelblock
<b>Depolarisations- oder Leitungsstörungen</b>	Epsilon-Potenzial oder lokale QRS-Verlängerung rechtspräkordial (> 110 ms in V1-V3)	Spätpotenziale im Signalmittelungs-EKG
<b>Arrhythmien</b>		anhaltende oder nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie mit Linksschenkelblock häufige ventrikuläre Extrasystolen (> 1000/24 h im Langzeit-EKG)
<b>Familiengeschichte</b>	familiäre Erkrankung gesichert durch Sektion oder Operation	Familienanamnese mit plötzlichem Herztod in jungem Alter (< 35 Jahre) durch vermutete ARVC, Familiengeschichte einer klinisch diagnostizierten ARVC

**Tabelle 1:** Diagnosekriterien der ARVC (nach McKenna et al. 1994)

Haupt- und Nebenkriterien werden für insgesamt sechs Kategorien beschrieben:

- Globale und/oder regionale Dysfunktion und strukturelle Veränderungen
- Myokardiale Gewebscharakterisierung
- Repolarisationsstörungen im EKG
- Depolarisations- und Leitungsstörungen im EKG
- Arrhythmien
- Familiengeschichte

Eine ARVC gilt bei Vorliegen von zwei Hauptkriterien, einem Haupt- und zwei Nebenkriterien oder vier Nebenkriterien als diagnostiziert. Anhand prospektiver Evaluation gibt es Vorschläge zur Modifikation der Diagnosekriterien, um deren Sensitivität zu verbessern (Scheinman, Crawford 2005, Hamid et al. 2002).

## **1.4 Therapie**

Hinsichtlich der Krankheitsursache stehen derzeit keine spezifischen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Aufgrund des Risikos der Krankheitsprogression und der häufigeren Inzidenz von ventrikulären Tachyarrhythmien wird eine Meidung von systematischem Training, kompetitivem oder leistungsorientiertem Sport empfohlen (Nava et al. 2000, Maron et al. 2004, Wichter et al. 2005).

### **1.4.1 Antiarrhythmika**

Die medikamentöse antiarrhythmische Therapie kann sowohl die spontane Häufigkeit als auch die Induzierbarkeit von anhaltenden oder nicht-anhaltenden

ventrikulären Tachyarrhythmien reduzieren. Zur Anwendung kommen in erster Linie Beta-Blocker, Sotalol und Amiodaron, seltener auch andere Antiarrhythmika. Über die Wirksamkeit antiarrhythmischer Substanzen bei ARVC auf spontane oder induzierbare Arrhythmien wird sehr unterschiedlich berichtet (Wichter et al. 1992, Marcus et al. 2009). Antiarrhythmika sind als alleinige Therapieoption bei ARVC und niedrigem Risiko für einen plötzlichen Herztod sowie bei Patienten mit implantiertem Kardioverter/Defibrillator (ICD) zur Vermeidung von häufigen Schockabgaben geeignet (Zipes et al. 2006).

#### 1.4.2 Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (ICD)

Bei Patienten mit ARVC ist der ICD eine effektive Therapie im Sinne einer Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes nach einem stattgehabten Arrhythmieereignis (Hodgkinson et al. 2005, Corrado et al. 2003, Link et al. 1997, Roguin et al. 2004). Eine primärprophylaktische ICD-Implantation kann bei ausgewählten Patienten mit vermutlich hohem Risiko (ausgeprägte rechtsventrikuläre Erkrankung, linksventrikuläre Beteiligung, Familienanamnese) nach individueller Entscheidung erwogen werden. Die Rolle der ICD-Therapie ist in diesem Zusammenhang in Studien nicht systematisch untersucht.

#### 1.4.3 Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation hat sich zu einem Routineverfahren in der Behandlung von Herzrhythmusstörungen entwickelt. Insbesondere bei gut lokalisierbaren fokalen Tachykardien und bei Reentrymechanismen kann mit dieser interventionellen Behandlungsform sowohl bei supraventrikulären als auch bei ventrikulären Tachyarrhythmien eine hohe Erfolgsquote erreicht werden.

Bei Patienten mit ARVC kann die Katheterablation als Therapieoption in Frage kommen, wenn häufig rezidivierende monomorphe ventrikuläre Tachykardien, häufige ICD-Interventionen, medikamentös therapierefraktäre Arrhythmieereizide oder unaufhörliche ventrikuläre Tachykardien auftreten.

### **1.5 Fragestellung**

Reentrymechanismen in Bereichen mit verändertem Myokard sind die Hauptursache für ventrikuläre Tachyarrhythmien bei einer ARVC. Es ist bekannt, dass ventrikuläre Tachykardien bei ARVC viele Merkmale aufweisen, die auch von diesen Arrhythmien bei Patienten nach Myokardinfarkt bekannt sind. Aus diesem Grund sind einige elektrophysiologische Untersuchungsmethoden (z.B. Entrainment-Mapping) auf diese myokardiale Erkrankung übertragbar (Ellison et al. 1998). Fraktionierte Elektrogramme, isolierte Potenziale und Doppelpotenziale wurden während Sinusrhythmus bei Patienten nach Myokardinfarkt aufgezeichnet. Nach diesen Kriterien sind Myokardareale mit langsamer Leitung erkennbar, die für Radiofrequenzablation geeignet sein können (Bogun et al. 2002, Harada et al. 1997). Eine stimulationsbedingte Verlängerung der Dauer von lokalen Multipotentialen kann bei struktureller Herzerkrankung ebenso als Marker für veränderte Leitungseigenschaften von kritischen Reentry-Kreisen gewertet werden (Arenal et al. 2003, Brunckhorst et al. 2002). Da die kritischen Anteile des Reentrykreises bei ARVC häufig epikardial oder intramural lokalisiert sind, hat die Radiofrequenzablation an endokardialen Exitpunkten meist nur einen begrenzten Erfolg.

Ziel dieser Studie war es, systematisch lokale Elektrogramme während laufender VT, Sinusrhythmus und rechtsventrikulärer Stimulation bei Patienten mit diagnostizierter ARVC und der Indikation zur Katheterablation bei häufigen Rezidiven von ventrikulären Tachykardien zu analysieren. Es sollten zusätzliche Elektrogrammmerkmale identifiziert werden, die eine erfolgversprechende endokardiale Katheterposition während der Radiofrequenzablation von Reentrytachykardien bei Patienten mit ARVC anzeigen können.

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Patientenkollektiv**

In unserer Klinik wurden in den Jahren 2000 bis 2009 insgesamt 33 Patienten mit der Diagnose einer rechtsventrikulären Kardiomyopathie betreut. Die Behandlung orientierte sich an der Symptomatik und einer individuellen Risikokonstellation (siehe 2.3.), die anhand einer detaillierten Diagnostik der Krankheitsausprägung festgelegt wurde. Hinsichtlich der antiarrhythmischen Therapie standen antiarrhythmische Substanzen (Beta-Blocker, Sotalol, Amiodaron, Klasse-I-Antiarrhythmika), die Implantation eines ICD-Systems und eine Katheterablation zur Verfügung. In wenigen Fällen war die Behandlung einer symptomatischen Herzinsuffizienz erforderlich.

### **2.2 Diagnostik**

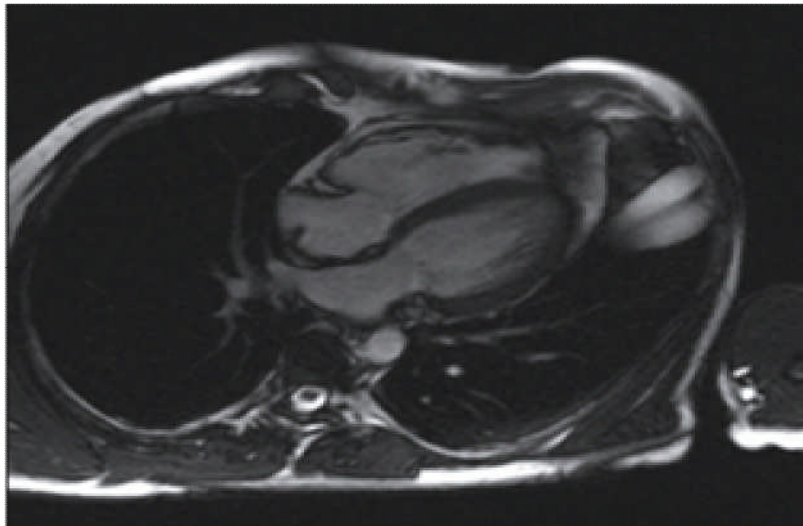
Die Diagnose ARVC wurde bei allen Patienten anhand der bereits beschriebenen Diagnosekriterien (siehe Tabelle 1) gesichert. Es wurden dabei mindestens zwei Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium in Kombination mit mindestens zwei Nebenkriterien gefordert. Patienten ohne Hauptkriterien wurden von der Analyse ausgeschlossen.

#### **2.2.1 Globale oder regionale Dysfunktion des rechten Ventrikels**

Die transthorakale Echokardiographie wurde als primäre Untersuchungsmethode zum Nachweis regionaler oder globaler Kontraktionsstörungen sowie einer Dilatation

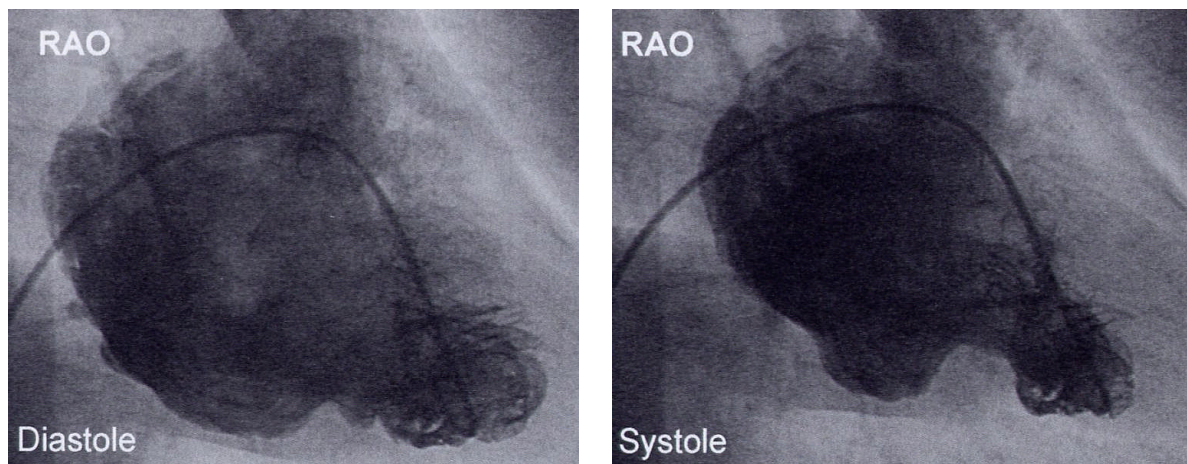


des rechten Ventrikels und/oder des rechtsventrikulären Ausflusstraktes verwendet (Acuson CV 70 bzw. Acuson Sequoia 512, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Bei limitierter Aussagekraft der Echokardiographie oder nicht eindeutiger Beurteilbarkeit regionaler struktureller Veränderungen des rechten Ventrikels wurden zusätzliche bildgebende Verfahren in die Diagnostik integriert. Bei einigen Patienten kam die kardiale Kernspintomographie zur Anwendung (MRT, Magnetom Avanto System, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Beurteilt wurden bei dieser Untersuchung die Ventrikelgröße, Ejektionsfraktion, regionale Wandbewegungsstörungen und das Vorhandensein aneurysmatischer Aussackungen oder fibrös-fettiger Infiltrationen. Aufnahmen zur morphologischen Beurteilung wurden in T1-gewichteten Spin-Echo-Sequenzen angefertigt. Für eine Beurteilung von Morphologie und Wandbewegung wurden Cine SSFP-Sequenzen verwendet. Nach Kontrastmittelgabe konnte abschließend in T1-Turbo-IR-FLASH-Aufnahmen eine Detektion von Fibrosearealen durch Delayed Enhancement ermöglicht werden.



**Abbildung 4:** Kardiales MRT mit Nachweis von fettigem Umbau im Bereich der freien Wand des rechten Ventrikels (Cine SSFP)

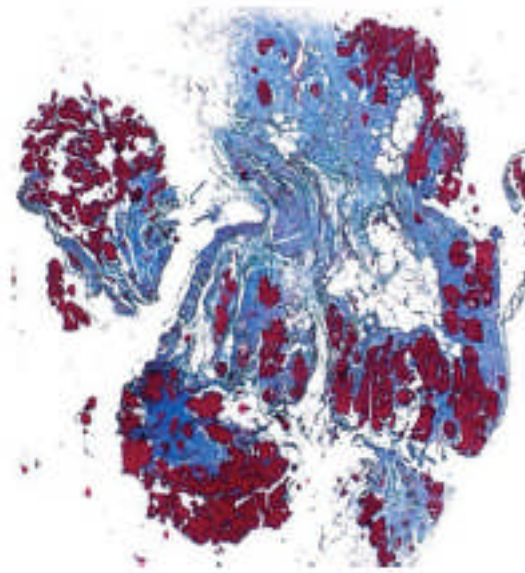
Insbesondere bei Patienten, die ohnehin eine Indikation zur invasiven kardiologischen Untersuchung hatten, wurde ergänzend eine rechtsventrikuläre Angiographie durchgeführt. Dabei wurde die regionale oder globale Funktion, die rechtsventrikulären Dimensionen und Kontraktionen, Aneurysmen und Aussackungen („bulging“) mit Persistenz des Kontrastmittels und Hypertrabekularisierungen dokumentiert (Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Rechtsventrikuläre Angiographie bei ARVC mit Nachweis von umschriebenen Bulging-Phänomenen apikal und inferior

### 2.2.2 Myokardiale Gewebscharakterisierung

Eine endomyokardiale Biopsie wurde bei insgesamt neun der 33 betreuten Patienten durchgeführt (Abbildung 6). Die Sensitivität dieser Untersuchungsmethode war deutlich eingeschränkt und konnte nur in vier Fällen die Diagnose einer ARVC untermauern, obwohl die anderen formalen Kriterien erfüllt waren. Der Biopsie wurde hinsichtlich der Diagnose einer ARVC kein wegweisender Stellenwert eingeräumt.



**Abbildung 6:** Endomyokardbiopsie mit deutlicher myokardialer Atrophie und fibrös-fettigem Umbau (Trichrome X6, nach Basso et al. 2006)

### 2.2.3 EKG-Veränderungen

Bei der Beurteilung des 12-Kanal-EKG wurde auf folgende Veränderungen besonderer Wert gelegt:

- Kompletter oder inkompletter Rechtsschenkelblock
- Existenz einer Epsilon-Welle



**Abbildung 7:** Epsilon-Welle in V1 bei ARVC

- verlängerte QRS-Dauer (V1-V3 110 ms, QRSd V1-V3 > 25 ms länger als V6)
- T-Negativierung in V1-V3

- QRS-Dispersion  $\geq 40$  ms
- QT-Dispersion  $\geq 65$  ms
- verzögerter Aufstrich der S-Zacke in V1 – V3  $\geq 55$  ms

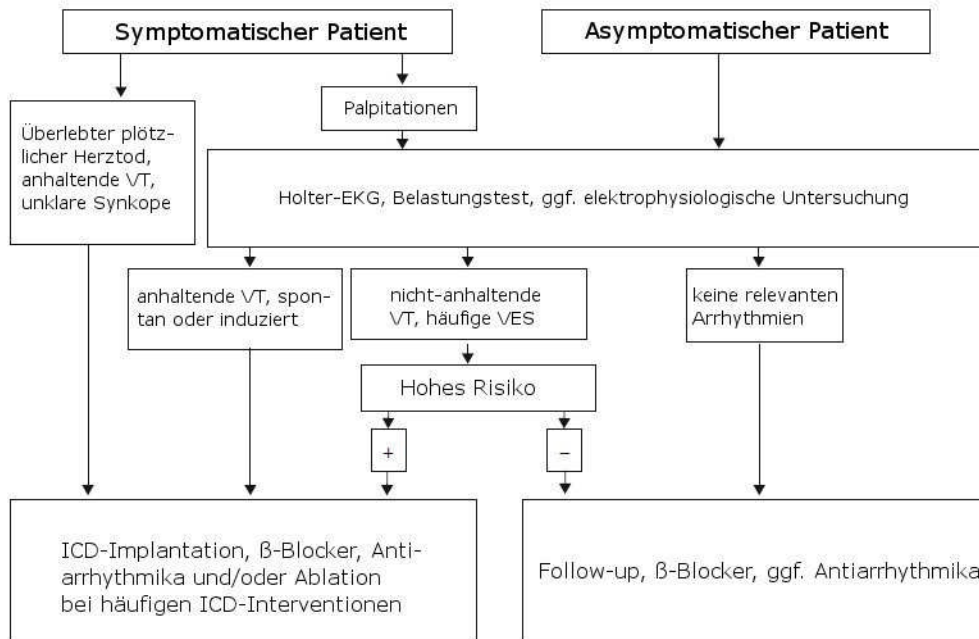
#### 2.2.4 Weitere Diagnostik

Bei spontan auftretenden Arrhythmien wurde eine EKG-Dokumentation angestrebt. In einigen Fällen und zur Quantifizierung von ventrikulären Extrasystolen konnte ein Langzeit-EKG hilfreich sein. Nach ausführlicher Erhebung der Familienanamnese wurde mit den Betroffenen individuell über die zusätzliche Durchführung einer genetischen Diagnostik entschieden. Es wurden dabei Mutationen der desmosomalen Zellkontaktproteine (Plakophilin-2, Desmoglein-2, Desmoplakin, Plakoglobin) untersucht.

### **2.3 Risikostratifikation**

Alle Patienten wurden gemäß der klinischen Präsentation der Erkrankung und nach individueller Risikostratifikation behandelt. Bei gesicherter Diagnose einer ARVC wurden zusätzliche Kriterien für ein erhöhtes Risiko dokumentiert:

- Ausgeprägte rechtsventrikuläre Dysfunktion
- Linksventrikuläre Beteiligung
- Positive Familienanamnese
- Induzierbare ventrikuläre Tachyarrhythmien
- Epsilon-Potenzial im Oberflächen-EKG



**Abbildung 8:** Algorithmus zur antiarrhythmischen Therapie bei Patienten mit ARVC

### 2.3.1 Symptomatische Patienten

wurden nach überlebtem plötzlichem Herztod und bei erhöhtem Risiko nach anhaltender ventrikulärer Tachykardie oder Synkope aus sekundärpräventiver Indikation mit einem ICD-System versorgt. Bei niedrigem Risiko wurde nach stattgehabten ventrikulären Arrhythmien oder Palpitationen zunächst eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie und nach individueller Entscheidung eine Katheterablation versucht.

### 2.3.2 Asymptomatische Patienten

mit einer milden Krankheitsausprägung ohne familiäre Anamnese wurden unter Therapie mit  $\beta$ -Blocker beobachtet. Bei fortgeschrittener Krankheitsausprägung oder familiärer Vorgeschichte wurde eine weitere Evaluation mittels Langzeit-EKG und ggf. elektrophysiologischer Untersuchung vorgenommen. Auffällige Ergebnisse oder stattgehabte Synkopen führten zu weiteren therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich medikamentöser antiarrhythmischer Therapie oder einer ICD-

Implantation. Bei familiärer Krankheitsgeschichte und Kriterien für ein erhöhtes Risiko wurde zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie eine primärprophylaktische ICD-Implantation erwogen.

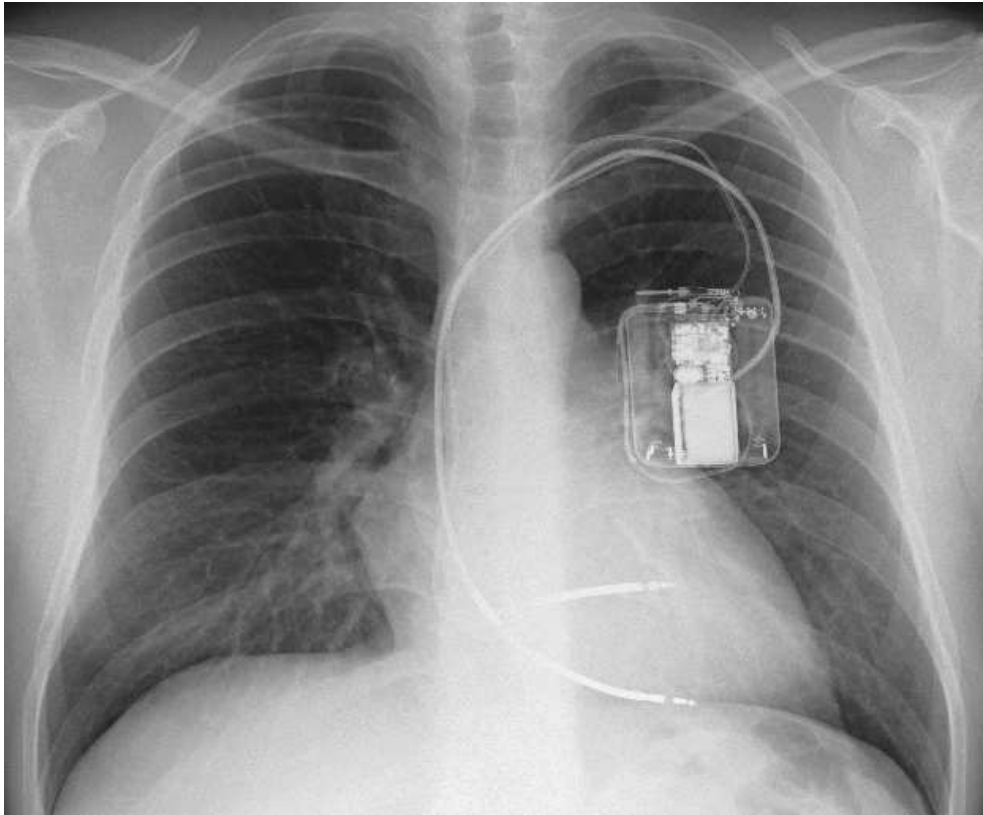
## **2.4 Allgemeine Maßnahmen und medikamentöse Therapie**

Zur Verhinderung einer Progression der Grunderkrankung wurde generell eine Vermeidung von systematischem Training, kompetitiver und leistungsorientierter Sportarten empfohlen. Zu den verabreichten antiarrhythmisch wirksamen Substanzen zählten Bisoprolol, Metoprolol, Sotalol, Amiodaron, Flecainid und Mexiletine. Eine begleitende medikamentöse Herzinsuffizienztherapie wurde nur bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf mit symptomatischer Rechtsherzinsuffizienz bzw. linksventrikulärer Beteiligung durchgeführt.

## **2.5 Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator (ICD)**

Patienten mit anhaltenden ventrikulären Tachykardien oder überlebtem plötzlichem Herztod wurden sekundärpräventiv mit einem ICD versorgt. Prinzipiell kamen 1-Kammer-, 2-Kammer- und bei manifester Herzinsuffizienz und kardialer Dys-synchronie CRT-ICD-Systeme mit biventrikulärer Stimulation in Frage. Eine ICD-Implantation zur Primärprävention des plötzlichen Herztodes wurde nur bei ausgewählten Patienten mit hohem Risiko (siehe 2.3 Risikostratifikation) erwogen. Einige Patienten waren bereits vor der Vorstellung in unserer Klinik mit einem ICD-System versorgt. Teilweise erfolgte die Überweisung aufgrund systemassoziierter Komplikationen. Die Implantation der notwendigen Sonden erfolgte bei allen Patienten

transvenös über die Vena cephalica oder die Vena subclavia. Die Aggregattasche für den ICD wurde in den meisten Fällen links subpektoral angelegt.



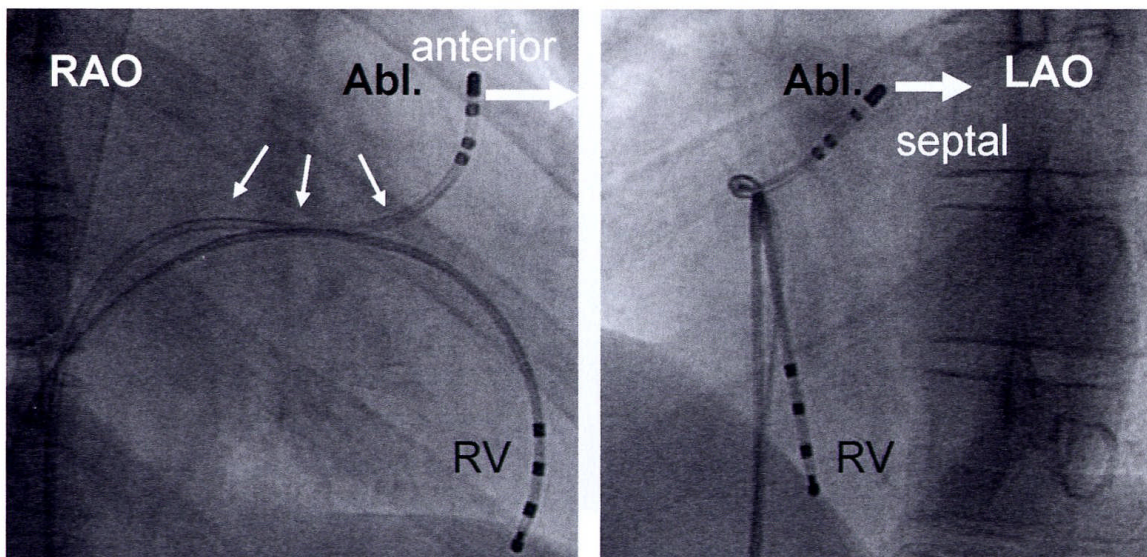
**Abbildung 9:** 1-Kammer-ICD-System bei ARVC, bereits erfolgte Sondenrevision bei Sensingverlust

## 2.6 Elektrophysiologische Untersuchung und Radiofrequenzablation

Eine elektrophysiologische Untersuchung und Versuch einer Ablation wurde bei Patienten mit diagnostizierter ARVC angestrebt, die rezidivierende monomorphe ventrikuläre Tachykardien, häufige ICD-Interventionen, medikamentös therapie-refraktäre Arrhythmie rezidive oder unaufhörliche ventrikuläre Tachykardien hatten.

### 2.6.1 Elektrophysiologische Untersuchung

Für die elektrophysiologische Untersuchung wurden unter Lokalanästhesie mehrere multipolare Elektrodenkatheter über eine Punktion der Vena femoralis eingeführt. Zu Beginn der Untersuchung wurde Heparinbolus von 5000 I.E. verabreicht. Ein vierpoliger Elektrodenkatheter im rechtsventrikulären Apex (RVA) wurde zur programmierten rechtsventrikulären Stimulation (RVP) verwendet.



**Abbildung 10:** Elektrophysiologische Untersuchung bei ARVC, Stimulationskatheter im rechtsventrikulären Apex (RV), Ablationskatheter (Abl.) in RVOT

Das ventrikuläre Stimulationsprotokoll beinhaltete vier Basiszykluslängen (600 ms, 500 ms, 400 ms, 330 ms) sowie einen bis drei vorzeitige Stimuli mit schrittweise kürzer werdenden Ankopplungsintervallen an den letzten Basisstimulus bei doppeltem diastolischem Schwellenwert. Simultan zu den intrakardialen Elektrogrammen wurde ein 12-Kanal-EKG erfasst und auf einem optischen Datenspeicher (PRUCKA Engineering, Houston, TX, USA) aufgezeichnet. Das rechtsventrikuläre Mapping während ventrikulärer Tachykardie, Sinusrhythmus oder rechtsventrikulärer Stimulation erfolgte mit einem gekühlten vierpoligen

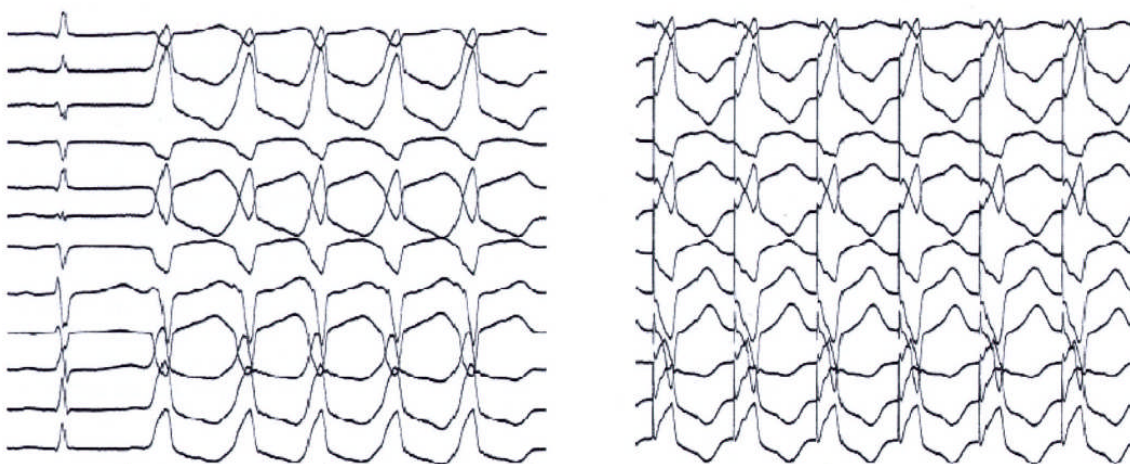


Ablationskatheter (4 mm Elektrodenspitze, 2-5-2 mm Elektrodenspacing, Cordis-Webster Inc., Baldwin Park, CA, USA).

Alternativ kam hierfür bei Untersuchungen unter Verwendung des 3D-Mappingsystems CARTO™ ein gekühlter Ablationskatheter (Navistar, CARTO, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) zur Anwendung.

### 2.6.1.1 Pace-Mapping

Beim Pace-Mapping erfolgte die ventrikuläre Stimulation während Sinusrhythmus über den Ablations-/Mappingkatheter. Die aufgezeichneten Ableitungen im Oberflächen-EKG während Stimulation wurden mit den Aufzeichnungen der Rhythmusstörung verglichen. Ziel war die Übereinstimmung der Morphologien der Kammerkomplexe in allen zwölf Ableitungen des Oberflächen-EKG, die für eine identische Erregungsausbreitung in der Kammer während der Stimulation über den Katheter und der dokumentierten Rhythmusstörung spricht. Bei verlängertem Stimulus-QRS-Intervall konnte zudem die Stimulation in einer Zone verzögerter Erregungsleitung vermutet werden.

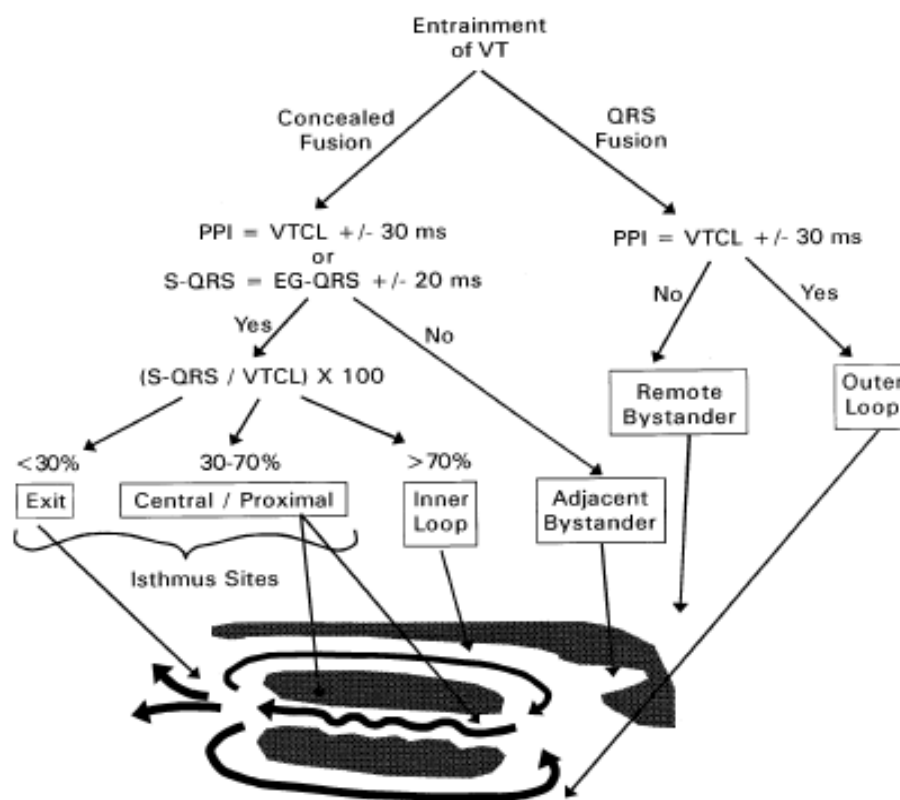


**Abbildung 11:** VT mit Linksschenkelblockmorphologie (links), sehr gute Übereinstimmung bei Pace Mapping mit gleicher CL (rechts)

### 2.6.1.2 Entrainment-Mapping

Als Grundlage für Entrainment-Mapping wurde der Algorithmus nach (Ellison et al. 1998) verwendet (Abbildung 12). Bei einem Wechsel der QRS-Morphologie und bei einem Post-Pacing-Intervall (PPI) von mehr als 30 ms der VT-Zykluslänge wird dabei eine Bystander-Region vermutet; wenn das PPI innerhalb von 30 ms der VT-Zykluslänge liegt, wird eine Outer-loop-Position angenommen. An Stellen mit exakter QRS-Übereinstimmung („concealed fusion“) und einem PPI innerhalb von 30 ms der VT-Zykluslänge wird eine nähere Klassifikation über die Dauer von Stimulus zu QRS-Beginn (S-QRS) als Prozentangabe in Relation zur VT-Zykluslänge vorgenommen:

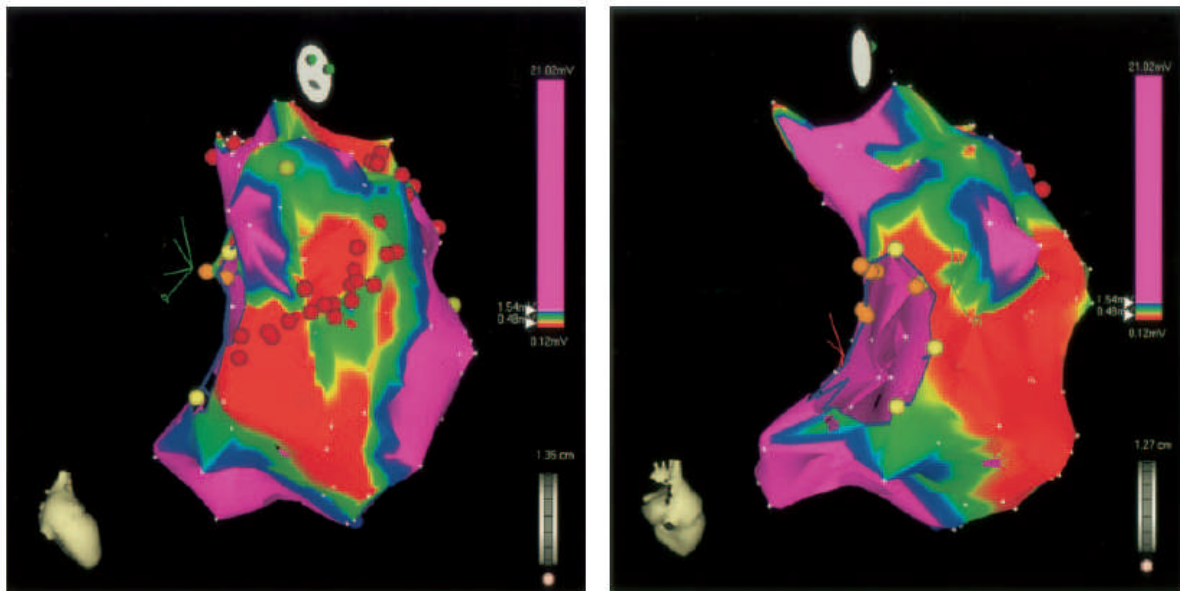
- S-QRS < 30% der VT-Zykluslänge: Exit sites
- S-QRS 30 – 70% der VT-Zykluslänge: zentrale/proximale Isthmuszone
- S-QRS > 70% der VT-Zykluslänge: Inner loop



**Abbildung 12:** Entrainment-Mapping-Algorithmus (nach Ellison et al. 1998)

### 2.6.1.3 Elektroanatomisches Mapping

Ergänzend zu den bereits beschriebenen elektrophysiologischen Kriterien wurde bei zwei Patienten, die einer Katheterablation zugeführt wurden, ein dreidimensionales elektroanatomisches Mappingsystem (CARTO™, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) verwendet, um Areale mit myokardialer Dysfunktion näher zu charakterisieren. Als auffällig wurden Positionen mit niedriger Signalamplitude ( $< 1.5$  mV) und verlängerter lokaler Elektrogrammdauer ( $\geq 70$  ms) klassifiziert.



**Abbildung 13:** Dreidimensionales elektroanatomisches Map (CARTO™) eines Patienten mit ARVC, rote Bereiche zeigen verändertes Myokard mit niedriger Amplitude (bipolar  $< 0.5$  mV), violette Areale unauffällige Amplituden in normalem Myokard, die anderen Farbkodierungen spiegeln verändertes Myokard mit Amplituden zwischen 0.5 und 1.5 mV wieder.

### 2.6.2 Radiofrequenzablation

Für die Katheterablation kamen ein 500 kHz Radiofrequenzgenerator (Stockert, Cordis-Webster Inc., Baldwin Park, CA, USA) und gekühlte Ablationskatheter (Cordis-Webster oder Navistar, CARTO, Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) zum Einsatz. Eine Ablation erfolgte an endokardialen Katheterpositionen, an denen Entrainment mit „concealed fusion“, ein PPI  $\pm$  30 ms der Tachykardie-Zykluslänge und eine lokale Aktivierungszeit mindestens 40 ms vor QRS-Beginn nachweisbar waren.

Die Energieabgabe erfolgte in der Regel während laufender ventrikulärer Tachykardie als fokale Ablation ohne wesentliche Bewegung der Katheterspitze. Bei fehlender Terminierung der Tachykardie wurde die Energieabgabe nach 30 Sekunden gestoppt. Die Ausgangsleistung wurde von 10 Watt beginnend alle fünf bis zehn Sekunden um weitere 10 Watt bis auf maximal 50 Watt erhöht und für insgesamt 60 bis 80 Sekunden durchgeführt.

Bei einem sehr schnellen oder einem Impedanzabfall von mehr als 20 Ohm wurde die Energieabgabe unterbrochen. Nach erfolgreicher Terminierung der ventrikulären Tachykardie während der Ablation wurde eine Reinduktion der Arrhythmie durch eine programmierte ventrikuläre Stimulation mit den Ankopplungsintervallen der erfolgreichen Induktionssequenz vor Ablation versucht.

### 2.6.3 Definition des primären Ablationserfolges

Eine erfolgreiche Ablationsstelle wurde als Katheterposition definiert, an eine zuvor anhaltende ventrikuläre Tachykardie während der Energieabgabe terminiert und anschließend durch programmierte ventrikuläre Stimulation nicht mehr reinduziert werden konnte.

## 2.7 Follow-up

Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgte durch regelmäßige Vorstellungen in unserer Poliklinik oder durch telefonische Befragung. Bei implantiertem ICD-System wurde eine regelmäßige Geräteabfrage in drei- bis sechsmonatigen Abständen durchgeführt.

## 2.8 Statistische Analyse

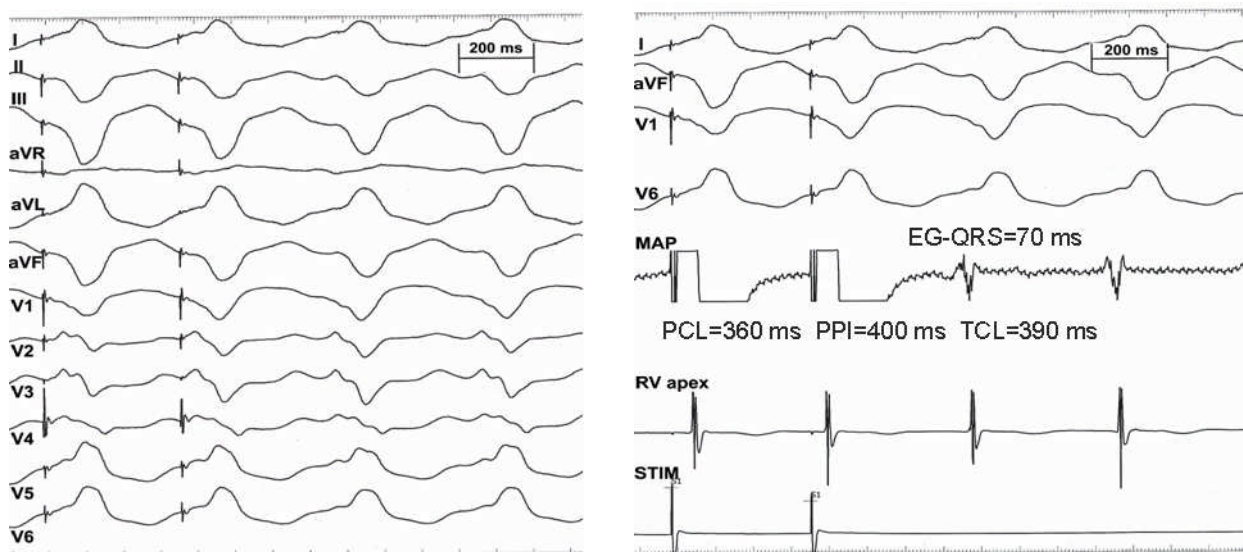
Zur Analyse kontinuierlicher Daten wurden Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung berechnet. Diese Variablen waren normalverteilt und wurden mit dem zweiseitigen Student-t-Test verglichen. Nominale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Ein p-Wert  $< 0.05$  wurde als signifikant gewertet. Die statistischen Analysen wurden mit der Statistiksoftware SPSS für Windows (Version 11.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois) durchgeführt.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Elektrophysiologische Untersuchung und Radiofrequenzablation

Elf Patienten im Alter von  $53.1 \pm 12.9$  Jahren wurden in den Jahren 2001 bis 2008 einer elektrophysiologischen Untersuchung zugeführt. Bei sieben Patienten war es trotz medikamentöser antiarrhythmischer Therapie zu hämodynamisch tolerierten anhaltenden ventrikulären Tachykardien oder zu Palpitationen mit Präsynkopen gekommen. Vier Patienten mit bereits ICD hatten häufige Schocktherapien unter antiarrhythmischer Therapie mit Amiodaron.

Während der elektrophysiologischen Untersuchung wurden bei den untersuchten Patienten 18 anhaltende, monomorphe ventrikuläre Tachykardien induziert. Bei fünf Patienten wurden auch einige schnelle, hämodynamisch nicht tolerierte ventrikuläre Tachyarrhythmien induziert, die nicht weiter untersucht oder durch eine substratorientierte Ablation behandelt wurden.



**Abbildung 14:** Entrainment mit „concealed fusion“ bei endokardialer Stimulation (links), PPI an gleicher Katheterposition 10 ms der TCL (rechts)

### 3.1.1 Charakterisierung von Ablationspositionen

Insgesamt wurden bei elf Patienten dreizehn hämodynamisch tolerierte ventrikuläre Tachykardien mit Linksschenkelblockmorphologie und einer mittleren Zykluslänge von  $381 \pm 85$  ms untersucht. Concealed Entrainment, ein PPI  $\pm 30$  ms der Tachykardie-Zykluslänge und einer vorzeitigen endokardialen Aktivierungszeit von mindestens 40 ms zum QRS-Beginn konnte an 45 endokardialen Positionen nachgewiesen werden. Diese Orte wurden dem Isthmus des Reentrykreis zugeordnet und waren ein potenzielles Ziel für die Radiofrequenzablation. Entsprechend dem Entrainment-Mapping-Algorithmus wurden 39 Positionen als Exit sites und sechs als zentrale Isthmus-Positionen klassifiziert. Insgesamt erfolgten bei 13 behandelten ventrikulären Tachykardien 141 Radiofrequenzapplikationen (Median 9, 5-26).

Patient	Alter	Geschlecht	RV-Dysfunktion	Reentrykreis	VT-CL (ms)	Morphologie
1	50	m	anterolateral	anterior	295	LSB, LT
2	51	m	anterolateral, TK	TK	340	LSB, LT
3	41	m	RVOT	RVOT, LVOT	300, 370, 330	LSB, RSB, IA
4	57	m	anterolateral	anterior	470	LSB, LT
5	83	m	anterolateral	TK	450	LSB, LT
6	65	m	anterolateral, RVOT	RVOT	490	LSB, LT
7	40	m	anterolateral, RVOT	RVOT	430	LSB, IA
8	55	w	RVOT	RVOT	400	LSB, IA
9	42	m	RVOT	RVOT	280, 350	LSB, LT
10	58	w	anterolateral, TK	TK	520	LSB, LT
11	42	m	anterolateral, RVOT	RVOT	270	LSB, IA

**Tabelle 2:** Patientencharakteristik (VT-CL = Tachykardie-Zykluslänge, TK = Trikuspidal-klappe, RVOT = rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, LT = linke Achse, IA = inferiore Achse)

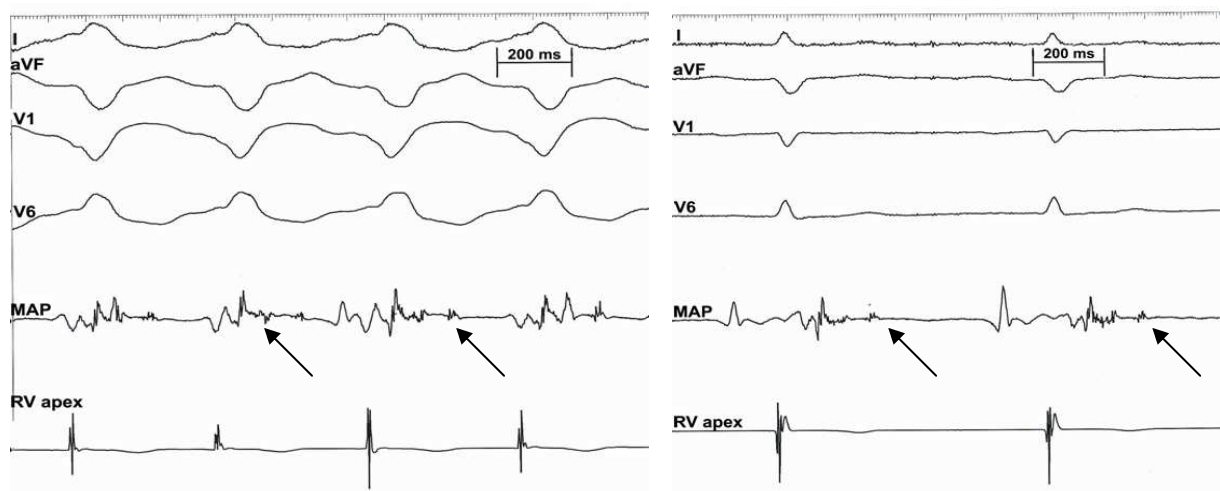
Die Eigenschaften der lokalen Elektrogramme wurden retrospektiv an 45 Katheterpositionen während ventrikulärer Tachykardie, Sinusrhythmus und Stimulation im rechtsventrikulären Apex analysiert. Positionen, an denen die QRS-Morphologie während Entrainment-Mapping wechselte und Positionen mit concealed Entrainment aber einem PPI > 30 ms der VT-Zykluslänge wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Sechs erfolgreiche Ablationsstellen wurden als Exit sites mit einer Stimulus-QRS-Dauer von weniger als 30% der Tachykardie-Zykluslänge klassifiziert. Die bestimmten Werte lagen im Bereich von 16 – 27%. Vier erfolgreiche Ablationsstellen wurden als zentrale Isthmuspositionen mit einem Stimulus-QRS-Intervall von  $\geq 30\%$  (30 – 36%) der Tachykardie-Zykluslänge eingeordnet. Stimulus-QRS-Intervalle von mehr als 70% der Tachykardie-Zykluslänge, die Positionen im Sinne eines „inner loop“ anzeigen, wurden weder an erfolgreichen noch an erfolgreichen Ablationsstellen identifiziert. Bei den 35 erfolgreichen Ablationspositionen erfüllten zwei die Kriterien für eine zentrale Isthmusposition, die restlichen 33 Positionen waren Exit sites.

An zehn erfolgreichen und 35 erfolglosen Ablationspositionen wurden die lokalen Elektrogramme verglichen. Dabei war die endokardiale Aktivierungszeit an erfolgreichen Ablationsstellen relativ zum QRS-Beginn signifikant länger als an erfolglosen Katheterpositionen ( $p < 0.01$ ). Das Elektrogramm-QRS-Intervall als prozentualer Anteil der VT-Zykluslänge war ebenso an erfolgreichen Ablationsstellen signifikant länger ( $p < 0.01$ ). Die lokale Elektrogramm-Dauer war an erfolgreichen Ablationspositionen signifikant länger ( $p < 0.05$ ). Bei der Amplitude des lokalen Elektrogramms zeigten sich keine statistischen Unterschiede.

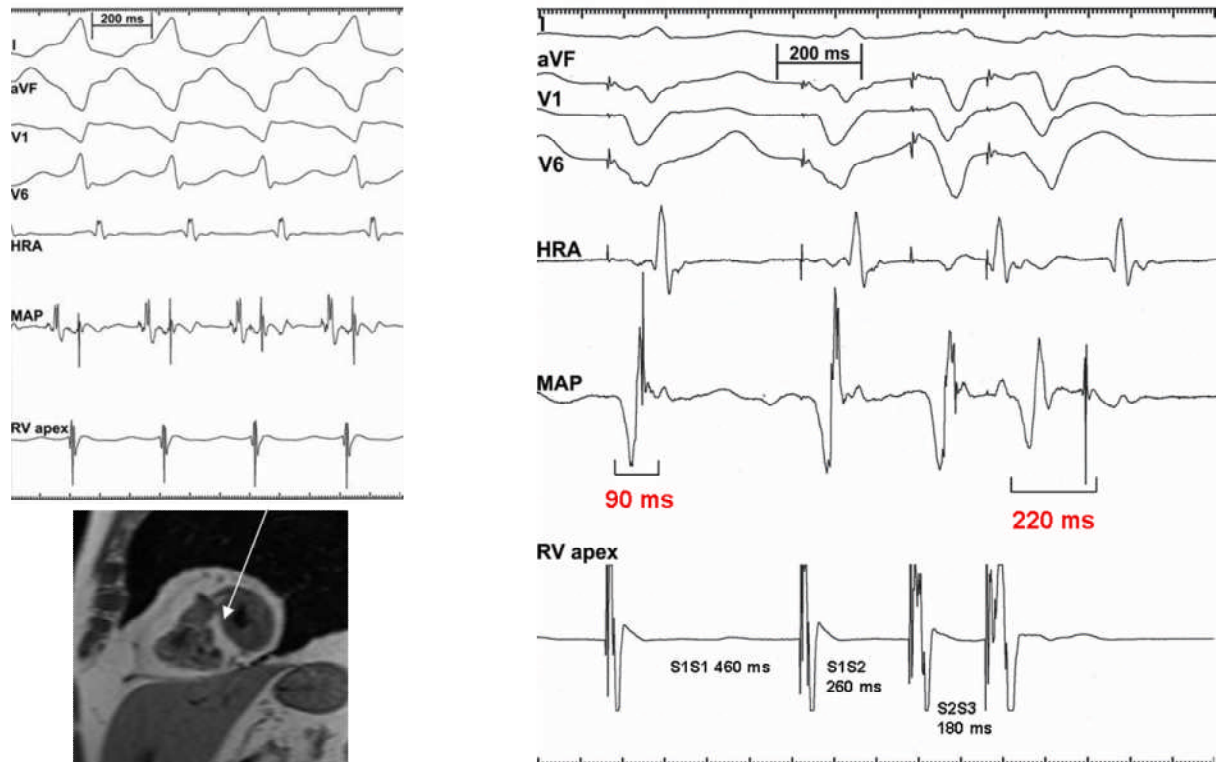


Zusätzlich wurden die lokalen Elektrogramme im Sinusrhythmus und während Stimulation im rechtsventrikulären Apex analysiert. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Elektrogrammdauer und Signalamplitude während Sinusrhythmus. An 6/10 erfolgreichen Ablationsstellen und 21/35 erfolglosen Ablationsstellen (jeweils 60%) konnten späte Potenziale registriert werden (n.s.). Isolierte diastolische Potenziale waren an 4/10 erfolgreichen (40%), jedoch an keiner der 35 erfolglosen Ablationspositionen ( $p < 0.05$ ) zu finden. Bis auf eine Ausnahme konnte an den Positionen mit isolierten diastolischen Signalen während Sinusrhythmus auch während ventrikulärer Tachykardie ein diastolisches Signal abgeleitet werden (siehe Abbildung 15).



**Abbildung 15:** erfolgreiche Ablationsposition mit diastolischen Signalen (Pfeile) während VT (links) und im Sinusrhythmus (rechts)

Während Basisstimulation im rechtsventrikulären Apex und zwei oder drei vorzeitigen Extrastimuli wurde der maximale Zeitunterschied von lokalen Multipotenzialen gemessen. Eine Zunahme der Multipotenzialdauer von mindestens 100 ms wurde in drei erfolgreichen und einer erfolglosen Ablationsposition dokumentiert ( $p < 0.01$ ).



**Abbildung 16:** Prä-systolisches fragmentiertes Potenzial während VT, verlängerte Dauer des Multipotenzial-Elektrogramms während programmierter rechtsventrikulärer Stimulation

Die Morphologie des fraktionierten Elektrogramms während rechtsventrikulärer Stimulation war dem diastolischen Potential während laufender VT in drei Fällen sehr ähnlich (Abbildung 16).

Die Ergebnisse der Elektrogrammanalysen sind abschließend in Tabelle 3 zusammengefasst.

	<b>Ablationsposition erfolglos (n = 35)</b>	<b>Ablationsposition erfolgreich (n = 10)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>VT EG-QRS (ms)</b>	62 ± 25	97 ± 37	p < 0.05
<b>VT EG-QRS/VTCL (%)</b>	17 ± 7	27 ± 7	p < 0.05
<b>VT EG Dauer (ms)</b>	150 ± 41	198 ± 68	p < 0.05
<b>VT EG Amplitude (mV)</b>	0.7 ± 0.4	0.6 ± 0.4	n.s.
<b>SR EG Dauer (ms)</b>	121 ± 32	147 ± 73	n.s.
<b>SR EG Amplitude (mV)</b>	0.5 ± 0.4	0.5 ± 0.2	n.s.
<b>RVP EG Verlängerung &gt; 100 ms</b>	1	3	p < 0.05
<b>SR LP</b>	21	6	n.s.
<b>SR IP</b>	0	4	p < 0.05

**Tabelle 3:** Ergebnisse der Elektrogrammanalysen (EG = Elektrogramm, VTCL = Tachykardie-Zykluslänge, RVP = rechtsventrikuläre Stimulation, SR = Sinusrhythmus, LP = spätes Potenzial, IP = isoliertes diastolisches Potenzial)

### 3.1.2 Ergebnisse der Radiofrequenzablation

Die Ablation war bei 10/13 monomorphen ventrikulären Tachykardien (77%) und 9/11 Patienten (81%) primär erfolgreich. Bei zwei Patienten konnten drei Tachykardien nicht erfolgreich durch eine Radiofrequenzablation behandelt werden. Es traten keine relevanten periprozeduralen Komplikationen auf.

Die Patienten wurden  $33 \pm 19$  Monate nach der Ablationsprozedur nachbeobachtet. Bei der Entlassung wurde die antiarrhythmische Therapie zunächst unverändert fortgeführt (3 Patienten mit Beta-Blocker, jeweils 4 Patienten mit Amiodaron und Sotalol). Bei einem Patienten wurde im Beobachtungszeitraum wegen Unverträglichkeit die antiarrhythmische Therapie von Amiodaron auf Flecainid umgestellt.

Zwei Patienten ohne implantierten ICD hatten ein Arrhythmie rezidiv und wurden daraufhin mit einem ICD-System versorgt. Ein Patient hatte eine rasch progrediente Herzinsuffizienz bei linksventrikulärer Dysfunktion und wurde einer Herztransplantation zugeführt. Vier Patienten ohne ICD hatten im Beobachtungszeitraum kein dokumentiertes oder symptomatisches Rezidiv. Ein Patient ohne ICD hatte ein VT-Rezidiv, wurde einer erfolgreichen Reablation unterzogen und ist seit 42 Monaten symptomfrei.

Zwei Patienten mit ICD hatten kein VT-Rezidiv im Beobachtungszeitraum, einer davon starb jedoch 24 Monate nach Ablation aufgrund einer nicht-kardialen Ursache. Weitere zwei ICD-Patienten hatten gelegentliche therapiebedürftige Arrhythmien, die aber meist problemlos überstimulierbar waren und keiner Re-Ablation bedurften.

Zusammenfassend hatten am Ende des Beobachtungszeitraumes fünf Patienten (45%) mindestens ein VT-Rezidiv und bei sechs Patienten war ein ICD-System implantiert.

### **3.2 Patienten mit Implantierbarem Kardioverter/Defibrillator (ICD)**

Im Zeitraum von 2000 bis 2009 wurden 18 Patienten (14 männlich,  $38.3 \pm 9.2$  Jahre) mit implantiertem ICD regelmäßig in unserer Klinik betreut. Dieses Kollektiv beinhaltet nicht die sechs Patienten mit ICD, die einer Ablation unterzogen wurden. 13 Patienten (72%) waren mit einem 1-Kammer-, 4 Patienten (22%) mit einem 2-Kammer- und 1 Patient mit einem CRT-ICD-System versorgt. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug zuletzt  $40.8 \pm 23.5$  Monate (3 – 96 Monate). Bei zwei Patienten lag zum Implantationszeitpunkt eine primärprophylaktische ICD-Indikation vor.

Die übrigen Patienten hatten vor ICD-Implantation einen überlebten plötzlichen Herztod, anhaltende ventrikuläre Tachyarrhythmien oder eine Synkope, deren Ursache am ehesten als rhythmogen anzunehmen. 12 Patienten (66.7 %) erhielten im Beobachtungszeitraum eine adäquate ICD-Therapie, 75% davon im ersten Jahr nach ICD-Implantation. Bei 4 Patienten (22.2 %) kam es zu inadäquaten ICD-Schockabgaben. Im Februar 2009 wurden 9 Patienten (50 %) mit Beta-Blocker, 5 Patienten (27.8 %) mit Sotalol und 4 Patienten (22.2 %) mit Amiodaron antiarrhythmisch behandelt.

Zu Sondenkomplikationen kam es bei 6 Patienten (33 %), davon 4 Sondenbrüche, eine Sondendislokation und ein sicherheitsrelevanter Sensingverlust im rechten

Ventrikel. In diesem Patientenkollektiv gab es im Beobachtungszeitraum keine Todesfälle.

### **3.3 Patienten mit niedrigem Risiko**

Vier Patienten ( $35 \pm 18.3$  Jahre, 3 davon weiblich), für die anhand der oben genannten Risikostratifikation ein niedriges Risiko für einen plötzlichen Herztod anzunehmen war, wurden regelmäßig zur Verlaufskontrolle gebeten. Zwei Patientinnen erhielten bei ventrikulären Extrasystolen eine Beta-Blocker-Therapie und waren im weiteren Verlauf beschwerdefrei. Neben den allgemeinen Maßnahmen hinsichtlich einer Lebensstiländerung war bei dieser Patientengruppe keine weitere spezifische Therapie erforderlich.

### **3.4 Genetische Diagnostik**

In den Jahren 2007 bis 2009 wurde bei 35 Patienten (13 w, Alter  $38.1 \pm 22.5$  Jahre) zusätzlich eine genetische Diagnostik durchgeführt. Es wurden 16 Indexpatienten untersucht, die übrigen Personen waren meist Familienangehörige mit fehlender oder nicht eindeutiger Symptomatik hinsichtlich einer ARVC. Bei 51% der untersuchten Patienten ergab sich ein positiver genetischer Befund (66.7% Plakophilin-2, 27.8% Desmoglein-2, 5.5% Desmoplakin). Unter den Indexpatienten waren 56%, bei den asymptomatischen Patienten 50% positive genetische Befunde zu finden.

## 4 DISKUSSION

Bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Für Risikopatienten ist die Vermeidung des plötzlichen Herztodes durch eine rechtzeitige ICD-Implantation ein wichtiges Ziel. Um häufige Rezidive ventrikulärer Tachyarrhythmien zu verhindern, ist häufig eine Therapie mit antiarrhythmisch wirksamen Medikamenten erforderlich.

Die Katheterablation kann als interventionelles Verfahren zur Vermeidung häufiger Arrhythmien beitragen. Neben konventionellen Mappingverfahren (Entrainment, Pace-Mapping, Aktivierungs-Mapping) stehen auch dreidimensionale elektroanatomische Rekonstruktionsverfahren zur Verfügung. In der vorliegenden Arbeit wurden zusätzliche elektrophysiologische Kriterien identifiziert, die eine erfolgreiche Ablationsposition bei der VT-Ablation von ARVC-Patienten anzeigen können.

Anhand des Entrainment-Mapping-Algorithmus wurden 45 Isthmuspositionen eines Reentrykreises bei 13 monomorphen ventrikulären Tachykardien und elf untersuchten Patienten klassifiziert. An zehn dieser Positionen war die Ablation erfolgreich, an den restlichen 35 Ablationsstellen hinsichtlich des Primärerfolgs unwirksam. Signifikante Prädiktoren für eine erfolgreiche Ablation während laufender VT waren eine relativ zum QRS-Beginn längere endokardiale Aktivierungszeit, eine längere Elektrogramm-QRS-Zeit in Relation zur VT-Zykluslänge und eine längere Elektrogrammdauer. Isolierte diastolische Potenziale während Sinusrhythmus und eine Zunahme der Dauer von Multipotenzialen unter programmierter rechtsventrikulärer Stimulation waren ebenso signifikante Prädiktoren für eine erfolgreiche Ablationsposition.

Ventrikuläre Tachykardien bei ARVC zeigen im Vergleich zu ventrikulären Tachykardien nach Myokardinfarkt in vielen Aspekten ähnliche elektrophysiologische Eigenschaften. Insbesondere für den Entrainment-Mapping-Algorithmus konnte ein

ähnlicher Nutzen bei Patienten mit ARVC nachgewiesen werden (Ellison et al. 1998). Dennoch ist das arrhythmogene Substrat bei ARVC mit der Narbenformation nach stattgehabtem Myokardinfarkt nicht wirklich vergleichbar. Im Gegensatz zu einer abgrenzbaren zentralen Narbe bei ischämischer Genese ist die ARVC durch inhomogene, anatomisch sehr variable Myokardveränderungen gekennzeichnet (Boulos et al. 2001, Verma et al. 2005). Durch elektroanatomisches Voltage-Mapping können Regionen mit fettig-bindegewebigem Umbau eingegrenzt werden (Marchlinski et al. 2004), die häufig in der subtrikuspidalen Region, dem proximalen Ausflusstrakt und der anteroapikalen Wand des rechten Ventrikels lokalisiert sind.

Da Anteile des Reentrykreises bei ARVC häufig epikardial lokalisiert sind, können kritische Anteil durch endokardiale Mappingmethoden in vielen Fällen nicht vollständig erfasst werden. In der vorliegenden Analyse konnte eine anhaltende VT an 22% der von endokardial indentifizierten Isthmuspositionen des Reentrykreises terminiert werden, was sich mit Beschreibungen aus der Literatur deckt (Ellison et al. 1998). Zusätzlich sollten Elektrogrammeigenschaften während Sinusrhythmus und ventrikulärer Stimulation identifiziert werden, die zu einer erfolgreichen VT-Ablation bei ARVC beitragen können.

Die Isthmusregion von ventrikulären Reentrykreisen besteht aus einem proximalen Anteil, einem zentralen Anteil und aus einer Exit-Zone. Als wesentliches Merkmal besteht im Isthmusbereich und teilweise in den angrenzenden Regionen langsame Erregungsleitung. Bei der ARVC kommt langsame Leitung oder auch ein Leitungsblock am ehesten in überlebenden Muskelfasern vor, die von Fett- und Bindegewebe umschlossen sind. Veränderte Areale können bei der ARVC durch eine niedrige Signalamplitude oder Multipotenzial-Elektrogramme (Boulos et al. 2001) erkannt werden. Diastolische Potenziale, fraktionierte Elektrogramme und elektrophysiologisch veränderte Bereiche können häufig an typischen



Prädilektionsstellen dokumentiert werden. Es können Bedingungen eines funktionellen oder anatomisch determinierten Leitungsblocks entstehen. Da nicht selten wesentliche Anteile des Reentrykreises von epikardial nicht darstellbar sind, werden bei der ARVC häufig Exit sites erkannt, was nur eine eingeschränkt erfolgreiche Ablation ermöglicht.

Die beschriebenen Ergebnisse zeigen, dass zusätzliche elektrophysiologische Kriterien hilfreich sein können, um dennoch erfolgversprechende Isthmuspositionen oder Areale mit unidirektionalem Leitungsblock zu identifizieren. Isolierte diastolische Potenziale während Sinusrhythmus, die bei einer fixierten lokalen Leitungsstörung auftreten, waren mit einer erfolgreichen Ablationsposition im Reentrykreis assoziiert. Ein funktioneller Leitungsblock kann durch eine verlängerte Dauer von Multipotentialen unter programmierter ventrikulärer Stimulation demaskiert werden, was ebenso ein möglicher Prädiktor für eine erfolgreiche Ablationsposition sein kann. Die Spezifität von Multipotentialen dürfte dennoch eingeschränkt sein, weil darin auch Aktivität aus Bystander-Regionen reflektiert sein kann. Letztendlich sollten eine Kombination aus Entrainment-Mapping und der Nachweis von Merkmalen eines fixierten oder funktionellen Leitungsblocks ein hilfreicher elektrophysiologischer Beitrag zur Identifikation erfolgreicher Ablationsstellen in Reentrykreisen bei ARVC sein.

Der implantierbare Kardioverter/Defibrillator ist bei Patienten mit hohem Risiko für einen plötzlichen Herztod eine sichere und effektive Therapieform. Jedoch kommt es nicht selten zu adäquaten und inadäquaten ICD-Interventionen, weswegen eine additive antiarrhythmische Therapie in vielen Fällen erforderlich ist.

Sondenprobleme sind bei diesem Patientenkollektiv aufgrund der vorwiegend rechtsventrikulären Erkrankung keine seltene Komplikation. Bis auf einen Fall war das Sensing im rechten Ventrikel in unserem Patientenkollektiv jedoch zur

adäquaten Detektion aller auftretenden Arrhythmien ausreichend. Bei häufigen ventrikulären Tachykardien ist eine Evaluation hinsichtlich einer Indikation zur Katheterablation sinnvoll.

Bei der genetischen Diagnostik können heute eine Reihe von bekannten Mutationen nachgewiesen werden. In unserem Kollektiv konnte bei 56% der Indexpatienten, die gemäß klinischen Kriterien eine ARVC hatten, ein positiver genetischer Nachweis erbracht werden. Jedoch ist der Stellenwert positiver genetischer Befunde bei asymptomatischen Patienten nicht ausreichend geklärt. Sicherlich sollten therapeutische Entscheidungen zum aktuellen Zeitpunkt von allen prognostisch relevanten Befunden und nicht primär von genetischen Befunden abhängig sein. Für eine detaillierte Abklärung kann jedoch die Genetik mittlerweile ein hilfreicher Baustein sein.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit beschreibt ein monozentrisch betreutes Kollektiv von Patienten mit einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC). Die Erkrankung war jeweils entsprechend der Diagnosekriterien nach (McKenna et al. 1994) diagnostiziert worden. Entsprechend des Krankheitsverlaufs und der individuellen Risikostratifikation erhielten Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien neben einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie ein implantiertes ICD-System und/oder eine Katheterablation. Lediglich asymptotische Patienten mit niedrigem Risiko für einen plötzlichen Herztod wurden ohne spezifische Therapie nachbeobachtet.

Adäquate und inadäquate ICD-Interventionen sind bei diesem Krankheitskollektiv trotz begleitender antiarrhythmischer Therapie häufig. Aus diesem Grund ist eine zusätzliche Supprimierung häufiger ventrikulärer Tachykardie durch eine Katheterablation zu erhoffen. Ventrikuläre Tachykardien basieren bei der ARVC häufig auf Reentrymechanismen, deren Isthmuszone überlebende Myokardzellen innerhalb fibrös-fettiger Umbauzonen darstellen. Da endokardiale Mapping- und Ablationsstrategien bei der ARVC nicht das vollständige arrhythmogene Substrat erfassen können, sollten zusätzliche elektrophysiologische Kriterien etabliert werden, die während der Ablationsprozedur erfolgversprechende Katheterpositionen anzeigen können. Dabei konnten bei der detaillierten Analyse der Elektrogramme Signalmerkmale für einen funktionellen oder fixierten Leitungsblock identifiziert werden, die in Kombination mit bereits etablierten Methoden zur Charakterisierung von Reentrykreisen bei ventrikulären Tachykardien Anwendung bei der elektrophysiologisch geführten VT-Ablation finden können.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahmad, F.; Li, D.; Karibe, A.; Gonzalez, O.; Tapscott, T.; Hill, R. et al.: Localization of a gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia to chromosome 3p23. In: *Circulation*, Jg. 98, H. 25, S. 2791–2795.
2. Alcalai, Ronny; Metzger, Shulamit; Rosenheck, Shimon; Meiner, Vardiella; Chajek-Shaul, Tova (2003): A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 42, H. 2, S. 319–327.
3. Angelini, A.; Basso, C.; Nava, A.; Thiene, G. (1996): Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In: *American heart journal*, Jg. 132, H. 1 Pt 1, S. 203–206.
4. Antoniades, Loizos; Tsatsopoulou, Adalena; Anastasakis, Aris; Syrris, Petros; Asimaki, Angeliki; Panagiotakos, Demosthenes et al. (2006): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by deletions in plakophilin-2 and plakoglobin (Naxos disease) in families from Greece and Cyprus: genotype-phenotype relations, diagnostic features and prognosis. In: *European heart journal*, Jg. 27, H. 18, S. 2208–2216.
5. Asimaki, Angeliki; Tandri, Harikrishna; Huang, Hayden; Halushka, Marc K.; Gautam, Shiva; Basso, Cristina et al. (2009): A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In: *The New England journal of medicine*, Jg. 360, H. 11, S. 1075–1084.
6. Avella, Andrea; d'Amati, Giulia; Pappalardo, Augusto; Re, Federica; Silenzi, Paola Francesca; Laurenzi, Francesco et al. (2008): Diagnostic value of endomyocardial biopsy guided by electroanatomic voltage mapping in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology*, Jg. 19, H. 11, S. 1127–1134.
7. Awad, Mark M.; Calkins, Hugh; Judge, Daniel P. (2008): Mechanisms of disease: molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. In: *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine*, Jg. 5, H. 5, S. 258–267.
8. Basso, C.; Thiene, G.; Corrado, D.; Angelini, A.; Nava, A.; Valente, M. (1996): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? In: *Circulation*, Jg. 94, H. 5, S. 983–991.
9. Basso, Cristina; Corrado, Domenico; Marcus, Frank I.; Nava, Andrea; Thiene, Gaetano (2009): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In: *Lancet*, Jg. 373, H. 9671, S. 1289–1300. Online verfügbar unter doi:10.1016/S0140-6736(09)60256-7.
10. Basso, Cristina; Czarnowska, Elzbieta; Della Barbera, Mila; Bauce, Barbara; Beffagna, Giorgia; Wlodarska, Elzbieta K. et al. (2006): Ultrastructural evidence of intercalated disc remodelling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an electron microscopy investigation on endomyocardial biopsies. In: *European heart journal*, Jg. 27, H. 15, S. 1847–1854.
11. Basso, Cristina; Ronco, Federico; Marcus, Frank; Abudurehman, Aierken; Rizzo, Stefania; Frigo, Anna Chiara et al. (2008): Quantitative assessment of

- endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria. In: *European heart journal*, Jg. 29, H. 22, S. 2760–2771.
12. Basso, Cristina; Wichter, Thomas; Danieli, Gian A.; Corrado, Domenico; Czarnowska, Elzbieta; Fontaine, Guy et al. (2004): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical registry and database, evaluation of therapies, pathology registry, DNA banking. In: *European heart journal*, Jg. 25, H. 6, S. 531–534.
  13. Bauce, B.; Nava, A.; Rampazzo, A.; Daliento, L.; Muriago, M.; Basso, C. et al. (2000): Familial effort polymorphic ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy map to chromosome 1q42-43. In: *The American journal of cardiology*, Jg. 85, H. 5, S. 573–579.
  14. Bauce, Barbara; Basso, Cristina; Rampazzo, Alessandra; Beffagna, Giorgia; Daliento, Luciano; Frigo, Gianfranco et al. (2005): Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. In: *European heart journal*, Jg. 26, H. 16, S. 1666–1675.
  15. Bauce, Barbara; Nava, Andrea; Beffagna, Giorgia; Basso, Cristina; Lorenzon, Alessandra; Smaniotto, Gessica et al. (2010): Multiple mutations in desmosomal proteins encoding genes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. In: *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, Jg. 7, H. 1, S. 22–29.
  16. Beffagna, Giorgia; Occhi, Gianluca; Nava, Andrea; Vitiello, Libero; Ditadi, Andrea; Basso, Cristina et al. (2005): Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. In: *Cardiovascular research*, Jg. 65, H. 2, S. 366–373.
  17. Blomström-Lundqvist, C.; Hirsch, I.; Olsson, S. B.; Edvardsson, N. (1988): Quantitative analysis of the signal-averaged QRS in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: *European heart journal*, Jg. 9, H. 3, S. 301–312.
  18. Bluemke, David A.; Krupinski, Elizabeth A.; Ovitt, Theron; Gear, Kathleen; Unger, Evan; Axel, Leon et al. (2003): MR Imaging of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: morphologic findings and interobserver reliability. In: *Cardiology*, Jg. 99, H. 3, S. 153–162.
  19. Bomma, Chandra; Dalal, Darshan; Tandri, Harikrishna; Prakasa, Kalpana; Nasir, Khurram; Roguin, Ariel et al. (2007): Evolving role of multidetector computed tomography in evaluation of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. In: *The American journal of cardiology*, Jg. 100, H. 1, S. 99–105.
  20. Boulos, M.; Lashevsky, I.; Reisner, S.; Gepstein, L. (2001): Electroanatomic mapping of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 38, H. 7, S. 2020–2027.
  21. Boulos, Monther; Lashevsky, Ilan; Gepstein, Lior (2005): Usefulness of electroanatomical mapping to differentiate between right ventricular outflow tract tachycardia and arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: *The American journal of cardiology*, Jg. 95, H. 8, S. 935–940.

22. Boxt, Lawrence M.; Rozenshtein, Anna (2003): MR imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: Magnetic resonance imaging clinics of North America, Jg. 11, H. 1, S. 163–171.
23. Burke, A. P.; Farb, A.; Tashko, G.; Virmani, R. (1998): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium: are they different diseases? In: Circulation, Jg. 97, H. 16, S. 1571–1580.
24. Calkins, Hugh; Marcus, Frank (2008): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an update. In: Current cardiology reports, Jg. 10, H. 5, S. 367–375.
25. Chimenti, Cristina; Pieroni, Maurizio; Maseri, Attilio; Frustaci, Andrea (2004): Histologic findings in patients with clinical and instrumental diagnosis of sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: Journal of the American College of Cardiology, Jg. 43, H. 12, S. 2305–2313.
26. Coonar, A. S.; Protonotarios, N.; Tsatsopoulou, A.; Needham, E. W.; Houlston, R. S.; Cliff, S. et al. (1998): Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21. In: Circulation, Jg. 97, H. 20, S. 2049–2058.
27. Corrado, D.; Basso, C.; Buja, G.; Nava, A.; Rossi, L.; Thiene, G. (2001): Right bundle branch block, right precordial st-segment elevation, and sudden death in young people. In: Circulation, Jg. 103, H. 5, S. 710–717.
28. Corrado, D.; Basso, C.; Nava, A.; Thiene, G.: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: current diagnostic and management strategies. In: Cardiology in review, Jg. 9, H. 5, S. 259–265.
29. Corrado, D.; Basso, C.; Schiavon, M.; Thiene, G. (1998): Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. In: The New England journal of medicine, Jg. 339, H. 6, S. 364–369.
30. Corrado, D.; Basso, C.; Thiene, G.; McKenna, W. J.; Davies, M. J.; Fontaliran, F. et al. (1997): Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. In: Journal of the American College of Cardiology, Jg. 30, H. 6, S. 1512–1520.
31. Corrado, D.; Buja, G.; Basso, C.; Thiene, G. (2000): Clinical diagnosis and management strategies in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In: Journal of electrocardiology, Jg. 33 Suppl, S. 49–55.
32. Corrado, D.; Fontaine, G.; Marcus, F. I.; McKenna, W. J.; Nava, A.; Thiene, G.; Wichter, T. (2000): Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. Study Group on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy of the Working Groups on Myocardial and Pericardial Disease and Arrhythmias of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. In: Circulation, Jg. 101, H. 11, S. E101-6.
33. Corrado, Domenico; Basso, Cristina; Leoni, Loira; Tokajuk, Barbara; Bauce, Barbara; Frigo, Gianfranco et al. (2005): Three-dimensional electroanatomic voltage mapping increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right

- ventricular cardiomyopathy/dysplasia. In: *Circulation*, Jg. 111, H. 23, S. 3042–3050.
34. Corrado, Domenico; Basso, Cristina; Leoni, Loira; Tokajuk, Barbara; Turrini, Pietro; Bauce, Barbara et al. (2008): Three-dimensional electroanatomical voltage mapping and histologic evaluation of myocardial substrate in right ventricular outflow tract tachycardia. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 51, H. 7, S. 731–739.
  35. Corrado, Domenico; Basso, Cristina; Thiene, Gaetano (2009): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. In: *Heart (British Cardiac Society)*, Jg. 95, H. 9, S. 766–773.
  36. Corrado, Domenico; Leoni, Loira; Link, Mark S.; Della Bella, Paolo; Gaita, Fiorenzo; Curnis, Antonio et al. (2003): Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. In: *Circulation*, Jg. 108, H. 25, S. 3084–3091. Online verfügbar unter doi:10.1161/01.CIR.0000103130.33451.D2.
  37. Corrado, Domenico; Thiene, Gaetano (2006): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies. In: *Circulation*, Jg. 113, H. 13, S. 1634–1637.
  38. Czarnowska, Elzbieta; Włodarska, Elzbieta Katarzyna; Zaleska, Teresa (2003): [Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (dysplasia): etiology, clinical presentation, diagnosis and treatment]. In: *Kardiologia polska*, Jg. 58, H. 1, S. 58–63.
  39. Dalal, Darshan; Jain, Rahul; Tandri, Harikrishna; Dong, Jun; Eid, Shaker M.; Prakasa, Kalpana et al. (2007): Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 50, H. 5, S. 432–440.
  40. Dalal, Darshan; James, Cynthia; Devanagondi, Rajiv; Tichnell, Crystal; Tucker, April; Prakasa, Kalpana et al. (2006): Penetrance of mutations in plakophilin-2 among families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 48, H. 7, S. 1416–1424.
  41. Dalal, Darshan; Molin, Lorraine H.; Piccini, Jonathan; Tichnell, Crystal; James, Cynthia; Bomma, Chandra et al. (2006): Clinical features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in plakophilin-2. In: *Circulation*, Jg. 113, H. 13, S. 1641–1649.
  42. Dalal, Darshan; Nasir, Khurram; Bomma, Chandra; Prakasa, Kalpana; Tandri, Harikrishna; Piccini, Jonathan et al. (2005): Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. In: *Circulation*, Jg. 112, H. 25, S. 3823–3832.
  43. Daliento, L.; Rizzoli, G.; Thiene, G.; Nava, A.; Rinuncini, M.; Chioin, R.; Dalla Volta, S. (1990): Diagnostic accuracy of right ventriculography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In: *The American journal of cardiology*, Jg. 66, H. 7, S. 741–745.
  44. Damiano, R. J.; Asano, T.; Smith, P. K.; Cox, J. L. (1990): Effect of the right ventricular isolation procedure on ventricular vulnerability to fibrillation. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 15, H. 3, S. 730–736.

45. Daubert, C.; Descaves, C.; Foulgoc, J. L.; Bourdonnec, C.; Laurent, M.; Gouffault, J. (1988): Critical analysis of cineangiographic criteria for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: American heart journal, Jg. 115, H. 2, S. 448–459.
46. Ellison, K. E.; Friedman, P. L.; Ganz, L. I.; Stevenson, W. G. (1998): Entrainment mapping and radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in right ventricular dysplasia. In: Journal of the American College of Cardiology, Jg. 32, H. 3, S. 724–728.
47. Ellison, K. E.; Stevenson, W. G.; Sweeney, M. O.; Lefroy, D. C.; Delacretaz, E.; Friedman, P. L. (2000): Catheter ablation for hemodynamically unstable monomorphic ventricular tachycardia. In: Journal of cardiovascular electrophysiology, Jg. 11, H. 1, S. 41–44.
48. Fogel, Mark A.; Weinberg, Paul M.; Harris, Matthew; Rhodes, Larry (2006): Usefulness of magnetic resonance imaging for the diagnosis of right ventricular dysplasia in children. In: The American journal of cardiology, Jg. 97, H. 8, S. 1232–1237.
49. Fontaine, G.; Tonet, J.; Gallais, Y.; Lascault, G.; Hidden-Lucet, F.; Aouate, P. et al. (2000): Ventricular tachycardia catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a 16-year experience. In: Current cardiology reports, Jg. 2, H. 6, S. 498–506.
50. Fung, Jeffrey W. H.; Chan, Hamish C. K.; Chan, Joseph Y. S.; Chan, Winnie W. L.; Kum, Leo C. C.; Sanderson, John E. (2003): Ablation of nonsustained or hemodynamically unstable ventricular arrhythmia originating from the right ventricular outflow tract guided by noncontact mapping. In: Pacing and clinical electrophysiology : PACE, Jg. 26, H. 8, S. 1699–1705.
51. Garcia, Fermin C.; Bazan, Victor; Zado, Erica S.; Ren, Jian-Fang; Marchlinski, Francis E. (2009): Epicardial substrate and outcome with epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. In: Circulation, Jg. 120, H. 5, S. 366–375.
52. Gatzoulis, K.; Protonotarios, N.; Anastasakis, A.; Tsatsopoulou, A.; Vlasseros, J.; Gialafos, J.; Toutouzas, P. (2000): Implantable defibrillator therapy in Naxos disease. In: Pacing and clinical electrophysiology : PACE, Jg. 23, H. 7, S. 1176–1178.
53. Gemayel, C.; Pelliccia, A.; Thompson, P. D. (2001): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In: Journal of the American College of Cardiology, Jg. 38, H. 7, S. 1773–1781.
54. Gerlis, L. M.; Schmidt-Ott, S. C.; Ho, S. Y.; Anderson, R. H. (1993): Dysplastic conditions of the right ventricular myocardium: Uhl's anomaly vs arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: British heart journal, Jg. 69, H. 2, S. 142–150.
55. Gerull, Brenda; Heuser, Arnd; Wichter, Thomas; Paul, Matthias; Basson, Craig T.; McDermott, Deborah A. et al. (2004): Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In: Nature genetics, Jg. 36, H. 11, S. 1162–1164.
56. Guiraudon, G. M.; Klein, G. J.; Sharma, A. D.; Yee, R.; Guiraudon, C. M. (1989): Surgical therapy for arrhythmogenic right ventricular adiposis. In: European heart journal, Jg. 10 Suppl D, S. 82–83.



57. Haissaguerre, M.; Le Métayer, P.; D'Ivernois, C.; Barat, J. L.; Montserrat, P.; Warin, J. F. (1990): Distinctive response of arrhythmogenic right ventricular disease to high dose isoproterenol. In: *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, Jg. 13, H. 12 Pt 2, S. 2119–2126.
58. Hamid, M. Shoaib; Norman, Mark; Quraishi, Asifa; Firoozi, Sami; Thaman, Rajesh; Gimeno, Juan R. et al. (2002): Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 40, H. 8, S. 1445–1450.
59. Hermida, J. S.; Minassian, A.; Jarry, G.; Delonca, J.; Rey, J. L.; Quiret, J. C.; Lesbre, J. P. (1997): Familial incidence of late ventricular potentials and electrocardiographic abnormalities in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: *The American journal of cardiology*, Jg. 79, H. 10, S. 1375–1380.
60. Herren, Thomas; Gerber, Philipp A.; Duru, Firat (2009): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a not so rare "disease of the desmosome" with multiple clinical presentations. In: *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, Jg. 98, H. 3, S. 141–158.
61. Hodgkinson, Kathy A.; Parfrey, Patrick S.; Bassett, Anne S.; Kupprion, Christine; Drenckhahn, Jörg; Norman, Mark W. et al. (2005): The impact of implantable cardioverter-defibrillator therapy on survival in autosomal-dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD5). In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 45, H. 3, S. 400–408.
62. Hulot, Jean-Sébastien; Jouven, Xavier; Empana, Jean-Philippe; Frank, Robert; Fontaine, Guy (2004): Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. In: *Circulation*, Jg. 110, H. 14, S. 1879–1884.
63. Jain, Rahul; Dalal, Darshan; Daly, Amy; Tichnell, Crystal; James, Cynthia; Evenson, Ariana et al. (2009): Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: *Circulation*, Jg. 120, H. 6, S. 477–487.
64. Jaoude, S. A.; Leclercq, J. F.; Coumel, P. (1996): Progressive ECG changes in arrhythmogenic right ventricular disease. Evidence for an evolving disease. In: *European heart journal*, Jg. 17, H. 11, S. 1717–1722.
65. Kaplan, Starr R.; Gard, Joseph J.; Carvajal-Huerta, Luis; Ruiz-Cabezas, Juan C.; Thiene, Gaetano; Saffitz, Jeffrey E.: Structural and molecular pathology of the heart in Carvajal syndrome. In: *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, Jg. 13, H. 1, S. 26–32.
66. Kaplan, Starr R.; Gard, Joseph J.; Protonotarios, Nikos; Tsatsopoulou, Adalena; Spiliopoulou, Chara; Anastasakis, Aris et al. (2004): Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease). In: *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, Jg. 1, H. 1, S. 3–11.
67. Kiès, Philippine; Bootsma, Marianne; Bax, Jeroen; Schaliij, Martin J.; van der Wall, Ernst E. (2006): Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: screening, diagnosis, and treatment. In: *Heart*

- rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society, Jg. 3, H. 2, S. 225–234.
68. Kinoshita, O.; Fontaine, G.; Rosas, F.; Elias, J.; Iwa, T.; Tonet, J. et al. (1995): Time- and frequency-domain analyses of the signal-averaged ECG in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: *Circulation*, Jg. 91, H. 3, S. 715–721.
  69. Kirchhof, Paulus; Fabritz, Larissa; Zwiener, Melanie; Witt, Henning; Schäfers, Michael; Zellerhoff, Stephan et al. (2006): Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. In: *Circulation*, Jg. 114, H. 17, S. 1799–1806.
  70. Kitzman, D. W.; Scholz, D. G.; Hagen, P. T.; Ilstrup, D. M.; Edwards, W. D. (1988): Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. Part II (Maturity): A quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old. In: *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*, Jg. 63, H. 2, S. 137–146.
  71. Kottkamp, Hans; Hindricks, Gerhard (2006): Catheter ablation of ventricular tachycardia in ARVC: is curative treatment at the horizon? In: *Journal of cardiovascular electrophysiology*, Jg. 17, H. 5, S. 477–479.
  72. Le Guludec, D.; Gauthier, H.; Porcher, R.; Frank, R.; Daou, D.; Benelhadj, S. et al. (2001): Prognostic value of radionuclide angiography in patients with right ventricular arrhythmias. In: *Circulation*, Jg. 103, H. 15, S. 1972–1976.
  73. Le Guludec, D.; Slama, M. S.; Frank, R.; Faraggi, M.; Grimon, G.; Bourguignon, M. H.; Motte, G. (1995): Evaluation of radionuclide angiography in diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 26, H. 6, S. 1476–1483.
  74. Leclercq, J. F.; Coumel, P. (1993): Late potentials in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Prevalence, diagnostic and prognostic values. In: *European heart journal*, Jg. 14 Suppl E, S. 80–83.
  75. Leclercq, J. F.; Potenza, S.; Maison-Blanche, P.; Chastang, C.; Coumel, P. (1996): Determinants of spontaneous occurrence of sustained monomorphic ventricular tachycardia in right ventricular dysplasia. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 28, H. 3, S. 720–724.
  76. Lemery, R.; Brugada, P.; Janssen, J.; Cheriex, E.; Dugernier, T.; Wellens, H. J. (1989): Nonischemic sustained ventricular tachycardia: clinical outcome in 12 patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 14, H. 1, S. 96–105.
  77. Li, D.; Ahmad, F.; Gardner, M. J.; Weilbaecher, D.; Hill, R.; Karibe, A. et al. (2000): The locus of a novel gene responsible for arrhythmogenic right-ventricular dysplasia characterized by early onset and high penetrance maps to chromosome 10p12-p14. In: *American journal of human genetics*, Jg. 66, H. 1, S. 148–156.
  78. Link, M. S.; Wang, P. J.; Haugh, C. J.; Homoud, M. K.; Foote, C. B.; Costeas, X. B.; Estes, N. A. (1997): Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical results with implantable cardioverter defibrillators. In: *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*, Jg. 1, H. 1, S. 41–48.

79. Manyari, D. E.; Duff, H. J.; Kostuk, W. J.; Belenkie, I.; Klein, G. J.; Wyse, D. G. et al. (1986): Usefulness of noninvasive studies for diagnosis of right ventricular dysplasia. In: *The American journal of cardiology*, Jg. 57, H. 13, S. 1147–1153.
80. Marchlinski, Francis E.; Zado, Erica; Dixit, Sanjay; Gerstenfeld, Edward; Callans, David J.; Hsia, Henry et al. (2004): Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. In: *Circulation*, Jg. 110, H. 16, S. 2293–2298. Online verfügbar unter doi:10.1161/01.CIR.0000145154.02436.90.
81. Marcus, F. I.; Fontaine, G. H.; Frank, R.; Gallagher, J. J.; Reiter, M. J. (1989): Long-term follow-up in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. In: *European heart journal*, Jg. 10 Suppl D, S. 68–73.
82. Marcus, F. I.; Fontaine, G. H.; Guiraudon, G.; Frank, R.; Laurenceau, J. L.; Malergue, C.; Grosgeat, Y. (1982): Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. In: *Circulation*, Jg. 65, H. 2, S. 384–398.
83. Mariano-Goulart, Denis; Déchaux, Laurent; Rouzet, François; Barbotte, Eric; Caderas Kerleau, Charles de; Rossi, Michel; Le Guludec, Dominique (2007): Diagnosis of diffuse and localized arrhythmogenic right ventricular dysplasia by gated blood-pool SPECT. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, Jg. 48, H. 9, S. 1416–1423.
84. Maron, Barry J.; Ackerman, Michael J.; Nishimura, Rick A.; Pyeritz, Reed E.; Towbin, Jeffrey A.; Udelson, James E. (2005): Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 45, H. 8, S. 1340–1345.
85. Maron, Barry J.; Carney, Kevin P.; Lever, Harry M.; Lewis, Jannet F.; Barac, Ivan; Casey, Susan A.; Sherrid, Mark V. (2003): Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 41, H. 6, S. 974–980.
86. Maron, Barry J.; Chaitman, Bernard R.; Ackerman, Michael J.; Bayés Luna, Antonio de; Corrado, Domenico; Crosson, Jane E. et al. (2004): Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. In: *Circulation*, Jg. 109, H. 22, S. 2807–2816.
87. McKenna, W. J.; Thiene, G.; Nava, A.; Fontaliran, F.; Blomstrom-Lundqvist, C.; Fontaine, G.; Camerini, F. (1994): Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. In: *British heart journal*, Jg. 71, H. 3, S. 215–218.
88. McKoy, G.; Protonotarios, N.; Crosby, A.; Tsatsopoulou, A.; Anastasakis, A.; Coonar, A. et al. (2000): Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). In: *Lancet*, Jg. 355, H. 9221, S. 2119–2124.
89. McRae, A. T.; Chung, M. K.; Asher, C. R. (2001): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a cause of sudden death in young people. In: *Cleveland Clinic journal of medicine*, Jg. 68, H. 5, S. 459–467.

90. Melberg; Oldfors; Blomstrom-Lundqvist; Stalberg; Carlsson; Larsson et al. (1999): Autosomal dominant myofibrillar myopathy with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy linked to chromosome 10q. In: *Annals of neurology*, Jg. 46, H. 5, S. 684–692.
91. Merner, Nancy D.; Hodgkinson, Kathy A.; Haywood, Annika F. M.; Connors, Sean; French, Vanessa M.; Drenckhahn, Jörg-Detlef et al. (2008): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. In: *American journal of human genetics*, Jg. 82, H. 4, S. 809–821.
92. Michalodimitrakis, M.; Papadomanolakis, A.; Stiakakis, J.; Kanaki, K. (2002): Left side right ventricular cardiomyopathy. In: *Medicine, science, and the law*, Jg. 42, H. 4, S. 313–317.
93. Midiri, M.; Finazzo, M.; Brancato, M.; Hoffmann, E.; Indovina, G.; Maria, M. D.; Lagalla, R. (1997): Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: MR features. In: *European radiology*, Jg. 7, H. 3, S. 307–312.
94. Nasir, Khurram; Bomma, Chandra; Tandri, Harikrishna; Roguin, Ariel; Dalal, Darshan; Prakasa, Kalpana et al. (2004): Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria. In: *Circulation*, Jg. 110, H. 12, S. 1527–1534. Online verfügbar unter doi:10.1161/01.CIR.0000142293.60725.18.
95. Nava, A.; Bauce, B.; Basso, C.; Muriago, M.; Rampazzo, A.; Villanova, C. et al. (2000): Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 36, H. 7, S. 2226–2233.
96. Nava, A.; Canciani, B.; Buja, G.; Martini, B.; Daliento, L.; Scognamiglio, R.; Thiene, G. (1988): Electrovectorcardiographic study of negative T waves on precordial leads in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: relationship with right ventricular volumes. In: *Journal of electrocardiology*, Jg. 21, H. 3, S. 239–245.
97. Navarcikova, S.; Hatala, R.; Zlatos, L.; Hulin, I. (2005): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. In: *Bratislavské lekárske listy*, Jg. 106, H. 8-9, S. 257–261.
98. Niroomand, F.; Carbucicchio, C.; Tondo, C.; Riva, S.; Fassini, G.; Apostolo, A. et al. (2002): Electrophysiological characteristics and outcome in patients with idiopathic right ventricular arrhythmia compared with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: *Heart (British Cardiac Society)*, Jg. 87, H. 1, S. 41–47.
99. Nogami, Akihiko; Sugiyasu, Aiko; Tada, Hiroshi; Kurosaki, Kenji; Sakamaki, Mihoko; Kowase, Shinya et al. (2008): Changes in the isolated delayed component as an endpoint of catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: predictor for long-term success. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology*, Jg. 19, H. 7, S. 681–688.
100. Norgett, E. E.; Hatsell, S. J.; Carvajal-Huerta, L.; Cabezas, J. C.; Common, J.; Purkis, P. E. et al. (2000): Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. In: *Human molecular genetics*, Jg. 9, H. 18, S. 2761–2766.

101. Paul, M.; Schulze-Bahr, E.; Eckardt, L.; Breithardt, G.; Wichter, T. (2005): [Right ventricular tachyarrhythmias--diagnostics and therapy]. In: *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*, Jg. 16, H. 4, S. 260–269.
102. Piccini, Jonathan P.; Nasir, Khurram; Bomma, Chandra; Tandri, Harikrishna; Dalal, Darshan; Tichnell, Crystal et al. (2005): Electrocardiographic findings over time in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. In: *The American journal of cardiology*, Jg. 96, H. 1, S. 122–126.
103. Pilichou, Kalliopi; Nava, Andrea; Basso, Cristina; Beffagna, Giorgia; Bauce, Barbara; Lorenzon, Alessandra et al. (2006): Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In: *Circulation*, Jg. 113, H. 9, S. 1171–1179.
104. Pinamonti, B.; Sinagra, G.; Salvi, A.; Di Lenarda, A.; Morgera, T.; Silvestri, F. et al. (1992): Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia. In: *American heart journal*, Jg. 123, H. 3, S. 711–724.
105. Protonotarios, N.; Tsatsopoulou, A.; Anastasakis, A.; Sevdalis, E.; McKoy, G.; Stratos, K. et al. (2001): Genotype-phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Naxos disease) caused by a deletion in plakoglobin. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 38, H. 5, S. 1477–1484.
106. Protonotarios, N.; Tsatsopoulou, A.; Patsourakos, P.; Alexopoulos, D.; Gezerlis, P.; Simitzis, S.; Scampardonis, G. (1986): Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis. In: *British heart journal*, Jg. 56, H. 4, S. 321–326.
107. Protonotarios, Nikos I.; Tsatsopoulou, Adalena A.; Gatzoulis, Kostas A. (2002): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by a deletion in plakoglobin (Naxos disease). In: *Cardiac electrophysiology review*, Jg. 6, H. 1-2, S. 72–80.
108. Pu, Jie-lin; Wang, Hong-tao; Liu, Tong-ku; Ma, Ke-juan; Li, Ning; Yao, Yan et al. (2007): [Clinical and ECG features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a retrospective analysis of 31 cases]. In: *Zhonghua xin xue guan bing za zhi [Chinese journal of cardiovascular diseases]*, Jg. 35, H. 1, S. 24–27.
109. Rampazzo, A.; Nava, A.; Danieli, G. A.; Buja, G.; Daliento, L.; Fasoli, G. et al. (1994): The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. In: *Human molecular genetics*, Jg. 3, H. 6, S. 959–962.
110. Rampazzo, A.; Nava, A.; Erne, P.; Eberhard, M.; Vian, E.; Slomp, P. et al. (1995): A new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD2) maps to chromosome 1q42-q43. In: *Human molecular genetics*, Jg. 4, H. 11, S. 2151–2154.
111. Rampazzo, A.; Nava, A.; Miorin, M.; Fonderico, P.; Pope, B.; Tiso, N. et al. (1997): ARVD4, a new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, maps to chromosome 2 long arm. In: *Genomics*, Jg. 45, H. 2, S. 259–263.
112. Rampazzo, Alessandra; Beffagna, Giorgia; Nava, Andrea; Occhi, Gianluca; Bauce, Barbara; Noiato, Massimo et al. (2003): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1 (ARVD1): confirmation of locus assignment and mutation screening of four candidate genes. In: *European journal of*

- human genetics : EJHG, Jg. 11, H. 1, S. 69–76. Online verfügbar unter doi:10.1038/sj.ejhg.5200914.
113. Rampazzo, Alessandra; Nava, Andrea; Malacrida, Sandro; Beffagna, Giorgia; Bauce, Barbara; Rossi, Valeria et al. (2002): Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In: American journal of human genetics, Jg. 71, H. 5, S. 1200–1206.
  114. Reithmann, Christopher; Hahnefeld, Anton; Remp, Thomas; Dorwarth, Uwe; Dugas, Martin; Steinbeck, Gerhard; Hoffmann, Ellen (2003): Electroanatomic mapping of endocardial right ventricular activation as a guide for catheter ablation in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: Pacing and clinical electrophysiology : PACE, Jg. 26, H. 6, S. 1308–1316.
  115. Reithmann, Christopher; Ulbrich, Michael; Hahnefeld, Anton; Huber, Armin; Matis, Tomas; Steinbeck, Gerhard (2008): Analysis during sinus rhythm and ventricular pacing of reentry circuit isthmus sites in right ventricular cardiomyopathy. In: Pacing and clinical electrophysiology : PACE, Jg. 31, H. 12, S. 1535–1545.
  116. Richardson, P.; McKenna, W.; Bristow, M.; Maisch, B.; Mautner, B.; O'Connell, J. et al. (1996): Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. In: Circulation, Jg. 93, H. 5, S. 841–842.
  117. Ritchie, A. H.; Kerr, C. R.; Qi, A.; Yeung-Lai-Wah, J. A. (1989): Nonsustained ventricular tachycardia arising from the right ventricular outflow tract. In: The American journal of cardiology, Jg. 64, H. 10, S. 594–598.
  118. Rogaev, E. I.; Rogaeva, E. A.; Ginter, E. K.; Korovaitseva, G. I.; Farrer, L. A.; Shlensky, A. B. et al. (1993): Identification of the genetic locus for keratosis palmaris et plantaris on chromosome 17 near the RARA and keratin type I genes. In: Nature genetics, Jg. 5, H. 2, S. 158–162.
  119. Roguin, Ariel; Bomma, Chandra S.; Nasir, Khurram; Tandri, Harikrishna; Tichnell, Crystal; James, Cynthia et al. (2004): Implantable cardioverter-defibrillators in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. In: Journal of the American College of Cardiology, Jg. 43, H. 10, S. 1843–1852.
  120. Saksena, Sanjeev (2004): Electrophysiological Disorders of the Heart: Elsevier.
  121. Scheinman, Melvin M.; Crawford, Michael H. (2005): Echocardiographic findings and the search for a gold standard in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: Journal of the American College of Cardiology, Jg. 45, H. 6, S. 866–867.
  122. Schultheiss, H-P; Noutsias, M.; Kühl, U.; Gross, U.; Lassner, D.; Poller, W.; Pauschinger, M. (2005): [Cardiomyopathies II. Hypertrophic cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy]. In: Der Internist, Jg. 46, H. 12, S. 1373-85, quiz 1386-7.
  123. Sen-Chowdhry, Srijita; Lowe, Martin D.; Sporton, Simon C.; McKenna, William J. (2004): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical presentation, diagnosis, and management. In: The American journal of medicine, Jg. 117, H. 9, S. 685–695.

124. Sen-Chowdhry, Srijita; Prasad, Sanjay K.; Syrris, Petros; Wage, Ricardo; Ward, Deirdre; Merrifield, Robert et al. (2006): Cardiovascular magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited: comparison with task force criteria and genotype. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 48, H. 10, S. 2132–2140.
125. Sen-Chowdhry, Srijita; Syrris, Petros; McKenna, William J. (2005): Desmoplakin disease in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: early genotype-phenotype studies. In: *European heart journal*, Jg. 26, H. 16, S. 1582–1584. Online verfügbar unter doi:10.1093/eurheartj/ehi343.
126. Sen-Chowdhry, Srijita; Syrris, Petros; McKenna, William J. (2005): Genetics of right ventricular cardiomyopathy. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology*, Jg. 16, H. 8, S. 927–935.
127. Sen-Chowdhry, Srijita; Syrris, Petros; McKenna, William J. (2007): Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 50, H. 19, S. 1813–1821.
128. Sen-Chowdhry, Srijita; Syrris, Petros; Prasad, Sanjay K.; Hughes, Siân E.; Merrifield, Robert; Ward, Deirdre et al. (2008): Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 52, H. 25, S. 2175–2187.
129. Sen-Chowdhry, Srijita; Syrris, Petros; Ward, Deirdre; Asimaki, Angeliki; Sevdalis, Elias; McKenna, William J. (2007): Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. In: *Circulation*, Jg. 115, H. 13, S. 1710–1720.
130. Severini, G. M.; Krajcinovic, M.; Pinamonti, B.; Sinagra, G.; Fioretti, P.; Brunazzi, M. C. et al. (1996): A new locus for arrhythmogenic right ventricular dysplasia on the long arm of chromosome 14. In: *Genomics*, Jg. 31, H. 2, S. 193–200.
131. Syrris, Petros; Ward, Deirdre; Asimaki, Angeliki; Evans, Alison; Sen-Chowdhry, Srijita; Hughes, Sian E.; McKenna, William J. (2007): Desmoglein-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a genotype-phenotype characterization of familial disease. In: *European heart journal*, Jg. 28, H. 5, S. 581–588.
132. Syrris, Petros; Ward, Deirdre; Asimaki, Angeliki; Sen-Chowdhry, Srijita; Ebrahim, Hatim Y.; Evans, Alison et al. (2006): Clinical expression of plakophilin-2 mutations in familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In: *Circulation*, Jg. 113, H. 3, S. 356–364. Online verfügbar unter doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561654.
133. Syrris, Petros; Ward, Deirdre; Evans, Alison; Asimaki, Angeliki; Gandjbakhch, Estelle; Sen-Chowdhry, Srijita; McKenna, William J. (2006): Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2. In: *American journal of human genetics*, Jg. 79, H. 5, S. 978–984.
134. Tabib, A.; Loire, R.; Chalabreysse, L.; Meyronnet, D.; Miras, A.; Malicier, D. et al. (2003): Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right

- ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. In: *Circulation*, Jg. 108, H. 24, S. 3000–3005.
135. Tandri, Harikrishna; Calkins, Hugh; Marcus, Frank I. (2003): Controversial role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: *The American journal of cardiology*, Jg. 92, H. 5, S. 649.
136. Tandri, Harikrishna; Castillo, Ernesto; Ferrari, Victor A.; Nasir, Khurram; Dalal, Darshan; Bomma, Chandra et al. (2006): Magnetic resonance imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: sensitivity, specificity, and observer variability of fat detection versus functional analysis of the right ventricle. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 48, H. 11, S. 2277–2284. Online verfügbar unter doi:10.1016/j.jacc.2006.07.051.
137. Tandri, Harikrishna; Saranathan, Manoj; Rodriguez, E. Rene; Martinez, Claudia; Bomma, Chandra; Nasir, Khurram et al. (2005): Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 45, H. 1, S. 98–103.
138. Tavernier, R.; Gevaert, S.; Sutter, J. de; Clercq, A. de; Rottiers, H.; Jordaens, L.; Fonteyne, W. (2001): Long term results of cardioverter-defibrillator implantation in patients with right ventricular dysplasia and malignant ventricular tachyarrhythmias. In: *Heart (British Cardiac Society)*, Jg. 85, H. 1, S. 53–56.
139. Thiene, G.; Corrado, D.; Nava, A.; Rossi, L.; Poletti, A.; Boffa, G. M. et al. (1991): Right ventricular cardiomyopathy: is there evidence of an inflammatory aetiology? In: *European heart journal*, Jg. 12 Suppl D, S. 22–25.
140. Thiene, G.; Nava, A.; Corrado, D.; Rossi, L.; Pennelli, N. (1988): Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. In: *The New England journal of medicine*, Jg. 318, H. 3, S. 129–133.
141. Thiene, Gaetano; Corrado, Domenico; Basso, Cristina (2007): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. In: *Orphanet journal of rare diseases*, Jg. 2, S. 45.
142. Tiso, N.; Stephan, D. A.; Nava, A.; Bagattin, A.; Devaney, J. M.; Stanchi, F. et al. (2001): Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). In: *Human molecular genetics*, Jg. 10, H. 3, S. 189–194.
143. Tiso, Natascia; Salamon, Michela; Bagattin, Alessia; Danieli, Gian Antonio; Argenton, Francesco; Bortolussi, Marino (2002): The binding of the RyR2 calcium channel to its gating protein FKBP12.6 is oppositely affected by ARVD2 and VTSIP mutations. In: *Biochemical and biophysical research communications*, Jg. 299, H. 4, S. 594–598.
144. Tonet, J. L.; Castro-Miranda, R.; Iwa, T.; Poulain, F.; Frank, R.; Fontaine, G. H. (1991): Frequency of supraventricular tachyarrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: *The American journal of cardiology*, Jg. 67, H. 13, S. 1153.
145. Turrini, P.; Angelini, A.; Thiene, G.; Buja, G.; Daliento, L.; Rizzoli, G.; Nava, A. (1999): Late potentials and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In: *The American journal of cardiology*, Jg. 83, H. 8, S. 1214–1219.



146. Turrini, P.; Corrado, D.; Basso, C.; Nava, A.; Bauce, B.; Thiene, G. (2001): Dispersion of ventricular depolarization-repolarization: a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In: *Circulation*, Jg. 103, H. 25, S. 3075–3080.
147. UHL, H. S. M. (1952): A previously undescribed congenital malformation of the heart: almost total absence of the myocardium of the right ventricle. In: *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, Jg. 91, H. 3, S. 197–209.
148. van der Borger Burg, Alida E.; Groot, Natasja M. S. de; van Erven, Lieselot; Bootsma, Marianne; van der Wall, Ernst E.; Schalij, Martin J. (2002): Long-term follow-up after radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia: a successful approach? In: *Journal of cardiovascular electrophysiology*, Jg. 13, H. 5, S. 417–423.
149. van Tintelen, J. Peter; Entius, Mark M.; Bhuiyan, Zahurul A.; Jongbloed, Roselie; Wiesfeld, Ans C. P.; Wilde, Arthur A. M. et al. (2006): Plakophilin-2 mutations are the major determinant of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. In: *Circulation*, Jg. 113, H. 13, S. 1650–1658.
150. Vasaiwala, Smit C.; Finn, Cynthia; Delpriore, Jeanne; Leya, Fred; Gagermeier, James; Akar, Joseph G. et al. (2009): Prospective study of cardiac sarcoid mimicking arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology*, Jg. 20, H. 5, S. 473–476.
151. Verma, Atul; Kilicaslan, Fethi; Schweikert, Robert A.; Tomassoni, Gery; Rossillo, Antonio; Marrouche, Nassir F. et al. (2005): Short- and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: *Circulation*, Jg. 111, H. 24, S. 3209–3216.
152. Wehrens, Xander H. T.; Lehnart, Stephan E.; Huang, Fannie; Vest, John A.; Reiken, Steven R.; Mohler, Peter J. et al. (2003): FKBP12.6 deficiency and defective calcium release channel (ryanodine receptor) function linked to exercise-induced sudden cardiac death. In: *Cell*, Jg. 113, H. 7, S. 829–840.
153. Whyte, Gregory P.; Stephens, Nigel; Senior, Roxy; Peters, Nicholas; O'Hanlon, Rory; Sharma, Sanjay (2008): Differentiation of RVOT-VT and ARVC in an elite athlete. In: *Medicine and science in sports and exercise*, Jg. 40, H. 8, S. 1357–1361.
154. Wichter, T.; Borggrefe, M.; Breithardt, G. (1998): [Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Etiology, diagnosis and therapy]. In: *Medizinische Klinik (Munich, Germany)* : 1983, Jg. 93, H. 4, S. 268–277.
155. Wichter, T.; Borggrefe, M.; Haverkamp, W.; Chen, X.; Breithardt, G. (1992): Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. In: *Circulation*, Jg. 86, H. 1, S. 29–37.
156. Wichter, T.; Hindricks, G.; Lerch, H.; Bartenstein, P.; Borggrefe, M.; Schober, O.; Breithardt, G. (1994): Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An analysis using <sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. In: *Circulation*, Jg. 89, H. 2, S. 667–683.
157. Wichter, T.; Paul, M.; Eckardt, L.; Breithardt, G. (2004): [Right ventricular arrhythmias]. In: *Der Internist*, Jg. 45, H. 10, S. 1125–1135.

158. Wichter, T.; Schäfers, M.; Rhodes, C. G.; Borggrefe, M.; Lerch, H.; Lammertsma, A. A. et al. (2000): Abnormalities of cardiac sympathetic innervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Quantitative assessment of presynaptic norepinephrine reuptake and postsynaptic beta-adrenergic receptor density with positron emission tomography. In: *Circulation*, Jg. 101, H. 13, S. 1552–1558.
159. Wichter, Thomas; Breithardt, Günter (2005): Implantable cardioverter-defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a role for genotyping in decision-making? In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 45, H. 3, S. 409–411.
160. Wichter, Thomas; Paul, Matthias; Wollmann, Christian; Acil, Tayfun; Gerdes, Petra; Ashraf, Obaidullah et al. (2004): Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. In: *Circulation*, Jg. 109, H. 12, S. 1503–1508.
161. Wichter, Thomas; Paul, Thomas Matthias; Eckardt, Lars; Gerdes, Petra; Kirchhof, Paulus; Böcker, Dirk; Breithardt, Günter (2005): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Antiarrhythmic drugs, catheter ablation, or ICD? In: *Herz*, Jg. 30, H. 2, S. 91–101.
162. Wijnmaalen, Adrianus P.; Schalij, Martin J.; Bootsma, Marianne; Kies, Philippine; Roos, Albert de; Putter, Hein et al. (2009): Patients with Scar-Related Right Ventricular Tachycardia: Determinants of Long-Term Outcome. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology*.
163. Yamada, Takumi; Muto, Masahiro; Murakami, Yoshimasa; Yoshida, Naoki; Kay, G. Neal (2007): Macroreentrant ventricular tachycardia mimicking focal ventricular tachycardia in a case with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In: *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*, Jg. 20, H. 1-2, S. 43–47.
164. Yao, Yan; Zhang, Shu; He, Ding Sheng; Zhang, Kuijun; Hua, Wei; Chu, Jianmin et al. (2007): Radiofrequency ablation of the ventricular tachycardia with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using non-contact mapping. In: *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, Jg. 30, H. 4, S. 526–533.
165. Yoerger, Danita M.; Marcus, Frank; Sherrill, Duane; Calkins, Hugh; Towbin, Jeffery A.; Zareba, Wojciech; Picard, Michael H. (2005): Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia: new insights from the multidisciplinary study of right ventricular dysplasia. In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 45, H. 6, S. 860–865.
166. Zipes, Douglas P.; Borggrefe, Martin; Buxton, Alfred E.; Chaitman, Bernard; Fromer, Martin; Camm, A. John et al. (2006): ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). In: *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 48, H. 5, S. e247-346.

167. Zipes, Douglas P.; Jalife, Jose (2004): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*: Elsevier Health Sciences.
168. Zou, Jian-Gang; Cao, Ke-Jiang; Yang, Bing; Chen, Ming-Long; Shan, Qi-Jun; Chen, Chun; Li, Wen-Qi (2005): [Application of dynamic substrate mapping in ablation of ventricular tachycardias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy]. In: *Zhonghua xin xue guan bing za zhi* [Chinese journal of cardiovascular diseases], Jg. 33, H. 2, S. 143–146.

## 7 ABBILDUNGEN UND TABELLEN

**Abbildung 1:** Präparat eines explantierten Herzens nach erfolgloser Radiofrequenzablation

**Abbildung 2:** „Dreieck der Dysplasie“

**Abbildung 3:** Interzelluläre mechanische Verbindungen (Desmosomen) der Kardiomyozyten (Basso et al. 2009)

**Abbildung 4:** Kardiales MRT mit Nachweis von fettigem Umbau im Bereich der freien Wand des rechten Ventrikels (Cine SSFP)

**Abbildung 5:** Rechtsventrikuläre Angiographie bei ARVC mit Nachweis von umschriebenen Bulging-Phänomenen apikal und inferior

**Abbildung 6:** Endomyokardbiopsie mit deutlicher myokardialer Atrophie und fibrös-fettigem Umbau (Trichrome X6, nach Basso et al. 2006)

**Abbildung 7:** Epsilon-Welle in V1 bei ARVC

**Abbildung 8:** Algorithmus zur antiarrhythmischen Therapie bei Patienten mit ARVC

**Abbildung 9:** 1-Kammer-ICD-System bei ARVC, bereits erfolgte Sondenrevision bei Sensingverlust

**Abbildung 10:** Elektrophysiologische Untersuchung bei ARVC, Stimulationskatheter im rechtsventrikulären Apex (RV), Ablationskatheter (Abl.) in RVOT

**Abbildung 11:** VT mit Linksschenkelblockmorphologie (links), sehr gute Übereinstimmung bei Pace Mapping mit gleicher CL (rechts)

**Abbildung 12:** Entrainment-Mapping-Algorithmus (nach Ellison et al. 1998)

**Abbildung 13:** Dreidimensionales elektroanatomisches Map (CARTO™) eines Patienten mit ARVC

**Abbildung 14:** Entrainment mit „concealed fusion“ bei endokardialer Stimulation (links), PPI an gleicher Katheterposition 10 ms der TCL (rechts)

**Abbildung 15:** erfolgreiche Ablationsposition mit diastolischen Signalen

**Abbildung 16:** Präzystolisches fragmentiertes Potenzial während VT, verlängerte Dauer des Multipotenzial-Elektrogramms während programmierter rechtsventrikulärer Stimulation

**Tabelle 1:** Diagnosekriterien der ARVC (nach McKenna et al. 1994)

**Tabelle 2:** Patientencharakteristik

**Tabelle 3:** Ergebnisse der Elektrogrammanalysen

## **8 DANKSAGUNG**

Herrn Prof. Dr. med. Christopher Reithmann danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die konstruktiven Anregungen und die ausgezeichnete Ausbildung in der interventionellen Elektrophysiologie. In diesem Zusammenhang möchte ich mich auch für die sehr angenehme und lehrreiche gemeinsame Zeit mit dem Team des elektrophysiologischen Labors bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Steinbeck danke ich für zahlreiche anregende fachliche Diskussionen und für eine hervorragende klinische Weiterbildungszeit in der von ihm geführten Medizinischen Klinik I des Klinikums der Universität München.

Bei meinen Eltern möchte ich für Ihre Unterstützung während des Studiums und meines bisherigen beruflichen Werdegangs herzlich bedanken.

Besonderer Dank gilt meiner Freundin Natascha, die mir in entscheidenden Situationen stets Mut zugesprochen und mich unermüdlich unterstützt hat.